

## 复合型高水溶性二氢卟吩类光敏剂的制备及其光动力 细胞治疗性能测试

李红宇,徐晗,黄阳阳

(苏州大学苏州医学院放射医学与防护学院,江苏 苏州 215123)

**摘要:目的** 探究一种改善二氢卟吩 e6(Chlorin e6,Ce6)水溶性的简便策略,并在细胞水平对其光动力治疗性能进行测试。**方法** 利用生物营养素胆碱(Choline)与 Ce6 进行超分子复合,制备得到高水溶性光敏剂 CHCe6。采用光谱法对光敏剂 CHCe6 的光物理性质(如紫外-可见吸收光谱、单线态氧量子产率等)进行表征。利用紫外-可见吸收光谱分析光敏剂 CHCe6 和 Ce6 在水溶液中的稳定性。通过细胞摄取实验分析鼠源性三阴乳腺癌 4T1 肿瘤细胞对于光敏剂 CHCe6 和 Ce6 的摄取情况。通过 DHE 和 AO 染色实验探究光敏剂 CHCe6 和 Ce6 的活性氧产生情况及其对溶酶体结构的影响。通过细胞毒性实验评价光敏剂 CHCe6 和 Ce6 对于 4T1 肿瘤细胞的光毒性与暗毒性。**结果** 通过超分子复合策略制备得到高水溶性光敏剂 CHCe6。在低功率 LED 照射条件下,光敏剂 CHCe6 表现出较高的单线态氧量子产率和光稳定性。细胞摄取实验表明 4T1 肿瘤细胞对于光敏剂 CHCe6 具有较高的摄取量,并呈现时间依赖性。DHE 和 AO 染色进一步证实,在低功率 LED 照射条件下光敏剂 CHCe6 在 4T1 肿瘤细胞中能高效产生活性氧,并通过破坏溶酶体结构快速转运至细胞质。细胞毒性实验表明光敏剂 CHCe6 表现较低的暗毒性和较高的光毒性。**结论** 相较于光敏剂 Ce6,光敏剂 CHCe6 具有较高水溶性,并表现出高的光稳定性和活性氧产生能力。在低功率 LED 照射条件下,光敏剂 CHCe6 能显著抑制鼠源性三阴乳腺癌 4T1 细胞生长,具有较好的临床应用潜力。

**关键词:**光动力治疗;二氢卟吩 e6;水溶性;乳腺癌

**中图分类号:**R914.4 **文献标志码:**A **文章编号:**2096-3882(2023)01-0027-06

**DOI:**10.3969/j.issn.2096-3882.2023.01.005

## Preparation of compound high water-soluble chlorin-based photosensitizer and its photodynamic cell therapy performance test

LI Hongyu, XU Han, HUANG Yangyang

(School of Radiation Medicine and Protection, Suzhou Medical College, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

**Abstract: Objective** To explore an easy and convenient strategy to improve the solubility of chlorin e6 (Ce6) in aqueous medium and evaluate its photodynamic activity at the cellular level. **Methods** The highly water-soluble photosensitizer CHCe6 was prepared by supramolecular combination of bionutrient choline (Choline) and photosensitizer Ce6. The photophysical properties of the photosensitizer CHCe6 (including UV-Vis absorption spectrum, and singlet oxygen quantum yield) were characterized by spectrometry. The stability of photosensitizers CHCe6 and Ce6 in aqueous medium was analyzed by UV-Vis absorption spectroscopy. The cellular uptakes of photosensitizers CHCe6 and Ce6 by murine triple-negative breast cancer 4T1 tumor cells were analyzed. DHE and AO stainings were conducted to assess the production of reactive oxygen species of photosensitizers CHCe6 and Ce6 and their effects on lysosomal membrane structure. The phototoxicity and dark toxicity of photosensitizers CHCe6 and Ce6 to 4T1 tumor cells were evaluated by cytotoxicity experiments. **Results** The highly water-soluble photosensitizer CHCe6 was successfully prepared by the supramolecular combination strategy. CHCe6 exhibited high singlet oxygen quantum yield and photostability under low-power LED irradiation. Cellular uptake experiments showed that CHCe6 was effectively internalized by 4T1 tumor cells by a time-dependent manner. DHE and AO stainings further confirmed that CHCe6 efficiently produced reactive oxygen species in 4T1 tumor cells under low-power LED irradiation and rapidly transported to the cytoplasm through the lysosomal membrane disruption. Furthermore, cytotoxicity experiments showed that CHCe6 exhibited lower dark toxicity and higher phototoxicity. **Conclusions** Compared with Ce6, CHCe6 exhibits higher water solubility, with better photostability and remarkable capacity to produce reactive oxygen species. Upon low-power LED irradiation, CHCe6 can

