

黑磷在抗肿瘤治疗中的新进展

曾 沛, 王 军, 梁华庚*

华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月12日

摘 要

肿瘤是威胁人类生命健康的主要威胁之一。目前, 由于靶向性低, 耐受性差、并发症多, 副作用大等缺陷, 传统的抗肿瘤疗法面临着许多瓶颈。为了解决这些问题并提高治疗效率, 新型的抗肿瘤纳米药物受到了人们广泛的关注, 黑磷作为一种抗肿瘤纳米药, 凭借其出色的光热、光动力和可降解特性被认为是新一代纳米药物治疗载药平台的有力竞争者。本综述回顾了当前肿瘤治疗的现状以及存在的缺陷, 并总结了黑磷纳米片的合成方法、特性及其在肿瘤治疗中的新进展。

关键词

黑磷, 抗肿瘤治疗, 纳米药物, 新进展

New Progress of Black Phosphorus in Antitumor Therapy

Pei Zeng, Jun Wang, Huageng Liang*

Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Sep. 16th, 2022; accepted: Oct. 5th, 2022; published: Oct. 12th, 2022

Abstract

Tumor is one of the main threats to human life and health. At present, traditional anti-tumor therapy faces many bottlenecks due to its low targeting, poor tolerance, many complications, and strong side effects. In order to solve these problems and improve the therapeutic efficiency, novel anti-tumor nano-drugs have received extensive attention. As an anti-tumor nano-drug, black phosphorus is considered to be a new generation of anti-tumor nano-drugs and a strong contender for nanomedicine therapeutic drug delivery platforms due to its excellent photothermal, photodynamic

*通讯作者。

and degradable properties. This article reviews the current status and defects of current tumor therapy, and summarizes the synthesis methods, properties and new progress of black phosphorus nanosheets in tumor therapy.

Keywords

Black Phosphorus, Antitumor Therapy, Nanomedicine, New Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

全球范围内,癌症是一个重大的公共卫生问题。在各种疾病中,恶性肿瘤的死亡率在美国高居第二位[1]。自从手术治疗方式出现以来,绝大多数的良性肿瘤都能够通过手术治疗的方式得以根治[2]。但仍然有很大一部分恶性肿瘤存在手术无法切除、手术切除不干净、术后易复发等问题。对于一些临床分期为 III/IV 期的肿瘤来说,手术治疗几乎不被作为首选,放化疗成为了这些转移瘤的主要治疗方法,但是大多数放、化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时对人体正常细胞同样有很大毒性[3]。

近些年来,随着纳米技术的不断发展,纳米药物越来越多的应用于抗肿瘤治疗[4][5]。光热治疗和光动力治疗等新型肿瘤治疗方法备受瞩目。一些纳米材料如石墨烯[6]、 MoS_2 [7]、 WSe_2 [8]、h-BN [9]和 MXene [10]在近红外区具有吸收峰,能够产生光热或者光动力效果。相对于传统疗法,光热治疗具有创伤小,精确性高、可控性强、效率高等优势[11][12][13]。而在光动力疗法中,光敏剂对肿瘤具有一定的选择性和亲和性,并能较长时间地滞留在肿瘤部位。适当波长的光能够透过组织最大效率的实现光敏效应[14],产生大量单线态氧并高效地杀伤癌细胞,具有良好的靶向选择性[15]。

然而,光热治疗和光动力治疗具有许多优势的同时,也存很多缺陷,例如光热转换效率低、毒性强等,但这些缺陷可通过寻找更好的材料以及联合其他治疗方式来解决。传统的纳米材料如石墨烯、 MoS_2 等光电传导效率不高,且往往无法同时具有光热和光动力效应,在人体内不容易积聚,应用范围受到限制。一些金属纳米材料有优异的光热转换效率,但是生物代谢差、不易降解,对身体具有长期的毒性[16]。甚至有些研究表明,碳纳米材料具有与石棉类似的致癌性。因此,寻找一种新型的高生物安全性的纳米材料已经迫在眉睫。

