

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002656

克服肿瘤缺氧增效光动力治疗的研究进展

向覃言秋, 乔 斌, 曹 进, 王志刚

(重庆医科大学附属第二医院超声科、超声分子影像重庆市重点实验室, 重庆 400010)

【摘 要】光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)因其高安全性已广泛应用于临床。PDT 过程具有高度氧依赖性,而缺氧作为实体肿瘤的特征,显著中和了 PDT 疗效,限制其在抵抗实体肿瘤上的应用。近年来,许多策略都致力于克服肿瘤缺氧这一“致命弱点”。本文综述了不同克服肿瘤缺氧的方法在增效 PDT 方面的最新进展。

【关键词】肿瘤;缺氧;光动力治疗

【中图分类号】R730.57

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-04-22

Progress in overcoming tumor hypoxia and enhancing the efficacy of photodynamic therapy

Xiang Qinyanqiu, Qiao Bin, Cao Jin, Wang Zhigang

(Department of Ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Molecular Imaging)

【Abstract】Photodynamic therapy(PDT) has been widely used in clinic due to its high safety. The PDT process is highly oxygen-dependent, however, hypoxia, as a characteristic of solid tumors, significantly neutralizes the PDT efficacy and limits its application in resisting solid tumors. In recent years, tremendous strategies have been devoted to overcoming the “fatal weakness”, tumor hypoxia. In this paper, the latest progress of overcoming tumor hypoxia in enhancing the PDT efficacy are reviewed.

【Key words】tumor; hypoxia; photodynamic therapy

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)因其系统低毒性、侵袭性小、耐药率低等优势^[1-3],已作为一种可替代化疗的非侵入性治疗方式广泛应用于各种肿瘤的治疗^[4-7]。PDT 依靠不同波长的激光辐照光敏剂(photosensitizer, PS)产生毒性活性氧(reactive oxygen species, ROS)的机制,导致肿瘤发生微血管损伤、免疫应答及诱导肿瘤细胞凋亡或坏死^[8-9]。其中,ROS 的产生是利用三重态分子氧($^3\text{O}_2$)向高活性单重态氧($^1\text{O}_2$)转化的 II 型机制。激光辐照下,光敏剂从基态转移到单重激发态,再转移到三重激发态,后者状态下的光敏剂可与周围介质反应生成 ROS,如超氧阴离子($\text{O}_2^{\cdot-}$)、羟基自由基($\text{HO}\cdot$)及单线态氧($^1\text{O}_2$)^[10-11]。II 型 PDT 机制需要大量消耗氧

气(O_2),其疗效高度依赖肿瘤内的 O_2 浓度。然而,异质性缺氧(氧分压 $< 5 \text{ mmHg}$)作为肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)基本特征之一,广泛存在于各种实体肿瘤内,显著中和了 PDT 的疗效^[12-13]。Thomlinson RH 和 Gray LH^[14]研究证实,肿瘤新生血管内氧分子弥散受限,肿瘤血管内的暂时性阻塞导致急性灌注减少等原因均可导致肿瘤缺氧环境的形成。此外,肿瘤慢性缺氧环境激活低氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIF)信号通路后可进一步加快肿瘤生长,提高肿瘤侵袭性,促使肿瘤发生进一步转移^[15-16]。因此,克服肿瘤缺氧增效 PDT 的策略成为当前的研究热点,本文就克服肿瘤缺氧的 4 种方法对当前研究做以下总结:人工红细胞;调节肿瘤微环境;降低氧气消耗;缺氧依赖的光动力疗法。

1 人工红细胞

为了提高肿瘤毛细血管氧分压(pO_2),改善肿瘤组织内的溶解氧(dissolved oxygen, DO)浓度,运送分子态 O_2 进入肿瘤组织内最为直接。然而,将游离氧气泡直接注入血液可能造成溶血等不良后果^[17]。因此,以红细胞(red blood cell, RBC)

