

НАНОСТРУКТУРЫ

Рентгеноконтрастные свойства наноформуляций на основе висмута

М.С.Савинов, О.Ю.Грязнова, Г.В.Тихоновский, А.А.Попов,
И.Н.Завестовская, С.М.Климентов, А.В.Кабашин

Исследуется возможность использования наночастиц элементного висмута в качестве сенсibilизаторов радиационной терапии и контрастных агентов компьютерной томографии. Проводится сравнительный анализ рентгеноконтрастных свойств наночастиц висмута с классическими наночастицами золота и наночастицами оксихлорида висмута. Показано, что лазерно-синтезированные наночастицы висмута демонстрируют более высокую эффективность контрастирования рентгеновского излучения по сравнению с традиционными наночастицами золота, а также обладают схожими рентгеноконтрастными свойствами с химически синтезированными аналогами на основе наночастиц оксихлорида висмута. Уникальные физико-химические характеристики в сочетании с высокими рентгеноконтрастными свойствами лазерно-синтезированных наночастиц висмута формируют новую перспективную альтернативу традиционным сенсibilизаторам радиационной терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: висмут, наночастицы, компьютерная томография, лазерная абляция в жидкости, наномедицина.

1. Введение

Атомный номер материала (Z) является одним из ключевых факторов сенсibilизации фотон-захватной терапии и контрастирования компьютерной томографии (КТ), комплексное сочетание которых называется радиационной терапией (РТ). Основной терапевтический эффект при РТ вносят низкоэнергетичные электроны Оже и Костера–Кронига, характеристическое излучение и фотоэлектроны, формирующиеся при взаимодействии рентгеновского излучения с веществом. При этом сечение фотоэлектрического эффекта пропорционально пятой степени атомного номера материала для диапазона терапевтических энергий рентгеновского излучения (менее 300 кэВ), что обуславливает использование материалов с высоким Z для сенсibilизации РТ. Подобное взаимодействие может быть использовано как для локализации дозовой нагрузки при РТ, так и для снижения возможных побочных эффектов облучения [1–3]. Висмут, будучи самым тяжелым нерадиоактивным элементом ($Z = 83$), является идеальным кандидатом для сенсibilизации РТ [4, 5]. Рекордный коэффициент поглощения рентгенов-

ского излучения ($7.38 \text{ см}^2/\text{г}$ при 90 кэВ) обуславливает применения наноматериалов (НМ) на основе Вi для контрастирования КТ [6, 7] и сенсibilизации фотон-захватной терапии [4]. Кроме того, металлические свойства Вi открывают возможности для сенсibilизации фототермической терапии и фотоакустической визуализации [3, 8, 9]; также наночастицы (НЧ) Вi обладают низкой токсичностью, высокой биосовместимостью [2] и способностью к выведению из организма [5, 8].

Однако синтез мультимодальных терапевтических агентов на основе НЧ Вi крайне затруднен из-за ограничений традиционных химических методов, зачастую использующих токсичные прекурсоры для инициации реакций [10, 11]. Альтернативным методом синтеза НЧ Вi, лишенным недостатков химических подходов, является импульсная лазерная абляция в жидкости (ИЛАЖ). Данный метод позволяет получать стабильные коллоидные растворы ультрачистых НЧ из практически любого неорганического материала [12–17]. Наноматериалы, синтезированные методами ИЛАЖ, показали высокую эффективность в нанофотонике, катализе, энергетике и биомедицине [18–22]. Особенно эффективными с точки зрения контроля размера и композиции НЧ оказались методы фемтосекундной лазерной абляции [16, 17]. Используя эти методы, мы недавно синтезировали целую серию новых НМ, включая моноэлементные и многокомпонентные НЧ металлов [9, 23–27], полупроводников [28–30] и нанокмпозитов [31, 32].

В настоящей работе исследуется возможность использования лазерно-аблированных НЧ Вi в качестве сенсibilизаторов РТ и проводится сравнительный анализ эффективности контрастирования НЧ висмута с лазерно-синтезированными НЧ золота и химически синтезированными наночастицами (НЛ) оксихлорида висмута (ВiOCl). Полученные результаты свидетельствуют о том, что наноформуляции (НФ) на основе Вi показывают более высокую эффективность контрастирования рентгеновского излучения по сравнению с классическими радиосенсibilизаторами на основе НЧ Au.

