

· 特邀综述 ·

光动力抗菌纳米制剂研究进展

张昌¹, 任恩¹, 庞鑫², 李蕾^{1*}, 刘刚^{1**}

¹厦门大学公共卫生学院分子影像暨转化医学研究中心, 福建 厦门 361102;

²郑州大学第一附属医院磁共振科, 河南 郑州 450052

摘要 新兴的光动力抗菌疗法是一种无创激发式治疗手段, 主要利用近红外光作为光源, 激活富集在病灶部位的光敏剂并产生活性氧自由基, 最终实现对目标病菌的杀伤。近年来, 随着生物材料与纳米医学技术的发展, 小分子光敏剂纳米功能化后其生物兼容性和生物安全性得到优化, 量子产率和病灶部位富集率显著提升, 在抗菌治疗方面有很大的临床应用前景。本文结合小分子光敏剂纳米化策略方法实例, 综述了纳米技术在光动力抗菌疗法的应用和发展。

关键词 医用光学; 光动力抗菌疗法; 纳米光敏剂; 活性氧; 纳米材料

中图分类号 O43; Q631; R454.2

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202047.0207012

Recent Advances in Nanophotosensitizers for Antibacterial Photodynamic Therapy

Zhang Chang¹, Ren En¹, Pang Xin², Li Lei^{1*}, Liu Gang^{1**}

¹Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361102, China;

²Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

Abstract Antibacterial photodynamic therapy (APDT), which is a non-invasive treatment method, is based on the interaction between near-infrared light and a nontoxic photosensitizer concentrated at the lesion site to generate reactive oxygen species (ROS). These species are highly cytotoxic in virtually all bacteria. With the development of biomaterials and nanotechnology, advances in nano-biotechnology have resulted in the optimization of biocompatibility and biosafety of small-molecule photosensitizers. The targeting ability has improved and the quantum yield under illumination has significantly increased. Nanotechnology exhibits excellent clinical application prospects with respect to antimicrobial therapy. In this review, recent applications and developments of APDT are summarized by combining various modification strategies and mechanisms for nanophotosensitizers.

Key words medical optics; antibacterial photodynamic therapy; nanophotosensitizer; reactive oxygen species; nanomaterial

OCIS codes 170.5180; 170.4580; 160.4236

1 引 言

光动力抗菌疗法(APDT)是一种新型的治疗手段,其原理如下:富集在细菌感染部位的光敏分子受到最合适波长的激光照射后,周围环境中的 O₂ 分子被激活产生活性氧(ROS),从而对致病菌造成杀伤^[1](图 1)。ROS 主要通过两种机制杀死细菌:

1)破坏细菌细胞壁引起细胞内容物的泄漏或膜转运系统和相关蛋白酶的失活^[2];2)DNA 损伤:ROS 可以不可逆地损伤细菌遗传物质 DNA 中的碱基和糖组分,进而破坏 DNA 的双链结构,干扰细菌的正常增殖和生理代谢^[3]。在抗菌治疗过程中,细菌无法通过停止摄取光敏剂小分子、上调代谢解毒率或加快光敏剂小分子外排来抵抗药物的作用,因此光动

收稿日期: 2019-09-18; 修回日期: 2019-11-04; 录用日期: 2019-11-11

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFA0205201)、国家自然科学基金(81422023, U1705281, U1505221)

* E-mail: li.lei@xmu.edu.cn; ** E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

力抗菌治疗相对于传统的抗生素疗法不易使机体产生耐药性。并且在光动力抗菌治疗过程中,光源仅对暴露于机体的细菌感染部位产生抗菌治疗效果,不会对机体正常菌群系统产生影响,极大提高了治疗的安全性^[4]。因此光动力抗菌疗法对细菌感染的治疗而言具有很大的临床转化潜能。

在光动力抗菌治疗中,光敏剂分子和光源是影响光动力抗菌作用效率的主要因素^[5]。理想的光敏剂应具有以下特性:高光毒性,低暗毒性,高量子产率,且能优先结合机体感染部位的细菌,并在细菌内累积或锚定于细菌表面等。但是,目前常用的光敏剂大都具有一定暗毒性,且稳定性低,细菌靶向效率差,在机体内易发生聚集导致其光敏活性丧失,这些因素极大限制了光动力治疗的实际应用^[6]。

随着生物纳米技术的发展,基于光敏剂分子合成的纳米药物有望解决当前光敏剂存在的诸多问

题。纳米化后的光敏剂小分子不仅能增加光敏剂的生物相容性和安全性,还能延长其在动物体内的半衰期,而且炎症部位的高通透性和滞留效应(EPR)也赋予了纳米粒子被动靶向的能力^[7]。纳米化后的光敏剂能有效富集于细菌感染部位,改善光敏剂分子的组织分布,提高病灶部位的药物摄取,增强局部抗菌疗效,又避免了治疗对正常组织可能有的毒副作用^[8]。

