

# 不同长径比金纳米双锥对光敏剂荧光和光动力疗法效果的增强

王诗淼<sup>1,2,3</sup>, 王晶<sup>1</sup>, 刘军<sup>1</sup>, 李儒新<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>中国科学院上海光学精密机械研究所强场激光物理国家重点实验室, 上海 201800;

<sup>2</sup>中国科学院大学, 北京 100049;

<sup>3</sup>上海科技大学物质科学与技术学院, 上海 200031

**摘要** 金属增强荧光(MEF)理论一直是近年来研究的热点。通过研究光谱测量、细胞共聚焦成像和流式细胞术(FCM)等方法来定量分析不同长径比(3.1~6.5)的金纳米双锥对光敏剂铝酞菁(AIPcS)的荧光和光动力疗法(PDT)效果的增强效应。荧光光谱和共聚焦成像结果表明,高长径比的金纳米双锥使铝酞菁的荧光强度大大增强,最大增强因子为6;低长径比的金纳米双锥由于其等离子共振带与铝酞菁的荧光带接近,因此使铝酞菁的荧光强度大大降低。Hela细胞(人上皮宫颈癌细胞)的凋亡测定结果显示:金纳米双锥的加入,特别是高长径比的金纳米双锥的加入,使得铝酞菁的载药率和产生单线态氧的能力提高,从而降低了Hela细胞的存活率,增强了铝酞菁的光动力疗法效果。本实验为表面增强荧光的研究提供了一个新的途径,并扩展了金属纳米粒子在生命科学领域的应用。

**关键词** 医用光学; 金属增强荧光; 光动力疗法; 金纳米双锥; 等离子体共振; 流式细胞术

**中图分类号** Q631 **文献标识码** A

**doi:** 10.3788/CJL201744.0607003

## Fluorescence Intensity and Photon Dynamic Treatment Enhancement of Au NBPs with Different Aspect Ratios to Photosensitizer

Wang Shimiao<sup>1,2,3</sup>, Wang Jing<sup>1</sup>, Liu Jun<sup>1</sup>, Li Ruxin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of High Field Laser Physics, Shanghai Institute of Optics and Fine Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China;

<sup>2</sup>University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

<sup>3</sup>School of Physical Science and Technology, ShanghaiTech University, Shanghai 200031, China

**Abstract** Metal-enhanced fluorescence (MEF) theory is a hot research topic in recent years. In this study, the fluorescence intensity and photon dynamic treatment (PDT) enhancement of gold nanobipyramids (Au NBPs) with different aspect ratios (3.1-6.5) to photosensitizer AIPcS is quantitatively analyzed using spectral measurement, cell confocal imaging and flow cytometry method (FCM). The results of fluorescence spectrum and confocal imaging show that Au NBPs with high aspect ratios can greatly enhance the fluorescence intensity of AIPcS, and the maximum enhancement factor is 6. Au NBPs with low aspect ratio can greatly reduce the fluorescence intensity of AIPcS, because its plasma resonance band is close to the fluorescence band of AIPcS. Hela cells (human epithelial cervical cancer cells) apoptosis measurements show that the join of Au NBPs, especially Au NBPs with high aspect ratios, improves drug-loading rate and singlet oxygen production of AIPcS. Then the survival rate of Hela cell is

**收稿日期:** 2017-01-10; **收到修改稿日期:** 2017-02-24

**基金项目:** 国家自然科学基金(11274327, 61521093, 61527821)、中国科学院仪器开发项目(YZ201538, QYZDB-SSW-JSC002)、上海光学精密机械研究所项目(1603051J00)

**作者简介:** 王诗淼(1992—),女,硕士研究生,主要从事激光生物治疗方面的研究。E-mail: wangshimiao331@126.com

**导师简介:** 李儒新(1969—),男,博士,研究员,主要从事超强超短激光及其前沿应用方面的研究。

E-mail: ruxinli@mail.shcnc.ac.cn(通信联系人)

reduced and PDT effect of AlPcS is enhanced. These results provide a new avenue for the research of surface-enhancement fluorescence and expand the bioapplications of metal nanoparticles.

