



丝素蛋白/金纳米棒复合水凝胶的构建及其光热性能

金小康, 姚舒婷, 邱方燊, 王 秉

(浙江理工大学材料科学与工程学院, 杭州 310018)

摘 要: 针对皮肤表面肿瘤手术切除时残留癌细胞导致肿瘤复发的医学难题, 以天然高分子丝素蛋白为基体材料, 包覆光热试剂金纳米棒(AuNR), 制备复合水凝胶, 对术后残余肿瘤细胞进行光热消融, 以防止肿瘤复发。采用辣根过氧化物酶(HRP)对丝素蛋白分子链进行交联制备丝素蛋白水凝胶(SH), 并用其负载 AuNR, 得到具有光热治疗作用的复合水凝胶; 通过紫外吸收光谱(UV)和扫描电子显微镜(SEM)等对水凝胶材料形貌及各项性能进行表征, 并以 3T3 细胞为体外模型, 对其生物相容性进行初步研究。结果表明: 合成的金纳米棒吸收峰值在 800 nm 左右, 对波长为 808 nm 的近红外激光具有良好的适配性; SH 与 AuNR@SH 水凝胶均呈现多孔蜂窝状的形貌结构, 并呈现出了良好的光热性能、力学性能和可降解性能; 在体外细胞相容性实验中, AuNR@SH 水凝胶展现出了良好的细胞相容性, 具有作为光热试剂应用的潜力。

关键词: 丝素蛋白; 金纳米棒; 光热性能; 水凝胶; 细胞相容性

中图分类号: TB34

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851 (2021) 05-0309-07

Construction and photothermal properties of composite hydrogel based on silk fibroin and gold nanorod

JIN Xiaokang, YAO Shuting, QIU Fangyi, WANG Bing

(School of Materials Science and Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: To solve the medical problem of the recurrence of tumors caused by residual cancer cells during surgical removal of tumors on the skin surface, natural polymer silk fibroin was used as the matrix material and coated with the photothermal agent gold nanorod (AuNR) to prepare composite hydrogel and conduct photothermal ablation on the residual cancer cells after the surgery to prevent the recurrence of tumor. Horse radish peroxidase (HRP) was used to cross-link the silk fibroin molecular chain to produce silk fibroin hydrogel (SH) to load AuNR and obtain composite hydrogel with a photothermal effect. Moreover, the morphologies and properties of the hydrogel were characterized by UV absorption spectrum (UV) and scanning electron microscopy (SEM), etc. Its biocompatibility was preliminarily studied, with 3T3 cells as the *in vitro* model. The results indicated that the synthesized gold nanorod had an absorption peak at about 800 nm, and good adaptability to near-infrared laser with a wavelength of 808 nm. Both SH hydrogel and AuNR @ SH hydrogel showed a porous cellular morphology, and presented excellent photothermal, mechanical, degradable properties. AuNR@SH hydrogel exhibited good cytocompatibility and had the potential to be used as a photothermal agent.

Key words: silk fibroin; gold nanorod; photothermal properties; hydrogel; cytocompatibility

收稿日期: 2020-12-22 网络出版日期: 2021-02-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(51603188); 浙江省自然科学基金项目(LQ15E030004); 浙江理工大学基本科研业务费项目(2020Q006)

作者简介: 金小康(1997-), 男, 湖北天门人, 硕士研究生, 主要从事生物医药材料方面的研究。

通信作者: 王 秉, E-mail: wbing388@163.com

0 引言

近年来,随着对各种新药和治疗手段的深入研究,癌症的治疗效果获得了很大的改善,但目前临床上仍主要通过手术、化疗和放疗来对进行肿瘤清除^[1],而这些方法都会有一定的局限性或副作用,如手术治疗创伤大、易复发,化疗也不可避免的会产生严重的毒副作用,给病人带来进一步的伤害^[2-4]。因此,进行一些新的癌症治疗手段的开发与研究是非常有必要的。

随着现代科学技术的发展,人们对癌症也有了更深层次的研究,而近年来也出现了越来越多的治疗方法,为人类研究癌症提供了更广阔的空间^[5-7]。其中纳米级别的材料因其在肿瘤治疗方面独特的优势,而被广泛研究,该类材料能通过自身的特殊性能,如光热性能、光动力性能、声动力性能等进行各类治疗^[8-9]。纳米材料还可通过负载各类抗肿瘤药物,制备出具有特定抗肿瘤功能的纳米颗粒,加上材料自身拥有的抗肿瘤性能,实现多种治疗方法相结合的联合治疗,达到高效癌症治疗的目的^[10-12]。与放化疗相比,光热治疗和光动力治疗被认为是一种非侵入性的微创治疗,被人们广泛研究,且取得了一定的治疗效果^[13-15]。相较于光动力治疗,光热治疗不会受肿瘤部位缺氧条件的影响,而往往更适用于大多数情况^[16-17]。

