

基于稀土上转换发光纳米平台的光动力抗菌 疗法的研究进展

赵一铭¹, 刘成程², 王晶³, 胡敏¹

¹西安交通大学理学院化学系, 陕西 西安 710049;

²西安交通大学医学部基础医学院病原生物学与免疫学系, 陕西 西安 710061;

³西安交通大学生命科学与技术学院生物医学分析技术与仪器研究所, 陕西 西安 710049

摘要 稀土上转换发光纳米颗粒(UCNPs)可将近红外光转化为紫外可见光,能有效解决光动力抗菌疗法(PACT)中组织穿透深度小、治疗效率低的问题。综述了基于稀土上转换发光纳米平台的光动力抗菌疗法的研究进展,并对新型联合抗菌平台的开发及其在临床上的应用进行了展望。

关键词 医用光学; 光动力抗菌疗法; 稀土上转换纳米颗粒; 协同治疗; 多重耐药菌

中图分类号 O43; Q631

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207013

Research Progress on Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy Based on Rare Earth Upconversion Nanoplatfom

Zhao Yiming¹, Liu Chengcheng², Wang Jing³, Hu Min¹

¹Department of Chemistry, School of Science, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shannxi 710049, China;

²Department of Pathogenic Microbiology & Immunology, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an, Shannxi 710061, China;

³Institute of Biomedical Analytical Technology and Instrumentation, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shannxi 710049, China

Abstract Rare earth upconversion nanoparticles (UCNPs) can transform near-infrared light into ultraviolet-visible light, which can effectively solve the problems such as a low tissue penetration depth and a low treatment efficiency of photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). The research progress on the photodynamic antimicrobial chemotherapy based on rare earth upconversion nanoplatfoms is reviewed. The development of novel co-antibacterial platform and its clinical applications are prospected.

Key words medical optics; photodynamic antimicrobial chemotherapy; rare earth upconversion nanoparticles; combination therapy; multidrug-resistant bacteria

OCIS codes 170.5180; 140.3613; 170.4580

1 引言

近年来,传统抗生素的滥用导致多重耐药菌^[1]大量出现,由此引起的细菌感染对人类健康构成了

严重威胁。常见的耐药菌群主要有以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)为代表的革兰阳性菌^[2]和以铜绿假单胞菌、大肠埃希菌(*E.coli*)为代表的革兰阴性菌^[3]。虽然传统抗菌药物对细菌感染有一定疗

收稿日期: 2017-09-07; 收到修改稿日期: 2017-11-06

基金项目: 国家自然科学基金(81401710,61335012)、中央高校基本科研业务费专项资金

作者简介: 赵一铭(1994—),女,硕士研究生,主要从事基于稀土上转换纳米平台光动力治疗方面的研究。

E-mail: 578106357@qq.com

导师简介: 胡敏(1971—),女,博士,副教授,硕士生导师,主要从事光动力诊疗方面的研究。

E-mail: humin1971@mail.xjtu.edu.cn(通信联系人)

效,但耐药菌耐药性的增加以及抗菌药物的肝肾毒性使得现有抗菌药物越来越难以满足临床治疗需求。因此,研究治疗耐药菌感染的新药物及开发新疗法迫在眉睫。光动力抗菌疗法(PACT)^[4]因其抗菌谱广、灭菌快、不易产生耐药性、对宿主组织和正常菌群损害小等优势已经成为目前最具前景的抗菌新疗法之一。本文对稀土上转换发光在 PACT 领域的应用研究进行了综述。

2 光动力抗菌疗法

PACT 属于光动力疗法(PDT),其氧化损伤机制基于一定波长光源、分子氧和光敏剂(PS)三种因素。其基本原理^[5]如图 1 所示,将 PS 应用于对象,PS 可选择性地优先聚集在细菌周围,在有氧条件下通过光激发不同的 PS,发生光动力反应产生单线态氧、自由基和自由基离子等,对目标微生物产生氧化毒性,通过损伤细胞质膜或灭活膜上的转运系统和酶,可增加细菌细胞表面通透性或直接破坏细菌细胞中的脱氧核糖核酸(DNA)结构,从而灭活微生物。采用 PACT 治疗细菌感染,细菌不会因为 PS 的浓度高、光剂量大或单一用药等因素而产生耐药性,因此该方法受到学者们的广泛关注。

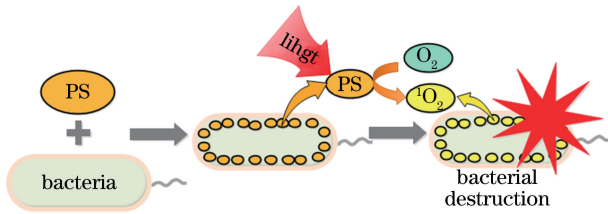


图 1 PACT 基本原理

Fig. 1 Principle of PACT

然而,PACT 仍然存在着以下问题:1)目前医学上应用的 PS 最强吸收峰位于紫外-可见波段,导致 PACT 治疗存在组织穿透深度浅和治疗深度浅的问题;2)游离的 PS 分子在生物组织中易代谢且缺乏选择性,导致 PACT 治疗效率低;3)目前使用的 PS 分子大多属于有机分子,在水中溶解性低,因此难以在生物组织中直接应用。

针对上述问题,目前的解决方法是:1)开发近红外(NIR)光激发的 PS 分子,利用近红外光具有组织穿透深度大的特点,增大 PACT 的治疗深度;2)将 PS 分子与纳米载体^[6]等结合,开发具有良好水溶性和选择性的理想光动力抗菌 PS,以期能够靶向、高效、低毒灭活目标微生物;3)构建一种基于 PACT 的联合治疗平台,显著提高 PACT 的治疗效