2. 黑磷的特征

黑磷(black phosphorus)最早是 Bridgman 于 1914 年通过白磷在 200°C 、1.2 GPa 的条件下转变而来,在 8.0 GPa 条件下也可通过红磷转化制备出块状的黑磷晶体[17]。随着科技的发展,黑磷纳米材料也不断的被人们发明合成并应用于生活,黑磷纳米材料包括黑磷量子点和黑磷二维纳米片等多种形式,其中二维材料是一种具有片状形态的纳米材料,尺寸范围为数百纳米到数十微米乃至更大的横向尺寸,但厚度仅为单个或几个原子层[18]。相较传统纳米材料和量子点具有独特的电学、光学和热学等特性[19]。其中最著名的典型代表—石墨烯,已在多领域投入应用,其电子迁移率达到 $2 \times 10^5 \text{ cm}^2/(\text{V}\cdot\text{s})$ [20]。但石墨烯没有带隙,无法实现电子流开关,这也限制了其在光电领域的应用。过渡金属二硫化物(TMDs)是另一类典型的二维材料[21],最受关注的 MoS_2 ,其块体是间接带隙半导体(带隙值 1.2 eV),单原子层为直接带隙半导体(带隙值 1.9 eV),但电子迁移率仅 $200 \text{ cm}^2/(\text{V}\cdot\text{s})$ [22][23]。黑磷纳米片于 2014 年才首次被成功剥

离, 黑磷纳米片的诞生为二维材料的抗肿瘤治疗提供了新的机遇[24]。它具有类石墨烯的二维层状结构, 但与石墨烯、 MoS_2 等二维材料相比, 黑磷具有更高的比表面积。这是因为它层间通过范德华力堆叠, 单原子层中, 每个磷原子与相邻的 3 个磷原子共价相连, 构成褶皱蜂窝状结构[25], 而且黑磷纳米片还具备烯烃的性质, 表面有类似大 π 键的结构, 可以通过与药物产生的相互作用力来实现负载药物[26]。黑磷具有天然的半导体性质, 二维的黑磷纳米片由范德华力代替共价键或离子键聚集在一起结成层形成, 并且黑磷是一种直接带隙的半导体材料, 具有良好的光电转换效率, 可以实现电子流的“开关”的功能, 这是黑磷优于其他二维材料的优势之一, 其带隙可在块状的 0.3 eV 到单层的 2.0 eV 内调控[27] [28]。同时黑磷具有极高的电子迁移率, 单层可达 $10^3 \text{ cm}^2/(\text{V}\cdot\text{s})$ 。高电子迁移率和直接带隙的特点, 表明黑磷具有极佳的光学和光电性能[29] [30] [31] [32]。此外, 黑磷是绝佳的光敏剂和光热转化介质, 能够广泛的吸收紫外线和可见光, 其中近红外光组织穿透性较好, 进一步提高了黑磷应用于光热治疗和光动力治疗的可能性。另外, 黑磷在体内可以被降解成磷酸盐[33] [34], 这不仅可以作为酸碱缓冲系统平衡内环境稳态, 还可以通过体内循环代谢从肾脏排出[35], 具有非常好的生物安全性[36]。这些独特性质使其在肿瘤多模式治疗形态中具有很大的应用前景。近些年来, 多种基于黑磷 - 纳米颗粒的给药平台已成功用于癌症治疗。其中包括光热治疗、光动力治疗以及负载药物进行协同治疗, 如光热/化学、光动力/基因治疗等, 黑磷纳米片在医学邻域的应用为癌症治疗带来了新的希望。

