

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.005

用于可视化光治疗的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒的制备研究*刘 玲 张晶晶 张 娟 杨惠桐 韩晚军 柯亨特[△]

(苏州大学药学院 江苏 苏州 215123)

摘要 目的:本研究旨在制备用于肿瘤可视化光治疗的多功能 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 核壳型纳米粒,在磁共振成像的引导下,使用近红外光定点辐照,实现局部光热消融治疗。**方法:**(1)采用高温热解法制备油胺稳定的 Mn_3O_4 纳米粒,在其表面构建 CuS 壳层,并进行聚乙二醇修饰,得到分散于水相中的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 核壳型纳米粒。(2)通过透射电镜、紫外可见近红外吸收光谱等方法对该纳米粒进行理化性质表征,并研究其体外磁共振成像、光热升温等性能。**结果:**制备的水相分散的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒,粒径均一且分散性较好,形态为近圆形,粒径为 $9.30\pm 2.29\text{ nm}$;紫外可见近红外吸收光谱图表明 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒在近红外区有较强吸收,最大吸收峰位于 $1100\sim 1200\text{ nm}$ 范围;磁共振成像分析结果可计算出 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒的纵向弛豫率 r_1 为 $1.662\text{ mM}^{-1}\text{ s}^{-1}$,表明其具有较好的磁共振增强造影效果;光热升温曲线显示 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒可在 785 nm 近红外激光下升温至 $73.5\text{ }^\circ\text{C}$,具备较好的光热治疗潜力。**结论:**本文成功制备出水相分散的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 核壳型纳米粒,具有良好的磁共振造影成像性能和光热升温效应,有望应用于磁共振成像引导下的肿瘤可视化光治疗。

关键词:可视化光治疗;核壳型纳米粒;磁共振成像

中图分类号:R730.5;Q63;Q68 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)21-4025-05

Studies on the Preparation of $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ Core-Shell Nanoparticles for Imaging Guided Phototherapy*LIU Ling, ZHANG Jing-jing, ZHANG Juan, YANG Hui-tong, HAN Wan-jun, KE Heng-te[△]

(College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215123, China)

ABSTRACT Objective: Multifunctional $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ core-shell nanoparticles were designed and prepared for imaging guided phototherapy of tumor, in order to achieve localized tumor photoablation with near infrared irradiation under the guidance of contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI). **Methods:** (1) Oleylamine-stabilized Mn_3O_4 nanoparticles were synthesized using thermal decomposition method, followed by surface coating of CuS nanoshell and PEGylation, resulting in water-soluble $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ core-shell nanoparticles. (2) Transmission electron microscope (TEM) morphology, UV-vis-NIR absorption spectra, size distribution and other physical-chemical properties of $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ core-shell nanoparticles were evaluated, as well as its performance in MRI contrast enhanced and photo-induced hyperthermia. **Results:** $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ core-shell nanoparticles had uniform spherical morphology with average size of $9.30\pm 2.29\text{ nm}$, and UV-vis-NIR absorption spectra showed their obvious and strong absorption in the near infrared region with peak absorbance at the range of $1100\sim 1200\text{ nm}$; The longitudinal relaxation rate (r_1) of $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ nanoparticles was calculated to be $1.662\text{ mM}^{-1}\text{ s}^{-1}$, indicating the potential to act as a T1 MRI contrast agent; The temperature of $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ nanoparticle suspension can be heated up to $73.5\text{ }^\circ\text{C}$ with 785 nm near infrared laser irradiation, showing great capability to achieve photo-induced hyperthermia. **Conclusions:** Water-soluble $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ core-shell nanoparticles were successfully fabricated with preferable MRI contrast enhancement and great photothermal effect, which could be applied for MRI guided phototherapy of tumor.