目前,光敏剂纳米化修饰制备方法主要有两种:第一种是通过将疏水性的光敏剂分子与亲水性基团连接来促使光敏剂小分子自组装形成一定尺寸(1~200 nm)的纳米粒光敏剂;第二种是借用脂质体、胶束和金纳米粒子等化学合成纳米载体,用于传递光敏剂分子,实现光敏剂药物的高效递送。本文将结合新近研究成果,根据光敏剂小分子纳米化方法阐述光动力纳米制剂在抗菌领域的研究进展。

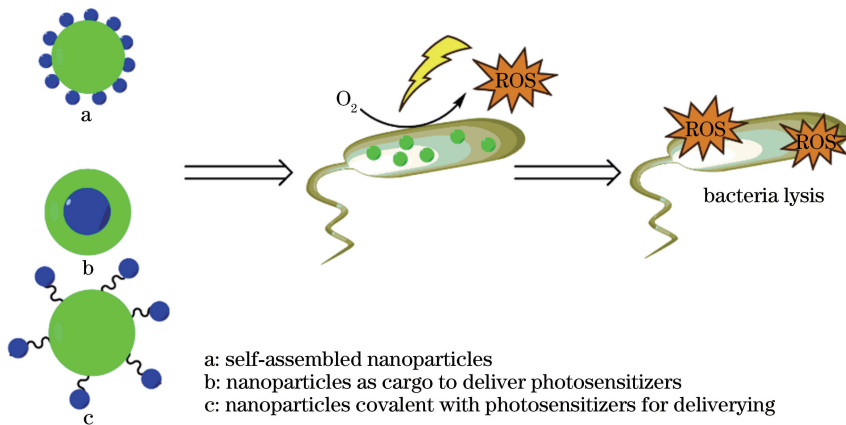


图1 纳米粒子的抗菌光动力疗法示意图

Fig. 1 Schematic illustration of APDT for nanoparticles

2 纳米粒光敏剂

2.1 光敏剂小分子改性的自组装纳米粒子

传统的光敏剂量子产率较低,激光激发后ROS产率不高,并且难以靶向特定的疾病区域^[9]。酞菁锌是常见的二代光敏剂,在24 h内易被体内代谢清除,将酞菁锌引入胺基(PcA),不但可以增强光敏剂的亲水性,还能使其表面电势为正,进而可使光敏分子靶向带负电的细胞膜结构^[10]。研究显示,修饰后的纳米酞菁锌(NanoPcA)在水溶液中会自组装形成稳定的纳米点,粒径在30~150 nm范围内,这种变化随着PcA浓度的改变而发生。当PcA浓度为20 $\mu\text{mol/L}$,纳米点粒径约为50 nm时,透射电镜结果显示该纳米点结构为规则的球形,并且避光保存一周后,纳米粒子的粒径未发生

较大的改变,即纳米粒子在水相中具有良好的稳定性。体外抗菌结果显示,NanoPcA在激光照射下可高效地生成超氧根阴离子,其量子产率是对照组亚甲基蓝的2.9倍。并且,在655 nm (0.4 W/cm^2)激光照射10 min后,当NanoPcA的浓度分别为10 nmol/L,50 nmol/L时,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和超广谱 β -内酰胺酶大肠杆菌(ESBL *E.coli*)的生长得到有效抑制。这种设计改进了传统光敏剂的缺陷,为设计新型纳米光敏剂提供了方向。此外,白峰课题组^[11]利用四吡啶基锌卟啉合成了自组装可控的卟啉纳米光敏剂(ZnTPyP),中心配位金属离子锌可实现对一氧化氮分子的可控吸附,从而形成了ZnTPyP@NO纳米粒子(图2)。在太阳光照射下,自组装纳米结构受激发能够释放NO,在光动力作用下与卟啉纳

米粒子发生单线态氧反应,生成具有高效抗菌活性的超氧自由基。在体外抗菌实验中,ZnTPyP和ZnTPyP@NO对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)均

有抑制效果,ZnTPyP消除100%的*S. aureus*需要光照120 min,但ZnTPyP@NO只需要30 min,NO极大增强了纳米粒子的抗菌效果。

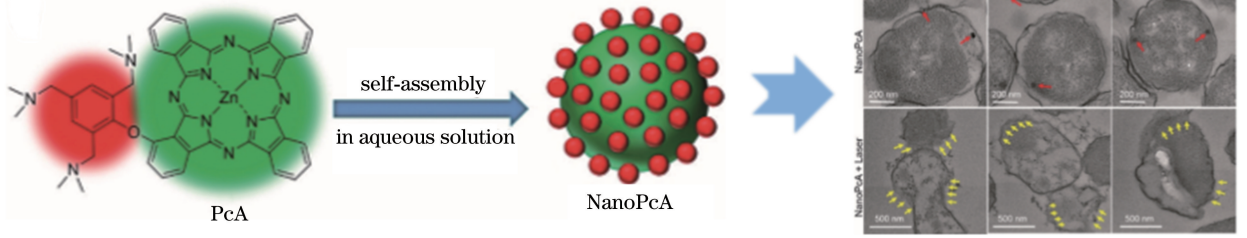


图2 纳米酞菁锌自组装形成示意图^[10]