3. 黑磷的抗肿瘤治疗

3.1. 黑磷的光热治疗

自从黑磷纳米片被开发合成以来, 其在肿瘤中的应用越来越广泛, shao 等人将黑磷纳米片和水凝胶复合一起[37], 合成了一种用于癌症术后促进伤口恢复和抗感染的光热平台 BP@PLEL, 在这篇研究中, 在接受过手术切除的肿瘤小鼠伤口处, 均匀的将 BP@PLEL 喷雾喷洒在伤口表面, 然后给予 808 nm 的激光进行光照处理, 在激光处理的前 5 秒, BP@PLEL 组的温度迅速上升到 39.4°C , 并在 30 s 内达到 58.2°C , 对残余的肿瘤细胞具有明显的杀伤及抗炎作用, 连续观察两周后肿瘤都没有复发, 而单纯手术切除没有给予 BP@PLEL 的小鼠在 8 天左右大约有 80% 以上的肿瘤复发, 存活率相对治疗组大大降低。同时, 不同治疗组小鼠的内脏器官的免疫组化结果证实喷洒在小鼠伤口处的 BP@PLEL 对小鼠本身几乎没有任何的毒性, 这表明了黑磷不仅具有优异的光热抗肿瘤效果, 同时具有良好生物安全性。黑磷优异的光热能力使其在光热治疗中的应用越来越广。Chu 等人利用 PLGA 将黑磷量子点包裹并合成 BPQDs/PLGA 复合材料, 在常温环境中有很好的稳定性, 并能够通过 EPR 效应定向将药物运输至肿瘤组织并杀伤肿瘤细胞。接着将不同浓度的复合材料和 HSF、MCF-7、B16F10 细胞共孵育, 通过 CCK8 测定法评估了不同细胞系的细胞毒性, 结果表明, 各组之间没有明显的毒性差异。但是经过近红外光照射后, 随着 BPQDs/PLGA 浓度的增高, 细胞活性逐渐降低, 在 20 p.p.m 浓度 BPQDs/PLGA 和 808 nm ($1 \text{ W}/\text{cm}^2$) 照射下细胞活性不到 10%。最后, 为了验证 BPQDs/PLGA 对实体瘤的杀伤效果, 分为对照组不加治疗, 单纯 BPQDs/PLGA 组, BPQDs/PLGA 加 808 nm 激光组, BPQDs/PLGA 加日光照射组。结果表明, BPQDs/PLGA 加 808nm 激光照射组肿瘤部位温度升高达到 58.8°C , 肿瘤得到完全消除, 而对照组几乎没有明显的升温。这些实验结论都表明 BPQDs/PLGA 具有良好的 PTT 效应并有应用于临床的前景。虽然黑磷纳米片具有良好的光热效果和生物安全性, 但是黑磷易降解的特性使其光热效应不够稳定, 不能够发挥其最大的性能, 如何解决高光热稳定性和生物安全性的问题一直是研究人员想要攻克的难题。Zhang 等人利用黑磷纳米片的负载能力捕获 Cu^{2+} 并通过修饰环肽 RGD 合成 BP@Cu@PEG-RGD 混合纳米材料[38], Cu^{2+} 结合黑磷后不仅能够加快黑磷在体内的降解, 并且能将黑磷产生的光热效应均匀的分布在肿瘤周围, 增强黑磷的光热效应。与单独的 BPNSs (28.7%) 相比, 在 808 nm 近红外光照射后, BP@Cu@PEG-RGD 复合材料的光热转换效率为

35.4%，有相当明显的提升。此外，在和小鼠黑色素瘤细胞 B16F10 共孵育后，BP@Cu@PEG-RGD 复合材料的毒性几乎可以忽略不计。然而在经过 808 nm 激光照射下，B16F10 细胞仅剩下不到 10% 仍有增殖能力。接着他们在荷瘤小鼠体内评估了 BP@Cu@PEG-RGD 复合材料的治疗效果，分为对照组、BP@Cu 组、BP@Cu@PEG 和 BP@Cu@PEG-RGD 组，经过 808 nm 激光照射后，BP@Cu@PEG-RGD 组小鼠肿瘤部位 5 min 内升高了 30℃，小鼠肿瘤得到了完全抑制，由于 Cu²⁺ 其他组的肿瘤疗效都不如 BP@Cu@PEG-RGD 组效果明显。这些结果进一步证明了 Cu²⁺ 增强了黑磷的光热效应。小鼠血液生化和心肝脾肺肾器官的组织学评价结果都证明复合材料在体内是非常安全的[39]。

