

文章编号: 0258-7025(2005)08-1155-06

## 新型四酰胺基铝酞菁的制备及其 在体光动力抗癌活性研究

周锦兰<sup>1</sup>, 程 红<sup>1</sup>, 万福贤<sup>1</sup>, 俞开潮<sup>1\*</sup>, 李正佳<sup>2</sup>

(华中科技大学<sup>1</sup> 化学系,<sup>2</sup> 激光技术与工程研究院, 湖北 武汉 430074)

**摘要** 为寻求在红光区具有良好光动力治疗(PDT)抗癌活性的新型四取代铝酞菁光敏剂,以 4-硝基邻苯二甲酸为原料,用苯酐尿素法合成了四氨基铝酞菁(TAAIPc)、四乙酰氨基铝酞菁(TAcAAIPc)、四丙酰胺基铝酞菁(TPrAAIPc)和四丁酰胺基铝酞菁(TBuAAIPc)。表征了所得产物的结构,测试了其荧光光谱和急性毒性;并在输出波长 532 nm 下测定了其光动力抗癌活性。结果表明,所得的酰胺基取代系列铝酞菁对小鼠无明显毒性。当注射剂量为 20 mg/kg 时,上述四种铝酞菁光敏剂对小鼠 S<sub>180</sub> 实体瘤的抑瘤率分别为 44.96%, 45.87%, 45.62% 和 48.65%, 差别不明显。加大剂量至 40 mg/kg 时,抑瘤率依次为 39.16%, 42.81%, 40.56% 和 51.82%。在此剂量下,四丁酰胺基铝酞菁表现出较高的光动力治疗抗癌活性。

**关键词** 医用光学和生物技术;光动力治疗;铝酞菁;抗癌活性;合成;表征

**中图分类号** R 454.2;R 312 **文献标识码** A

## Preparation and Photodynamic Anticancer Activities of New Tetraamido-Substituted Aluminum Phthalocyanines

ZHOU Jin-lan<sup>1</sup>, CHENG Hong<sup>1</sup>, WAN Fu-xian<sup>1</sup>, Yu Kai-chao<sup>1</sup>, LI Zheng-jia<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> Department of Chemistry, <sup>2</sup> Institute of Laser Technology and Engineering,  
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430074, China)

**Abstract** For the development of novel tetra-substituted aluminum phthalocyanine used as photodynamic therapy (PDT) photosensitizer with good photodynamic anticancer activity, tetraamino-, tetraacetamido-, tetrapropanamido- and tetrabutanamido-aluminum phthalocyanines are synthesized by phthalic anhydride-urea method with 4-nitro phthalic acid as preactant. The structures of these aluminum phthalocyanines are characterized. Their fluorescent spectra and acute toxicity are also measured. Meanwhile, their photodynamic anticancer activities are determined. As a result, the aluminum phthalocyanines are innocuous to mice. When 20 mg/kg aluminum phthalocyanines are injected to S<sub>180</sub> sarcoma-bearing mice, the sensitizers show that the rates of inhibitory to S<sub>180</sub> sarcoma are 44.96%, 45.87%, 45.62% and 48.65% respectively, which are in little difference according to the order of tetraamino-, tetraacetamido-, tetrapropanamido- and tetrabutanamido-phthalocyanine aluminum, respectively. While the concentration of injecton is raised to 40 mg/kg, the rates of inhibitory are 39.16%, 42.81%, 40.56% and 51.82% respectively for the same order. In this condition, tetrabutanamidophthalocyanine aluminum shows the highest PDT anticancer activity.

**Key words** medical optics and biotechnology; photodynamic therapy; aluminum phthalocyanine; anticancer activity; synthesis; structural characterization

收稿日期:2004-11-01;收到修改稿日期:2005-03-07

基金项目:国家自然科学基金(20275011)和湖北省自然科学基金(2002AB051)资助项目。

作者简介:周锦兰(1959—),女,湖北黄梅人,华中科技大学高级工程师,副教授,硕士,主要从事生物医用试剂与精细化学品的研究。E-mail:jlmtt@163.com