率。稀土上转换发光纳米材料独特的发光特性可有效增大光动力治疗深度,成为了光动力领域的研究热点之一。

3 稀土上转换发光材料

在众多的纳米材料中,稀土上转换纳米颗粒(UCNPs)由于稀土元素独特的电子结构而表现出特殊的化学和物理性质,在生物医学诊疗领域^[7]受到广泛关注。UCNPs 基于反斯托克斯位移发光机理,利用红外波段的激发光源照射掺杂于无机纳米晶体基质晶格中的稀土元素,通过连续的双光子或多光子能量吸收转移过程,将低能量长波变成高能量短波。上转换发光主要有激发态吸收、能量转移、交叉弛豫和光子雪崩等形式。

UCNPs 有以下优点^[8]:1)反斯托克斯位移大。在近红外光(一般波长为 980 nm)激发下发射紫外及可见光,反斯托克斯位移可达 300 nm,在应用中能有效避免光源对发射信号的干扰。2)生物背景噪音小。生物组织对近红外光不产生发光响应,在红外区的应用具有高的信噪比。3)光源的组织穿透深度大。上转换发光使用的近红外激发光位于生物组织光学成像窗口区,有很大的组织穿透深度,在深层组织下依然可以应用。4)发射光谱窄,色度纯,发光稳定,毒性低,不易发生光解和光漂白等。

UCNPs 以其独特的光学性能在具有大穿透深度的近红外光激发下发射可见光,可用于激发 PS 产生单线态氧,避免了可见光或紫外光的组织穿透深度小和生物损伤大的缺点,解决了 PDT 治疗深度的问题。同时,UCNPs 可用于多模深层组织成像^[9],将高灵敏度的荧光成像、高空间分辨率的磁共振成像以及电子计算机 X 射线断层扫描技术成像等成像模式联合起来,从而实现对目标细菌的精准成像^[10];也可作为高灵敏的荧光探针快速检测细菌^[11],从而提高诊断的准确性和灵敏性。

3.1 稀土上转换发光材料的制备方法

UCNPs 用于生物领域的重要前提是其粒径均匀,粒径小于 50 nm 且发光强度大。为获得粒径均匀、光谱性能优越的 UCNPs,目前研究中常采用沉淀法^[12]、溶胶凝胶法^[13]、高温热分解法^[14]、水热合成法^[15]以及溶剂热合成法^[16]等进行材料的制备。其中,采用前四种方法所制备的材料存在发光效率低、尺寸难以控制、成本高、实验条件严苛和反应周期长的问题。利用溶剂热合成法制备的纳米粒子具有粒径均匀可控、结晶程度高等优势,因此该方法被

广泛用于制备 UCNP 及其核壳结构。但基于此方法的制备反应是在高沸点混合有机溶剂中进行的,油酸作为表面疏水性配体附着在纳米粒子表面,使得纳米粒子只能分散在有机溶剂如正己烷、环己烷中,而在水中的分散性差,无法直接应用于生物体系中。因此,需要对 UCNP 进行进一步的表面修饰^[17],改善其水溶性,同时对其进行功能化修饰^[18],使其在生物领域中得以应用。

3.2 稀土上转换发光材料的表面修饰

通过不同的表面修饰方法对 UCNP 进行表面改性,可以改善 UCNP 的水溶性和生物相容性。将 UCNP 与其他功能性材料结合,以构建多功能纳米平台,扩展其在生物领域的应用。

目前常见的表面修饰方法主要有配体交换法^[19]、配体氧化法^[20]、配体吸附法^[21]、层层自组装法^[22]以及聚合物包覆和无机材料包覆等。其中,无机材料包覆通常选用二氧化硅和二氧化钛等,而水溶性极好的 SiO₂ 纳米材料包覆是目前应用最广泛的表面功能修饰法之一,也是构建纳米载体系统最常用的方法之一。

其中, SiO₂ 包覆法主要采用 Stöber 法^[23]或反相微乳法^[24],在疏水的纳米离子表面利用硅烷前驱体水解、聚合,形成一层厚度可控的水溶性 SiO₂ 层,提高纳米粒子的分散性、水溶性和生物相容性。利用不同的硅烷前驱体还可在 SiO₂ 表面引入功能性基团氨基、羧基或巯基等,从而进一步实现纳米粒子功能化并偶联生物分子^[25]。

在包覆过程中,使用不同的模板可制备不同的 SiO₂ 壳层结构^[26],以表面活性剂 CO-520 为模板可制备实心结构 SiO₂,以十六烷基三甲基溴化铵为模板可制备介孔结构 SiO₂,以表面保护刻蚀等方法可制备中空结构 SiO₂,以组合方式可制备介孔中空结构 SiO₂。不同壳层结构可以实现不同分子的装载,进而实现多模成像、光动力治疗、生物传感、化疗药物运输、辐射治疗以及协同治疗。如 Yin 等^[27]通过反相微乳法,在 UCNP 表面包覆形成了一层掺杂 PS 亚甲基蓝(MB)的 SiO₂ 层,并将其与具有优良抗菌作用的季铵化壳聚糖水凝胶结合,在 980 nm 波长近红外激光照射下,协同 PACT 用于灭活金黄色葡萄球菌和大肠杆菌,结果显示,整体抗菌效率得到显著提高。