Fig. 2 Schematic illustration of nanostructured phthalocyanine self-assembly^[10]

2.2 无机纳米粒子光敏剂

一些无机纳米粒子,如二氧化钛纳米粒子,本身也具有光敏特性,在电磁光谱区域具有大小合适的消光系数,因此能吸收电磁波谱的紫外光并形成一种激发态,随之发生光化学级联反应,生成活性氧物种^[12]。二氧化钛纳米粒子因具有强光学吸收、低成本、高化学稳定性等特点,已被广泛应用于抗菌和抗肿瘤研究领域^[13-14]。Kim等^[15]构建了二氧化钛光催化氧化反应平台,被用于高效地灭活液体环境下的病原菌,进而完成水的消毒。研究显示,采用紫外光(254 nm,16 mW/cm²)照射石英管上的二氧化钛涂层60 s,可减少10⁶ CFU/mL(CFU为菌落形成单位)的大肠杆菌(*E. coli*)、李斯特菌(*L. monocytogenes*)和沙门氏菌(*S. typhimurium*)。但二氧化钛纳米粒子带隙宽度较大,对紫外光响应较

高,而对可见光响应较低^[16],这极大地限制了它的应用范围,因此许多研究都致力于在二氧化钛纳米粒子中掺杂入其他元素,将其吸收光谱转移到可见光谱区域,提高光催化性能。例如,将氟和铜掺杂入二氧化钛涂层,在可见光(1000 lx)照射下*S. aureus*的数量下降4.2log。另有研究在二氧化钛纳米粒子中掺入2%的金属铜离子(Cu-TiO₂),加强了在可见光照射下纳米粒子的抗菌性能。与已被报道的TiO₂-Ni-Fe₂O₃和Ag-TiO₂纳米粒子杀菌效果相比,Cu-TiO₂在光照初始阶段明显抑制了*E. coli*的生长,其抗菌是基于铜离子自身的杀菌能力及二氧化钛纳米粒子的光动力效应^[17-18]。近年来,随着光动力治疗以及纳米技术的发展,开发更多高效的纳米光敏剂并应用于杀菌领域已成为研究热点,几种常见的纳米粒子光敏剂如表1所示。

表1 常见无机纳米粒子光敏剂

Table 1 Common inorganic nanophotosensitizers

| Photosensitizer | APDT parameter | Activity of microbe | Reference |
|---|---|--|-----------|
| Nitrogen-doped graphene quantum dots | 0.1 W/cm ² , 670 nm | <i>E. coli</i> was eliminated nearly 100% after 3 min laser irradiation exposure. | [19] |
| Fullerene monoadducts | White light: 150 mW/cm ² ; UV light: 30 mW/cm ² | When excited by UVA light or white light, fullerene monoadducts can kill three different classes of pathogenic microbial cells, such as MRSA, <i>E. coli</i> , and fungal yeast <i>C. albicans</i> . | [20] |
| Black phosphorus nanosheets | Xenon lamp: 200 W, 1 m high | Black phosphorus nanosheets can kill 98.90% and 99.51% <i>E. coli</i> within 10 min. | [21] |
| Chitosan-assisted MoS ₂ nanosheets as coating in titanium implants | 660 nm, 0.5 W/cm ² | When irradiated by only 660 nm visible light for 10 min, the nanosheets exhibit antibacterial efficacy of 91.58% and 92.52% against <i>E. coli</i> and <i>S. aureus</i> , respectively. | [22] |

3 用于光敏剂递送的多功能纳米载体

大部分的光敏剂高度疏水,在体内复杂的生理

条件下难以准确地靶向病灶部位且极易失效,这些原因极大地限制了光动力治疗的效果。利用纳米颗粒载药系统递送光敏剂具有多种优势,例如,纳米载

体可保护光敏剂免受体内酶的降解作用,可实现对光敏剂的可控释放,保持靶向位点药物浓度的恒定和均匀分布,提高光敏剂的生物相容性和光稳定性,因而被广泛用于抗癌及抗菌研究领域。

3.1 金纳米粒子(AuNPs)

金纳米粒子是粒径在 2~100 nm 之间的缔合胶体,具有独特的光学特性,包括表面等离子体共振吸收特性以及荧光成像特性^[23]。金纳米粒子在近红外区有很强的光吸收,且具有很高的光热转换效率,已被广泛用于光热联合光动力疗法进行抗肿瘤治疗。研究表明聚乙二醇化金纳米粒子可用于递送疏水性抗生素、抗体、抗肿瘤化疗药物以及光敏剂,其作用方式是通过钯合策略将光敏剂共价连接在纳米粒子表面,提高了生理条件下药物递送的稳定性^[24]。Narband 等^[25]制备了纳米金-甲苯胺蓝复合物,纳米金能增强甲苯胺蓝的光转换效率,在白光下照射 10 min 后,能明显灭活 *S. aureus*。另有研究^[26]也证明了纳米金-亚甲基蓝复合物(GNP-MB)具有优越的光动力抑菌效果。将质量浓度为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 GNP-MB 和 MB 与白色念珠菌(*C. albicans*)共孵育 24 h 后,用结晶紫染色法和四唑盐还原比色法(XTT)定量生物膜,GNP-MB 对生物膜的抑制率分别高达 82.2%和 95.4%,而单独 MB 的生物膜抑制率为 63.2%和 81.9%。纳米金独特的化学和物理学性质,使其能够作为良好的载体用于光敏剂药物递送和光动力治疗。