作者简介:向覃言秋,Email:825342305@qq.com,

研究方向:超声分子影像诊断与治疗。

通信作者:王志刚,Email:wzg62942443@163.com。

基金项目:国家自然科学基金委员会生命科学部基金重点资助项目(编号:31630026);重庆市技术创新与应用发展专项重点资助项目(编号:cstc2019jcsx-dxwtBX0004)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201013.1400.014.html (2020-10-14)

/血红蛋白(hemoglobin, Hb)/全氟化碳(perfluorocarbons, PFCs)作为负氧载体,外包封脂质类/蛋白质/聚合物等生物材料的微/纳米泡成为缺氧抵抗的主要策略之一,这类微/纳米泡因能够有效携氧被称为“人工红细胞”,进一步实现 O_2 自补给。

Wang P 等^[18]利用 RBC 作为载体,报道了一种同时克服生物屏障和局部缺氧的新策略。他们将缺氧探针(hypoxia probe, HP)和光敏剂孟加拉红(rose bengal, RB)连接至上转换纳米粒(upconversion nanoparticles, UCNPs),并将功能化的 UCNPs 连接至 RBC 表面,形成 RBC 微载体。体外结果表明,980 nm 激光辐照下,非活性 HP 转化为活性状态并触发 RBC 内的 O_2 释放。由于 O_2 浓度增加,808 nm 激光辐照下, PDT 效率明显提高, U87MG 肿瘤细胞死亡率达 60%。U87MG 荷瘤小鼠体内研究表明, RBC 微载体不仅能优先结合内皮细胞,减少网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)的摄取,且在 980 nm 和 808 nm 双激光交替辐照下, RBC 微载体的 PDT 效果显著优于单 RBC 组。

Guo X 等^[19]利用 Hb 为载体,将 Hb 及光敏剂吖啶菁绿(indocyanine green, ICG)包封入脂质体,制备新型载氧光敏脂质体。体外 CT-26 结肠癌细胞的携氧研究表明,光敏脂质体在近红外激光(808 nm, 1 W/cm², 1 min)辐照下可大量释放 O_2 ,显著增强了 PDT 的光毒性。荷瘤小鼠体内研究表明,在近红外激光(808 nm, 1.5 W/cm², 3 min)辐照下肿瘤缺氧缓解明显,且静脉给予光敏脂质体后肿瘤内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 HIF-1 α 表达水平明显下调, PDT 疗效显著增强。

PFCs 作为有机氟化合物,由于分子间作用力较弱能够溶解更高浓度的 O_2 ,已作为超声造影剂在临床上广泛应用^[20]。盛丹丽等^[21]制备了 ICG 和全氟辛基溴化物(perfluorooctyl bromide, PFOB)共载的脂质纳米粒 LIP-PFOB-ICG。体外 DO 监测可见,纳米粒溶液内的 DO 浓度于 25 min 内从 3.2 mg/mL 升至 9.48 mg/mL。体外单态氧荧光探针(singlet oxygen sensor green, SOSG)研究表明,缺氧条件下同游离 ICG 或 LIP-ICG 相比, LIP-PFOB-ICG 的 1O_2 显著增加。激光(808 nm, 1 W/cm², 3 min)辐照后,缺氧条件下 MDA-MB-231 乳腺癌细胞在 PDT 和光热治疗(photothermal therapy, PTT)联合作用下,存活率降至 10%。荷瘤小鼠体内研究表明,肿瘤经激光(808 nm, 1 W/cm², 10 min)辐照后几乎完全被消除,无明显复发。

2 调节肿瘤微环境

TME 主要成分包括:①肿瘤细胞、成纤维细胞、免疫系统细胞等;②细胞外基质(extracellular matrix, ECM);③生化分子:细胞因子、黏附分子、酸碱度(pH)等。有研究表明, TME 在肿瘤侵袭及化疗抗药性等方面发挥了实质作用^[22]。因此,不同策略均致力于通过特定反应途径改变 TME 实现缺氧增效 PDT。

2.1 过氧化氢分解

过氧化氢(H_2O_2)能被有效分解为 O_2 ,肿瘤细胞的代谢异常使得肿瘤内 H_2O_2 水平明显高于正常细胞^[23],且研究证实 H_2O_2 水平的降低能有效抑制肿瘤细胞增殖^[24]。因此,利用无机或生物源性催化剂降解内源性 H_2O_2 实现肿瘤供氧成为缺氧缓解的主要策略之一。