目前常见的光热试剂有贵金属、金属硫化物、碳基材料和吡啶菁绿等^[18-19]。其中,金纳米棒(AuNR)作为一种经典的光热试剂,因其可控的长径比、优异的光热性能、良好的可修饰性等,在抗菌、抗肿瘤等方面受到众多研究者的青睐^[20-22]。Chen等^[23]利用双重功能的抗菌肽修饰 AuNR,使其不仅可以与细菌特异性结合以检测细菌,还可通过 AuNR 自身的光热性能,利用近红外光进行照射,产生局部热效应来杀灭细菌。Zhang 等^[24]通过在金纳米棒外包覆一层二氧化硅层,制备了集光热、化疗和肿瘤成像于一身的多功能纳米材料,提高了材料的比表面积,使其具有更优的载药能力,展现出了良好的体外抗肿瘤性能。

水凝胶因其独特的三维网状结构和自身的含水性能而被广泛用于伤口敷料、药物载体或其他组织工程等方面^[25-27]。水凝胶可促进皮肤创伤部位的伤口再生和血管生成,也可用于排除伤口渗出液和气体交换,因此近年来水凝胶引起了癌症治疗领域研究者的广泛关注^[25]。水凝胶可以通过负载抗癌

药物,对肿瘤进行原位清除,还可与其组织工程作用相结合,促进伤口愈合,实现治疗与愈合的一体化^[28]。Ma 等^[28]采用 3D 打印的方法制备了以硅酸钙纳米线、海藻酸钠和低聚原花青素为主要成分的水凝胶支架,该支架材料具有可控的光热、流变学和压缩力学能力,并且还呈现出优异的生物相容性、生物活性以及抗肿瘤性能,为黑色素瘤治疗和伤口愈合提供了可能。与静脉注射药物相比,水凝胶不用经过长时间的血液循环来实现肿瘤富集,可大大延缓纳米颗粒被人体代谢速度,使得药物在局部长时间维持较高的浓度,以此提高其光热作用,达到更好的治疗效果^[29]。

近年来,丝素蛋白因其良好的生物相容性、可降解性等性能受到研究者的广泛关注。Partlow 等^[30]通过过氧化氢和辣根过氧化物酶(HRP)对丝素蛋白分子链进行交联,制备出了弹性可控的丝素蛋白水凝胶(SH)。过氧化氢首先在 HRP 的活性部位形成一个氧铁基中心和一个卟啉基阳离子自由基,得到一个激活的还原酶。随后该还原酶在酚类氧化剂存在下经历两个单电子氧化反应,恢复到基态,整个反应生成两个水分子和两个酚自由基,最后丝素蛋白分子链间的酪氨酸发生交联,形成三维网络结构,从而得到 SH^[30]。

本文将光热材料 AuNR 负载于具有良好生物相容性的丝素蛋白水凝胶(SH)中,实现光热治疗与组织工程的结合。通过对 SH 及 AuNR@SH 的形貌、力学性能、光热性能及细胞相容性等进行系统表征,为其在生物医用领域的应用提供一定的理论指导。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

氯金酸·三水化合物、硝酸银和溴化十六烷基三甲铵(国药集团化学试剂有限公司);碳酸钠、溴化锂和抗坏血酸(上海阿拉丁生化科技股份有限公司);辣根过氧化物酶和 PEG-SH(Sigma-Aldrich(上海)贸易有限公司);蛋白酶 XIV(上海麦克林生化科技有限公司);DMEM 培养基(赛默飞世尔科技(中国)有限公司);CCK8(上海碧云天生物技术有限公司)。

1.2 丝素蛋白的提取

将 4.2396 g 碳酸钠溶解于 2 L 去离子水中,配置浓度为 0.02 mol/L 的碳酸钠溶液,煮沸后向其中加入 5 g 家蚕茧,脱胶 60 min 后在去离子水中清洗 3 次,并置于 60 ℃烘箱中干燥过夜。将脱胶后的蚕丝称重后,按水浴比 1:100 加入到 9.3 mol/L 的

溴化锂溶液中,并在 60 °C 水浴下溶解 4 h,再用 3500 Da 的透析袋在去离子水中对丝素蛋白溶液进行透析,每 6 h 换水一次,在透析 3 d 后,对透析袋中的丝素蛋白溶液进行冷冻干燥,最终得到纯净的丝素蛋白。

