氟硼荧光染料纳米粒子在肿瘤光学成像和光疗中的应用

张远东，张　卓，阚君满*
（吉林工商学院科研处，吉林长春 130507）

摘要：氟硼荧光染料（BODIPY dyes）是传统的有机小分子染料，因具有易于改性的结构和可调节的光物理性质，成为人们关注的焦点。经过合理设计的 BODIPY 能通过多种方式制备成可用于肿瘤光学成像和光学治疗的纳米粒子。首先，该综述介绍了 BODIPY 纳米粒子的不同构建策略。其后，系统总结了 BODIPY 纳米粒子在肿瘤荧光成像、光声成像、光动力疗法、光热疗法以及光动力 - 光热联合治疗中的研究进展。最后，对 BODIPY 纳米粒子未来的发展方向进行展望。

关键词：氟硼荧光染料；纳米粒子；生物成像；光动力疗法；光热疗法
中图分类号：TB34　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)03-0330-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.005

Applications of BODIPY Dyes-based Nanoparticles in Tumor Optical Imaging and Phototherapy

ZHANG Yuandong, ZHANG Zhuo, KAN Junman*
(*Dept. of Scientific Research, Jilin Business and Technology College, Changchun 130507*)

ABSTRACT: 4,4-Difluoro-boradiazaindacene dyes, BODIPY dyes, as traditional small organic molecule dyes, have been of significant interest due to their easy modifiable structures and tunable photophysical properties. The rationally designed BODIPYs could self-assemble into nanoparticles for tumor imaging and phototherapy in many approaches. Initially, different strategies for the construction of BODIPY nanoparticles are introduced in this review. Subsequently, the research progress of BODIPY nanoparticles in tumor fluorescence imaging, photoacoustic imaging, photodynamic therapy, photothermal therapy and combined photodynamic and photothermal therapy are summarized systematically. Finally, the future directions of BODIPY nanoparticles are prospected.

Key Words: 4,4-difluoro-boradiazaindacene dyes; nanoparticle; bioimaging; photodynamic therapy; photothermal therapy

恶性肿瘤是一类发病率与死亡率都较高的疾病，严重威胁着人类的生命健康[1]。传统的肿瘤诊疗方法，例如超声、计算机体层成像（computed tomography，CT）、磁共振及正电子发射体层成像（positron emission tomography，PET）-CT 等成像方法，对早期肿瘤的检查能力较弱，很难实现对肿瘤的实时监控，且成本较高；手术、化疗、放疗等虽能治疗恶性肿瘤，但也会对患者正常的组织和细胞造成损伤，影响患者的生活质量[2]。随着科技的发展，肿瘤光学成像和治疗方法逐渐成为人们关注的焦点[3]。在肿瘤成像方面，荧光成像和光声成像（photoacoustic imaging，PAI）以其灵敏度高、时间分辨率好且易于操作，受到人们的广泛关注[4]。在肿瘤治疗方面，光动力疗法（photodynamic therapy，PDT）和光热疗法（photothermal therapy，PTT）得益于侵入性小、毒性低、特异性高、疗效好等特点，

收稿日期：2022-05-17
基金项目：吉林省教育厅项目(JJKH20220210KJ)
作者简介：张远东(1989—)，男，博士，讲师，从事生物医用材料研究。
通信作者：阚君满(1973—)，男，研究员，研究生导师，从事生物工程方面的研究。
E-mail：kanjm@163.com

显示出较广阔的应用前景[5]。

氟硼荧光染料（4,4-difluoro-boradiazaindacene dyes，BODIPY dyes，结构如图 1 所示）是一类易于合成和改性的有机小分子化合物，人们常通过其核心 8 个可修饰位点，引入不同的取代基团，使 BODIPY 分子表现出可调节的吸收和发射光谱特性以及较强光稳定性，进而使它们具有在肿瘤光学成像和光疗中应用的潜能[6—7]。然而，刚性结构使大多数的 BODIPY 并不具备水溶性，限制了在生物医学领域的应用。

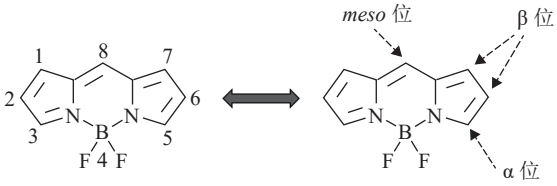


图 1 BODIPY 的分子结构通式

Fig.1 The General Molecular Structure of BODIPY

采用新兴的纳米技术能将疏水性的 BODIPY 分子制成理化性质良好且能稳定存在于水中的纳米粒子（BODIPY NPs）[8]。相较于分子型制剂，纳米粒子形式的 BODIPY 能表现出更好的生物相容性，以及在体内、体外试验中表现出更强的肿瘤光学成像（荧光成像和 PAI）和治疗（PDT、PTT 及 PDT/PTT 联合治疗）效果[9—10]，如图 2 所示。本研究将重点介绍 BODIPY NPs 在肿瘤光学成像和光疗中的研究进展，并从 BODIPY NPs 的设计构建及其应用方面进行总结，为其在生物医学领域的长足发展提供文献支持。