М.С.Савинов, Г.В.Тихоновский, А.А.Попов, С.М.Климентов. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Инженерно-физический институт биомедицины, Россия, 115409 Москва, Каширское ш., 31; e-mail: MSSavinov@mephi.ru

О.Ю.Грязнова. Сколковский институт науки и технологий, Центр фотонной науки и инженерии, Россия, 121205 Москва, ул. Нобеля, 3; Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10; Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Инженерно-физический институт биомедицины, Россия, 115409 Москва, Каширское ш., 31

И.Н.Завестовская. Физический институт им. П.Н.Лебедева РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 53

А.В.Кабашин. LP3, Aix Marseille University, CNRS, 13288 Marseille, France

Поступила в редакцию 14 июля 2023 г., после доработки – 9 августа 2023 г.

2. Материалы и методы

2.1. Синтез НЧ висмута и золота

Наночастицы Bi и Au были синтезированы методом ИЛАЗ при использовании фемтосекундного Yb:KGW -лазера ТЕТА-10 (Авеста, Россия; длина волны 1030 нм, длительность импульса 270 фс, энергия импульса 20 мкДж, частота следования 200 кГц). Мишени кристаллического Bi (GoodFellow, США; чистота 99.999%) и Au (Гирмет, Россия; чистота 99.99%) закреплялись вертикально на распечатанных с помощью 3D принтера Designer X (Picaso 3D, Россия) подставках внутри стеклянной кюветы (марка стекла БК-7), заполненной 20 мл особо чистого ацетона и 1 мМ водного раствора NaCl при синтезе НЧ Bi и Au соответственно. Лазерный синтез НЧ Bi в воде происходит с формированием хлопьеобразных НФ, состоящих из субкарбонатов Bi , обладающих низкой коллоидной стабильностью и широким размерным распределением [9]. Однако ИЛАЗ Bi в ацетоне позволяет получать сферические НЧ с узким размерным распределением, высокой коллоидной стабильностью и контролируемыми размерными свойствами. С другой стороны, использование раствора NaCl для лазерного синтеза НЧ Au открывает возможности дополнительной поверхностной стабилизации НЧ свободными ионами растворенной соли, что позволяет не только повысить их коллоидную стабильность, но и обеспечить контроль размерных и оптических характеристик [33]. Лазерное излучение направлялось через систему зеркал на плоскопольный (F-Theta) объектив с фокусным расстоянием 100 мм, который фокусировал лазерное излучение на поверхности мишени через боковую стенку кюветы. Схема экспериментальной установки представлена на рис.1. Толщина слоя жидкости от входного стекла до поверхности мишени составляла 2.5 мм. Для повышения продуктивности синтеза использовался гальванометрический сканатор LScan-10 (Атеко-ТМ, Россия), с помощью которого лазерный луч перемещался по поверхности мишени со скоростью 4 м/с. Полученные коллоидные растворы далее концентрировались методом центрифугирования при 20500 RCF в течение 20 мин.

2.2. Синтез наночастиц BiOCl

Наночастицы BiOCl были синтезированы гидролизом хлорида висмута в щелочной среде. Соль трехвалентного

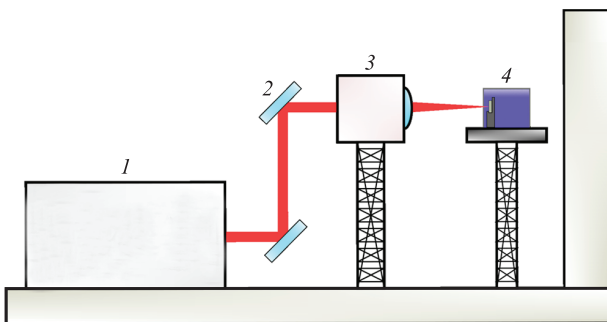


Рис.1. Схема экспериментальной установки по лазерному синтезу НЧ Bi и Au :

1 – фемтосекундный Yb:KGW -лазер; 2 – диэлектрические зеркала; 3 – гальванометрический сканатор с плоскопольным объективом; 4 – абляционная кювета с мишенью.

