综　述

近红外克酮酸菁光热剂及其纳米制剂对肿瘤的光热治疗效果

唐艺洳，李蕙芳，叶　梓　综述　　杨　琳　审校
西南医科大学　药学院（泸州 646000）

【摘　要】光热治疗（photothermal therapy，PTT）是一种通过外部光源照射光热剂（photothermal agent，PTA），将光能转换为热能以杀伤肿瘤细胞的肿瘤治疗手段，具有靶向性强、侵入性小、不良反应少等优势。光热剂是决定光热治疗效果的关键因素之一。克酮酸菁（croconaine，CR）及其纳米制剂由于具有强烈的近红外（near-infrared，NIR）吸收、高的光热转换效率以及优异的化学和热稳定性等优点，近年来已被用做PTA，并取得了良好的肿瘤PTT效果。本文就目前文献所报道的用于光热治疗的克酮酸菁分子结构及结构改造对光热性质的影响，以及其纳米制剂的肿瘤光热治疗效果进行了综述，可为后续开发高效的光热诊疗试剂提供借鉴与参考。

【关键词】肿瘤治疗；光热治疗；光热剂；克酮酸菁；纳米制剂
【中图分类号】R914.4　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.017

Photothermal Therapeutic Effects of Near-Infrared Croconaine Photosensitizers and Their Nanoformulations on Tumors

TANG Yiru，LI Huifang，YE Zi　reviewing　*YANG Lin*　checking
School of Pharmacy，Southwest Medical University，Luzhou，646000，China

【**Abstract**】Photothermal therapy（PTT）is a kind of tumor treatment that irradiates photothermal agent（PTA）by external light source to convert light energy into heat energy to kill tumor cells. It has the advantages of strong targeting，little invasion and few adverse reactions. Photothermal agent（PTA）is one of the key factors that determine the effect of photothermal therapy. Croconaines（CR）and their nanoparticles have been used as PTA and achieved good PTT effect in tumor in recent years，due to their strong near-infrared（NIR）absorption，high photothermal conversion efficiency and excellent chemical and thermal stability. In this paper，the molecular structures of croconaines used for photothermal therapy reported in the literatures and the effect of structural modification on photothermal properties were summarized，and the tumor photothermal therapy effect of croconaine nanoparticles was described，which provided new ideas for the development of efficient photothermal diagnosis and treatment reagents.

【**Key words**】Tumor therapy；Photothermal therapy；Photothermal agents；Croconaines；Nanoparticles

光热治疗（photothermal therapy，PTT）是一种局部的、非侵入性、靶向性强、不良反应小的癌症治疗策略[1-3]，它主要利用具有较高光热转换效率（photothermal conversion efficiency，PCE）的光热剂（photothermal agent，PTA）在近红外（near infrared，NIR）光等外部光源的照射下将光能转化为热能以提高周围环境的温度，从而引发肿瘤细胞死亡[4-6]。由此可见，光热剂是影响光热治疗效果的核心要素之一[7-8]。PTT光热剂可分为无机光热剂和有机光热剂两类。无机光热剂包括贵金属纳米材料[9]、碳基纳米材料[10]、金属材料[11]等，它们往往具有潜在的长期毒性和体内不可生物降解等缺点，严重阻碍了其临床应用[12]。相较而言，有机光热剂具有光吸收好、毒性低、生物相容性好、体内代谢容易等优点，在临床肿瘤PTT和光声成像（photoacoustic imaging，PAI）中具有更广阔的发展前景。在众多有机光热剂中，吲哚菁绿（indocyanine green，ICG）是一种已被美国FDA批准可用于临床诊断成像的近红外染料，由于其具有良好的光热转换效率也被用于光热治疗，但它同时具有合成复杂、稳定性较差、易被机体清除、缺乏靶向性等缺点，影响了其光热治疗效果[13-15]。与吲哚菁绿相比，克酮酸菁（croconaine，CR）具有合成简单、合成条件温和、成本较低等优势[16]。而且克酮酸菁还具有强烈的NIR吸收、高的光热转换效率以及优异的化学和热稳定性等优点，近年在肿瘤PTT方面的应用得

基金项目：四川省自然科学基金（2022NSFSC1468）；泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目（2019LZXNYDZ09）；四川省大学生创新创业训练计划项目（S202210632137）
通信作者：杨　琳，E-mail: yanglinyjl@swmu.edu.cn
引用本文：唐艺洳，李蕙芳，叶梓，等. 近红外克酮酸菁光热剂及其纳米制剂对肿瘤的光热治疗效果[J]. 西南医科大学学报，2024，47（2）：180-184，封三. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.017