significantly inhibit the growth of murine triple-negative breast cancer 4T1 cells, demonstrating good clinical application potential.

**Key words:** photodynamic therapy; chlorin e6; water-soluble; breast cancer

恶性肿瘤是威胁人类健康的重大疾病<sup>[1-3]</sup>,其治疗手段主要局限于化学治疗、手术治疗、放射治疗等传统方式。然而上述传统治疗方式存在诸多问题难以克服,如化学治疗毒副作用大、耐药性强;手术治疗创伤大、复发率高;放射治疗选择性差、治疗周期长<sup>[4-5]</sup>。因此,发展新型治疗方法及联合治疗策略是解决上述问题的必然选择。

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)作为一种新兴肿瘤治疗手段,具有创伤性小、靶向性好、不易复发且无耐药性等优点,已成功用于治疗皮肤癌、鼻咽癌和乳腺癌,并取得显著治疗效果<sup>[6-9]</sup>。PDT是将一种特殊的光活性物质-光敏剂(photosensitizer, PS)注射于肿瘤患者体内,并蓄积于肿瘤组织。在特定波长的光照射下,光敏剂将肿瘤组织中基态氧( $^3\text{O}_2$ )转变成细胞毒性活性氧物质(如单线态氧, $^1\text{O}_2$ ),并造成肿瘤细胞死亡和组织损伤。因此,发挥 PDT 精准治疗的优势,对实现肿瘤高效治疗具有重要意义。设计和合成高性能光敏剂及其治疗体系已成为 PDT 领域的重要研究方向<sup>[10-11]</sup>。

在众多光敏剂中,以二氢卟吩 e6(Chlorin e6, Ce6)为代表的二氢卟吩类光敏剂因成分单一、结构明确、近红外吸收等优势,受到广泛关注<sup>[12-13]</sup>。但由于 Ce6 水溶性较差,常因分子间疏水作用导致聚集从而降低光动力活性,其临床 PDT 应用受到限制。如何有效改善 Ce6 在水溶液中的溶解性和稳定性,恢复并提升其光动力效果是目前高性能光敏剂研发过程中亟待解决的问题。此外,光源作为光动力治疗的关键因素之一,其发光波长、照光方式和功率直接影响疗效。因此,设计一种性能优越、稳定性好、低功率光可激活的光敏剂显得尤为重要。

综合上述背景,本研究基于光敏剂 Ce6 高光动力活性的优势,利用胆碱(Choline)与 Ce6 的超分子复合策略,制备得到高水溶性光敏剂 CHCe6,从而克服 Ce6 因疏水作用导致的光动力活性下降,最终实现对三阴乳腺癌的高效治疗。

## 1 材料和方法

**1.1 试剂与仪器** 二氢卟吩 e6(Ce6)(上海阿拉丁公司)、胆碱(Choline,安耐吉公司)、透析袋(源叶生物)、酞菁锌(ZnPc,上海阿拉丁公司)、1,3-二苯基

异苯并咪唑(DPBF,安耐吉公司)、RPMI 1640 培养基、细胞胰酶消化液、新生胎牛血清(上海碧云天)、3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT,上海麦克林)、吖啶橙染料(AO,百瑞金生物)、二氢乙锭染料(DHE,上海榕柏公司)、Hoechst 33342 染液(北京索莱宝公司)、二甲基亚砜(DMSO,国药集团)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF,强盛公司)、氯仿(国药集团)、四氢呋喃(THF,强盛公司)、鼠源性三阴乳腺癌 4T1 细胞株(苏州大学药学院提供)、旋转蒸发仪(Hel-VAP Precision ML, Heidolph)、紫外-可见分光光度计(UV-3600,岛津仪器)、离心机(5810R,德国 Heidolph)、荧光显微镜(IX73,日本 Olympus)、二氧化碳培养箱(Heal Force 公司)、酶标仪(Synergy NEO,美国伯腾)、激光共聚焦扫描显微镜(FV1200,日本 Olympus)、超声波细胞粉碎机(JY92,宁波新枝生物)、光学显微镜(XDS-3KY,上海启步)。