4 稀土上转换纳米抗菌平台的构建及发展

通过适当方法制备尺寸小、粒径均匀且发光强

度大的 UCNP,并通过对其进行表面修饰提高其生物相容性,从而将其广泛应用于生物医学领域中,尤其是利用基于稀土掺杂的上转换纳米发光材料所构建的诊疗平台^[28]在耐药菌的灭活中有着巨大的优势。Xiao 等^[29]将 UCNP 与聚乙二醇水凝胶结合,形成了杂化微球,并用来装载和释放药物锌酞菁(ZnPc)^[30],利用波长为 980 nm 的近红外光照射材料,可产生单线态氧,其可用于灭活深部组织的细菌,如金黄色葡萄球菌等。但是,由于细菌繁殖迅速,稀土上转换纳米材料与 PS 简单结合所构建的单一治疗模式^[31]的治疗效果有限,并不能完全满足治疗需求。因此,为提高基于稀土上转换纳米平台的光动力抗菌疗法的治疗效率和治疗效果,目前对于耐药菌的灭活多采用协同治疗模式^[32]。

4.1 PDT 联合药物抗菌治疗

UCNP 可作为纳米载体,装载特定抗菌或抑菌药物^[33],靶向灭活目标细菌,避免抗菌药物对正常组织细胞的损伤。Dwyer 等^[34]的研究表明,传统抗生素也可以产生内源性活性氧从而杀死细菌。有研究表明,PACT 联合抗生素对革兰阴性菌和革兰阳性菌具有显著的杀菌作用^[35]。Sun 等^[36]利用以 5-氨基酮戊酸为 PS 介导的 PACT 联合抗生素,治疗了非典型分枝杆菌皮肤感染,得到了实验治愈率为 100% 的良好治疗效果。Pérez-Laguna 等^[37]利用以孟加拉玫瑰红(RB)和 MB 作为 PS 介导的 PACT,单独作用或与抗生素结合再作用于金黄色葡萄球菌,实验结果表明,PACT 联合抗生素能够有效灭活金黄色葡萄球菌,且其杀菌效率远大于 PACT 单独作用的。

除了传统抗生素以外,银纳米颗粒作为最广泛应用的抗菌剂,也表现出良好的生物相容性、低毒性和广谱抗菌活性^[38]。同时,银纳米颗粒可增加细菌细胞膜的通透性,使其易于渗入细菌细胞质中,使细菌的蛋白质变质,同时干扰 DNA 复制,从而导致细菌死亡。因此,可以考虑利用银纳米颗粒和抗生素的协同作用进一步提升抗菌效果^[39]。Huang 等^[40]的研究进一步证实了该想法,其构建了以银纳米颗粒为基础,联合姜黄素的自组装聚合物胶束。与单银修饰胶束和姜黄素负载胶束相比,聚合物胶束对铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌具有更强的灭活作用。此外,Tang 等^[41]在 SiO₂ 网络纳米结构中同步原位生成银纳米颗粒,形成了纳米胶囊,其中银被嵌入到 SiO₂ 网络内部形成中空纳米结构,该复合纳米胶囊具有抗菌活性强的优势,可用于装载抗菌剂