Key words: Imaging guided phototherapy; Core-shell nanoparticles; Magnetic resonance imaging

Chinese Library Classification(CLC): R730.5; Q63; Q68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4025-05

前言

光热治疗(photothermal therapy, PTT)作为新型的肿瘤治疗方法,因其高效低毒的特点受到了大量关注。它使用光热转换材料将近红外光能转变为热,致使肿瘤组织局部升温,从而诱发肿瘤细胞凋亡或坏死,实现高效治疗^[1-3]。为实现最佳疗效,

治疗前一般还需测定肿瘤的定位、大小,并确保光热转换材料在病灶部位的有效蓄积,以及对治疗过程的监测和疗效的评价等。因此,通过医学影像手段进行光热治疗的引导和辅助,可实现肿瘤的高效诊疗。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是临床常用来指引和辅佐肿瘤治疗的一种医学影像技术,能够提供高软组织对比度的组织结构图像,并非侵入性地

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81871480);江苏省大学生创新创业训练计划项目(201910285136Y)

作者简介:刘玲,女,硕士研究生, E-mail: 862398903@qq.com

[△] 通讯作者:柯亨特,男,硕士生导师,副教授,主要研究方向:纳米医学, E-mail: hunt_ke@126.com

(收稿日期:2020-02-28 接受日期:2020-03-24)

获取生物功能信息,同时对治疗进行监测^[4-10]。当前已开发出多种多功能治疗性纳米颗粒,通过共同装载或化学结合的方式将诊断和治疗成分整合到一起,来实现有效的癌症成像和同步治疗^[11-13]。然而,这些纳米粒子通常还存在若干问题,例如复杂的组成和构造,成像剂和治疗剂之间的药代动力学不一致。因此,开发一种简便而合理的方法来合成用于高效癌症治疗的高性能纳米粒子仍然是一个重大挑战。本研究将磁共振造影剂氧化锰与光热转换材料硫化铜结合,通过纳米制备技术设计并得到同时具有磁共振成像和光热治疗功能的多功能复合纳米粒,可用于MRI可视化指导下的光热治疗。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

油胺购自上海晶纯生化科技股份有限公司;乙酰丙酮锰(II)、乙酰丙酮铜(II)、硫粉购自北京百灵威科技有限公司;三氯甲烷、正己烷、硫化钠($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$)购自上海凌峰化学试剂有限公司;巯基聚乙二醇(mPEG-SH, MW 5000)购自上海炎怡生物科技有限公司;牛血清白蛋白购自沃凯生物医药公司。透射电镜(美国FEI, Tecnai G2);紫外可见近红外分光光度计(安捷伦科技有限公司, Cary 5000);高速冷冻离心机(日本日立, CR21);785 nm 激光器(长春飞秒科技有限公司);980 nm 激光器(长春飞秒科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 Mn_3O_4 纳米粒的制备 采用高温热解法制备 Mn_3O_4 纳米粒^[14]。具体操作过程如下:首先将加热槽加热升温至 162°C ,称取油胺 11.97 g、乙酰丙酮锰 0.45 g 于干燥的三颈瓶中超声混匀;在氮气保护的密闭条件下,温度保持在 162°C ,以 1000 r/min 搅拌反应 11 小时后液体变为深褐色;将样品冷却至室温,以 14000 r/min 超速离心 20 分钟,弃去上层液体,褐色沉淀用无水乙醇洗涤 2~3 遍,得纯净 Mn_3O_4 纳米粒,分散在 5 mL 正己烷中, 4°C 保存。

1.2.2 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 核壳型纳米粒的制备 将油浴升至 70°C ,称取 32 mg 硫粉置于 100 mL 圆底烧瓶中,加入 3 mL 油胺,混匀;取一定量的 Mn_3O_4 纳米粒,分散在 10 mL 环己烷中,加入烧瓶, 70°C 油浴条件下,保持温度搅拌(600 r/min)反应 10 分钟;加入含乙酰丙酮铜 130.9 mg 的三氯甲烷(4 mL)油胺(1 mL)混合溶液,保持 70°C 继续搅拌反应 30 分钟,溶液变为深绿色;冷却至室温,以 14000 r/min 超速离心 20 分钟,弃去上层液体,深绿色沉淀用无水乙醇离心洗涤 2~3 遍,分散在 10 mL 正己烷中, 4°C 保存。