### 1.2 CHCe6 的制备及表征

**1.2.1 CHCe6 的制备** 称取 Ce6(10 mg)和胆碱(10 mg)于圆底烧瓶中,加入 5 ml 四氢呋喃,避光条件下冰浴反应 20 min。反应结束后用旋转蒸发仪旋干,转速设置为 30 r/min,温度设置为 60℃。旋干后加入 5 ml 去离子水并超声 30 min,接着用透析袋在去离子水中透析 24 h(透析过程中更换 3 次水),最后得到 CHCe6 水溶液。

**1.2.2 紫外-可见吸收光谱** 取一定量的 Ce6(含 1% DMSO)溶于去离子水中,然后取一定量制备好的 CHCe6 水溶液,并采用紫外-可见分光光度计测试溶液在 450~900 nm 的吸收光谱,并观察其吸收峰变化情况。

**1.2.3 单线态氧量子产率** 制备 Ce6 水溶液和 CHCe6 水溶液。分别取上述溶液 2.97 ml 于紫外石英皿中,并加入 30 ml 的 DPBF 溶液。以 Ce6 水溶液为参比,利用 LED 灯(660 nm, 3.2 mW/cm<sup>2</sup>)分别照射样品,检测其在光照后 0、4、8、12、16、20、24 min 的紫外-可见吸收光谱,并记录 415 nm 处的光密度变化。根据以下公式计算 CHCe6 的单线态氧量子产率: $\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta\text{Ce6}} \cdot W \cdot I_{\text{Ce6}} / (W_{\text{Ce6}} \cdot I)$

**1.2.4 光稳定性** 制备 Ce6 和 CHCe6 水溶液。分别取 3 ml 上述溶液加入到石英皿中,用 LED 灯

(660 nm, 3.2 mW/cm<sup>2</sup>)照射 10 min,每隔 2 min 用紫外-可见分光光度计记录其紫外吸收光谱的变化。

1.2.5 细胞摄取 将 4T1 细胞接种于 6 孔板中,细胞贴壁后设置 3 个不同的时间组(6、12、24 h),每孔加入 3 ml 用培养基稀释得到浓度为 20 mg/L 的 Ce6 溶液(含 1%DMSO)和 CHCe6 溶液。按照对应的时间组取出六孔板,将细胞消化、计数、破碎、萃取。萃取后取有机层使其自然挥干。最后加 1.0 ml 的 DMSO 溶解,使用紫外-可见分光光度计扫描 300~900 nm 的紫外-可见吸收光谱,进行定量分析。

1.2.6 二氢乙锭(DHE)染色实验 将 4T1 细胞接种于 24 孔板中,细胞贴壁后,分别设置光照组和非光照组,然后加入 1.0 ml 用培养基稀释后浓度为 2.0 mg/L 的 Ce6(含 1%DMSO)和 CHCe6 溶液,同时设置 PBS 对照组。继续孵育 6 h 后,光照组用 LED 灯(660 nm, 3.2 mW/cm<sup>2</sup>, 10 min)进行照射,同时设置非光照组作为对照。光照结束后每孔立即加入 DHE 染料(200.0 μl, 50.0 mmol/L)孵育 30 min。接着用 PBS 清洗细胞,加入 Hoechst 33342(200.0 μl, 5.0 mg/L)孵育 10 min。然后用 PBS 清洗细胞,将 24 孔板放置于荧光倒置显微镜下拍摄观察。