或 PS。基于以上工作,可以考虑在稀土上转换纳米材料的基础上进行 SiO₂ 表面修饰,利用 SiO₂ 特殊的介孔或中空结构,将 PS、抗菌药物及银纳米颗粒

在 SiO₂ 层进行联合构建,如图 2 所示。除此之外,金^[42]、铂、钯^[43]等纳米颗粒也可作为有效抗菌剂用于联合光动力抗菌治疗。

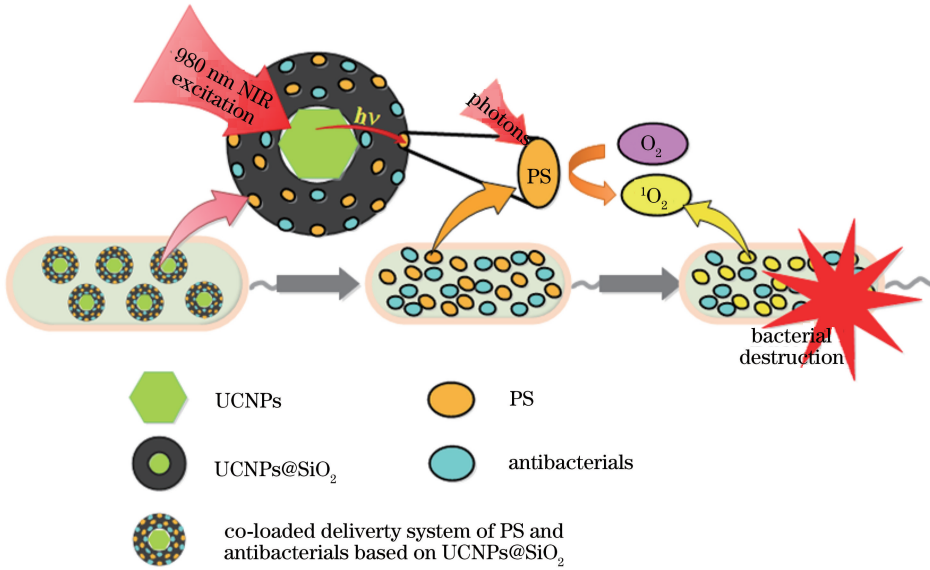


图 2 PACT 联合药物抗菌治疗示意图
Fig. 2 Schematic of PACT-antibacterials

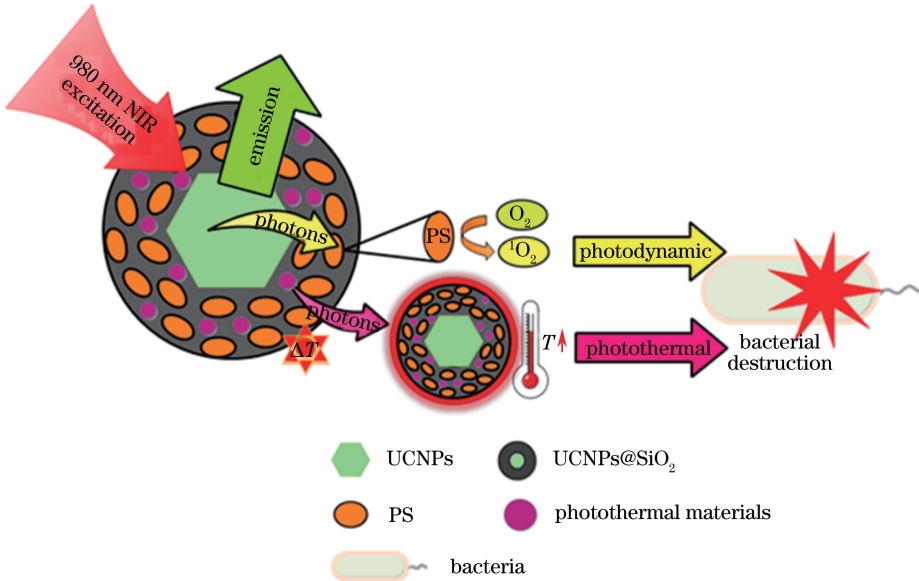


图 3 PACT 联合光热治疗示意图
Fig. 3 Schematic of PACT-PTT

4.2 PDT 光热抗菌治疗

光热治疗(PTT)^[44]是将近红外光直接照射在具有较高光热转换效率的材料上,利用纳米光热治疗剂在近红外光照射下所产生的热量对靶细胞组织进行局部加热,使细胞发生不可逆损伤,从而达到治疗靶细胞的目的。其具有创伤性小、治疗时间短、副作用小的优点。但其与 PDT 存在的问题一样,其光

的穿透深度有限,对于深层组织难以治疗,同时在学习过程中也会损伤周围正常组织细胞。常见的光热材料有金^[45]、石墨烯^[46]、吡啶菁绿^[47]等。

PTT 与 PDT 是无创伤光治疗的两种主要方法,二者联合可以明显提高光治疗效率,达到协同治疗的效果。适当水平的热效应会增加肿瘤内流动的血液,使肿瘤内氧含量增加,因此光热能够大大增强

PDT 效果^[48]。将 UCNPs 的载体性能与其产生的光热性能相结合构建新型纳米探针,该探针可对靶向细菌进行 PDT-PTT 协同治疗^[49],从而大大增强光治疗效率,如图 3 所示。Chen 等^[50]制备了以牛血清白蛋白为表面修饰并负载两种 PS 的具有 PDT 和 PTT 双功能的 UCNPs,发现在 808 nm 波长近红外光和 980 nm 波长近红外光相同激发时间下,PDT 和 PTT 对癌的协同治疗效果要明显好于其中单一方法的。He 等^[51]利用核酸与 SiO₂ 和 Au 的共轭作用,将 SiO₂ 包覆的 UCNPs 与 Au 纳米结构连接在一起,同时装载 PS ZnPc,外用聚乙二醇修饰的具有高生物相容性的纳米材料。在 980 nm 波长激光激发下,UCNPs 可将近红外光转化为可见光,PS ZnPc 吸收可见光产生的单线态氧可用于 PDT 治疗,同时金纳米结构将光能转化为热能用于 PTT 治疗,结果表明,装载了 ZnPc 的 Au-UCNPs 纳米材料可以进行 PDT 和 PTT 的协同治疗,且协同治疗效率比单一治疗模式的治疗效率高 20%,说明联合治疗模式更为有效和高效。Liu 等^[52]以聚多巴胺(PDA)为外壳包裹核壳结构的 UCNPs,并通过静电吸附作用在结构表面装载吡啶菁绿(ICG),从而简单合成了多功能纳米复合材料 UCNPs@PDA-ICG。该材料中的 ICG 可被 808 nm 波长的近红外光激发,发生光热效应,产生活性氧物质,从而实现了良好的 PDT-PTT 协同治疗效果,且与游离的 ICG 相比,该材料表现出更高的光稳定性和热稳定性。同时,还有研究表明,将 CaTiO₃:Yb, Er 纳米纤维共轭连接 RB 和包覆 SiO₂ 的金纳米棒,并结合稀土上转换发光的性能,利用单一的 980 nm 波长激光激发,激发光能够深层穿透组织,使该材料在组织深度较大的部位同时发生 PDT 和 PTT,从而诱导热和活性氧的结合^[53]。此外,体外实验结果表明,这种同步治疗方法比单独使用 PDT 更有效。因此,PDT 和 PTT 的协同组合在多种抗癌抗菌疗法中具有广阔的应用前景。

4.3 PDT 联合超声抗菌治疗

声动力疗法(SDT)是将超声与临床实践相结合的一种新型治疗方法,由 Umemura 等^[54]首次提出。其基本原理是借助超声激活细胞内富集并存的声敏剂及其衍生物,利用声敏剂与周围的氧分子发生反应产生单线态氧,从而杀伤靶向细胞^[55]。SDT 源于光动力疗法,具有光动力治疗的所有优势,同时解决了 PDT 中光在组织中随深度逐渐衰弱的问题。得益于超声良好的渗透效果和较大的组织穿透深度,声动

