

铋基纳米材料的制备及其在肿瘤诊疗中的研究进展

向桓冬^{1,2}, 邓苗¹, 晏亮^{2*}

¹成都理工大学材料与化学化工学院, 四川 成都

²中国科学院高能物理研究所, 中国科学院纳米生物效应安全性重点实验室, 北京

Email: xianghd@ihep.ac.cn, *yanliang@ihep.ac.cn

收稿日期: 2021年4月20日; 录用日期: 2021年5月20日; 发布日期: 2021年5月27日

摘要

随着纳米技术的快速发展, 以纳米材料为基础的新型生物材料在生物医学领域表现出独特的优势, 因而受到研究人员的广泛关注。铋(bismuth, Bi)基纳米材料因其良好的生物相容性和优异的光学、电学等物理化学特性, 在药物递送、抗菌、组织工程、生物传感、肿瘤治疗等生物医学领域的应用已被广泛研究和报道; 特别地, 在生物成像及癌症诊疗方面展现出广阔的应用潜力。本文结合实例简要综述了生物医用铋基纳米材料的常见类型和制备方法, 总结了其在计算机断层扫描(CT)成像、光声(PA)等生物成像和光热治疗、放射治疗等肿瘤诊疗中的最新研究进展, 并在此基础上对其在生物医学中的应用前景进行了展望和对挑战展开了分析。

关键词

铋基纳米材料, 生物医学, 生物成像, 肿瘤诊疗

Research Progress in Preparation and Theranostics of Bismuth-Based Nanomaterials

Huandong Xiang^{1,2}, Miao Deng¹, Liang Yan^{2*}

¹College of Materials and Chemistry & Chemical Engineering, Chengdu University of Technology, Chengdu Sichuan

²CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing

Email: xianghd@ihep.ac.cn, *yanliang@ihep.ac.cn

*通讯作者。

Abstract

With the rapid development of nanotechnology, the novel nanomaterial-based biomaterials can effectively overcome the disadvantages resulted from traditional biomaterials to promote the development of biomedicine, therefore have received wide attention from researchers. Because of their good biocompatibility and excellent physicochemical properties such as optical, electrical and magnetic characteristics, bismuth-based nanomaterials have been extensively studied and reported in biomedical fields such as drug delivery, antibacterial, tissue engineering, biosensors, tumor treatment, especially in bioimaging and theranostics applications. Combined with the reported studies, this paper briefly reviews the common types and synthesis methods of biomedical bismuth-based nanomaterials, and summarizes the latest research progress in bioimaging (such as computed tomography (CT) and photoacoustic imaging) and in theranostics (such as photothermal therapy (PTT) and radiotherapy). Finally, on this basis the prospects and challenges of bismuth-based nanomaterials for the biomedical applications in the future are expected.

Keywords

Bismuth-Based Nanomaterials, Biomedicine, Bioimaging, Theranostics

Copyright © 2021 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

随着纳米技术的飞速发展及其与生命科学、肿瘤学、生物工程等学科的广泛交叉融合, 纳米材料因其独特的物理化学性质和易于表面化学修饰等特性, 在生物医学领域的应用也越来越广泛, 为应对重大疾病(如肿瘤)的诊疗提供了新思路和新方法。铋基纳米材料因其具有优异的物理化学特性, 在生物医学领域的应用已被广泛研究和报道, 特别是在生物成像及癌症治疗等应用方面展现出了巨大潜力。铋基纳米材料主要是指组分中含有铋(bismuth, Bi)元素的无机纳米材料。早在2个世纪之前, 铋化合物已被广泛用于治疗胃肠道疾病、高血压和梅毒的药物, 且表现出良好的治疗效果和生物安全性[1]。近年来, 在广大科研工作者的大力推动下, 铋基纳米材料也在生物医学领域展现出广泛的应用前景, 如生物传感器、重金属离子检测器、抗微生物制剂、生物成像和组织工程等。特别地, 将铋基纳米材料的生物成像功能(包括电子计算机断层扫描(CT)成像、光声(PA)成像和磁共振成像(MRI)等)和基于其肿瘤治疗手段(如光热治疗、放射治疗等)相结合, 构建的新型纳米诊疗平台不但可以实现对诊断治疗一体化, 还可以实时开展预后评估, 指导治疗方案的优化。因此, 新型纳米诊疗平台已经成为铋基纳米材料在现代医学中的一个重大研究方向。本文简要介绍铋基纳米材料的制备方法, 重点阐述其在肿瘤诊疗中的研究进展, 并对铋基纳米材料在生物医学应用中的发展趋势和挑战进行了分析和展望。