1.2.7 AO 染色实验 步骤同 DHE 染色实验。光照结束后每孔立即加入 AO 染料(200.0 μl, 20.0 mg/L)孵育 30 min。然后用 PBS 清洗细胞,将 24 孔板放置于荧光倒置显微镜下拍摄观察。

1.2.8 细胞毒性实验 将 4T1 细胞接种于 96 孔板中,细胞贴壁后,分别设置光照组和非光照组,然后加入不同浓度含有 Ce6(含 1%DMSO)和 CHCe6 水溶液的培养基,浓度分别为 10.0、5.0、2.5、1.25、0.63 mg/L,同时设置 PBS 对照组。孵育 4 h 后,光照组用 LED 灯(660 nm, 3.2 mW/cm<sup>2</sup>, 20 min)进行照射。光照结束后继续孵育 24 h,然后每孔加入预配好的 MTT 溶液(20.0 μl, 5.0 mg/L)继续培养 4 h,接着吸出每孔的培养基,每孔加入 100.0 μl 的二甲基亚砜溶液,然后用酶标仪测定每孔在 490 nm 处的光密度值(*D*)并计算。同时设置相同实验条件下的非光照组作为对照,用来考察暗毒性。

## 2 实验结果与分析

2.1 CHCe6 显著改善 Ce6 的水溶性 光敏剂 Ce6 因成分单一、结构明确、近红外吸收等优势,在 PDT 领域受到广泛关注,但由于其难溶于水导致光动力活性下降,限制了其临床 PDT 应用。本研究利用胆碱与 Ce6 进行超分子复合制备得到的光敏剂

CHCe6 具有极佳的水溶性,溶解度可达到 2.8 g/L,可有效改善光敏剂在水溶液中的光动力活性。

2.2 CHCe6 和 Ce6 的紫外-可见吸收光谱 紫外-可见吸收光谱测试表明光敏剂 Ce6 在近红外区的吸收峰处于 660 nm。而相较于光敏剂 Ce6,光敏剂 CHCe6 的吸收峰蓝移至 645 nm。这一光物理性质将有利于后续近红外光诱导光动力治疗的进行。见图 1。

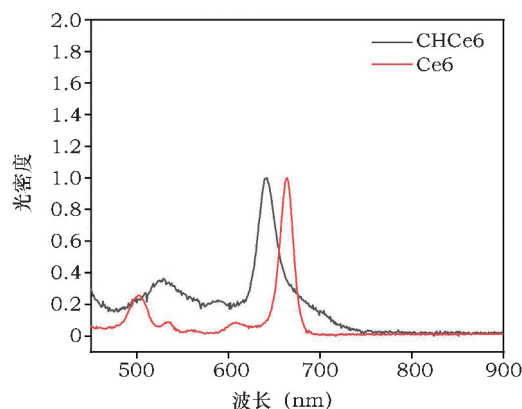


图 1 Ce6 和 CHCe6 的紫外可见-吸收光谱

2.3 CHCe6 的单线态氧量子产率 为了考察光敏剂是否能在低功率光照条件下有效产生单线态氧,我们采用 660 nm LED 灯(3.2 mW/cm<sup>2</sup>)为光源,并以 DPBF 为单线态氧捕获剂,对光敏剂 Ce6 和 CHCe6 的单线态氧生成能力进行考察。当溶液体系中存在活性氧物质(如单线态氧)时,DPBF 可与其迅速反应,并导致 415 nm 处的光密度下降。因此,通过记录和分析溶液在 415 nm 处的光密度变化情况,可对光敏剂的单线态氧产生情况进行定量评估。实验结果显示,相同光照条件下 CHCe6 导致 415 nm 处的光密度迅速下降,显著优于光敏剂 Ce6。以光敏剂 Ce6 为参比( $F_D = 0.26$ ),通过计算得出 CHCe6 的单线态氧量子产率( $F_D$ )为 0.42。上述结果表明,CHCe6 不仅具有良好的水溶性,并且在水溶液中其单线态氧产生能力得到进一步提升,表现出良好的光动力活性。见图 2。