力抗菌疗法(SACT)模式能够更多的用于治疗深部感染,成为一线抗菌策略^[56]。目前应用较多的声敏剂多为 PS,如血卟啉单甲醚(HMME)可被超声和特定波长的光激发,用于深层组织造影^[57]及癌症治疗^[58]等。

Wang 等^[59]以姜黄素为声敏剂,用频率为 1 MHz 的超声作用于 MRSA 悬浮液,结果显示,超声介导的姜黄素对 MRSA 有明显的杀伤效果。其可能机制是超声促进了姜黄素对 DNA 的破坏效果,同时增强了细胞膜通透性,从而增加了物质输送,导致细菌的 DNA 更易受到损伤。Wang 等^[60]还研究了竹红菌素 B 作为一个潜在的抗菌声敏剂对 MRSA 的声动力治疗作用,研究表明,竹红菌素 B 可破坏 MRSA 细胞膜并抑制细菌生长。Nakonechny 等^[61]利用 28 kHz 频率的超声,以玫瑰红(RB)为声敏剂,对革兰阳性的金黄色葡萄球菌和革兰阴性的大肠杆菌进行灭活实验,通过改变 RB 的浓度和超声处理时间,在最优条件下可使细菌浓度减小 3~4 个数量级。PDT-SDT 能有效杀死微生物,从而提供更好的疗效^[62]。本课题组^[63]基于稀土上转换纳米粒子,构建了在二氧化硅壳层中空结构中封装 HMME 的多功能纳米材料 UCNP@SiO₂-RB/HMME,该二氧化硅壳层以 UCNP 和共价键连接 RB。该多功能纳米材料可协同 PDT-SDT 治疗,大大提高 PS 的利用效率,从而有效灭活耐药菌 MRSA,如图 4 所示,其中 ESBL 为超广谱 β -内酰胺酶。研究证实,在协同治疗模式下,耐药菌灭活率达到 100%,而单独的 PDT 或 SDT 分别为 74.2% 和 70%,从而表明多功能纳米粒子协同 PDT-SDT 在临床治疗耐药菌感染的疾病上有很大的应用潜力。

4.4 PDT 联合 NO 气体抗菌治疗

NO 是一种能够实现精确气体治疗的生理信使分子,近年来有文献报道其具有抑制肿瘤生长、抑制细菌黏附、杀死附着细菌的作用,是理想的抗感染生物涂层材料^[64]。NO 可以产生小分子疏水性自由基,能通过自由扩散轻易地穿过细胞膜,NO 进入细胞后可引起 DNA 损伤,且 NO 易被氧化成硝酰自由基,进而导致脂质过氧化和细胞膜解体。

NO 的治疗效果取决于其在体内的浓度和位置,因此需要一个稳定的载体靶向运输,同时能够控制释放 NO。研究者使用各种载体验证了 NO 的抗菌作用。Sulemankhil 等^[65]研究了气态 NO(gNO)对鲍曼不动杆菌、MRSA、铜绿假单胞菌等的检测和控制效果,证实 gNO 具有一定的抗菌作用。

Friedman 等^[66]进行了释放 NO 纳米颗粒(NO-np)对革兰阴性菌如 *E.coli* 和革兰阳性菌如 MRSA 的敏感性研究,得出 NO-np 可作为一种新型光谱抗菌剂用于抗菌治疗。但与此同时,Fahey 等^[67]研究表明,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在恶性肿瘤中生成的内源性 NO 对 PDT 有极大的耐药性。因此选择性使用 iNOS 抑制剂,改进了以 5-氨基酮戊酸为 PS

的光动力方案,利用该方案治疗人乳腺癌细胞 MDA-MB-231,大大提高了 PDT 的治疗效率。由此也说明,NO 在生物体内的作用位置和浓度是决定 NO 治疗效果的关键,如果其在肿瘤细胞中的浓度过小,反而会促进肿瘤细胞生长。因此,在考虑构建 PDT 联合 NO 治疗平台时,应该优先考虑 NO 的靶向运输问题和控制释放能力。

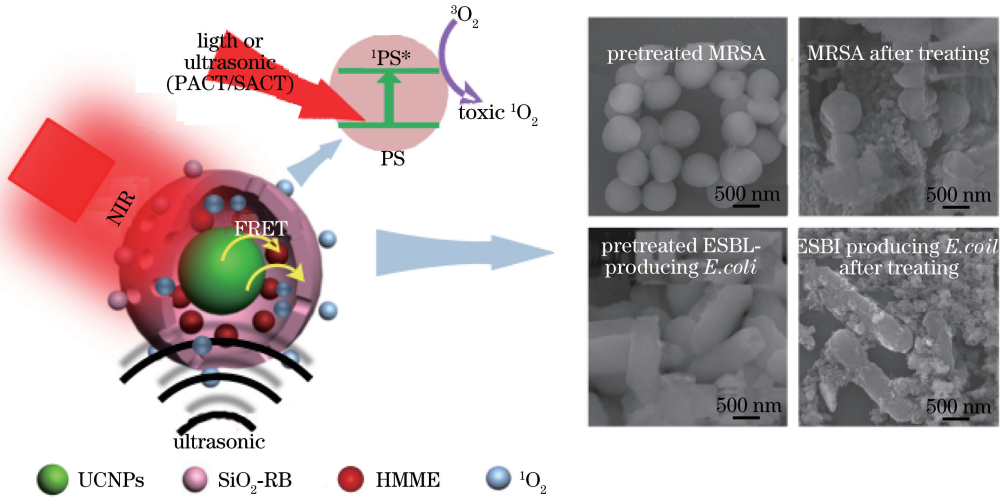


图 4 UCNPs@SiO₂-RB/HMME 纳米颗粒用于 PACT-SACT 联合治疗示意图^[63]