1 BODIPY NPs 的设计构建

BODIPY 是一类具有较大共轭结构的有机分子，虽能应用于肿瘤光学成像和光疗，但常因其在生理环境中较差的溶解性和稳定性而受到限制[11]。为解决上述问题，人们通常将 BODIPY 与聚合物以物理包封或化学键合的方式制备成纳米粒子。此外，BODIPY 分子还可通过自组装，在不需要聚合物作载体的情况下制备纳米粒子。

使用聚合物通过物理包封制备纳米粒子的方

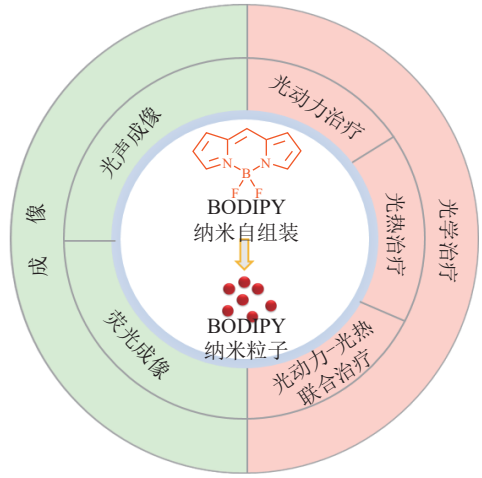


图 2 BODIPY NPs 在肿瘤光学成像和光学治疗中的应用

Fig.2 Applications of BODIPY NPs in Tumor Optical Imaging and Phototherapy

法简单、有效。ZONG 等[12]设计了以两亲性聚合物泊洛沙姆 F127 为亲水外壳的纳米粒，内部的疏水内核可负载用于 PDT 的卤素取代 BODIPY（如 $BDPBr_2$、$BDPCl_2$）和小分子肝癌化疗药物乐伐替尼。这样的设计不仅能有效降低乐伐替尼对正常细胞的毒性、利用肿瘤细胞中的酸性环境释放药物（酸性环境会破坏纳米粒子内部的亲、疏水相互作用，进而使纳米粒子裂解并释放药物），而且能实现光诱导的分子靶向治疗。

利用亲水性聚合物以化学键合的方式修饰疏水性 BODIPY，所得的偶联物能在水溶液中自组装形成纳米粒子，用于生物光学成像和 PDT。ZHU 等[13]利用多组分 Passerini 反应将亲水性的聚乙二醇单甲醚和疏水性的 BODIPY 相连，合成得到两亲性大分子化合物。在水溶液中，该两亲性大分子可自组装形成稳定的纳米粒子，表现出良好的生物相容性，可用于肿瘤细胞荧光成像和 PDT。这一工作突出了多组分反应在制备两亲性分子、构建多功能纳米粒子中的应用潜力。

除上述 2 种制备 BODIPY NPs 的方法外，还可以利用与水互溶的有机溶剂，先将 BODIPY 溶于有机溶剂，再将其滴加到水中，制备出结构单

一且组成明确的纳米粒子。LIU 等[14]通过小分子自组装（小分子自发地在 π-π 堆积相互作用的驱动下有序排列，形成组装体）将具有聚集诱导发光（aggregation-induced emission，AIE）性质的三聚体 BODIPY（TBDP）制备成可用于荧光成像的自组装纳米粒子（TBDP NPs）。在 500 nm 激光的激发下，这些纳米粒子能够发出 2 个不同波段的荧光；其中，红色的荧光是 TBDP NPs 独有的，且有利于它们在荧光成像中的应用。该研究为有机分子自组装构建功能纳米材料提供了借鉴。

2　光学成像

生物成像是当今生命科学领域研究中不可或缺的强大工具，具有使生物组织或细胞可视化的能力，可为人类诊疗疾病、探索生理活动提供保障。当前，超声成像[15—17]、CT[18—19]、PET-CT[20—21]，以及光学成像在生物医学成像领域已得到广泛应用。生物光学成像通常包括荧光成像[22—24]、PAI[25—26]，不仅操作简便、成本低廉、成像结果直观，还具有在大到组织器官、小到单个细胞中的应用能力，是肿瘤诊断及诊断引导治疗的有效方法。

2.1　荧光成像

荧光成像是一类在对比度、灵敏度、可操作性和实时性等方面优势显著的生物光学成像方法[27—28]。荧光成像材料[29—32]，如荧光蛋白、碳基纳米材料、金属配合物及有机纳米材料等是使组织或细胞成像的关键。有机纳米材料因制备方法简单、尺寸独特、毒性低、应用范围广等特点，在荧光成像研究中展现出巨大的应用前景。其中，BODIPY NPs 以其易于改性的结构、可调节的吸收和发射光谱、良好的生物相容性成为人们研究的热点。