到了越来越多的关注[17-19]。因此，本文将就目前用于光热治疗的克酮酸菁光热剂做一综述，首先介绍克酮酸菁分子的合理结构设计及其结构改造对光热性质的影响，随后探讨克酮酸菁光热剂的纳米制剂对肿瘤的光热治疗效果，最后讨论了克酮酸菁光热剂的临床应用前景和面临的挑战，为后续开发优良高效的光热诊疗剂提供理论参考。

1 克酮酸菁的结构与性质

克酮酸菁（图1A）是一类由缺电子的克酮酸五元环和两端给电子基团形成的供体-受体-供体（donor-acceptor-donor，D-A-D）形式的π-共轭体系，具有共振稳定的两性离子结构[20-22]。根据给电子基团的不同可将克酮酸菁分为C-亚芳基CR、C-芳烃CR和N-芳烃CR这三大类（图1B）[23]，不同类型的给电子基团之间组合可获得不对称克酮酸菁。对称型D_1-A-D_1型克酮酸菁染料只需要一步便可合成，不对称型D_1-A-D_2型克酮酸菁染料则需要两步缩合制成。目前文献报道用于光热治疗应用的克酮酸菁染料绝大部分为对称型结构，特别是以氨基噻吩或者吲哚作为供电子单元得到的对称型CR染料居多，而不对称型的克酮酸菁染料报道很少。克酮酸菁具有在近红外区吸收峰强烈且尖锐、摩尔吸光系数高（约10^5 L/mol·cm^{-1}）、光热转换效率高、光热稳定性好等优点，使其在光热治疗、光声成像、生物医学传感、光动力治疗等领域具有广阔的应用前景[24-26]。

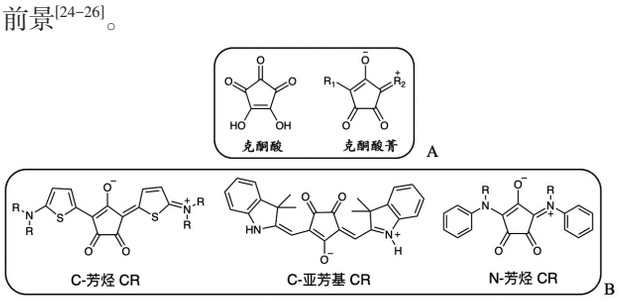


图1 克酮酸、克酮酸菁及三类不同克酮酸菁的化学结构

Figure1 Chemical structures of croconic acid，croconaine，and three different electron-donating croconaine dyes

2 克酮酸菁光热剂及其纳米制剂

克酮酸菁光热剂的PTT作用机制为在特定波长光的激发下，克酮酸菁光热剂的电子从基态跃迁到激发态，激发态电子通过辐射跃迁（即发射荧光）和非辐射弛豫（热散发）等过程从激发态回到基态，其中非辐射弛豫途径往往可以将光能转化成热能，使周围微环境升温，产生局部热效应从而对肿瘤细胞进行热消融[1,16]。非辐射弛豫过程影响光热剂的光热转换效率[16,27]，从而影响PTT效果。增强非辐射弛豫过程可通过降低光热剂的带隙和促进分子内运动等方式实现[16,27-29]。克酮酸本身作为一种强电子受体，可与强供电子单元结合以增强分子间D-A相互作用或自由基性质获得低带隙的克酮酸菁光热剂[16,30-32]。此外，在克酮酸菁骨架中引入分子转子如四苯乙烯基能促进分子内运动，从而增强热失活途径耗散能量，有效将光能转化成热能[16,31]。表1总结了克酮酸菁纳米制剂的肿瘤光热治疗效果。总的来说，克酮酸菁光热剂以氨基噻吩克酮酸菁类和吲哚克酮酸菁类结构为主，其最大吸收波长位于NIR区（650～880 nm），光热转换效率为17.6%～79.5%，其中氨基噻吩克酮酸菁类光热剂的光热转换效率（54.49%～79.5%）明显高于吲哚克酮酸菁类光热剂（17.6%～45.37%）。而且，在氨基噻吩克酮酸菁结构的氮上引入四苯乙烯基、对甲氧苯基等分子转子基团获得的光热剂（DRM、CR-TPE-T、CR-DPA-T、CRbio），与报道最多的哌啶甲酸结构（CR780）相比，明显具有更高的光热转换效率。这些克酮酸菁光热剂的立体效应和柔性的分子结构使得聚集态堆积松散从而实现有效的分子内运动，增强光热效应；大位阻基团如四苯乙烯基、二苯胺基的引入也会阻碍分子间聚集，削弱偶极-偶极相互作用，可促进分子内运动通过热失活途径耗散能量，有效地将光能转化成热能，这都使得克酮酸菁光热剂在聚集状态下表现出增强的光热效应[16,30-32]。