1.3 AuNR 的制备

种子液的制备:将 0.25 mL 浓度为 4.11 mg/mL 的氯金酸加入到 10 mL 浓度为 36.45 mg/mL 溴化十六烷基三甲铵溶液中,再加入用冻水配置的 0.6 mL 浓度为 0.38 mg/mL 硼氢化钠,再进行涡流震荡 2 min 后,于 25 °C 水浴中静置 2 h。生长液的制备:在 40 mL 36.45 mg/mL 的溴化十六烷基三甲铵水溶液中依次加入 2 mL 浓度为 4.11 mg/mL 的氯金酸、0.88 mL 浓度为 0.68 mg/mL 的硝酸银溶液和 0.32 mL 浓度为 1 mol/L 的盐酸,并摇匀,后加入 0.28 mL 浓度为 12.98 mg/mL 的抗坏血酸,溶液逐渐变为无色,最后加入 0.12 mL 之前静置 2 h 后的种子液,再次搅匀,在 28 °C 水浴中反应过夜。最后离心两次(12000 r/min, 12 min),弃上清液得到 AuNR@CTAB。用 PEG-SH 对 AuNR 进行修饰,于 37 °C 恒温水浴振荡器中反应 12 h,后离心 3 次,弃上清液,得到 AuNR@PEG。

1.4 AuNR@SH 的制备

SH 的制备:HRP 与去离子水混合,配置成浓度为 1000 U/mL 的储备溶液。将 HRP 溶液按 10 U/mL 的最浓度加入丝素蛋白溶液中,随后将 10 μ L 0.165 mol/L 的双氧水加入前面丝素蛋白与 HRP 混合溶液中,在摇床上震荡 5 min,待其混合均匀后,在 37 °C 烘箱中放置 30 min,待其凝胶。

AuNR@SH 的制备:HRP 溶液加入丝素蛋白溶液后,再将不同浓度的 AuNR 溶液加入混合液中,再加入双氧水,震荡混合均匀后,在 37 °C 烘箱中放置 30 min,待其凝胶。

1.5 材料性能的表征

1.5.1 AuNR 的表征

取 20 μ L AuNR 溶液滴加在铜网上,烘干后进行透射电子显微镜(TEM, JEM-2100 型,日本 JEOL 公司)的表征,取 20 μ L AuNR 溶液用去离子水稀释至 3 mL 后,进行紫外吸收光谱(Cary 500 型,美国 Varian 公司)表征。

1.5.2 水凝胶的表征

制备的水凝胶为直径和高均为 1 cm 的圆柱体,然后将其冷冻干燥成水凝胶支架,喷金后,进行扫描电子显微镜(SEM, SU8010 型,日本日立公司)测

试,观察其横截面形貌。对丝素蛋白溶液及其与 AuNR 的混合溶液进行紫外吸收光谱表征,将成胶后的 SH 水凝胶和 AuNR@SH 水凝胶进行固体紫外透射率(UH4150 型,日本日立公司)检测。

1.5.3 弹性模量

将水凝胶制备成直径和高均为 1 cm 的圆柱体,然后用万能压缩试验机(5943 型,美国 Instron)以 1 cm/min 的速率,在室温下对含有不同浓度 AuNR 的水凝胶进行压缩测试。

1.5.4 降解性

将直径和高均为 1 cm 的水凝胶冷冻干燥成支架后,在 10 mL 10 U/mL 的蛋白酶 XIV PBS 溶液中,于室温中放置 48 h,在不同的时间点(6、12、24 h 和 48 h)将未降解的样品取出,烘干并称重,每组 3 个平行样,降解率计算公式如下:

$$D/\% = (M_0 - M_1)/M_0 \times 100 \quad (1)$$

其中: D 为 SH 的降解率, M_0 为样品的初始重量,g; M_1 为干燥后样品的重量,g。

1.5.5 光热性能

将含有不同浓度 AuNR 的水凝胶制备成 96 孔板大小,高 2 mm,然后将其置入 96 孔板中,加入 30 μ L 去离子水,在 808 nm 近红外激光器下,以不同功率(0.5、1.0 W/cm² 和 1.5 W/cm²)对水凝胶进行照射,通过温度探测器对不同的样品光热转换性能进行测试,每 10 s 记录一次温度。

1.5.6 细胞培养

小鼠成纤维细胞(3T3)购于中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库,用含有 10% 胎牛血清和 1% 双抗的高糖培养基,在 37 °C、5% CO₂ 的环境下对细胞进行培养。

