综述

纳米生物材料在肿瘤缺氧缓解策略中的研究进展

李从虎，冯梦梦，杨妞妞，王　璐，程　旭
（安庆师范大学生命科学学院，安徽安庆 246000）

摘要：缺氧是晚期实体瘤的一个重要环境特征，不仅会促进肿瘤细胞的增殖和转移，同时也是肿瘤治疗过程中的主要障碍。因此，调节肿瘤部位缺氧状态被认为是一种改善肿瘤治疗效果的有效策略。随着纳米技术和材料科学的发展，基于纳米材料辅助的缺氧改善疗法在肿瘤治疗中得到越来越多的关注。根据肿瘤部位的氧气补充方式，文章主要综述 3 种基于纳米生物材料缓解肿瘤缺氧的策略，即肿瘤微环境的重塑（内源氧补充）、纳米氧载体靶向递送（外源氧输送）和原位氧气催化再生，以期为研究者在肿瘤缺氧缓解的研究中提供新的思路。

关键词：缺氧；肿瘤治疗；氧气输送；氧气再生；纳米生物材料
中图分类号：TB34；TB332　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)01-0028-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.002

Research Progress of Nanobiomaterials in Tumor Hypoxia Relief Strategy

LI Conghu, FENG Mengmeng, YANG Niuniu, WANG Lu, CHENG Xu
(*College of Life Sciences, Anqing Normal University, Anqing 246000*)

ABSTRACT: Hypoxia, a critical environmental characteristic of advanced solid tumors, not only stimulates the proliferation and metastasis of cancer cells, but also becomes one of the main obstacles in the process of tumor treatment. Consequently, manipulating hypoxia within tumor microenvironment is deemed an effective approach to enhance the success rate of cancer therapy. With the progressions in nanotechnology and material science, nanobiomaterial-assisted oxygen therapy has garnered increasing interest in the field of cancer treatment. This review mainly summarizes three strategies based on nanobiomaterials to alleviate tumor hypoxia according to the oxygen supplementation methods at the tumor sites, namely, the remodeling of the tumor microenvironment (endogenous oxygen supplementation), targeted delivery of nanoscaled oxygen carriers (exogenous oxygen transport), and *in situ* oxygen catalytic regeneration. It is hoped that this review can provide new ideas for researchers in the study of tumor hypoxia relief.

Key Words: hypoxia; tumor therapy; oxygen delivery; oxygen regeneration; nanobiomaterial

实体瘤需要消耗周围血管中的大量氧气和营养物质以满足生长需要，而无限增殖的肿瘤细胞加剧了肿瘤组织的异质化，阻碍了血氧的输送和扩散深度。并且，肿瘤治疗过程中的贫血也会导致红细胞携氧能力下降。这些因素的共同作用造就了肿瘤组织的缺氧微环境[1—3]。

缺氧条件下，肿瘤细胞会采取适应性生存方式，转变为对大多数抗肿瘤治疗具有抗性的耐低氧细胞［氧分压 <0.33 kPa (2.5 mmHg)[2,4—5]］。例如，缺氧环境会诱导肿瘤细胞内缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）表达上调，进而调控下游多种耐药蛋白的水平，限制化疗药物在肿瘤细胞内生物活性的发挥，最终减弱化疗效果[6]。为提高疗效，临床上目前主要采用高压氧疗法，即患者在高压氧舱中接受放射治疗，从而将更多氧气注入肿瘤部位。

收稿日期：2023-05-15
基金项目：国家自然科学基金项目(32301126)、安徽省自然科学基金项目(2108085QB51)、安徽省高校科研重点项目(2023AH050483)
作者简介：李从虎(1987—)，男，博士，教授，从事生物质资源化利用研究。
E-mail：lch87108@163.com

然而，由于缺乏肿瘤特异性的氧气输送，高压氧治疗也会带来气压损伤等严重不良反应[7]。

近年来，众多学者尝试以新型纳米生物材料为载体将分子氧输送到肿瘤组织或催化氧气原位生成，以提高肿瘤治疗的疗效。根据肿瘤部位氧气的补充方式，本综述主要总结了3种基于纳米材料缓解肿瘤缺氧的策略，即肿瘤微环境的重塑（内源氧补充）、纳米氧载体靶向递送（外源氧输送）和原位氧气催化再生，以期为缓解肿瘤缺氧的研究提供新思路。