3.2. 黑磷的光动力治疗

除了具有优异的光热能力，黑磷纳米片也广泛应用于肿瘤的光动力治疗，早在 2015 年就有研究表明，黑磷纳米片可以有效的产生单线态氧，Wang 等人通过液相剥离得到黑磷纳米片后，在 660 nm 激光照射下用 DPBF 探针证实溶液中能够产生活性氧，接着他们用 MDA-MB231 细胞和 BP NSs 共孵育后，在近红外光 660 nm 激光照射下后细胞活性不到 10%，DCFH-DA 探针检测出细胞内确实产生了具有杀伤作用的活性氧，体内实验也证明了黑磷纳米片能够在肿瘤细胞内产生 ROS，将黑磷纳米片从小鼠尾静脉注射进入说明 BP NSs 在近红外光照射后展现出了较强的细胞毒性。MDA-MB231 肿瘤负荷小鼠，在接受 BP NSs 注射并在 660 nm 激光照射后，小鼠皮下瘤生长得到了明显的抑制。这些结论都证实 BP NSs 具有优异的光动力效果。然而，相对较低的光动力转换效率却限制了其在临床上的大规模应用。为了解决这一问题，Lei 等人等人利用黑磷纳米片负载 MnO₂ 并用罗丹明 B Rhodamine B(RhB)包裹后形成一种新型的纳米复合材料[40] (R-MnO₂-FBP)，能够在乏氧的肿瘤微环境中产生高效的光动力效果杀死肿瘤细胞。复合材料靶向进入细胞后，在酸性微环境中分解，MnO₂ 可以产生大量的氧气改善肿瘤乏氧微环境，并在近红外光的照射下产生大量的活性氧来杀伤肿瘤细胞。同时 Mn²⁺ 独特的特性能够作为造影剂进行 MR 成像指导肿瘤治疗。在缺氧的环境下，通过流式细胞学检测发现经过复合材料光照治疗后的细胞凋亡率高达 51.6%，而在正常氧状态下，复合材料治疗后的细胞凋亡率高达 78.9%。接着他们通过在荷瘤小鼠尾静脉注射药物，并给予近红外进行光照后，实验组的小鼠肿瘤几乎完全被消除，对照组肿瘤没有得到抑制。以上结果都证明了黑磷联合其他纳米材料能够发挥出增强的光动力效果。

3.3. 黑磷的协同治疗

然而，黑磷的单一治疗模式往往难以满足临床治疗的需要，协同疗法是解决这一问题的新方向。随着技术的发展，人们开始探求通过黑磷纳米片的高负载特性实现精准的药物传输，进而实现诊疗一体的协同治疗，最大限度的杀灭肿瘤效果。为了解决上述问题，Yu 等人报道了一项基于黑磷纳米片和三氧化二铋的异质结 BP/Bi₂O₃，三氧化二铋(Bi₂O₃)的装载可以显著延缓黑磷的降解并充分发挥其特性，同时通过 X 线照射，黑磷和三氧化二铋(Bi₂O₃)形成的异质结能够吸收光并产生大量的单线态氧，使肿瘤细胞发生凋亡和衰老[41]。一方面，X 光相较于可见光，具有更强的穿透能力，可以深入比较深的组织内部。另一方面，X 光的放射性可以对肿瘤本身产生放疗效果。更重要的是，黑磷和三氧化二铋(Bi₂O₃)形成的异质结只包括磷元素(P)、氧元素(O)和铋元素(Bi)，在生物体内具有良好的生物学相容性。Luo 等人研究合成了一种 BP@DOX/PEG-FA-GP 纳米材料[42]，经过近红外光照射后能够在手术后的肿瘤原位切面同时产生光热和化疗效果，在进一步的动物体内实验中，B16F10 黑色素瘤荷瘤小鼠分别给予 BP@DOX/PEG-FA-GP+NIR 和对照组治疗，经过 15 天治疗后，对照组肿瘤呈现快速和不受控制的生长，而 BP@DOX/PEG-FA-GP+NIR 治疗组肿瘤生长明显受到抑制，最终肿瘤大小只有约 0.18 cm³。除了治疗效果外，他们还研究了复合材料对手术切口愈合的促进情况。结果发现，对照组的手术切口大多没有并愈合留下大疤痕。而经过

BP@DOX/PEG-FA-GP+NIR 治疗的小鼠手术切口几乎完全愈合。所有结果都表明 BPNSs 负载 DOX 合 FA-GP 后具有协同的光热和化学动力治疗的效果并能促进伤口愈合, 具有出色的肿瘤杀伤作用。