висмута (BiCl_3) была растворена в 0.2 М растворе NaOH до конечной концентрации 60 г/л с образованием осадка белого цвета. Путем центрифугирования в воде в течение 5 мин при 5000 RCF НЛ трижды были отмыты от непрореагировавших прекурсоров, после чего стабилизированы путем инкубации в растворе цитрата натрия (концентрация 100 г/л) в течение 20 мин при комнатной температуре, а затем отмыты центрифугированием в воде. Фракция НЛ наименьшего размера была выделена центрифугированием в градиенте сахарозы. Для этого в раствор сахарозы с различной массовой концентрацией – 35% (0.25 мл), 30% (0.5 мл), 27.5% (0.75 мл), 25% (1 мл), 20% (1 мл) и 15% (1 мл) – были добавлены НЛ BiOCl . Полученный раствор был центрифугирован при 1000 RCF в течение 1.5 мин. Более тяжелые НЛ оседали в направлении градиентных слоев с высокой плотностью, а более мелкие оставались ближе к вершине градиента. Затем 2 мл мелкой (не осевшей) фракции НЛ были отобраны и трижды промыты центрифугированием в воде; эти НЛ использовались для дальнейшего анализа.

2.3. Характеризация НМ

Размерные свойства, а также химический состав НМ Bi , Au и BiOCl были охарактеризованы с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) MAIA 3 (Tescan, Чешская республика) при ускоряющем напряжении 20–25 кВ, совмещенного с модулем энергодисперсионной спектроскопии X-Act (Oxford Instruments, Великобритания). Размерные распределения синтезированных НМ были получены путем анализа СЭМ-изображений в программной среде ImageJ при аппроксимации кругом. Распределения гидродинамического размера НМ измерялись методом динамического рассеяния света (ДРС) с помощью прибора Zetasizer ZS (Malvern Instruments, Франция).

2.4. Изучение рентгеноконтрастных свойств НМ

Для анализа рентгеноконтрастных свойств НМ применялась система визуализации мелких животных IVIS Spectrum CT (PerkinElmer, США). Напряжение трубки составляло 50 кВ, ток – 1 мА с временем экспозиции 20 мс. Всего было получено 720 проекций с шагом 0.5, и объем КТ был реконструирован с использованием программного обеспечения Living Image (PerkinElmer Inc., США) с полем обзора $8 \times 8 \times 2$ см. Фантомы были получены путем смешивания 1.5% водных растворов агарозы, доведенной до температуры кипения, с водными суспензиями НМ. Полученные образцы тщательно перемешивались и охлаждались до комнатной температуры. Для количественного анализа радиоплотности использовались единицы Хаунсфилда (НУ); по шкале НУ определялось линейное ослабление излучения по отношению к контрольной точке, в качестве которой использовалась дистиллированная вода (рентгеновская плотность дистиллированной воды была принята за 0 НУ).

3. Результаты и их обсуждение

Размерные характеристики НМ обуславливают не только коллоидную стабильность и оптические свойства НЧ, но и эффективность клеточной интернализации и длительность циркуляции в кровотоке. При этом опти-