Liu J 等^[25]以无机二氧化锰 MnO_2 作为催化剂,制备了一种新型的硫化铜 Cu_2S 纳米粒修饰的二维 MnO_2 纳米片材料。在肿瘤酸性微环境中, MnO_2 被还原为 Mn^{2+} 离子,并催化 H_2O_2 分解为 O_2 ,改善肿瘤缺氧。MCF-7 和 A549 肿瘤细胞的体外研究表明,在近红外激光(980 nm, 0.72 W/cm², 5 min)辐照下,纳米片由于良好的 PTT/PDT 协同效应,表现出显著光毒性,仅 29.68% 的细胞存活。B16 荷瘤小鼠体内研究表明,同样条件的激光辐照后,肿瘤生长被高度抑制,证明 MnO_2 分解 H_2O_2 使 PDT 产生的 1O_2 含量显著升高,从而增强了 PTT/PDT 的协同治疗效果。

Hu D 等^[26]利用生物源性过氧化氢酶(catalase, CAT)作为催化剂,将 CAT 包封进纳米金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)中, MOF 框架是由多孔沸石咪唑骨架(zeolitic imidazolate framework, ZIF)和光敏剂四磺酸酞菁铝($AlPcS_4$)组成,最外层由癌细胞膜包裹最终形成 CAT-PS-ZIF@Mem NPs。体外研究可见, HeLa 细胞同 NPs 孵育后,激光(660 nm, 30 mW/cm², 1 min)辐照下 75.6% 的细胞死亡,而同 PS-ZIF@Mem 孵育后,细胞死亡率仅 12.28%。负瘤小鼠体内研究表明,激光(660 nm, 220 mW/cm², 5 min)辐照后肿瘤生长被显著抑制,且离体肿瘤 HIF-1 α 染色结果显示,同 PS-ZIF@Mem 组相比, CAT-PS-ZIF@Mem 组明显呈低缺氧水平。

2.2 水裂解

为了解决能源环境问题,学者提出利用活性光催化剂分解水产生氢气(H_2)和 O_2 ,且植物也能够利用光催化叶绿体中的水(H_2O)合成 O_2 ^[27],因此研究者们开发了基于氧化物、氮化碳等材料作为 O_2 发生器^[28],利用光驱动的水裂解法在肿瘤部位产氧从而实现缺氧缓解的策略。

Li RQ 等^[29]通过将钌(II)配合物($Ru(bpy)_3^{2+}$)及超支化聚乙二醇臂共轭共聚物(HOP)修饰于铁掺杂的氮化碳材料($Fe-C_3N_4$)制备了一种双光子激发纳米复合材料 FCRH。双光子激光可触发 $Fe-C_3N_4$ 分解水产氧, $Ru(bpy)_3^{2+}$ 作为光敏剂产生大量单线态氧(1O_2)诱导肿瘤细胞凋亡。体外活性氧探针 DCFH-DA 和 ESR 检测均证实,在激光(800 nm, 2.7 W/cm², 5 min)辐照下, FCRH 比单独 C_3N_4 或 $Ru(bpy)_3^{2+}$ 能产生更多的 ROS。体内实验表明, 4T1 荷瘤小鼠在尾静脉给予 FCRH 和同样条件光照后, FCRH 明显抑制肿瘤生长。

2.3 降解肿瘤细胞外基质

肿瘤细胞外基质(extracellular matrix, ECM)由肿瘤细胞间质和基底膜(basement membrane, BM)共同构成,可激活细胞合成并分泌各种降解酶类,协助肿瘤细胞突破 BM 进入血液循环系统,在恶性肿瘤侵袭、转移中起重要作用^[30]。现有研

究表明,纠正异常的肿瘤 TME,降解 ECM 可增强肿瘤选择性高通透和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR),并诱导肿瘤微血管密度增加,从而克服肿瘤缺氧改善内部灌注^[31]。

