

有机光敏剂结构与性能调控及其光诊疗应用^{*}

闫英红^a 梁平兆^a 邹杨^b 袁林^{*,a} 彭孝军^b
樊江莉^{*,b} 张晓兵^{*,a}

(^a 湖南大学化学化工学院 化学生物传感与计量学国家重点实验室 长沙 410082)

(^b 大连理工大学化工学院 精细化工国家重点实验室 智能材料化工前沿科学中心 辽宁大连 116024)

摘要 光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)作为一种新兴的高效治疗方式,具有毒性低、非侵入性和可控等优点,已被广泛用于增生性皮肤病和肿瘤等疾病治疗。然而,已开发的PDT光敏剂在实际生物应用中仍面临诸多挑战,如:肿瘤乏氧环境降低治疗效果,光敏剂靶向性差易造成对正常组织的损伤。为了解决上述问题,研究者们开发了许多有效改善有机光敏剂治疗效果的方法。在此,主要综述了有机光敏剂的结构与性能调控策略。此外,对有机光敏剂在抗肿瘤、抗菌治疗以及余辉成像中的应用进行了介绍。最后,对有机小分子光敏剂的设计策略进行了总结与展望,以期促进该领域的发展。

关键词 光敏剂; 有机染料; 光动力治疗; 诊疗; 成像

Structure and Properties Regulation of Organic Photosensitizers and Application in Photodiagnosis and Treatment^{*}

Yan, Yinghong^a Liang, Pingzhao^a Zou, Yang^b Yuan, Lin^{*,a}
Peng, Xiaojun^b Fan, Jiangli^{*,b} Zhang, Xiaobing^{*,a}

(^a State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082)

(^b State Key Laboratory of Fine Chemicals, Frontiers Science Center for Smart Materials Oriented Chemical Engineering, College of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024)

Abstract Photodynamic therapy (PDT), as an efficient treatment method, has the advantages of low toxicity, non-invasiveness and controllability, which has been widely used in the treatment of proliferative skin diseases and tumors. However, the reported PDT photosensitizers still face many challenges in practical biological applications, such as the efficacy of PDT is significantly reduced by the tumor hypoxic environment; the poor targeting of photosensitizers can easily cause damage to normal tissues. In order to solve the above problems, researchers have proposed many effective strategies to improve the therapeutic efficacy of organic photosensitizers. Herein, the structure and property regulation strategies of organic photosensitizers are reviewed. In addition, the practical applications of photosensitizers in antitumor, antibacterial therapy, and afterglow imaging are introduced. In the end, the design strategies of organic small molecule photosensitizers are summarized and prospected in order to promote the development of this field.

Keywords photosensitizers; organic dyes; photodynamic therapy; theranostics; imaging

1 引言

在过去几十年中,由于光动力疗法(Photodynamic Therapy, PDT)较其他治疗方式具有创伤性小、低毒性、不易引起耐药性等优点,在肿瘤、细菌感染等多种疾病治疗上发挥重要作用^[1-3]。一般来说,光动力疗法由光源、氧气和光敏剂三要素组成^[4]。其中,光敏剂是最主要的元素,在PDT过程中起决定性作用,光敏剂本身没有毒性,但在光和氧分子存在的情况下,它可以产生活性

氧(Reactive Oxygen Species, ROS),对核酸、细胞膜和细胞器等造成损伤,从而对病灶起到杀伤效果^[5-7]。根据光敏剂与氧气的作用机理的不同,PDT疗法可以分为两种类型^[8](I型和II型,图1)。对于I型PDT疗法,基态光敏剂(S₀)可以吸收光子,使电子跃迁至激发单重态(S₁),并通过系间窜越(ISC)跃迁到长寿命的激发三重态(T₁),将电子或质子转移到细胞内底物,形成阳离子或阴离子自由基,随后与分子氧(O₂)反应生成具有细胞毒性的

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: lyuan@hnu.edu.cn; fanjl@dlut.edu.cn; xbzhang@hnu.edu.cn

Received May 20, 2023; published July 17, 2023.

Project supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (No. 22234003).

^{*} 庆祝《化学学报》创刊90周年。

项目受国家自然科学基金重点项目(No. 22234003)资助。

ROS, 如超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)、羟基自由基($\cdot OH$)和过氧化氢(H_2O_2)等, 以此来杀死癌细胞或起到抗菌、抗病毒的作用^[9-11]. 对于 II 型 PDT 疗法, 处于激发三重态(T_1)的电子与周围环境中的 O_2 发生能量转移, 生成单线态氧(1O_2)作为细胞杀伤的效应分子^[12]. 其中, I 型光敏剂可通过电子或质子转移生成 ROS, 减轻 PDT 过程对 O_2 的依赖, 而 II 型光动力疗法则是完全依赖氧气的. 然而, 肿瘤环境处于极度缺氧状态, 而 I 型和 II 型机制均需依赖氧气作为底物生成 ROS, 这严重影响了光敏剂对肿瘤细胞的杀伤作用^[13-15]. 因此, 除 I 型和 II 型机制外, 有研究者提出第三种不依赖于 ROS 实现治疗的光敏作用机制^[16](III 型光敏剂, 图 1). 在这种机制中, 光敏剂本身对细胞内蛋白质、核酸和其他生物大分子具有特定的靶向性. 只有当光敏剂与生物靶标结合后, 才能使肿瘤细胞消融^[17]. 此过程不依赖 O_2 , 在肿瘤缺氧条件下依旧可以杀死癌细胞, 但是只有与生物靶标结合后才表现光敏效果的光敏剂极为罕见, 因此目前关于 III 型机制的光敏剂的报道依旧很少.

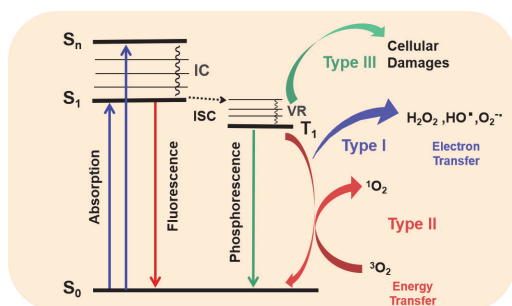


图 1 I 型、II 型和 III 型 PDT 机制的示意图

Figure 1 Schematic illustration of type I, type II, and type III PDT mechanisms

虽然 PDT 疗法凭借几大优势逐渐引起了研究者的兴趣, 但是目前传统的 PDT 依旧面临着几个主要的挑战, 阻碍了其临床推广应用, 例如(1)肿瘤微环境极度的缺氧环境使其光动力治疗效果较差^[18-19]; (2)部分光敏剂波长较短、组织穿透深度不足, 使其只能进行浅表的治疗, 不利于深层的病灶治疗^[20]; (3)光敏剂有限的靶向性和选择性使得无法准确定位治疗区域, 造成正常组织的损伤^[21].

针对传统光敏剂在应用过程中存在的挑战, 研究者们提出了很多策略来应对这些问题, 例如, (1)引入重原子或构建聚集诱导发光型光敏剂来解决其光敏效果差的问题; (2)开发非氧依赖的光敏剂降低缺氧环境带来的影响; (3)构建长波长光敏剂, 或通过双光子激发, 增加其组织穿透深度; (4)在光敏剂结构上引入靶向基团, 利用其与肿瘤细胞表面的受体结合来增加光敏剂的选择性. 或设计激活型光敏剂, 使其在肿瘤中被特异性激活实现精准治疗. 虽然已经有文献介绍了小分子光敏剂的分子设计以及基于纳米方式改善 PDT 效果, 然而从有机光敏剂的结构与性能调控方面总结有机光敏剂的研究

进展还没有查阅到. 在这篇综述中, 我们从 PDT 治疗机制及 PDT 疗法存在的问题入手, 总结了通过分子结构调控来改善有机小分子光敏剂性能的策略; 综述了小分子光敏剂在肿瘤治疗、抗菌抗病毒治疗以及诊断成像中的应用进展(图 2); 最后探讨了该领域存在的问题, 并对其发展前景进行了展望.

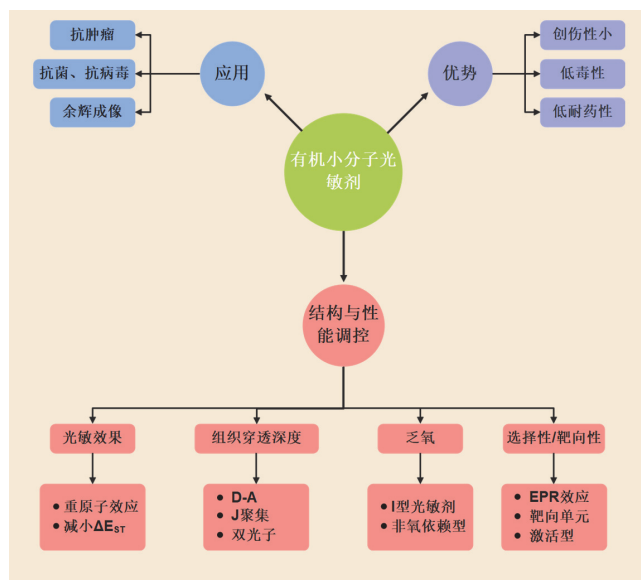


图 2 有机光敏剂结构与性能调控及其光诊疗应用概括图

Figure 2 Summary of structure and property regulation of organic photosensitizers and their application in light diagnosis and treatment

2 高效有机小分子光敏剂设计策略

2.1 增强光敏效果

ROS 产率是光敏效果优劣的重要表征数据. 有机光敏剂提高 ROS 产率的关键在于提高光敏分子从 S_1 态至 T_1 态的系间窜越效率. 促进系间窜越的策略主要集中在两个方面: (1)通过重原子的引入来增强光敏剂的自旋-轨道耦合作用(Spin-Orbit Coupling, SOC); (2)降低光敏剂分子 S_1 态至 T_1 态之间的能级差(ΔE_{ST}).

2.1.1 重原子诱导的强自旋轨道耦合(SOC)

众所周知, 引入重原子是增强光敏效率的重要策略. 重原子能够增强 SOC, 同时也可以减弱荧光, 提高发色团的 T_1 态寿命. 从而促进 ISC 效率, 提高光敏剂的 ROS 产率, 这被称为“重原子效应”^[22-23]. 董晓臣等^[24]为了探究重原子对光动力效果的影响, 合成了不同卤素取代的氟硼二吡咯(BODIPY)衍生物 **1**~**2**. 当 BODIPY 中的吡咯氢原子被卤素原子(Br 或 I)取代时, 可以观察到 1O_2 产率的显著增加. **1** (31%)和 **2** (73%)的 1O_2 量子产率分别约为 BODIPY (0.8%)的 38 倍或 91 倍(图 3). 李昌华等^[25]用硒原子取代染料母体中的氧原子, 将 D- π -A 型荧光团转化为有效的光敏剂 **3**~**5**, 同时在染料母体上引入重原子 I/Br 时, 1O_2 产率明显增加: **5** (19.6%)>**4** (14.2%)>**3** (3.8%). 巢晖团队^[26]制备了一种锌(II)配合物并将其作为 PDT 的光敏剂(**6**~**9**), 其具有长的 T_1 态寿

命和高效的 $^1\text{O}_2$ 生成能力. 在 2, 6 位引入 I 原子取代, 由于重原子效应, 与其他报道的同类锌(II)配合物相比, 该配合物波长发生轻微的红移. 配合物 **7** 和 **8** 在 500 nm 光源照射下表现出更高的 $^1\text{O}_2$ 产率及更强的细胞光毒性 ($\text{IC}_{50}=4.3\sim 13.4\ \mu\text{mol/L}$).

为了验证不同重原子对光敏效果的影响, 黄辉的团队^[27]合成了三个基于硫属元素(S, Se, Te)取代的 D-A 型聚合物 **10**~**12**. 该策略通过调节分子内电荷转移特性和重原子效应, 以提高 ISC 效率来增强其光敏能力. 研究人员采用商用 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 指示剂(DHR123 与 XTT)探究了三种化合物的光敏能力, 结果表明 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 产率随着重原子效应的增强而提高: 即 **10**<**11**<**12**. 为了验证引入 Se 原子对光敏效果的增强作用, 彭孝军课题组^[28]设计合成了系列半花菁衍生物 FUC-N (**13**), FUC-S (**14**), FUCP-I (**15**)和 FUC-Se (**16**), 密度泛函理论计算表明化合物 **13**~**16** 的 SOC 值分别为 0.05, 0.05, 0.26 和 0.35, 但化合物 **16** 的 $^1\text{O}_2$ 产率为 **15** 的 14.8 倍、**14** 的 23.6 倍、**13** 的 61.8 倍. SOC 值和 $^1\text{O}_2$ 产率均表明 **16** 的光敏效果更好. 这是因为母体内部 Se 相比在母体外围的 I 具有更好的

PDT 促进效果. 郭子建的课题组^[29]通过单原子替换策略设计了一系列 NIR 半花菁染料 **17**~**19**, 以吡啶菁绿(ICG)为参考, 计算出 **17**~**19** 的 $^1\text{O}_2$ 量子产率分别为 0.9%, 2.5%和 14.8%, Se 原子的引入大幅度增强了花菁染料的 SOC, 提高了 S_1 态到 T_1 态的系间窜越速率, $^1\text{O}_2$ 的生成能力增加了 15 倍以上(图 3).

虽然重原子的引入增强了 SOC, 但重原子固有的暗毒性也在很大程度上限制了它们在生物系统中的广泛应用^[30-31].

2.1.2 自旋-轨道电荷转移系间窜越(SOCT-ISC)

该系列光敏剂有两个关键结构特征: (1)电子供体(D)和受体(A, 通常是发色团)紧密相连; (2) D-A 相互正交(图 4a). 在光激发下, 这种光敏剂吸收一个光子, 跃迁到 S_1 状态 $^1[\text{A}^*\text{-D}]$, 然后通过光诱导电子转移(PET)发生快速电荷分离(CS), 形成高极性 CS 状态 $^1[\text{A}^-\text{-D}^+]$, 产生的 CS 状态随后经过电荷重组(CR), 通过 SOCT-ISC 直接填充到 T_1 状态 $^3[\text{A}^*\text{-D}]$, 在这个过程中, 促进了 S_1 态至 T_1 态的系间窜越^[32](图 4a). 同时, 基于 SOCT-ISC