**Key words** medical optics; metal-enhanced fluorescence; photon dynamic treatment; gold nanobipyramids; plasmonic resonance; flow cytometry

**OCIS codes** 170.6280; 170.5180

## 1 引 言

光动力疗法(PDT)是一种新型的微创肿瘤治疗技术,其基本原理为:首先光敏剂特异性地到达肿瘤组织,被特定波长的光激发,然后与周围的氧气等物质发生反应,生成单线态氧等活性物质杀死肿瘤细胞<sup>[1-2]</sup>。自 20 世纪 70 年代进入临床研究以来,光动力疗法在很多疾病尤其是恶性肿瘤的治疗中取得了令人瞩目的成就<sup>[3-4]</sup>。光动力疗法具有毒性小、收效快、靶向性强、杀伤增殖细胞的同时不危及正常组织等优点<sup>[5-6]</sup>。

为了进一步增强光动力疗法的治疗效果,纳米材料被越来越多地应用到生物医学领域中来。例如具有特殊性质的上转换纳米材料<sup>[7-8]</sup>、碳纳米材料<sup>[9-10]</sup>、半导体量子点<sup>[11-12]</sup>等被用于药物控释、共振能量转移与供体荧光增强等以增强光动力疗法的效果。金纳米颗粒是近年研究最为广泛的纳米材料之一<sup>[13]</sup>,它具有良好的生物相容性和化学稳定性,以及独特的光学性质,在生物分子检测<sup>[14]</sup>、诊断和治疗方面具有很大的发展潜力。

已有报道利用金纳米球<sup>[15]</sup>、金纳米星<sup>[16]</sup>、金纳米棒<sup>[17-18]</sup>和金纳米笼<sup>[19]</sup>的表面等离子体共振效应增强荧光强度和光动力疗法杀伤效果。金属等离子体共振是指当光以特定频率照射到比其波长小很多的纳米微粒表面时,纳米微粒内原子的自由电子会在入射电磁场的驱动下发生共振,而纳米微粒的纳米级尺寸限制了电子的运动范围,使其只能在微粒表面进行振荡,因此称之为表面等离子共振<sup>[20]</sup>。金纳米粒子表面等离子体共振现象导致了粒子表面产生强电磁场,使分布于其表面或溶胶附近的光敏剂荧光发射强度较之自由态大大增加<sup>[21]</sup>。但是,当吸附分子的激发态电子能级与金属纳米粒子的吸收峰有重叠时,会使能量由激发态荧光分子转移到金属表面,从而使分子退激<sup>[22]</sup>。理论上,当光敏剂的发射光谱远离金属纳米粒子的吸收光谱时,光敏剂的增强效果会更加明显。

相比于两端较为圆滑的金纳米棒,金纳米双锥(Au NBPs)在结构上沿着五角形的基底向两端延伸出两个尖锐的顶点,会产生更强的局域表面等离子共振电磁场<sup>[23]</sup>。金纳米双锥有两个表面等离子体吸收峰。相比于横向的表面等离子体吸收峰,纵向的表面等离子体吸收峰可通过改变长径比来调节,且对周围环境介电性质的变化更加敏感。目前,还少有通过改变金纳米双锥的长径比增强光动力疗法效果的报道。本文选择已经被临床批准的光敏剂铝酞菁(AlPcS)与金纳米双锥共轭物为研究对象,用 Hela 细胞(人上皮宫颈癌细胞)作为模型,在 405 nm 激光的激发下,研究了不同长径比的金纳米双锥对光敏剂铝酞菁的荧光强度和光动力疗法效果的增强效应。

## 2 实验方法

### 2.1 实验材料与设备

氯金酸( $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , 纯度为 99.9%)、硼氢化钠( $\text{NaBH}_4$ , 纯度为 99%)、硝酸银( $\text{AgNO}_3$ , 纯度 99%)和十六烷基三甲基溴化铵(CTAB, 纯度为 99%)均购自 Sigma-Aldrich 公司,并以去离子水溶解。光敏剂铝酞菁购自 Frontier Scientific 公司。吸收光谱由 Lambda 750 型 UV-Vis-NIR 分光光度计(Perkin-Elmer 公司)测得。金纳米双锥的尺寸由 200 kV JEM-2010F 场发射透射电子显微镜(JEOL 公司)测得。