2. 铋基纳米材料的主要分类

目前已报道的铋基纳米材料种类繁多, 从形貌来看, 主要有超小量子点、纳米颗粒、纳米棒、纳米花、纳米管、纳米片层、介孔状等类型; 从组分来看, 主要有铋单质(包括铋纳米颗粒、铋烯纳米片等)、

铋基氧化物(包括 Bi_2O_3 , BiO_{2-x} , $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 等)、铋基硫族化合物(Bi_2S_3 , Bi_2Se_3 等)、铋基卤化物(包括 BiOCl , BiOBr , BiOI 等)、铋基多金属化合物(Bi_2WO_6 , $\text{BiP}_5\text{W}_{30}$, BiFeO_3 , BiGdO_3 , Cu_3BiS_3 , Cu_3BiSe_3 等)、铋基复合物($\text{BiOI}@ \text{Bi}_2\text{S}_3$, $\text{Au}-\text{Bi}_2\text{S}_3$, $\text{Bi}_2\text{S}_3-\text{MoS}_2$, $\text{BiVO}_4@ \text{Bi}_2\text{S}_3$, $\text{Bi}_2\text{S}_3@ \text{TaO}_x$, $g-\text{C}_3\text{N}_4@ \text{Bi}_2\text{S}_3$, $\text{MnSe}@ \text{Bi}_2\text{Se}_3$ 等)。不同的组成、结构、形貌和尺寸将导致不同的光学、电学和磁学等性质,因此可以根据需求设计制备具有不同功能的铋基纳米材料,以满足其在生物成像、药物递送、抗菌、组织工程、生物传感、肿瘤治疗等领域的应用[2]。

3. 铋基纳米材料的主要制备方法

合成铋基纳米材料的方法包括水热/溶剂热法、高温热分解法、离子交换法、溶胶-凝胶法、微乳液法、化学还原法、微波/超声/光介导合成法等。不同的制备方法可以得到结构与性能完全不同的铋基纳米材料。因此,可以根据临床应用的具体需求,选择合适的制备方法以构筑肿瘤诊疗平台,以实现更加有效的肿瘤诊断和治疗。下述将重点介绍三种主要的合成方法。

3.1. 水热/溶剂热合成法

水热/溶剂热合成法主要通过液相反应自发生长得到纳米结构,是合成铋基纳米材料最常用的方法。在此方法中,反应温度是合成铋基纳米材料的重要参数(100°C ~ 200°C)。在较低温度下,反应速度慢,可以得到小尺寸的铋基纳米材料,但是其结晶度较差;在较高温度下,铋基纳米材料的结晶性更高、晶体结构更加致密,但是其尺寸较大,影响后续的肿瘤诊疗等应用。因此,制备铋基纳米材料时须要根据需求优化反应温度。考虑到高温和高压双重条件,将优先选择具有高沸点的极性溶剂作为反应反应介质,同时形成溶剂-反应物络合物以促进纳米颗粒的生长,主要使用的溶剂包括水、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、甲醇、乙醇、乙二醇、油酸及其混合溶剂。例如,Guo 等人利用碘化钾、五水合硝酸铋固体及硫代乙酰胺溶液等经过水热合成了 $\text{BiOI}@ \text{Bi}_2\text{S}_3$ 异质结纳米颗粒,再通过牛血清白蛋白(BSA)包覆 $\text{BiOI}@ \text{Bi}_2\text{S}_3$ 得到 $\text{BiOI}@ \text{Bi}_2\text{S}_3@ \text{BSA}$ (SHNPs) (图 1(a)和图 1(b)) [3]。同时,Liu 等人利用新十二酸铋作为 Bi 源和和硫代乙酰胺作为 S 源,在油酸、油胺和乙醇的混合体系中进行反应,制备得到了分散性良好且近红外光热转化性能优异的 Bi_2S_3 纳米棒[4]。Zang 等人利用硝酸铋作为 Bi 源和钨酸钠作为 W 源,利用 KOH 溶液调节 pH,在 180°C 下反应 2 h 后,宏量制备得到了纯相的 BiWO_6 纳米片[5]。此外,在上述反应体系中进一步加入高分子聚合物可以有效调控铋基纳米材料的尺寸和形貌,同时实现对其表面化学修饰[2]。