LI 等[33]将四苯基乙烯基引入 BODIPY 二聚体中，构建了具有聚集诱导发光效应的 BODIPY 分子（BDY 1）。在水溶液中，BDY 1 的自组装荧光纳米粒子（BDY-NPs）具有均匀的椭圆形外貌，且该构型能稳定维持 14 d。此外，可忽略的细胞毒性和良好的荧光成像能力使 BDY-NPs 有望成为新型肿瘤荧光成像材料。CHE 等[34]将三苯胺（TPA）引入 BODIPY 核心，制备出一种能在聚集状态下发出红色荧光的 BODIPY 分子（3TPA-BDP）。如图 3 所示，在聚合物载体二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺 - 聚乙二醇 2000（$DSPE\text{-}PEG_{2000}$）的包封下，3TPA-BDP 的纳米粒子（3TPA-BDP NPs）可发出红色荧光，且能快速进行细胞染色并成像。此外，3TPA-BDP NPs 还能监控肿瘤细胞的多代增殖，对肿瘤实体进行 14 d 的荧光示踪。该研究为荧光纳米粒子在监测生物进程、示踪肿瘤位置中的应用提供了借鉴。

2.2　PAI

PAI 是一种新兴的非侵入性生物成像技术，不单有光学成像的灵敏度和特异性，还有较强的空间分辨率[35]。PAI 依赖于具有较强近红外（NIR）吸收的材料。当前，纳米材料常被用做 PAI 材料，如金纳米材料[36]、碳纳米管[37]、上转换（指材料受到低能量的光激发，发射出高能量的光）纳米粒子[38]，但这些无机纳米材料大都难以降解，且具有潜在的毒性；有机染料［如吲哚菁绿（ICG）等］的纳米粒子生物相容性好、易代谢，具有较强的临床应用潜力，然而在实际应用过程中却常因不易改性且光稳定性差而受到限制[39]。BODIPY 以其结构可变、近红外吸收较强及光稳定性好等特点成为 PAI 材料新的选择[40]。

NI 等[41]合成出在近红外光区（714 nm）具有较强吸收的萘稠合 BODIPY 二聚体（Na-BD）。该二聚体可在牛血清白蛋白（BSA）包封下形成尺寸均匀的纳米粒子（Na-BD NPs），具有生物应用的潜能。经小鼠尾静脉注射 24 h 后，Na-BD NPs 能在小鼠肿瘤部位富集并显示出较强的光声信号。该研究为构建具有较高光稳定性的近红外 BODIPY 光声成像纳米材料开辟了新的路径。HU 等[42]设计出一种给体 -π- 受体（D-π-A）型近红外 BODIPY，在聚合物载体二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺 - 甲氧基聚乙二醇 5000（$DSPE\text{-}mPEG_{5000}$）的包封下能得到可在水中稳定存在 3 个月的纳米粒子。775 nm 处的光声信号和可忽略的暗毒性证明这些纳米粒子能用于活体肿瘤的 PAI。经尾静脉注射给药后，小鼠肿瘤部位的光声信号逐渐增加并在 30 min 时达到峰值，此后光声信号会逐渐减弱并在 24 h 后消失。该研究为

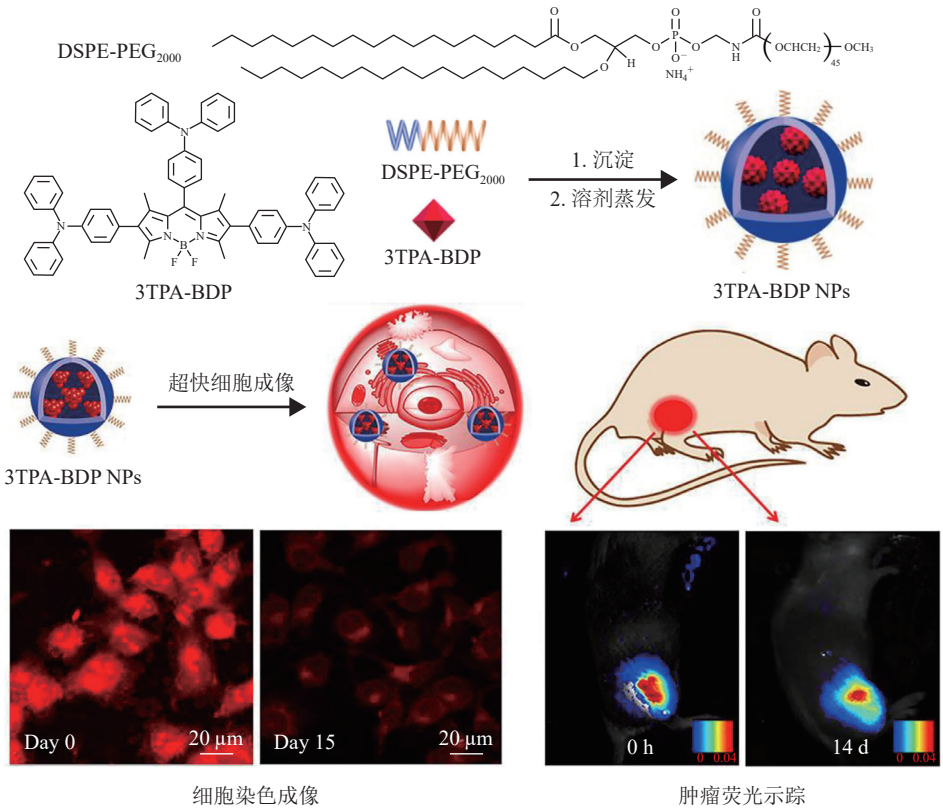


图 3 3TPA-BDP NPs 在体内、体外荧光成像中的应用 [34]