### 2.2 金纳米双锥合成

金纳米双锥采用种子生长法合成。在柠檬酸钠的环境下,利用  $\text{HAuCl}_4$  溶液(0.01 mol/L, 150  $\mu\text{L}$ )与  $\text{NaBH}_4$  溶液(0.01 mol/L, 850  $\mu\text{L}$ )反应来产生金种子。种子在使用前老化 2 天。金纳米双锥生长时,将添加有微量  $\text{AgNO}_3$ (0.01 mol/L, 400  $\mu\text{L}$ )的  $\text{HAuCl}_4$  溶液(0.01 mol/L, 1.75 mL)与 CTAB 溶液(0.1 mol/L, 40 mL)混合,用少量 HCl(1 mol/L, 800  $\mu\text{L}$ )酸化,并用 L-抗坏血酸还原。还原后,立即加入少量金种子(100  $\mu\text{L}$ ),在 40  $^\circ\text{C}$ 、水浴条件下反应 2 h。金纳米双锥的长径比通过添加不同体积的  $\text{AgNO}_3$  溶液来控制。CTAB 外部末端上的正电荷使金纳米双锥互相排斥,并在水溶液中均匀分散。

### 2.3 金纳米双锥-铝酞菁共轭物制备

由于金纳米双锥表面粗糙且有着非常高的表面-体积比,因此能提高光敏剂载药效率。铝酞菁的4个苯环均带有磺酸基团的4个负电荷。因此,容易通过静电吸附作用结合在金纳米双锥的表面,与其形成共轭物。将不同量的铝酞菁分别加入到0.01 nmol/L的金纳米双锥溶液中,制备不同摩尔比的金纳米双锥-铝酞菁复合物。将混合物在室温(25 ℃)和黑暗条件下搅拌过夜,然后以5000 r/min速率离心,分离金纳米双锥-铝酞菁共轭物和上清液。将共轭物重悬于去离子水用于后续实验。在共轭物制备实验中,控制铝酞菁和金纳米双锥之间的不同摩尔比,以找出最佳值用于下一步的实验中。

### 2.4 金纳米双锥-铝酞菁的光谱测量

通过显微镜系统进行铝酞菁和纳米金纳米双锥-铝酞菁共轭物水溶液的光谱测量。该系统允许激光器连续地照射固定的一点以用于完成光谱测量。将405 nm激光(Coherent, Radius 405-25)作为激发光引入显微镜系统中。利用配备液氮冷却电荷耦合器件(CCD, Princeton, Spec-10:100B LN)的光谱仪(Acton, Spectropro 2150i)测量光谱。从显微镜系统的侧出口输出的荧光直接聚焦在光谱仪的入口狭缝上。此显微镜系统适合于测量来自高散射颗粒的荧光,因为系统中使用的60×的物镜可以确保纳米颗粒的激发发生在溶液样品的浅层中,这降低了颗粒在光路中的散射效应。

### 2.5 用于细胞共聚焦成像和光动力治疗的细胞样品制备

实验中的Hela细胞获取自上海科学院细胞库。将Hela细胞接种在含有10%(体积分数)胎牛血清、100 unit/mL青霉素、100 μg/mL链霉素和100 μg/mL新霉素的培养基(DMEM)中。在二氧化碳体积分数为5%、温度为37 ℃、相对饱和湿度为95%的培养箱中培养。当细胞覆盖面积达到培养皿底部80%时,将0.3 μmol/L铝酞菁或0.3 μmol/L铝酞菁与0.01 nmol/L具有不同长径比的金纳米双锥的共轭物加入到培养基中温育1.5 h。之后,将这些铝酞菁或金纳米双锥-铝酞菁共轭物温育的细胞用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤3次以除去未结合的铝酞菁或金纳米双锥-铝酞菁共轭物,并重新悬浮于新鲜培养基。然后将这些细胞用胰酶消化3 min,并将细胞悬浮液分别收集在无菌玻璃管中,用于之后的荧光成像测量或光动力疗法测试。

### 2.6 金纳米双锥-铝酞菁在Hela细胞中的共聚焦成像

细胞中铝酞菁的荧光图像通过倒置荧光共聚焦激光扫描显微镜(DMI4000D, Leica, Germany)在具有605~750 nm带通滤光片的检测通道中获得。在传输通道中同时记录差分干涉对比(DIC)图像以显示细胞形态。实验中使用空气物镜(UplanApo, 10×)和匹配的针孔,将405 nm激光作为激发线耦合到显微镜中。用于激发细胞中荧光的是功率约为60 μW、波长为405 nm的激光,其功率由功率计(Coherent, lasercheck)测得。