3.2. 高温热分解合成法

高温热分解合成法主要通过加热升温使化合物前躯体发生分解进而生长得到纳米颗粒,被广泛应用与量子点、稀土上转换纳米颗粒、磁性氧化铁、铋基纳米材料等的合成。此方法使用的溶剂主要是油酸、油胺、十八烯或者其混合溶液,且通常在高于 100°C 的温度下进行。由于油酸、油胺等分子可以有效阻止晶体生长,因此与水热/溶剂热合成法相比高温热分解法制备得到的铋基纳米颗粒的尺寸较小但结晶度更高,是合成尺寸小、晶体结构高的理想方法。Ai 等人在剧烈搅拌下将新癸酸铋添加到油酸和十八烯的混合溶液中,然后在氩气保护下将该混合溶液加热至 165°C ,保持 20 min 后冷却至 105°C ,在剧烈搅拌下快速注入含硫代乙酰胺的油胺溶液,在该温度下反应 1 min 后可得到尺寸 2~3 nm 的 Bi_2S_3 纳米点[6]。

3.3. 化学还原合成法

化学还原合成法因其操作简便且设备简单,是高效制备铋基纳米材料的方法之一。常用的还原剂主要包括硼氢化钠、N,N-二甲基甲酰胺、抗坏血酸钠等,稳定剂和分散剂有十二烷胺、十二硫醇、氯仿和甲苯等。

在还原过程中,油/水界面发生化学还原反应,通过前驱体的还原得到铋基纳米产物。例如,Lei 等人在温和加热条件下,利用硼氢化钠快速还原硝酸铋制备得到了尺寸超小的聚乙烯吡咯烷酮包覆的单质铋纳米点,并发现其具有良好的 CT 成像性能和近红外光热转换效率($\sim 30\%$) [7]。类似地,Zhou 等人采用硼氢化钠还原法制得了超小的单质铋纳米颗粒并将其负载到氧化石墨烯(GO)表面,以提高单质 Bi 纳米颗粒的耐辐照性能,并使用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)来提高材料的生物相容性得到最终产物 PVP-Bi/GO (图 1(c)和图 1(d)) [8]。

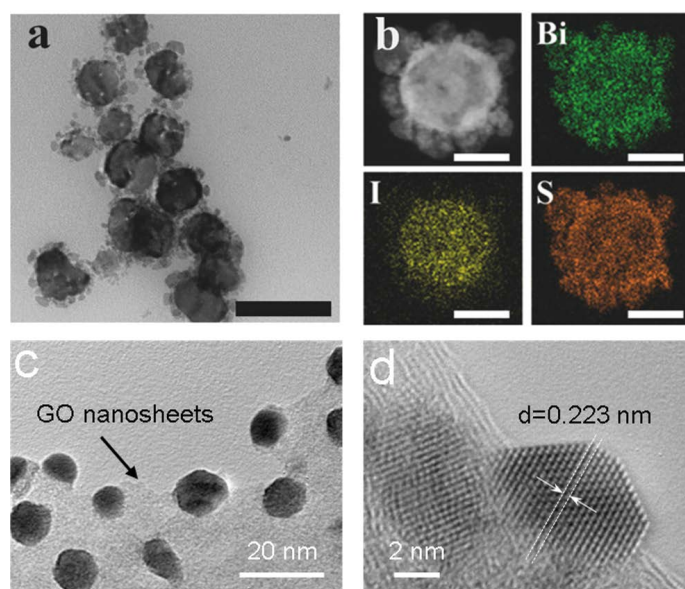


Figure 1. (a) TEM image of as-prepared SHNPs. The scale bar is 200 nm [3]; (b) HAADF-STEM image and elements mappings of SHNPs. The scale bar is 50 nm [3]; (c) TEM image of PVP-Bi/GO [8]; (d) HRTEM image of PVP-Bi/GO [8]

图 1. (a) SHNPs 的 TEM 图(标尺: 200 nm) [3]; (b) 高角环形暗场扫描透射电子显微镜图像和相应的 EDS 元素分布图(标尺: 50 nm) [3]; (c) PVP-Bi/GO 的 TEM 图像[8]; (d) PVP-Bi/GO 的 HRTEM 图像[8]