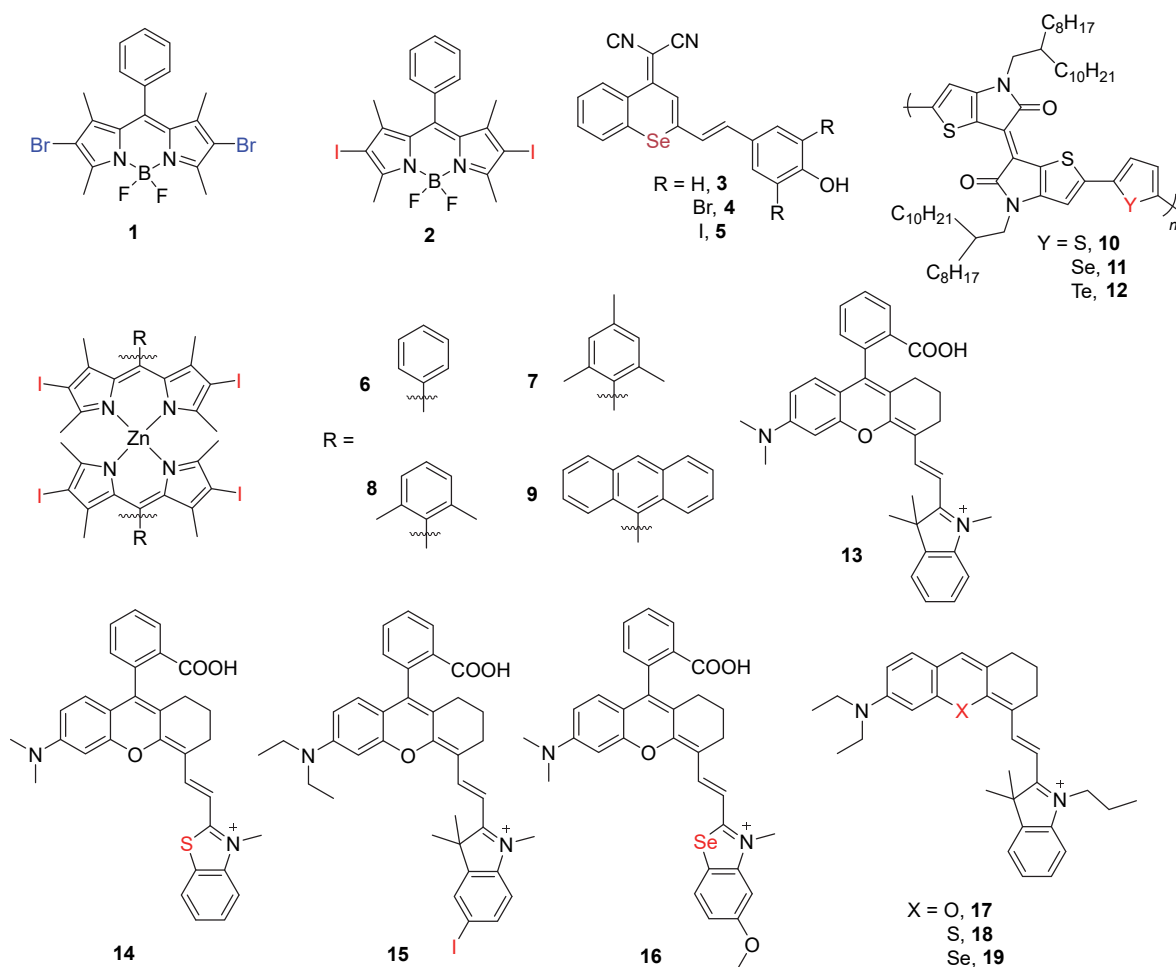


图 3 基于重原子引入策略的光敏剂 **1**~**19**

Figure 3 Photosensitizers **1**~**19** based on heavy atom introduction strategy

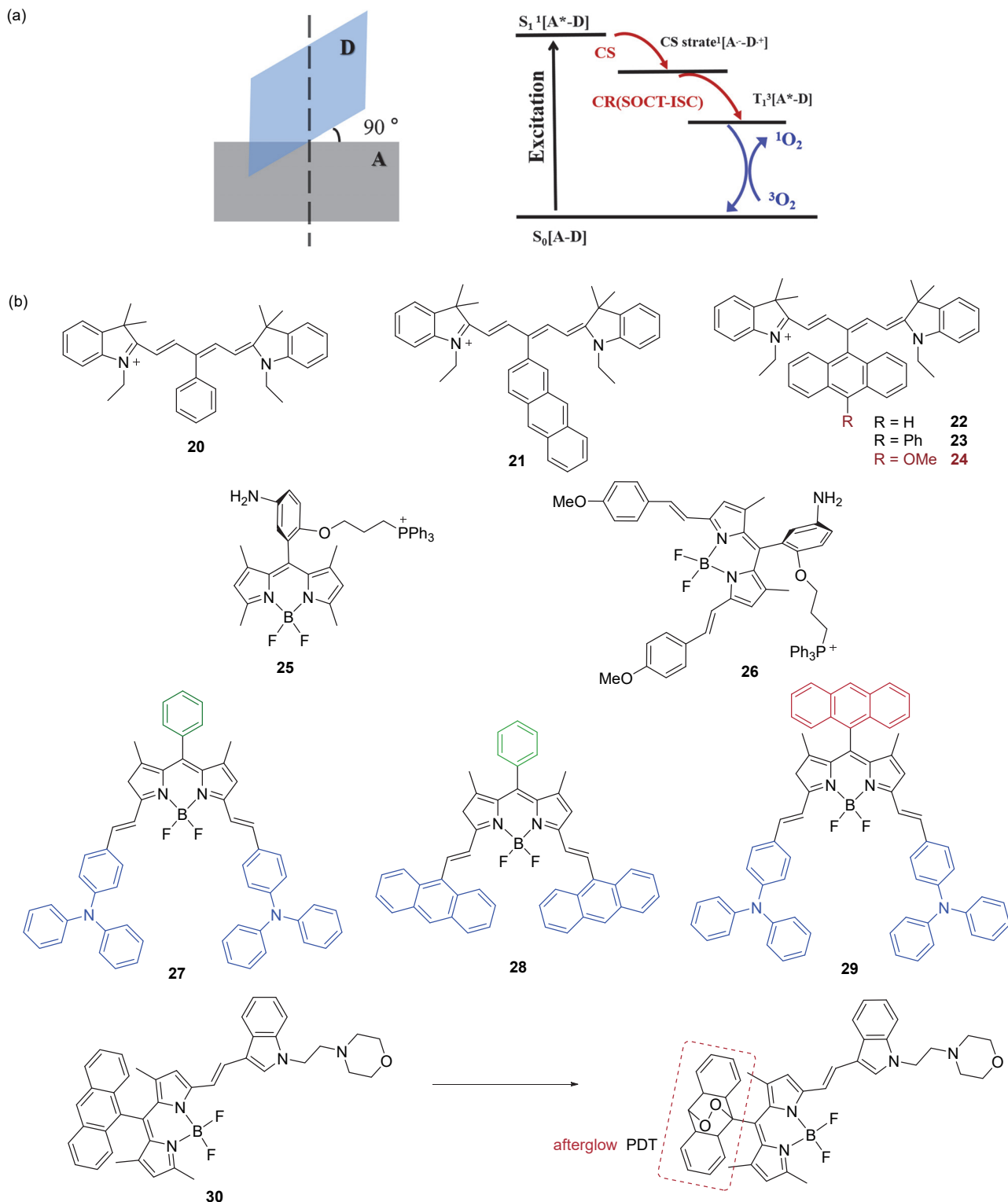


图4 (a) SOCT-ISC 的机制示意图. (b) 基于 SOCT-ISC 机制的光敏剂 **20**~**30**

Figure 4 (a) Schematic illustration of SOCT-ISC mechanism. (b) Photosensitizers **20**~**30** based on the SOCT-ISC mechanism

的光敏剂通常具有较长的 T_1 态寿命, 因此即使在缺氧环境下, 也能更有效地与环境氧反应产生 1O_2 或其他 ROS^[33].

例如, 樊江莉等^[34]在 Cy5 的中位上引入取代基苯和萘, 构建了系列无重原子的近红外光敏剂 **20**~**24**(图

4b). 其中, 甲氧基萘取代的 Cy5 衍生物 **24** 表现出最高的 1O_2 产率(11.2%, 以 ICG 为参比)以及最长的 T_1 态寿命(91.32 μ s). 与参照物 Cy5 中的 ΔE_{ST} (1.513 eV)相比, 随着中位取代基的供电子能力增加, 化合物 **20**~**24** 的 ΔE_{ST} 逐渐变窄, 其中化合物 **24** 的 ΔE_{ST} 只有 0.384 eV. 由

于 **24** 的 T_1 态寿命延长, 在缺氧条件下也能有效地产生 1O_2 , 增强了对实体肿瘤的光治疗能力, 抑制癌细胞转移. 郭炜课题组^[35]开发了一种基于 SOCT-ISC 机制的光敏剂 **25/26** (图 4b), 该光敏剂以 BODIPY 作为电子受体(A), 烷氧苯胺作为供体(D). 用 1,3-二苯基异苯并呋喃 (DPBF) 检测, 计算结果表明 **25/26** 分别具有 108 μ s/81 μ s 的长 T_1 态寿命和 0.51/0.46 的高 1O_2 产率, 由于 T_1 态寿命较长, **25/26** 在缺氧环境下也表现出较高的 1O_2 生成效率(0.47/0.40).

据报道, 蒽衍生物可作为直接能量转移诱导的 1O_2 生成的可靠化学来源^[36]. 它们可以发生环逆转反应, 形成稳定的内过氧化物中间体, 蒽内过氧化物衍生物被认为是一种具有可控的载氧能力的新型材料^[37], 它可以通过热分解产生 1O_2 , 并且几乎没有副反应. 在光照射下, 蒽基团与 1O_2 会发生反应生成内过氧化物. 而在辐照终止后, 内过氧化物会经历热循环逆转产生 1O_2 , 并再生蒽基团, 从而实现 1O_2 循环产生, 增强 PDT 效果^[38].

陈小元等^[39]合成了三种 BODIPY 染料 **27~29** (图 4b), 并证明蒽醌功能化的 BODIPY (**29**) 是一种高效的无重原子光敏剂, 可以对 1O_2 进行可逆捕获和释放. 在二氯甲烷中, 与标准物质亚甲基蓝相比, **29** 的 1O_2 产率为 60%, 而 **28** 为 8.3%, **27** 为 1.2%, 作者将这种现象归因于 SOCT-ISC. 同时, 由于蒽的引入, 实现了 1O_2 的循环产生, 大大提高了 PDT 效率. 赵广久等^[40]对 BODIPY 进行了多种化学修饰, 设计并合成了一种新型的无重原子光敏剂 **30** (图 4b), 密度泛函理论也验证了其正交构型. 在光激发下, 可以通过 SOCT-ISC 更高效地跃迁到 T_1 态, 其中蒽基团不仅可以增强光敏剂的 T_1 态寿命, 而且还可以循环产生 1O_2 . 以亚甲基蓝(MB)作为对照参考方法, 得到 **30** 的 1O_2 产率为 0.62.

2.1.3 自由基引起的系间窜越(REISC)

近年来, 2,2,6,6-四甲基哌啶环氧基(TEMPO)已被证明是一种稳定的自由基, 并且被广泛应用于增强 ISC 效率, 从而增强 1O_2 产率^[41-42]. 赵建章等^[43]选择 BODIPY 作为荧光团, TEMPO 作为自由基, 将这两个单元通过点击反应连接起来, 合成了光敏剂 **31** 和 **32** (图 5). 研究表明, 若连接体较短时, 电子在三重态激发态与自由基之间的自旋-自旋相互作用就会很强, ISC 的效率会更高, 用 DPBF 检测它们的 1O_2 产率分别为 14% 和 56%. 这也是第一个设计具有自由基引起的系间窜越(REISC)效应的无重原子光敏剂的例子. 在这之后, 他们还将 TEMPO 引入蒽酰亚胺中制备了近红外光敏剂 **33**^[44]. 与未引入 TEMPO 相比, **33** 的荧光要弱得多(3%). 相反, 它的 1O_2 产率为 50%, 而对照组只有 2%. 宋锋玲等^[45]开发了一种水溶性近红外花菁染料 **34**, 获得了较高的 1O_2 产率和较低的细胞暗毒性. 在 Cy7 的母核中位引入 TEMPO. 由于自由基取代基引入, 分子具有较大的斯托克斯位移(≈ 100 nm), 并且有效地增强了系间窜越效率, 从而获得了长寿命的激发态. 以 MB 为参比, **34** 的 1O_2 产率为 0.2, 而 Cy7 的 1O_2 产率仅有 0.006. 此外, 彭孝军等^[46]还报道了一种自由基 TEMPO 修饰的半花菁光敏剂 **35** (图 5), 该分子在引入 TEMPO 自由基后, 1O_2 产率提高了 20 倍以上. 同时, **35** 可以在线粒体中有效积累, 产生 ROS 改变细胞内线粒体膜电位, 诱导细胞凋亡.

2.1.4 调控供吸电子能力

除了以上几种已被详细阐明的机制, 还有许多其他方法通过降低分子 ΔE_{ST} 来增强光敏效果. 田钰鹏等人以苯胺为供体, 三吡啶为受体基团制备了一系列 D-A 型光敏剂 **36~40**^[47] (图 6a). 通过对受体部分进行 N-甲基

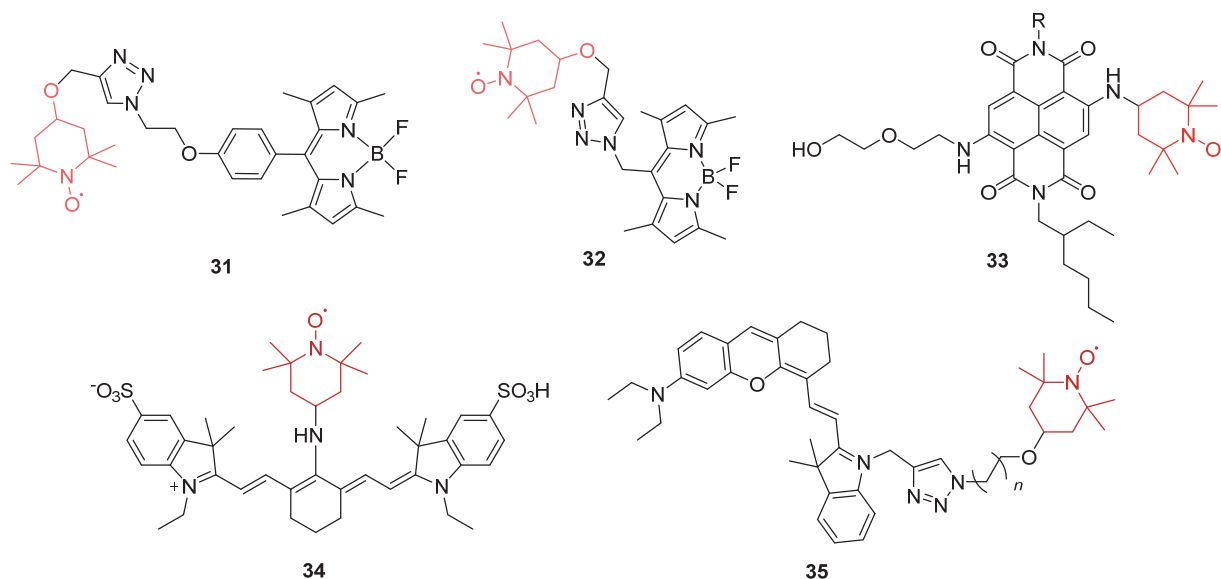


图 5 基于 REISC 机制的光敏剂 **31~35**

Figure 5 Photosensitizers **31~35** based on REISC mechanism

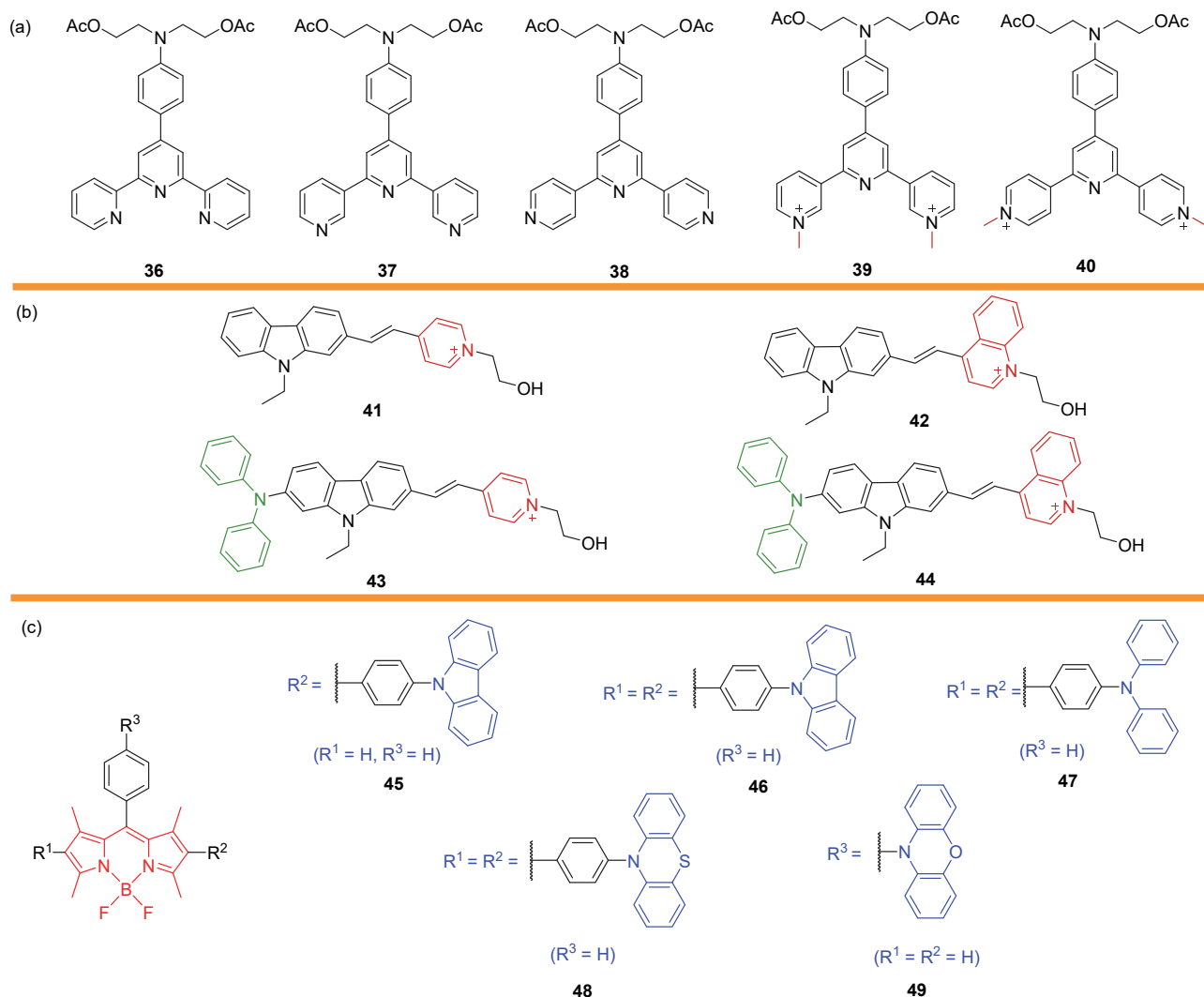


图6 (a) D-A 型光敏剂 36~40. (b) 引入不同供-受体的 AIE 光敏剂 41~44. (c) 基于 BODIPY 骨架的光敏剂 45~49

Figure 6 (a) D-A type photosensitizers 36~40. (b) AIE photosensitizers 41~44 containing different donor-receptors. (c) Photosensitizers 45~49 based on BODIPY skeleton