Liu JJ 等^[32]率先将 Mn^{2+} 与 pH 敏感的苯并亚胺(BI linker)配位形成配位聚合物 NCPs 并包封胶原酶(collagenase, CLG)合成 CLG@NCP,最后用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)对其进行改性后制备了 CLG@NCP-PEG NPs。4T1 荷瘤小鼠体内研究可见,尾静脉第 1 次注射 CLG@NCP-PEG NPs 24 h 后,瘤内酸性 TME 促使可 CLG 释放,从而特异性降解 ECM,导致 ECM 结构疏松缺氧缓解,瘤内氧合水平定量检测观察到随时间增加瘤内缺氧水平的降低。当小鼠第 2 次接受光敏剂二氢卟吩 e6(chlorin e6, Ce6)脂质体静脉注射后,瘤内观察到增强的 EPR 效应,24 h 后给予激光(660 nm, 5 mW/cm², 60 min)辐照后,可见该组 PDT 效果较无 CLG@NCP-PEG 组显著增强。

3 降低氧气消耗

急速增殖的肿瘤细胞其高氧代谢率是造成肿瘤区域缺氧的主要原因之一^[33],因此控制肿瘤细胞的新陈代谢率、降低氧消耗的策略成为当前研究的热门。现有研究表明,与增加 O₂ 供应的方式相比,减少 O₂ 消耗是更为有效的缺氧缓解方式^[34]。

线粒体是 O₂ 消耗的主要场所。线粒体呼吸包括糖酵解(又称“瓦博格效应”和有氧呼吸)。在有氧呼吸过程中, O₂ 主要通过有氧磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)和电子运输链(electronic transport chain, ETC)消耗^[35]。因此,抑制线粒体呼吸降低氧消耗成为该方向研究的主要靶点。

Yang Z 等^[36]将光敏剂 IR780 及药物二甲双胍(metformin, MET)包封进聚己内酯-聚乙二醇(PEG-PCL)脂质体形成了 PPIM 纳米粒子(nanoparticles, NPs)。其中 MET 能直接抑制线粒体电子传递链复合物 I 的活性,从而有效抑制肿瘤细胞呼吸。体外 MKN-45P 胃癌细胞在没有引入 PPIM 时,氧含量在 24 h 内从 9.17 ppm 下降至 4.10 ppm,相较之下肿瘤细胞同 PPIM 孵育后,24 h 内氧含量从 9.07 ppm 仅下降到 7.17 ppm,表明 PPIM 能有效降低肿瘤细胞耗氧。荷瘤小鼠体内研究表明,PPIM 在 IR780 介导的 PTT 协同 MET 增效的 PDT 作用下肿瘤抑制效果明显,肿瘤体积较第 1 天增长仅 2.4 倍,相较之下 PPM 组和 PPI 组瘤体增长分别约 4.6 倍及 7.0 倍。

4 缺氧依赖的光动力疗法

PDT 作为单独抗肿瘤策略时大多不能完全消融实体瘤,且 PDT 过程大量耗氧也将进一步恶化缺氧环境从而诱导肿瘤侵袭、转移等一系列不良后果^[37]。为了解决这个难题,利用 PDT 治疗后缺氧环境恶化作为一种高度特异性的触发因素,触发肿瘤区域抗瘤药物选择性传递或活化,进一步实施全身

性抗肿瘤便成为一种极具潜力的策略。

替拉扎明(tirapazamine, TPZ)作为典型的生物还原性前体药物,可被细胞还原酶转化为自由基。正常条件下,自由基被氧化而失去细胞毒性,缺氧时可剥夺周围大分子中的氢原子成为毒性自由基诱导细胞凋亡^[38]。Yang Y 等^[39]将光敏剂 IR780 和 TPZ 包封进脂质体制备了 Lip(IR780&TPZ)NPs。体外 4T1 乳腺癌细胞和 4T1 荷瘤小鼠体内实验均表明,静脉给予 Lip(IR780&TPZ)的小鼠经激光(808 nm, 1 W/cm², 3 min)辐照后,体系在产生 ¹O₂ 发挥 PDT 的同时能有效激活 TPZ 进一步抑制肿瘤的生长。