Fig.3 Application of 3TPA-BDP NPs in *in vivo* and *in vitro* Fluorescence Imaging[34]

BODIPY NPs 在 PAI 中的应用提供了新的范例。

3 光学治疗

肿瘤光学治疗是指在激光照射下光敏剂（photosensitizer，PS）将吸收到的光通过不同的方式转化生成活性氧（reactive oxygen species，ROS），或者热诱导肿瘤细胞死亡，进而实现抑制肿瘤的治疗方法。根据产生光毒性的不同作用机制，光学治疗可以被分为 PDT 和 PTT[43]。

3.1 PDT

PDT 通常包含光敏剂、光及氧等 3 个基本元素。受光激发的光敏剂会在极短时间内使氧转化成 ROS。具有较高氧化能力的 ROS 能氧化细胞内的活性大分子物质，使细胞产生氧化应激效应，诱导细胞死亡。卟啉及其衍生物是最早进入临床应用的光敏剂，但因价格昂贵、光稳定性差、治疗效果较差而难以得到广泛认可[44—45]。随着研究深入，具有合成简单、改性容易、光稳定性好、单线态氧产率高等特点的 BODIPY NPs 逐渐成为 PDT 的新型光敏剂。

NGUYEN 等[46]以苯环为桥连基团将强供电子单元吩噁嗪（PXZ）引入 BODIPY 核心，构建了可在聚集状态下发出红色荧光的给 - 受体型 BODIPY 分子（BDP-5）。扭曲的结构能增强 BODIPY 的系间跨越（intersystem crossing，ISC）效率，使无重原子的 BDP-5 在绿光激发下表现出较强的单线态氧生成能力。在泊洛沙姆 F127 的包封下，BDP-5 可被制成荧光纳米粒子（BDP-5 NPs）。体外和体内研究表明，BDP-5 NPs 具有优异的荧光成像能力和肿瘤光动力治疗效率，可为开发成像引导的肿瘤光动力治疗纳米材料提供帮助。波长较长的红光或近红外光具有较强的组织穿透能力，在光动力治疗中，具有这一波段吸收的光敏剂会表现出更强的肿瘤治疗效果。本课题组利用重原子效应增强 BODIPY 的单线态氧生成能力，再通过 Knoevenagel 缩合反应扩

展 BODIPY 的共轭程度，制备出具有近红外吸收的 BODIPY 分子（SNBDP）[47]。SNBDP 可由泊洛沙姆 F127 包封形成具有良好光稳定性和水稳定性的红光响应性纳米粒子（SNBDP NPs）。在光照条件下，这些纳米粒子会产生单线态氧并杀死肿瘤细胞，具有潜在的肿瘤光动力治疗价值（如图 4 所示）。

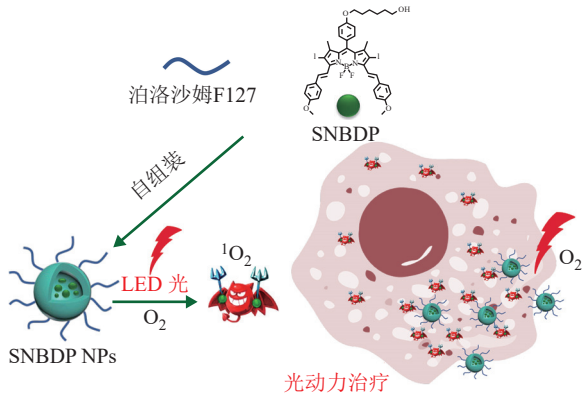


图 4　SNBDP NPs 的自组装过程及其光动力治疗机制示意图 [47]

Fig.4　Schematic Diagram of the Self-assembly Process of SNBDP NPs and Its Photodynamic Treatment Mechanism[47]

3.2　PTT

PTT 是指光敏剂将吸收到的光以非辐射跃迁的形式转化为热能，在温度升高的条件下使细胞失活的肿瘤治疗方法。可用于 PTT 的光敏剂常需要具有良好的光稳定性；为了治疗处于较深部位的肿瘤，光敏剂还需要在近红外光区具有较强的摩尔吸光系数 [48]。可调节的吸收光谱使 BODIPY 能作为潜在的光敏剂用于肿瘤光热治疗 [49]。化学修饰能扩展 BODIPY 的共轭结构，使 BODIPY NPs 在近红外光区具有较强的吸收 [50]。此外，良好的光稳定性也将增强 BODIPY NPs 的肿瘤抑制效果。