\* 通信联系人。E-mail:yuke@163.com

## 1 引 言

光动力治疗(PDT)<sup>[1~4]</sup>是一种正在发展中的治疗癌症新方法,其一般步骤为:将某种光敏剂注入病人体内一段时间后,光敏剂在肿瘤组织相对富集。用一定波长的光照射肿瘤组织,富集于肿瘤组织中的光敏剂便在光的激发下,产生一系列光动力学反应,杀死癌细胞,使肿瘤萎缩乃至消失。在光动力疗法中,选择适当的光敏剂至关重要<sup>[2]</sup>,它必须在肿瘤组织和正常组织的相对保留能力上有很大的差异。目前,已经应用于临床的光敏剂血卟啉(HpD, Photofrin)<sup>[5]</sup>还不能完全满足这一要求。HpD从皮肤内自动排除的速度较慢,病人在接受治疗后1月或更长时间内,对光仍然很敏感,不能在阳光或室内强光线下活动。此外,HpD是一个组成复杂的混合物,其组份与制备条件有很大关系,疗效的重现性不好,给深入了解其微观过程带来困难<sup>[3]</sup>。影响HpD疗效的另一个因素是,在 $\lambda > 600$  nm波长的可见区域吸收很弱,而波长600 nm以上的光线穿透组织的能力很强,有利于细胞对光的吸收<sup>[5]</sup>。由于酞菁与卟啉结构上的相似性,人们很早就想到用它作新光疗药物。1985年,Ben-Hur等首先报道了氯化铝酞菁对V-97中国仓鼠细胞的光灭活作用<sup>[6]</sup>。文献报道<sup>[7,8]</sup>,当酞菁环以不同基团修饰后,其在体光动力治疗活性按修饰基团顺序: $-\text{NHCOCH}_3$ , $-$

$\text{OCH}_3$ , $-\text{H}$ 和 $-\text{NH}_2$ 依次降低。金属酞菁配合物用作光动力治疗的光敏剂的研究引起化学家和药物学家的广泛兴趣,被认为有望成为新一代临床使用的抗癌光敏剂<sup>[9]</sup>。但在水溶性和疗效方面有待改进。本文合成了4种新型酰胺酞菁金属配合物,测试了动物急性毒性,并用动物光动力抗癌活性实验比较其结构对抗癌活性的影响。