化修饰, 增强吸电子能力, 可以有效地降低分子的 ΔE_{ST} , 从而提高 1O_2 产率, *N*-甲基化的光敏剂 39 和 40 增强了供吸电子能力, ΔE_{ST} 分别为 0.736 和 0.752 eV, 而未甲基化的 36~37 的 ΔE_{ST} 分别为 2.492, 2.211 和 1.083 eV, 以 MB 为参比, 纳米包裹后的 39 与 40 的 1O_2 产率可达 0.401 和 0.355. 唐本忠等报道了一系列通过调控 D-A 强度来减小 ΔE_{ST} 值的聚集诱导发光(AIE)光敏剂 41~44(图 6b), 带正电荷的吡啶和喹啉部分作为电子受体, 吡啶与二苯氨基作为电子供体^[48]. 从 41 到 44, 吸收和发射波长逐渐发生红移, 分子内电荷转移效应(ICT)逐渐增加, 44 的 ΔE_{ST} 最小, 这是由于强的供体-受体效应导致的, 1O_2 产率分别比 41, 42 和 43 高 7.6 倍、2.4 倍和 2.1 倍. Yoon 等^[49]合成了一系列基于 BODIPY 骨架的 D-A/D-A-D 型光敏剂 45~49(图 6c), 引入不同的供电子基, 通过苯基桥与电子受体 BODIPY 结合, 调整其结构来改变 ICT 能力, 减小 ΔE_{ST} . 经计算 48 和 49 的最高已占分子轨道(HOMO)和最低空分子轨道(LUMO)分布分

离良好, 这对于获得较小的 ΔE_{ST} 至关重要, 值得注意的是, 与 DPA(二苯胺)和 Cz(咔唑)相比, PXZ(吩噻嗪)和 PTZ(吩噻嗪)是更富电子的供体, 能够显著提升分子内的 ICT 过程. 随着供电子能力的增加, 45 到 49 的 ΔE_{ST} 值从 1.31 到 0.44 eV 逐渐下降, 从没有 1O_2 产生逐渐增加至 1O_2 产率为 0.68.

2.1.5 聚合增强光敏效应

共轭聚合物是含有 π -共轭骨架的大分子, 其特殊的结构使每个能带上都具有许多能级^[50], 而相对较宽的能带可以降低整体的 ΔE_{ST} 值, 有利于光敏剂从 S_1 态到 T_1 态的系间窜越, 从而具有更高的 1O_2 产生能力^[51]. 其中, 除了从 S_1 到 T_1 的原始 ISC 过程外, 也可能发生其他一些从 S_1 态到不同 T 态的 ISC 过程, 因为它们具有相似的能级^[52](图 7a). 因此, 当小分子聚合成共轭聚合物能够提高光敏性能, 用于更有效的治疗.

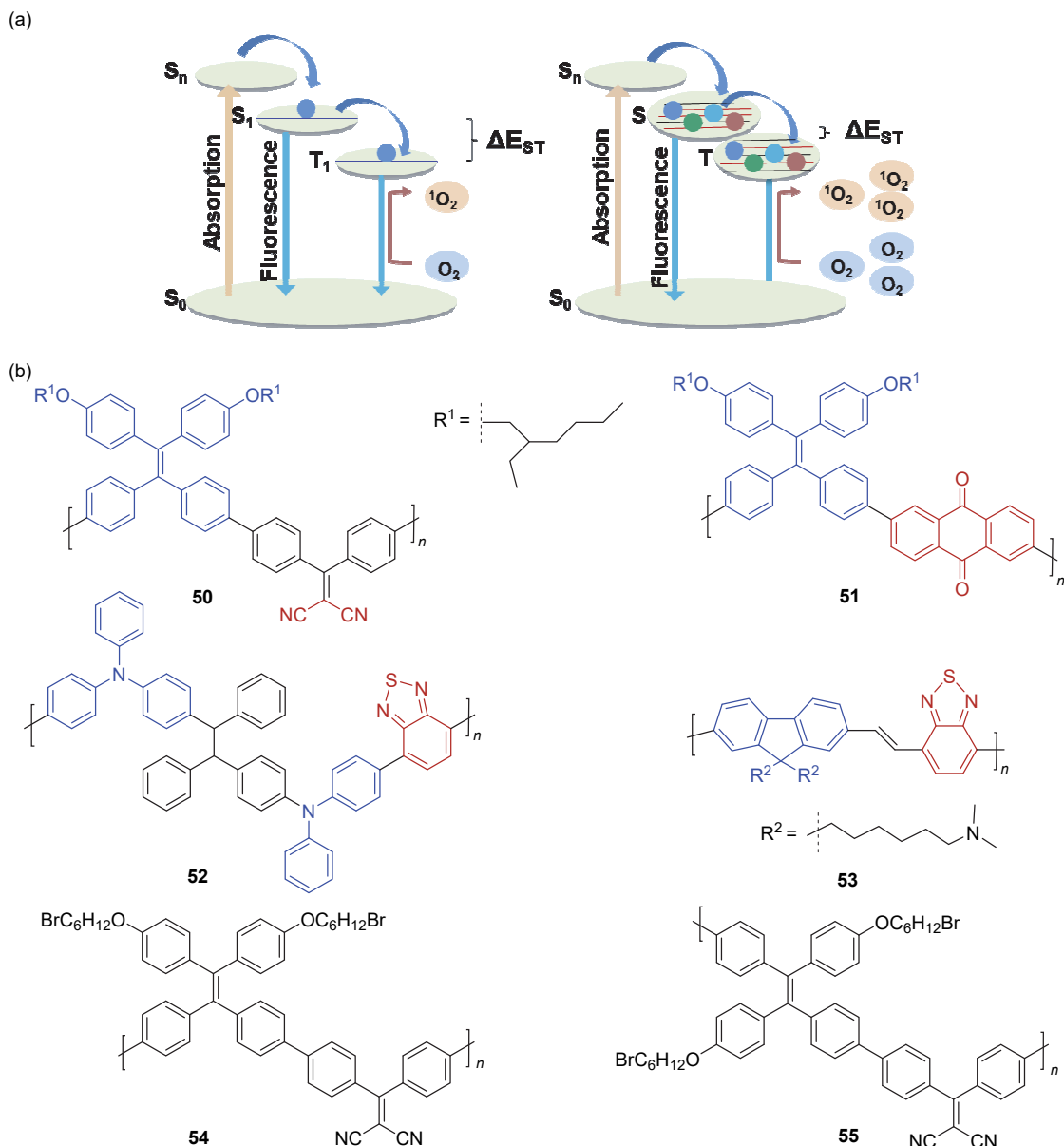


图7 (a)聚合增强光敏效应的机制图。(b)聚合物光敏剂 50~55

Figure 7 (a) Mechanism diagram of polymerization enhancing photosensitivity effect. (b) Polymer photosensitizers 50~55

为增强光敏剂的光敏效果, 刘斌等^[53]采用小分子聚合策略合成了一系列光敏剂聚合物 50~53(图 7b)。当小分子共轭聚合后, 1O_2 的产率最高可以提升 5.07 倍, 最低也可以提升 1.73 倍。密度泛函理论模拟结果表明, 光敏剂 T_1 态与 S_1 态之间的能级差 ΔE_{ST} 随着聚合度的增加而逐渐缩小, 这使得 S_1 态可以有更多可行的途径跃迁到 T_1 态, 从而提高其 1O_2 产率。此外, 与对应小分子光敏剂相比, 这 4 个共轭聚合物光敏剂的最大吸收波长均发生红移, 且摩尔吸光系数也都有所增加。在另一项研究中, 他们^[54]将小分子 AIE 光敏剂 TPEDC 共聚合成聚合物光敏剂 54 和 55(图 7b), 随后利用二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG)包裹制备成水溶性较好的纳米颗粒。在激光照射下, 与单体对比, 纳米包裹

的 54 和 55 的 ROS 产生能力都大幅增强, 其中 55 的 ROS 产率可达到单体的 5.48 倍。

2.2 提高组织穿透深度

目前被广泛使用的光敏剂包括 MB, Ce6 以及一些短波长光敏剂。这些光敏剂虽然具有较高的 ROS 产率, 但它们的最大吸收波长大部分集中在可见光及红光区域(<700 nm)。然而, 由于生物组织的光吸收和散射作用, 激发波长小于 700 nm 的光在组织内穿透深度有限, 一般只能进行浅表治疗^[55]。NIR-I 区(700~1000 nm)已经被证实是一个具有深层组织穿透潜能的疾病诊疗窗口, 激发了广大研究者对该领域的兴趣。

2.2.1 调整供吸电子结构

通过调整供吸电子(D-A)结构使波长红移到 NIR 窗口是常用的延长光敏剂波长的策略. 增强D-A的推拉电子能力, 会使光敏剂分子的 HOMO/LUMO 能级间隙变小, 增强分子内电荷转移(ICT)程度, 会导致光敏剂的吸收或发射波长红移^[56].

李振声等^[57]通过引入氰基和苯基降低染料分子的 LUMO/HOMO 能隙, 合成了一系列 D- π -A 型光敏剂 **56**~**58**(图 8). 实验结果表明, 与母体化合物 **56** 相比 ($\lambda_{\text{abs}}=640$ nm), 引入吸电子氰基的化合物 **57** 的吸收波长红移至 700 nm, 而同时引入氰基和苯基的化合物 **58** 的吸收波长再次红移至 802 nm. 其中, 化合物 **58** 表现出优异的 $^1\text{O}_2$ 产率, 是商用 NIR 光敏剂 ICG 的 1.5 倍. 此外, 唐本忠等人通过在化合物 **59** ($\lambda_{\text{abs}}=682$ nm) 的分子骨架两端引入二苯胺, 合成吸收波长红移至 704 nm 的 AIE 光敏剂 **60**. **60** 同时具有 NIR-II 荧光发射、I 型光动力治疗(PDT)和光热治疗(PTT)等特性, 使其在体内达到更好的成像与治疗效果^[58].

2.2.2 J 聚集策略

当单体分子错位平行堆叠后, 形成 J-聚集体, 其能级间隙将相较于单体减小, 进而导致吸收波长红移. 彭孝军等利用 J-聚集策略构建了光敏剂 **61**, 在生理环境中, **61** 可以在负电荷的控制下与 RNA 作用发生组装形成 J-聚集体, 使光敏剂波长发生红移, ROS 产率提高(图 9a), 同时可通过 EPR 效应靶向肿瘤^[59]. 该光敏剂的吸收波长可以从 630 nm(游离态)红移至 700 nm (J-聚集体), $^1\text{O}_2$ 产率也有明显增强. 通过反离子工程可以实现超分子 J 聚集, 李忠安等^[60]设计合成了第一个基于三氰基呋喃(TCF)端基的阴离子花菁光敏剂 **62**(图 9a). 在花菁上引入可被用为线粒体靶向剂的十二烷基(三苯基)膦阳离子(Pc), 并将其作为阴离子 TCF 基花菁染料的反离

子, 在水溶液中通过反离子工程可以实现超分子 J 聚集, 发射波长由 650 nm 红移至 720 nm. 研究结果表明, 纳米颗粒中的 J 聚集体不仅能使发射波长显著红移, 改善光稳定性, 还可以通过负电荷表面提升与血液蛋白的结合实现肿瘤富集. 同时其 $^1\text{O}_2$ 产率比非聚集态提高 5 倍, 为增强光敏性能提供了有效的策略.

2.2.3 双光子激发(2PE)

通常光动力治疗窗口在 600~900 nm 之间, 且单光子 PDT 一般在 850 nm 以上会受到限制. 双光子激发是一种连续吸收两个光子的能量达到激发态的方法, 能够显著延伸激发波长^[61-62]. 因此, 双光子激发 PDT 是增加组织穿透深度的有效方式, 短波吸收的光敏剂可以同时吸收两个光子从而被激发产生 ROS, 即短波吸收的光敏剂可用 NIR-I/NIR-II 的光激发, 可明显提高在肿瘤组织中的穿透深度^[63]. 总之, 组织穿透深度深、减少光损伤和低组织自身荧光是使用双光子激发治疗剂的主要优点.