1.5.7 细胞相容性

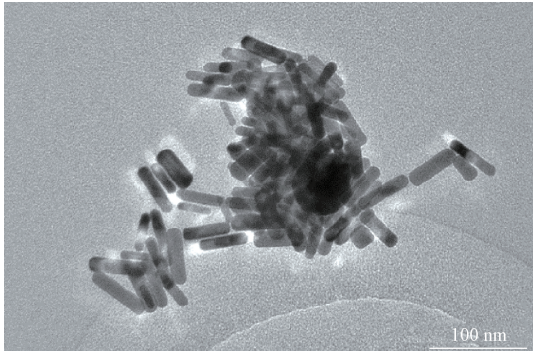
将水凝胶制备成 96 孔板大小,高 2 mm 后。再将 200 μ L 10000/孔的 3T3 细胞种于 96 孔板中并培养过夜。待细胞完全贴壁后,用 200 μ L 新的培养液替换掉孔板中的培养液,将制备好的载有不同浓度 AuNR 的水凝胶加入孔板中,并继续培养 24 h,再向每孔加入 20 μ L CCK8 后再培养 2 h 后,检测其在酶标仪(PT-3502G 型,北京普天新桥技术有限公司)中 450 nm 处的吸收情况。

2 结果与讨论

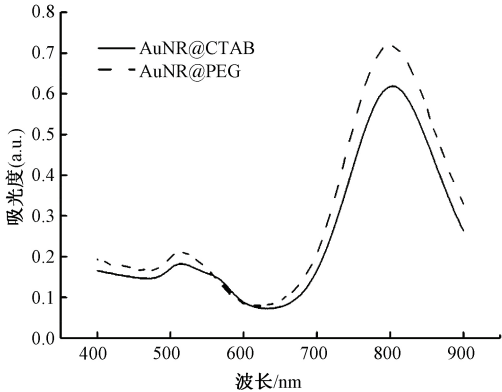
2.1 AuNR 的表征

对 AuNR 的形貌进行了 TEM 表征,AuNR 长径比约为 4:1,表现出明显的纳米级的棒状形貌(图

1(a))。利用紫外可见分光光度计对 PEG 修饰前后 AuNR 的紫外吸收曲线进行了测试,结果如图 1(b)所示,图 1(b)显示:制备的得到的 AuNR 在 800 nm 处出现了较强的吸收峰,其与 808 nm 的近红外激光器对应,说明该材料具有良好的光热潜力;通过配体交换进行 PEG-SH 修饰后,AuNR 的紫外吸收峰与修饰前相比并没有明显的差别,均在 800 nm 左右出现了最高吸收峰,且其吸收曲线并没有明显改变,证明 PEG 的修饰对其光热性能并没有产生影响。



(a) AuNR的透射电镜照片



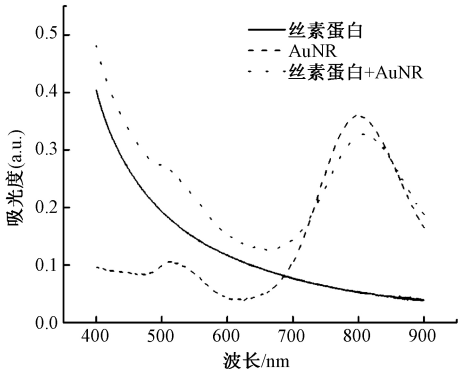
(b) AuNR的紫外可见吸收光谱

图 1 AuNR 的表征

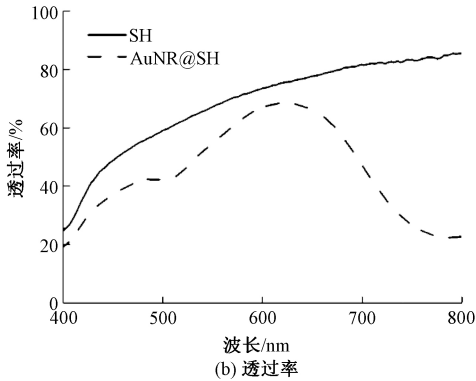
2.2 水凝胶的紫外光谱表征

对丝素蛋白溶液、AuNR 和其混合液的紫外吸收进行了测试,纯的丝素蛋白溶液并未显示出紫外吸收峰,而在加入了 AuNR 后,其在 800 nm 和 520 nm 处出现了 AuNR 的特征峰,AuNR 混入丝素蛋白溶液中后并不会影响其自身的紫外特征峰(图 2(a))。SH 水凝胶和 AuNR@SH 水凝胶在不同波长的固体透过率如图 2(b)所示,图 2(b)显示:SH 水凝胶在 800 nm 的透过率约为 100%,而 AuNR@SH 水凝胶则在此处出现了明显的吸收,表明 AuNR 被成功负载在了 SH 中,且包覆后并未影响其吸收峰;水凝胶对 AuNR 的包覆并未对其产生负面影响,说明 AuNR@SH 水凝胶保持了