2.4 CHCe6 的光稳定性优于 Ce6 此外,良好的光稳定性是高性能光敏剂的重要性质之一。因此,我们采用光谱法测试了光敏剂 CHCe6 和 Ce6 的光稳定性。在 660 nm LED 灯(3.2 mW/cm<sup>2</sup>)光照条件下,光敏剂 CHCe6 的光密度(660 nm)并未发生明显变化,而光敏剂 Ce6 的光密度(660 nm)降低了近 70%。此结果表明光敏剂 CHCe6 具有较高的光稳定性和较强的抗光漂白能力。见图 3。



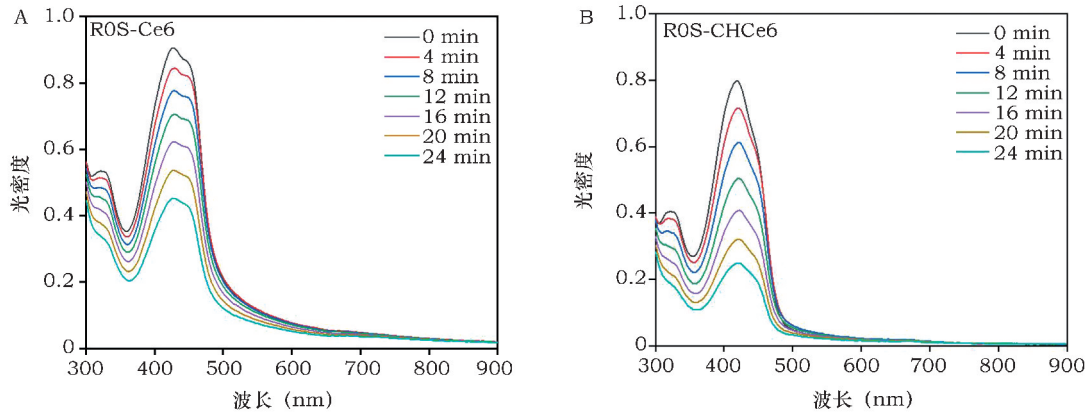


图2 相同光照条件下 Ce6(A) 和 CHCe6(B) 光密度值的变化曲线

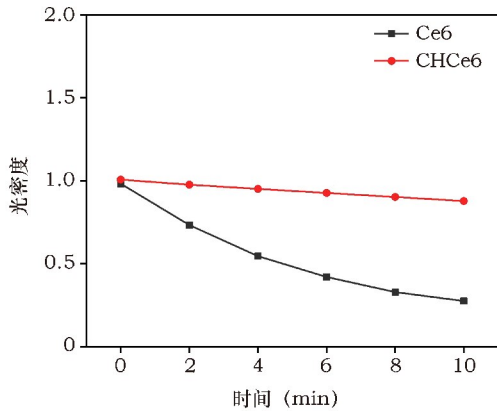


图3 Ce6 和 CHCe6 的光稳定性

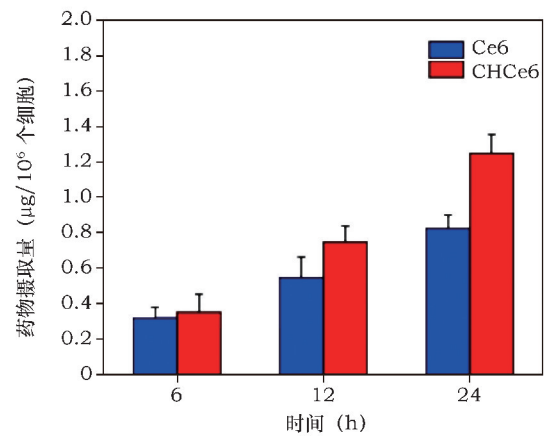


图4 Ce6 和 CHCe6 在 4T1 细胞中的摄取情况

2.5 细胞摄取 上述光物理性质和单线态氧产生能力测试结果表明,光敏剂 CHCe6 有望成为一种低功率光可激活的高性能光敏剂,并用于肿瘤高效光动力治疗。因此,我们在细胞水平对光敏剂 CHCe6 的生物效应和光动力活性进行测试。细胞摄取实验结果表明鼠源性三阴乳腺癌 4T1 细胞对于光敏剂 Ce6 和 CHCe6 的摄取表现出时间依赖性,随着时间的延长,细胞摄取量逐渐增加。此外,相较于光敏剂 Ce6,光敏剂 CHCe6 的细胞摄取量更高。这可能是由于光敏剂 CHCe6 具有较高的水溶性,并且组成中阳离子化合物胆碱有利于光敏剂 CHCe6 的细胞摄取。见图 4。