4. 铋基纳米材料的肿瘤诊疗应用

4.1. 生物成像

4.1.1. CT 成像

X 射线计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)成像利用不同的生物组织对放射线(如 X 射线和 γ 射线等)的吸收能力不同,通过数据重建得到身体内部分指定区域详细扫描图像,目前已被广泛应用临床非的侵入性诊断,具有应用范围广、成本低及效率高等优势。目前,临床使用的 CT 造影剂主要为含碘的小分子,但其存在缺乏主动靶向性、易于被肾脏清除、引起机体的过敏反应和呈现非特异性的生物分布等缺陷,极大的限制了其应用[9]。铋基纳米材料作为 CT 造影剂为解决上述这些缺陷提供了新思路。铋元素的 X 射线衰减系数最大(Bi: $5.74 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$; Au: $5.16 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$; Pt: $4.99 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$; Ta: $4.3 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ at 100 keV),且其具有更合适的 K 边缘能量,因此,铋基纳米材料展现出优于商业碘化物的成像性能,受到科研工作者的广泛关注。例如, Kinsella 等人制备的采用靶向肽标记的硫化铋(Bi_2S_3)纳米颗粒累积到肿瘤部位时,能够产生足够的对比度,最终得到高保真 CT 图像[10]。Liao 等人利用一种简易绿色的一锅法制备的铋-二乙烯三胺五乙酸复合物,可作为高性能 CT 造影剂,同时可被快速排出体外,避免长期滞留体内可能产生的副作用,具有临床应用潜力[11]。Wang 等人制备的 BiOI 纳米颗粒较医用碘比醇具有更高的 CT 值,且其随 BiOI 纳米颗粒浓度增加,其 CT 信号增强得愈加显著,局部注射后肿瘤周围 CT 信号在 0~2 h 内稳定存在(图 2(a)~(c)) [12]。

4.1.2. 光声成像

光声(Photoacoustic, PA)成像一种非电离式的成像方式,在成像过程中将光能转化为热能再转换为机械能,具有使用方法简单、无电离辐射等特点。该成像手段结合了声学成像和光学成像两者的优点,因此兼具高空间分辨率和深组织穿透深度,在肿瘤学、血管生物学等领域展现出广泛的应用前景,受到越来越多科研工作者和临床医生的广泛关注。由于光声造影剂与光热转换剂拥有相似的物理化学性质,因此,具有光热转换性能的铋基纳米材料通常同时具有光声成像性能。例如, Tween-20 修饰的 Bi_2S_3 纳米棒在肿瘤组织中表现出优异的 PA 成像能力,通过尾静脉注射 3 h 后,由于高通透性和滞留效应(EPR),肿瘤部位光声信号明显增高,可持续 24 h [4]。Zheng 等人制备的 SiO_2 包覆的 Bi_2S_3 纳米棒在胃肠道具有较强的光声信号,且消化道的轮廓可见,可以用于评估 Bi_2S_3 在消化道中的代谢情况[13]。Park 等人合成的 Bi_2Se_3 纳米片在 1064 nm 处表现出较强的 PA 信号,可以实现对小鼠膀胱、胃肠道进行体内 PA 成像,并在此基础上建立了光声成像指导临床疾病治疗系统[14]。Zhou 等人采用硼氢化钠还原法制得最终产物 PVP-Bi/GO,可利用光声成像用于检测肿瘤部位氧合血红蛋白的信号强度(图 2(d)) [8]。