本课题组利用香豆素单元扩展 BODIPY 核心的共轭程度，合成出具有近红外吸收的小分子 BODIPY（BDC）[51]。通过自组装，BDC 能形成稳定的纳米粒子（BDC NPs），继而能在 808 nm 激光的照射下表现出良好的光热性能和光稳定性。BDC NPs 被胞吞后表现出的暗毒性较弱，但经 808 nm 激光照射 5 min 便可杀死绝大多数的肿瘤细胞。合理的设计能使 BDC NPs 具较强的近红外光响应能力和光毒性，为其在肿瘤临床治疗中的应用打下基础。诊疗一体化是新兴的肿瘤治疗策略，为肿瘤的精准治疗提供了可能。WANG 等 [52] 使用两亲性氧化还原敏感性近红外 BODIPY 分子（PEG-SS-BDP）包载化疗药物紫杉醇（PTX），制备了可响应谷胱甘肽（GSH）浓度变化的纳米粒子（PEG-SS-BDP NPs）。荧光成像、PAI 等多模式的成像能力使 PEG-SS-BDP NPs 可用于成像指导下的高效肿瘤光热治疗。该研究为纳米诊疗一体化材料的开发提供了有力依据。

3.3　PDT/PTT 联合治疗

PDT 和 PTT 在肿瘤光学治疗中优势显著，但二者都有各自的不足；例如，PTT 中较低功率的激光无法激活光敏剂，PDT 中光敏剂会受到肿瘤部位乏氧特性的限制，这些都会降低肿瘤治疗的效果。为此，人们将二者整合，用同一个材料实现联合治疗以规避单一光疗方法的局限性 [53—54]。根据以上对 BODIPY 性质的描述可知，化学修饰能使 BODIPY NPs 用于 PDT/PTT 联合治疗。

YANG 等 [55] 将 1,8- 萘二甲酰亚胺与三苯胺引入 BODIPY 核心以增强分子内电荷转移（intramolecular charge transfer，ICT），制备出具有红处光区吸收和发射能力的 BODIPY（T-BDP）。借助 1,8- 萘二甲酰亚胺结构上的亲水链段，T-BDP 能自组装形成具有近红外吸收和发射能力的纳米粒子（T-BDP NPs）。被细胞内化的 T-BDP NPs 在近红外光（635 nm）的激发下能生成单线态氧并产生热量，进而有效杀死肿瘤细胞。这项工作为开发近红外光敏剂用于肿瘤 PDT/PTT 联合治疗提供了借鉴。本课题组利用重原子效应增强 BODIPY 的 ISC 效率和单线态氧生产能力，再通过 ICT 和光诱导电子转移（photoinduced electron transfer，PET）使 BODIPY 的吸收光谱红移，提高了光热转换效率，最终制备出具有 808 nm 激光响应性的近红外 BODIPY 自组装纳米粒子（NBB NPs）。较强的光稳定性和可忽略的暗毒性使 NBB NPs 具有作为光疗材料的潜能（如图 5 所示）[56]。在光毒性试验中，NBB NPs 在

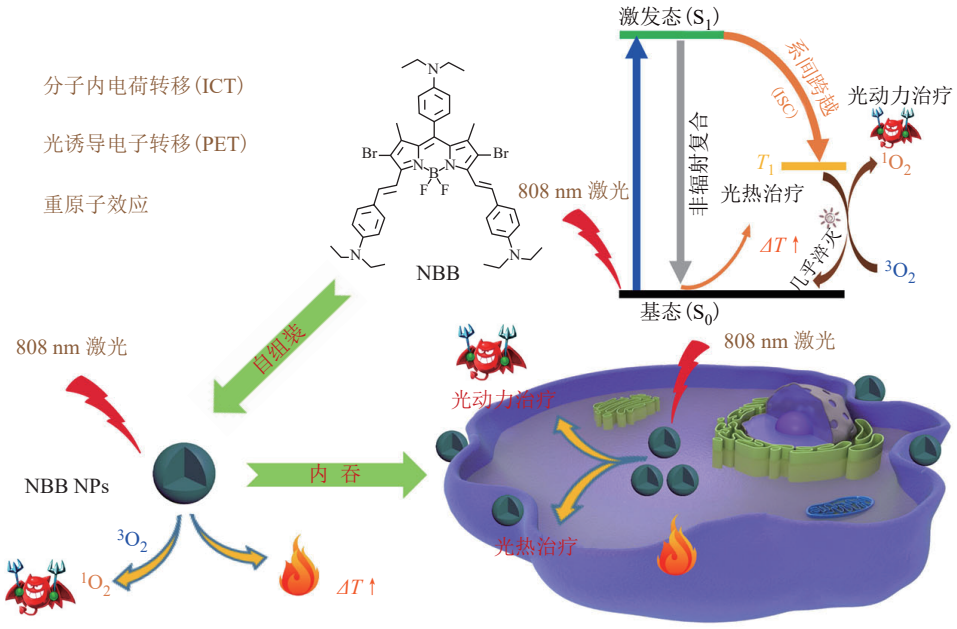


图 5 NBB 的设计原理及 NBB NPs 在肿瘤光动力 - 光热治疗中的应用 [56]