1 肿瘤微环境的重塑（内源氧补充）

与机体正常组织相比，肿瘤处的血管结构异常或闭合，阻碍了血液灌注，这不仅导致其自身缺氧，也限制了纳米药物向肿瘤组织深层的渗透[8]。因此，利用纳米药物暂时性地修复肿瘤血管系统的异常，诱导血管正常化，可重塑肿瘤微环境，促进血液灌注并增进纳米药物在瘤内扩散（图1）[9]。同时，肿瘤部位微血管的正常化可降低间质流体压力（interstitial fluid pressure，IFP），促进血液流动，从而为肿瘤深处的细胞输送更多的血液和氧气，在一定程度上缓解肿瘤缺氧状态。当前，报道较多的主要为负载抗肿瘤血管生成药物的纳米制剂[10]，如低密度脂蛋白包裹的凡德他尼（vandetanib）纳米粒（V@LDL NPs）[11]、低分子肝素钠（LMWH）共组装的脂质颗粒（LCG/PTX particles）[12]等。此外，局部提高肿瘤处的温度（至40～43 ℃），也能提高肿瘤部位的氧合水平，增强放疗效果[13]。LI等[14]利用PEG修饰的金纳米粒构建了一种具有光热效应的纳米双锥体（PNBys）。该PNBys在近红外光的辐照下，能够提升肿瘤区域温度至45 ℃，促使血管扩张、血液灌注，从而缓解肿瘤缺氧状态，增强肿瘤细胞对放疗的敏感性。此外，具有光热效应的多巴胺（dopamine，PA）纳米粒、碳量子点（carbon dots，CDs）等纳米材料也被广泛用于肿瘤热疗介导的血管正常化治疗[15—17]。

肿瘤组织处致密的细胞外基质（extracellular matrix，ECM）也会压缩血管，限制血液流动和氧气扩散。研究[18]表明，通过蛋白酶降解ECM中的透明质酸（HA）或胶原，可使血管舒张，增加肿瘤部位的血流灌注。GONG等[19]预先在小鼠瘤内注射透明质酸酶（hyaluronidase，HAase），随后尾静脉注射光敏剂二氢卟吩e6（chlorine e6，Ce6）偶联的纳米粒（NM-Ce6），结果显示HAase可有效分解肿瘤致密处的HA，增加肿瘤血管密度，促进氧气的扩散和粒子的渗透。另有研究[20]将胶原酶包封在基于Mn^{2+}和酸敏感的苯甲酰亚胺连接臂的纳米配位聚合物（NCPs）中，并在表面以PEG修饰；经静脉注射给予小鼠后，可特异性地降解ECM中的胶原，增强肿瘤部位的血流灌注和氧气输送，从而提高光动力治疗（photodynamic therapy，PDT）效果。

综上所述，肿瘤微环境的重塑策略主要是3种思路：利用纳米载体输送抗血管生成药物，使肿瘤血管正常化；利用具有光热效应的纳米材料进行光热治疗；利用纳米载体输送蛋白酶类物质，破坏肿瘤组织致密处的ECM，使血管舒张，增加肿瘤部位的血流灌注。

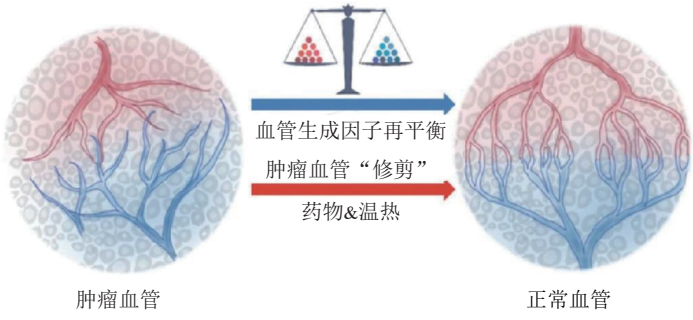


图1 肿瘤血管的正常化[9]

Fig.1 Normalization of Tumor Blood Vessels[9]

2 纳米氧载体靶向递送（外源氧输送）

2.1 红细胞与血红蛋白

红细胞因固有的高载氧能力、生物相容性、血液长循环能力和低免疫原性，被开发为药物递送系统[21]。TANG 等[22]用铁蛋白作为纳米笼，封装疏水性光敏剂磺基邻苯二甲酰亚胺甲基酞菁锌（sulfophthalimide methyl phthalocyanine zinc，ZnF16Pc），然后固定在红细胞表面，能够增强 PDT 疗效。尽管红细胞在生物安全性方面表现良好，但尺寸较大（5 ～ 7 μm），限制了其向实体瘤深部的扩散。为了改善这种不足，基于血红蛋白（hemoglobin，Hb）的人工红细胞模拟纳米平台在肿瘤缺氧缓解及治疗方面受到广泛关注。这种人工红细胞模拟纳米平台的主要设计思路可分为 4 种（表 1）：物理包封[23—25]、化学键合[26—27]、分子间杂化组装[28]和生物矿化（biomineralization）[29]。在制备 Hb 纳米制剂时，还可同时封装光敏剂或化疗药，实现氧增敏的多模式协同治疗[30]。