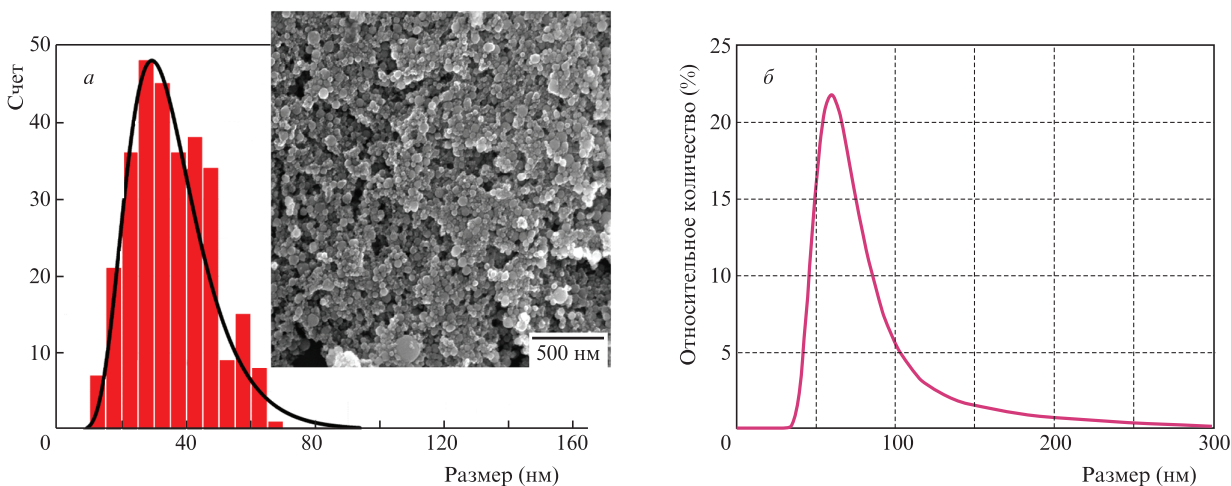


Рис.2. Характеризация размерных свойств наночастиц Вi: СЭМ-изображение и размерное распределение (а), распределение гидродинамического размера (б).

мальный размер НЧ для планируемых биомедицинских применений составляет около 50 нм [34]. Синтез стабильных НЧ Вi с оптимальными размерными свойствами проводился в особо чистом ацетоне при фокусировке лазерного излучения перед поверхностью мишени, аналогично работе [9]. Исходная концентрация НЧ после синтеза составляла ~ 0.2 мг/мл. Последующее концентрирование раствора до ~ 50 мг/мл осуществлялось методом центрифугирования. Мода размерного распределения наночастиц Вi после концентрирования находилась в диапазоне 25–30 нм, полуширина распределения составляла 13 нм (рис.2,а). Отличия размерных распределений диаметра Фере и гидродинамического диаметра НЧ обуславливаются спецификой измерения методом ДРС, не позволяющей учитывать малые наночастицы на фоне более крупных (рис.2,б).

Благодаря отличной биосовместимости, инертности и высокому атомному номеру ($Z = 79$) наночастицы Au зарекомендовали себя в качестве классического стандарта КТ-контрастирования [35]. В настоящей работе НЧ Au были синтезированы методом ИЛАЗ аналогично работам [16, 36, 37]. В результате был получен коллоидный раствор НЧ со сферической морфологией и модой размерного распределения 47 нм (рис.3,а). Распределение ги-

дродинамического размера наночастиц Au (мода 52 нм) хорошо коррелирует с данными СЭМ (рис.3,б). Концентрирование полученных растворов НЧ Au выполнялось аналогично НЧ Вi.

По данным СЭМ также была изучена морфология и размерные характеристики химически синтезированных наночастиц ВiОСl (рис.4,а). Полученные наноформуляции имели морфологию типа наночлопьев с модой размерного распределения в диапазоне 100 – 150 нм. По данным ДРС НЛ имели широкое распределение по размерам (100–800 нм) с модой 215 нм (рис.4,б). Подобные размерные и морфологические свойства НЛ ВiОСl сильно ограничивают их возможные применения в биомедицине. Кроме того, к существенным недостаткам подобных НФ можно отнести сложность и многоэтапность синтеза.

Дополнительно была проведена характеристика составных свойств полученных наноматериалов методом энергодисперсионной спектроскопии (рис.5). Полученные результаты позволяют судить о сохранении химического состава наночастиц Вi и Au относительно исходных мишеней. Присутствие кислорода и углерода в составе исходных НЧ Вi обусловлены слабой оксидацией и карбонизацией их поверхности в процессе лазерной абляции. Присутствие натрия и хлора в спектре Au НЧ обу-