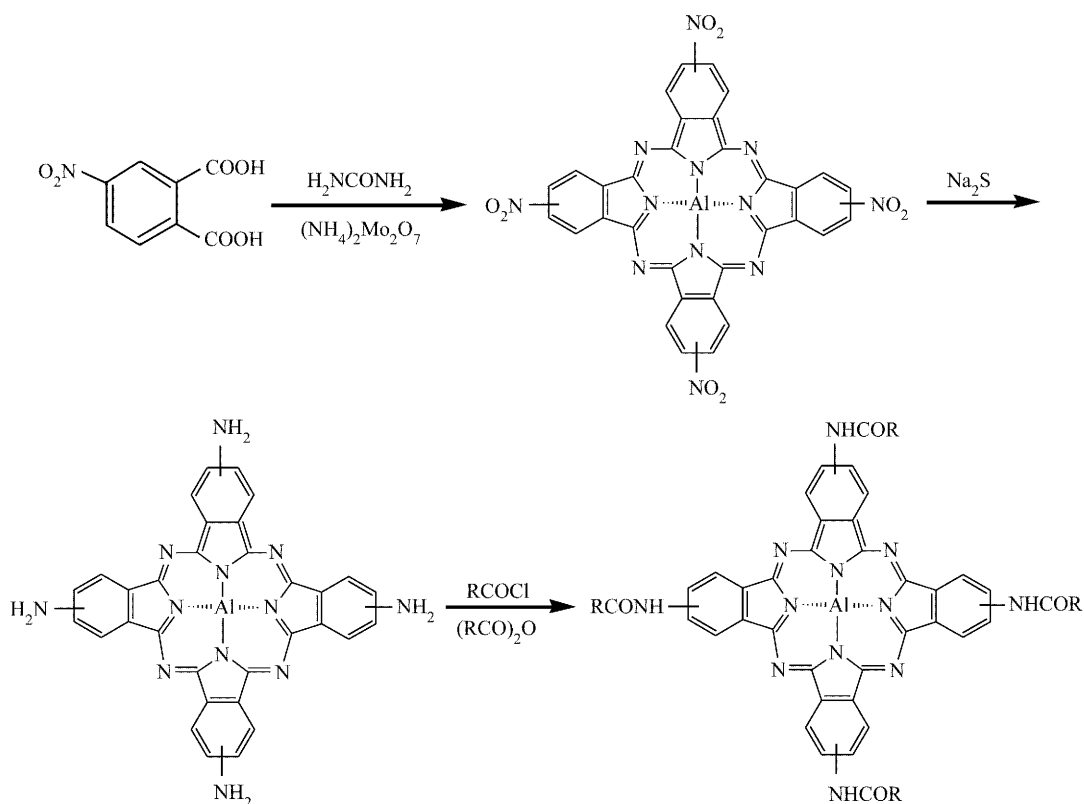
## 2 实 验

### 2.1 材料与仪器

试剂均为分析纯。实验材料为昆明纯系雌性小鼠SPF级70只(体重 $20 \pm 2$  g),腹水癌S-180种鼠1只。实验仪器有:UV8500 II紫外-可见光谱仪;Bruker EQUIONX 55红外光谱仪(KBr压片法);Varian Mercury plus 300核磁共振仪;PE 2400型元素自动分析仪;Hitachi F-4500荧光分光光度计。在体实体瘤照射光源采用华中科技大学激光研究院激光医学中心的ML-100D双波长Nd:YAG激光治疗机,输出波长532 nm。

### 2.2 四酰胺基取代铝酞菁的合成

先由4-硝基邻苯二甲酸和尿素、无水三氯化铝在钼酸铵的催化作用下合成四硝基铝酞菁<sup>[10]</sup>,后经还原、酰化,得到一系列四酰胺基取代铝酞菁。反应式如下:



称取四硝基铝酞菁 5.80 g (7.50 mmol) 和 50 g  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , 放入 500 mL 三颈瓶中, 装温度计、冷凝管。加入 150 mL  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺(DMF), 加热并缓慢搅拌。当温度升至 60 °C 时, 加快搅拌速度并保持恒温 1 h。将反应混合物倾入 1500 mL 水中, 抽滤, 用水洗至滤液呈中性。干燥, 得墨绿色固体四氨基铝酞菁 3.35 g (5.13 mmol), 产率 68.4%。

取 0.77 g (1.18 mmol) 四氨基铝酞菁置于 100 mL 三口烧瓶中, 加入精制吡啶 30 mL, 通入氩气, 在 100 °C 下回流干燥 4 h 后冷却至室温, 滴加经干燥的醋酸酐 1.30 g, 搅拌, 室温反应 1 h, 再在 100 °C 回流、搅拌反应 2 天。反应结束后在旋转蒸发器上蒸出溶剂, 固体用少量三氯甲烷溶解, 用热乙醇重结晶两次。将重结晶得到的固体产品用硅胶柱层析分离(洗脱液为  $V_{\text{CH}_3\text{Cl}}:V_{\text{EtOH}}=98:2$ ), 收集绿色色带, 收集的洗脱液经减压蒸馏、干燥后得到墨绿色固体产品四乙酰胺基铝酞菁 0.19 g (0.231 mmol), 产率为 20%。

同法合成四丙酰胺基铝酞菁(产率为 14.4%) 和四丁酰胺基铝酞菁(产率为 15.2%)。

### 2.3 动物急性毒性实验

分别称取四氨基铝酞菁 0.0212 g, 四乙酰胺基铝酞菁 0.0204 g, 四丙酰胺基铝酞菁 0.0201 g 和四丁酰胺基铝酞菁 0.0202 g, 放入 10 mL 容量瓶中, 各滴加数滴  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺至溶解, 再加生理盐水至刻度, 摇匀, 所得溶液质量浓度均为  $\sim 2$  mg/mL。将 20 只小鼠随机分为 5 组, 4 组分别腹腔注射四种金属酞菁, 每组用药: 1 组四氨基铝酞菁; 2 组四乙酰胺基铝酞菁; 3 组四丙酰胺基铝酞菁; 4 组四丁酰胺基铝酞菁。组内分为 1 mL, 0.5 mL (即 100 mg/kg, 50 mg/kg) 两种剂量, 余下一组为空白对照组, 注射 1 mL, 0.5 mL 生理盐水。继续喂养一周<sup>[11]</sup>。