1.2.3 聚乙二醇表面修饰 量取 1 mL 的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 悬液, 15 mL 的甲苯于 100 mL 烧瓶中搅拌混匀;分别称取 10、15 和 20 mg 的 mPEG-SH 溶于 1 mL 甲苯后加入烧瓶中,室温条件下搅拌反应 15 分钟,再加入 10 mL 去离子水,继续搅拌 5 分钟使产物完全转移至水相中,静置待其分层,尽量吸去上层并旋蒸除去甲苯,余少量液体;加 10 mL 去离子水超声溶解,2000 r/min 离心 10 分钟后取上清, 4°C 保存。

1.2.4 理化性质表征 采用透射电镜进行纳米粒形态表征,并计算平均粒径;通过紫外可见近红外分光光度计进行吸收光谱表征;配制不同浓度的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒溶液,测定其 T1 加权的磁共振增强图像,并计算其纵向弛豫率;配制不同浓度的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒溶液,分别采用 785 nm (2.5 W/cm^2)、980 nm (1.5 W/cm^2) 激光器照射 5 分钟,测定其升温曲线。

2 结果与讨论

2.1 制备过程

首先以乙酰丙酮锰为原料采用高温热解法制备油胺稳定的 Mn_3O_4 纳米粒,然后加入乙酰丙酮铜与硫粉在 Mn_3O_4 纳米粒表面包覆 CuS 壳层,制得油相 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 核壳型纳米粒,最后用 mPEG-SH 对油相纳米粒进行修饰,通过配体交换的方法得到水溶性 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 核壳型纳米粒(图 1)。

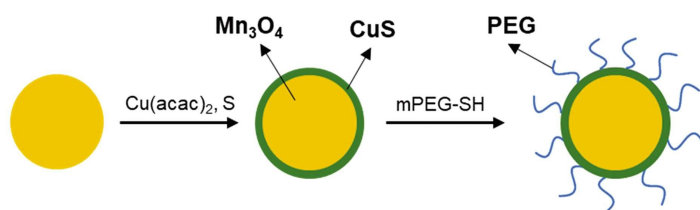


图 1 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 核壳型纳米粒制备示意图

Fig.1 Schematic illustration for preparation of $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ core-shell nanoparticles

2.2 理化性质表征

通过紫外可见近红外吸收光谱图(图 2)可发现,油胺稳定的 Mn_3O_4 纳米粒在近红外区 700~1200 nm 波长范围内吸收很低;将其表面包覆 CuS 壳层并进行聚乙二醇修饰后,进入水相的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒在此近红外区的波长范围内有较强吸收,吸收峰在 1100 nm 左右,且与单独制备的对照组 CuS 纳米粒的吸收峰基本一致。这说明 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 复合纳米粒的成功制备,也表明 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒可在近红外光照下实现较强的光热效应。

透射电镜图显示,高温热解法制备的 Mn_3O_4 纳米粒的粒径

均一,对粒径大小进行统计计算,其平均粒径为 $7.89 \pm 2.30 \text{ nm}$,且分散性好,形状普遍为球形(图 3-a)。制备得到的核壳型 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒呈球形结构,平均粒径为 $10.30 \pm 2.34 \text{ nm}$,分散性良好(图 3-b),经过聚乙二醇 mPEG-SH 修饰后的纳米粒,通过透射电镜照片统计出其平均粒径为 $9.30 \pm 2.29 \text{ nm}$ (图 3-c),具有较好的均一性。

2.3 磁共振造影性能表征

为表征 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒的磁共振造影性能,我们将其配制成锰浓度为 2.0, 1.0, 0.5, 0.25, 0.125 mM 的一系列溶液,放在 2 mL 离心管中,置于 1.5T 磁共振成像仪中进行 T1 加权的