Fig. 4 Schematic of UCNPs@SiO₂-RB/HMME nanoparticles for PACT-SACT^[63]

5 结束语

结合目前 PACT 存在的组织穿透深度小、治疗效率低等问题,对基于 UCNPs 所构建的 PDT 联合抗菌诊疗平台的研究进展进行了综述。基于 UCNPs 构建的光动力抗菌平台在灭活耐药菌的过程中具有靶向、高效、低毒且可高深度灭活目标微生物的优势,联合抗菌药物、光热、声动力及 NO 气体等进行协同治疗后,其抗菌效率大幅度提升。但目前基于 UCNPs 平台的 PACT 协同抗菌抑菌药物治疗耐药菌感染疾病的研究仍处于起步阶段,如利用载体进行 PS 及抗菌抑菌药物的运输仍缺乏选择性等。因此,构建一种基于智能纳米结构的药物传递系统,并同时提高系统的生物相容性、稳定性和低毒性将是这一领域研究热点之一。

参 考 文 献

[1] Anderson D J, Jenkins T C, Evans S R, *et al.* The role of stewardship in addressing antibacterial resistance: Stewardship and infection control committee of the antibacterial resistance leadership group[J]. *Clinical Infectious Diseases: An Official*

Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2017, 64(S1): S36-S40.

[2] Doernberg S B, Lodise T P, Thaden J T, *et al.* Gram-positive bacterial infections: Research priorities, accomplishments, and future directions of the antibacterial resistance leadership group[J]. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2017, 64(S1): S24-S29.

[3] Kaye K S, Pogue J M. Infections caused by resistant gram-negative bacteria: Epidemiology and management[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(10): 949-962.

[4] Maisch T. Resistance in antimicrobial photodynamic inactivation of bacteria[J]. *Photochemical & Photobiological Sciences: Official Journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 2015, 14(8): 1518-1526.

[5] Baltazar L M, Ray A, Santos D A, *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy: An effective alternative approach to control fungal infections[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 202-202.

[6] Zazo H, Colino C I, Lanao J M. Current applications of nanoparticles in infectious diseases[J]. *Journal of*

- Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society, 2016, 224: 86-102.
- [7] Pan Y, Zhang L, Zeng L, *et al.* Gd-based upconversion nanocarriers with yolk-shell structure for dual-modal imaging and enhanced chemotherapy to overcome multidrug resistance in breast cancer[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(2): 878-888.
- [8] Ma D, Xu X, Hu M, *et al.* Rare-earth-based nanoparticles with simultaneously enhanced near-infrared (NIR)-visible (Vis) and NIR-NIR dual-conversion luminescence for multimodal imaging[J]. *Chemistry, An Asian Journal*, 2016, 11(7): 1050-1058.
- [9] Wang Y, Yang G, Wang Y, *et al.* Multiple imaging and excellent anticancer efficiency of an upconverting nanocarrier mediated by single near infrared light[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(14): 4759-4769.
- [10] van Oosten M, Hahn M, Crane L M, *et al.* Targeted imaging of bacterial infections: Advances, hurdles and hopes[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2015, 39(6): 892-916.
- [11] Jin B, Wang S, Lin M, *et al.* Upconversion nanoparticles based FRET aptasensor for rapid and ultrasensitive bacteria detection[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2017, 90: 525-533.
- [12] Wei Y, Lu F, Zhang X, *et al.* Synthesis and characterization of efficient near-infrared upconversion Yb and Tm codoped NaYF₄ nanocrystal reporter[J]. *Journal of Alloys and Compounds*, 2007, 427(1/2): 333-340.
- [13] Mialon G, Türkcan S, Dantelle G, *et al.* High up-conversion efficiency of YVO₄:Yb, Er nanoparticles in water down to the single-particle level[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2010, 114(51): 22449-22454.
- [14] Liu C, Wang H, Li X, *et al.* Monodisperse, size-tunable and highly efficient β -NaYF₄:Yb, Er(Tm) up-conversion luminescent nanospheres: Controllable synthesis and their surface modifications[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2009, 19(21): 3546-3553.
- [15] Zhang F, Wan Y, Yu T, *et al.* Uniform nanostructured arrays of sodium rare-earth fluorides for highly efficient multicolor upconversion luminescence[J]. *Angewandte Chemie*, 2007, 119(42): 8122-8125.
- [16] Yuan P, Lee Y H, Gnanasammandhan M K, *et al.* Plasmon enhanced upconversion luminescence of NaYF₄:Yb, Er@SiO₂@Ag core-shell nanocomposites for cell imaging[J]. *Nanoscale*, 2012, 4(16): 5132-5137.
- [17] Muhr V, Wilhelm S, Hirsch T, *et al.* Upconversion nanoparticles: From hydrophobic to hydrophilic surfaces[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2014, 47(12): 3481-3493.
- [18] Li X, Zhang F, Zhao D. Lab on upconversion nanoparticles: Optical properties and applications engineering via designed nanostructure[J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(6): 1346-1378.
- [19] Yang T, Sun Y, Liu Q, *et al.* Cubic sub-20 nm NaLuF₄-based upconversion nanophosphors for high-contrast bioimaging in different animal species [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(14): 3733-3742.
- [20] Bardhan R, Chen W, Perez-Torres C, *et al.* Nanoshells with targeted simultaneous enhancement of magnetic and optical imaging and photothermal therapeutic response[J]. *Advanced Functional Materials*, 2009, 19(24): 3901-3909.
- [21] He L, Feng L, Cheng L, *et al.* Multilayer dual-polymer-coated upconversion nanoparticles for multimodal imaging and serum-enhanced gene delivery[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, 5(20): 10381-10388.
- [22] Wang L, Yan R, Huo Z, *et al.* Fluorescence resonant energy transfer biosensor based on upconversion-luminescent nanoparticles [J]. *Angewandte Chemie*, 2005, 44(37): 6054-6057.
- [23] Wang M, Mi C C, Wang W X, *et al.* Immunolabeling and NIR-excited fluorescent imaging of hela cells by using NaYF₄:Yb, Er upconversion nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2009, 3(6): 1580-1586.
- [24] Liu F, Zhao Q, You H, *et al.* Synthesis of stable carboxy-terminated NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺@SiO₂ nanoparticles with ultrathin shell for biolabeling applications[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(3): 1047-1053.
- [25] Qian W, Wei W, Hong M, *et al.* Microwave assisted synthesis of ZnPc-COOH and SiO₂/ZnPc-COOH nanoparticles: Singlet oxygen production and photocatalytic property[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2014, 443: 52-59.
- [26] Liu J N, Bu W B, Shi J L. Silica coated upconversion nanoparticles: A versatile platform for the development of efficient theranostics[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2015, 48(7): 1797-1805.
- [27] Yin M, Li Z, Zhou L, *et al.* A multifunctional upconverting nanoparticle incorporated polycationic hydrogel for near-infrared triggered and synergistic treatment of drug-resistant bacteria[J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(12): 125601.
- [28] Shen T, Zhang Y, Kirillov A M, *et al.* Versatile rare-earth oxide nanocomposites: Enhanced chemo/