### 2.4 在体光动力抗癌活性的测定

按 2.3 方法配制质量浓度分别为 1.3 mg/mL 和 1.6 mg/mL 的四氨基铝酞菁、四乙酰胺基铝酞菁、四丙酰胺基铝酞菁和四丁酰胺基铝酞菁溶液。

将有腹水癌的种鼠处死, 提取其腹水, 用生理盐水稀释后给 50 只裸鼠于右腋下接种, 建立肿瘤模型。裸鼠在接种肿瘤细胞后, 经过约一周潜伏期, 可见右腋下移殖瘤出现, 呈圆形或椭圆形结节。

当肿瘤直径长至 0.8~1.0 cm 时, 将成模裸鼠按随机排列法分为 5 组, 每组 10 只。0 号组为荷瘤对照组, 只注射生理盐水; 1 号组为四氨基铝酞菁治疗组; 2 号组为四乙酰胺基铝酞菁治疗组; 3 号组为

四丙酰胺基铝酞菁治疗组; 4 号组为四丁酰胺基铝酞菁治疗组。一周后, 腹腔注射配制好的光敏剂溶液。组内分别编号 1~10, 1~5 号注射质量浓度 1.6 mg/mL 的光敏剂 0.5 mL (给药剂量 40 mg/mL), 为大剂量组; 6~10 号注射质量浓度为 1.3 mg/mL 的光敏剂 0.3 mL (给药剂量 20 mg/kg) 和 0.2 mL 生理盐水, 为小剂量组。腹腔给药后, 继续喂养。三天后用 Nd:YAG 激光治疗仪对肿瘤局部进行激光照射, 波长为 532 nm, 输出功率为 200 mW/cm<sup>2</sup>, 光纤末端距肿瘤表面 2 cm, 光斑面积约为 1 cm<sup>2</sup>, 照射时间为 6 min, 光照密度为 20 J/cm<sup>2</sup>。各组治疗完毕后于第四天处死, 剥取瘤块, 称重, 计算抑瘤率为

$$\frac{\text{对照组的肿瘤质量} - \text{治疗组的肿瘤质量}}{\text{对照组的肿瘤质量}} \times 100\%, \quad (1)$$

## 3 结果与讨论

### 3.1 铝酞菁的结构表征与光谱学分析

测试了产物的紫外(UV)光谱、红外(IR)光谱、氢核磁共振(<sup>1</sup>HNMR)谱、元素分析和荧光吸收谱图。紫外光谱见图 1。

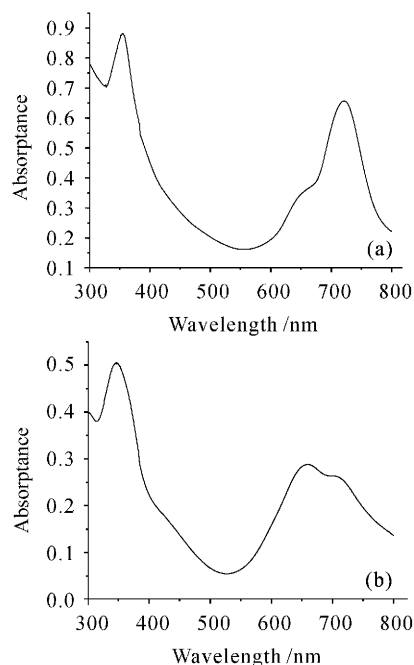


图 1 四氨基铝酞菁(a)和四乙酰胺基铝酞菁(b)的紫外-可见光谱(溶剂  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺)

Fig. 1 UV-Vis spectra of tetraamino-phthalocyanine aluminum (a) and tetraacetamido-phthalocyanine aluminum (b) in DMF

图 1 中两个谱图基本相同,均在 350~360 nm, 600~650 nm 和 680~740 nm 波长处有吸收,与典型的金属酞菁配合物的电子吸收光谱基本相同<sup>[12~14]</sup>。由于助色团-NH<sub>2</sub> 的存在使得其在长波处 730~740 nm 有较强吸收。酰化后的酞菁其吸收波峰由尖变宽,最大吸收波长向短波方向移动。这是因为胺基是强供电子基团,而酰化后变为弱供电子基团从而改变了  $\pi$ -电子体系跃迁能级差的缘故。不同的取代酰基,吸收谱图的变化不大,说明酰胺基上碳链的长短对酞菁配合物的基态和激发态的光物理参数的影响很小。