3.2 银纳米粒子(AgNPs)

银纳米粒子是一种广谱抗菌剂,它主要的抗菌机制是通过银纳米粒子释放的 Ag^+ 与细胞壁上的硫原子和磷原子的高效结合进而破坏细胞壁结构^[27]。除此之外,银纳米粒子具有高导热性、高导电性、化学稳定性、催化活性、表面增强拉曼散射和非线性光学行为等特性。基于这些特性,银纳米粒子可以用于递送光敏剂,增加光敏剂的稳定性,提高药物转运效率,改善光动力的治疗效果,同时银离子的杀菌可作用进一步灭活致病菌^[28-29]。Misba 等^[30]将变异链球菌(*S. mutans*)与纳米银-甲苯胺蓝共孵育,在激光(630 nm, 9.1 J/cm^2)下照光 70 s 后发现细菌活性显著下降。此外,该纳米银-甲苯胺蓝复合物还能通过抑制生物膜的形成和介导细菌组分泄露实现有效的杀菌。Xie 等^[31]将无机抗菌纳米银均匀分散在氧化石墨烯纳米片上,并涂覆上胶原以提高复合材料的生物相容性。同时将纳米复合物接枝在聚多巴胺改性的钛板上,形成纳米抗菌涂层,可

用于治疗表层细菌感染。研究表明该纳米复合涂层在 660 nm 可见光照射下产生了 ROS,并与释放的 Ag^+ 协同发挥抗菌作用。在体内实验中,Xie 等构建特异性无致病菌 Wistar 雄性小鼠皮下感染模型,在感染部位覆盖抗菌涂层,光照 20 min 后对 *E. coli* 和 *S. aureus* 的抑制率分别可达到 96.3%和 99.4%,而单独的钛涂层与未光照组均无明显抑菌效果。这种基于石墨烯修饰的无机抗菌纳米粒子的生物材料能够实现快速高效的杀菌。在实际应用中可用于简易原位消毒,同时也具备长期预防细菌感染的潜能,有望在无菌医疗设备应用中实现转化。

3.3 上转化纳米粒子(UCNPs)

上转化纳米粒子是一种掺杂镧系元素的纳米晶体,它在近红外光的激发下能够发射高能光子,被广泛用于生物医药研究领域。上转化纳米粒子具有较大的比表面积,可实现光敏剂的高效负载,更重要的是,上转化纳米粒子可以吸收近红外光并将其转化为能够激发光敏剂产生单线态氧的可见光,使光动力治疗能够应用在较深层组织,为解决光动力抗菌治疗中光源的穿透深度问题提供了新的解决方案^[32]。研究表明部分光敏剂只能吸收波长较短的光,例如姜黄素的主要吸收波段为 405~435 nm,因此其在体内的深层组织中无法产生光动力作用。姜黄素可通过分子间相互作用与上转换纳米粒子相结合,同时利用上转化纳米粒子的性质将近红外光转化为姜黄素的激发波长。在 MRSA 感染性肺炎昆明小鼠模型中,尾静脉注射平均粒径为 179.5 nm 的复合纳米粒子后,采用近红外光(980 nm, 0.5 W/cm^2)照射小鼠肺部 30 min,模型鼠肺部的细菌数量显著减少^[33]。此外,Li 等^[34]构建了一种核-壳 UCNPs 结构,将壳聚糖覆盖在 UCNPs 上,用于装载酞菁锌光敏剂^[35],形成具有更高荧光转化效率的纳米粒子。在感染 MRSA 的 ICR/Swiss(CD1)小鼠皮肤脓肿模型的治疗中,给药(25 mg/kg)完成后将模型小鼠($n=6$)的感染部位暴露在 980 nm (0.4 W/cm^2)激光下照射 15 min,与对照组相比,治疗 12 天后小鼠皮肤糜烂程度和脓肿体积显著缩小。上述研究证明上转化纳米粒在光动力抗菌治疗中具有非常广阔的应用前景。

3.4 四氧化三铁纳米粒子(Fe_3O_4 NPs)

近年来,随着磁共振成像(MRI)、计算机断层扫描成像(CT)和超声成像(US)技术的逐渐完善成熟,这些影像技术目前已成为临床上重要的疾病诊断手段^[36]。合成纳米材料,作为分子影像探针,通

