مطالعات علوم زیستی و زیست فناوری
دوره ۹، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۲
صفحات ۱۸-۱۲
Online ISSN: ۲۴۷۶-۴۴۹۳
Print ISSN: ۲۵۳۸-۲۰۲۰
www.irijournals.com

نانوماده حاجب تصویربرداری MRI چند منظوره بر پایه فلز گادولینیوم (Gd)

شیما تاج احمدی[۱]، حسین مولوی[۲]، امیر شاملو*[۳]، اکبر شجاعی[۴]، محمد شریف‌زاده[۵]

[۱]فارغ‌التحصیل دکتری پژوهشکده علوم و فناوری همگرا (مرکز نانو) دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران
[۲] استادیار دانشکده شیمی دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم‌پایه زنجان، زنجان، ایران
[۳] استاد تمام دانشکده مهندسی مکانیک دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران
[۴]استاد تمام دانشکده مهندسی شیمی دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران
[۵]استاد تمام دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

دستگاه‌های تصویربرداری MRI با میدان مغناطیسی بالا تصاویر با وضوح بهتری را ایجاد می‌نمایند اما هرچه میدان ایجادی درون دستگاه بیشتر باشد، هزینه خرید دستگاه و همچنین هزینه‌های جانبی آن افزایش می‌یابد. به صرف‌ترین راه جهت بالا بردن وضوح تصاویر MRI، استفاده از مواد حاجب مغناطیسی می‌باشد. نانوذرات مغناطیسی از جمله موادی هستند که پتانسیل خوبی برای کاربرد به عنوان ماده حاجب را ایفا می‌نمایند زیرا نسبت سطح به حجم بالایی دارند و در برابر میدان مغناطیسی سریع‌تر واکنش نشان می‌دهند و زمان آسایش کمی دارند. از بین نانوذرات مغناطیسی، نانوذراتی که برپایه فلز گادولینیوم می‌باشند به علت خواص منحصر به فرد این فلز پارامغناطیس، مورد توجه قرار گرفته‌اند. معروف‌ترین این نانوذرات، MOFهایی هستند که بر پایه فلز گادولینیوم (Gd-MOFs) سنتز شده و به عنوان ماده چند منظوره در تصویربرداری MRI، فلورسانس، فتوترمال و حامل دارو به کار می‌رود.

واژه‌های کلیدی: ماده حاجب MRI، نانوذرات مغناطیسی، زمان آسایش، Gd-MOFs، حامل دارو.

۱- مقدمه

تصویربرداری تشدیدی مغناطیسی[1] (MRI)، یکی از روش‌های تصویربرداری سالم و مطرح در جامعه پزشکی می‌باشد که در سال ۱۹۷۰ ابداع شد. این روش تصویربرداری بر پایه مکانیزم کنتراست ذاتی بافت‌ها که در اثر پارامترهای پالس‌های متوالی متفاوت، ایجاد می‌گردد، بنا شده است. در سال‌های اولیه MRI، محققان تصور می‌کردند که مواد حاجب نمی‌توانند بهبودی در تصویربرداری MRI همانند تصویربرداری CT انجام دهند. ولی در سال ۱۹۸۸ با اختراع اولین ماده حاجب برپایه فلز گادولینیوم (مگنویست[2]) که توسط شرکت آلمانی بایر ساخته شد، تحولی عظیم در تصویربرداری MRI ایجاد شد [۱]. از آن زمان تا کنون مواد حاجب کلینیکی مختلف بر پایه ترکیبات یون Gd^{3+} مانند دوتارم[3]، امنی‌اسکن[4] و گادوتریدول[5] ساخته شدند تا بتوانند کنتراست تصاویر بر مبانی زمان T_1 را افزایش دهند، مدت زمان تصویربرداری را کاهش دهند و اطمینان تشخیص بیماری را بهبود بخشند [۲]. فلز گادولینیوم در گروه فلزات لنتانايد[6] قرار می‌گیرد به همین جهت شیمی کوردینانسیون شاخصی دارد که از جمله این شاخصه‌ها می‌توان به موارد ذکر شده اشاره نمود: عدد کوردینانسیون بالا، هندسه و ساختار کوردینانسیون انعطاف‌پذیر که عموما بسته به پارامترهایی چون شعاع یونی، دمای واکنش، حلال کوردینانسیون کننده و خاصیت ذاتی آنیون مقابل دارد [۳]. مواد حاجب رایج در داروخانه‌ها، ترکیباتی آب‌دوست هستند که قادر به عبور از غشای خونی-مغزی سالم نمی‌باشند مگر در مواردی که غشاء به علت وجود تومور، آسیب فیزیکی و ... دچار مشکل شده باشد و این موارد بتوانند از غشاء عبور کنند و وارد بافت مغز گردند. تفاوت اصلی بین مواد حاجب متنوع موجود، ساختار شیمیایی آن-ها می‌باشد، از جمله این تفاوت‌ها باردار و یا خنثی بودن ساختار، یونی و غیریونی بودن و نوع ساختار لیگاند موجود در چارچوب تشکیل‌دهنده آن‌ها (خطی یا ماکروسیکلیک[7]) می‌باشد [۴].