四个铝酞菁红外光谱图见图 2。图 2(a)为四氨基铝酞菁的红外谱,3329 cm<sup>-1</sup>,3210 cm<sup>-1</sup>(弱,宽)为  $\nu_{N-H}$  振动;1606 cm<sup>-1</sup>(强)为  $\delta_{N-H}$  振动;1349 cm<sup>-1</sup>,1310 cm<sup>-1</sup>,1256 cm<sup>-1</sup>为  $\nu_{C-N}$  振动;1133 cm<sup>-1</sup>,1077 cm<sup>-1</sup>,1027 cm<sup>-1</sup>为酞菁环骨架振动。图 2(b)为三个四酰胺基铝酞菁的红外谱图。其中曲线 2 为四乙酰胺基铝酞菁:3397 cm<sup>-1</sup>(弱)为  $\nu_{N-H}$  振动;1667 cm<sup>-1</sup>(强)为  $\nu_{C=O}$  振动,酰胺 I 带;1551 cm<sup>-1</sup>(强)为  $\delta_{N-H}$  振动,酰胺 II 带;1374 cm<sup>-1</sup>,1345 cm<sup>-1</sup>,1296 cm<sup>-1</sup>为  $\nu_{C-N}$  振动。曲线 1 为四丙酰胺基铝酞菁:3415 cm<sup>-1</sup>(弱)为  $\nu_{N-H}$  振动;2977 cm<sup>-1</sup>,2936 cm<sup>-1</sup>为  $\nu_{C-H}$  振动;1669 cm<sup>-1</sup>(强)为  $\nu_{C=O}$  振动,酰胺 I 带;1548 cm<sup>-1</sup>处强峰为  $\delta_{N-H}$  振动,酰胺 II 带。1492 cm<sup>-1</sup>为  $\delta_{C-H}$  振动(CH<sub>3</sub>);1406 cm<sup>-1</sup>为  $\delta_{C-H}$  振动(CH<sub>2</sub>);1353 cm<sup>-1</sup>,1294 cm<sup>-1</sup>,1240 cm<sup>-1</sup>为  $\nu_{C-N}$  振动。曲线 3 为四丁酰胺基铝酞菁:3346 cm<sup>-1</sup>(弱,宽)为  $\nu_{N-H}$  振动;2964 cm<sup>-1</sup>,2932 cm<sup>-1</sup>,2871 cm<sup>-1</sup>为  $\delta_{C-H}$  振动;1671 cm<sup>-1</sup>为  $\nu_{C=O}$  振动,酰胺 I 带;1548 cm<sup>-1</sup>为  $\delta_{N-H}$  振动,酰胺

II 带;1380 cm<sup>-1</sup>,1288 cm<sup>-1</sup>为  $\nu_{C-N}$  振动;1436 cm<sup>-1</sup>为  $\delta_{C-H}$  振动(CH<sub>3</sub>);1420 cm<sup>-1</sup>为  $\delta_{C-H}$  振动(CH<sub>2</sub>)。

四种取代铝酞菁的氢谱和元素分析数据列于表 1 中。由氢核磁共振测试知:四氨基铝酞菁酞菁环上的氢位于  $\delta = 9.6 \sim 8.3$  之间,氨基在  $\delta = 3.3$ 。三种四酰胺基铝酞菁中酞菁环上的氢位于  $\delta = 8.8 \sim 7.2$  之间。被酰化后,酰胺氢因被去屏蔽而移至 5.1 处。元素分析结果与预期结构(一氯一水合四取代铝酞菁)的计算值相符(误差  $\leq 0.4\%$ )。