过诊疗一体化进行疾病的早期诊断及疗效监控,对实现精准医疗存在巨大意义。 Fe_3O_4 纳米粒子是常见的超顺磁性造影剂,具有较高的灵敏度及弛豫率,被广泛用于临床诊断。将 MRI 造影剂与光敏剂结合,在一定波长的光作用下,可对病灶部位进行光动力治疗,从而实现对疾病的实时监测和原位治疗。Wang 等^[37] 构建了由 Fe_3O_4 、二氢卟吩 e6 以及细菌可特异性识别的寡核苷酸适配体组成的纳米复合物,用于早期脓毒症诊断。应用该纳米复合物实现了对血液细菌种类的检测及磁性富集,缩短了细菌诊断周期,提高了检测灵敏度,并且在激光 (660 nm, 0.8 W/cm²) 激发下可进行体外血液消毒。此外,将 Fe_3O_4 与光敏剂连接,并在表面修饰具有靶向效应的小分子物质,使纳米粒子具备磁靶向能力,利用 MRI 监测富集于病灶部位的纳米粒子,在富集高峰时间点处给予光照刺激,光敏剂产生 ROS,发挥显著的抗癌作用^[38-39]。 Fe_3O_4 光敏剂纳米复合体系所显示的独特的诊疗一体化功能使其有望成为抗癌及抗菌领域的研究重点。

3.5 金属有机框架纳米粒子 (MOFs NPs)

MOFs 是一种新型结晶多孔的有机-无机杂化材料,由有机配体和金属离子或团簇通过配位键自组装形成。MOFs 具有许多优异的性能,例如,可控的孔径大小、高孔隙度、较大比表面积、丰富的金属活性位点、良好的生物相容性等^[40],在纳米药物递送平台应用中具有广阔的前景。近年来,随着光动力治疗的兴起,MOFs 成为了优良的光敏剂药物递送载体,可以很好地提高光敏剂在体内的稳定性,实现光敏剂药物分子在病灶部位的富集及可控释放,从而优化治疗效果。Ma 等^[41] 以光敏剂为桥基配体构建了 MOFs NPs 光敏剂,该光敏剂在结肠腺癌微环境中可被硫化氢 (H_2S) 激活,实现光敏剂配体的

可控释放,从而更好地进行光动力治疗。此外,文献^[42]报道 MOFs 还可作为代谢标记物(3-叠氮基-D-丙氨酸)的载体,细菌感染部位免疫细胞会分泌大量的过氧化氢,MOFs 在较高浓度的过氧化氢条件下可被催化分解,释放出的代谢标记物被细菌摄取,使叠氮基表达在细菌细胞膜上。文中利用二苯并环辛炔改性光敏剂,通过静脉注射,改性的光敏剂能够在细菌周围显著富集。随后,二苯并环辛炔与叠氮基可通过生物正交反应实现选择性标记,同时通过光动力作用进行原位精准治疗。

3.6 脂质体 (Liposomes)

脂质体是目前研究应用最广泛的纳米递药系统,是由磷脂和胆固醇自组装形成的脂双层纳米囊泡,能够装载脂溶性和水溶性的药物^[43]。利用脂质体载体可以很好改善药物在水相的分散性,可对药物释放进行精确控制,同时延长药物分子在体内的半衰期。此外,脂质体具有良好的生物相容性,对机体正常组织毒副作用较小,从而改善了药物的应用局限^[44]。将光敏剂装载入脂质体后,再通过光催化光敏剂可以产生活性氧,从而高效地灭活细菌,例如将二氢卟吩包封在脂质体内部,激光照射 10 min 后,细菌存活率显著降低^[45]。同时,为了充分应用脂质体良好的生物相容性,进一步提高细菌靶向性,可对纳米脂质体的合成配方进行改进,对其表面进行合理化修饰。新近研究显示,二硬脂酰磷脂酰甘油 (DSPG) 可被细菌过分泌的磷脂酶 A2 (PLA2) 降解。Pang 等^[46] 利用 DSPG 合成纳米脂质体,用于包载声敏剂紫红素 18 (P18),修饰脂质体上的细菌特异性靶标麦芽六糖 (图 3)。该纳米脂质体系统 (MLP18) 不仅可靶向细菌感染部位,还可实现药物有效释放,在治疗细菌感染性疾病方面有很好的应用前景。

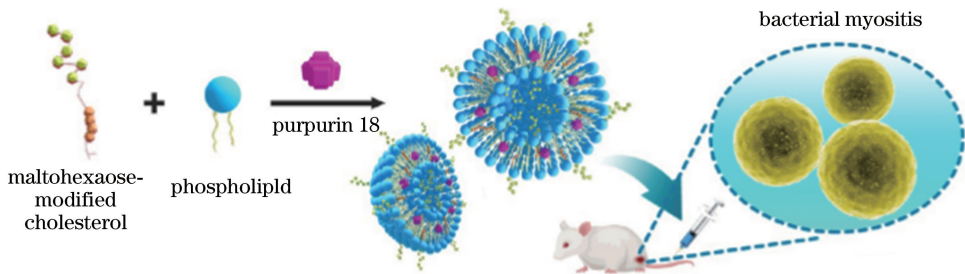


图 3 纳米脂质体系统用于抗菌治疗示意图^[46]