通常CR染料可良好地溶于有机溶剂，但在水溶液中溶解性较差，这限制了其在生物体内的肿瘤光热治疗、光声成像等方面的应用[33]。目前，纳米药物已被广泛应用于肿瘤影像学、诊断及治疗[34]，并且基于近红外有机染料的纳米制剂已经被很好地开发用于PTT[35]。因此CR染料往往与两亲性聚合物如聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）通过纳米沉淀法形成稳定分散的纳米粒子（nanoparticles，NPs），以改善它们的水溶性、生物利用度和稳定性等。CR染料结构中往往也会引入羧基等功能性单元可与PEG进行共价连接。PEG键合的CR染料分子还可通过精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸（RGD）多肽、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合肽（glypican-3-binding peptide，GBP）等肿瘤靶向基团的修饰，实现高的肿瘤靶向性[36-37]。除此之外，二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺（distearoyl phosphoethanolamine，DSPE）-PEG、聚乳酸-羟基乙酸共聚物（poly（lactic-co-glycolic acid），PLGA）、壳聚糖、牛血清白蛋白（bovine serum albumin，BSA）、人血清白蛋白（human serum albumin，HSA）、病毒样颗粒（virus-like particles，VLP）等物质也可作为克酮酸菁光热剂的纳米载体材料。此外，CR分子结构还可以通过二硫键连接化学药物喜树碱，然后再与两亲性聚合物进行共价缀合，制备成化学治疗/光热治疗的协同治疗体系[38]。

表1 克酮酸菁光热剂及其纳米颗粒的光热性能
Table 1 Photothermal performance of croconaine PTA and their nanoparticles

克酮酸菁光热剂	最大吸收波长(nm)	纳米载体	光热转换效率(%)	应用	参考文献
CR780	800	PEG_{5k}	54.49	MCF-7	39
	–	$RGD-PEG_{5k}$	–	U87MG	40
	650～850	$GBP-PEG_{36}$	–	HepG2 / Huh7	41
	783	VLP	77	4T1	42
TCR	780	–	77	4T1	43
DRM	840～866	$DSPE-PEG_{2k}$	68	A549	44
CR-TPE-T	876	–	72.7	太阳能热应用	32
CR-DPA-T	840	–	79.5	太阳能热应用	30
CR_{bio}	863	壳聚糖	69.12	2D 4T1 / 3D肿瘤球	31
CR880	880	$DSPE-PEG_{2k}$	58	4T1 / U87MG / HCT116	45
CR770	770	PLGA-PEG	32.0	MDA-MB-231	46
CR815	815	PLGA-PEG-iRGD	34.7	MDA-MB-231	46
	680～790	HSA	–	4T1	47
CR760	760	RGD-PEG	45.37	4T1	48
LET-5	820	PEG_{5k}-RBCm	44.6	4T1	49
Cro-Fe	785	BSA	17.6	4T1	50

注:“—”表示参考文献中未报道相关数据。

3 克酮酸菁纳米制剂对肿瘤的光热治疗效果

克酮酸菁光热剂主要为氨基噻吩类结构和吲哚类结构,下面将分别通过典型的氨基噻吩克酮酸菁光热剂和吲哚克酮酸菁光热剂的结构修饰变化来介绍其相应纳米制剂对肿瘤的光热治疗效果。