2.6 DHE 染色实验 为了探究光敏剂 CHCe6 在细胞内产生活性氧的情况,我们进行了 DHE 染色实验。实验结果显示,非光照条件下 CHCe6 组、Ce6 组和 PBS 组均未观测到明显的红色荧光,表明无活性氧物质生成。而光照条件下 CHCe6 组和 Ce6 组均存在红色荧光,并且相同实验条件下 CHCe6 组的

荧光强度高于 Ce6 组。上述结果表明,光照后光敏剂 Ce6 和 CHCe6 在细胞内均能有效产生活性氧物质,而光敏剂 CHCe6 的活性氧产生能力优于光敏剂 Ce6。这可能是由于光敏剂 CHCe6 不仅具有良好的水溶性和较高的细胞摄取量,其单线态氧量子产率也显著高于光敏剂 Ce6。见图 5。

2.7 AO 染色实验 为了探究光敏剂 CHCe6 产生的活性氧是否对细胞溶酶体结构产生影响,我们开展了 AO 染色实验。在溶酶体酸性环境中,弱碱性 AO 染料可与质子发生反应显红色荧光,而在中性环境中则呈现绿色荧光。实验结果显示,非光照条件下,CHCe6 组、Ce6 组和 PBS 组均呈现红色荧光和绿色荧光,表明细胞具有较为完整的亚细胞结构。而相较于 PBS 组,光照条件下 CHCe6 组和 Ce6 组的红色荧光消失且仅呈现绿色荧光。上述结果表明光照条件下,光敏剂 CHCe6 和 Ce6 产生的活性氧物质均能破坏溶酶体膜结构。这有利于光敏剂的胞质转运,从而提升光敏剂的细胞杀伤效果。见图 6。

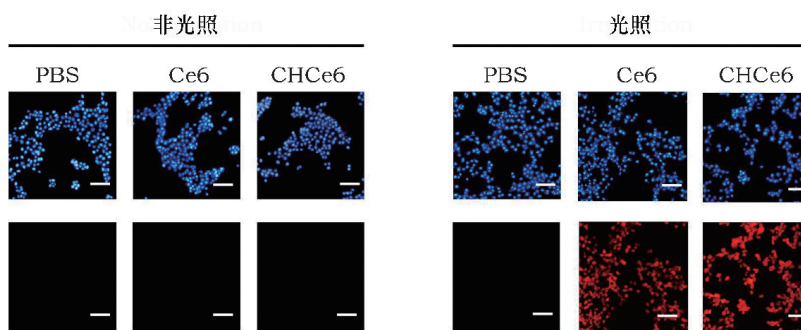


图5 光照和非光照条件下 Ce6 和 CHCe6 在 4T1 细胞内产生活性氧的情况 (Scale bar=100 μm)

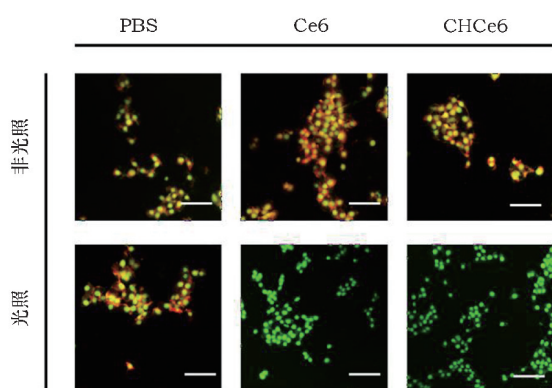


图6 光照或非光照条件下 Ce6 和 CHCe6 对 4T1 细胞的破膜效应考察 (Scale bar=100 μm)