Fig. 3 Schematic illustration of nanoliposome system for antibacterial treatment^[46]

3.7 胶束 (Micelles)

胶束是一种具有疏水性内核和亲水性外壳的自

组装纳米胶体粒子,将其用于包载递送药物可有效改善药物的溶解性,阻止药物在水相中形成聚集物,

进一步提高药物的生物利用率,减少毒副作用的产生,同时有利于药物透过天然的生理屏障,改善药物在体内的分布^[47]。研究表明经胶束负载后光敏剂血卟啉的光敏作用不受影响,在 0.25 $\mu\text{mol/L}$ 卟啉浓度下进行光照(636 nm, 50 J/cm^2), MRSA 数量降低 4log~5log^[48]。另外, Vilsinski 等^[49]制备了三嵌段共聚物聚合物胶束(P-123),使用 P-123 包封光敏剂氯铝酞菁可防止光敏剂聚集,光敏剂在光动力作用下产生 ROS 破坏细菌结构,从而有效地杀死细菌,在治疗耐药性细菌感染方向有较好的发展空间。

3.8 介孔氧化硅纳米粒子(SiO_2 NPs)

SiO_2 NPs 具有很好的化学惰性和吸附性,并且二氧化硅基质不易溶胀,稳定性好。此外,在制备 SiO_2 NPs 过程中, SiO_2 NPs 的粒径、形状、孔隙率及单体分散性均能可控调节^[50]。近年来,大量研究探索 SiO_2 NPs 的光动力作用,将特异性疾病靶分子修饰在 SiO_2 NPs 表面有利于药物靶向递送,实现病变部位的精准治疗^[51]。将光敏剂装载入 SiO_2 NPs 内,基于介孔结构内的光敏剂产生的 ROS 易被释放的特点,其在光动力抗菌上具有良好的前景。研究发现,若直接将光敏剂二氢卟吩直接装载入 SiO_2 NPs,会使二氢卟吩在 SiO_2 NPs 上聚集,诱导激发态猝灭,从而使纳米系统发生荧光猝灭,抑制单线态氧的生成。利用聚丙烯胺盐酸盐(PAH)涂覆于 SiO_2 NPs 表面,并将二氢卟吩光敏剂共价键合在纳米粒子表面。在细菌作用下,可部分提取出聚合物电解质涂层,从而避免二氢卟吩团聚,在光治疗处理下高效破坏细菌细胞壁结构以清除 *E. coli* 和 MRSA^[52]。

4 结 论

光动力抗菌疗法是一种新型的无创性的抗菌手段,在治疗细菌感染引起的疾病方面具有潜在的优势^[53-55]。将光敏剂纳米化,有利于增加光敏剂的溶解度,改善光敏剂的生物分布和病灶区域富集,从而进一步提高其光治疗效率。目前,光动力抗菌疗法常见用于水的消毒,在治疗细菌感染性疾病上仍处于起步探索阶段。与传统的抗生素化疗相比,光动力抗菌疗法具有较低系统毒性、克服耐药性等优势。但是由于生物体内复杂的生命系统,纳米递送系统在体内的代谢利用易受生理条件的影响,因此亟待更多的基础研究对光敏剂纳米制剂的安全性、高效性进行系统性验证。如针对感染微环境缺氧、弱酸等主要特征,发展具有微环境智能响应及诊疗一体化性能的光敏剂纳米制剂,不仅能够增强对细菌感

染的诊疗效果,更可为有效缓解细菌耐药性问题提供新思路,在不远的将来将为人带来巨大的社会和经济价值。

参 考 文 献

- [1] Liu Y, Qin R, Zaat S A J, et al. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections[J]. Journal of clinical and translational research, 2015, 1(3): 140-167.
- [2] Kashef N, Huang Y Y, Hamblin M R. Advances in antimicrobial photodynamic inactivation at the nanoscale[J]. Nanophotonics, 2017, 6(5): 853-879.
- [3] Hamblin M R, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease?[J]. Photochemical & Photobiological Sciences, 2004, 3(5): 436-450.
- [4] Munita J M, Arias C A. Mechanisms of antibiotic resistance[J]. Microbiology Spectrum, 2016, 4(2): 1-24.
- [5] Shi X T, Zhang C Y, Gao J, et al. Recent advances in photodynamic therapy for cancer and infectious diseases [J]. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2019, 11(5): e1560.
- [6] Sibani S A, McCarron P A, Woolfson A D, et al. Photosensitizer delivery for photodynamic therapy. Part 2: systemic carrier platforms [J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2008, 5(11): 1241-1254.
- [7] Benoit D S, Koo H. Targeted, triggered drug delivery to tumor and biofilm microenvironments[J]. Nanomedicine, 2016, 11(8): 873-879.
- [8] Mokwena M G, Kruger C A, Ivan M T, et al. A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer [J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2018, 22: 147-154.
- [9] Spesia M B, Durantini E N. Photodynamic inactivation mechanism of *Streptococcus mitis* sensitized by zinc(II) 2, 9, 16, 23-tetrakis[2-(N, N, N-trimethylamino) ethoxy] phthalocyanine [J]. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2013, 125: 179-187.
- [10] Li X S, Lee D, Huang J D, et al. Phthalocyanine-assembled nanodots as photosensitizers for highly efficient type I photoreactions in photodynamic therapy [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2018, 57(31): 9885-9890.
- [11] Wang D, Niu L J, Qiao Z Y, et al. Synthesis of self-assembled porphyrin nanoparticle photosensitizers [J]. ACS Nano, 2018, 12(4): 3796-3803.