3.1 氨基噻吩克酮酸箐纳米制剂

2017年,唐龙光等以1-(噻吩-2-)哌啶-4-羧酸为D单元合成了一例具有对称结构的氨基噻吩克酮酸菁光热剂CR780,并通过酰胺化反应将PEG_{5k}共价连接到该化合物上得到纳米颗粒CR780-PEG_{5k} NPs[39]。CR780-PEG_{5k} NPs表现出了优异的水溶性、化学稳定性以及良好的光热转换性能,在激光照射下的光热转换效率为54.49%。体外细胞成像和MCF-7肿瘤小鼠模型实验结果表明CR780-PEG_{5k} NPs具有良好的荧光/光声双模态成像介导的肿瘤光热治疗效果。后来该课题组对CR780-PEG_{5k} NPs进行RGD多肽修饰和^{125}I放射性标记得到了一种放射性标记的靶向纳米制剂[^{125}I]RGD-CR780-PEG_{5k} NPs[40]。单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography,SPECT)/CT和NIR荧光成像表明该纳米颗粒在表达$\alpha_v\beta_3$整联蛋白的胶质母细胞瘤中显示出有效蓄积,并表现出良好的肿瘤选择性和较高的光热转换效率,因此该纳米颗粒可在较低的激光强度(0.5 W/cm^2)下使得肿瘤消融并抑制肿瘤复发。该课题组还表明可将RGD-CR780-PEG_{5k}装载上化学抗癌药物,并使用^{131}I进行放射性标记,则有望获得集化学治疗、放射治疗、光热治疗于一体的单一纳米诊疗体系。2022年,唐龙光等人又将CR780-PEG和GBP偶联,开发了一种可用于近红外二区(NIR-II)成像和光声成像引导的光热和声动力学联合治疗(sonodynamic therapy,SDT)肝细胞癌的智能纳米体系CR-PEG-GBP [41]。该纳米体系对pH敏感,在正常组织(pH～7.4)环境下自组装成小尺寸纳米颗粒(< 20 nm),而在pH降低的肿瘤微环境(pH～6.5)中通过引发亲水-疏水转化从而原位自组装形成大尺寸纳米颗粒(> 160 nm),从而表现出高肿瘤蓄积和长肿瘤滞留时间,增强了成像和治疗效果。

AREZOO SHAHRIVARKEVISHAHI等将CR780与一种VLP即化学修饰的噬菌体Qβ结合,设计了一种免疫光热剂纳米体系PTPhage[42]。PTPhage的光热转换效率高达77%,高于CR780本身(70%)和金纳米棒(68%)。动物实验结果显示PTPhage对小鼠4T1肿瘤的抑制率高达70%,而CR780本身对肿瘤的抑制率仅18%。由此可见,VLP是一类有效的纳米载体,与克酮酸菁光热剂结合后可有效提高其光热转换效率和PTT效果。除此之外,该研究还发现VLP会增强PTT启动的免疫应答。

蓝敏焕等将CR780哌啶环上的羧基改为三甘醇链以改善水溶性,合成了一种具有良好水溶性的近红外克酮酸菁光热剂TCR[43]。TCR具有较强的近红外吸收和荧光,摩尔消光系数高达1.19×10^5 L/mol·cm^{-1},在735 nm激光照射下具有高达77%的光热转换效率,同时可以高效地产生羟基自由基OH·。此外,细胞和小鼠实验证明TCR通过激光照射产生大量的热能和OH·可有效终止DNA复制,迫使细胞骨架塌陷,抑制细胞增殖,实现肿瘤细胞的消融。这些结果表明TCR具有良好的近红外荧光成像引导的协同光热/光动力治疗效果。李振声等将CR780的哌啶环用*N*,*N*-双(4-丁氧

苯基)胺代替,开发了一种具有双自由基分子结构的光热剂DRM[44],并将其和两亲性聚合物DSPE-PEG_{2k}通过典型的纳米沉淀法制备成水分散性的纳米颗粒DRM NPs。DRM这类结构中的D-A相互作用会导致强烈的电荷转移,从而产生明显的双自由基特征,有利于近红外吸收,促进有效的光声成像及光热治疗。DRM在854 nm处的摩尔消光系数高达220 $L/g\cdot cm^{-1}$。DRM NPs的光热转换效率高达68%,且在较宽的浓度范围内(0 ~ 100 μg/mL)对正常细胞和A549癌细胞具有良好的生物安全性。在808 nm激光照射下,DRM NPs浓度为6.25 μg mL^{-1}时就能消融90%以上的A549癌细胞。动物实验结果表明DRM NPs可实现对肿瘤的完全根除。这些结果证实了DRM具有良好的PAI介导的PTT效果,具有作为临床PTA候选物的巨大潜力。