2.2 氟化物

除生物大分子以外，一种人工合成的全氟碳（perfluorocarbon，PFC）化合物作为氧载体也倍受关注。PFC 是一种惰性、疏水性小分子化合物，其氢原子全部被氟原子取代，其中氟的高电负性为 PFC 化合物提供了优良的氧亲和力[31]。因此，基于 PFC 的纳米药物有助于克服缺氧制限，改善对恶性肿瘤的治疗效果，相关研究如表 2 所示[32—40]。早期的设计思路是将 PFC 与光敏剂共同装载于聚合物纳米粒中。然而，聚合物纳米粒疏水核心的 π-π 堆积作用，以及缓慢的释放速度会导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成效率低下，进而影响 PDT 效果[32—33,40]。后来尝试使用白蛋白稳定 PFC，再装载不同的光敏剂。结果显示，PFC 和白蛋白的协同作用能显著降低光敏剂的自淬灭反应，同时提高小鼠体内外 $^1O_2$ 的生成效率[34]。无机纳米材料兼具成像与治疗特性，也被用来装载或修饰 PFC。这些无机纳米制剂在富氧时不仅能实现较高的抗肿瘤效率，不仅无需辅助药物，还能兼具体内实时成像的追踪或造影功能。

除了直接使用 PFC 作为氧气载体外，还可以利用末端带官能团的氟碳链分子预先制备氟化聚合物或纳米颗粒前体，再进一步和其他药物组装成目标纳米粒。这种方式不仅简化了后续的装载步骤，还可以优化纳米系统功能，使其在设计上更为合理。例如，有研究[39]将全氟辛酸和支链聚乙烯亚胺偶联，合成得到两亲性聚合物，再进一步与 Ce6 共组装成纳米胶束系统。该氟化胶束可为肿瘤缺氧部位提供充足氧气，有效增强 PDT 的治疗效应。

2.3 金属有机框架

金属有机框架（metal-organic frameworks，MOFs）是近年新兴的一种多孔纳米材料，具有大量尺寸均匀的孔隙结构及超高的比表面积，可作为载氧纳米材料用于肿瘤缺氧环境的调节。GAO 等[41]合成了一种掺杂锆的 MOF，并通过配位反应与光敏剂 ICG 结合，然后用红细胞膜包被，得纳米载药平台。小鼠体内试验结果表明，该纳米平台显示出较高的氧负载和肿瘤部位蓄积能力，在近红外光的照射下，可触发瘤内暴发性氧气释放，显著提高 ICG 的光动力性能，甚至完全消融肿瘤。HWANG 等[42]利用蒽基配体合成了一种蒽基 MOF（DPA-MOF），能捕获单线态氧，生成对应的过氧化 MOF（EPO-MOF），从而实现氧气储存；在紫外照射或加热条件下，EPO-MOF 也能实现氧气的释放。

表 1　基于血红蛋白的纳米系统及其应用

Tab.1　Hemoglobin-based Nanosystems and Their Applications

纳米制剂类型	血红蛋白作用方式	负载的药物	应用	参考文献
脂质体	物理包封	多柔比星（DOX）	改善化疗耐药性	[23]
聚合物纳米粒	物理包封	DOX	改善化疗耐药性	[24]
脂质体	物理包封	吲哚菁绿（indocyanine green，ICG）	PDT	[25]
脂质体	化学键合	氮芥	PDT+化疗	[26]
聚合物胶束	化学键合	酞菁锌	PDT	[27]
杂化蛋白纳米粒	杂化组装	Ce6	PDT+免疫治疗	[28]
金属有机框架纳米粒	生物矿化	血红素、锌离子	声动力治疗	[29]

表 2 基于氟化物的纳米系统及其应用

Tab.2 Fluoride-based Nanosystems and Their Applications

纳米制剂类型	氟化物作用方式	负载的药物	应用	参考文献
纳米液滴	物理包封	DOX	化疗+热疗	[32]
纳米液滴	物理包封	碘化物IR780	PDT	[33]
白蛋白纳米液滴	物理包封	Ce6	放疗+PDT	[34]
核-壳纳米粒	物理包封	碘化物IR780	PDT	[35]
空心纳米粒	物理包封	—	放疗	[36]
氧化钽纳米液滴	物理包封	—	放疗	[37]
介孔硅纳米粒	化学键合	碘化物IR780	声动力治疗	[38]
聚合物胶束	化学键合	Ce6	PDT	[39]
聚合物纳米粒	化学键合	Ce6和免疫抑制剂NLG919	PDT+免疫治疗	[40]

3 原位氧气再生

原位氧气再生系统是指通过分解内源性底物使肿瘤部位氧浓度增加的一种纳米催化系统。根据反应类型和材料特点，可将原位氧气再生系统分为过氧化氢酶系统、无机纳米酶系统和水解离系统。

3.1 过氧化氢酶系统

研究[36]表明，恶性肿瘤细胞中过氧化氢的浓度（100 ～ 1 000 μmol/L）远高于正常细胞。基于此，有学者[43]提出并论证了将过氧化氢酶（catalase，CAT）纳米化用于肿瘤组织原位产氧的可行性，结果提高了肿瘤的治疗效率。CHEN 等[44]利用双层乳化法将 CAT 和顺铂共载于 PLGA 纳米粒的疏水核心，并证明过氧化氢可渗透进粒子内部，然后被 CAT 分解，产生氧气。氧气的生成不仅缓解了肿瘤缺氧状态，还因其气体性质可以破坏纳米颗粒，加速药物的释放。