2.8 细胞毒性实验 基于上述实验结果,我们进一步采用 MTT 法测试了光敏剂 Ce6 和 CHCe6 对鼠源性三阴乳腺癌 4T1 细胞的杀死能力。从图 7 的结果可知,非光照条件下,Ce6 组和 CHCe6 组均未表现出明显的细胞毒性,表明光敏剂 Ce6 和 CHCe6 对 4T1 细胞无暗毒性。而光照条件下(660 nm, 3.2 mW/cm<sup>2</sup>, 20 min),光敏剂 Ce6 和 CHCe6 均能有效抑制 4T1 细胞生长,其 IC<sub>50</sub> 值分别为 6.2 和 2.3 mg/L。上述实验结果表明,光敏剂 Ce6 和 CHCe6 均能被低功率 LED 灯激发产生单线态氧,并且光敏剂 CHCe6 具有更为优越的光动力活性,可在较低剂量时杀伤 4T1 细胞,具有较好的临床应用潜力。见图 7。

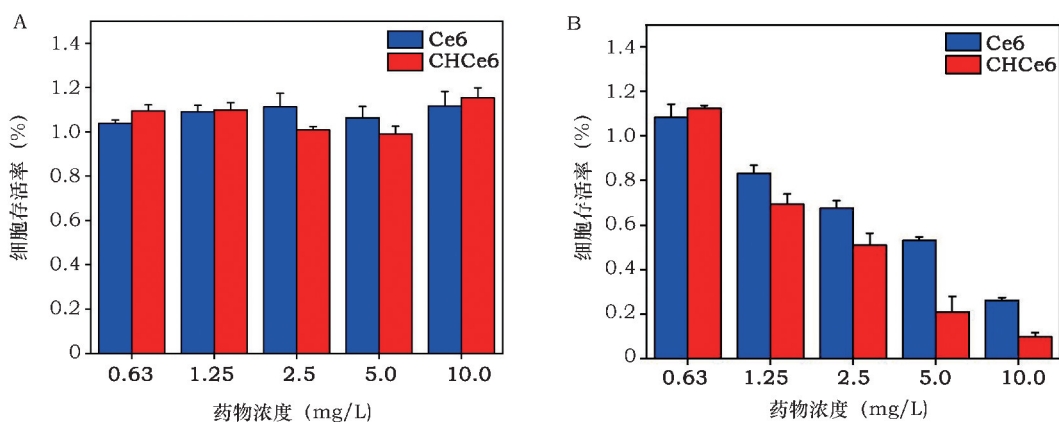


图7 非光照(A)和光照(B)条件下 Ce6 和 CHCe6 对 4T1 细胞存活率的影响

### 3 讨论

虽然 PDT 在临床肿瘤治疗中表现出诸多优势,但现阶段绝大多数光敏剂的水溶性较差且易聚集,从而导致光动力活性不佳,其临床应用受到极大限制。而目前用于改善光敏剂水溶性的方法主要是将其制备成纳米光敏剂,如利用聚乙二醇、生物大分子

或者其他高分子聚合物对光敏剂进行共价偶联或物理包载,以自组装形式得到纳米光敏剂<sup>[14-23]</sup>。但是由于合成条件复杂,聚合程度控制难,光敏剂载药量低等问题,纳米光敏剂在临床 PDT 应用仍存在较大难度<sup>[24]</sup>。

因此,本研究基于光敏剂 Ce6 高光动力活性的优势,利用胆碱与 Ce6 的超分子复合策略,制备得到

高水溶性光敏剂 CHCe6, 并且其单线态氧量子产率和光稳定性均得到有效提升。在低功率 LED 灯 (660 nm, 3.2 mW/cm<sup>2</sup>) 照射条件下, 光敏剂 CHCe6 可显著抑制鼠源性三阴乳腺癌 4T1 细胞生长, 具有较好的临床应用潜力。

综上所述, 本研究利用超分子复合策略成功得到高水溶性光敏剂 CHCe6, 有效改善光敏剂 Ce6 的水溶性, 在光物理性质和光动力活性得到显著提升, 为改善光敏剂的疏水性和光动力活性下降等问题提供了新思路, 为临床乳腺癌 PDT 提供了新策略。