### 2.7 流式细胞术分析

根据sigma Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒的方案进行凋亡测定,利用流式细胞仪(BD FACS Aria I)研究金纳米双锥-铝酞菁共轭物对Hela细胞的等离子体增强光动力疗法效应。首先在温度为37 ℃、二氧化碳体积分数为5%、空气体积分数为95%、湿度大于95%的条件下,将Hela细胞在含有0.3 μmol/L铝酞菁或0.3 μmol/L铝酞菁加入0.01 nmol/L具有不同长径比的金纳米双锥的无血清培养基中孵育1.5 h。孵育后,用PBS洗涤细胞三次以除去未结合的化合物,并加入新鲜培养基。然后将这些细胞用胰酶消化3 min,并将细胞悬浮液分别收集在无菌玻璃管中。然后,将每组细胞溶液置于功率强度为50 J/cm<sup>2</sup>、波长为405 nm激光下照射20 min。将Hela细胞用Annexin-V-FITC和碘化丙啶(PI; Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA)染色,并通过流式细胞仪在波长为488 nm激光的激发下进行细胞凋亡分析。在515~545 nm范围测量FITC的荧光发射强度,在564~606 nm范围测量脱氧核糖核酸(DNA)-PI复合体的荧光发射强度。

## 3 实验结果与讨论

金纳米双锥具有锋利的尖端,可以产生相对较强的电场,因此可以用作局部表面等离子体增强荧光传感器中的一种纳米材料。在本研究中,金纳米双锥被用于实现金属-染料纳米复合材料在溶液中的荧光增强。这种荧光增强是由等离子体激元导致激发衰变率( $\Gamma_m$ )的增加和染料辐射量子效率( $k_m$ )的增加来实现的。实验原理如图1所示。



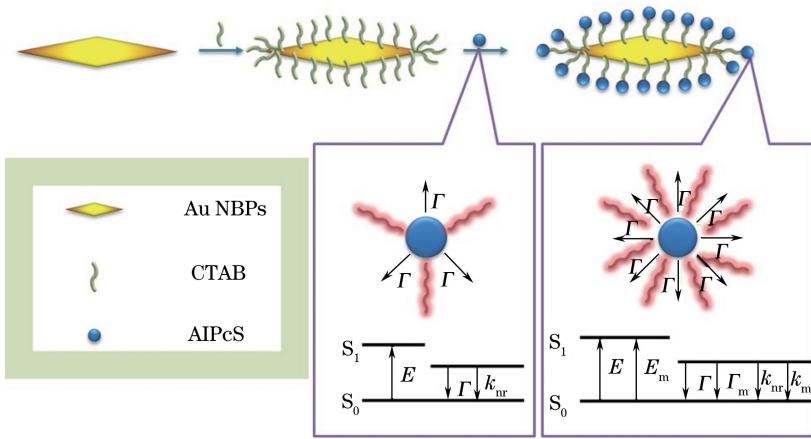


图 1 金纳米双锥用于光敏剂铝酞菁的荧光增强原理图

Fig. 1 Principle of the fluorescence enhancement of photosensitizer AIPcS by Au NBPs

图 2(a)~(c)展示了一系列金纳米双锥的透射电子显微照片。如图所示,实验合成的金纳米双锥均为沿尖端长轴排列的双五棱锥结构。图 2(d)为具有不同长径比的金纳米双锥的吸收光谱。从图中可见,每个金纳米双锥都具有两个主要的特征等离子体峰,对应于高能量区域中的横向局部表面等离子体共振(TSPR<sub>trans</sub>)模式和低能量区域中的纵向局部表面等离子体共振(LSPR<sub>long</sub>)模式。纵向局部表面等离子体共振依赖于金纳米双锥的长径比,较大的长径比导致更长的纵向吸收峰的波长。因此,可以使用纵向吸收峰的波长来标记金纳米双锥的不同长径比。铝酞菁作为一种光动力治疗中常用的光敏剂,在本研究与金纳米双锥制备成金纳米双锥-铝酞菁共轭物。铝酞菁的吸收光谱和荧光光谱(激发波长为 405 nm,激发强度为 2 mW)分别显示在图 2(e)和(f)中。铝酞菁具有位于 355 nm(B 带)和 670 nm(Q 带)附近的两个吸收带,以及位于 690 nm 的荧光带。