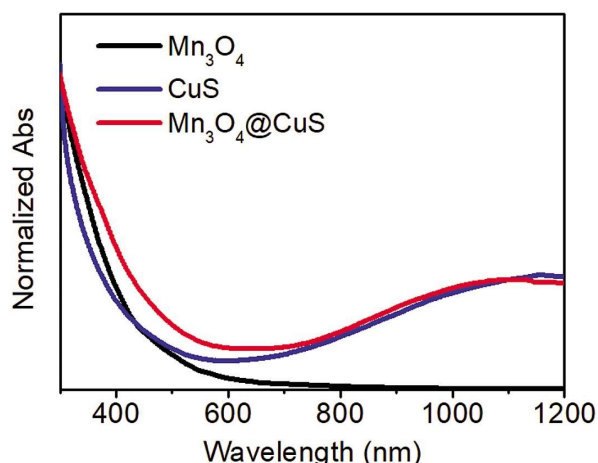


图2 Mn_3O_4 、 CuS 、 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒紫外可见近红外吸收光谱
Fig.2 UV-vis-NIR absorption spectra of Mn_3O_4 , CuS , and $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ nanoparticles

体外磁共振成像检测。成像结果如图 4-a, 可发现随着锰浓度逐渐升高(从下至上), 纳米粒溶液的截面图像逐渐变亮, 表明纳米粒的 T1 造影信号强度随浓度升高而逐渐增强, 表现出较高的浓度依赖效应。通过不同浓度纳米粒的弛豫时间倒数与 Mn 浓度之间的关系进行线性拟合, 可计算得到 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒的 r_1 (即纵向弛豫率) 为 $1.662 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$, 表明该复合纳米粒具有较好的磁共振增强造影效果(图 4-b)。

2.4 光热性能表征

生物组织存在一个“光学窗口”, 它对可见-近红外波段(600-1000 nm)的光的吸收很少, 而在近红外区域(700~900 nm), 组织的散射、吸收和自发荧光背景都较低, 因此近红外光在生物组织内穿透深度较深, 光致组织损伤较小, 光热治疗的效率更高^[15]。由于水对 1100 nm 的红外光有较大吸收, 会导致组织在长时间光辐射下急速升温产生热损伤^[16], 因此选用 785 nm 和 980 nm 的激光器进行 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒的光热效应研究。我们配制一系列 Cu 浓度为 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0 mM 的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒溶液, 以去离子水为空白对照, 每个样品取 500 μL , 分别使用 785 nm 和 980 nm 波长激光器照射, 每隔 30 秒记录一次数据, 共测试 5 分钟。光热升温结果显示, 纳米粒的升温效果随着 Cu 浓度的升高而逐渐变好, 当 Cu 浓度为 2.0 mM 时温度分别升高了 46.5°C 和 67.7°C (相较于室温 27°C , 可分别升高至 73.5°C 和 94.6°C), 光热升温效果明显, 且具有明显的浓度依赖性(图 5)。以空白水溶液为对照, 785 nm 激光照射对纯水基本没有升温效果(2.1°C), 而 980 nm 激光可在 5 分钟内将空白对照的水升温超过 26°C , 表明水对 980 nm 波长的激光吸收较大, 对 785 nm 波长的激光吸收很少, 说明 785 nm 波长的激光更有潜力应用于光热治疗。

3 讨论

本研究将磁共振造影剂氧化锰与光热转换材料硫化铜结合, 得到同时具有磁共振成像和光热治疗功能的多功能复合纳米粒, 用于 MRI 可视化指导下的光热治疗。磁共振造影剂通过