李盛亮等^[64]提出了一种新型双光子激发光敏剂设计思路. 该工作基于热活化延迟荧光(TADF)分子, 通过引入不同的供体(D)片段设计了两个 TADF 分子: **63** 和 **64**(图 9b). 由于 **63** 和 **64** 的吸收峰位于可见光区, 为增强组织穿透深度, 使用双光子光源作为激发光源. 将其进行纳米包裹, 用细胞活死染色剂 PI(碘化丙啶)/AM(钙黄绿素)染色检测治疗效果, 在双光子激光照射前, 纳米包裹的这两种分子处理的 HeLa 细胞均不能导致细胞死亡, 而在双光子激光照射下, 细胞显示明显死亡. 与 **64** NPs 相比, **63** NPs 表现出更有效的细胞毒性, 说明在双光子照射下 **63** NPs 可以产生更多的 $^1\text{O}_2$, 最终杀死癌细胞. 此外, 刘斌等^[65]设计合成了一种长波长双光子激发的 AIE 光敏剂 **65**(图 9b, 9c). 该分子以 TQ 作为强电子受体, 其分子内的强电子转移有助于增强双光子吸

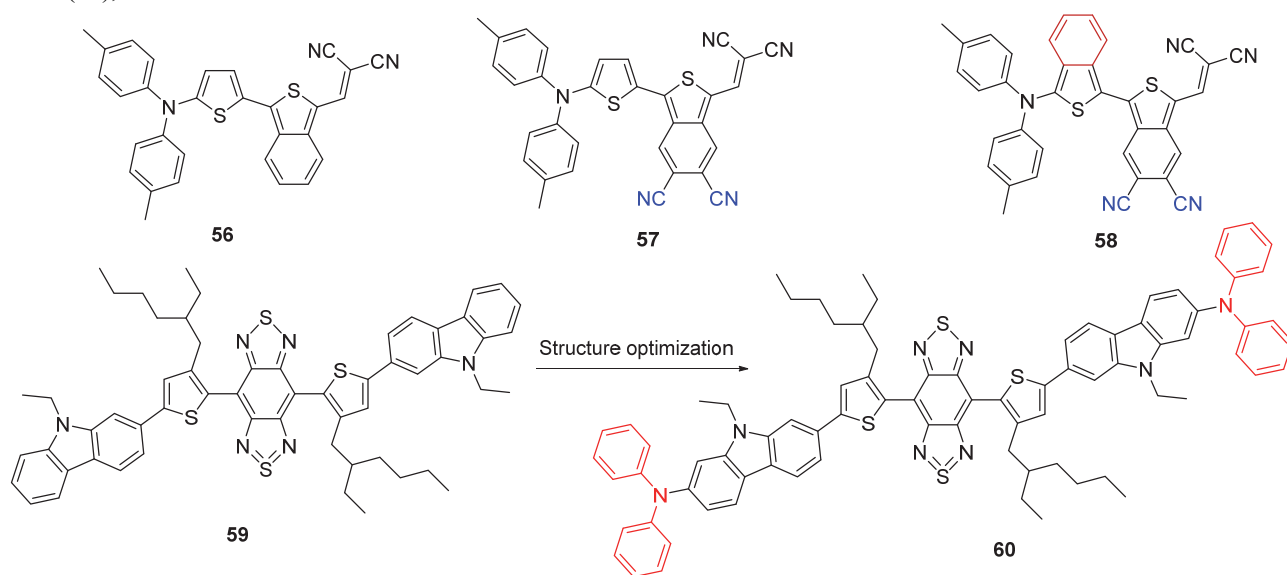


图 8 引入不同供受体的光敏剂 **56**~**60**

Figure 8 Photosensitizers **56**~**60** containing different donor-receptors

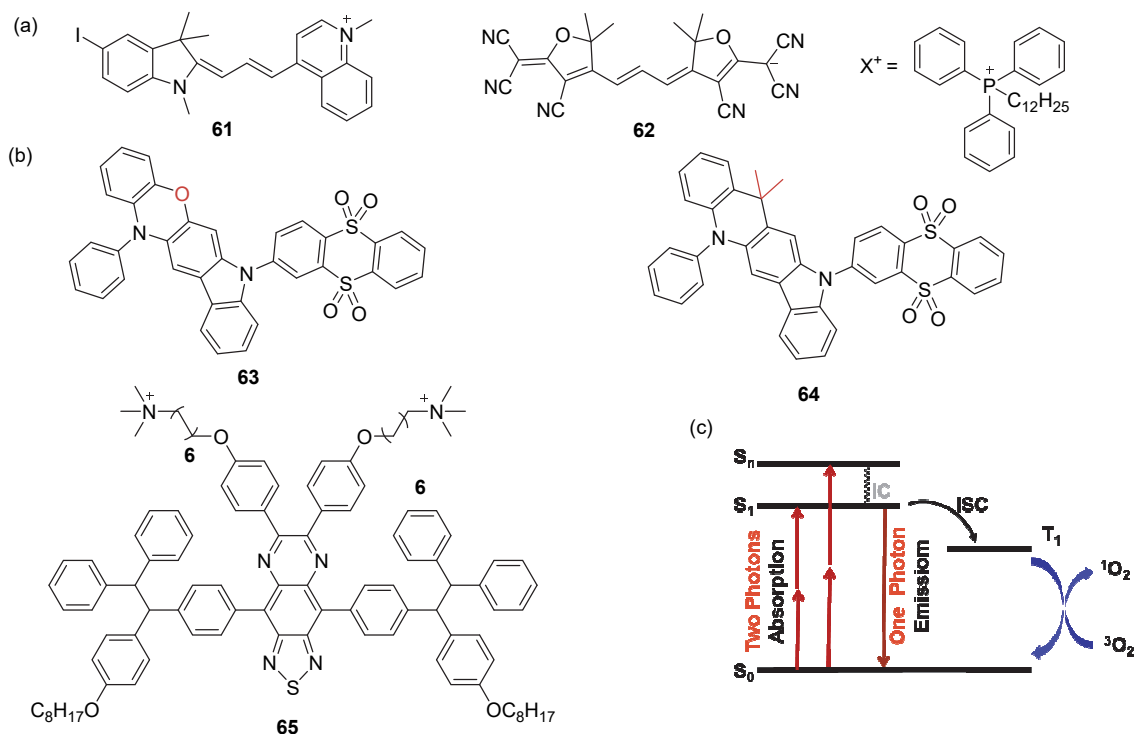


图9 (a) J聚集红移波长的光敏剂61~62. (b)双光子激发的光敏剂63~65. (c)双光子激发示意图

Figure 9 (a) Photosensitizers 61~62 whose wavelength is redshifted due to J aggregation. (b) Photosensitizers 63~65 using two photon excitation. (c) Schematic diagram of two-photon excitation

收. 在 NIR-II 脉冲激光(1200 nm)激发下, **65** 的光敏效率可达到商业化光敏剂 Ce6 的 7 倍. 之后, 作者在激光和细胞之间放置了一片新鲜的猪肉组织模拟深层组织, 比较了 **65** 在 NIR-I 区与 NIR-II 区激发下的 PDT 能力. 在相同的激光照射条件下, 与 NIR-II 激发相比, NIR-I 激发的 PDT 诱导的细胞死亡显著下降. 这一结果表明, 双光子激发是一种有望实现深层组织治疗的有效策略.

2.3 提高乏氧环境光敏效果

到目前为止, 大多数光敏剂通过 II 型过程产生 1O_2 用于治疗. 然而, 实体肿瘤的缺氧微环境及 II 型 PDT 过程中快速的氧气消耗和血管损伤进一步加剧了其缺氧程度, 严重降低了 II 型光敏剂在 PDT 过程中的治疗效果^[18,66-67]. 因此, 乏氧也是 PDT 在临床转化中的主要瓶颈. 据报道, I 型光敏剂可以通过避免 PDT 中直接和快速消耗氧气来降低氧依赖性^[68], 也有部分不依赖氧的光敏剂逐渐被开发, 从而来解决肿瘤乏氧问题.

2.3.1 I 型光敏剂开发

纳米复合材料产生 $O_2^{\cdot-}$ 是研究最多的策略之一, 然而, 纳米复合材料较差的生物降解性和药代动力学复杂性增加了广泛临床转化工作的限制^[69]. 有机小分子相对于纳米材料有明显优势, 彭孝军等^[70]开发了一种 NIR 光触发 $O_2^{\cdot-}$ 发生器 **66**(图 10a), 用于体内肿瘤的选择性消融. 实验表明, 即使在严重乏氧的条件下, **66** 依旧可以进行 I 型 PDT 过程生成大量 $O_2^{\cdot-}$, $O_2^{\cdot-}$ 随后通过超氧化物歧化酶诱导的级联反应转化为 $\cdot OH$. 这些自由基的

协同作用会对溶酶体造成损伤, 并使癌细胞逐渐发生凋亡. 体外共培养模型显示, 由于生物素基团的引入增加了光敏剂的靶向性, **66** 在癌细胞中的摄取量是正常细胞的 87 倍, 为特异性治疗提供了条件. 此外, 他们还提出了一种 PDT 节能器(PDOE)策略^[71], 将光敏剂分子与临床药物他莫昔芬(TAM)共价连接, 构建了小分子光敏剂 **67**(图 10a), 其中 TAM 能够扰乱细胞能量代谢过程, 影响线粒体呼吸电子传递链, 大大减缓了细胞 O_2 消耗率, 缓解了肿瘤环境的缺氧程度, 即使在严重的缺氧微环境下, 仍可以保留许多内源性 O_2 , 以支持随后的 $O_2^{\cdot-}$ 生成, 启动低 O_2 依赖的 I 型 PDT, 生成的 $O_2^{\cdot-}$ 在细胞内超氧化物歧化酶作用下触发氧循环级联反应, 进而显著降低光敏剂对氧气的高依赖性.

以 BODIPY 为母体, 杨清正等^[72]报道了一类可专一产生 $O_2^{\cdot-}$ 的 I 型光敏剂. 通过巧妙设计合成了 α , β 位连接的二聚体 **68** 和三聚体 **69**(图 10a), 在光照下能够通过 I 型机制专一地生成 $O_2^{\cdot-}$ 而不产生 1O_2 . 该类光敏剂的 S_1 和 T_1 间的能级差较小, 有利于系间窜跃到达 T_1 态, 并且 T_1 - S_0 跃迁的能量(1.05 eV)略低于产生 1O_2 所需的能量(1.12 eV), 抑制了 II 型过程的发生. 细胞实验表明, 在常氧(21% O_2)和乏氧(2% O_2)条件下, 该类光敏剂都可以有效生成 $O_2^{\cdot-}$, 杀死肿瘤细胞, 并进一步通过活体实验证实了其具有优异的抑瘤效果. 此外, 他们还提出了一种通过主客体作用增强电子转移的超分子策略^[73], 将碘取代 BODIPY 衍生物(G)作为客体分子, 富电子的

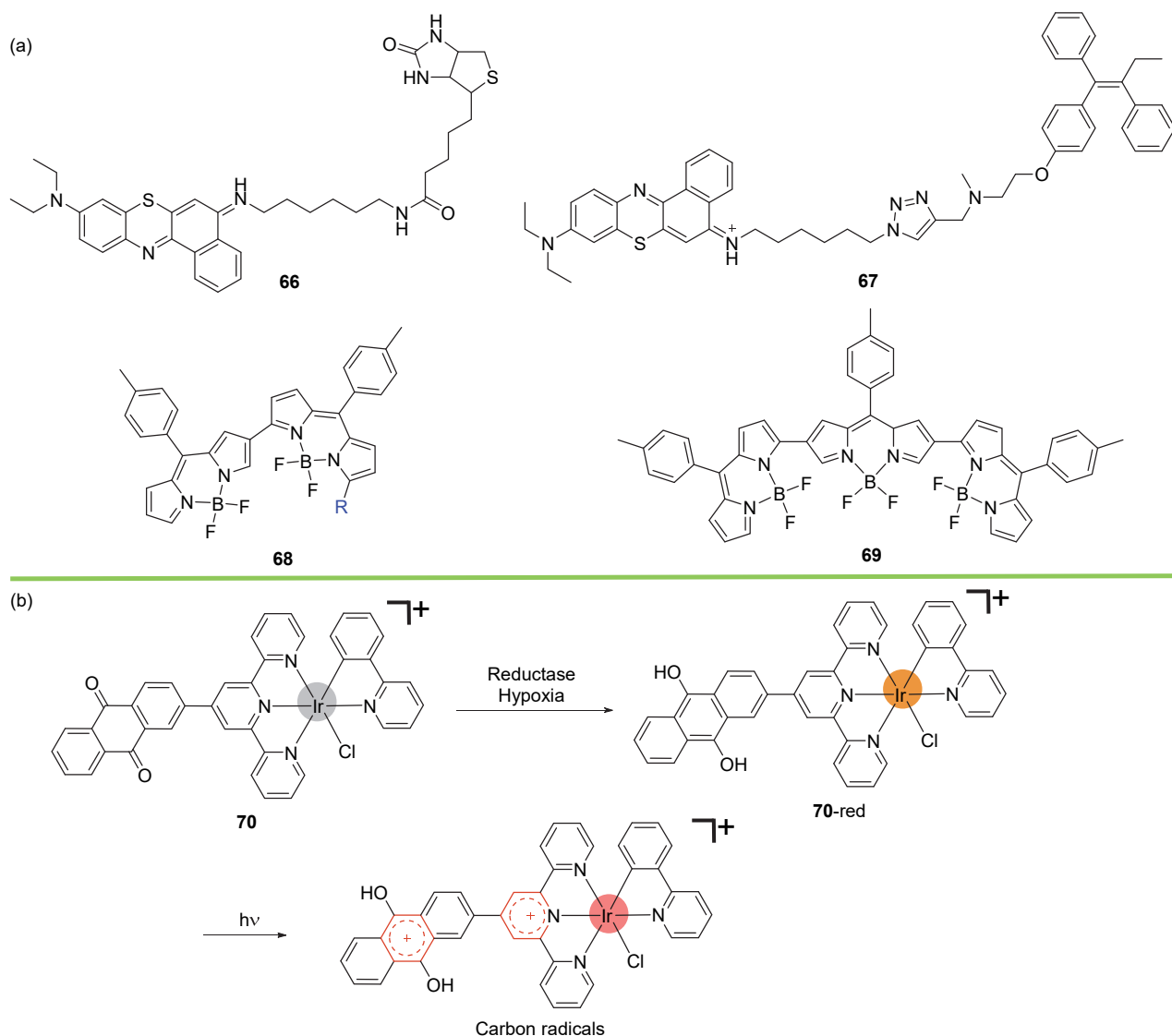


图 10 (a) I 型光敏剂 66~69. (b) 光敏剂 70 产生碳自由基的机制

Figure 10 (a) Type I photosensitizers 66~69. (b) The production mechanism of carbon free radicals of photosensitizer 70

双柱[5]芳烃(BP5A)作为大环主体和电子给体,制备了超分子聚合物光敏剂(G),利用主客体作用有效地将生成单线态氧的 II 型光敏剂转变为生成超氧阴离子自由基的 I 型光敏剂.在课题组前期研究的基础上,杨清正等^[74]还合成了基于 BODIPY 的 II 型光敏剂和三类电子受体分子,通过四重氢键作用将光敏剂与电子受体共组装形成超分子共聚物,促进光敏剂到电子受体的光诱导电子转移,进一步将电子转移到分子氧生成超氧自由基,使传统的 II 型光敏剂转变为 I 型光敏剂,即使在肿瘤缺氧环境下也表现出优异的 PDT 性能.

宋锋玲等^[75]提出将光敏剂作为“电子泵”促进 I 型光动力效果的策略. TADF 型光敏剂在 T_1 态下的还原电势足够高,可以从底物牛血清蛋白(BSA)中获得电子.同时,在 S_0 态下的还原电势很低,可以将电子转移到 O_2 中形成 $O_2^{\cdot-}$.同时,BSA 的富电子氨基酸结构可以作为光敏剂的“电子库”,光敏剂可以连续的将电子转移给

O_2 ,有利于电荷转移过程,促进 $O_2^{\cdot-}$ 的生成.将 BSA 与光敏剂结合成纳米粒子 PS@BSA,既可以利用 BSA 的靶向特性使其在肿瘤部位富集,又可以在肿瘤缺氧环境下增强 I 型光敏效果.

2.3.2 非氧依赖型光敏剂

虽然 I 型光敏剂可以缓解肿瘤缺氧状态,但在 I 型 PDT 过程中, O_2 仍然是不可或缺的.开发出在无氧条件下也能产生 ROS 的非氧依赖型敏化剂,可从根本上解决 PDT 的氧气依赖问题.

巢晖等^[76]报道了一种铱(III)蒽醌复合物 70 作为线粒体定位的碳自由基引发剂.在 PDT 过程中,除了 ROS 外,碳自由基也具有高度的反应性,可以在没有氧气的情况下产生.70 的蒽醌基团在常氧条件下不被还原,但在缺氧条件下可以通过还原酶转化为双光子发射特性的蒽二醇(70-red).在光照后,70 通过产生碳自由基和线粒体膜电位损失来引发细胞死亡,实现了成像和治疗的

双重功能(图 10b). **70** 也是第一个基于金属配合物的氧独立双光子 PDT 光敏剂.

杨清正课题组^[77]报道了一例可通过光氧化水产生羟基自由基($\cdot\text{OH}$)的完全不依赖氧气的超分子光动力治疗敏化剂. 该光敏剂以 3,5 位苄取代的 BODIPY 衍生物作为电子给体(D), 茈二酰亚胺衍生物为电子受体(A), 通过四重氢键相互作用组装而成(图 11). 在光照下, 该光敏剂发生光诱导电子转移, D 将电子转移到 A 生成自由基离子对 $\text{D}^{+\cdot}$ 和 $\text{A}^{\cdot-}$, 随后 $\text{D}^{+\cdot}$ 直接氧化水生成高细胞毒性的 $\cdot\text{OH}$, 水作为组织中最丰富的物质取代 O_2 成为 PDT 过程中的氧源. $\text{A}^{\cdot-}$ 可以将电子转移到细胞内丰富的丙酮酸实现催化循环, 从而实现了无氧气参与的光动力治疗过程. 即使在严重乏氧(2% O_2)环境中, 该光敏剂仍可以有效杀灭肿瘤细胞, 在小鼠模型中也表现出优异的抗肿瘤效果.