顾星桂等巧妙地将DRM的4-丁氧基苯基改为分子转子基团四苯乙烯基和4-甲氧苯基单元,分别成功地构建了两种具有双自由基特征的CR小分子衍生物CR-TPE-T[32]和CR-DPA-T[30]。由于自由基特性和分子间强π-π相互作用的协同作用,CR-TPE-T和CR-DPA-T固体分别在300 ~ 1600 nm和300 ~ 2000 nm范围内具有较强的吸收。在808 nm激光照射下CR-TPE-T的光热转换效率高达72.7% ,CR-DPA-T的光热转换效率高达79.5%。但该课题组起初只研究了这两个化合物在太阳能热利用方面的应用,未探索其肿瘤光热治疗性能。后来该课题组又将CR-TPE-T和CR-DPA-T的结构结合起来,即在噻吩氨基的氮上连接了一个四苯乙烯基和一个4-甲氧苯基,开发了克酮酸菁光热剂CR_{bio}[31]。它具有双自由基促进的近红外吸收、优异的稳定性和高的光热转换效率(69.12%)。他们将CRbio和热休克蛋白抑制剂(heat shock protein,HSP)藤黄酸(gambogic acid,GA)封装在氧化还原敏感的壳聚糖中形成BCGC NPs,再与醛基修饰的PEG和RGD反应组成一种智能的光热-化疗纳米系统。由于抑制HSP的过表达和化疗增敏的协同作用,该纳米组装体可以彻底清除肿瘤干细胞和非肿瘤干细胞,从而抑制肿瘤的生长和转移,实现了光热-化疗协同治疗。此研究为肿瘤转移的靶向给药提供了一种新的策略。VASILIS NTZIACHRISTOS等则将CR-TPE-T通过DSPE-PEG_{2k}进行修饰构建了一种新型克酮酸菁纳米制剂CR880-NPs[45],将其用于高效的深部肿瘤光声成像和光热治疗。CR880-NPs表现出高光声产生效率(optoacoustic generation efficiency,OGE)、高光热转换效率(58%)和光稳定性,具有优异的光声和光热性质。4T1小鼠肿瘤模型实验结果显示注射CR880-NPs的肿瘤区域的温度在10 min内达到51.7 ℃,并且用CR880-NPs和激光治疗组的肿瘤在8 d后显示已完全被消除。

3.2 吲哚克酮酸菁纳米制剂

李世英等以2,3,3-三甲基-3*H*-吲哚为给电子单元,开发了一类pH敏感型吲哚克酮酸菁光热剂CR770和CR815[46],并用PEG-PLGA共聚物包封获得了非靶向性的CPC_{770} NP和RGD靶向的PPC_{815} NP。与CR770相比,CR815中的硝基会诱导其吸收峰红移。该研究发现CR815的PAI信号的强度随着pH(7.4 ~ 5.8)的降低而增强,并随着时间的推移逐渐增强,这表明PPC_{815} NP在pH较低的肿瘤微环境中可显示出优异的PAI造影剂的特性。在进行体内PTT研究时,与对照组相比,接受PPC_{815} NP静脉注射联合激光照射治疗的小鼠的肿瘤明显消退,从而表明了其具有良好的光热肿瘤抑制效应。刘庄等人研究发现CR815的吸收可随局部环境中的pH值的改变而改变,而且CR815的结构在阴离子碱性形式(最大吸收波长~ 680 nm)和两性离子酸性形式(最大吸收波长~ 790 nm)之间切换。因此,他们将CR815与人血清白蛋白自组装形成HSA-Croc NPs[47],构建了pH敏感型的纳米体系,实现了双波长比值的光声成像,实时监测肿瘤微环境中的pH变化,并能进行有效的肿瘤光热消融。

后来,VASILIS NTZIACHRISTOS等将CR815结构中的硝基改为羧基,获得了一例对称型克酮酸菁CR760,并将CR760与NH_2-PEG_{2k}-SH和RGD多肽通过羧基进行共价缀合获得了具有肿瘤靶向能力的自组装纳米颗粒CR760RGD-NPs[48]。由于其优异的高通透性和滞留效应,CR760RGD-NPs可在肿瘤组织中有效蓄积,从而提高光声成像信号以及肿瘤光热治疗效果。林静等将CR760通过羧基与NH_2-PEG_{5k}键联,随后与红细胞膜(red blood cell membrane,RBCm)的囊泡组装成新型两亲性克酮酸菁纳米颗粒LET-5[49]。CR-PEG_{5k}的疏水相互作用可将其锚定到RBCm囊泡中,并且RBCm可增强CR760的肿瘤积累。LET-5的光热转换效率为44.60%。LET-5可被肿瘤酸性微环境特异性激活,从而显著增强NIR荧光成像/光声成像强度和光热效应,可用于肿瘤pH响应的近红外荧光和光声双重成像引导的光热治疗,这种两亲性染料与细胞膜囊泡的整合为构建肿瘤治疗诊断剂提供了一条有前景的途径。