Fig.5 Design Principle of NBB and Application of NBB NPs in Combined Photodynamic and Photothermal Therapy of Tumors[56]

808 nm 激光的作用下能在 5 min 内杀死绝大多数肿瘤细胞；凋亡试验进一步证明了 NBB NPs 的 PDT/PTT 联合治疗效果。该研究为可用于肿瘤 PDT/PTT 联合治疗的 BODIPY 纳米材料的设计提供了新的思路。

4 结语

本研究综述了 BODIPY NPs 的构建方法及其在肿瘤光学成像和治疗领域中的应用。在构建纳米粒子方法方面，BODIPY 可通过物理包封、化学键合以及小分子自组装等 3 种方法。在生物应用方面，BODIPY 不仅能作为荧光和光声的成像材料，还可作为光敏剂用于肿瘤的 PDT、PTT 及二者联合治疗。虽然，BODIPY NPs 在肿瘤光学成像和治疗领域已获得了长足的发展，但挑战仍旧存在。其一，靶向药物已然成为肿瘤治疗的主流，开发具有特异性靶向功能的 BODIPY NPs 用于肿瘤光学成像和治疗有较强的现实意义。其二，免疫治疗正逐渐成为战胜肿瘤的希望，探索 BODIPY NPs 与免疫治疗相结合，形成具有生物光学成像、光疗与免疫治疗的多合一、一体化应用新模式十分重要。此外，BODIPY NPs 作为生物材料的功能还尚未获得临床使用的授权，系统评估它们在临床试验中的各项指标更为紧要。可以相信，具有优越性能的 BODIPY NPs 必将会在肿瘤光学成像及光疗领域中拥有更广阔的应用前景。

致谢：吉林工商学院科研项目（KB2021[003]）给予资助。

参考文献：

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, **68**(6): 394-424.

[2] LIAO H. Integrated diagnostic and therapeutic techniques: toward an intelligent medical system [J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2014, **38**(5): 421-422.

[3] YUN S H, KWOK S J J. Light in diagnosis, therapy and surgery [J]. *Nat Biomed Eng*, 2017, **1**: 0008.

[4] ABELHA T F, DREISS C A, GREEN M A, *et al*. Conjugated polymers as nanoparticle probes for fluorescence and photoacoustic imaging [J]. *J Mater Chem B*, 2020, **8**(4): 592-606.

[5] BOWN S G. Phototherapy in tumors [J]. *World J Surg*, 1983, **7**(6): 700-709.

[6] LOUDET A, BURGESS K. BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties [J]. *Chem Rev*, 2007, **107**(11): 4891-4932.

[7] KUE C S, NG S Y, VOON S H, *et al*. Recent strategies to improve boron dipyrromethene (BODIPY) for photodynamic cancer therapy: an updated review [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, **17**(11): 1691-1708.

[8] SUN W, ZHAO X, FAN J, *et al*. Boron dipyrromethene nano-photosensitizers for anticancer phototherapies [J]. *Small*, 2019, **15**(32): e1804927.

[9] MA C, ZHANG T, XIE Z. Leveraging BODIPY nanomaterials for enhanced tumor photothermal therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2021, **9**(36): 7318-7327.

[10] LIN W, COLOMBANI-GARAY D, HUANG L, *et al*. Tailoring nanoparticles based on boron dipyrromethene for cancer imaging and therapy [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2020, **12**(4): e1627.

[11] ZHANG Y, FANG F, LI L, *et al*. Self-assembled organic nanomaterials for drug delivery, bioimaging, and cancer therapy [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, **6**(9): 4816-4833.

[12] ZONG J, PENG H, QING X, *et al*. pH-Responsive Pluronic F127-lenvatinib-encapsulated halogenated boron-dipyrromethene nanoparticles for combined photodynamic therapy and chemotherapy of liver cancer [J]. *ACS Omega*, 2021, **6**(18): 12331-12342.

[13] ZHU Y, LIN W, ZHANG W, *et al*. PEGylated BODIPY assembling fluorescent nanoparticles for photodynamic therapy [J]. *Chin Chem Lett*, 2017, **28**(9): 1875-1877.

[14] LIU Y, SONG N, CHEN L, *et al*. Triple-BODIPY organic nanoparticles with particular fluorescence emission [J]. *Dyes Pigm*, 2017, **147**: 241-245.

[15] WANG Y, SUI G, TENG D, *et al*. Low intensity focused ultrasound (LIFU) triggered drug release from cetuximab-conjugated phase-changeable nanoparticles for precision theranostics against anaplastic thyroid carcinoma [J]. *Biomater Sci*, 2018, **7**(1): 196-210.