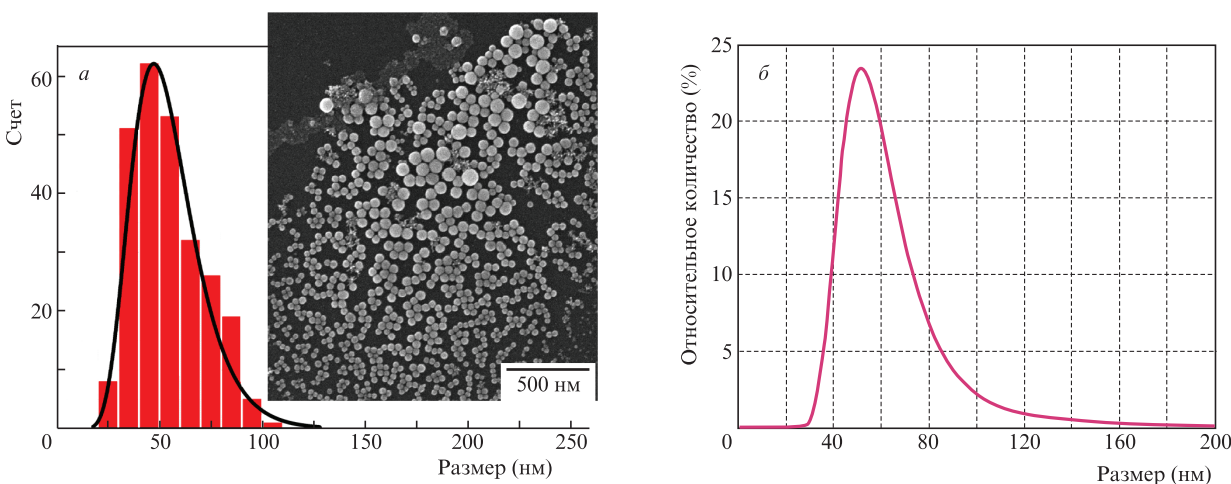


Рис.3. Характеризация размерных свойств наночастиц Au: СЭМ-изображение и размерное распределение (а), распределение гидродинамического размера (б).

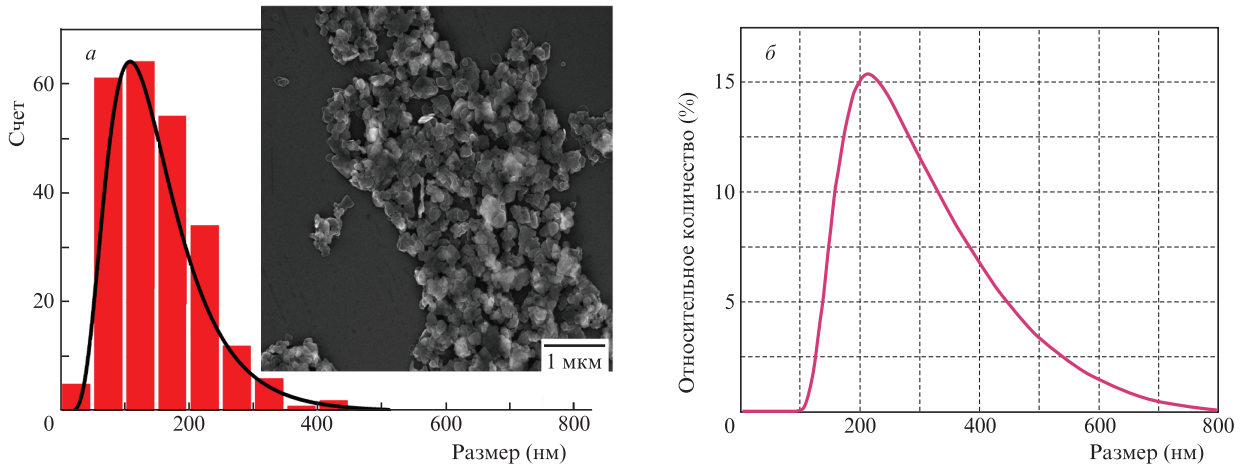


Рис.4. Характеризация размерных свойств нанолистов BiOCl: СЭМ-изображение и размерное распределение (а), распределение гидродинамического размера (б).

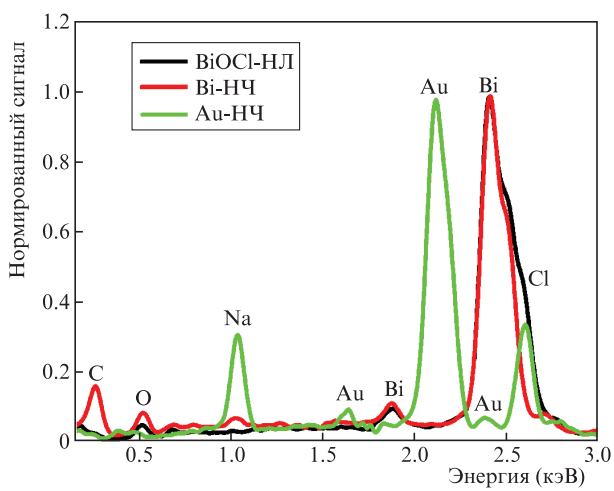


Рис.5. Данные энергодисперсионной спектрометрии для наноматериалов на основе Au, Bi и BiOCl.