另一种设计思路是将 CAT 直接与其他材料或药物通过物理作用（氢键、疏水作用、电荷相互作用等）共组装成杂化粒子。CHEN 等[45]采用药物诱导自组装策略将 2 种生物大分子［人血清白蛋白（human serum albumin，HSA）和 CAT］及 2 种药物分子［紫杉醇（paclitaxel，PTX）和 Ce6］制备成一种杂化粒子 HSA-Ce6-CAT-PTX。该杂化纳米系统可利用 HSA 实现体内长循环及在肿瘤部位的解离渗透，再通过 CAT 催化作用来提升肿瘤组织的氧合水平，从而实现增强的化疗 -PDT 联合治疗效应。

此外，还可直接将 CAT 当作大分子骨架，对其侧链进行分子修饰并组装成纳米系统，用于肿瘤治疗。CHENG 等[46]将 pH 敏感性的 DOX 衍生物以及具有肿瘤主动靶向作用的乳糖酸分别作为疏水性和亲水性组分修饰在 CAT 侧链上，获得了大分子前药，然后与 Ce6 共组装成纳米酶前药粒子。该纳米系统可快速催化肿瘤部位的过氧化氢分解产生氧气，从而改善化疗药的耐药性并放大 PDT 的疗效。

3.2 无机纳米酶系统

无机纳米酶系统是一类由金属氧化物构成的具有 CAT 类似活性的纳米粒，因可稳定、经济和规模化地制备，在改善肿瘤微环境方面受到广泛关注。在众多金属氧化物中，锰氧化物（MnO_2）的关注度较高，原因是其与大分子和无机纳米材料均可相互作用，形成多功能纳米平台，进行肿瘤缺氧调节。例如，血清白蛋白可在碱性条件下通过生物矿化作用隔离无机离子，并进一步将锰前体转化为 MnO_2，最终形成蛋白包覆的金属氧化物纳米粒或纳米团簇，从而催化过氧化氢分解为氧气，达到调节氧含量的目的[47—48]。也有研究[49]将 MnO_2 包覆在介孔硅纳米粒表面，制备粒径约 300 nm 的核 - 壳型纳米粒，MnO_2 不仅可以催化过氧化氢分解产生氧气，还能防止介孔硅纳米粒孔道中药物过早释放。PENG 等[50]制备了普鲁士蓝（PB）/MnO_2 混合纳米粒子（PBMn），并在其表面包覆红细胞膜以延长其血液循环时间，进一步装载 DOX 后经小鼠静脉注射给药。结果显示，这种功能化的纳米粒能通过缓解肿瘤缺氧状态而增强化疗和光热效应，抑制肿瘤生长。类似锰基纳米酶系统的金属氧化物还有氧化铈（CeO_2）等，可有效催化过氧化氢分解，产生氧气[5,51]。

此外，一些单质金属晶体或团簇也可作为模拟 CAT 活性的催化剂。例如，ZHANG 等[52]利用单质 Pt 修饰的光敏剂与 MOFs 复合，制备得到杂化纳米粒。该系统能持续催化过氧化氢产生氧气，促

进缺氧的肿瘤部位在光诱导下生成 ROS，具有较高的抗肿瘤效率。

综上所述，无机纳米酶系统可有效调节肿瘤缺氧环境，并能通过自身或辅助其他疗法增强抗肿瘤效率。

3.3 水解离系统

水解离系统是利用光驱动的水裂解使肿瘤部位原位生成氧气，从而缓解肿瘤缺氧情况（表 3）。例如，有研究[53—56]将生物相容性的水分解材料氮化碳（C_3N_4），与一些聚合物、碳点、光敏剂、金属配合物等进行组装优化，开发了一些基于 C_3N_4 的纳米系统；这些系统可被 630 nm 的激光激活，分解水产生氧气，从而增强 PDT 效应。SHENG 等[57]则采用 pH 敏感性聚合物封装过氧化钙（CaO_2）作为选择性氧气生成纳米系统；小鼠尾静脉注射给予该纳米粒 10 ～ 30 min 后，肿瘤部位的氧分压从 0.267 kPa（2 mmHg）显著提升到 2.132 kPa（16 mmHg）。另有报道[58—59]使用氧化铜（CuO）和植酸钴（CoPA），在微波或激光辅助下，快速分解水产生氧气，以增强化疗效果。此外，有研究[60]尝试将植物类囊体膜与合成的粒子（Ag、SiO_2、ZnO）融合，制备一种生物 / 非生物纳米类囊体系统。该系统在 660 nm 激光的照射下可将水分解产生氧气。水解离策略是一种内源性、可靠的高效制氧方法，有望在临床应用上提高对恶性肿瘤的治疗效果。