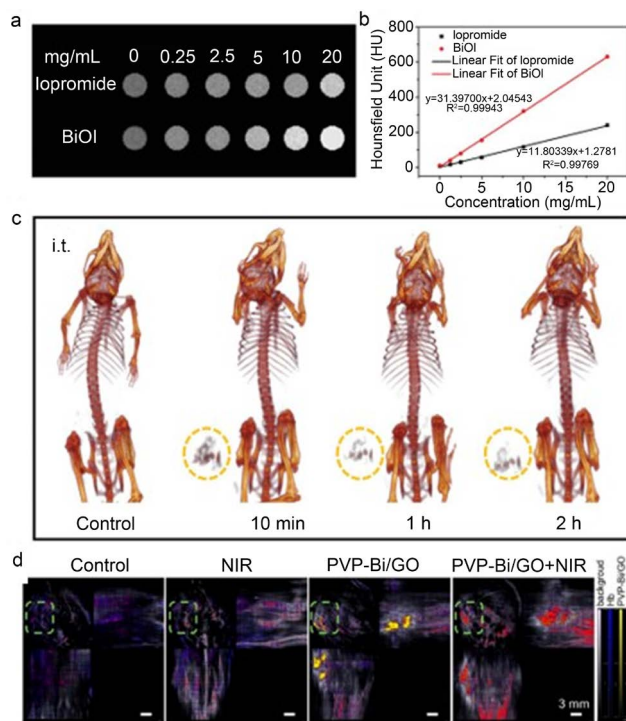


Figure 2. (a) CT images of BiOI QDs and iopromide *in vitro* at various concentrations [12]; (b) Corresponding CT value of BiOI QDs and iopromide [12]; (c) *In vivo* CT images taken at different time after intratumoral injection of BiOI QDs [12]; (d) PA analysis of oxyhemoglobin (red) after mild photothermal [8]

图 2. (a) 不同浓度的 BiOI 量子点和碘普罗胺的体外 CT 图像[12];(b) BiOI 量子点和碘普罗胺相应的 CT 测量值[12]; (c) 活体成像中瘤内注射 BiOI 量子点后不同时间点的小鼠 CT 图像[12]; (d) 温和热疗后光声成像分析含氧血红蛋白变化情况(红色表示) [8]

4.1.3. 多模式成像

每种成像技术都有各自的优缺点,将多种成像模式相结合构筑的多模态成像技术优势互补,提供精确和快速的癌症诊断。基于其近红外光热转换性能和高 X 射线衰减能力,具有多模式成像的铋基纳米材料已被陆续开发用于生物成像且进一步指导肿瘤治疗。Li 等人利用牛血清白蛋白修饰铋纳米树莓作为 CT 造影剂增强效率高达 $66.7 \text{ HU} \cdot \text{mL} \cdot \text{mg}^{-1}$,可以实现近红外热成像、光声成像和 CT 成像三者合一[15]。Lei

等人通过 Yb^{3+} 和 Er^{3+} 离子共掺杂制备的上转换荧光 Bi_2O_3 NPs 在 980 nm 激光照射下可以发射强烈的红光, 同时可以观察到显著的 CT 信号, 表明可以用于构建荧光和 CT 双模式成像平台[16]。Li 等人通过两步反应制备的核壳 $\text{MnS}@\text{Bi}_2\text{S}_3$ 纳米结构可以用于构建磁共振成像、CT 成像及光声成像三模态成像, 并实现多模态图像引导的热辐射协同肿瘤治疗[17]。

4.2. 癌症治疗

铋基纳米材料制备方便、生物相容性良好和价格低廉, 再加上其高近红外吸收性能和高 X 射线衰减能力[18], 已被广泛应用于肿瘤的光热治疗和放射治疗。

4.2.1. 光热治疗

光热治疗主要是利用光热转换试剂将光能转换为局部热能, 进而直接杀死肿瘤细胞, 实现肿瘤的有效治疗。生物组织因富含的水分子、血红蛋白等生物分子在近红外光学窗口(700~1100 nm)的吸收和散射都较小, 使得近红外光具有更大的渗透深度。因此, 基于铋基材料的近红外光热转换试剂在肿瘤治疗领域引起了极大地兴趣。根据已有的文献报道, 铋单质的光热转换效率(η)是 32.2% [19], Bi_2S_3 纳米颗粒的光热转换效率为 21% [20], Bi_2S_3 纳米花的光热转换效率高达 64.3% [21], Bi_2S_3 纳米片的 η 为 34.6% [22], Cu_3BiS_3 纳米晶的 η 为 27.5% [23]。上述铋基纳米光热转换试剂在 808 nm 激光照射时, 由于光热治疗具有高特异性, 能在肿瘤部位产生大量的热量, 在数分钟内使肿瘤组织的温度升高到 42°C 以上, 诱导蛋白的不可逆变性, 消融肿瘤细胞和组织, 实现肿瘤的光热治疗。例如, Guo 等人通过牛血清白蛋白(BSA)包覆 $\text{BiOI}@\text{Bi}_2\text{S}_3$ 得到 $\text{BiOI}@\text{Bi}_2\text{S}_3@\text{BSA}$ (SHNPs), 在利用该材料活体模型上得到了较好的肿瘤治疗效果(图 3(a)~(d)) [3]。