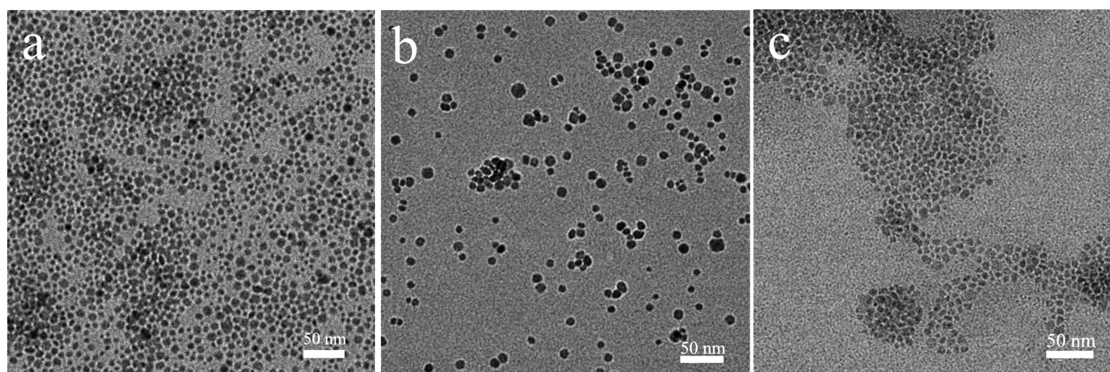


图3 (a) Mn_3O_4 、(b) $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 、(c) PEG 修饰的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒的透射电镜图
Fig.3 TEM images of (a) Mn_3O_4 , (b) CuS , and (c) $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ nanoparticles

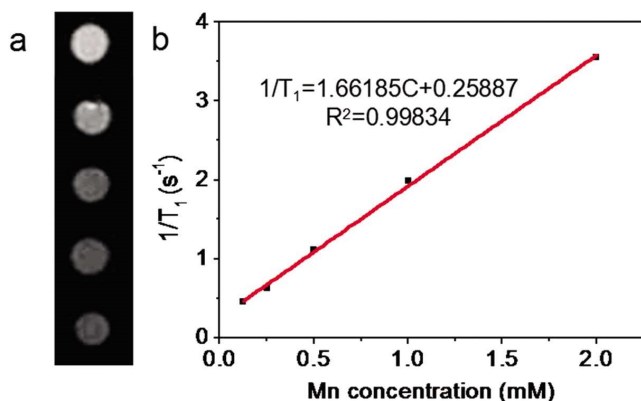


图4 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒的(a)体外磁共振成像图及(b) r_1 计算
Fig.4 (a) In vitro MRI contrast enhanced images and (b) r_1 calculation of $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ nanoparticles

改变生物体局部组织水中氢质子弛豫率(氢核以非辐射的方式由高能态转变到低能态), 与邻近区域产生对比, 从而达到造影增强的目的^[17]。MRI 造影剂可分成顺磁性 T1 造影剂和超顺磁性 T2 造影剂两种。T2 造影剂已经得到了大量研究, 其中超顺磁氧化铁纳米粒使用最广泛, 并且部分 T2 造影剂的临床应用已得到美国食品药品监督管理局(FDA)的批准。然而这些磁性纳米粒造影剂存在信号衰减效应, 高磁化率阻碍了它在临床上的大量使用。T1 造影剂的形式多样, 从金属离子配合物到纳米粒都可作为造影剂使用。金属离子配合物造影剂通常在血管系统中的滞留时间短, 并且因含有重金属离子(如 Gd)而具有毒性, 限制了临床应用^[18,19]。锰是一种过渡金属元素, 本身含有未成对电子, 多个未成对电子自旋产生局部磁场, 导致邻近水分子中氢核弛豫时间缩短, 主要使纵向弛豫时间 T1 减短, 可增强邻近区