میزان عملکرد مواد حاجب با ضریب ریلکسیویتی مشخص می‌گردد که ضریب ریلکسیویتی تفاوت نرخ آسایش ماده حاجب $(r_1^{CA}(\omega))$ نسبت به نرخ آسودگی پروتون‌های آب $(r_1^{H_2O}(\omega))$ می‌باشد که توسط غلظت ماده حاجب $([CA])$ (mM) نرمالایز شده است (فرمول ۱) [۲]:

$$r_1(\omega) = \frac{r_1^{CA}(\omega) - r_1^{H_2O}(\omega)}{[CA]} \qquad (۱)$$

هرچه میزان میدان مغناطیسی ایجادی توسط دستگاه MRI (B_0) بالاتر باشد، فرکانس مربوطه لارمور (ω) بالاتر بوده و در نتیجه ضریب ریلکسیویتی (r_1) بیشتر و کنتراست تصاویر بالاتر است. میدان مغناطیسی دستگاه‌هایی که امروزه در کلینیک‌های تصویربرداری وجود دارند، عموما ۱/۵ و ۳ تسلا هستند و در برخی مراکز پیشرفته ۷ تسلا هم دیده می‌شود، نسل جدید دستگاه‌های MRI دارای میدان مغناطیسی بالاتر ۹/۴ و ۱۱/۷ تسلا می‌باشند. هرچه میزان میدان بالاتر باشد، نیروی الکتریکی مورد نیاز بیشتر شده و سیستم دفع حرارت بسیار زیاد دستگاه پیچیده‌تر خواهد بود، بنابراین هزینه‌های کلی دستگاه افزایش چشم‌گیری خواهد داشت. به همین دلیل کیفیت ماده حاجب مورد استفاده برای دستگاه‌های فعلی در کلینیک بسیار حائز اهمیت می‌باشد و بار سنگین تصویربرداری با کنتراست بالا در حال حاضر بر دوش مواد حاجب است. به همین دلیل توجه محققان بسیاری به ساخت مواد حاجب پیشرفته با ریلکسیویته بالاتر معطوف شده است. از جمله این مواد جدید نانوذرات بر

[1] Magnetic Resonance Imaging
[2] Magnevist
[3] Dotarem
[4] OmniScan
[5] Gadoteridol
[6] Lanthanide
[7] Macrocyclic