2.4 增强选择性

目前使用的光敏药物在恶性组织和健康组织之间的选择性较低, 因此, 科研人员致力于开发可以增强肿瘤定位和控制 ROS 的生成的光敏剂, 以提高治疗疗效和减少副作用. 光敏剂的靶向递送和特异性激活可以大大提高光动力治疗的治疗效果. 为了增强肿瘤的定位, 光敏剂通常与肿瘤靶向配体结合, 如抗体、多肽、适配体和叶酸等^[78-80].

2.4.1 提高肿瘤靶向能力

为了提高光敏剂的治疗效率, 避免对健康组织严重的副作用, 将抗癌药物被动或主动地靶向递送到肿瘤部位是一种有效的方法. 肿瘤组织的特殊结构导致的 EPR

效应, 使得一定尺寸的物质(>10 nm)可以被动靶向到肿瘤并且实现在肿瘤部位的长时间滞留^[81]. 近年来, 有很多研究者通过对光敏剂进行修饰使其可以通过 EPR 效应实现肿瘤靶向, 提高 PDT 效率, 减小对正常组织的损伤. 彭孝军等^[59]提出了一种光敏剂 J 聚集的方法, 赋予了光敏剂肿瘤靶向能力. 其设计合成的 IDMQ (**61**)会在肿瘤微环境中负电荷控制下形成响应型 J 聚集. 当静脉注射较高浓度的 IDMQ (400 $\mu\text{mol/L}$)时, 在血液中组装成 J 聚集, 通过 EPR 效应富集到肿瘤部位, 并且表现出在肿瘤中有效的积累和长时间的滞留, 形成 J 聚集体的 IDMQ 通过激光照射也表现出较好的 PDT 效果.

除了利用 EPR 效应实现光敏剂的被动靶向之外, 通过将肿瘤靶向单元引入光敏剂也是提高光敏剂靶向能力的一种方式. 许多癌细胞系过表达叶酸受体(FRs), 相反, FRs 在正常细胞上的表达非常低^[82]. 因此, 吴风收等^[83]设计并合成了一种新的铂卟啉-叶酸偶联物 **71**, 作为一种有效的肿瘤靶向 PDT 光敏剂. 靶向分子叶酸(FA)与铂卟啉复合物结合, 以提高光敏剂的肿瘤靶向效率(图 12a). 将 **71** 与 FRs 过表达细胞系(HeLa 细胞)和 FRs 低表达细胞系(A549 细胞)在相同条件下孵育, HeLa 细胞在与 **71** 孵育 4 h 后显示出强烈的红色荧光信号. 相比之下, 在 A549 细胞中只能观察到非常微弱的红色荧光信号, 这表明 **71** 可以通过 FRs 介导的内吞作用特异性地靶向过表达 FR 的癌细胞. Ng 等^[84]报道了一种新的双受体介导的生物正交激活方法, 以增强光动力作用的肿瘤特异性. 该策略包含一个生物素化的四嗪取代的 BODIPY(四嗪取代导致 BODIPY 光敏性猝灭)和一个表

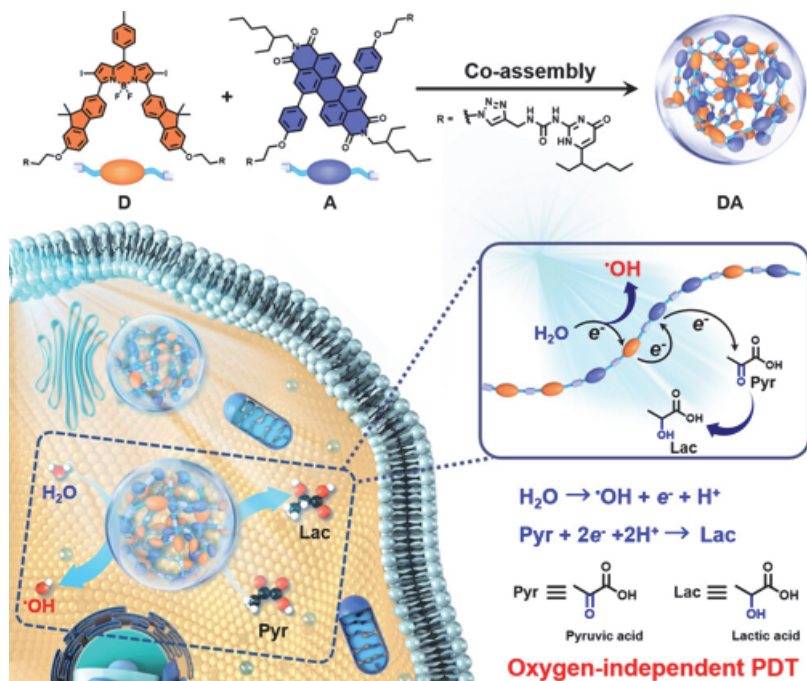


图 11 非氧依赖型光敏剂通过光氧化水产生羟基自由基的原理图

Figure 11 Schematic diagram of hydroxyl radical produced by oxygen independent photosensitizer through photooxidation of water

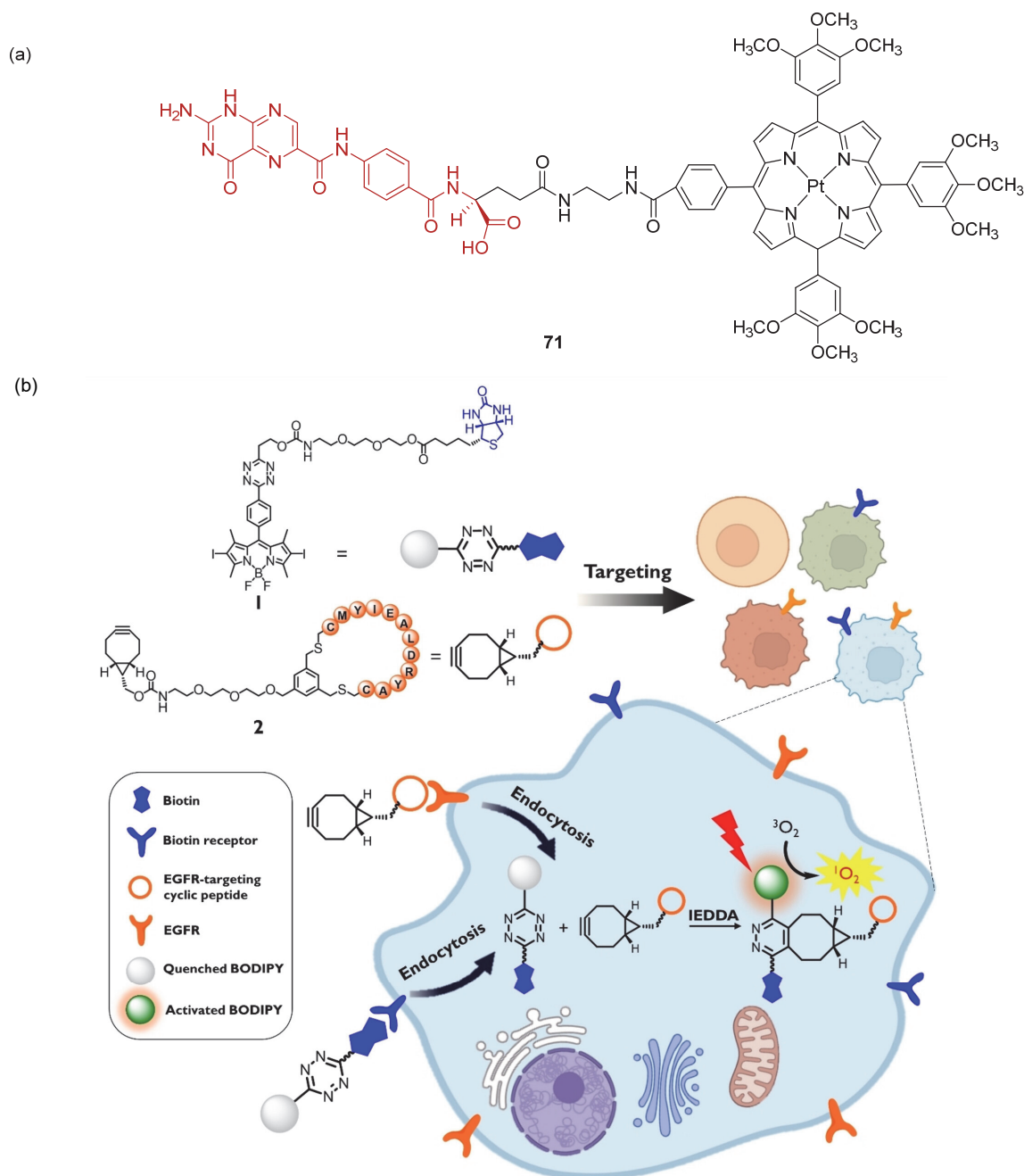


图 12 (a)引入靶向基团 FA 的光敏剂 71. (b)基于双受体介导的生物正交激活方法增强光敏剂的选择性

Figure 12 (a) Photosensitizer 71 introducing targeting group FA. (b) Enhancing the selectivity of photosensitizers using a dual receptor mediated biological orthogonal activation method

皮生长因子受体结合的环状靶向肽(EGFR)^[85]结合,这两种化合物可以选择性地与在癌细胞膜上过表达的生物素受体和 EGFR 结合(图 12b)。只有对于这两种受体过表达的细胞,这两种成分才能优先内化,经历快速的生物正交反应,通过形成相应的环加合物来破坏四噻唑单元,这导致 BODIPY 荧光发射和 ROS 生成的恢复。该项研究通过将两个靶向配体引入两个不同的生物正交单元,并通过生物正交偶联激活光敏单元,这种方法显示了对光动力活性的两级控制,可以极大地提高治疗的特异性与选择性。

2.4.2 激活型光敏剂

到目前为止,已经开发出大量基于不同荧光团的光敏剂,但它们普遍缺乏选择性和肿瘤靶向性。此外,由于常见的光敏剂在传递过程中总是“Always-On”型,即使在正常组织中,光照射也可以产生 ROS,对正常组织造成损伤。与之相比,利用肿瘤微环境标志物构建的“Off-On”型光敏剂使光敏剂能区分正常组织和病变组织,减少对邻近正常组织的非特异性损伤^[86]。此类光敏剂能够在特定条件下激活,恢复其光敏能力,可以最大限度地提高对病灶部位的治疗效率,同时尽量减少对正

常组织的副作用^[2]. 在肿瘤细胞中, 谷胱甘肽的浓度与耐药性有关, 且明显高于正常细胞^[87]. 因此, 这一特征有助于增强癌症治疗选择性. 刘斌等^[88]设计了一种可激活的光敏前药 **72**(图 13), 该分子通过二硫键将 AIE 光敏剂和药物 MMC 连接在一起, 用于成像引导的化疗及光动力治疗. 在肿瘤部位注射该光敏前药后, 在谷胱甘肽作用下, 化疗药物 MMC 与光敏剂在水溶液中同时释放. 光敏部分显示出强烈的红光发射(660 nm)和高 ROS 产率. 肿瘤组织的微环境呈微酸性, 细胞外 pH 值低于正常组织^[89], 因此, 光敏剂在酸性条件下应该有较强的荧光和 $^1\text{O}_2$ 生成, 但在中性条件下活性较低. Siegwart 等^[90]设计了一种 pH 激活的 BODIPY 类光敏剂 **73**(图 13). 二乙胺基苯基的加入实现了 pH 可控活性. 在正常生理 pH 下 PET 过程得以进行, 荧光与光敏性被猝灭, 而在酸性 pH 下二乙胺基质子化, 猝灭过程被抑制, $^1\text{O}_2$ 的释放被“激活”, 且 pH 激活的 **73** 只在肿瘤部位被点亮. 由于肿瘤环境氧化还原失衡, 肿瘤环境的 ROS 过表达. 张希等^[91]设计了一种基于 BODIPY 的可激活型光敏剂 **74**(图 13), 它能够在在肿瘤环境中被 ROS 激活. 首先, 引入苯基硼酸酯对光敏剂 BODIPY-2I 进行修饰构建激活型光敏剂 **74**. 由于 PET 猝灭效应, 使光敏剂的 $^1\text{O}_2$ 的生成效率较低, 在 ROS 存在下苯硼酸酯基团被氧化水解, 光敏剂的 PDT 能力恢复. 因此, 一旦暴露于肿瘤环

境过表达的 ROS 中, **74** 可以被重新激活并转化为 BODIPY-2I, 其产生高效的 $^1\text{O}_2$, 从而在光照射下杀死癌细胞. 研究发现, 许多癌细胞系在其细胞膜中过表达谷氨酰转肽酶(GGT). 樊江莉等^[92]将肿瘤细胞中过表达的 GGT 作为生物标志物, 以具有良好溶解度和生物相容性的 NIR 染料 Cy-NH₂ 为母核, 以 GGT 的特异性识别部分(L-谷氨酸)作为识别位点, 设计合成了可激活光敏剂 **75**(图 13). 光敏剂 **75** 的荧光由于苯胺的酰化抑制了分子内电荷转移(ICT)效应而被猝灭, 同时 $^1\text{O}_2$ 生成受到抑制, 但在肿瘤环境 GGT 存在下可将其特异性水解为 Cy-NH₂, 在激光照射下荧光恢复, $^1\text{O}_2$ 生成显著增加.

浦侃裔等^[93]报道了一种近红外荧光(NIRF)双锁定可激活光敏剂 **76**, 用于体内成像和自动调节的 PDT-PTT 癌症治疗(图 13). 该探针选择癌症过表达的 GGT 和硝基还原酶 NTR^[94], 作为激活 NIR 荧光信号和调节治疗方式的生物标志物. **76** 最初是荧光和光敏性猝灭的, 治疗过程中可以被肿瘤外围过表达的 GGT 裂解, 生成有 PDT 活性的光敏剂. 随后, 在 NTR 过表达的高缺氧肿瘤核心, 由于硝基被还原为氨基发生了自消除反应, PDT 光敏剂转换为 PTT 光敏剂. 该设计将可激活的实时成像与肿瘤特异性的 PDT-PTT 治疗相结合, 为精确、高效的光敏治疗提供了有效策略.