黑磷的高负载能力还可以实现光热、光动力和化学动力的联合治疗, Guo 等人将阿霉素(DOX)负载在黑磷纳米片上[43], 制成 BP-DOX 二维纳米结构, 通过肿瘤 EPR 效应能够有效且靶向的聚集在肿瘤周围, 在肿瘤微环境的刺激下释放 DOX 药物实现化疗, 而且分别在 808 nm 和 660 nm 激光下, BP-DOX 能够产生光热和光动力的治疗效果, 实现多种治疗模式的协同治疗, 荷瘤小鼠在接受 BP-DOX 联合治疗后肿瘤基本得到消除则证实了这一结论。

3.4. 黑磷的代谢

磷元素在体内主要以磷酸盐的形式存在, 是人体内最丰富的元素之一, 几乎参与人体所有重要的生命活动。黑磷作为磷元素的一种特殊形式, 在生理环境下会氧化进而降解成磷酸根离子和亚磷酸根离子等安全的小分子产物, 这类物质既可以参与生物矿化, 又可以参与碱基合成、蛋白质磷酸化等正常的生命活动。当然, 它们也可以与体内其他原生的磷代谢产物一起, 安全快速的被代谢到体外。而更有意思的是, 有研究者发现, 由于正常细胞和肿瘤细胞的存在着巨大的代谢水平差异, 黑磷在代谢过程中在肿瘤细胞高代谢的环境中能够产生大量的活性氧, 从而起到杀伤肿瘤细胞的作用, 而对正常细胞几乎不产生毒性[44]。

4. 结论

总的来说, 本综述系统的叙述了黑磷纳米片近期的研究进展, 包括黑磷纳米片的特性、合成方法和在肿瘤治疗中的应用。黑磷独特的特性赋予了其优秀的光热性能、光动力性能以及超高的负载量, 使其能够成为一种有前景的新型抗肿瘤治疗手段并有望替代传统治疗方式。虽然黑磷纳米片在纳米药物治疗中具有非常明显的优势, 但是仍然有一些挑战。首先, 产生大批量均一的黑磷纳米片仍然是一个技术难题, 有必要探索更有效的剥离黑磷纳米片的方法。第二, 纳米材料同临床药物一样, 都会面临着耐药、细胞摄取率的问题。如何持续的保持肿瘤部位有高浓度的纳米药物聚集也是一个亟待攻克的难点。第三, 由于近红外光存在穿透深度的限制, 通过人体皮肤后能量会很大程度地削减, 使其热效应大大降低。最后, 光敏剂激发产生的热效应辐射范围受控困难, 可能也会直接对周边组织造成损伤[45], 这些都是阻碍抗肿瘤纳米药物临床大规模应用的绊脚石。即使如此, 我们仍然坚信, 随着二维材料性能的不断改善, 基于黑磷纳米片的纳米平台在抗肿瘤治疗中将发挥更大的潜力, 为临床肿瘤治疗带来更大的福音。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] Organ, C.H. and Bold, R.J. (1996) Surgery. *JAMA*, **275**, 1855-1857. <https://doi.org/10.1001/jama.275.23.1855>
- [3] Weingart, S.N., Zhang, L., Sweeney, M. and Hassett, M. (2018) Chemotherapy Medication Errors. *The Lancet Oncology*, **19**, e191-e199. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30094-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30094-9)
- [4] Shanmugam, V., Selvakumar, S. and Yeh, C.-S. (2014) Near-Infrared Light-Responsive Nanomaterials in Cancer Therapeutics. *Chemical Society Reviews*, **43**, 6254-6287. <https://doi.org/10.1039/C4CS00011K>
- [5] Zingg, R. and Fischer, M. (2019) The Consolidation of Nanomedicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, **11**, e1569. <https://doi.org/10.1002/wnan.1569>
- [6] Yoo, J.M., Kang, J.H. and Hong, B.H. (2015) Graphene-Based Nanomaterials for Versatile Imaging Studies. *Chemical Society Reviews*, **44**, 4835-4852. <https://doi.org/10.1039/C5CS00072F>
- [7] Wang, S., Chen, Y., Li, X., Gao, W., Zhang, L., Liu, J., Zheng, Y., Chen, H. and Shi, J. (2015) Injectable 2D MoS₂-Integrated Drug Delivering Implant for Highly Efficient NIR-Triggered Synergistic Tumor Hyperthermia. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*, **27**, 7117-7122. <https://doi.org/10.1002/adma.201503869>
- [8] Mrejen, M., Yadgarov, L., Levanon, A. and Suchowski, H. (2019) Transient Exciton-Polariton Dynamics in WSe by