پایه فلز گادولینیوم می‌باشند. نانوذرات حاوی گادولینیوم دارای مواد کیلیت کننده[8] بزرگتری نسبت به مواد حاجب موجود در بازار هستند که همین امر باعث افزایش مدت زمان پایداری مواد حاجب نانو در بدن، افزایش تعداد یون‌های Gd^{3+} در هر مولکول نانوذره و در نتیجه کاهش دوز مصرفی دارو جهت تصویربرداری می‌گردد، موارد مذکور از جمله مزیت‌های نانوذرات حاجب جدید به حساب می‌آید [۵]. یک دسته از نانو مواد حاجبی که با استقبال قابل توجهی مواجه شده‌اند، چارچوب‌های فلز-آلی[9] (MOF) هستند البته این دسته از مواد در زمینه‌های دیگر هم چون تصفیه آب، ذخیره گاز و انرژی، کاتالیزرها و رهایش دارو نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند. علت این محبوبیت دارا بودن سطح ویژه بالا، متخلخل بودن، قابل مهندسی بودن اندازه حفرات موجود در ساختارMOF ها و تنوع در اندازه، نوع، ساختار و گروه‌های عاملی سطحی می‌باشد [۶]. جهت سنتز Gd-MOF ها بسته به روش سنتز یکی از ۲ نوع نمک فلز گادولینیوم موجود به کار برده می_شود: $GdCl_3$ و $Gd(NO_3)_3.6H_2O$. از نمک گادولینیوم اول عموما در سنتز به روش میکروامولسوین استفاده می‌گردد. لیگاندهای مورد استفاده در این نوع MOFها، اکثرا لیگاندهای کربوکسیلات چندگانه هستند زیرا یون گادولینیوم گرایش خاصی به لیگاندهای دارای اتم اکسیژن و یا ترکیب اتم اکسیژن-نیتروژن دارد. از جمله این لیگاندها می‌توان به ترفتالیک اسید [۷]، ایزوفتالیک اسید [۸]، ملتیک اسید [۹] و تری‌ملیتیک اسید [۱۰] اشاره نمود. روش‌های سنتز کلی Gd-MOFها هیدرو/سولووترمال، میکروامولسیون و روش تلفیقی این دو می‌باشد؛ در روش میکروامولسیون، حلال‌های آلی هگزانول و هپتان و سورفکتانت ستیل تری‌متیل آمینیوم برومید[10] (CTAB) با نسبت‌های مختلف به مول آب مورد استفاده قرار می‌گیرند. این MOFها بسته به اندازه، شکل و نوع، ضریب ریلکسیویته‌های مختلف بالاتر از مواد حاجب تجاری را دارا می‌باشند. از Gd-MOFها علاوه بر کاربرد در تصویربرداری، در دارورسانی [۱۱]، تصفیه آب (جذب فسفات) [۱۲]، سنسور [۱۰]، باتری [۱۳]، موجد سرما [۱۴] و ذخیره‌سازی و جداسازی گاز [۱۶] ,[۱۵] نیز استفاده شده است.

۲- مروری بر منابع

یکی از روش‌های مطرح در مقالات جهت سنتز Gd-MOF روش میکروامولسیون می‌باشد که اولین بار توسط ویلیام ریتر در سال ۲۰۰۶ ارئه داده شد. در این روش سورفکتانت CTAB به کار می‌رود و سنتز در دمای محیط انجام می‌گردد. حسن این روش در این است که با تغییر نسبت مولی آب به سورفکتانت می‌توان MOFهایی با اشکال (نانومیله، مکعب و صفحه) و اندازه‌های مختلف ایجاد نمود. ریتر در این مقاله نشان داد با افزایش اندازه ذرات Gd-MOF، ضریب r_1 کاهش می‌یابد، ایشان علت این امر را کاهش نسبت سطح به حجم نانوذرات گزارش کرده است که در نتیجه آن تعداد کاتیون‌های Gd^{3+} که در سطح یا نزدیکی سطح ذرات قرار می‌گیرند، کاسته می‌شود [۶]. در ادامه مطالعات برروی Gd-MOF با روش میکروامولسیون، رو و همکارانش جهت کاربرد چندمنظوره از این MOF به اصلاح سطحی آن توسط روش پلیمریزاسیون افزایشی پرداختند. در این کار سطح ذرات سنتز شده با استفاده از کوپلیمر poly(Nisopropylacrylamide)-co-poly(N-acryloxysuccinimide)-co-poly(fluorescein O-methacrylate) اصلاح شده و سپس با استفاده از پپتید خاص به صورت هدفمند برای سلول‌های سرطانی آماده گردید. داروی متاتروکسید[11] نیز به پلیمر مورد نظر متصل گردید تا ذرات آماده شده به منظوره حامل دارو، بهبود دهنده تصاویر MRI و تصاویر فلورسانس در مقیاس سلولی به کار برده شوند [۱۷].