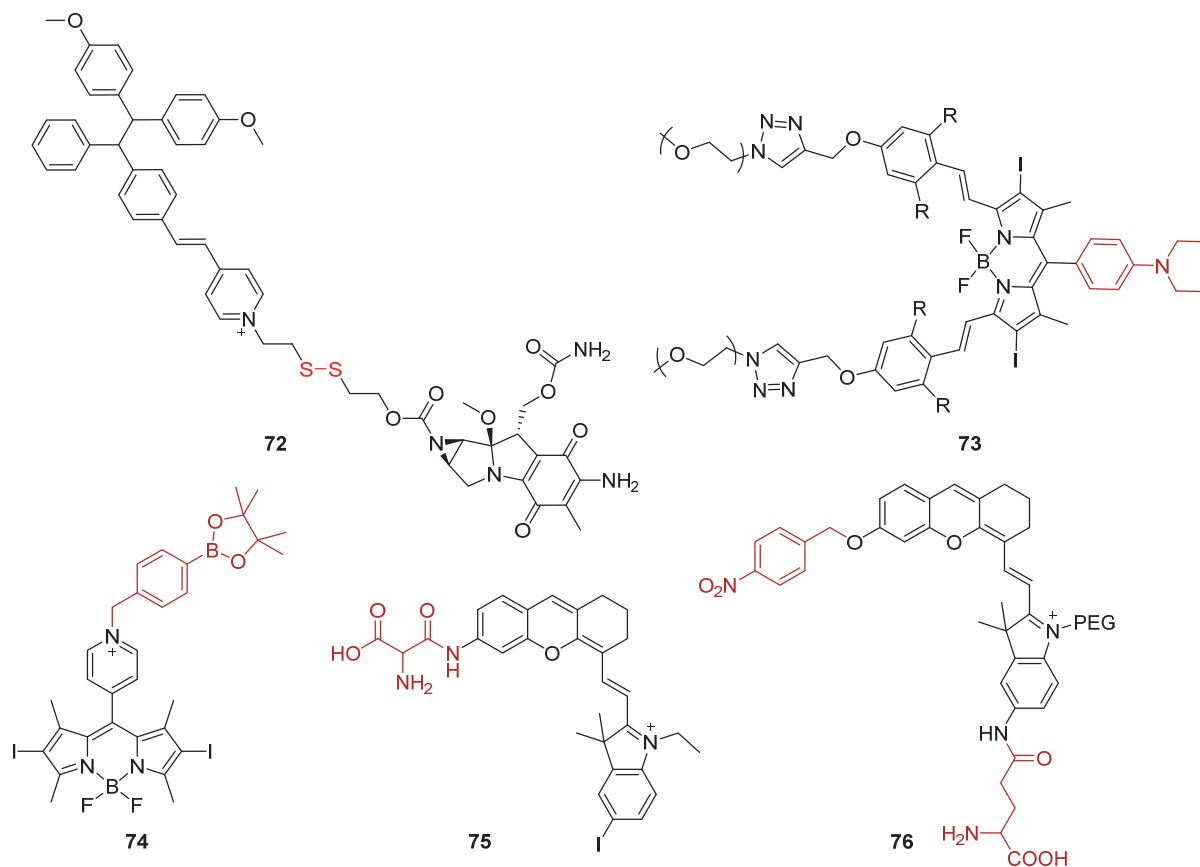


图 13 可激活光敏剂 **72**~**76**

Figure 13 Activatable photosensitizers **72**~**76**

为了进一步增强肿瘤特异性, 已经开发了许多双靶标激活型光敏剂, 该光敏剂只能在两种响应物同时存在下才能释放. Lo 等^[95]设计了一种“双锁”光敏剂 PMB, 该化合物包含一个 DSB DP 的光敏剂和一个猝灭剂 BHQ-3 部分, DSB DP 与 BHQ-3 由于发生共振能量转移过程导致光敏猝灭, 它们通过由两个肽段组成的环肽连接. PMB 只能由基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和组织蛋白酶 B (Cathepsin B) 顺序激活, 在与癌细胞外过表达的 MMP-2 相互作用后, 然后进行内吞作用, 并进一步与溶酶体中过量产生的 Cathepsin B 相互作用后, 这两个肽段被裂解以完全分离这两种成分. 因此, 游离的光敏剂 DSB DP 单元被激活, 并能在光照射下恢复其光动力活性(图 14). 在只有一种刺激的情况下, 两个成分仍然连接, 使部分裂解的产物在其中任何一种酶的存在下, 都不会被激活. 该策略可以大大地提高对肿瘤的特异性治疗.

3 有机光敏剂的应用

3.1 抗肿瘤治疗

光动力疗法因其较好的治疗效果和对正常组织低损伤引起了广泛关注^[96]. 同时, 许多改进策略已经应用于光敏剂的设计, ICG, MB 等已经被批准用于肿瘤治疗, 但由于肿瘤的复杂环境使得光动力单一疗法无法完全消灭癌细胞, 近年来, PDT 与免疫治疗/化疗/光热治疗

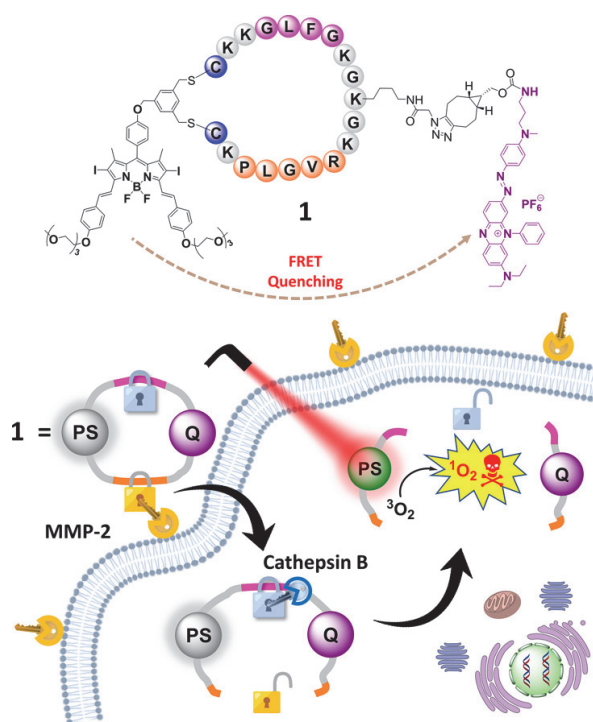


图 14 “双锁”光敏剂 PMB 的激活过程

Figure 14 Activation process of “double lock” photosensitizer PMB

等结合为癌细胞的彻底消除带来了新的曙光.

彭孝军等^[97]开发了一种 NIR II 光敏剂 BH 1024(图 15a). 在 1064 nm 激光激发下, BH 1024 同时表现出较高

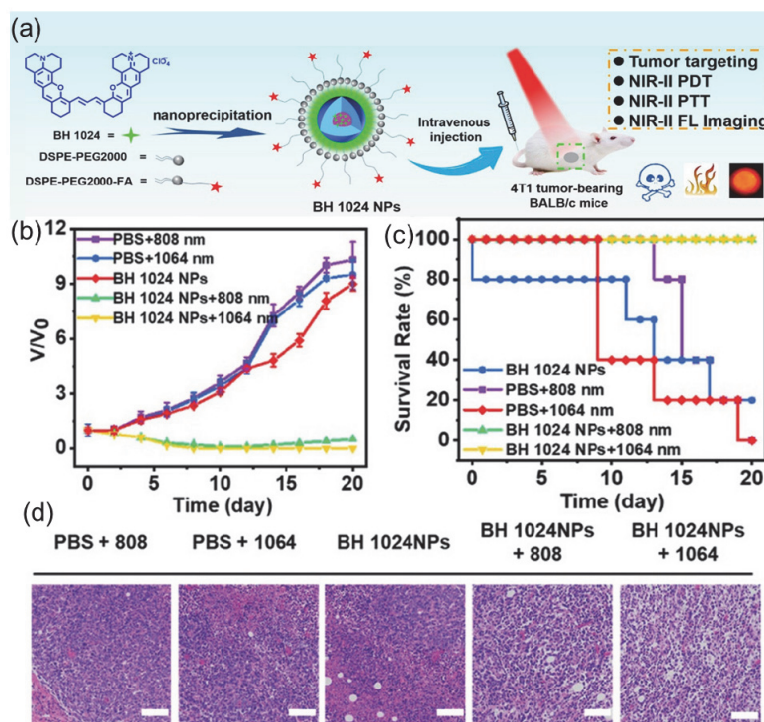


图 15 (a) BH 1024 NPs 的制备和应用示意图. (b) 4T1 小鼠经不同治疗后相对肿瘤体积变化. (c) 不同实验组小鼠的存活率. (d) 不同治疗方式肿瘤的 H&E 染色

Figure 15 (a) Preparation and application diagram of BH 1024 NPs. (b) Relative tumor volume of 4T1 mice after different treatments. (c) Survival rate of mice in different experimental groups. (d) H&E staining of tumors with different treatment modalities

的光热转化率(41.3%)和 $^1\text{O}_2$ 产率(7%), 即同时具有 PDT/PTT 的性能. 之后, 静脉注射 BH1024 NPs 的 4T1 荷瘤小鼠经 1064 nm 激光治疗后, 肿瘤完全消除且没有复发(图 15b, 15c). H&E 染色也进一步表明了 BH1024NPs 具有优越的抗肿瘤性能(图 15d). 此外, 他们还报道了一种有机光免疫激活剂 NBS-1MT, 通过 ROS 敏感连接剂将 NIR 光敏剂 NBS 与 IDO 通路抑制剂 1-MT 连接起来^[98]. 在 660 nm 激光照射下, 光敏剂 NBS 产生的 ROS 切断连接子, 将 1-MT 释放到肿瘤微环境中, 启动肿瘤免疫调节, NBS 在 PDT 过程中产生的 ROS 可与 IDO 通路抑制剂协同作用, 刺激溶酶体氧化应激释放炎症细胞因子, 这一过程触发大量免疫原性细胞死亡(ICD), 逆转了肿瘤免疫抑制微环境, 促进免疫反应(图 16a). 在 4T1 荷瘤小鼠中注入 NBS-1MT 进行治疗后, 通过对 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞进行免疫荧光染色, 证明 NBS-1MT 可引起全身抗肿瘤免疫反应, 从而实现高效的原位和远端

肿瘤抑制(图 16b~16d). 总的来说, PDT 和其他治疗方式的协同作用打破了单一治疗的极限.

将光敏剂与化疗药物结合可以增强光敏效果且减轻药物副作用, 基于此, 张晓兵等^[99]开发了一种线粒体靶向前药 PNPS, 用于近红外荧光成像引导和协同化疗-光动力精确治疗癌症. PNPS 含有一种 NIR 光敏剂 NPS 和一种抗癌药物 50-DFUR. 在 H_2O_2 存在的情况下, 硼酸酯基团被裂解, 导致 NPS 激活用于 NIR 光动力治疗, 并激活 50-DFUR 用于化疗(图 17a). 将前药 PNPS 注射到携带 HCT116 的裸鼠中, 通过活体荧光成像图可知 PNPS 只在肿瘤部位被有效激活(图 17b), 对癌细胞有明显的协同化疗与光疗作用. 另一项研究中, 袁林等^[100]设计并合成了一种新的分子前药 CS-P, 将缺氧激活的前药与光敏剂结合, 以促进肿瘤乏氧环境中前药的释放, 从而提高其治疗效果. CS-P 由氮芥药物和 NIR 光敏剂(CS-I)组成, 由偶氮键连接. 偶氮键可以在缺氧微环

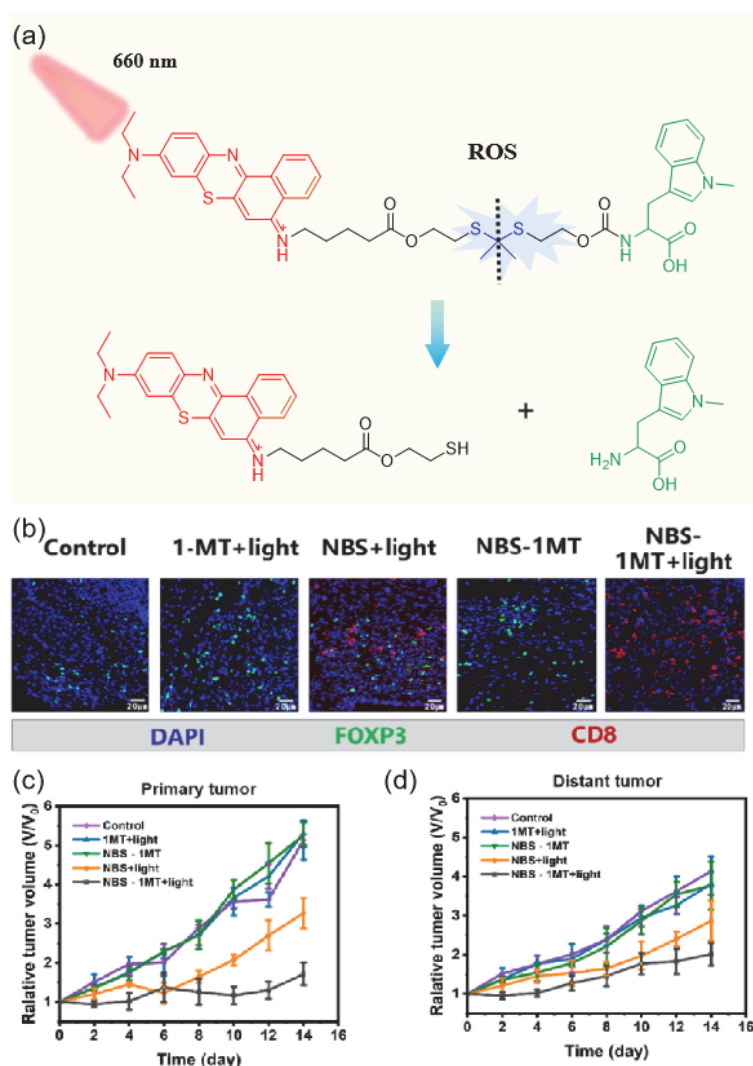


图 16 (a) NBS-1MT 的 PDT 与免疫调节示意图. (b) 免疫荧光染色检测 4T1 肿瘤中 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞和 Treg 细胞浸润. (c) 小鼠经不同治疗后原位肿瘤相对体积变化. (d) 小鼠经不同治疗后远端肿瘤相对体积变化

Figure 16 (a) Schematic diagram of PDT and immunomodulation of NBS-1MT. (b) Immunofluorescence staining detection of $\text{CD8}^+\text{T}$ cells and Treg cells infiltration in 4T1 tumors. (c) Relative volume of primary tumor in mice after different treatments. (d) Relative volume of distant tumor in mice after different treatments

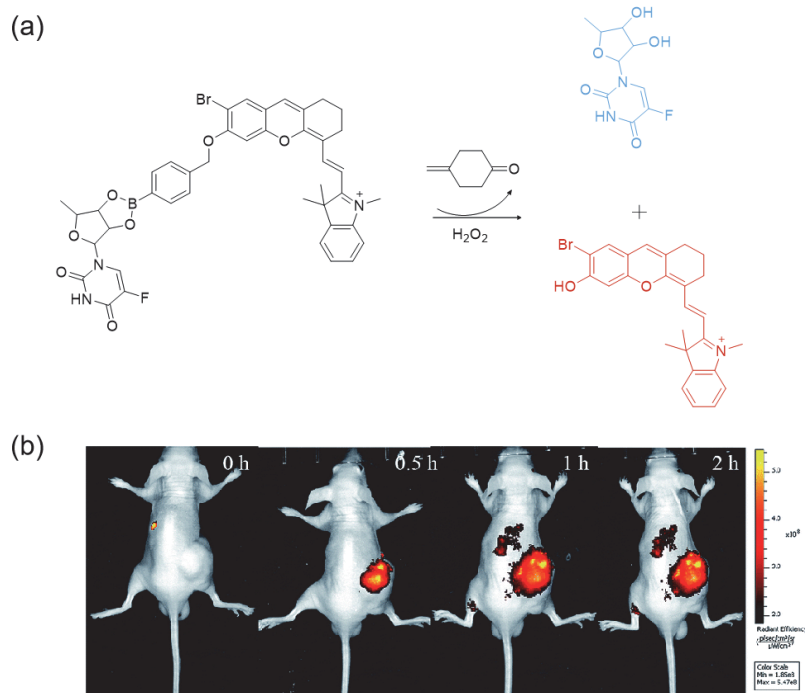


图 17 (a) PNPS 的药物释放及光敏激活示意图. (b) PNPS 在 HCT116 荷瘤小鼠肿瘤局部的响应.

Figure 17 (a) Schematic diagram of drug release and photosensitive activation of PNPS. (b) Local tumor response of PNPS in HCT116 tumor-bearing mice

境中裂解, 释放出化疗药物和光敏剂, 此过程可以通过荧光和光声成像进行监测. 在激光照射下进行 PDT 以进一步增加缺氧的程度, 促进药物的释放(图 18a). 在 4T1 荷瘤小鼠中注入 CS-P 与 CS-C, 在 660 nm 激光照射下, CS-P 组肿瘤体积最小, 治疗效果最好. 与无光照射的 CS-P 组相比, 光照组的肿瘤体积小了近 4 倍. 以上结

果表明, CS-P 通过药物化疗与光动力治疗可有效抑制肿瘤生长(图 18b, 18c).