4 纳米氧疗的挑战

尽管已有多种类型的纳米供氧 / 产氧系统被开发出来，但当前可应用在临床上的微乎其微。这些纳米系统的主要局限性可归纳为以下几个方面。

（1）氧气装载 / 释放效率低。相对于血红蛋白，纳米供氧 / 产氧系统的氧气装载 / 释放效率仍然较低。如，PFCs 具有较高的溶解氧能力，但只能通过氧浓度梯度扩散释放氧气，导致其释放氧气的效率较低。尽管可以采用激光辐照、超声、加热等方式触发 PFCs 加速释氧[32,61—62]，但这些额外的措施往往不适用于临床。

（2）原位产氧量的有限性。尽管肿瘤组织部位的过氧化氢水平远高于正常组织，为纳米产氧系统的设计提供了基础。然而，肿瘤治疗过程需要消耗大量的氧气，使氧气生成速率低于氧气消耗速率[63]。因此，目前的产氧研究可能在治疗前期有效，治疗后期的疗效将大打折扣。尽管也有研究将催化氧生成的纳米系统与葡萄糖氧化酶（glucose oxidase，GOD）结合，利用 GOD 催化葡萄糖分解以产生足够的过氧化氢，从而进一步解离成氧气[64]，但葡萄糖氧化分解同样需要消耗氧气，最终会影响氧气的总生成量。

（3）肿瘤自身的屏障作用。肿瘤尺寸较大，且拥有致密的肿瘤组织间质，很大程度上阻碍了激光的穿透，限制了产氧效率，最终导致光催化的纳米系统对肿瘤深处的细胞杀伤能力有限。

（4）纳米系统的安全性。纳米材料的体内安全性一直是制约其体内应用的主要原因之一。例如，一些无机粒子的注射浓度过高往往会给机体带来不利影响[65]。因此，开发高安全性的纳米肿瘤治疗系统仍是学者研究的热点之一。

（5）重复性差、不能批量生产。纳米系统往往具有多重功能，功能的增加会导致系统复杂程度增加，不利于商业化生产。其次，一些纳米系统的体内稳定性较差，会进一步限制其应用范围。

5 展望

缺氧微环境使肿瘤细胞对化疗、PDT、免疫治

表 3 基于水解离的纳米系统及其应用

Tab.3 Hydrolysis Reaction-based Nanosystems and Their Applications

纳米制剂类型	催化剂类型	负载的药物	应用	参考文献
C_3N_4纳米片	量子点C_3N_4	原卟啉	PDT	[53]
多功能纳米粒	C_3N_4	DOX	化疗+PDT	[54]
铁掺杂C_3N_4纳米粒	C_3N_4	联吡啶钌	PDT	[55]
C_3N_4纳米粒	C_3N_4	原卟啉Ⅸ	双模式PDT	[56]
聚合物纳米粒	CaO_2	—	PDT	[57]
无机粒子复合纳米粒	CuO	DOX	化疗	[58]
多巴胺复合纳米粒	CoPA	多巴胺纳米粒	PDT+光热治疗	[59]

疗等多种治疗方式存在明显的抗性。近年来，基于纳米技术的策略或材料被用于肿瘤缺氧环境的调节，获得了一定的效果。然而，肿瘤组织微环境复杂，在设计纳米氧疗系统时，需要综合考虑不同肿瘤的特征，使纳米制剂能够适应复杂的肿瘤微环境，从而达到肿瘤治疗的目的。此外，如何平衡复杂的功能设计与简约的生产工艺两者间的矛盾是广大研究者需要考虑的重要因素。总而言之，缺氧是肿瘤治疗的一个有效靶点，如果能进一步解决上述所讨论的关键科学问题，或许在未来能够为恶性肿瘤患者带来福音。

参考文献：

[1] PHUNG C D, TRAN T H, PHAM L M, *et al*. Current developments in nanotechnology for improved cancer treatment, focusing on tumor hypoxia [J]. *J Control Release*, 2020, **324**: 413-429.

[2] GRÉGOIRE V, ERIKSEN J. Impact of hypoxia in head and neck cancer radiotherapy [J]. *Clin Transl Imaging*, 2017, **5**: 497-505.

[3] DEWHIRST M W, SECOMB T W. Transport of drugs from blood vessels to tumour tissue [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, **17**(12): 738-750.

[4] XU M H, WANG P, SUN S H, *et al*. Smart strategies to overcome tumor hypoxia toward the enhancement of cancer therapy [J]. *Nanoscale*, 2020, **12**(42): 21519-21533.

[5] SAHU A, KWON I, TAE G. Improving cancer therapy through the nanomaterials-assisted alleviation of hypoxia [J]. *Biomaterials*, 2020, **228**: 119578.