در سال ۲۰۱۱، هتاکیاما و همکارانش با افزودن هیدروتروپ‌های[12]مختلف به روش میکروامولسیون نانولوله‌های Gd-MOF با نسبت‌های مختلف طول به عرض سنتز نمودند. آن‌ها نشان دادند که با این روش می‌توان به نانولوله‌هایی با ابعاد کوچک‌تر و

[8] Chelates
[9] Metal Organic Framework
[10] Cetyltrimethylammonium bromide
[11] Methotrexate (MTX)
[12] Hydrotropes

یکنواخت‌تر دست یافت. سپس اثر نسبت طول به عرض را برروی ضریب r_1 بررسی نمودند، نتیجه حاصل نشان می‌دهد که با کاهش طول Gd-MOF، ضریبr_1 افزایش یافته زیرا نسبت سطح به حجم نانوذرات زیاد شده و تعداد کاتیون‌های گادولینیوم در سطح نیز افزایش می‌یابد [۱۸]. در سال ۲۰۱۶، کوندو[13] و همکاران با استفاده از لیگاند 1,4-bis(5-carboxy-1H-benzimidazole-2yl)benzene (pDBI) که دارای خاصیت فلورسانس می‌باشد، Gd-MOFهای به منظوره تصویربرداری دو وجهی سنتز نمودند. این نانوذرات به عنوان ماده حاجب در تصویربرداری MRI کاربرد دارند و دارای ضریب r_1 میانه با مقدار mg/ml.s ۱۲/۳۳ هستند. همچنین به علت خاصیت فلورسانس بودن لیگاند این ذرات از آن‌ها در تصویربرداری فلورسانس نیز استفاده می‌نمایند [۱۹]. در همان سال ۲۰۱۶، ونگ[14] و همکاران با دوپ کردن فلز یوروپیوم (Eu^{3+}) درون Gd-MOF نانوذراتی جهت کاربرد در تصویربرداری MRI سنتز نمودند که قابلیت ایجاد کنتراست در هر دو تصاویر بر پایه زمان T_1 (r_1= ۳۸ mM/s) و T_2 (r_2= ۲۲۲ mM/s) را به صورت همزمان دارد. سطح این نانوذرات جهت هدفمندسازی برای تصویربرداری سلول‌های سرطانی با توالی پپتید c(RGDyK) اصلاح شد. در ادامه سنتز Gd-MOFها جهت تصویربرداری دو منظوره، در سال ۲۰۲۱ گائو[15] با اینکپسوله کردن رنگ فلورسانس رودامین بی[16] در ساختار Gd-MOF در یک سنتز تک مرحله‌ای توانست نانوذراتی را ایجاد نماید که در تصویربرداری نوری و مغناطیسی کاربرد دارند [۲۰].

ژانگ[17] و همکارانش در سال ۲۰۱۹، با کمک لیگاند بیفنیل دی‌کربوکسیلیک اسید[18] یک نوع Gd-MOF سنتز نمودند که دارای ضریب r_1= ۸ mM.s می‌باشد و توسط این نانوذرات می‌توان نقشه‌برداری دمایی تصاویر MRI را انجام داد که می‌توان با کمک آن به تشخیص بیماری و آسیب شناسی بافت‌های بدن پرداخت [۱۹]. پس از آن ژانگ نانوحامل هوشمند جهت شیمی‌درمانی و تصویربرداری MRI از سلول‌های سرطانی را توسعه داد. ساختار این نانوحامل ترکیبی از فلز گادولینیوم و لیگاند برونوبنزن دی‌کربوکسیلیک اسید[19] (BBDC) می‌باشد که با کربوهیدرات زیست‌سازگار گلوکوز اصلاح شده است. به علت وجود گروه‌های بوریک اسید در لیگاند این MOF، برهمکنش بازگشت‌پذیر بسته به pH محیط با گلوکوز ایجاد می‌کند. بنابراین پس از بارگذاری داروی دوکسوروبیسین[20] درون این ذرات، MOFها با گلوکوز اصلاح شده تا به صورت هوشمند و درون بافت سرطانی که محیطی اسیدی می‌باشد، دارو به صورت کنترل شده رها گردد [۲۱].