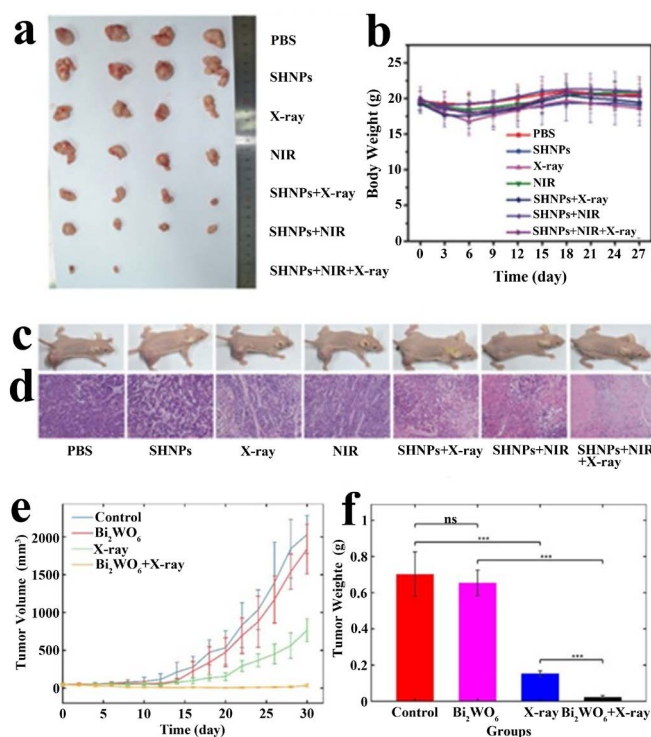


Figure 3. (a) Photograph of tumors after treatment [3]; (b) Body weight curves of mice in each group during 27 day treatment [3]; (c) Photography of mice at the end of treatment [3]; (d) H&E staining of tumor [3]; (e) Tumor growth curves of different groups of mice during 30 days treatment [5]; (f) Tumor weights [5]

图 3. (a) 治疗结束后小鼠肿瘤图片[3]; (b) 27 天的治疗过程中小鼠的体重变化[3]; (c) 治疗结束后小鼠图片[3]; (d) 肿瘤的 H&E 染色图片[3]; (e) 肿瘤治疗结束 30 天的生长曲线[5]; (f) 肿瘤体重[5]

4.2.2. 放射治疗

放射治疗主要利用高能射线(如 X 射线和 γ 射线等)局部治疗肿瘤,是临床上最常用的恶性肿瘤治疗手段之一。在放射治疗过程中,高能射线可以直接诱导靶分子 DNA 损伤或者间接产生大量的活性氧自由基(ROS),最终导致细胞受损或凋亡。铋基纳米材料因其对 X 射线的衰减能力强(铋在 100 keV 时的 X 射线质量衰减系数为 $5.74 \text{ cm}^2/\text{g}$ [24]),可以成为具有极大潜力的放疗增敏剂。在 X 射线辐照下,产生大量的二次产物(如自由电子)可以进一步与 H_2O 等分子发生相互作用[8],增强剂量在肿瘤内部的沉积,进而实现在较低剂量下杀死肿瘤细胞,减小 X 射线对正常组织的毒副作用。因此,铋基纳米放疗增敏剂为提高放疗效果提供了新思路。例如,Zhou 等人通过化学还原法制备的聚乙烯吡咯烷酮修饰的铋纳米颗粒-氧化石墨烯的复合物能有效增强活性氧自由基的生成以及对 GSH 的消耗。再结合高序数元素 Bi 本身具有强近红外光吸收及强 X 射线吸收,该复合物可以实现肿瘤光热治疗与放射治疗的协同治疗,并在活体层次的肿瘤治疗中实现了有效的抑制,为开发新型的放疗增敏剂提供了范例[8]。类似地,Zang 等人制备得到了纯相的 Bi_2WO_6 纳米片[5],在活体放射治疗中取得明显效果(图 3(e)和图 3(f))。