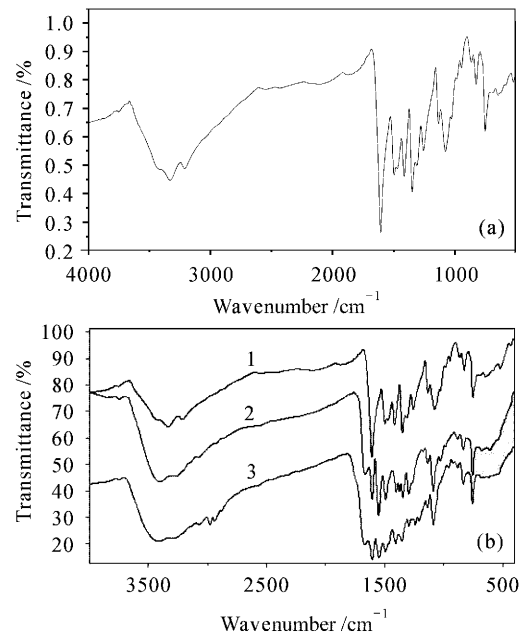


图 2 四氨基铝酞菁(a)和四酰胺基铝酞菁(b)的红外谱图  
1:四丙酰胺基-;2:四乙酰胺基-;3:四丁酰胺基-铝酞菁  
Fig. 2 FT-IR spectra of tetraamino-phthalocyanine (a) and tetraamido-phthalocyanine aluminum (b)  
1: tetrapropanamido-; 2: tetraacetamido-;  
3: tetrabutanamido-phthalocyanine aluminum

表 1 铝酞菁的氢核磁共振和元素分析数据

Table 1 <sup>1</sup>HNMR and elementary analysis data of tetrasubstituted-phthalocyanine aluminum

Compound (molecular formula)	<sup>1</sup> HNMR Data			$\delta$	Elem. anal. C	Meas H	/% N
	Ar-H	-NH <sub>1-2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>0-2</sub> CO-				
TAAIPc(C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> N <sub>12</sub> AlCl)	9.63~8.32	3.32			59.20(58.86)	3.25(3.39)	26.06(25.74)
TAcAAIPc-(C <sub>40</sub> H <sub>30</sub> N <sub>12</sub> OAlCl)	8.76~7.20	5.11	2.50		58.87(58.51)	3.54(3.68)	20.71(20.47)
TPrAAIPc-(C <sub>44</sub> H <sub>36</sub> N <sub>12</sub> O <sub>5</sub> AlCl)	8.75~7.21	5.10	2.43, 1.32		60.59(60.24)	4.21(4.37)	19.38(19.16)
TBuAAIPc(C <sub>48</sub> H <sub>44</sub> N <sub>12</sub> O <sub>5</sub> AlCl)	8.77~7.22	5.16	2.92, 2.69, 1.24		62.12(61.77)	4.80(4.97)	18.33(18.01)

四氨基铝酞菁和四酰胺基铝酞菁在 N,N-二甲基甲酰胺中的荧光光谱如图 3 所示,化合物的最大激发与最大发射波长的数据与参考文献相符<sup>[15,16]</sup>。

图 3 中最大激发波长分别为 a,b:  $\lambda_{\max}^{\text{ex}} = 630 \text{ nm}$ ; c:  $\lambda_{\max}^{\text{ex}} = 650 \text{ nm}$ ; d:  $\lambda_{\max}^{\text{ex}} = 670 \text{ nm}$ 。四氨基铝酞菁

在长波处荧光特性较弱,氨基被酰化后,在长波处的荧光强度增加,其激发波长在 625~670 nm;发射波长在 705~710 nm 处又有较强的荧光,初步达到了激发波长在红光区的光敏剂的要求。

表 2 四氨基铝酞菁和四酰胺基铝酞菁对小鼠  $S_{180}$  肿瘤的抑瘤率Table 2 Inhibitory rate of tetraamino-phthalocyanine and tetraamido-phthalocyanine aluminum to  $S_{180}$  sarcoma-bearing mice

No.	1		2		3		4	
Dosage / (mg/kg)	40	20	40	20	40	20	40	20
Inhibitory rate / %	39.16	44.96	42.81	45.87	40.56	45.62	51.82	48.65

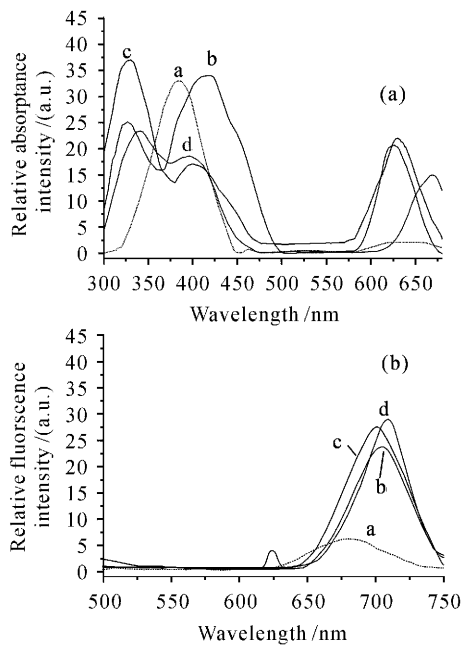


图 3 四氨基铝酞菁和四酰胺基铝酞菁激发光谱(a)和发射光谱(b)