- Ultrafast Near-Field Imaging. *Science Advances*, **5**, eaat9618. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat9618>
- [9] Liu, J., Zheng, T. and Tian, Y. (2019) Functionalized h-BN Nanosheets as a Theranostic Platform for SERS Real-Time Monitoring of MicroRNA and Photodynamic Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 7757-7761. <https://doi.org/10.1002/anie.201902776>
- [10] Lin, H., Gao, S., Dai, C., Chen, Y. and Shi, J. (2017) A Two-Dimensional Biodegradable Niobium Carbide (MXene) for Photothermal Tumor Eradication in NIR-I and NIR-II Biowindows. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 16235-16247. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b07818>
- [11] Zhi, D., Yang, T., O'Hagan, J., Zhang, S. and Donnelly, R.F. (2020) Photothermal Therapy. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, **325**, 52-71. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.032>
- [12] Dong, W., Li, Y., Niu, D., Ma, Z., Gu, J., Chen, Y., Zhao, W., Liu, X., Liu, C. and Shi, J. (2011) Facile Synthesis of Monodisperse Superparamagnetic Fe₃O₄ Core@hybrid@Au Shell Nanocomposite for Bimodal Imaging and Photothermal Therapy. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*, **23**, 5392-5397. <https://doi.org/10.1002/adma.201103521>
- [13] Liu, S., Pan, X. and Liu, H. (2020) Two-Dimensional Nanomaterials for Photothermal Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 5890-5900. <https://doi.org/10.1002/anie.201911477>
- [14] Yang, B., Chen, Y. and Shi, J. (2019) Reactive Oxygen Species (ROS)-Based Nanomedicine. *Chemical Reviews*, **119**, 4881-4985. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00626>
- [15] Liang, J. and Liu, B. (2016) ROS-Responsive Drug Delivery Systems. *Bioengineering & Translational Medicine*, **1**, 239-251. <https://doi.org/10.1002/btm2.10014>
- [16] Soldevila-Barreda, J.J. and Metzler-Nolte, N. (2019) Intracellular Catalysis with Selected Metal Complexes and Metallic Nanoparticles: Advances toward the Development of Catalytic Metallodrugs. *Chemical Reviews*, **119**, 829-869. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00493>
- [17] Liu, H., Neal, A.T., Zhu, Z., Luo, Z., Xu, X., Tománek, D. and Ye, P.D. (2014) Phosphorene: An Unexplored 2D Semiconductor with a High Hole Mobility. *ACS Nano*, **8**, 4033-4041. <https://doi.org/10.1021/nn501226z>
- [18] Zhu, X., Ji, X., Kong, N., Chen, Y., Mahmoudi, M., Xu, X., Ding, L., Tao, W., Cai, T., Li, Y., Gan, T., Barrett, A., Bhargwani, Z., Chen, H. and Farokhzad, O.C. (2018) Intracellular Mechanistic Understanding of 2D MoS Nanosheets for Anti-Exocytosis-Enhanced Synergistic Cancer Therapy. *ACS Nano*, **12**, 2922-2938. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b00516>