3.2 抗菌抗病毒

微生物感染, 特别是由新的耐抗生素致病菌引起的感染, 已对人类健康造成了重大威胁. PDT 作为一种无

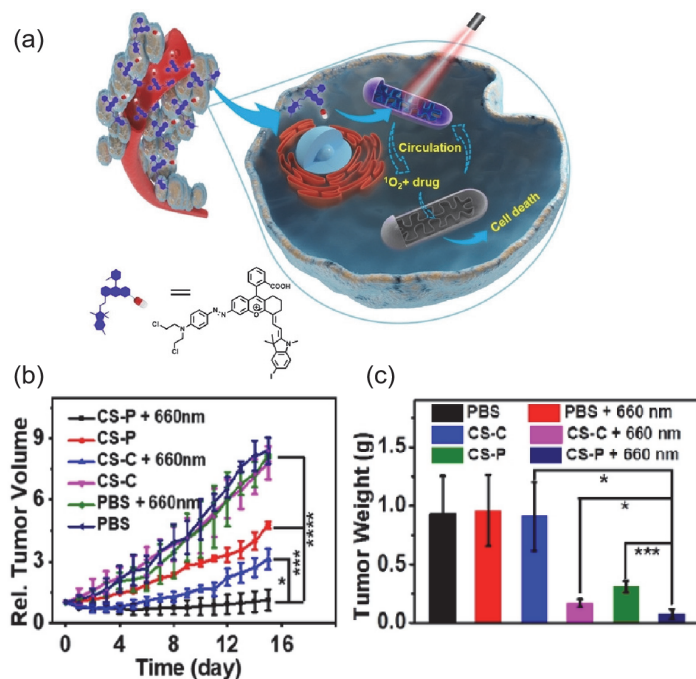


图 18 (a) CS-P 的结构及光照下的治疗示意图; (b) 不同处理小鼠肿瘤相对体积变化; (c) 不同处理小鼠肿瘤重量

Figure 18 (a) Structure of CS-P and schematic diagram of treatment under light. (b) Relative tumor volume changes of mice with different treatments. (c) Tumor weight of the mice with different treatment

抗生素的治疗方法, 由于其具有时空选择性、非侵入性、低副作用的优势, 已经成为一种很有前途的治疗微生物感染的方法。

唐本忠等^[101]报道了一种双功能 AIE 光敏剂 TriPE-NT, 它能够同时对细菌进行成像与灭活(图 19a)。TriPE 具有检测细菌感染过程的能力, 同时, 引入抗菌药物 NT 协同增强其抗菌能力。此外, TriPE 在激光照射时可生成大量 ROS, 通过 PDT 对耐药细菌进行治疗, 可显著提高其抗菌效果。在 Wistar 大鼠的背侧皮肤上建立表皮葡萄球菌、MDR 表皮葡萄球菌等感染的皮肤伤口模型, 在经光照治疗 7 d 后, 伤口相比对照组有明显的恢复(图 19b)。陈斯杰等^[102]报道了利用具有聚合诱导发射特性的光敏剂(DTTPB), 通过光动力疗法有效地灭活冠状病毒, 它具有一个亲水头部和两个疏水尾部, 模拟生物膜上磷脂的结构, 保证了其细胞膜靶向性, 在与病毒孵育后, DTTPB 会与冠状病毒的包膜结合, 荧光激活的同时使光敏能力大幅增强(图 19c)。使用 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 的 DTTPB 治疗后, qPCR 检测结果表明 HCoV-229 的相对 RNA 表达量降低到 0.9%(图 19d)。这说明 DTTPB 可以有效地灭活环境中的病毒, 使其完全丧失感染性。

3.3 余辉成像

余辉发光是物体在经光源照射并撤去光源后还可以持续发光的现象。余辉成像不依赖于实时的光激发, 只需要用光源预先照射, 光照射过程与信号收集过程可以实现分离, 避免了组织自发荧光造成的背景干扰, 可以使成像有更高的信噪比^[103-104]。因此, 余辉成像在生物应用中有很大的优势。目前的余辉材料主要是纳米颗粒, 相比之下, 有机小分子具有快速代谢的潜力, 而基

于有机小分子的可激活余辉成像系统则很少被报道。

浦侃裔等^[105]报道了一种作为可生物降解的余辉发光材料 SPNs。SPNs 是由本身具有余辉发光性能的聚对苯乙烯^[106](PPV)及 NIR 光敏剂四苯基卟啉(TPP)构成。SOSG 检测结果表明, 掺杂了 TPP 的纳米颗粒在光照下产生更多的 $^1\text{O}_2$, 促进了 PPV 产生更多的过氧化物中间体, 放大了余辉信号。该纳米材料表现出较长发射波长(780 nm)和余辉发光半衰期(6 min), 小鼠成像结果表明, 余辉成像较荧光成像有更高的信背比(图 20a, 20b)。总之, 该有机余辉材料具有发射波长长, 信噪比高, 半衰期长等优势, 在生物成像领域具有广阔的应用前景。

目前的余辉成像材料主要集中在纳米颗粒, 基于有机小分子的余辉成像系统仍然缺乏, 鲜有报道。张晓兵等^[107]报道了一种新型的响应型余辉发光的 HD 分子平台, 它依赖于 $^1\text{O}_2$ 与余辉分子之间的分子内级联光反应来存储光, 余辉探针 MAPs 采用“四合一”分子设计, 将刺激响应单元、 $^1\text{O}_2$ 生成单元、 $^1\text{O}_2$ 捕获单元和发光单元集成到一个探针中, 用于 pH、 O_2^- 和 APN(氨基肽酶)的定量和成像。探针在刺激下响应后, HD 分子吸收光能将能量转移到 O_2 生成 $^1\text{O}_2$, 随后 $^1\text{O}_2$ 攻击 HD 分子形成亚稳态内过氧化物中间体, 内过氧化物缓慢分解的能量转移到发射体上, 伴随着光子的释放以及形成的余辉成像(图 21a)。在活体实验中, 使用 MAP 探针对 APAP 诱导后的小鼠肝毒性进行余辉成像, 余辉信号远高于对照组, 具有高信噪比成像能力(图 21b~21d)。后续实验也证明了 MAP- O_2^- 可以比血清学和组织学方法更早地检测到药物诱导的肝毒性中 O_2^- , 这表明 MAP 余辉探针可以用于肝毒性的早期诊断。

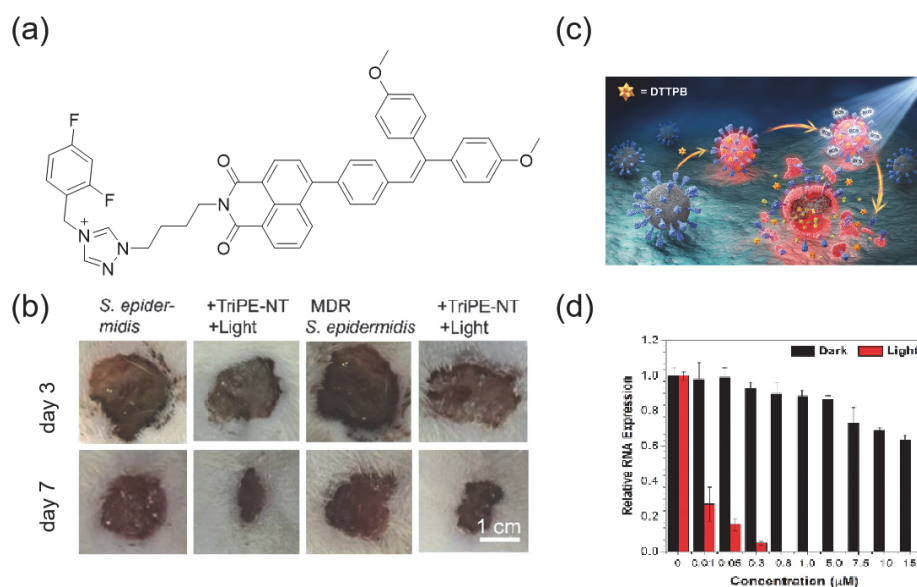


图 19 (a)光敏剂 TriPE-NT 的结构。(b) TriPE-NT 加白光照射创面第 3 d、第 7 d 的照片。(c)光敏剂 DTTPB 通过 PDT 对病毒的灭活示意图。(d) HCoV-229E 病毒的 RNA 表达

Figure 19 (a) Structure of photosensitizer TriPE-NT. (b) Photographs of wounds treated by TriPE-NT plus white-light irradiation on day 3, day 7. (c) Schematic diagram of photosensitizer DTTPB inactivation of virus via PDT. (d) RNA expression of HCoV-229E virus

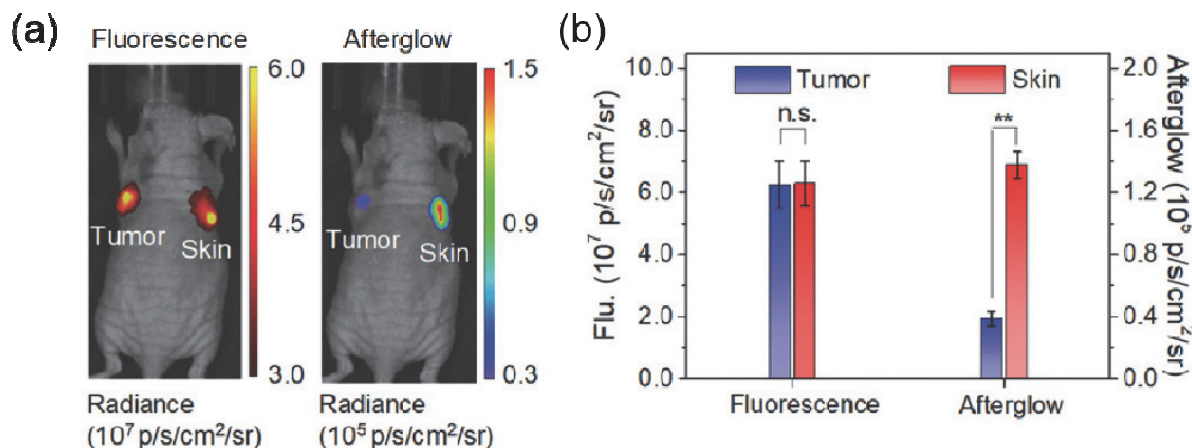


图 20 (a)局部注射 SPN 后肿瘤和皮肤的荧光和余辉发光图像. (b)局部注射 SPN 后肿瘤和皮肤的荧光和余辉强度

Figure 20 (a) Fluorescence and afterglow luminescence images of tumor and skin after local injection of SPN. (b) Fluorescence and afterglow intensities of tumor and skin after local injection of SPN

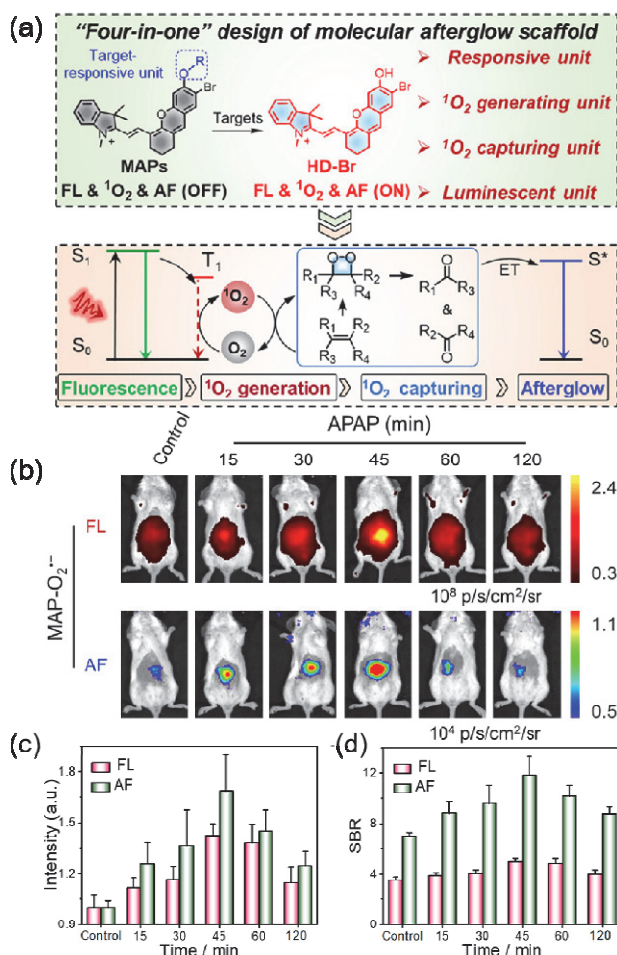


图 21 (a) MAP 分子设计及余辉机理. (b)活体小鼠在不同时间点静脉注射 MAP-O₂^{•-} 后的荧光和余辉成像. (c)注射 MAP-O₂^{•-} 后肝脏区域的荧光和余辉强度. (d)注射 MAP-O₂^{•-} 后肝脏区域的荧光和余辉信背比

Figure 21 (a) Molecular design and afterglow mechanism of MAP. (b) Fluorescence and afterglow images of living mice after injection of MAP-O₂^{•-} at different time points. (c) Fluorescence and afterglow intensities of liver areas after injection of MAP-O₂^{•-}. (d) SBR for fluorescence and afterglow of liver areas after injection of MAP-O₂^{•-}

4 总结与展望

综述了通过有机光敏剂结构调控来改善光敏性能的相关策略及其在光诊疗中的应用. 在此, 我们重点总结了针对目前有机光敏剂存在的光敏能力较差, 组织穿透深度较低, 以及生物靶向性差等问题的改善策略: (1) 针对光敏能力差的问题, 可以通过引入重原子; 减小 ΔE_{ST} ; 聚集增强光敏等策略来改善. (2) 可以通过增加光敏剂供吸电子结构; 构建 J 聚集体; 使用双光子激发等方式来延长光敏剂波长, 增加穿透深度. (3) 通过引入肿瘤靶向基团或开发激活型光敏剂来改善光敏剂的肿瘤靶向能力, 减少治疗过程对正常组织的影响. 之后, 我们还列举了有机小分子光敏剂在肿瘤治疗、抗菌感染以及生物成像中的应用. 说明这些光敏剂已经成功地应用于生物医学诊断与治疗之中.

近年来, 虽然高性能有机小分子光敏剂的构建已取得良好的进展, 但仍然存在许多待解决的问题和提升空间: (1) 重原子光敏剂的暗毒性. 目前, 重原子的引入还是增强光敏效果最有效的方法, 但是重原子固有的生物毒性严重影响其临床使用. 然而目前开发的大部分无重原子光敏剂波长较短, 穿透深度较浅, 无法进行深层组织的治疗. 因此, 开发一种无重原子的长波光敏剂是迫在眉睫的. (2) I 型光敏剂通用设计策略. 肿瘤组织的乏氧环境导致大部分氧气依赖型光敏剂治疗效果较差. 虽然目前开发了一些低氧依赖型的 I 型光敏剂, 但是并没有提出设计 I 型光敏剂的通用策略. 因此, 迫切需要从分子结构层面提出 I 型光敏剂的设计策略, 从而开发更多高性能的 I 型光敏剂. (3) 难以实现精准的肿瘤靶向. 为了减少光疗对正常组织的损伤, 目前开发了一些肿瘤标记物激活型光敏剂以及连接肿瘤靶向团光敏剂. 但是由于生理环境的复杂性, 很多情况无法实现精准靶向. 因此, 需要开发多标记物激活的光敏剂或抗体偶联型光敏剂以实现肿瘤部位精准治疗. (4) 开发“多管齐下”型

治疗方式. 由于单一的治疗方式难以实现对疾病的根治, 因此将光疗法作为治疗的“中枢”, 辅以其他治疗方式, 相互协同以提高治疗能力是未来发展的方向. 此外, 利用光敏过程释放的能量去激活基态有机小分子, 使其具有高信噪比的余辉成像能力也是光敏剂发展的另一个新兴方向.

希望本综述可以为高性能有机小分子光敏剂的开发以及后续应用提供有效的指导. 我们相信, 未来将会开发出更多功能化、性能优越的有机小分子光敏剂, 并在疾病治疗及生物医学成像中发挥作用.

作者简介



闫英红, 湖南大学化学化工学院在读硕士研究生, 导师是张晓兵教授与尹霞教授, 研究方向是近红外小分子荧光探针针对肿瘤的成像与治疗.