[16] TANG W, YANG Z, WANG S, *et al*. Organic semiconducting photoacoustic nanodroplets for laser-activatable ultrasound imaging and combinational cancer therapy [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(3): 2610-2622.

[17] MOU C, YANG Y, BAI Y, *et al*. Hyaluronic acid and polydopamine functionalized phase change nanoparticles for ultrasound imaging-guided photothermal-chemotherapy [J]. *J Mater Chem B*, 2019, **7**(8): 1246-1257.

[18] ZHENG X, WANG L, LIU M, *et al*. Nanoscale mixed-component metal-organic frameworks with photosensitizer spatial-arrangement-dependent photochemistry for multimodal-imaging-guided photothermal therapy [J]. *Chem Mater*, 2018, **30**(19): 6867-6876.

[19] LIN W, YANG C, XUE Z, *et al*. Controlled construction of gold nanoparticles *in situ* from β-cyclodextrin based unimolecular micelles for *in vitro* computed tomography imaging [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, **528**: 135-144.

[20] ADONAI N, ADONAI N, NGUYEN K N, *et al*. *Ex vivo* cell labeling with ^{64}Cu-pyruvaldehyde-*bis*(N^4-methylthiosemicarbazone) for imaging cell trafficking in mice with positron-emission tomography [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, **99**(5): 3030-3035.

[21] BIAGIOTTI G, PISANESCHI F, GAMMON S T, *et al*. Multiwalled carbon nanotubes for combination therapy: a biodistribution and efficacy pilot study [J]. *J Mater Chem B*, 2019, **7**(16): 2678-2687.

[22] CARR J A, FRANKE D, CARAM J R, *et al*. Shortwave infrared fluorescence imaging with the clinically approved near-infrared dye indocyanine green [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(17): 4465-4470.

[23] HE K, ZHOU J, YANG F, *et al*. Near-infrared intraoperative imaging of thoracic sympathetic nerves: from preclinical study to clinical trial [J]. *Theranostics*, 2018, **8**(2): 304-313.

[24] WANG L, FREI MS, SALIM A, *et al*. Small-molecule fluorescent probes for live-cell super-resolution microscopy [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, **141**(7): 2770-2781.

[25] ZHENG X, WANG L, LIU S, *et al*. Nanoparticles of chlorin dimer with enhanced absorbance for photoacoustic imaging and phototherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, **28**(26): 1706507.

[26] JIANG Y, UPPUTURI PK, XIE C, *et al*. Metabolizable semiconducting polymer nanoparticles for second near-infrared photoacoustic imaging [J]. *Adv Mater*, 2019, **31**(11): e1808166.

[27] KOWADA T, MAEDA H, KIKUCHI K. BODIPY-based probes for the fluorescence imaging of biomolecules in living cells [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, **44**(14): 4953-4972.

[28] SAMKOE K S, BATES B D, ELLIOTT J T, *et al*.

Application of fluorescence-guided surgery to subsurface cancers requiring wide local excision: literature review and novel developments toward indirect visualization [J]. *Cancer Control*, 2018, **25**(1): 1073274817752332.

[29] HUDSON D A, CAPLAN J L, THORPE C. Designing flavoprotein-GFP fusion probes for analyte-specific ratiometric fluorescence imaging [J]. *Biochemistry*, 2018, **57**(7): 1178-1189.

[30] SU Y, LV C, ZHANG Y, *et al*. Fluorescent nanoparticles with ultralow chromophore loading for long-term tumor-targeted imaging [J]. *Acta Biomater*, 2020, **111**: 398-405.

[31] MOHAMMADI R, NADERI-MANESH H, FARZIN L, *et al*. Fluorescence sensing and imaging with carbon-based quantum dots for early diagnosis of cancer: a review [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, **212**: 114628.

[32] ZHANG Y, ZHENG X, ZHANG L, *et al*. Red fluorescent pyrazoline-BODIPY nanoparticles for ultrafast and long-term bioimaging [J]. *Org Biomol Chem*, 2020, **18**(4): 707-714.

[33] LI Z, ZHENG M, GUAN X, *et al*. Unadulterated BODIPY-dimer nanoparticles with high stability and good biocompatibility for cellular imaging [J]. *Nanoscale*,2014, **6**(11): 5662-5665.

[34] CHE W, ZHANG L, LI Y, *et al*. Ultrafast and noninvasive long-term bioimaging with highly stable red aggregation-induced emission nanoparticles [J]. *Anal Chem*, 2019, **91**(5): 3467-3474.

[35] CAI Y, LIANG P, TANG Q, *et al*. Diketopyrrolopyrrole-triphenylamine organic nanoparticles as multifunctional reagents for photoacoustic imaging-guided photodynamic/photothermal synergistic tumor therapy [J]. *ACS Nano*, 2017, **11**(1): 1054-1063.