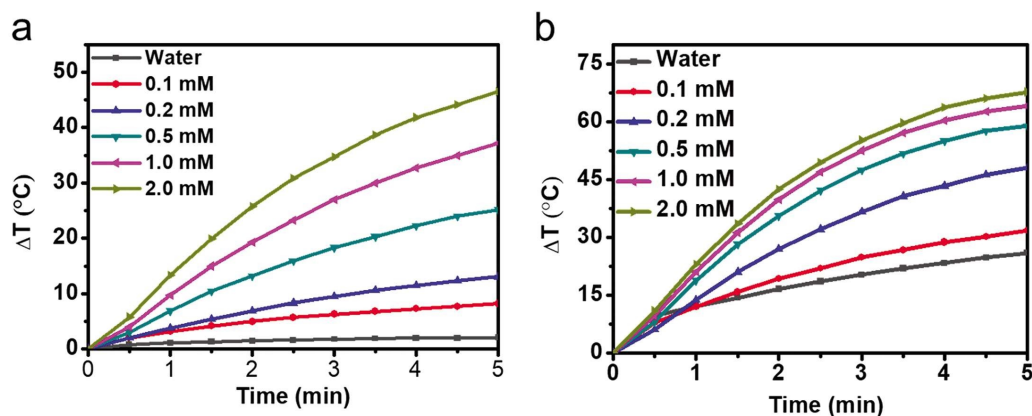


图5 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒在(a)785 nm 和(b)980 nm 激光照射下的升温曲线

Fig.5 Photothermal effect-induced temperature elevation of $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ nanoparticles under (a) 785 nm and (b) 980 nm laser irradiation

域的磁共振信号,从而提高影像的对比度,达到造影目的。 Mn_3O_4 纳米粒可明显延长其在体内循环的半衰期,并由于高通透性和滞留(EPR)效应在肿瘤部位被动积累,从而形成较好的靶向能力,同时降低了毒性^[20,21]。多项研究结果均表明 Mn_3O_4 纳米粒是一种较好的顺磁性 T1 造影剂^[22,23]。

光热治疗具有较好的治疗选择性、较低的毒副作用,有望发展成为肿瘤治疗的新型疗法^[24]。由于近红外光很少被生物组织吸收,比如 980 nm 的光在生物体内的组织渗透深度可达几厘米^[25],因此近红外激光诱导光热治疗具有较大优势。目前常用的光热转换剂有金纳米材料(包括金纳米粒组装体、金纳米棒、金纳米壳和纳米笼)、碳纳米材料以及半导体类纳米材料^[26,27]。 CuS 作为无机半导体纳米材料,不仅成本低、光热稳定性好、生物相容性较好,同时它对近红外光的吸收来自 Cu 的 d-d 能带跃迁,而不是表面等离子共振,因此光热性能不受形状大小等影响,是目前发展前景较好的光热转换材料^[28]。

本研究在 Mn_3O_4 纳米粒表面构建 CuS 壳层并进行聚乙二醇修饰,得到分散于水相中的 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 核壳型纳米粒,粒径均一且分散性较好,形态为近圆形。根据研究, Mn_3O_4 纳米粒是一种较好的顺磁性 T1 造影剂^[29,30],Yang 等人通过高温热解法合成了单分散二氧化硅包覆的氧化锰纳米颗粒,并进行 PEG 修饰,形成了 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PEG}$ NPs,该磁性纳米颗粒在 0.5T MRI 系统下弛豫效率 r_1 为 $0.49 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ^[31]。我们通过磁场强度为 1.5T 的磁共振扫描仪测试可得到 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米颗粒的 $r_1=1.662 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$,表明 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒具有较好的磁共振成像能力。 CuS 作为一种良好的无机纳米材料被广泛用于研究,Li 等人发现 CuS 纳米溶液在 808 nm 近红外激光照射下溶液温度迅速上升^[32]。由于 CuS 在 "光学窗口"600-1000 nm 近红外区有较强吸收^[32,33],我们用 785 nm 近红外激光照射 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒溶液(Cu 浓度为 2.0 mM)5 min,纳米粒溶液的温度由室温 27 °C 升高至 73.5 °C,这足以杀死肿瘤细胞^[34],说明 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 纳米粒表现出良好的光热升温效果,具备较好的光热治疗潜力。该 $\text{Mn}_3\text{O}_4@\text{CuS}$ 核壳型纳米粒制备方法简单,集磁共振造影成像和光热治疗性能于一体,有望应用于磁共振成像引导下的肿瘤可视化光治疗。