[6] BELISARIO D C, KOPECKA J, PASINO M, *et al*. Hypoxia dictates metabolic rewiring of tumors: implications for chemoresistance [J]. *Cells*, 2020, **9**(12): 2598.

[7] STEPIEÑ K, OSTROWSKI R P, MATYJA E. Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy in treatment of malignancies, including brain tumours [J]. *Med Oncol*, 2016, **33**(9): 101.

[8] FENG X, DIXON H, GLEN-RAVENHILL H, *et al*. Smart nanotechnologies to target tumor with deep penetration depth for efficient cancer treatment and imaging [J]. *Adv Ther*, 2019, **2**(10): 1900093.

[9] MPEKRIS F, PANAGI M, VOUTOURI C, *et al*. Normalizing the microenvironment overcomes vessel compression and resistance to nano-immunotherapy in breast cancer lung metastasis [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2021, **8**(3): 2001917.

[10] MATUSZEWSKA K, PEREIRA M, PETRIK D, *et al*. Normalizing tumor vasculature to reduce hypoxia enhance perfusion, and optimize therapy uptake [J]. *Cancers* (Basel), 2021, **13**(17): 4444.

[11] SHEN R Y, PENG L J, ZHOU W T, *et al*. Anti-angiogenic nano-delivery system promotes tumor vascular normalizing and micro-environment reprogramming in solid tumor [J]. *J Control Release*, 2022, **349**: 550-564.

[12] DU S, XIONG H, XU C, *et al*. Attempts to strengthen and simplify the tumor vascular normalization strategy using tumor vessel normalization promoting nanomedicines [J]. *Biomater Sci*, 2019, **7**(3): 1147-1160.

[13] WINSLOW T B, ERANKI A, ULLAS S, *et al*. A pilot study of the effects of mild systemic heating on human head and neck tumour xenografts: analysis of tumour perfusion, interstitial fluid pressure, hypoxia and efficacy of radiation therapy [J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, **31**(6): 693-701.

[14] LI Q, HANG L F, JIANG W, *et al*. Pre- and post-irradiation mild hyperthermia enabled by NIR-Ⅱ for sensitizing radiotherapy [J]. *Biomaterials*, 2020, **257**: 120235.

[15] MORTEZAEE K, NARMANI A, SALEHI M, *et al*. Synergic effects of nanoparticles-mediated hyperthermia in radiotherapy/chemotherapy of cancer [J]. *Life Sci*, 2021, **269**: 119020.

[16] XU X L, CHEN M X, LOU X F, *et al*. Sialic acid-modified mesoporous polydopamine induces tumor vessel normalization to enhance photodynamic therapy by inhibiting VE-cadherin internalization [J]. *Chem Eng J*, 2021, **414**(15): 128743.

[17] GENG B J, XU S, SHEN L X, *et al*. Multifunctional carbon dot/MXene heterojunctions for alleviation of tumor hypoxia and enhanced sonodynamic therapy [J]. *Carbon*, 2021, **179**: 493-504.

[18] KESH K, GUPTA V K, DURDEN B, *et al*. Therapy resistance, cancer stem cells and ECM in cancer: the matrix reloaded [J]. *Cancers* (Basel), 2020, **12**(10): 3067.

[19] GONG H, CHAO Y, XIANG J, *et al*. Hyaluronidase to enhance nanoparticle-based photodynamic tumor therapy [J]. *Nano Lett*, 2016, **16**(4): 2512-2521.

[20] LIU J J, TIAN L L, ZHANG R, *et al*. Collagenase-encapsulated pH-responsive nanoscale coordination polymers for tumor microenvironment modulation and enhanced photodynamic nanomedicine [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2018, **10**(50): 43493-43502.

[21] HAN X, WANG C, LIU Z. Red blood cells as smart delivery systems [J]. *Bioconjugate Chem*, 2018, **29**(4): 852-860.

[22] TANG W, ZHEN Z P, WANG M Z, *et al*. Red blood cell-facilitated photodynamic therapy for cancer treatment [J]. *Adv Funct Mater*, 2016, **26**(11): 1757-1768.

[23] YANG J, LI W, LUO L, *et al*. Hypoxic tumor therapy by hemoglobin-mediated drug delivery and reversal of hypoxia-induced chemoresistance [J]. *Biomaterials*, 2018, **182**: 145-156.

[24] TIAN H, LUO Z Y, LIU L L, *et al*. Cancer cell membrane-biomimetic oxygen nanocarrier for breaking hypoxia-induced chemoresistance [J]. *Adv Funct Mater*, 2017, **27**(38): 1703197.

[25] GUO X M, QU J X, ZHU C Q, *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.

[26] JINAG L Y, BAI H T, LIU L B, *et al*. Luminescent, oxygen-supplying, hemoglobin-linked conjugated polymer nanoparticles for photodynamic therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, **58**(31): 10660-10665.