- photothermal/photodynamic anticancer therapy and multimodal imaging[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(48): 7832-7844.
- [29] Xiao Q, Ji Y, Xiao Z, *et al.* Novel multifunctional NaYF₄:Er³⁺, Yb³⁺/PEGDA hybrid microspheres: NIR-light-activated photopolymerization and drug delivery [J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(15): 1527-1529.
- [30] Yang M, Xing L Y, Gao W D, *et al.* Dose-effect relationship of ZnPc-pdt on tumor cells *in vitro* [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2017, 44(3): 0307001.
杨曼, 邢力允, 高卫栋, 等. 锌酞菁体外光动力学疗法体外抗肿瘤细胞量效关系 [J]. *中国激光*, 2017, 44(3): 0307001.
- [31] Tree-Udom T, Thamyongkit P, Wiratkasem N, *et al.* Harmonization of upconverting nanocrystals and photosensitizer for antimicrobial application[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(124): 102416-102423.
- [32] Yin M, Li Z, Ju E, *et al.* Multifunctional upconverting nanoparticles for near-infrared triggered and synergistic antibacterial resistance therapy [J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(72): 10488-10490.
- [33] Cavalieri F, Tortora M, Stringaro A, *et al.* Nanomedicines for antimicrobial interventions[J]. *The Journal of Hospital Infection*, 2014, 88(4): 183-190.
- [34] Dwyer D J, Belenky P A, Yang J H, *et al.* Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(20): E2100-E2109.
- [35] Zhao Z J, Xu Z H, Hao Y M, *et al.* Photodynamic therapy combined with antibiotics for treatment of massive traumatic infection in rats[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2017, 54(3): 031701.
赵占娟, 徐泽华, 郝仪铭, 等. 光动力联合抗生素治疗大鼠创伤感染[J]. *激光与光电子学进展*, 2017, 54(3): 031701.
- [36] Sun K, Yang H, Huang X, *et al.* ALA-PDT combined with antibiotics for the treatment of atypical mycobacterial skin infections: Outcomes and safety[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2017, 19: 274-277.
- [37] Perez-Laguna V, Perez-Artiaga L, Lampaya-Perez V, *et al.* Bactericidal effect of photodynamic therapy, alone or in combination with mupirocin or linezolid, on staphylococcus aureus [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1002.
- [38] Maharjan B, Joshi M K, Tiwari A P, *et al.* *In-situ* synthesis of AgNPs in the natural/synthetic hybrid nanofibrous scaffolds: Fabrication, characterization and antimicrobial activities[J]. *Journal of the Mechanical Behavior Of Biomedical Materials*, 2017, 65: 66-76.
- [39] Deng H, McShan D, Zhang Y, *et al.* Mechanistic study of the synergistic antibacterial activity of combined silver nanoparticles and common antibiotics [J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(16): 8840-8848.
- [40] Huang F, Gao Y, Zhang Y, *et al.* Silver-decorated polymeric micelles combined with curcumin for enhanced antibacterial activity[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(20): 16880-16889.
- [41] Tang Q, Liu J, Shrestha L K, *et al.* Antibacterial effect of silver-incorporated flake-shell nanoparticles under dual-modality [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(29): 18922-18929.
- [42] Suganya P, Vaseeharan B, Vijayakumar S, *et al.* Biopolymer zein-coated gold nanoparticles: Synthesis, antibacterial potential, toxicity and histopathological effects against the Zika virus vector aedes aegypti [J]. *Journal of Photochemistry And Photobiology B: Biology*, 2017, 173: 404-411.
- [43] Vaidya M Y, McBain A J, Butler J A, *et al.* Antimicrobial efficacy and synergy of metal ions against enterococcus faecium, klebsiella pneumoniae and acinetobacter baumannii in planktonic and biofilm phenotypes[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 5911.
- [44] Wang D, Liu B, Quan Z, *et al.* New advances on the marrying of UCNPs and photothermal agents for imaging-guided diagnosis and the therapy of tumors [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(12): 2209-2230.
- [45] Lu M, Kang N, Chen C, *et al.* Plasmonic enhancement of cyanine dyes for near infrared light triggered photodynamic/photothermal therapy and fluorescent imaging[J]. *Nanotechnology*, 2017, 28(44): 445710.
- [46] Cao Y, Dong H, Yang Z, *et al.* Aptamer-conjugated graphene quantum dots/porphyrin derivative theranostic agent for intracellular cancer-related microRNA detection and fluorescence-guided photothermal/photodynamic synergetic therapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(1): 159-166.
- [47] Li W, Guo X, Kong F, *et al.* Overcoming photodynamic resistance and tumor targeting dual-therapy mediated by indocyanine green conjugated gold nanospheres[J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal Of The Controlled Release Society*,