- [12] Sun J Y, Kormakov S, Liu Y, et al. Recent progress in metal-based nanoparticles mediated photodynamic therapy[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1704.
- [13] Wang D S, Duan Y D, Luo Q Z, et al. Novel preparation method for a new visible light photocatalyst: mesoporous TiO₂ supported Ag/AgBr [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(11): 4847-4854.
- [14] Lipovsky A, Gedanken A, Nitzan Y, et al. Enhanced inactivation of bacteria by metal-oxide nanoparticles combined with visible light irradiation[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2011, 43(3): 236-240.
- [15] Kim S, Ghafoor K, Lee J, et al. Bacterial inactivation in water, DNA strand breaking, and membrane damage induced by ultraviolet-assisted titanium dioxide photocatalysis[J]. *Water Research*, 2013, 47(13): 4403-4411.
- [16] Sun G Y, Fu Q W, Guo W B, et al. Photodynamic inactivation of HL60 cells *in vitro* with folic acid-modified CdSe-TiO₂ [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(4): 0407004.
孙广宇, 符秋伟, 郭文博, 等. 叶酸修饰的 CdSe-TiO₂ 对 HL60 细胞的光动力灭活作用[J]. *中国激光*, 2018, 45(4): 0407004.
- [17] Leyland N S, Podporska-Carroll J, Browne J, et al. Highly efficient F, Cu doped TiO₂ anti-bacterial visible light active photocatalytic coatings to combat hospital-acquired infections [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 24770.
- [18] Karunakaran C, Abiramasundari G, Gomathisankar P, et al. Cu-doped TiO₂ nanoparticles for photocatalytic disinfection of bacteria under visible light [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2010, 352(1): 68-74.
- [19] Kuo W S, Chen H H, Chen S Y, et al. Graphene quantum dots with nitrogen-doped content dependence for highly efficient dual-modality photodynamic antimicrobial therapy and bioimaging [J]. *Biomaterials*, 2017, 120: 185-194.
- [20] Yin R, Wang M, Huang Y Y, et al. Antimicrobial photodynamic inactivation with decacationic functionalized fullerenes: oxygen-independent photokilling in presence of azide and new mechanistic insights [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 79: 14-27.
- [21] Mao C Y, Xiang Y M, Liu X M, et al. Repeatable photodynamic therapy with triggered signaling pathways of fibroblast cell proliferation and differentiation to promote bacteria-accompanied wound healing[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1747-1759.
- [22] Feng Z Z, Liu X M, Tan L, et al. Electrophoretic deposited stable Chitosan@MoS₂ coating with rapid *in situ* bacteria-killing ability under dual-light irradiation[J]. *Small*, 2018, 14(21): 1704347.
- [23] Cheng Y, Samia A C, Meyers J D, et al. Highly efficient drug delivery with gold nanoparticle vectors for *in vivo* photodynamic therapy of cancer [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(32): 10643-10647.
- [24] Huang W C, Tsai P J, Chen Y C. Functional gold nanoparticles as photothermal agents for selective-killing of pathogenic bacteria [J]. *Nanomedicine*, 2007, 2(6): 777-787.
- [25] Narband N, Tubby S, Parkin I, et al. Gold nanoparticles enhance the toluidine blue-induced lethal photosensitisation of staphylococcus aureus [J]. *Current Nanoscience*, 2008, 4(4): 409-414.
- [26] Khan S, Azam F, Azam A, et al. Gold nanoparticles enhance methylene blue-induced photodynamic therapy: a novel therapeutic approach to inhibit *Candida albicans biofilm* [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, 7: 3245-3257.
- [27] Vimbela G, Ngo S M, Frazee C, et al. Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12: 3941-3965.
- [28] Tran Q H, Nguyen V Q, Le A T. Silver nanoparticles: synthesis, properties, toxicology, applications and perspectives [J]. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 2013, 4(3): 033001.
- [29] Li W T. Nanotechnology-based strategies to enhance the efficacy of photodynamic therapy for cancers[J]. *Current Drug Metabolism*, 2009, 10(8): 851-860.
- [30] Misba L, Kulshrestha S, Khan A U. Antibiofilm action of a toluidine blue O-silver nanoparticle conjugate on *Streptococcus mutans*: a mechanism of type I photodynamic therapy[J]. *Biofouling*, 2016, 32(3): 313-328.
- [31] Xie X Z, Mao C Y, Liu X M, et al. Synergistic bacteria killing through photodynamic and physical actions of graphene oxide/Ag/collagen coating [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(31): 26417-26428.
- [32] Wang C, Cheng L, Liu Z. Upconversion nanoparticles for photodynamic therapy and other cancer therapeutics[J]. *Theranostics*, 2013, 3(5): 317-330.
- [33] Ye Y, Li Y, Fang F. Upconversion nanoparticles conjugated with curcumin as a photosensitizer to inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in lung under near infrared light [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9(1): 5157-5165.