[27] WANG S S, YUAN F, CHEN K, *et al*. Synthesis of hemoglobin conjugated polymeric micelle: a ZnPc carrier with oxygen self-compensating ability for photodynamic therapy [J]. *Biomacromolecules*, 2015, **16**(9): 2693-2700.

[28] CHEN Z K, LIU L L, LIANG R J, *et al*. Bioinspired hybrid protein oxygen nanocarrier amplified photodynamic therapy for eliciting anti-tumor immunity and abscopal effect [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(8): 8633-8645.

[29] YUAN M, LIANG S, ZHOU Y, *et al*. A robust oxygen-carrying hemoglobin-based natural sonosensitizer for sonodynamic cancer therapy [J]. *Nano Lett*, 2021, **21**(14): 6042-6050.

[30] LUO Z Y, TIAN H, LIU L L, *et al*. Tumor-targeted hybrid protein oxygen carrier to simultaneously enhance hypoxia-dampened chemotherapy and photodynamic therapy at a single dose [J]. *Theranostics*, 2018, **8**(13): 3584-3896.

[31] JÃGERSS J, WROBELN A, FERENZ K B. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology [J]. *Pflug Arch*, 2021, **473**(2): 139-150.

[32] MA X T, YAO M N, SHI J Y, *et al*. High intensity focused ultrasound-responsive and ultrastable cerasomal perfluorocarbon nanodroplets for alleviating tumor multidrug resistance and epithelial–mesenchymal transition [J]. *ACS Nano*, 2020, **14**(11): 15904-15918.

[33] LI N N, XU F, CHENG J J, *et al*. Perfluorocarbon nanocapsules improve hypoxic microenvironment for the tumor ultrasound diagnosis and photodynamic therapy [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, **14**(12): 2162-2171.

[34] SONG X J, FENG L Z, LIANG C, *et al*. Ultrasound triggered tumor oxygenation with oxygen-shuttle nanoperfluorocarbon to overcome hypoxia-associated resistance in cancer therapies [J]. *Nano Lett*, 2016, **16**(10): 6145-6153.

[35] REN H, LIU J Q, SU F H, *et al*. Relighting photosensitizers by synergistic integration of albumin and perfluorocarbon for enhanced photodynamic therapy [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2017, **9**(4): 3463-3473.

[36] SONG G S, LIANG C, YI X, *et al*. Perfluorocarbon-loaded hollow Bi_2Se_3 nanoparticles for timely supply of oxygen under near-infrared light to enhance the radiotherapy of cancer [J]. *Adv Mater*, 2016, **28**(14): 2716-2723.

[37] SONG G S, JI C D, LIANG C, *et al*. TaOx decorated perfluorocarbon nanodroplets as oxygen reservoirs to overcome tumor hypoxia and enhance cancer radiotherapy [J]. *Biomaterials*, 2017, **112**: 257-263.

[38] CHEN J, LUO H L, LIU Y, *et al*. Oxygen-self-produced nanoplatform for relieving hypoxia and breaking resistance to sonodynamic treatment of pancreatic cancer [J]. *ACS Nano*, 2017, **11**(12): 12849-12862.

[39] WANG Q, LI J M, YU H, *et al*. Fluorinated polymeric micelles to overcome hypoxia and enhance photodynamic cancer therapy [J]. *Biomater Sci*, 2018, **6**(11): 3096-3107.

[40] XING L, GONG J H, WANG Y, *et al*. Hypoxia alleviation-triggered enhanced photodynamic therapy in combination with IDO inhibitor for preferable cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2019, **206**: 170-182.

[41] GAO S T, ZHENG P L, LI Z H, *et al*. Biomimetic O_2-Evolving metal-organic framework nanoplatform for highly efficient photodynamic therapy against hypoxic tumor [J]. *Biomaterials*, 2018, **178**: 83-94.

[42] HWANG E, JUNG H S. Metal-organic complex-based chemodynamic therapy agents for cancer therapy [J]. *Chem Commun* (Camb), 2020, **56**(60): 8332-8341.

[43] YEN T Y, STEPHEN Z R, LIN G Y, *et al*. Catalase-functionalized iron oxide nanoparticles reverse hypoxia-Induced Chemotherapeutic Resistance [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, **8**(20): 1900826.

[44] CHEN H C, HE W J, GUO Z J. An H_2O_2-responsive nanocarrier for dual-release of platinum anticancer drugs and O_2: controlled release and enhanced cytotoxicity against cisplatin resistant cancer cells [J]. *Chem Commun* (Camb), 2014, **50**(68): 9714-9717.

[45] CHEN Q, CHEN J W, LIANG C, *et al*. Drug-induced co-assembly of albumin/catalase as smart nano-theranostics for deep intra-tumoral penetration, hypoxia relieve, and synergistic combination therapy [J]. *J Control Release*, 2017, **263**: 79-89.

[46] CHENG X, HE L, XU J X, *et al*. Oxygen-producing catalase-based prodrug nanoparticles overcoming resistance in hypoxia-mediated chemo-photodynamic therapy [J]. *Acta Biomater*, 2020, **112**: 234-249.