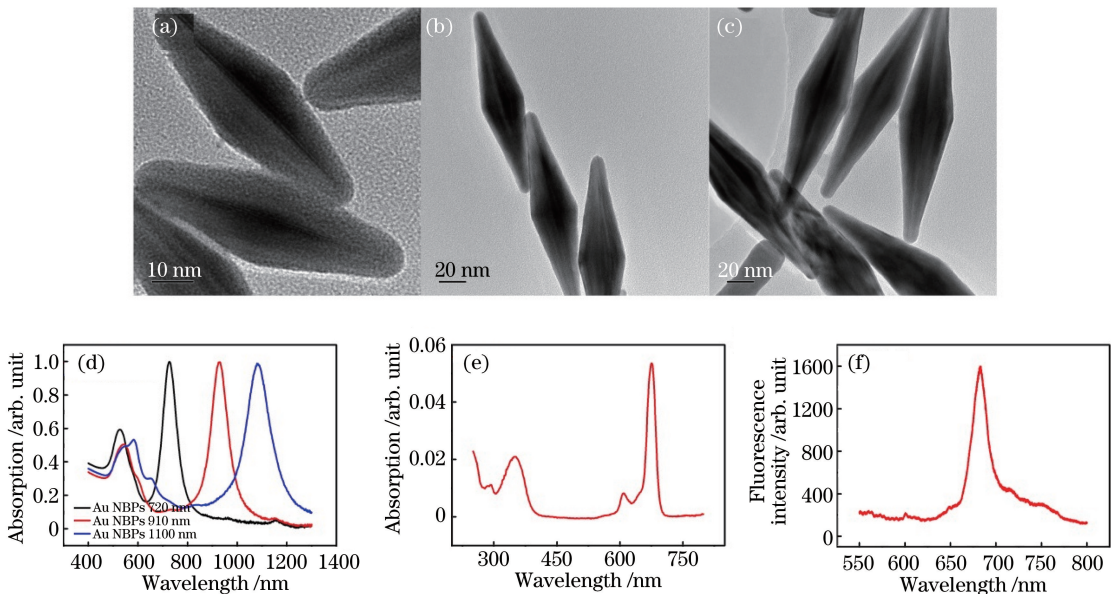


图 2 长径比为(a) 3.1、(b) 5.1 和(c) 6.5 的金纳米双锥的透射电子显微镜图像;(d)具有不同长径比的金纳米双锥的吸收光谱;(e)铝酞菁的吸收光谱;(f)铝酞菁的荧光光谱

Fig. 2 Transmission electron microscope images of Au NBPs with aspect ratios of (a) 3.1, (b) 5.1 and (c) 6.5; (d) absorption spectra of Au NBPs with different aspect ratios; (e) absorption spectrum of AIPcS; (f) fluorescence spectrum of AIPcS

以铝酞菁作为光敏剂,在 HeLa 细胞中分别使用铝酞菁和金纳米双锥-铝酞菁共轭物进行光动力治疗实验。虽然铝酞菁具有良好的水溶性和高的单线态氧(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)产额(0.2),但不易被细胞吸收,这可能是铝酞菁分子的磺酸根基团所带负电荷导致。图 4(a)显示在铝酞菁(0.3 μmol/L)孵育 1.5 h 后,HeLa 细胞中几乎没有

铝酞菁荧光的存在。而相同的孵育时间后,金纳米双锥-铝酞菁[图 4(b)~(d)]( $0.3 \mu\text{mol/L} \sim 0.01 \text{ nmol/L}$ )分布在 Hela 细胞的整个细胞质中,这是因为金纳米双锥-铝酞菁共轭物的表面仍然具有一些未覆盖的正电荷,这将促进金纳米双锥-铝酞菁与细胞膜的结合,并增强细胞对铝酞菁的内吞。低长径比(金纳米双锥的等离子体共振带为  $720 \text{ nm}$ )的金纳米双锥淬灭了铝酞菁的荧光强度,高长径比(金纳米双锥的等离子体共振带为  $910 \text{ nm}$  和  $1100 \text{ nm}$ )使铝酞菁荧光增强,这一结果也进一步得到了印证。

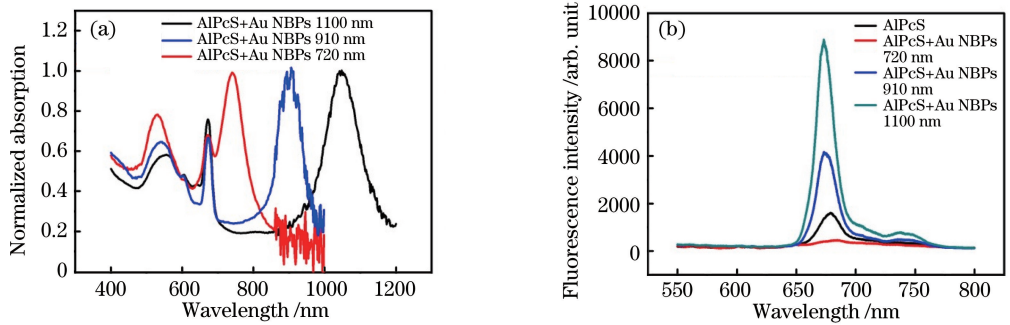


图 3 (a)具有不同长径比的金纳米双锥-铝酞菁的归一化吸收光谱;(b)铝酞菁和具有不同长径比的金纳米双锥-铝酞菁水溶液的荧光光谱

Fig. 3 (a) Normalized absorption spectra of Au NBPs-AlPcS with different aspect ratios; (b) fluorescence spectra of AlPcS and Au NBPs-AlPcS with different aspect ratios in aqueous solution