AuNR 优异的光热性能,具有潜在的光热治疗应用前景。



(a) 紫外可见吸收光谱



(b) 透过率

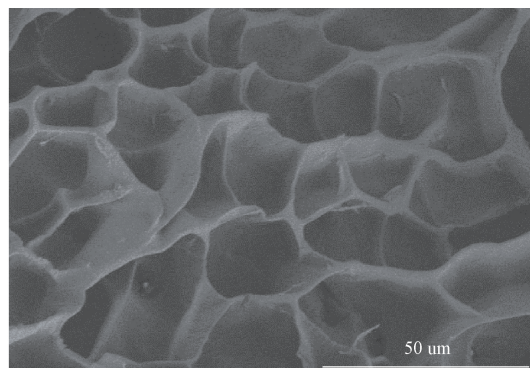
图 2 丝素蛋白与 AuNR 溶液的紫外可见吸收光谱及 SH 和 AuNR@SH 的透过率

2.3 水凝胶的扫描电子显微镜

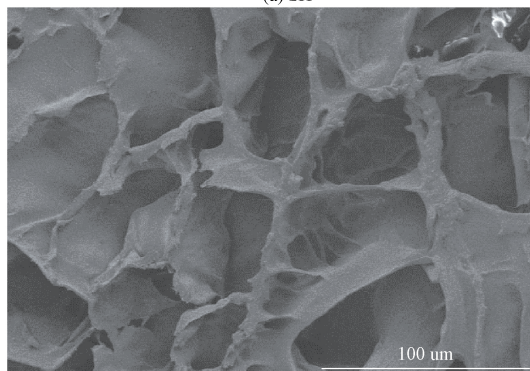
对水凝胶的形貌进行了 SEM 表征,结果如图 3 所示。由图 3 可知,水凝胶展现出了三维网状结构,且孔径均匀。上述性能使其在体内应用时,有利于气体交换和营养输送,且 AuNR 的加入对其三维网状结构并无明显破坏,不会对水凝胶的各项功能造成影响。

2.4 水凝胶的弹性模量

将载有不同浓度 AuNR 的 AuNR@SH 进行压缩测试,其结果如图 4 所示。图 4 表明,在 0~50 $\mu\text{g/mL}$ 的 AuNR 浓度范围内,AuNR@SH 水凝胶的弹性模量未发生明显变化,这说明在低浓度下,AuNR 的加入对水凝胶的成胶性能及力学性能影响较小。而当 AuNR 浓度达到 100 $\mu\text{g/mL}$ 时,水凝胶的弹性模量有了一定的下降,其原因可能是 AuNR 加入后,被水凝胶壁包覆,而带负电的 AuNR 会与丝素蛋白分子链上带负电的羧基等官能团产生静电排斥,从而在水凝胶中产生了大量空隙,在进行压缩测试时这些孔隙坍塌,从而导致水凝胶的模量下降,而 AuNR 浓度较低时,其对水凝胶结构的影响不足以使其力学性能下降。



(a) SH



(b) AuNR@SH

图 3 水凝胶的扫描电子显微镜图

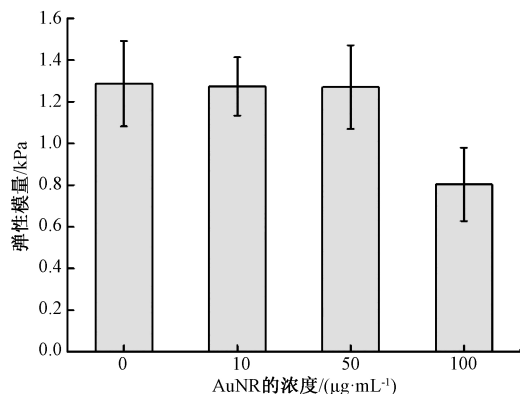


图 4 SH 和 AuNR@SH 的弹性模量图

2.5 SH 的可降解性

通过测量冻干支架在蛋白酶 XIV 中的残余质量,来表征其降解率,结果如图 5 所示。图 5 表明,在蛋白酶 XIV 的作用下,丝素蛋白支架表现出了良好的可降解性,在 6 h 时以降解至 40%,48 h 后已基本上降解完全,说明水凝胶可以作为填充物在体内应用,在体内能被人体自身降解,植入后无需再次取出。

2.6 水凝胶的光热性能

通过激光照射后溶液中温度变化(ΔT)来反映水凝胶光热转化性能。对载有 0、10、50 $\mu\text{g/mL}$ 和 100 $\mu\text{g/mL}$ AuNR 的 4 种 AuNR@SH 水凝胶进行光照,结果如图 6 所示。图 6 显示:在 1 W/cm^2 的功率下,随着 AuNR 浓度的上升,水凝胶温度升高