- [19] Chen, P., Zhang, Z., Duan, X. and Duan, X. (2018) Chemical Synthesis of Two-Dimensional Atomic Crystals, Heterostructures and Superlattices. *Chemical Society Reviews*, **47**, 3129-3151. <https://doi.org/10.1039/C7CS00887B>
- [20] Geim, A.K. and Novoselov, K.S. (2007) The Rise of Graphene. *Nature Materials*, **6**, 183-191. <https://doi.org/10.1038/nmat1849>
- [21] Zhu, Y., Wang, Y., Williams, G.R., Fu, L., Wu, J., Wang, H., Liang, R., Weng, X. and Wei, M. (2020) Multicomponent Transition Metal Dichalcogenide Nanosheets for Imaging-Guided Photothermal and Chemodynamic Therapy. *Advanced Materials*, **7**, Article ID: 2000272. <https://doi.org/10.1002/advs.202000272>
- [22] Radisavljevic, B., Radenovic, A., Brivio, J., Giacometti, V. and Kis, A. (2011) Single-Layer MoS₂ Transistors. *Nature Nanotechnology*, **6**, 147-150. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.279>
- [23] Lembke, D., Bertolazzi, S. and Kis, A. (2015) Single-Layer MoS₂ Electronics. *Accounts of Chemical Research*, **48**, 100-110. <https://doi.org/10.1021/ar500274q>
- [24] Cheng, L., Wang, X., Gong, F., Liu, T. and Liu, Z. (2020) 2D Nanomaterials for Cancer Theranostic Applications. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*, **32**, e1902333. <https://doi.org/10.1002/adma.201902333>
- [25] Anju, S., Ashtami, J. and Mohanan, P.V. (2019) Black Phosphorus, a Prospective Graphene Substitute for Biomedical Applications. *Materials Science & Engineering C—Materials for Biological Applications*, **97**, 978-993. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.146>
- [26] Fan, H., Yan, G., Zhao, Z., Hu, X., Zhang, W., Liu, H., Fu, X., Fu, T., Zhang, X.-B. and Tan, W. (2016) A Smart Photosensitizer-Manganese Dioxide Nanosystem for Enhanced Photodynamic Therapy by Reducing Glutathione Levels in Cancer Cells. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 5477-5482. <https://doi.org/10.1002/anie.201510748>
- [27] Qu, G., Xia, T., Zhou, W., Zhang, X., Zhang, H., Hu, L., Shi, J., Yu, X.-F. and Jiang, G. (2020) Property-Activity Relationship of Black Phosphorus at the Nano-Bio Interface: From Molecules to Organisms. *Chemical Reviews*, **120**, 2288-2346. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00445>
- [28] Ambrosi, A., Sofer, Z. and Pumera, M. (2017) Electrochemical Exfoliation of Layered Black Phosphorus into Phosphorene. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 10443-10445. <https://doi.org/10.1002/anie.201705071>
- [29] Shao, J., Xie, H., Huang, H., Li, Z., Sun, Z., Xu, Y., Xiao, Q., Yu, X.-F., Zhao, Y., Zhang, H., Wang, H. and Chu, P.K. (2016) Biodegradable Black Phosphorus-Based Nanospheres for *in Vivo* Photothermal Cancer Therapy. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12967. <https://doi.org/10.1038/ncomms12967>