a: 四氨基铝酞菁; b: 四乙酰胺基铝酞菁;  
c: 四丙酰胺基铝酞菁; d: 四丁酰胺基铝酞菁

Fig. 3 Excitation spectra (a) and emission spectra (b) of tetraamino-phthalocyanine and tetraamido-phthalocyanine aluminum

a: tetraamino-; b: tetraacetamido-; c: tetrapropanamido-;  
d: tetrabutnamido-phthalocyanine aluminum

### 3.2 急性毒性

大剂量给药后,继续喂养了一周。所有实验小鼠均健康成活,未见明显毒性反应。

### 3.3 抑瘤率

由公式(1)得到每组的抑瘤率,结果见表 2。

分析表 2,可知这几个四取代铝酞菁的结构和使用剂量与抗癌活性的关系。在大小剂量组中,均以四丁酰胺基铝酞菁的抗癌活性为最高,其次为四乙酰胺基铝酞菁,再次是四丙酰胺基铝酞菁,最低为四氨基铝酞菁。酰化后的酞菁光敏剂比单纯的氨基取代酞菁光敏剂的光动力抗癌活性要高,这是因为酰化后酞菁的亲脂性得以加强,细胞的摄取率得以

提高<sup>[17]</sup>。无论是大剂量组还是小剂量组,四乙酰胺基铝酞菁的光动力活性都高于四丙酰胺基铝酞菁,这可能是空间位阻效应的结果。四丁酰胺基铝酞菁的光动力活性最高,应与其亲脂性较强有关,也可能与酰基上的碳原子个数的奇偶性存在一定关系。

## 4 结 论

实验所用四种酞菁光敏剂的抑瘤率尽管比有些光敏剂高(如 Allemann 等<sup>[18]</sup>报道的高 25%),但却低于黄金陵等报道的 89.8%<sup>[19]</sup>。原因之一是这几种种光敏剂的水溶性较差,致使肿瘤细胞对其摄取率不够。另外,这些酞菁光敏剂的激发波长都在 600 nm 以上,而使用的光源是华中科技大学激光技术与工程研究院自行研制的 ML-100D 双波长 Nd:YAG 激光治疗机,输出波长为 532 nm。532 nm 不能使光敏剂完全活化,从而影响了其抑瘤率。

**致谢** 本文的光动力抗癌活性测试部分研究工作得到了湖北省肿瘤医院研究所的高小海研究员的指导和帮助,谨此表示感谢。

## 参 考 文 献

- 1 Zhao Shiyao, Chen Jiyao, Song Qingmei *et al.*. Study on the photosensitization of the nucleic acid bases sensitized by ALPCS with the method of SERS [J]. *Chinese J. Lasers*, 1995, **A22** (12):897~900  
赵诗友,陈暨耀,宋庆梅等. 表面增强激光拉曼法(SERS)研究铝酞菁对不同核酸碱基的光敏损伤[J]. *中国激光*, 1995, **A22** (12):897~900
- 2 Thomas J. Dougherty, Charles J. Gomer, Barbara W. Henderson *et al.*. Photodynamic therapy [J]. *J. National Cancer Institute*, 1998, **90**(12):889~905
- 3 Hasrat Ali, Johan E. van Lier. Metal complexes as photo- and radiosensitizers [J]. *Chem. Rev.*, 1999, **99**:2379~2450
- 4 Tom G. Sutedja, Pieter E. Postmus. Photodynamic therapy in lung cancer. A review [J]. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 1996, **36**(2):199~204
- 5 Ethan D. Sternberg, David Dolphin, Christian Brückner. Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy [J]. *Tetrahedron*, 1998, **54**:4151~4202
- 6 E. Ben-Hur, I. Rosenthal. Photosensitized inactivation of chinese hamster cells by phthalocyanines [J]. *Photochem. Photobiol.*, 1985, **42**(2):129~133
- 7 Nicole Cauchon, Hongjian Tian, Réjean Langlois *et al.*