словлено содержанием соли NaCl в составе жидкой среды коллоидного раствора. Нанолиты BiOCl также сохранили исходный химический состав после синтеза и концентрирования.

Радиосенсибилизирующая активность синтезированных НМ была изучена методом Хаунсфилда, и дополнительно был проведен сравнительный анализ эффективности поглощения рентгеновского излучения. Все образцы демонстрировали увеличение сигнала КТ (НУ) при увеличении концентрации НМ, достигая близких к 2000 НУ значений для концентраций 50 г/л (рис.6). Результаты, полученные в рамках данного исследования, свидетельствуют об очень близких значениях наклона кривых поглощательной способности рентгеновского излучения НФ на основе Bi – $38.8 \pm 3.8 \text{ НУ} \cdot \text{л} \cdot \text{г}^{-1}$ для НЧ Bi и $43.0 \pm 3.6 \text{ НУ} \cdot \text{л} \cdot \text{г}^{-1}$ для НЛ BiOCl. При этом наклон кривой для НЧ Au составил $27.5 \pm 1.7 \text{ НУ} \cdot \text{л} \cdot \text{г}^{-1}$.

Высокое поглощение рентгеновского излучения в широком диапазоне концентраций НФ на основе Bi обуславливает перспективность их использования для сенсибилизации РТ. Несмотря на лучший радиоконтрастирующий эффект НЛ BiOCl, их размерные и морфологические свойства, а также недостатки методов синтеза сильно ограничивают возможные применения в биомедицине. При этом лазерно-синтезированные НЧ Bi, обладающие

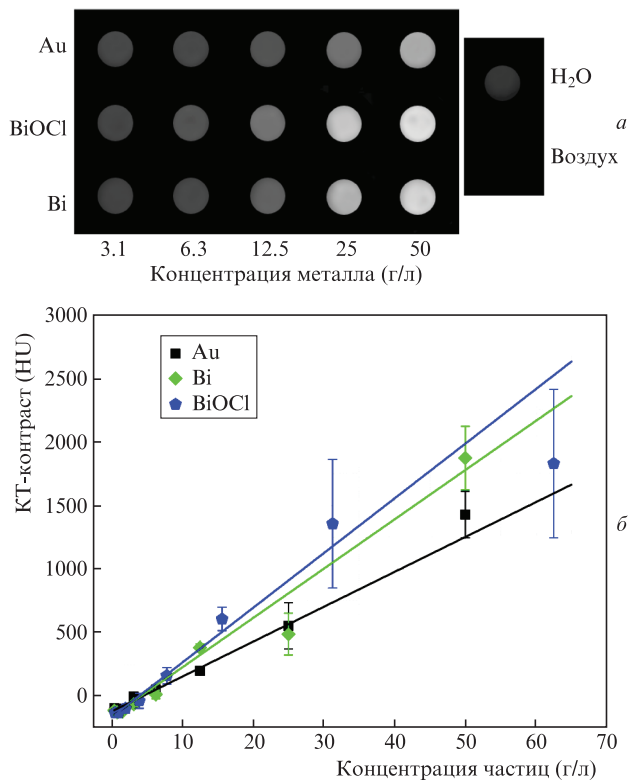


Рис.6. Контрастное усиление КТ для НЧ Au и НФ на основе Bi, полученное методом Хаунсфилда: КТ-изображения растворов НМ (а) и количественное сравнение эффективности поглощения рентгеновского излучения (б). Вода и воздух использовались в качестве контрольных точек.

сферической морфологией и оптимальными для биомедицинских применений размерными характеристиками, демонстрируют схожую эффективность поглощения рентгеновского излучения. Лазерно-синтезированные НЧ Bi представляют собой новую перспективную платформу для высокоэффективной сенсибилизации РТ [6, 38].