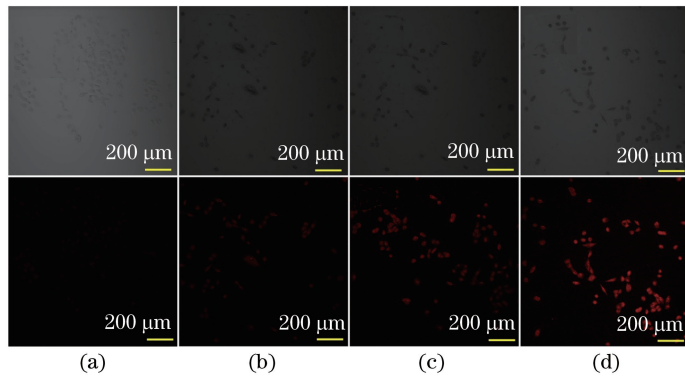


图 4 Hela 细胞荧光图像(第一行为差分干涉对比图像,第二行为荧光图像)。(a)铝酞菁;(b)金纳米双锥(等离子体共振带为  $720 \text{ nm}$ )-铝酞菁;(c)金纳米双锥(等离子体共振带为  $910 \text{ nm}$ )-铝酞菁;(d)金纳米双锥(等离子体共振带为  $1100 \text{ nm}$ )-铝酞菁

Fig. 4 Fluorescence images of Hela cells (upper column shows DIC images, lower column shows fluorescence images). (a) AlPcS; (b) Au NBPs (plasmon resonance wavelength is  $720 \text{ nm}$ )-AlPcS; (c) Au NBPs (plasmon resonance wavelength is  $910 \text{ nm}$ )-AlPcS; (d) Au NBPs (plasmon resonance wavelength is  $1100 \text{ nm}$ )-AlPcS

除定性比较在不同长径比的金纳米双锥-铝酞菁孵育后的 Hela 细胞的荧光激光扫描显微镜成像外,本研究为了定量比较金属等离子体增强的光动力治疗效应,又利用制备的细胞悬浮液进行流式细胞术分析[图 5(a)]。从图 5(b)可以看出,单独使用光敏剂铝酞菁用于光动力治疗时,Hela 细胞的存活率为  $86\%$ ;而使用不同长径比的金纳米双锥-铝酞菁共轭物用于光动力治疗时,Hela 细胞的存活率分别为  $71\%$ (金纳米双锥等离子体共振带为  $720 \text{ nm}$ )、 $41\%$ (金纳米双锥等离子体共振带为  $910 \text{ nm}$ )和  $29\%$ (金纳米双锥等离子体共振带为  $1100 \text{ nm}$ )。与对照组相比,金纳米双锥的加入使光动力治疗效果大大增强;而且,本实验结果表明金纳米双锥的长径比越高,增强光动力治疗效果越好。这是因为光敏剂被激发后既可以产生荧光,也可以与氧气作用产生单线态氧杀死癌细胞,并且这两种作用的被激发的光敏剂的比例几乎不变。前面的系列实验证实高长径比的金纳米双锥能够使光敏剂的荧光激发得到增强,所以由此推断光敏剂产生单线态氧的能力也被增强,因此 Hela 细胞的存活率大大降低。而对于具有  $720 \text{ nm}$  等离子体共振带的金纳米双锥,虽然其促使铝酞菁荧光减弱,但由于金纳米双锥的载药作用使进入 Hela 细胞的铝酞菁增多,光动力治疗结果仍然有所增强。