- [30] Liu, J., Du, P., Mao, H., Zhang, L., Ju, H. and Lei, J. (2018) Dual-Triggered Oxygen Self-Supply Black Phosphorus Nanosystem for Enhanced Photodynamic Therapy. *Biomaterials*, **172**, 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.04.051>
- [31] Liu, Y., Bhattarai, P., Dai, Z. and Chen, X. (2019) Photothermal Therapy and Photoacoustic Imaging via Nanotheranostics in Fighting Cancer. *Chemical Society Reviews*, **48**, 2053-2108. <https://doi.org/10.1039/C8CS00618K>
- [32] Wang, H., Yang, X., Shao, W., Chen, S., Xie, J., Zhang, X., Wang, J. and Xie, Y. (2015) Ultrathin Black Phosphorus Nanosheets for Efficient Singlet Oxygen Generation. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 11376-11382. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b06025>
- [33] Plutnar, J., Sofer, Z. and Pumera, M. (2018) Products of Degradation of Black Phosphorus in Protic Solvents. *ACS Nano*, **12**, 8390-8396. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b03740>
- [34] Zhang, T., Wan, Y., Xie, H., Mu, Y., Du, P., Wang, D., Wu, X., Ji, H. and Wan, L. (2018) Degradation Chemistry and Stabilization of Exfoliated Few-Layer Black Phosphorus in Water. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 7561-7567. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02156>
- [35] Abellán, G., Wild, S., Lloret, V., Scheuschner, N., Gillen, R., Mundloch, U., Maultzsch, J., Varela, M., Hauke, F. and Hirsch, A. (2017) Fundamental Insights into the Degradation and Stabilization of Thin Layer Black Phosphorus. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 10432-10440. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b04971>
- [36] Guo, L., Panderi, I., Yan, D.D., Szulak, K., Li, Y., Chen, Y.-T., Ma, H., Niesen, D.B., Seeram, N., Ahmed, A., Yan, B., Pantazatos, D. and Lu, W. (2013) A Comparative Study of Hollow Copper Sulfide Nanoparticles and Hollow Gold Nanospheres on Degradability and Toxicity. *ACS Nano*, **7**, 8780-8793. <https://doi.org/10.1021/nn403202w>
- [37] Shao, J., Ruan, C., Xie, H., Li, Z., Wang, H., Chu, P.K. and Yu, X.F. (2018) Black-Phosphorus-Incorporated Hydrogel as a Sprayable and Biodegradable Photothermal Platform for Postsurgical Treatment of Cancer. *Advanced Science (Weinh)*, **5**, Article ID: 1700848. <https://doi.org/10.1002/advs.201700848>
- [38] Hu, K., Xie, L., Zhang, Y., Hanyu, M., Yang, Z., Nagatsu, K., Suzuki, H., Ouyang, J., Ji, X., Wei, J., Xu, H., Farokhzad, O.C., Liang, S.H., Wang, L., Tao, W. and Zhang, M.R. (2020) Marriage of Black Phosphorus and Cu(2+) as Effective Photothermal Agents for PET-Guided Combination Cancer Therapy. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2778. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16513-0>
- [39] Hu, K.X.L., Zhang, Y., Hanyu, M., Yang, Z., Nagatsu, K., Suzuki, H., Ouyang, J., Ji, X., Wei, J., Xu, H., Farokhzad, O.C., Liang, S.H., Wang, L., Tao, W. and Zhang, M.R. Supplementary Information for Marriage of Black Phosphorus and Cu²⁺ as Effective Photothermal Agents for PET-Guided Combination Cancer Therapy. https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41467-020-16513-0/MediaObjects/41467_2020_16513_MOESM1_ESM.pdf
- [40] Liu, J., Du, P., Liu, T., Cordova Wong, B.J., Wang, W., Ju, H. and Lei, J. (2019) A Black Phosphorus/Manganese Dioxide Nanoplatform: Oxygen Self-Supply Monitoring, Photodynamic Therapy Enhancement and Feedback. *Biomaterials*, **192**, 179-188. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.10.018>
- [41] Huang, H., He, L., Zhou, W., Qu, G., Wang, J., Yang, N., Gao, J., Chen, T., Chu, P.K. and Yu, X.F. (2018) Stable Black Phosphorus/Bi₂O₃ Heterostructures for Synergistic Cancer Radiotherapy. *Biomaterials*, **171**, 12-22. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.04.022>
- [42] Xue, C., Sutrisno, L., Li, M., Zhu, W., Fei, Y., Liu, C., Wang, X., Cai, K., Hu, Y. and Luo, Z. (2021) Implantable Multifunctional Black Phosphorus Nanoformulation-Deposited Biodegradable Scaffold for Combinational Photothermal/Chemotherapy and Wound Healing. *Biomaterials*, **269**, Article ID: 120623. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120623>
- [43] Chen, W., Ouyang, J., Liu, H., Chen, M., Zeng, K., Sheng, J., Liu, Z., Han, Y., Wang, L., Li, J., Deng, L., Liu, Y.N. and Guo, S. (2017) Black Phosphorus Nanosheet-Based Drug Delivery System for Synergistic Photodynamic/Photothermal/Chemotherapy of Cancer. *Advanced Materials*, **29**, Article ID: 1603864. <https://doi.org/10.1002/adma.201603864>
- [44] Zhou, W.H., Pan, T., Cui, H.D., Zhao, Z., Chu, P.K. and Yu, X.F. (2019) Black Phosphorus: Bioactive Nanomaterials with Inherent and Selective Chemotherapeutic Effects. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 769-774. <https://doi.org/10.1002/anie.201810878>
- [45] Wan, L., Pantel, K. and Kang, Y. (2013) Tumor Metastasis: Moving New Biological Insights into the Clinic. *Nature Medicine*, **19**, 1450-1464. <https://doi.org/10.1038/nm.3391>