پیچیده‌ترین Gd-MOF بر پایه پورفیرین[21] با چندین کاربرد هم‌زمان در سال ۲۰۲۲ توسط وو[22] و همکارانش سنتز گردید. ترکیبات سازنده این MOF نمک گادولینیوم کلراید و تتراکیس پورفیرین[23] هستند که به صورت نانوصفحه تشکیل می‌شوند. این نانوصفحات جهت کاربرد در تصویربرداری (مغناطیسی و فلورسانس)، حمل داروی شیمی درمانی، فتودینامیک و فتوترمال به صورت همزمان به کار می‌روند. در این مقاله، تاثیر هم‌افزایی[24] شیمی‌درمانی و فتودینامیک برروی سلول‌های سرطانی و همچنین به صورت درون تنی، برروی موش حامل تومور بررسی شده است. در این مقاله درمان جداگانه با هریک از روش‌ها نیز ارائه شده است اما نتایج نشان می‌دهند که ترکیب سه کانال درمانی شیمی‌درمانی، فتوترمال و فتودینامیک تاثیر قابل توجهی برروی تخریب سلول‌ها یا تمورهای سرطانی داشته و سمیت کمتری را برای بافت‌های نرمال به همراه دارد [۲۲].

[13] Kondu
[14] Wang
[15] Gao
[16] Rhodamine B
[17] Zhang
[18] biphenyl-4-4-dicarboxylic acid
[19] Boronobenzene-1,3-dicarboxylic acid
[20] Doxorubicin
[21] Porphyrin
[22] Wu
[23] Tetrakis porphyrin
[24] Synergistic

۳- بحث و نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر توجه محققین برروی نانوذرات برای درمان‌های چند منظوره جلب شده است و با توجه به مطالب بیان شده، Gd-MOFها پتانسیل درمان‌های چند کاناله را دارا می‌باشند اما چالش بزرگی که در ساخت این ذرات وجود دارد کوچک کردن اندازه ذرات برای بافت‌های خاص مانند بافت مغز می‌باشد و همچنین سمیت این ذرات هنوز جای شک و تردید دارد زیرا فلز گادولینیوم به شدت سمی هست و باید توسط لیگاندهای موجود درون ساختار MOF کاملا پوشیده گردد و ظرفیت‌های خالی این یون دارای سه ظرفیت بار مثبت توسط لیگاندهای اطراف اشباع گردد تا جلوی واکنش فلز با بافت‌های بدن گرفته شود و از طرف دیگر پایداری این ذرات در محیط بیولوژیکی تا زمان دفع کامل آن از بدن تایید گردد. بنابراین تحقیقات در زمینه این نوع MOFها هنوز ادامه دارد اما نکته‌ی جالبی که حائز اهمیت می‌باشد این است که تا الان، فلز مناسبی که بتواند جایگزین گادولینیوم در مواد حاجب MRI گردد، یافت نشده و در حال حاضر گادولینیوم به عنوان بهترین ماده حاجب با کنتراست مثبت برای این نوع تصویربرداری شناخته می‌شود.

منابع

[1] L. M. Mitsumori, P. Bhargava, M. Essig, and J. H. Maki, "Magnetic resonance imaging using gadolinium-based contrast agents," *Top. Magn. Reson. Imaging*, vol. 23, no. 1, pp. 51–69, 2014.

[2] C. Y. Chou *et al.*, "Ultra-wide range field-dependent measurements of the relaxivity of Gd1-x Eux VO4 nanoparticle contrast agents using a mechanical sample-shuttling relaxometer," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 136, pp. 1–12, 2017.

[3] X.-P. Yang, R. A. Jones, J. H. Rivers, and R. Pen-jen Lai, "Syntheses, structures and luminescent properties of new lanthanide-based coordination polymers based on 1,4-benzenedicarboxylate (bdc)," *Dalt. Trans.*, no. 35, p. 3936, 2007.

[4] K. T. Cheng, *Gadoteridol Gd-HP-DO3A*, no. Md. National Center for Biotechnology Information (US), 2004.

[5] W. Hatakeyama, T. J. Sanchez, M. D. Rowe, N. J. Serkova, M. W. Liberatore, and S. G. Boyes, "Synthesis of Gadolinium Nanoscale Metal−Organic Framework with Hydrotropes: Manipulation of Particle Size and Magnetic Resonance Imaging Capability," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 3, no. 5, pp. 1502–1510, May 2011.

[6] W. J. Rieter *et al.*, "Nanoscale metal-organic frameworks as potential multimodal contrast enhancing agents," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, no. 28, pp. 9024–9025, Jul. 2006.