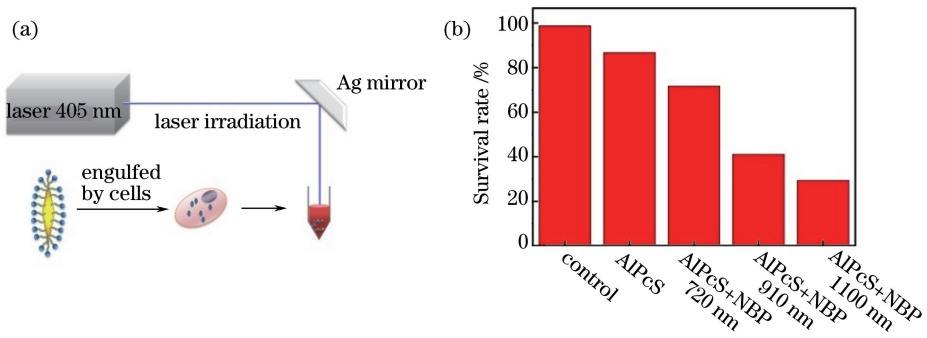


图 5 (a)光动力治疗实验方案以及实验光路;(b)流式细胞仪检测的细胞存活率

Fig. 5 (a) Scheme and optical path of PDT treatment; (b) survival rates measured by flow cytometry

本课题组已经定性比较了在不同长径比金纳米双锥-铝酞菁作用下的金属增强荧光强度的激光扫描显微镜成像。为了定量比较在其作用下等离子体增强的光动力治疗效应,利用制备的细胞悬浮液基于流式细胞术进行分析。光动力疗法可导致两种类型的细胞死亡,即凋亡和坏死。对于细胞凋亡检测,将 HeLa 细胞分别与铝酞菁和金纳米双锥-铝酞菁共轭物一起培养 1.5 h,然后对每组样品用 405 nm 激光( $50 \text{ J/cm}^2$ )进行光照处理 20 min。随后,通过 sigma Annexin V-FITC 凋亡检测试剂盒检测细胞凋亡,其中 Annexin V 用作探针以检测凋亡信号。在细胞凋亡过程中,一方面由于脂质扰乱使磷脂酰丝氨酸暴露于外部细胞环境,Annexin V 可特异性结合磷脂酰丝氨酸,用于检测活细胞的凋亡。另一方面,红色荧光染料 PI 通过渗透细胞膜并结合细胞内的核酸,在坏死的早期对细胞染色。对于所有的实验组,都将 HeLa 细胞染色再由 488 nm 激光激发,并通过  $(515 \pm 15) \text{ nm}$  和  $(585 \pm 21) \text{ nm}$  带通滤光片再进行分析,最后由标准速率收集 ( $100 \text{ mL/min}$ )。从图 5(b)可以看出,单独的铝酞菁用于光动力治疗不能显著诱导 HeLa 细胞死亡(存活率 86%)。与对照组相比,用不同长径比的金纳米双锥-铝酞菁处理的细胞组中 HeLa 的细胞存活率明显降低(71%,41%,29%),在等离子体共振带为 1100 nm 的金纳米双锥-铝酞菁的作用下,HeLa 细胞存活率达到最低值 29%。这是因为光敏剂被激发后可以产生荧光,也可以与氧气作用产生单线态氧杀死癌细胞,并且两种途径在被激发的光敏剂中所占比例几乎不变,本实验验证了金纳米双锥对光敏剂的增强作用,所以由此推断光敏剂产生单线态氧的能力也被增强,并通过细胞杀伤实验很好地证明了此结论。金属表面增强荧光同时增加了光敏化单线态氧的产额,从而增强了光动力疗法的作用。而对于具有 720 nm 等离子体共振带的金纳米双锥,虽然荧光减弱,但由于金纳米双锥的载药作用,光动力治疗结果仍然得到增强。简言之,细胞凋亡检测结果表明金纳米双锥-铝酞菁等离子体增强光动力疗法成功,金纳米双锥通过等离子体共振荧光增强不但在细胞成像中获得了两个数量级的荧光增强,同时也极大地改善了癌细胞成像和检测效果。

## 4 结 论

本研究制备了长径比分别为 3.1、5.1 和 6.5 的金纳米双锥与光敏剂铝酞菁共轭物,定量研究了不同长径比的金纳米双锥对临床认证的光敏剂铝酞菁的荧光和光动力治疗效果增强作用。荧光光谱和共聚焦成像结果表明,高长径比的金纳米双锥使铝酞菁的荧光强度大大增强,最大增强因子为 6;低长径比的金纳米双锥由于其等离子共振带与铝酞菁的荧光带接近,因此使铝酞菁的荧光激发强度大大降低。HeLa 细胞的光动力治疗结果显示:金纳米双锥的加入,特别是高长径比的金纳米双锥的加入,提高了铝酞菁的载药率和光敏剂产生单线态氧的能力,从而不仅使 HeLa 细胞的存活率大大降低,而且使铝酞菁的光治疗效果大大增强。该结果表明金属纳米粒子-光敏剂复合物在光生物医学中具有很大的应用潜力。

## 参 考 文 献

- [1] Dougherty T J, Gomer C J, Henderson B W, *et al.* Photodynamic therapy[J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(12): 889-905.
- [2] Dolmans D E, Fukumura D, Jain R K. Photodynamic therapy for cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(5): 380-387.