唐龙光等后来将CR770的吲哚单元改为共轭度更大的苯并吲哚单元合成了一例新型克酮酸菁光热剂,通过铁螯合剂、牛血清蛋白进行包封获得具有良好生物相容性和稳定性的纳米颗粒Cro-Fe@BSA NPs[50]。在相对低pH值和高谷胱甘肽(glutathione,GSH)浓度的肿瘤环境中,Fe^{3+}可被还原成Fe^{2+},同时可以解离出克酮酸菁光热剂以发挥其光热效应和光声效应。细胞内GSH的消耗和Fe^{2+}离子的产生,共同促进了肿瘤细胞的铁死亡,同时光热效应可加快生成自由基的芬顿

反应的反应速率，铁死亡产生的自由基可以阻止HSP的生成，因此光热治疗和铁死亡过程可以联合作用达到更好的治疗效果。动物实验发现经Cro-Fe@BSA NPs和激光处理的小鼠的肿瘤完全被抑制，并且在21 d的观察期间没有观察到肿瘤再生长的情况。该研究表明根据不同的细胞死亡机制如铁死亡、光热治疗等设计的联合治疗体系在肿瘤治疗领域具有巨大潜力。

4 小结与启示

克酮酸菁染料因具有在近红外区域显示强烈的吸收和发射、合成简单、摩尔消光系数高、抗光漂白性及光谱可调性好等优点，成为了一种新兴光热剂。目前研究结果均证明克酮酸菁染料具有良好的光热转换效率和肿瘤细胞光热消融能力，表明克酮酸菁染料及其纳米制剂是一类极具潜力的光学诊疗候选药物。

然而，克酮酸菁在光热治疗的临床应用方面仍存在挑战。①目前所报道的克酮酸菁光热剂几乎都是对称型氨基噻吩单元或吲哚单元的结构，分子结构单一，因此可通过选择新的给电子单元和构建不对称克酮酸菁结构的方法来增加光热剂的多样性。②现有的克酮酸菁光热剂的吸收主要集中在NIR-I区，但NIR-I区的光子在体内仍存在一定的光散射、组织吸收和自身荧光，因此设计获得NIR-II区吸收的克酮酸菁有望进一步推进其在深度肿瘤生物成像和光学治疗的应用。③目前关于克酮酸菁的光热治疗研究更多在细胞或小鼠层面进行，因此后续需要进行更多适应临床需求的研究，如生物分布、生物降解、体内长期毒性、药代动力学和免疫反应等研究。④在治疗策略设计中可以考虑将克酮酸菁的光热治疗与光动力治疗、光免疫治疗、放射治疗、化学治疗等治疗方法联合使用，以达到更高效的肿瘤治疗效果。