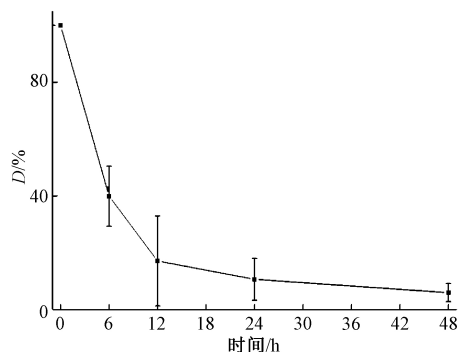
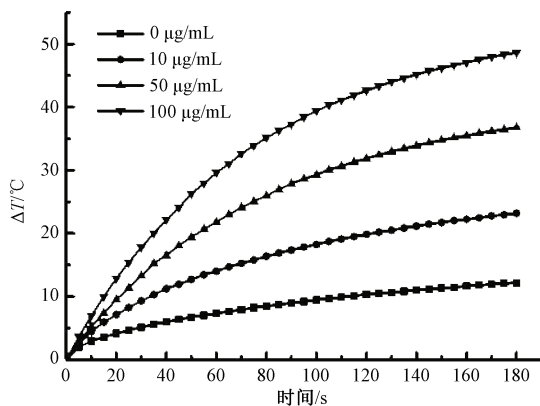
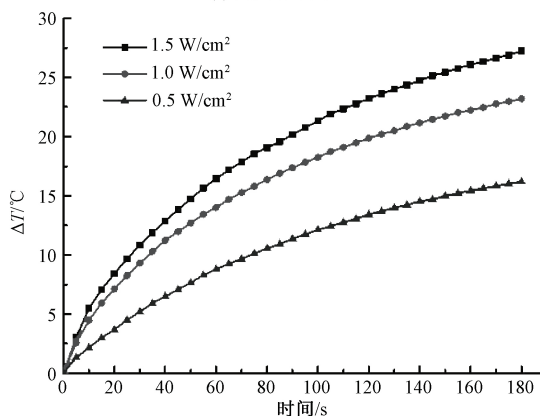


图 5 SH 在 10 U/mL 的蛋白酶 XIV PBS 溶液中的降解率的程度也相应增加,水凝胶温度的上升速率与负载的 AuNR 浓度成正相关性;SH 水凝胶在光照后,温度仅上升了 10 $^{\circ}\text{C}$ 左右,说明其本身并不具有光热性能,负载 50 $\mu\text{g/mL}$ AuNR 的 AuNR@SH 水凝胶在光照 3 min 后可升温 37 $^{\circ}\text{C}$ 左右,人体温度约为 37 $^{\circ}\text{C}$,且一般认为在肿瘤部位,当温度达到 45 $^{\circ}\text{C}$ 时就能对癌细胞进行不可逆的消融作用,因此可以通过调节对 AuNR@SH 水凝胶的光照时间和功率密度,来控制局部温度,以达到清除肿瘤,同时又不影响正常组织的作用。以上结果表明,AuNR@SH 水凝胶对近红外激光具有一定的功率依赖性,即随着近红外光功率的增加,AuNR@SH 水凝胶的温度上升得更快,其最终能达到的温度也更高。