#### 参考文献:

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.
- [3] Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the human development index (2008-2030): a population-based study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(8):790-801.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [5] Urruticoechea A, Alemany R, Balart J, et al. Recent advances in cancer therapy: an overview[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(1):3-10.
- [6] 程亮, 汪超, 刘庄. 功能纳米材料在肿瘤光学治疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(1):18-26.
- [7] Huang XH, Jain PK, El-Sayed IH, et al. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles[J]. Lasers Med Sci, 2008, 23(3):217-228.
- [8] Nyman ES, Hynninen PH. Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy[J]. J Photochem Photobiol B Biol, 2004, 73(1/2):1-28.
- [9] 万勃, 邓文婷. 光动力疗法的研究进展[J]. 广东化工, 2019, 46(7):124-127, 119.
- [10] Dobson J, deQueiroz GF, Golding JP. Photodynamic therapy and diagnosis: principles and comparative aspects[J]. Vet J, 2018, 233:8-18.
- [11] Zhen Z, Tang W, Guo C, et al. Ferritin nanocages to encapsulate and deliver photosensitizers for efficient photodynamic therapy against cancer[J]. ACS Nano, 2013, 7(8):6988-6996.
- [12] Li SY, Cheng H, Xie BR, et al. Cancer cell membrane camouflaged cascade bioreactor for cancer targeted starvation and photodynamic therapy[J]. ACS Nano, 2017, 11(7):7006-7018.
- [13] 傅乃武. 光敏剂研究进展[J]. 生理科学进展, 1992, 23(1):36-40.
- [14] Akhlyntina TV, Jans DA, Rosenkranz AA, et al. Nuclear targeting of Chlorin e6 enhances its photosensitizing activity[J]. J Biol Chem, 1997, 272(33):20328-20331.
- [15] Wei JP, Li JC, Sun D, et al. A novel theranostic nanoplatfrom based on Pd@ Pt-PEG-Ce6 for enhanced photodynamic therapy by modulating tumor hypoxia microenvironment [J/OL]. Adv Funct Mater, 2018, 28(17):1706310.
- [16] Liu P, Shi L, Zhang HY, et al. Study on progress of research on safety and efficacy of nano-sensitizer induced photodynamic therapy for skin cancer[J]. Chin J Laser Med Surg, 2018, 27(6):404-412.
- [17] Lin JF, Li J, Gopal A, et al. Synthesis of photo-excited Chlorin e6 conjugated silica nanoparticles for enhanced anti-bacterial efficiency to overcome methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. Chem Commun (Camb), 2019, 55(18):2656-2659.
- [18] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4):250-281.
- [19] Guo XH, Wang L, Wang SS, et al. Synergistic antiproliferative effect of chemo-phototherapy: synthesis and photodynamic activity evaluation of novel Chlorin e6-artesunate conjugates as antiproliferative agents[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(19):4548-4551.
- [20] Ryu JH, Jeong YI, Kim HY, et al. Enhanced photosensitizing and photodynamic treatment of colon cancer cells using methoxy poly(ethylene glycol)-conjugated Chlorin e6[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2018, 18(2):1131-1136.
- [21] 李晨露, 夏芳芳, 章阿敏, 等. 金纳米星负载二氢卟吩 e6 对肺癌 A549 细胞的光动力效应[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(4):394-400.
- [22] Sun JH, Zhang W, Zhang DY, et al. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles as efficient transporters of doxorubicin and chlorin e6 for chemo-photodynamic combinatorial cancer therapy[J]. J Biomater Appl, 2018, 32(9):1253-1264.
- [23] Ding F, Li HJ, Wang JX, et al. Chlorin e6-encapsulated polyphosphoester based nanocarriers with viscous flow core for effective treatment of pancreatic cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(33):18856-18865.
- [24] Tong R, Yala LD, Fan TM, et al. The formulation of aptamer-coated paclitaxel-poly lactide nanoconjugates and their targeting to cancer cells[J]. Biomaterials, 2010, 31(11):3043-3053.

收稿日期: 2022-09-07 修回日期: 2022-10-10

本文编辑: 王卿