[36] GUI Y, CHENG K, WANG R, *et al*. Photoacoustic detection of follicular thyroid carcinoma using targeted Nano-Au-Tripods [J]. *Chin J Chem Eng*, 2022, **44**(4): 1-7.

[37] GIFANI M, EDDINS D J, KOSUGE H, *et al*. Ultra-selective carbon nanotubes for photoacoustic imaging of inflamed atherosclerotic plaques [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, **31**(37): 2101005.

[38] PHAN T T V, BUI N Q, CHO S W, *et al*. Photoacoustic imaging-guided photothermal therapy with tumor-targeting HA-FeOOH@PPy nanorods [J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 8809.

[39] GUPTA S, CHATNI M R, RAO A L, *et al*. Virus-mimicking nano-constructs as a contrast agent for near infrared photoacoustic imaging [J]. *Nanoscale*, 2013, **5**(5): 1772-1776.

[40] SHI B, GU X, FEI Q, *et al*. Photoacoustic probes for real-time tracking of endogenous H2S in living mice [J]. *Chem Sci*, 2017, **8**(3): 2150-2155.

[41] NI Y, KANNADORAI R K, PENG J, *et al*. Naphthalene-fused BODIPY near-infrared dye as a stable contrast agent for *in vivo* photoacoustic imaging [J]. *Chem Commun* (Camb), 2016, **52**(77): 11504-11507.

[42] HU W, MA H, HOU B, *et al*. Engineering lysosome-targeting BODIPY nanoparticles for photoacoustic imaging and photodynamic therapy under near-infrared light [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(19): 12039-12047.

[43] DAWE R S. Ultraviolet A1 phototherapy [J]. *Br J Dermatol*, 2003, **148**(4): 626-637.

[44] THOMAS A P, PALANIKUMAR L, JEENA M T, *et al*. Cancer-mitochondria-targeted photodynamic therapy with supramolecular assembly of HA and a water soluble NIR cyanine dye [J]. *Chem Sci*, 2017, **8**(12): 8351-8356.

[45] SONG Y, LI Y, ZHANG Y, *et al*. Self-quenching synthesis of coordination polymer pre-drug nanoparticles for selective photodynamic therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2019, **7**(48): 7776-7782.

[46] NGUYEN V N, YIM Y, KIM S, *et al*. Molecular design of highly efficient heavy-atom-free triplet BODIPY derivatives for photodynamic therapy and bioimaging [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59**(23): 8957-8962.

[47] ZHANG Y, YANG Z, ZHENG X, *et al*. Heavy atom substituted near-infrared BODIPY nanoparticles for photodynamic therapy [J]. *Dyes Pigm*, 2020, **178**: 108348.

[48] JUNG H S, VERWILST P, SHARMA A, *et al*. Organic molecule-based photothermal agents: an expanding photothermal therapy universe [J]. *Chem Soc Rev*, 2018, **47**(7): 2280-2297.

[49] GAO D, ZHANG B, LIU Y, *et al*. Molecular engineering of near-infrared light-responsive BODIPY-based nanoparticles with enhanced photothermal and photoacoustic efficiencies for cancer theranostics [J]. *Theranostics*, 2019, **9**(18): 5315-5331.

[50] WANG J L, ZHANG L, ZHAO M J, *et al*. Mitochondria-targeted BODIPY nanoparticles for enhanced photothermal and photoacoustic imaging *in vivo* [J]. *ACS Appl Bio*

Mater, 2021, **4**(2): 1760-1770.

[51] ZHANG Y, SONG N, LI Y, *et al*. Comparative study of two near-infrared coumarin-BODIPY dyes for bioimaging and photothermal therapy of cancer [J]. *J Mater Chem B*, 2019, **7**(30): 4717-4724.

[52] WANG X, LIN W, ZHANG W, *et al*. Amphiphilic redox-sensitive NIR BODIPY nanoparticles for dual-mode imaging and photothermal therapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, **536**: 208-214.

[53] YANG M, CAO S, SUN X, *et al*. Self-assembled naphthalimide conjugated porphyrin nanomaterials with D-A structure for PDT/PTT synergistic therapy [J]. *Bioconjug Chem*, 2020, **31**(3): 663-672.

[54] REJINOLD N S, CHOI G, CHOY J H. Recent trends in nano photo-chemo therapy approaches and future scopes [J]. *Coord Chem Rev*, 2020, **411**: 213252.

[55] YANG M, DENG J, SU H, *et al*. Small organic molecule-based nanoparticles with red/near-infrared aggregation-induced emission for bioimaging and PDT/PTT synergistic therapy [J]. *Mater Chem Front*, 2021, **5**: 406-417.

[56] ZHANG Y, YANG Z, ZHENG X, *et al*. Highly efficient near-infrared BODIPY phototherapeutic nanoparticles for cancer treatment [J]. *J Mater Chem B*, 2020, **8**(24): 5305-5311.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：苏州海顺包装材料有限公司

303 页：公益广告