- [3] Brown S B, Brown E A, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment[J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(8): 497-508.
- [4] Agostinis P, Berg K, Cengel K A, *et al.* Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61(4): 250-281.
- [5] Kübler A C. Photodynamic therapy[J]. *Medical Laser Application*, 2005, 20(1): 37-45.
- [6] Ethirajan M, Chen Y H, Joshi P, *et al.* The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(1): 340-362.
- [7] Chatterjee D K, Yong Z. Upconverting nanoparticles as nanotransducers for photodynamic therapy in cancer cells[J]. *Nanomedicine*, 2008, 3(1): 73-82.
- [8] Qian H S, Guo H C, Ho P C L, *et al.* Mesoporous-silica-coated up-conversion fluorescent nanoparticles for photodynamic therapy[J]. *Small*, 2009, 5(20): 2285-2290.
- [9] Markovic Z M, Ristic B Z, Arsikin K M, *et al.* Graphene quantum dots as autophagy-inducing photodynamic agents[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(29): 7084-7092.
- [10] Liu Z, Chen K, Davis C, *et al.* Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(16): 6652-6660.
- [11] Samia A C S, Chen X B, Burda C. Semiconductor quantum dots for photodynamic therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(51): 15736-15737.
- [12] Juzenas P, Chen W, Sun Y P, *et al.* Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(15): 1600-1614.
- [13] Daniel M C, Astruc D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology[J]. *Chem Rev*, 2004, 104(1): 293-346.
- [14] Tan Xinhui, Cai Wei, Ji Zhichao, *et al.* Light-induced gold nanoparticle grating and excitation of surface plasmon polaritons[J]. *Chinese J Lasers*, 2014, 41(12): 1202011.  
谭信辉, 蔡 卫, 冀志超, 等. 光诱导金纳米颗粒光栅及表面等离子激元的激发[J]. *中国激光*, 2014, 41(12): 1202011.
- [15] Kim Z H, Leone S R. High-resolution apertureless near-field optical imaging using gold nanosphere probes[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006, 110(40): 19804-19809.
- [16] Wang S J, Peng H, Lu G M, *et al.* Single continuous wave laser induced photodynamic/plasmonic photothermal therapy using photosensitizer-functionalized gold nanostars[J]. *Adv Mater*, 2013, 25(22): 3055-3061.
- [17] Kuo W S, Chang C N, Chang Y T, *et al.* Gold nanorods in photodynamic therapy, as hyperthermia agents, and in near-infrared optical imaging[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49(15): 2771-2775.
- [18] Wang N N, Zhao Z L, Lv Y F, *et al.* Gold nanorod-photosensitizer conjugate with extracellular pH-driven tumor targeting ability for photothermal/photodynamic therapy[J]. *Nano Res*, 2014, 7(9): 1291-1301.
- [19] Chen J Y, Saeki F, Wiley B J, *et al.* Gold nanocages: bioconjugation and their potential use as optical imaging contrast agents[J]. *Nano Lett*, 2005, 5(3): 473-477.
- [20] Barnes W L, Dereux A, Ebbesen T W. Surface plasmon subwavelength optics[J]. *Nature*, 2003, 424(6950): 824-830.
- [21] Chen J, Jin Y H, Fehrudin N, *et al.* Development of gold nanoparticle-enhanced fluorescent nanocomposites[J]. *Langmuir*, 2013, 29(5): 1584-1591.
- [22] Wang Y S, Liu B, Mikhailovsky A, *et al.* Conjugated polyelectrolyte-metal nanoparticle platforms for optically amplified DNA detection[J]. *Adv Mater*, 2010, 22(5): 656-659.
- [23] Niu C X, Song Q W, He G, *et al.* Near-infrared-fluorescent probes for bioapplications based on silica-coated gold nanobipyramids with distance-dependent plasmon-enhanced fluorescence[J]. *Anal Chem*, 2016, 88(22): 11062-11069.