- [34] Li S W, Cui S S, Yin D Y, et al. Dual antibacterial activities of a chitosan-modified upconversion photodynamic therapy system against drug-resistant bacteria in deep tissue[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(11): 3912-3924.
- [35] 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.
- [36] Zeng L Y, Ren W Z, Xiang L C, et al. Multifunctional Fe₃O₄-TiO₂ nanocomposites for magnetic resonance imaging and potential photodynamic therapy[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(5): 2107-2113.
- [37] Wang J H, Wu H, Yang Y M, et al. Bacterial species-identifiable magnetic nanosystems for early sepsis diagnosis and extracorporeal photodynamic blood disinfection[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(1): 132-141.
- [38] Yin T, Huang P, Gao G, et al. Superparamagnetic Fe₃O₄-PEG_{2K}-FA@Ce6 nanoprobes for *in vivo* dual-mode imaging and targeted photodynamic therapy [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 36187.
- [39] Yu Q Q, Sun J, Zhu X F, et al. Mesoporous titanium dioxide nanocarrier with magnetic-targeting and high loading efficiency for dual-modal imaging and photodynamic therapy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(30): 6081-6096.
- [40] Simon-Yarza T, Giménez-Marqués M, Mrimi R, et al. A smart metal-organic framework nanomaterial for lung targeting [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(49): 15565-15569.
- [41] Ma Y, Li X Y, Li A J, et al. H₂S-activable MOF nanoparticle photosensitizer for effective photodynamic therapy against cancer with controllable singlet-oxygen release[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(44): 13752-13756.
- [42] Mao D, Hu F, Ji S, et al. Antibacterial therapy: metal-organic-framework-assisted *in vivo* bacterial metabolic labeling and precise antibacterial therapy (adv. mater. 18/2018) [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(18): 1870124.
- [43] Weijer R, Broekgaarden M, Kos M, et al. Enhancing photodynamic therapy of refractory solid cancers: combining second-generation photosensitizers with multi-targeted liposomal delivery [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 2015, 23: 103-131.
- [44] Sadasivam M, Avci P, Gupta G K, et al. Self-assembled liposomal nanoparticles in photodynamic therapy [J]. *European Journal of Nanomedicine*, 2013, 5(3): 115-129.
- [45] Ferro S, Ricchelli F, Mancini G, et al. Inactivation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by liposome-delivered photosensitising agents [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2006, 83(2): 98-104.
- [46] Pang X, Xiao Q, Cheng Y, et al. Bacteria-responsive nanoliposomes as smart sonotheranostics for multidrug resistant bacterial infections [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 2427-2438.
- [47] Rijcken C J F, Hofman J W, van Zeeland F, et al. Photosensitizer-loaded biodegradable polymeric micelles: preparation, characterisation and *in vitro* PDT efficacy [J]. *Journal of Controlled Release*, 2007, 124(3): 144-153.
- [48] Tsai T, Yang Y T, Wang T H, et al. Improved photodynamic inactivation of gram-positive bacteria using hematoporphyrin encapsulated in liposomes and micelles[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2009, 41(4): 316-322.
- [49] Vilsinski B H, Gerola A P, Enumo J A, et al. Formulation of aluminum chloride phthalocyanine in Pluronic™ P-123 and F-127 block copolymer micelles: photophysical properties and photodynamic inactivation of microorganisms [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2015, 91(3): 518-525.
- [50] Wang S Z, Gao R M, Zhou F M, et al. Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2004, 14(4): 487-493.
- [51] Couleaud P, Morosini V, Frochot C, et al. Silica-based nanoparticles for photodynamic therapy applications[J]. *Nanoscale*, 2010, 2(7): 1083-1095.
- [52] Zhao Z W, Yan R, Wang J H, et al. A bacteria-activated photodynamic nanosystem based on polyelectrolyte-coated silica nanoparticles[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(19): 3572-3579.
- [53] Pala R, Zeng Y, Pattnaik S, et al. Functionalized silver nanoparticles for sensing, molecular imaging and therapeutic applications [J]. *Current Nanomedicine*, 2019, 8(3): 234-250.
- [54] Wang J, Wang A Z, Lü P, et al. Advancing the pharmaceutical potential of bioinorganic hybrid lipid-based assemblies[J]. *Advanced Science*, 2018, 5(9): 1800564.
- [55] Pang X, Liu X, Cheng Y, et al. Son-immunotherapeutic nanocapturer to combat multidrug-resistant bacterial infections[J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(35): 1902530.