参考文献(References)

[1] Zhang Z J, Wang J, Chen C H. Near-Infrared Light-Mediated

Nanoplatforams for Cancer Thermo-Chemotherapy and Optical Imaging[J]. *Adv Mater*, 2013, 25(28): 3869-3880

- [2] Ke H T, Wang J R, Dai Z F, et al. Gold-Nanoshelled Microcapsules: A Theranostic Agent for Ultrasound Contrast Imaging and Photothermal Therapy[J]. *Angew Chem Int Edit*, 2011, 50(13): 3017-3021
- [3] Yue X, Zhang Q, Dai Z. Near-infrared light-activatable polymeric nanoformulations for combined therapy and imaging of cancer [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2017, 115: 155-170
- [4] Zhou L, Yang T, Wang J, et al. Size-Tunable $\text{Gd}_2\text{O}_3@\text{Albumin}$ Nanoparticles Conjugating Chlorin e6 for Magnetic Resonance Imaging-Guided Photo-Induced Therapy[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 764-774
- [5] Wen R, Lv X Y, Yang T, et al. Albumin nanoreactor-templated synthesis of $\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{CuS}$ hybrid nanodots for cancer theranostics [J]. *Sci China Mater*, 2017, 60(6): 554-562
- [6] Guo M, Mao H, Li Y, et al. Dual imaging-guided photothermal/photodynamic therapy using micelles [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(16): 4656-4666
- [7] Lin J, Wang M, Hu H, et al. Multimodal-Imaging-Guided Cancer Phototherapy by Versatile Biomimetic Theranostics with UV and γ -Irradiation Protection[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(17): 3273-3279
- [8] Liu J, Zheng X, Yan L, et al. Bismuth Sulfide Nanorods as a Precision Nanomedicine for in Vivo Multimodal Imaging-Guided Photothermal Therapy of Tumor[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(1): 696-707
- [9] Mao F X, Wen L, Sun C X, et al. Ultrasmall Biocompatible Bi_2Se_3 Nanodots for Multimodal Imaging-Guided Synergistic Radiophotothermal Therapy against Cancer [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(12): 11145-11155
- [10] Peng C L, Shih Y H, Lee P C, et al. Multimodal image-guided photothermal therapy mediated by 188Re-labeled micelles containing a cyanine-type photosensitizer[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(7): 5594-5607
- [11] Tang Y, Hu J, Elmenoufy AH, et al. Highly efficient FRET system capable of deep photodynamic therapy established on X-ray excited mesoporous $\text{LaF}_3:\text{Tb}$ scintillating nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2015, 7: 12261-12269
- [12] Elmenoufy AH, Tang Y, Hu J, et al. A novel deep photodynamic therapy modality combined with CT imaging established via X-ray stimulated silica-modified lanthanide scintillating nanoparticles [J].