5. 总结与展望

综上所述,铋基纳米材料由于具有特殊物的理化性质,所以在肿瘤诊疗等领域有众多应用,例如生物成像(如 CT 成像、光声成像及其多模式成像)和肿瘤诊疗(包括光热治疗和放射治疗)。尽管在这些方面已经取得了重大进展,但仍存在需要研究和解决挑战,以促进铋基纳米材料作为造影剂或者诊疗试剂应用于临床实践:1) 设计铋基纳米材料时需要考虑操作工艺的简单性和可重复性,以及是否可以实现宏量制备;2) 铋基纳米材料的生物安全性,包括短期毒性和长期毒性等,有待全面评价;3) 铋基纳米材料作为造影剂和诊疗试剂时,其药代动力学和体内转化还需进一步探索;4) 探索表面修饰方法以提高铋基纳米材料在生理溶液中的分散性和稳定性,同时提高其生物安全性;5) 铋基纳米材料在成像及肿瘤诊疗中的研究仍然还处于初步研究阶段,其人体层面的成像性能和诊疗疗效还需进一步探索,为其应用于临床转化提供实验基础和数据支撑。

基金项目

本工作得到国家自然科学基金(32071403)支持。

参考文献

- [1] Salvador, J.A.R., Figueiredo, S.A.C., Pinto, R.M.A., *et al.* (2012) Bismuth Compounds in Medicinal Chemistry. *Future Medicinal Chemistry*, **4**, 1495-1523. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.95>
- [2] Shahbazi, M.A., Faghfouri, L., Ferreira, M.P.A., *et al.* (2020) The Versatile Biomedical Applications of Bismuth-Based Nanoparticles and Composites: Therapeutic, Diagnostic, Biosensing, and Regenerative Properties. *Chemical Society Reviews*, **49**, 1253-1321. <https://doi.org/10.1039/C9CS00283A>
- [3] Guo, Z., Zhu, S., Yong, Y., *et al.* (2017) Synthesis of BSA-Coated BiOI@ Bi_2S_3 Semiconductor Heterojunction Nanoparticles and Their Applications for Radio/Photodynamic/Photothermal Synergistic Therapy of Tumor. *Advanced Materials*, **29**, Article ID: 1704136. <https://doi.org/10.1002/adma.201704136>
- [4] Liu, J., Zheng, X., Yan, L., *et al.* (2015) Bismuth Sulfide Nanorods as a Precision Nanomedicine for *in Vivo* Multimodal Imaging-Guided Photothermal Therapy of Tumor. *ACS Nano*, **9**, 696-707. <https://doi.org/10.1021/nn506137n>
- [5] Zang, Y., Gong, L., Mei, L., *et al.* (2019) Bi_2WO_6 Semiconductor Nanoplates for Tumor Radiosensitization through High-Z Effects and Radiocatalysis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **11**, 18942-18952. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b03636>
- [6] Ai, K., Liu, Y., Liu, J., *et al.* (2011) Large-Scale Synthesis of Bi_2S_3 Nanodots as a Contrast Agent for *in Vivo* X-Ray Computed Tomography Imaging. *Advanced Materials*, **23**, 4886-4891. <https://doi.org/10.1002/adma.201103289>
- [7] Lei, P., An, R., Zhang, P., *et al.* (2017) Ultrafast Synthesis of Ultrasmall Poly(Vinylpyrrolidone)-Protected Bismuth