4. Заключение

Были исследованы размерные, морфологические, элементные и КТ-контрастирующие свойства трех типов различных наноматериалов: лазерно-синтезированных НЧ Bi и Au, а также химически синтезированных НЛ

BiOCl. Проведен сравнительный анализ эффективности поглощения рентгеновского излучения исследуемыми НМ. Установлено, что НФ на основе Bi обладают более выраженными контрастирующими свойствами относительно классических НЧ Au. Наклон кривых поглощательной способности рентгеновского излучения составил: $38.8 \pm 3.8 \text{ HU} \cdot \text{л} \cdot \text{г}^{-1}$ для НЧ Bi, $43.0 \pm 3.6 \text{ HU} \cdot \text{л} \cdot \text{г}^{-1}$ для НЛ BiOCl и $27.5 \pm 1.7 \text{ HU} \cdot \text{л} \cdot \text{г}^{-1}$ для НЧ Au. При этом лазерно-синтезированные НЧ Bi обладают наиболее подходящими характеристиками (мода размерного распределения 25–30 нм с полушириной 13 нм) для применений в сенсбилизации РТ. Оптимальные для биомедицинских применений размерные характеристики, сферическая морфология, простота и масштабируемость синтеза лазерно-синтезированных НЧ Bi обуславливают перспективность использования подобных наноматериалов для сенсбилизации РТ. Уникальная совокупность функциональных свойств НЧ Bi, получаемых методом ИЛАЗ, открывает широкие возможности для их дальнейшего применения в мультимодальной тераностике онкологических заболеваний.

Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за предоставление материалов для проведения лазерного синтеза (соглашение № 075-15-2021-1347), а также за предоставление инфраструктуры (грант FSWU-2023-0070).