(a) 光照功率为 1 W/cm^2 (b) 10 $\mu\text{g/mL}$ AuNR

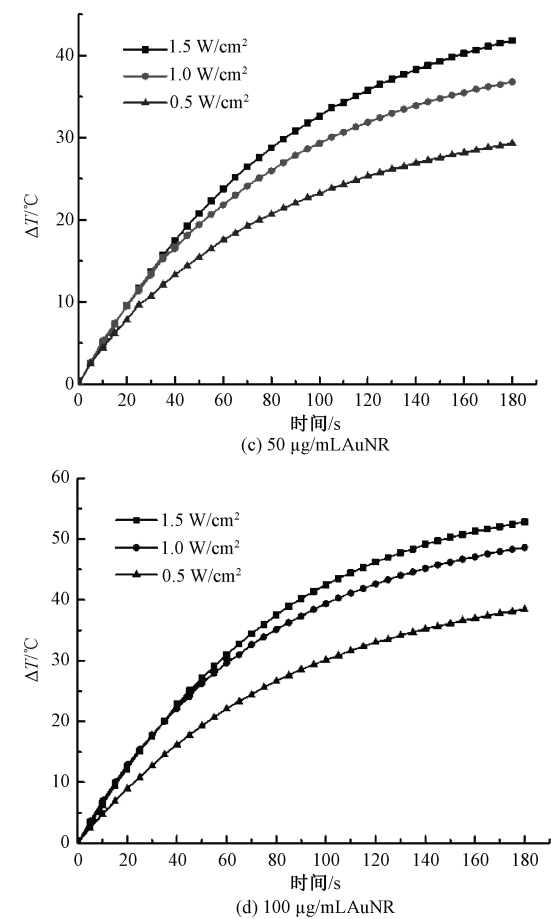


图6 SH和AuNR@SH的光热性能

2.7 水凝胶细胞相容性

3T3细胞与不同的水凝胶共培养24 h后,SH水凝胶组的细胞存活率在80%以上,因此SH水凝胶本身具有良好的细胞相容性;而在负载了不同浓度的AuNR后,AuNR浓度达到100 µg/mL,AuNR@SH水凝胶仍不会对细胞造成明显的毒副作用(图7),这为其在人体内应用提供了一定的理论基础。

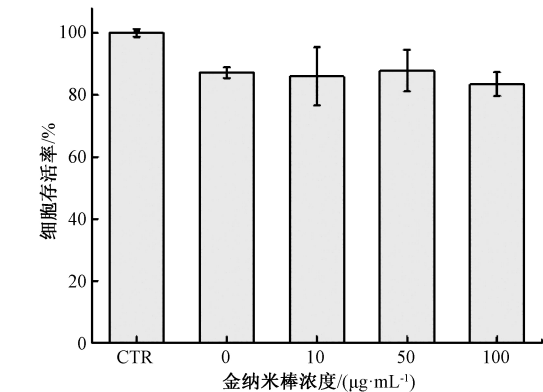


图7 SH和AuNR@SH的细胞相容性

3 结论

本文将光热试剂 AuNR 与天然高分子丝素蛋白结合,通过辣根过氧化物酶和双氧水对丝素蛋白分子链进行交联,得到的 AuNR@SH 水凝胶,主要结果如下:

a) 水凝胶的紫外光谱及透过率曲线均在 800 nm处出现了 AuNR 的特征吸收峰,证明 AuNR 成功被 SH 负载,此外,该水凝胶还展现出了良好的机械性能。

b) 在 1 W/cm² 的近红外激光照射下,AuNR@SH 水凝胶温度可以升高 37 ℃左右,具有良好的光热性能;该水凝胶在体外表现出了良好的可降解性能,能在 48 h 内基本降解完全,可作为体内填充材料,无需将材料再次取出。

c) 在体外的细胞相容性实验中,水凝胶也未对细胞造成明显的毒副作用,为其在生物医药材料领域的应用提供了一定的依据。

参考文献:

[1] Rafiei P, Haddadi A. Docetaxel-loaded PLGA and PLGA-PEG nanoparticles for intravenous application; Pharmacokinetics and biodistribution profile [J]. International Journal of Nanomedicine, 2017, 12(1): 935-947.

[2] Deshpande T, Blanchard P, Wang L, et al. Radiation-related alterations of taste function in patients with head and neck cancer: A systematic review [J]. Current Treatment Options in Oncology, 2018, 19(12): 72.

[3] Teurneau H, Engellau J, Ghanei I, et al. High recurrence rate of myxofibrosarcoma: The effect of radiotherapy is not clear [J]. Sarcoma, 2019, 2019(10): 1-8.

[4] Crichton M, Marshall S, Marx W, et al. Efficacy of ginger (Zingiber officinale) in ameliorating chemotherapy-induced nausea and vomiting and chemotherapy-related outcomes: A systematic review update and meta-analysis [J]. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2019, 119(12): 2055-2068.

[5] Yue W, Chen L, Yu L, Zhou B, et al. Checkpoint blockade and nanosonosensitizer-augmented noninvasive sonodynamic therapy combination reduces tumour growth and metastases in mice [J]. Nature Communication, 2019, 10(1): 2025-2040.