[47] CHEN Q, FENG L Z, LIU J J, *et al*. Intelligent albumin-MnO_2 nanoparticles as pH-/H_2O_2-responsive dissociable nanocarriers to modulate tumor hypoxia for effective combination therapy [J]. *Adv Mater*, 2016, **28**(33): 7129-7136.

[48] LIU J J, CHEN Q, ZHU W W, *et al*. Nanoscale-coordination-polymer-shelled manganese dioxide composite nanoparticles: a multistage redox/pH/H_2O_2-responsive cancer theranostic nanoplatform [J]. *Adv Funct Mater*, 2017, **27**(10): 1605926.

[49] XU J T, HAN W, YANG P P, *et al*. Tumor microenvironment-responsive mesoporous MnO_2-coated upconversion nanoplatform for self-enhanced tumor theranostics [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, **28**(36): 1803804.

[50] PENG J R, DONG M L, RAN B, *et al*. "One-for-all"-type, biodegradable prussian blue/manganese dioxide hybrid nanocrystal for trimodal imaging-guided photothermal therapy and oxygen regulation of breast cancer [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2017, **9**(16): 13875-13886.

[51] LIU X H, LIU J, CHEN S Y, *et al*. Dual-path modulation of hydrogen peroxide to ameliorate hypoxia for enhancing photodynamic/starvation synergistic therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2020, **8**(43): 9933-9942.

[52] ZHANG Y, WANG F M, LIU C Q, *et al*. Nanozyme decorated metal-organic frameworks for enhanced photodynamic therapy [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(1): 651-661.

[53] ZHENG D W, LI B, LI C X, *et al*. Carbon-dot-decorated carbon nitride nanoparticles for enhanced photodynamic therapy against hypoxic tumor via water splitting [J]. *ACS Nano*, 2016, **10**(9): 8715-8722.

[54] ZHANG Y Y, CHENG Y R, YANG F, *et al*. Near-infrared triggered Ti_3C_2/g-C_3N_4 heterostructure for mitochondria-targeting multimode photodynamic therapy combined photothermal therapy [J]. *Nano Today*, 2020, **34**: 100919.

[55] LI R Q, ZHANG C, XIE B R, *et al*. A two-photon excited O_2-evolving nanocomposite for efficient photodynamic therapy against hypoxic tumor [J]. *Biomaterials*, 2019, **194**: 84-93.

[56] YANG D, YANG G X, GAI S L, *et al*. Multifunctional theranostics for dual-modal photodynamic synergistic therapy via stepwise water splitting [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2017, **9**(8): 6829-6838.

[57] SHENG Y J, NESBITT H, CALLAN B, *et al*. Oxygen generating nanoparticles for improved photodynamic therapy of hypoxic tumours [J]. *J Control Release*, 2017, **264**: 333-340.

[58] CHEN Z Z, NIU M, CHEN G, *et al*. Oxygen production of modified core-shell CuO@ZrO_2 nanocomposites by microwave radiation to alleviate cancer hypoxia for enhanced chemo-microwave thermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(12): 12721-12732.

[59] YANG Z, LIU X Y, WANG X Y, *et al*. 4-In-1 phototheranostics: PDA@ CoPA-LA nanocomposite for photothermal imaging/photothermal/in-situ O_2 generation/photodynamic combination therapy [J]. *Chem Eng J*, 2020, **387**: 124113.

[60] ZHENG D W, LI B, XU L, *et al*. Normalizing tumor microenvironment based on photosynthetic abiotic/biotic nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(6): 6218-6227.

[61] ZHANG J J, HUANG H, XUE L, *et al*. On-demand drug release nanoplatform based on fluorinated aza-BODIPY for imaging-guided chemo-phototherapy [J]. *Biomaterials*, 2020, **256**: 120211.

[62] REN J J, ZHANG L, ZHANG J Y, *et al*. Light-activated oxygen self-supplied starving therapy in near-infrared (NIR) window and adjuvant hyperthermia-induced tumor ablation with an augmented sensitivity [J]. *Biomaterials*, 2020, **234**: 119771.

[63] WANG D D, WU H H, LIM W Q, *et al*. A mesoporous nanoenzyme derived from metal-organic frameworks with endogenous oxygen generation to alleviate tumor hypoxia for significantly enhanced photodynamic therapy [J]. *Adv Mater*, 2019, **31**(27): e1901893.

[64] LI S Y, CHNEG H, XIE B R, *et al*. Cancer cell membrane camouflaged cascade bioreactor for cancer targeted starvation and photodynamic therapy [J]. *ACS Nano*, 2017, **11**(7): 7006-7018.

[65] YANG G B, PHUA S Z F, BINDRA A K, *et al*. Degradability and clearance of inorganic nanoparticles for biomedical applications [J]. *Adv Mater*, 2019, **31**(10): 1805730.