- Lee N., Choi S.H., Hyeon T. *Adv. Mater.*, **25**, 2641 (2013).
- Bi H., He F., Dong Y., Yang D., Dai Y., Xu L., Lv R., Gai S., Yang P., Lin J. *Chem. Mater.*, **30**, 3301 (2018).
- Yu X., Li A., Zhao C., Yang K., et al. *ACS Nano*, **11**, 3990 (2017).
- Song G., Cheng L., Chao Y., Yang K., Liu Z. *Adv. Mater.*, **29**, 1700996 (2017).
- Deng J., Xu S., Hu W., Xun X., Zheng L., Su M. *Biomaterials*, **154**, 24 (2018).
- De La Vega J.C., Häfeli U.O. *CMMI*, **10**, 81 (2015).
- Zelepukin I.V., Ivanov I.N., Mirkasymov A.B., Shevchenko K.G., Popov A.A., Prasad P.N., Kabashin A.V., Deyev S.M. *JCR*, **349**, 475 (2022).
- Liu C., Zhang L., Chen X., Li S., Han Q., Li L., Wang C. *Chem. Eng. J.*, **382**, 122720 (2020).
- Bulmahn J.C., Tikhonowski G., Popov A.A., Kuzmin A., Klimentov S.M., Kabashin A.V., Prasad P.N. *Nanomaterials*, **10**, 1463 (2020).
- Fojtik A., Henglein A. *Ber. Bunsen Ges. Phys. Chem.*, **97**, 252 (1993).
- Balasubramanian S.K., Yang L., Yung L.-Y.L., Ong C.-N., Ong W.-Y., Yu L.E. *Biomaterials*, **31**, 9023 (2010).
- Goodman C.M., McCusker C.D., Yilmaz T., Rotello V.M. *Bioconjugate Chem.*, **15**, 897 (2004).
- Sibbald S.M., Chumanov G., Cotton M.T. *J. Phys. Chem.*, **100**, 4672 (1996).
- Mafuné F., Kohno J., Takeda Y., Kondow T., Sawabe H. *J. Phys. Chem. B*, **105**, 5114 (2001).
- Dolgaev S.I., Simakin A.V., Voronov V.V., Shafeev G.A., Bozon-Verduraz F. *Appl. Surf. Sci.*, **186**, 546 (2002).
- Kabashin A.V., Meunier M. *J. Appl. Phys.*, **94**, 7941 (2003).
- Kabashin A.V., Meunier M. *J. Phys. Conf. Ser.*, **59**, 354 (2007).
- Zhang D., Gökce B., Barcikowski S. *Chem. Rev.*, **117**, 3990 (2017).
- Zhang J., Chaker M., Ma D. *J. Colloid. Interface Sci.*, **489**, 138 (2017).
- Petridis C., Savva K., Kymakis E., Stratakis E. *J. Colloid Interface Sci.*, **489**, 28 (2017).
- Kabashin A.V., Timoshenko V.Y. *Nanomedicine*, **11**, 2247 (2016).
- Kabashin A.V., Singh A., Swihart M.T., Zvestovskaya I.N., Prasad P.N. *ACS Nanomedicine*, **13**, 9841 (2019).
- Kögler M., Ryabchikov Y.V., Uusitalo S., Popov A., Popov A., Tselikov G., Välimaa A.-L., Al-Kattan A., Hiltunen J., Laitinen R., Neubauer P., Meglinski I., Kabashin A.V. *J. Biophotonics*, **11**, e201700225 (2018).
- Popov A.A., Tselikov G., Dumas N., Berard C., Metwally K., Jones N., Al-Kattan A., Larrat B., Braguer D., Mensah S., Da Silva A., Estève M.-A., Kabashin A.V. *Sci. Rep.*, **9**, 1194 (2019).
- Popov A.A., Tikhonowski G.V., Shakhov P.V., Popova-Kuznetsova E.A., Tselikov G.I., Romanov R.I., Markeev A.M., Klimentov S.M., Kabashin A.V. *Nanomaterials*, **12**, 1672 (2022).
- Pastukhov A.I., Belyaev I.B., Bulmahn J.C., Zelepukin I.V., Popov A.A., Zvestovskaya I.N., Klimentov S.M., Deyev S.M., Prasad P.N., Kabashin A.V. *Sci. Rep.*, **12**, 9129 (2022).
- Zelepukin I.V., Popov A.A., Shipunova V.O., Tikhonowski G.V., Mirkasymov A.B., Popova-Kuznetsova E.A., Klimentov S.M., Kabashin A.V., Deyev S.M. *Mater. Sci. Eng., C*, **120**, 111717 (2021).
- Kharin A.Yu., Lysenko V.V., Rogov A., Ryabchikov Y.V., Geloan A., Tishchenko I., Marty O., Sennikov P.G., Kornev R.A., Zvestovskaya I.N., Kabashin A.V., Timoshenko V.Yu. *Adv. Opt. Mater.*, **7**, 1801728 (2019).
- Petrie V.M., Tischenko V.K., Mikhailovskaya A.A., Popov A.A., Tselikov G., Zelepukin I., Deyev S.M., Kaprin A.D., Ivanov S., Timoshenko V.Yu., Prasad P.N., Zvestovskaya I.N., Kabashin A.V. *Sci. Rep.*, **9**, 2017 (2019).
- Tselikov G.I., Ermolaev G.A., Popov A.A., Tikhonowski G.V., Panova D.A., Taradin A.S., Vyshnevyy A.A., Syuy A.V., Klimentov S.M., Novikov S.M., Evlyukhin A.B., Kabashin A.V., Arsenin A.V., Novoselov K.S., Volkov V.S. *PNAS*, **119** (39), e2208830119 (2022).
- Al-Kattan A., Tselikov G., Metwally K., Popov A.A., Mensah S., Kabashin A.V. *Nanomaterials*, **11**, 592 (2021).
- Popov A.A., Swiatkowska-Warkocka Z., Marszalek M., Tselikov G., Zelepukin I.V., Al-Kattan A., Deyev S.M., Klimentov S.M., Itina T.E., Kabashin A.V. *Nanomaterials*, **12**, 649 (2022).
- Sylvestre J.-P., Poulin S., Kabashin A.V., Sacher E., Meunier M., Luong J. *J. Phys. Chem. B*, **108**, 16864 (2004).
- Hoshyar N., Gray S., Han H., Bao G. *Nanomedicine*, **11**, 673 (2016).
- Hainfeld J.F., Slatkin D.N., Focella T.M., Smilowitz H.M. *Br. J. Radiol.*, **79**, 248 (2006).
- Bailly A.-L., Correard F., Popov A., Tselikov G., Chaspoul F., Appay R., Al-Kattan A., Kabashin A.V., Braguer D., Esteve M.-A. *Sci. Rep.*, **9**, 12890 (2019).
- Skribitsky V.A., Pozdniakova N.V., Lipengolts A.A., Popov A.A., Tikhonowski G.V., Finogenova Yu.A., Smirnova A.V., Grigorjeva E.Yu. *Biophysics (Oxf)*, **67**, 22 (2022).
- Fu J., Guo J., Qin A., Yu X., Zhang Q., Lei X., Huang Y., Chen M., Li J., Zhang Y., Liu J., Dang Y., Wu D., Zhao X., Lin Z., Lin Y., Li S., Zhang L. *J. Nanobiotechnol.*, **18**, 110 (2020).