- Nanodots as a Multifunctional Theranostic Agent for *in Vivo* Dual-Modal CT/Photothermal-Imaging-Guided Photothermal Therapy. *Advanced Functional Materials*, **27**, Article ID: 1702018. <https://doi.org/10.1002/adfm.201702018>
- [8] Zhou, R., Liu, X., Wu, Y., *et al.* (2020) Suppressing the Radiation-Induced Corrosion of Bismuth Nanoparticles for Enhanced Synergistic Cancer Radiophototherapy. *ACS Nano*, **14**, 13016-13029. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c04375>
- [9] Zhou, D., Li, C., He, M., *et al.* (2016) Folate-Targeted Perfluorohexane Nanoparticles Carrying Bismuth Sulfide for Use in US/CT Dual-Mode Imaging and Synergistic High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Cervical Cancer. *Journal of Materials Chemistry B*, **4**, 4164-4181. <https://doi.org/10.1039/C6TB00261G>
- [10] Kinsella, J.M., Jimenez, R.E., Karmali, P.P., *et al.* (2011) X-Ray Computed Tomography Imaging of Breast Cancer by Using Targeted Peptide-Labeled Bismuth Sulfide Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**, 12308-12311. <https://doi.org/10.1002/anie.201104507>
- [11] Liao, W., Lei, P., Pan, J., *et al.* (2019) Bi-DTPA as a High-Performance CT Contrast Agent for *in Vivo* Imaging. *Biomaterials*, **203**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.03.001>
- [12] Wang, X., Guo, Z., Zhang, C., *et al.* (2020) Ultrasmall BiOI Quantum Dots with Efficient Renal Clearance for Enhanced Radiotherapy of Cancer. *Advanced Science*, **7**, Article ID: 1902561. <https://doi.org/10.1002/advs.201902561>
- [13] Zheng, X., Shi, J., Bu, Y., *et al.* (2015) Silica-Coated Bismuth Sulfide Nanorods as Multimodal Contrast Agents for a Non-Invasive Visualization of the Gastrointestinal Tract. *Nanoscale*, **7**, 12581-12591. <https://doi.org/10.1039/C5NR03068D>
- [14] Park, S., Park, G., Kim, J., *et al.* (2018) Bi₂Se₃ Nanoplates for Contrast-Enhanced Photoacoustic Imaging at 1064 nm. *Nanoscale*, **10**, 20548-20558. <https://doi.org/10.1039/C8NR05672B>
- [15] Li, Z., Hu, Y., Miao, Z., *et al.* (2018) Dual-Stimuli Responsive Bismuth Nanoraspberries for Multimodal Imaging and Combined Cancer Therapy. *Nano Letters*, **18**, 6778-6788. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b02639>
- [16] Lei, P., Zhang, P., Yuan, Q., *et al.* (2015) Yb³⁺/Er³⁺-Codoped Bi₂O₃ Nanospheres: Probe for Upconversion Luminescence Imaging and Binary Contrast Agent for Computed Tomography Imaging. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **7**, 26346-26354. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b09990>
- [17] Li, Y., Sun, Y., Cao, T., *et al.* (2017) A Cation-Exchange Controlled Core-Shell MnS@ Bi₂S₃ Theranostic Platform for Multimodal Imaging Guided Radiation Therapy with Hyperthermia Boost. *Nanoscale*, **9**, 14364-14375. <https://doi.org/10.1039/C7NR02384G>
- [18] Yang, Y., Wu, H., Shi, B., *et al.* (2015) Hydrophilic Cu₃BiS₃ Nanoparticles for Computed Tomography Imaging and Photothermal Therapy. *Particle & Particle Systems Characterization*, **32**, 668-679. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201400238>
- [19] Yu, X., Li, A., Zhao, C., *et al.* (2017) Ultrasmall Semimetal Nanoparticles of Bismuth for Dual-Modal Computed Tomography/Photoacoustic Imaging and Synergistic Thermoradiotherapy. *ACS Nano*, **11**, 3990-4001. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b00476>
- [20] Li, Z., Ai, K., Yang, Z., *et al.* (2017) Ultrasmall Bi₂S₃ Nanodots for *in Vivo* X-Ray CT Imaging-Guided Photothermal Therapy of Cancer. *RSC Advances*, **7**, 29672-29678. <https://doi.org/10.1039/C7RA04132B>
- [21] Xiao, Z., Xu, C., Jiang, X., *et al.* (2016) Hydrophilic Bismuth Sulfur Nanoflower Superstructures with an Improved Photothermal Efficiency for Ablation of Cancer Cells. *Nano Research*, **9**, 1934-1947. <https://doi.org/10.1007/s12274-016-1085-y>
- [22] Xie, H., Li, Z., Sun, Z., *et al.* (2016) Metabolizable Ultrathin Bi₂Se₃ Nanosheets in Imaging-Guided Photothermal Therapy. *Small*, **12**, 4136-4145. <https://doi.org/10.1002/smll.201601050>
- [23] Zhou, S.M., Ma, D.K., Zhang, S.H., *et al.* (2016) PEGylated Cu₃BiS₃ Hollow Nanospheres as a New Photothermal Agent for 980 nm-Laser-Driven Photothermochemotherapy and a Contrast Agent for X-Ray Computed Tomography Imaging. *Nanoscale*, **8**, 1374-1382. <https://doi.org/10.1039/C5NR06041A>
- [24] 龚林吉, 谢佳妮, 朱双, 等. 多功能纳米材料在肿瘤放疗增敏中的应用[J]. 物理化学学报, 2017, 34(2): 140-167.