5 应用前景及存在问题

本文就目前克服缺氧增效 PDT 的 4 种方法作了综述,主要分为 2 种途径:一是竭力提高瘤内 O₂ 含量;二是通过缺氧激活相应纳米平台协同 PDT。通过总结以上策略,相信未来该方向的研究将进一步深化。然而,现有策略大多还处于早期开发阶段,缺乏相关临床研究。在未来的研究中应注意几个关键问题:如何提高载体的 O₂ 载量,避免氧泄漏;如何提高纳米催化剂催化 H₂O₂ 或 H₂O 的反应速率;如何解决激光穿透力较浅从而进一步加强 PDT 在深部肿瘤中的应用。

参 考 文 献

- [1] Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy[J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(12): 889-905.
- [2] Celli JP, Spring BQ, Rizvi I, et al. Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization[J]. Chem Rev, 2010, 110(5): 2795-2838.
- [3] Li X, Lee S, Yoon J. Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy[J]. Chem Soc Rev, 2018, 47(4): 1174-1188.
- [4] Allison R, Moghissi K, Downie G, et al. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancer[J]. photodiagnosis photodyn ther, 2011, 8(3): 239.
- [5] Zeitouni NC, Oseroff AR, Shieh S. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers. Current review and update[J]. Mol Immunol, 2003, 39(17): 1133-1136.
- [6] Biel M. Advances in photodynamic therapy for the treatment of head and neck cancers[J]. Lasers Surg Med, 2006, 38(5): 349-355.
- [7] Banerjee SM, MacRobert AJ, Mosse CA, et al. Photodynamic therapy: inception to application in breast cancer[J]. Breast, 2017, 31: 105-113.
- [8] Li T, Yan L. Functional polymer nanocarriers for photodynamic therapy[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2018, 11(4): 133.
- [9] Hou Z, Zhang Y, Deng K, et al. UV-emitting upconversion-based TiO₂ photosensitizing nanoplateform: near-infrared light mediated in vivo photodynamic therapy via mitochondria-involved apoptosis pathway[J]. ACS Nano, 2015, 9(3): 2584-2599.