- [6] Hadi M M, Nesbitt H, Masood H, et al. Investigating the performance of a novel pH and cathepsin B sensitive, stimulus-responsive nanoparticle for optimised sonodynamic therapy in prostate cancer [J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 329(1): 76-86.
- [7] 谭妍迪, 赵云, 刘朝奇, 等. 光声动力疗法在妇科恶性肿瘤中的应用进展[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(9): 1388-1391.
- [8] Chen S, Lei Q, Qiu W X, et al. Mitochondria-targeting "Nanoheater" for enhanced photothermal/chemotherapy [J]. *Biomaterials*, 2017(12), 117: 92-104.
- [9] Goncalves D P N, Park D M, Schmidt T L, et al. Modular peptide-functionalized gold nanorods for effective glioblastoma multicellular tumor spheroid targeting [J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6(5): 1140-1146.
- [10] 龚伶俐, 刘含, 陆爽, 等. 近红外光促脂质体释药及光热治疗[J]. *三峡大学学报*, 2020, 42(6): 107-112.
- [11] Liao Y T, Liu C H, Chin Y, et al. Biocompatible and multifunctional gold nanorods for effective photothermal therapy of oral squamous cell carcinoma [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, 7(28): 4451-4460.
- [12] Liang J, Huang Q, Hua C, et al. Ph-responsive nanoparticles loaded with graphene quantum dots and doxorubicin for intracellular drug delivery and efficient cancer therapy [J]. *ChemistrySelect*, 2019, 4(20): 6004-6012.
- [13] Liang J, Chen B, Hu J, et al. PH and thermal dual-responsive graphene oxide nanocomplexes for targeted drug delivery and photothermal-chemo/photodynamic synergetic therapy [J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2019, 2(12): 5859-5871.
- [14] Ma Z F, Zhang M C, Jia X D, et al. Fe(III)-doped two-dimensional C₃N₄ nanofusiform: A new O₂-evolving and mitochondria-targeting photodynamic agent for MRI and enhanced antitumor therapy [J]. *Small*, 2016, 12(39): 5477-5487.
- [15] Lv W, Zhang Z, Zhang K Y, et al. A mitochondria-targeted photosensitizer showing improved photodynamic therapy effects under hypoxia [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55(34): 9947-9951.
- [16] 王欢欢, 李炜, 付之光, 等. 纳米吡啶菁绿酶响应水凝胶的合成及体外抗肿瘤实验研究 [J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2020, 18(3): 129-135.
- [17] 梁颖, 许源. 氧化石墨烯纳米载体在胶质瘤治疗中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(7): 51-54.
- [18] 谢萌, 杨眉, 杨娜, 等. 磁性二硫化钨的层层自组装修饰: 光热-化疗协同抗肿瘤[J]. *江苏大学学报*, 2020, 30(3): 185-191.
- [19] 李娜, 游剑. 载血卟啉单甲醚中空金纳米球的光热光动力联合抗肿瘤研究[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(21): 2617-2624.
- [20] Ke L, Zhang C, Liao X, et al. Mitochondria-targeted Ir @ AuNRs as bifunctional therapeutic agents for hypoxia imaging and photothermal therapy [J]. *Chemical Communications*, 2019, 55(69): 10273-10276.
- [21] Chuang Y C, Lin C J, Lo S F, et al. Dual functional AuNRs @ MnMEIOs nanoclusters for magnetic resonance imaging and photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(16): 4678-4687.
- [22] 杨玉东, 刘公召, 李冬至, 等. 金纳米棒: 性能、制备、修饰、生物成像技术及应用[J]. *科学通报*, 2015, 60(9): 817-829.
- [23] Chen Q, Zhang L, Feng Y, et al. Dual-functional peptide conjugated gold nanorods for the detection and photothermal ablation of pathogenic bacteria [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(46): 7643-7651.
- [24] Zhang Z, Wang L, Wang J, et al. Mesoporous silica-coated gold nanorods as a light-mediated multifunctional theranostic platform for cancer treatment [J]. *Advanced Materials*, 2012, 24(11): 1418-1423.
- [25] Shao J, Ruan C, Xie H, et al. Black-phosphorus-incorporated hydrogel as a sprayable and biodegradable photothermal platform for postsurgical treatment of cancer [J]. *Advanced Science*, 2018, 5(5): 1700848.
- [26] Xu M L, Guan L Y, Li S K, et al. Stable gold graphitic nanocapsule doped hydrogels for efficient photothermal antibacterial applications [J]. *Chemical Communications*, 2019, 55(37): 5359-5362.
- [27] Ribeiro V P, Pina S, Costa J B, et al. Enzymatically cross-linked silk fibroin-based hierarchical scaffolds for osteochondral regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(4): 3781-3799.
- [28] Ma H, Zhou Q, Chang J, et al. Grape seed-inspired smart hydrogel scaffolds for melanoma therapy and wound healing [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4): 4302-4311.
- [29] Li L, Wang C, Huang Q, et al. A degradable hydrogel formed by dendrimer-encapsulated platinum nanoparticles and oxidized dextran for repeated photothermal cancer therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(16): 2474-2480.
- [30] Partlow B, Hanna C, Rnjak-Kovacina J, et al. Highly tunable elastomeric silk biomaterials [J]. *Advanced Functional materials*, 2014, 24(29): 4615-4624.