5 参考文献

[1] JUNG HS, 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.
[2] KADKHODA J, TARIGHATNIA A, TOHIDKIA MR, *et al*. Photothermal therapy-mediated autophagy in breast cancer treatment: progress and trends[J]. Life Sci, 2022, 298: 120499.
[3] ALAMDARI SG, AMINI M, JALILZADEH N, *et al*. Recent advances in nanoparticle-based photothermal therapy for breast cancer[J]. J Control Release, 2022, 349: 269-303.
[4] GAO D, GUO X, ZHANG X, *et al*. Multifunctional phototheranostic nanomedicine for cancer imaging and treatment[J]. Mater Today Bio, 2020, 5: 100035.
[5] 何祥，荆慧. 基于纳米医学的光热治疗在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(8): 422-427.
[6] CAI Y, SI WL, HUANG W, *et al*. Organic dye based nanoparticles for cancer phototheranostics[J]. Small, 2018, 14(25): e1704247.
[7] KONG CQ, CHEN XC. Combined photodynamic and photothermal therapy and immunotherapy for cancer treatment: a review[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 6427-6446.
[8] CHEN JQ, NING CY, ZHOU ZN, *et al*. Nanomaterials as photothermal therapeutic agents[J]. Prog Mater Sci, 2019, 99: 1-26.
[9] SHARMA H, MISHRA PK, TALEGAONKAR S, *et al*. Metal nanoparticles: a theranostic nanotool against cancer[J]. Drug Discov Today, 2015, 20(9): 1143-1151.
[10] ZHANG M, WANG WT, CUI YJ, *et al*. Magnetofluorescent Fe_3O_4/carbon quantum dots coated single-walled carbon nanotubes as dual-modal targeted imaging and chemo/photodynamic/photothermal triple-modal therapeutic agents[J]. Chem Eng J, 2018, 338: 526-538.
[11] TAI YW, CHIU YC, WU PT, *et al*. Degradable NIR-PTT nanoagents with a potential Cu@Cu(2)O@Polymer structure[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(6): 5161-5174.
[12] LI CW, CHENG Y, LI DW, *et al*. Antitumor applications of photothermal agents and photothermal synergistic therapies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7909.
[13] LEI ZH, ZHANG F. Molecular engineering of NIR-II fluorophores for improved biomedical detection[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2021, 60(30): 16294-16308.
[14] 陈宁，黄权华，李婷，等. 用于肿瘤光热治疗的吲哚菁绿纳米粒的构建与评价[J]. 中南药学, 2021, 19(10): 2036-2042.
[15] REN Y, XU G, WANG RC, *et al*. Near-infrared squaric acid derivative nanoparticles as a versatile platform for photothermal tumor cells ablation and photoacoustic imaging[J]. Dyes Pigm, 2020, 182: 108670.
[16] CAI Y, PAN Y, LIU LC, *et al*. Succinct croconic acid-based near-infrared functional materials for biomedical applications[J]. Coord Chem Rev, 2023, 474: 214865.
[17] LIU YJ, BHATTARAI P, DAI ZF, *et al*. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer[J]. Chem Soc Rev, 2019, 48(7): 2053-2108.
[18] NGUYEN VN, YAN YX, ZHAO JZ, *et al*. Heavy-atom-free photosensitizers: from molecular design to applications in the photodynamic therapy of cancer[J]. Acc Chem Res, 2021, 54(1): 207-220.
[19] JANSEN F, LAMLA M, MAUTHE D, *et al*. Croconaine-based polymer particles as contrast agents for photoacoustic imaging[J]. Macromol Rapid Commun, 2020, 41(22): e2000418.
[20] 张守鑫，杨小兵，温晓红，等. 克酮酸菁染料研究进展[J]. 有机化学, 2014, 34(1): 223-229.
[21] LEI S, ZHANG YF, BLUM NT, *et al*. Recent advances in croconaine dyes for bioimaging and theranostics[J]. Bioconjug Chem, 2020, 31(9): 2072-2084.
[22] 邵俊铭，车坤，刘绍琼，等. 肿瘤光热治疗及其光热纳米材料的研究进展[J]. 山东化工, 2021, 50(1): 78-79.
[23] TA DD, DZYUBA SV. Squaraine-based optical sensors: designer toolbox for exploring ionic and molecular recognitions[J]. Chemosensors, 2021, 9(11): 302.
[24] LIU YJ, YANG YP, SUN MJ, *et al*. Highly specific noninvasive photoacoustic and positron emission tomography of brain plaque with functionalized croconium dye labeled by a radiotracer[J]. Chem Sci, 2017, 8(4): 2710-2716.
[25] GUHA S, SHAW SK, SPENCE GT, *et al*. Clean photothermal heating and controlled release from near-infrared dye doped nanoparticles without oxygen photosensitization[J]. Langmuir, 2015, 31(28): 7826-7834.
[26] WEN Y, MCGARRAUGH HH, SCHREIBER CL, *et al*. Cell organelle targeting of near-infrared croconaine dye controls photothermal outcome[J]. Chem Commun, 2020, 56(51): 6977-6980.
[27] LIU SJ, LI YY, KWOK RTK, *et al*. Structural and process controls of AIEgens for NIR-II theranostics[J]. Chem Sci, 2020, 12(10): 3427-3436.
[28] ZHAO Z, CHEN C, WU WT, *et al*. Highly efficient photothermal nanoagent achieved by harvesting energy via excited-state intramolecular motion within nanoparticles[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 768.