- [10] Chen J, Fan T, Xie Z, et al. Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: status and challenges[J]. *Biomaterials*, 2020, 237: 119827.
- [11] Hong EJ, Choi DG, Shim MS. Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 297–307.
- [12] Wang D, Wu H, Phua SZF, et al. Self-assembled single-atom nanozyme for enhanced photodynamic therapy treatment of tumor[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 357.
- [13] Cheng Y, Kong X, Chang Y, et al. Spatiotemporally synchronous oxygen self-supply and reactive oxygen species production on Z-scheme heterostructures for hypoxic tumor therapy[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(11): e1908109.
- [14] Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy[J]. *Br J Cancer*, 1955, 9(4): 539–549.
- [15] Wong CL, Gilkes DM, Zhang H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(39): 16369–16374.
- [16] Zhao T, Ren H, Li J, et al. LASP1 is a HIF1 α target gene critical for metastasis of pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(1): 111–119.
- [17] Khan MS, Hwang J, Lee K, et al. Oxygen-carrying micro/nanobubbles: composition, synthesis techniques and potential prospects in photo-triggered theranostics[J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2210.
- [18] Wang P, Li X, Yao C, et al. Orthogonal near-infrared upconversion co-regulated site-specific O₂ delivery and photodynamic therapy for hypoxia tumor by using red blood cell microcarriers[J]. *Biomaterials*, 2017, 125: 90–100.
- [19] Guo X, Qu J, Zhu C, et al. Synchronous delivery of oxygen and photosensitizer for alleviation of hypoxia tumor microenvironment and dramatically enhanced photodynamic therapy[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 585–599.
- [20] Cheng Y, Cheng H, Jiang C, et al. Perfluorocarbon nanoparticles enhance reactive oxygen levels and tumour growth inhibition in photodynamic therapy[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8785.
- [21] Sheng D, Liu T, Deng L, et al. Perfluorooctyl bromide & indocyanine green co-loaded nanoliposomes for enhanced multimodal imaging-guided phototherapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 2018: S0142961218301352.
- [22] Shain KH, Tao J. The B-cell receptor orchestrates environment-mediated lymphoma survival and drug resistance in B-cell malignancies[J]. *Oncogene*, 2014, 33(32): 4107–4113.
- [23] Shi L, Hu F, Duan Y, et al. Hybrid nanospheres to overcome hypoxia and intrinsic oxidative resistance for enhanced photodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2): 2183–2190.
- [24] Liu CP, Wu TH, Liu CY, et al. Self-Supplying O₂ through the catalase-like activity of gold nanoclusters for photodynamic therapy against hypoxic cancer cells[J]. *Small*, 2017, 13(26): 10.1002.
- [25] Liu J, Du P, Liu T, et al. A black phosphorus/manganese dioxide nanoplateform: oxygen self-supply monitoring, photodynamic therapy enhancement and feedback[J]. *Biomaterials*, 2019, 192: 179–188.
- [26] Hu D, Chen Z, Sheng Z, et al. A catalase-loaded hierarchical zeolite as an implantable nanocapsule for ultrasound-guided oxygen self-sufficient photodynamic therapy against pancreatic cancer[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(36): 17283–17292.
- [27] Maeda K, Teramura K, Lu D, et al. Photocatalyst releasing hydrogen from water[J]. *Nature*, 2006, 440(7082): 295.
- [28] Jafari T, Moharreri E, Amin AS, et al. Photocatalytic water splitting—the untamed dream: a review of recent advances[J]. *Molecules*, 2016, 21(7): 900.
- [29] Li RQ, Zhang C, Xie BR, et al. A two-photon excited O₂-evolving nanocomposite for efficient photodynamic therapy against hypoxic tumor[J]. *Biomaterials*, 2019, 194: 84–93.
- [30] Duffy MJ, McGowan PM, Gallagher WM. Cancer invasion and metastasis: changing views[J]. *J Pathol*, 2008, 214(3): 283–293.
- [31] Gong H, Chao Y, Xiang J, et al. Hyaluronidase to enhance nanoparticle-based photodynamic tumor therapy[J]. *Nano Letters*, 2016, 16: 2512–2521.
- [32] Liu JJ, Tian LL, Zhang R, et al. Collagenase-encapsulated pH-responsive nanoscale coordination polymers for tumor microenvironment modulation and enhanced photodynamic nanomedicine[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 43493–43502.
- [33] Moreno-Sánchez R, Marín-Hernández A, Saavedra E, et al. Who controls the ATP supply in cancer cells? Biochemistry lessons to understand cancer energy metabolism[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 50: 10–23.
- [34] Coates JT, Skwarski M, Higgins GS. Targeting tumour hypoxia: shifting focus from oxygen supply to demand[J]. *Br J Radiol*, 2018, 92(1093): 20170843.
- [35] Fan J, Kamphorst JJ, Mathew R, et al. Glutamine-driven oxidative phosphorylation is a major ATP source in transformed mammalian cells in both normoxia and hypoxia[J]. *Mol Syst Biol*, 2014, 9(1): 712–712.
- [36] Yang Z, Wang J, Liu S, et al. Defeating relapsed and refractory malignancies through a nano-enabled mitochondria-mediated respiratory inhibition and damage pathway[J]. *Biomaterials*, 2020, 229: 119580.
- [37] Wang Y, Xie Y, Li J, et al. Tumor-penetrating nanoparticles for enhanced anticancer activity of combined photodynamic and hypoxia-activated therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(2): 2227–2238.
- [38] Liu M, Wang L, Zheng X, et al. Hypoxia-triggered nanoscale metal-organic frameworks for enhanced anticancer activity[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(29): 24638–24647.
- [39] Yang Y, Yang X, Li H, et al. Near-infrared light triggered liposomes combining photodynamic and chemotherapy for synergistic breast tumor therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 173: 564–570.

(责任编辑:唐秋姗)