- Structure-photodynamic activity relationships of substituted zinc trisulfophthalocyanines [J]. *Bioconjugate Chem.*, 2005, **16**:80~89
- 8 Wei Liu, Timothy J. Jensen, Frank R. Fronczek *et al.*. Synthesis and cellular studies of nonaggregated water-soluble phthalocyanines [J]. *J. Med. Chem.*, 2005, **48**:1033~1041
- 9 Kock-Yee Law. Organic photoconductive materials: recent trends and developments [J]. *Chem. Rev.*, 1993, **93**(1):449~486
- 10 Zhang Xianfu, Xu Huijun. Synthesis and photophysical properties of substituted zinc phthalocyanines [J]. *Chem. J. Chin. Univ.*, 1994, **15**(6):917~919  
张先付,许慧君. 取代锌酞菁的合成及光物理性质[J]. 高等学校化学学报, 1994, **15**(6):917~919
- 11 Xu Shuyun, Bian Yulian, Chen Xiu. Methodology of Pharmacological Experiments [M]. 2nd Ed. Beijing: People's Health Press, 1991. 201  
徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第二版. 北京:人民卫生出版社, 1991. 201
- 12 Tang Fulong, Gu Donghong, Zhu Congshan *et al.*. Absorption spectra of soluble vanadyl phthalocyanine [J]. *Acta Optica Sinica*, 1997, **17**(10):1450~1455  
唐福龙,顾冬红,朱从善等. 可溶性钒氧酞菁在不同介质中的吸收光谱研究[J]. 光学学报, 1997, **17**(10):1450~1455
- 13 Yang Xiaobing, Ding Songtao, Wang Anbang *et al.*. Absorption spectra and photofading research of an indium phthalocyanine dye [J]. *Chinese J. Lasers*, 2003, **30**(3):271~274  
杨小兵,丁松涛,王安邦等. 一种钽酞菁染料的吸收光谱及其光褪色现象研究[J]. 中国激光, 2003, **30**(3):271~274
- 14 Chang Qing, Ye Hongan, Wu Yiquan *et al.*. Optical limiting properties of naphthalocyanine lead [J]. *Acta Optica Sinica*, 2004, **24**(3):360~363  
常青,叶红安,吴谊群等. 萘酞菁化合物的光限幅特性研究[J]. 光学学报, 2004, **24**(3):360~363
- 15 Chen Xiaolan, Li Donghui, YANG Huanghao *et al.*. Studies on tetra-substituted amino aluminum phthalocyanine as a new red-region substrate for mimetic peroxidase [J]. *Chem. J. Chin. Univ.*, 2001, **22**(7):1220~1221  
陈小兰,李东辉,杨黄浩等. 四氨基铝酞菁作为过氧化物酶模拟酶新型红区荧光底物的研究[J]. 高等学校化学学报, 2001, **22**(7):1220~1221
- 16 Yang Huanghao, Li Donghui, Chen Xiaolan. Tetra-substituted amino aluminum phthalocyanine as a new red-region fluorescent substrate for horseradish peroxidase based enzyme-linked immunosorbent assay [J]. *Chin. J. Chem.*, 2002, **20**:1573~1587
- 17 N. C. Yates, J. Moan, A. Western. *et al.*. Water-soluble metal naphthalocyanines-near-IR photosensitizers: cellular uptake, toxicity and photosensitizing properties to NHIK 3025 human cancer cells [J]. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 1990, **4**(4):379~390
- 18 Eric Allemann, Nicole Brasseur, Svetlana V. Kudrevich *et al.*. Photodynamic activities and biodistribution of fluorinated zinc phthalocyanine derivatives in the murine EMT-6 tumour model [J]. *Int. J. Cancer*, 1997, **72**(2):289~294
- 19 Huang Jinling, Chen Neisheng, Huang Jiandong *et al.*. Metal phthalocyanines used as photodynamic therapy (PDT)—preparation, characterization and anticancer activities of amphiphilic disulfonated diphtalimidomethyl phthalocyanine zinc (ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub>) [J]. *Scin. in Chin. (Ser. B)*, 2000, **30**(6):481~488  
黄金陵,陈耐生,黄剑东等. 用于光动力治疗的金属酞菁配合物——两性酞菁锌配合物 ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub> 的制备、表征及抗癌活性[J]. 中国科学(B辑), 2000, **30**(6):481~488