[7] Z. Lin, J. Tang, X. Huang, and J. P. Chen, "Gadolinium(III) terephthalate metal-organic framework for rapid sequestration of phosphate in 10 min: Material development and adsorption study," *Chemosphere*, vol. 292, p. 133498, Apr. 2022.

[8] G. D. Wang, H. Chen, W. Tang, D. Lee, and J. Xie, "Gd and Eu Co-Doped Nanoscale Metal–Organic Framework as a T1–T2 Dual-Modal Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging," *Tomography*, vol. 2, no. 3, pp. 179–187, 2016.

[9] K. M. L. L. Taylor, A. Jin, and W. Lin, “Surfactant-assisted synthesis of nanoscale gadolinium metal-organic frameworks for potential multimodal imaging,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 47, no. 40, pp. 7722–7725, Sep. 2008.

[10] A. Garg *et al.*, “Gd(III) metal-organic framework as an effective humidity sensor and its hydrogen adsorption properties,” *Chemosphere*, vol. 305, no. June, 2022.

[11] J. Xia *et al.*, “Multimodal channel cancer chemotherapy by 2D functional gadolinium metal–organic framework,” *Natl. Sci. Rev.*, vol. 8, no. 7, pp. 389–395, Jul. 2021.

[12] K. Y. Koh, C. Wang, and J. P. Chen, “A new adsorbent of gadolinium-1,4-benzenedicarboxylate composite for better phosphorous removal in aqueous solutions,” *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 543, pp. 343–351, May 2019.

[13] D. Capková *et al.*, “Influence of metal-organic framework MOF-76(Gd) activation/carbonization on the cycle performance stability in Li-S battery,” *J. Energy Storage*, vol. 51, no. February, 2022.

[14] W. M. Wang *et al.*, “Ligand Field Affected Single-Molecule Magnet Behavior of Lanthanide(III) Dinuclear Complexes with an 8-Hydroxyquinoline Schiff Base Derivative as Bridging Ligand,” *Inorg. Chem.*, vol. 54, no. 22, pp. 10610–10622, 2015.

[15] S. Thammakan *et al.*, “Gas Adsorption, Proton Conductivity, and Sensing Potential of a Nanoporous Gadolinium Coordination Framework,” *Inorg. Chem.*, vol. 59, no. 5, pp. 3053–3061, 2020.

[16] F. Liang *et al.*, “A hydroxyl-functionalized 3D porous gadolinium-organic framework platform for drug delivery, imaging and gas separation,” *J. Solid State Chem.*, vol. 289, no. June, p. 121544, 2020.

[17] M. D. Rowe, D. H. Tham, S. L. Kraft, and S. G. Boyes, “Polymer-modified gadolinium metal-organic framework nanoparticles used as multifunctional nanomedicines for the targeted imaging and treatment of cancer,” *Biomacromolecules*, vol. 10, no. 4, pp. 983–993, Apr. 2009.

[18] M. Peller, K. Böll, A. Zimpel, and S. Wuttke, “Metal-organic framework nanoparticles for magnetic resonance imaging,” *Inorganic Chemistry Frontiers*, vol. 5, no. 8. Royal Society of Chemistry, pp. 1760–1779, 01-Aug-2018.

[19] S.-Y. Zhang *et al.*, “A Gadolinium(III) Zeolite-like Metal-Organic-Framework-Based Magnetic Resonance Thermometer,” *Chem*, vol. 5, no. 6, pp. 1609–1618, Jun. 2019.

[20] X. Gao, M. Zhang, and L. Lv, “One-pot synthesis of multifunctional metal–organic frameworks for magnetic resonance/optical imaging,” *Mater. Lett.*, vol. 284, pp. 2–4, 2021.

[21] H. Zhang, Y. Shang, Y.-H. Li, S.-K. Sun, and X.-B. Yin, "Smart Metal–Organic Framework-Based Nanoplatforms for Imaging-Guided Precise Chemotherapy," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 11, no. 2, pp. 1886–1895, Jan. 2019.

[22] C. Yuan *et al.*, "Imaging-Guided Synergistic Photo-Chemotherapy Using Doxorubicin-Loaded Gadolinium Porphyrin-Based Metal-Organic Framework Nanosheets," *ACS Appl. Nano Mater.*, vol. 5, no. 10, pp. 15318–15327, 2022.