[29] LIU SJ, ZHOU X, ZHANG HK, *et al*. Molecular motion in aggregates: manipulating TICT for boosting photothermal theranostics[J]. J Am Chem Soc, 2019, 141(13): 5359-5368.
[30] SUN JM, ZHAO EG, LIANG J, *et al*. Diradical-featured organic small-molecule photothermal material with high-spin state in dimers for ultra-broadband solar energy harvesting[J]. Adv Mater, 2022, 34(9): e2108048.
[31] ZHU XQ, LI L, TANG J, *et al*. Cascade-responsive nanoassembly for efficient photothermal-chemo synergistic inhibition of tumor metastasis by targeting cancer stem cells[J]. Biomaterials, 2022, 280: 121305.
[32] CHEN GY, SUN JM, PENG Q, *et al*. Biradical-featured stable organic-small-molecule photothermal materials for highly efficient solar-driven water evaporation[J]. Adv Mater, 2020, 32(29): e1908537.
[33] MCGARRAUGH HH, LIU WQ, MATTHEWS BP, *et al*. Croconaine rotaxane dye with 984 nm absorption: wavelength-selective photothermal heating[J]. European J Org Chem, 2019, 2019(21): 3489-3494.
[34] ZHANG Y, LI MY, GAO XM, *et al*. Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 137.
[35] AL-ZOUBI MS, AL-ZOUBI RM. Nanomedicine tactics in cancer treatment: challenge and hope[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 174: 103677.
[36] QIN J, WANG X, FAN G, *et al*. Recent advances in nanodrug delivery system for tumor combination treatment based on photothermal therapy [J]. Adv Therap, 2023, 6: 2200218.
[37] ZHANG WS, DENG WX, ZHANG H, *et al*. Bioorthogonal-targeted 1064 nm excitation theranostic nanoplatform for precise NIR-IIa fluorescence imaging guided efficient NIR-II photothermal therapy[J]. Biomaterials, 2020, 243: 119934.
[38] YU F, ZHANG FW, TANG LG, *et al*. Redox-responsive dual chemophotothermal therapeutic nanomedicine for imaging-guided combinational therapy[J]. J Mater Chem B, 2018, 6(33): 5362-5367.
[39] TANG LG, ZHANG FW, YU F, *et al*. Croconaine nanoparticles with enhanced tumor accumulation for multimodality cancer theranostics[J]. Biomaterials, 2017, 129: 28-36.
[40] TANG LG, SUN XL, LIU N, *et al*. Radiolabeled angiogenesis-targeting croconaine nanoparticles for trimodality imaging guided photothermal therapy of glioma[J]. ACS Appl Nano Mater, 2018, 1(4): 1741-1749.
[41] LI S, ZHANG Y, LIU X, *et al*. Smart NIR-II croconaine dye-peptide for enhanced photo-sonotheranostics of hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics, 2022, 12(1): 76-86.
[42] SHAHRIVARKEVISHAHI A, LUZURIAGA MA, HERBERT FC, *et al*. PhotothermalPhage: a virus-based photothermal therapeutic agent[J]. J Am Chem Soc, 2021, 143(40): 16428-16438.
[43] PANG E, HUANG R, ZHAO SJ, *et al*. A water-soluble thiophene-croconaine dye with a high molar extinction coefficient for NIR fluorescence imaging-guided synergistic photothermal/photodynamic therapy of cancer[J]. J Mater Chem B, 2022, 10(47): 9848-9854.
[44] LI XZ, ZHANG D, YIN C, *et al*. A diradicaloid small molecular nanotheranostic with strong near-infrared absorbance for effective cancer photoacoustic imaging and photothermal therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(14): 15983-15991.
[45] LIU N, O'CONNOR P, GUJRATI V, *et al*. Multifunctional croconaine nanoparticles for efficient optoacoustic imaging of deep tumors and photothermal therapy[J]. Nanophotonics, 2022, 11(21): 4637-4647.
[46] LI SY, LUI KH, LI X, *et al*. pH-Triggered Poly(ethylene glycol)-Poly (lactic acid/glycolic acid)/Croconaine Nanoparticles-Assisted Multiplexed Photoacoustic Imaging and Enhanced Photothermal Cancer Therapy[J]. ACS Appl Bio Mater, 2021, 4(5): 4152-4164.
[47] CHEN Q, LIU XD, ZENG JF, *et al*. Albumin-NIR dye self-assembled nanoparticles for photoacoustic pH imaging and pH-responsive photothermal therapy effective for large tumors[J]. Biomaterials, 2016, 98: 23-30.
[48] LIU N, O'CONNOR P, GUJRATI V, *et al*. Facile synthesis of a croconaine-based nanoformulation for optoacoustic imaging and photothermal therapy[J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(9): e2002115.
[49] GAO XT, JIANG SS, LI CY, *et al*. Highly photostable croconium dye-anchored cell membrane vesicle for tumor pH-responsive duplex imaging-guided photothermal therapy[J]. Biomaterials, 2021, 267: 120454.
[50] ZENG FT, TANG LG, ZHANG QY, *et al*. Coordinating the mechanisms of action of ferroptosis and the photothermal effect for cancer theranostics[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2022, 61(13): e202112925.

（利益冲突：无）

（收稿日期：2023-03-20；修回日期：2023-05-16）