- Chem Commun, 2015, 51: 12247-12250
- [13] Mou J, Chen Y, Ma M, et al. Facile synthesis of liposome/Cu₂S based nanocomposite for multimodal imaging and photothermal therapy[J]. Sci China Mater, 2015, 58: 294-301
- [14] Yang H, Zhuang Y, Hu H, et al. Silica-Coated Manganese Oxide Nanoparticles as a Platform for Targeted Magnetic Resonance and Fluorescence Imaging of Cancer Cells[J]. Adv Funct Mater, 2010, 20 (11): 1733-1741
- [15] 黄章宇. 单红光上转换荧光纳米材料的制备及其荧光增强研究 [D]. 河南: 河南大学, 2016
- [16] Xiu-Shan W U, Yu H, Xi-Jing L I. The research on thermal damage in biological tissues induced by high-irradiance-laser [J]. J China Ins Metro, 2002, 13(2): 135-138
- [17] Zhao Y, Peng J, Li J J, et al. Tumor-Targeted and Clearable Human Protein-Based MRI Nanoprobcs[J]. Nano Letters, 2017, 17(7): 4096-4100
- [18] Raymond K N, Pierre V C. Next Generation, High Relaxivity Gadolinium MRI Agents[J]. Bioconjugate Chem, 2005, 16(1): 3-8
- [19] Cho E C, Glaus C, Chen J, et al. Inorganic nanoparticle-based contrast agents for molecular imaging [J]. Trends Mol Med, 2010, 16 (12): 561-573
- [20] Brannon-Peppas L, Blanchette J O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56(11): 1649-1659
- [21] Park K, Lee S, Kang E, et al. New Generation of Multifunctional Nanoparticles for Cancer Imaging and Therapy [J]. Adv Funct Mater, 2009, 19(10): 1553-1566
- [22] Na H B, Lee J H, An K, et al. Development of a T1 Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging Using MnO Nanoparticles [J]. Angew Chem Int Edit, 2007, 46(28): 5397-5401
- [23] Shin J, Anisur R M, Ko M K, et al. Hollow Manganese Oxide Nanoparticles as Multifunctional Agents for Magnetic Resonance Imaging and Drug Delivery [J]. Angew Chem Int Edit, 2009, 48(2): 321-324
- [24] Huang X, Jain P K, El-Sayed I H, et al. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles[J]. Laser Med Sci, 2007, 23 (3): 217
- [25] Chen W R, Adams R L, Higgins A K, et al. Photothermal effects on murine mammary tumors using indocyanine green and an 808-nm diode laser: an in vivo efficacy study [J]. Cancer Lett, 1996, 98(2): 169-173
- [26] Melancon M P, Zhou M, Li C. Cancer Theranostics with Near-Infrared Light-Activatable Multimodal Nanoparticles [J]. Accounts Chem Res, 2011, 44(10): 947-956
- [27] Zhang W, Guo Z, Huang D, et al. Synergistic effect of chemo-photothermal therapy using PEGylated graphene oxide [J]. Biomaterials, 2011, 32(33): 8555-8561
- [28] Hessel C M, Pattani V P, Rasch M, et al. Copper selenide nanocrystals for photothermal therapy[J]. Nano lett, 2011, 11(6): 2560-2566
- [29] Hu H, Zhang C, An L, et al. General Protocol for the Synthesis of Functionalized Magnetic Nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging from Protected Metal-Organic Precursors [J]. Chem-Eur J, 2014, 20(23): 7160-7167
- [30] Hu H, Dai A, Sun J, et al. Aptamer-conjugated Mn₃O₄@SiO₂ core-shell nanoprobcs for targeted magnetic resonance imaging [J]. Nanoscale, 2013, 5(21): 10447-10454
- [31] Yang X, Zhou Z, Wang L, et al. Folate conjugated Mn₃O₄@SiO₂ nanoparticles for targeted magnetic resonance imaging in vivo [J]. Mater Res Bull, 2014, 57: 97-102
- [32] Li Y, Lu W, Huang Q, et al. Copper sulfide nanoparticles for photothermal ablation of tumor cells [J]. Nanomedicine, 2010, 5(8): 1161-1171
- [33] Tian Q, Tang M, Sun Y, et al. Hydrophilic Flower Like CuS Superstructures as an Efficient 980 nm Laser Driven Photothermal Agent for Ablation of Cancer Cells [J]. Adv Mater, 2011, 23 (31): 3542-3547
- [34] S.N. Goldberg, G.S. Gazelle, P.R. Mueller, Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance [J]. AM J Roentgenol, 2000, 174: 323-331