- 2017, 258: 171-181.
- [48] Tian B, Wang C, Zhang S, *et al.* Photothermally enhanced photodynamic therapy delivered by nanographene oxide[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(9): 7000-7009.
- [49] Huang X, Chen G, Pan J, *et al.* Effective PDT/PTT dual-modal phototherapeutic killing of pathogenic bacteria by using ruthenium nanoparticles [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(37): 6258-6270.
- [50] Chen Q, Wang C, Cheng L, *et al.* Protein modified upconversion nanoparticles for imaging-guided combined photothermal and photodynamic therapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(9): 2915-2923.
- [51] He L, Dragavon J, Cho S, *et al.* Self-assembled gold nanostar-NaYF₄:Yb/Er clusters for multimodal imaging, photothermal and photodynamic therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(25): 4455-4461.
- [52] Liu B, Li C, Xing B, *et al.* Multifunctional UCNPs @PDA-ICG nanocomposites for upconversion imaging and combined photothermal/photodynamic therapy with enhanced antitumor efficacy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(28): 4884-4894.
- [53] Fu Y, Liu H, Ren Z, *et al.* Luminescent CaTiO₃:Yb, Er nanofibers co-conjugated with rose bengal and gold nanorods for potential synergistic photodynamic/photothermal therapy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(26): 5128-5136.
- [54] Umemura S I, Yumita N, Nishigaki R, *et al.* Sonochemical activation of hematoporphyrin: A potential modality for cancer treatment[C]// *Proceedings of Ultrasonics Symposium*, 1989, 2(1): 955-960.
- [55] Rengeng L, Qianyu Z, Yuehong L, *et al.* Sonodynamic therapy, a treatment developing from photodynamic therapy[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2017, 19: 159-166.
- [56] Serpe L, Giuntini F. Sonodynamic antimicrobial chemotherapy: First steps towards a sound approach for microbe inactivation[J]. *Journal of Photochemistry & Photobiology B: Biology*, 2015, 150: 44-49.
- [57] Yan S, Lu M, Ding X, *et al.* Hematoporphyrin monomethyl ether polymer contrast agent for ultrasound/photoacoustic dual-modality imaging-guided synergistic high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 31833.
- [58] Sun H, Ge W, Gao X, *et al.* Apoptosis-promoting effects of hematoporphyrin monomethyl ether-sonodynamic therapy (HMME-SDT) on endometrial cancer[J]. *PLOS One*, 2015, 10(9): e0137980.
- [59] Wang X, Ip M, Leung A W, *et al.* Sonodynamic inactivation of methicillin-resistant staphylococcus aureus in planktonic condition by curcumin under ultrasound sonication[J]. *Ultrasonics*, 2014, 54(8): 2109-2114.
- [60] Wang X, Ip M, Leung A W, *et al.* Sonodynamic action of hypocrellin B on methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. *Ultrasonics*, 2016, 65: 137-144.
- [61] Nakonechny F, Nisnevitch M, Nitzan Y, *et al.* Sonodynamic excitation of rose bengal for eradication of gram-positive and gram-negative bacteria[J]. *Biomed Research International*, 2012, 2013 (8): 684930.
- [62] Hatta A M, Nasution A M T, Drantantiyas N D G, *et al.* Comparison microbial killing efficacy between sonodynamic therapy and photodynamic therapy[C]. *International Seminar on Photonics, Optics, and ITS Applications*, 2016: 101501G.
- [63] Xu F, Hu M, Liu C, *et al.* Yolk-structured multifunctional up-conversion nanoparticles for synergistic photodynamic-sonodynamic antibacterial resistance therapy [J]. *Biomaterials Science*, 2017, 5(4): 678-685.
- [64] Jin Z, Wen Y, Hu Y, *et al.* MRI-guided and ultrasound-triggered release of NO by advanced nanomedicine[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(10): 3637-3645.
- [65] Sulemankhil I, Ganopolsky J G, Dieni C A, *et al.* Prevention and treatment of virulent bacterial biofilms with an enzymatic nitric oxide-releasing dressing[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56(12): 6095-6103.
- [66] Friedman A, Blecher K, Sanchez D, *et al.* Susceptibility of gram-positive and -negative bacteria to novel nitric oxide-releasing nanoparticle technology [J]. *Virulence*, 2014, 2(3): 217-221.
- [67] Fahey J M, Girotti A W. Nitric oxide-mediated resistance to photodynamic therapy in a human breast tumor xenograft model: Improved outcome with NOS₂ inhibitors[J]. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 2017, 62: 52-61.