梁平兆, 湖南大学化学化工学院在读博士研究生, 导师是张晓兵教授. 研究方向是用于肿瘤治疗的可激活光学探针的设计与应用.



邹杨, 大连理工大学化工学院在读博士研究生, 导师是樊江莉教授. 研究方向是有机光敏染料设计及其在肿瘤光疗中的应用.



袁林, 博士, 现任湖南大学化学与化工学院教授、博士生导师. 主要从事荧光染料性能调控、小分子荧光探针设计及应用方向的研究.



彭孝军, 博士, 大连理工大学化工学院教授, 中国科学院院士. 国家杰出青年基金获得者, 教育部“长江学者”特聘教授、国务院学科评议组成员. 主要从事精细化工研究, 包括高性能染料、荧光探针、光学材料, 在数码彩色打印等领域获得产业化应用.



樊江莉, 博士, 现任大连理工大学化工学院教授, 博士生导师. 国家杰出青年基金获得者, 国家“万人计划”科技创新领军人才. 主要从事精细化工研究, 包括高性能染料、光学材料等, 在血液细胞分析系统等领域获得产业化应用.



张晓兵, 博士, 湖南大学教授, 现任化学化工学院院长、化学生物传感与计量学国家重点实验室副主任. 长江学者特聘教授、国家杰出青年科学基金获得者、国家“万人计划”科技创新领军人才. 研究方向主要集中在高性能荧光探针开发及其生物医学应用.

References

- [1] Li, H. D.; Kim, D.; Yao, Q. C.; Ge, H. Y.; Chung, J.; Fan, J. L.; Wang, J. Y.; Peng, X. J.; Yoon, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 17268.
- [2] Luby, B. M.; Walsh, C. D.; Zheng, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2558.
- [3] Zhao, X. Z.; Liu, J. P.; Fan, J. L.; Chao, H.; Peng, X. J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4185.
- [4] Lucky, S. S.; Soo, K. C.; Zhang, Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1990.
- [5] Li, S. K.; Zou, Q. L.; Li, Y. X.; Yuan, C. Q.; Xing, R. R.; Yan, X. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10794.
- [6] Zhu, L.; Luo, M.; Zhang, Y.; Fang, F.; Li, M.; An, F.; Zhao, D.; Zhang, J. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *475*, 214875 (in Chinese).
- [7] Lü, X.; Wu, Y.; Zhang, B. R.; Guo, W. *Acta Chim. Sinica* **2023**, *81*, 359 (in Chinese). (吕鑫, 吴仪, 张勃然, 郭炜, 化学学报, **2023**, *81*, 359.)
- [8] Li, X.; Lee, S.; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1174.
- [9] Dang, J.; He, H.; Chen, D.; Yin, L. *Biomater. Sci.* **2017**, *5*, 1500.
- [10] Nguyen, V. N.; Qi, S.; Kim, S.; Kwon, N.; Kim, G.; Yim, Y.; Park, S.; Yoon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16243.
- [11] Xu, K.; Zhang, T.; Shao, J. J.; Dong, X. C. *Chinese Journal of Lasers* **2023**, *50*, 0307202 (in Chinese). (许康, 张甜, 邵进军, 董晓臣, 中国激光, **2023**, *50*, 0307202.)
- [12] Qi, G. B.; Hu, F.; Kenry; Shi, L. L.; Wu, M.; Liu, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16229.
- [13] Yao, C.; Wang, W.; Wang, P.; Zhao, M.; Li, X.; Zhang, F. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1704833.
- [14] Wang, H.; Han, X.; Dong, Z.; Xu, J.; Wang, J.; Liu, Z. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29*, 1902440.
- [15] Li, X.; Chen, L.; Huang, M.; Zeng, S.; Zheng, J.; Peng, S.; Wang, Y.; Cheng, H.; Li, S. *Asian J. Pharm. Sci.* **2023**, *18*, 100775.
- [16] Allison, R. R.; Sibata, C. H. *Photodiagn. Photodyn.* **2010**, *7*, 61.
- [17] Yao, Q.; Fan, J.; Long, S.; Zhao, X.; Li, H.; Du, J.; Shao, K.; Peng, X. *Chem* **2022**, *8*, 197.
- [18] Liu, Z.; Cao, T.; Xue, Y.; Li, M.; Wu, M.; Engle, J. W.; He, Q.; Cai, W.; Lan, M.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3711.
- [19] Zhou, Z.; Song, J.; Nie, L.; Chen, X. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6597.
- [20] Chinnna Ayya Swamy, P.; Sivaraman, G.; Priyanka, R. N.; Raja, S. O.; Ponnunel, K.; Shanmugpriya, J.; Gulyani, A. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *411*, 213233.
- [21] Han, K.; Wang, S. B.; Lei, Q.; Zhu, J. Y.; Zhang, X. Z. *ACS Nano* **2015**, *9*, 10268.
- [22] Turan, I. S.; Yildiz, D.; Turksay, A.; Gunaydin, G.; Akkaya, E. U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2875.
- [23] Huang, L.; Li, Z.; Zhao, Y.; Zhang, Y.; Wu, S.; Zhao, J.; Han, G. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14586.
- [24] Zou, J.; Yin, Z.; Ding, K.; Tang, Q.; Li, J.; Si, W.; Shao, J.; Zhang, Q.; Huang, W.; Dong, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2017**, *9*, 32475.
- [25] Zhai, W.; Zhang, Y.; Liu, M.; Zhang, H.; Zhang, J.; Li, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16601.
- [26] Karges, J.; Basu, U.; Blaque, O.; Chao, H.; Gasser, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 14334.
- [27] Wen, K.; Tan, H.; Peng, Q.; Chen, H.; Ma, H.; Wang, L.; Peng, A.; Shi, Q.; Cai, X.; Huang, H. *Adv. Mater.* **2022**, *34*, 2108146.
- [28] Ma, D. D.; Bian, H.; Long, S. R.; Zhou, P. W.; Tian, R. S.; Wu, Y. N.; Ge, H. Y.; Li, M. L.; Du, J. J.; Fan, J. L.; Zhang, Y. K.; Peng, X. J. *Sci. China Chem.* **2022**, *65*, 563.
- [29] Yao, S.; Chen, Y.; Ding, W.; Xu, F.; Liu, Z.; Li, Y.; Wu, Y.; Li, S.; He, W.; Guo, Z. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 1234.
- [30] Nguyen, V.-N.; Yan, Y.; Zhao, J.; Yoon, J. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 207.
- [31] Filatov, M. A. *Ogr. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 10.
- [32] Filatov, M. A.; Karuthedath, S.; Polestshuk, P. M.; Savoie, H.; Flanagan, K. J.; Sy, C.; Sitte, E.; Telitchko, M.; Laquai, F.; Boyle, R. W.; Senge, M. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6282.
- [33] Lv, M.; Yu, Y.; Sandoval-Salinas, M. E.; Xu, J. H.; Lei, Z. H.; Casanova, D.; Yang, Y. J.; Chen, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 22179.
- [34] Zhao, X.; Yao, Q.; Long, S.; Chi, W.; Yang, Y.; Tan, D.; Liu, X.; Huang, H.; Sun, W.; Du, J.; Fan, J. L.; Peng, X. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12345.
- [35] Miao, J.; Huo, Y.; Yao, G.; Feng, Y.; Weng, J.; Zhao, W.; Guo, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201815.
- [36] Yuan, Z.; Yu, S.; Cao, F.; Mao, Z.; Gao, C.; Ling, J. *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 2124.
- [37] Martins, S.; Farinha, J. P. S.; Baleizão, C.; Berberan-Santos, M. N. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3317.
- [38] Kim, S.; Zhou, Y.; Tohna, N.; Nakatsuji, H.; Matsusaki, M.; Fujit-suka, M.; Miyata, M.; Majima, T. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 636.
- [39] Zou, J.; Li, L.; Zhu, J.; Li, X.; Yang, Z.; Huang, W.; Chen, X. *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2103627.
- [40] Zhao, P.; Wang, Z.; Wang, Y.; Wu, Z.; Guo, Y.; Wang, C.; Fang, X.; Qu, Z.; Wang, H.; Zhao, G. *Dyes Pigments* **2023**, *214*, 111214.
- [41] Likhtenstein, G. I.; Ishii, K.; Nakatsuji, S. I. *Photochem. Photobiol.* **2007**, *83*, 871.
- [42] Cui, X.; Zhang, Z.; Yang, Y.; Li, S.; Lee, C.-S. *Exploration* **2022**, *2*, 20210264.
- [43] Wang, Z.; Zhao, J.; Barbon, A.; Toffoletti, A.; Liu, Y.; An, Y.; Xu, L.; Karatay, A.; Yagliglu, H. G.; Yildiz, E. A.; Hayvali, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7831.
- [44] Wang, Z.; Gao, Y.; Hussain, M.; Kundu, S.; Rane, V.; Hayvali, M.; Yildiz, E. A.; Zhao, J.; Yagliglu, H. G.; Das, R.; Luo, L.; Li, J. F. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18663.
- [45] Jiao, L.; Song, F.; Cui, J.; Peng, X. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9198.
- [46] Xu, F.; Ge, H.; Xu, N.; Yang, C.; Yao, Q.; Long, S.; Sun, W.; Fan, J.; Xu, X.; Peng, X. *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 488.
- [47] Zhang, C.; Zhao, Y.; Li, D.; Liu, J.; Han, H.; He, D.; Tian, X.; Li, S.; Wu, J.; Tian, Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1450.
- [48] Zheng, Z.; Liu, H.; Zhai, S.; Zhang, H.; Shan, G.; Kwok, R. T. K.; Ma, C.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Lam, J. W. Y.; Wong, K. S.; Hu, X. L.; Tang, B. Z. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2494.
- [49] Nguyen, V.-N.; Yim, Y.; Kim, S.; Ryu, B.; Swamy, K. M. K.; Kim, G.; Kwon, N.; Kim, C.-Y.; Park, S.; Yoon, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8957.
- [50] Wu, W.; Bazan, G. C.; Liu, B. *Chem* **2017**, *2*, 760.
- [51] Wu, W.; Mao, D.; Hu, F.; Xu, S.; Chen, C.; Zhang, C.-J.; Cheng, X.; Yuan, Y.; Ding, D.; Kong, D.; Liu, B. *Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1700548.
- [52] Jia, J.-H.; Liang, D.; Yu, R.; Chen, X.-L.; Meng, L.; Chang, J.-F.; Liao, J.-Z.; Yang, M.; Li, X.-N.; Lu, C.-Z. *Chem. Mater.* **2020**, *32*, 620.
- [53] Wu, W.; Mao, D.; Xu, S.; Kenry; Hu, F.; Li, X.; Kong, D.; Liu, B. *Chem* **2018**, *4*, 1937.
- [54] Wang, S.; Wu, W.; Manghnani, P.; Xu, S.; Wang, Y.; Goh, C. C.; Ng, L. G.; Liu, B. *ACS Nano* **2019**, *13*, 3095.
- [55] Cai, Y.; Wei, Z.; Song, C.; Tang, C.; Han, W.; Dong, X. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 22.
- [56] Xu, S.; Yuan, Y.; Cai, X.; Zhang, C.-J.; Hu, F.; Liang, J.; Zhang, G.; Zhang, D.; Liu, B. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5824.
- [57] Wan, Y.; Lu, G.; Wei, W.-C.; Huang, Y.-H.; Li, S.; Chen, J.-X.; Cui, X.; Xiao, Y.-F.; Li, X.; Liu, Y.; Meng, X.-M.; Wang, P.; Xie, H.-Y.; Zhang, J.; Wong, K.-T.; Lee, C.-S. *ACS Nano* **2020**, *14*, 9917.
- [58] Li, D.; Chen, X.; Wang, D.; Wu, H.; Wen, H.; Wang, L.; Jin, Q.; Wang, D.; Ji, J.; Tang, B. Z. *Biomaterials* **2022**, *283*, 121476.
- [59] Li, M.; Sun, W.; Tian, R.; Cao, J.; Tian, Y.; Gurram, B.; Fan, J.; Peng, X. *Biomaterials* **2021**, *269*, 120532.
- [60] Li, Y.; Ma, T.; Jiang, H.; Li, W.; Tian, D.; Zhu, J.; Li, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203093.
- [61] Gui, C.; Zhao, E.; Kwok, R. T. K.; Leung, A. C. S.; Lam, J. W. Y.; Jiang, M.; Deng, H.; Cai, Y.; Zhang, W.; Su, H.; Tang, B. Z. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1822.
- [62] Xiao, Y.-F.; An, F.-F.; Chen, J.-X.; Yu, J.; Tao, W.-W.; Yu, Z.; Ting, R.; Lee, C.-S.; Zhang, X.-H. *Small* **2019**, *15*, 1903121.
- [63] McKenzie, L. K.; Bryant, H. E.; Weinstein, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *379*, 2.
- [64] Xiao, Y.-F.; Chen, J.-X.; Li, S.; Tao, W.-W.; Tian, S.; Wang, K.; Cui, X.; Huang, Z.; Zhang, X.-H.; Lee, C.-S. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 888.
- [65] Wang, S.; Chen, H.; Liu, J.; Chen, C.; Liu, B. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 2002546.
- [66] Piao, W.; Hanaoka, K.; Fujisawa, T.; Takeuchi, S.; Komatsu, T.; Ueno, T.; Terai, T.; Tahara, T.; Nagano, T.; Urano, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13713.
- [67] Chen, Q.; Feng, L.; Liu, J.; Zhu, W.; Dong, Z.; Wu, Y.; Liu, Z. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 7129.
- [68] Sun, J.; Du, K.; Diao, J.; Cai, X.; Feng, F.; Wang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12122.
- [69] Zhang, C.; Zhao, K.; Bu, W.; Ni, D.; Liu, Y.; Feng, J.; Shi, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1770.

- [70] Li, M.; Xia, J.; Tian, R.; Wang, J.; Fan, J.; Du, J.; Long, S.; Song, X.; Foley, J. W.; Peng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14851.
- [71] Li, M.; Shao, Y.; Kim, J. H.; Pu, Z.; Zhao, X.; Huang, H.; Xiong, T.; Kang, Y.; Li, G.; Shao, K.; Fan, J. L.; Foley, J. W.; Kim, J. S.; Peng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5380.
- [72] Teng, K.-X.; Chen, W.-K.; Niu, L.-Y.; Fang, W.-H.; Cui, G.; Yang, Q.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19912.
- [73] Teng, K.-X.; Niu, L.-Y.; Yang, Q.-Z. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 5951.
- [74] Teng, K.-X.; Niu, L.-Y.; Xie, N.; Yang, Q.-Z. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 6179.
- [75] Chen, W.; Wang, Z.; Tian, M.; Hong, G.; Wu, Y.; Sui, M.; Chen, M.; An, J.; Song, F.; Peng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8130.
- [76] Kuang, S.; Sun, L.; Zhang, X.; Liao, X.; Rees, T. W.; Zeng, L.; Chen, Y.; Zhang, X.; Ji, L.; Chao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 20697.
- [77] Teng, K.-X.; Niu, L.-Y.; Yang, Q.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 4081.
- [78] Vankayala, R.; Kuo, C.-L.; Nuthalapati, K.; Chiang, C.-S.; Hwang, K. C. *Adv. Funct. Mater.* **2015**, *25*, 5934.
- [79] Kuthala, N.; Vankayala, R.; Li, Y.-N.; Chiang, C.-S.; Hwang, K. C. *Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1700850.
- [80] Ho, L.-C.; Wu, W.-C.; Chang, C.-Y.; Hsieh, H.-H.; Lee, C.-H.; Chang, H.-T. *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 4925.
- [81] Fang, J.; Islam, W.; Maeda, H. *Adv. Drug Delivery. Rev.* **2020**, *157*, 142.
- [82] Zhao, R.; Wang, B.; Yang, X.; Xiao, Y.; Wang, X.; Shao, C.; Tang, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 5225.
- [83] Yang, M.; Deng, J.; Guo, D.; Zhang, J.; Yang, L.; Wu, F. *Ogr. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5367.
- [84] Chu, J. C. H.; Wong, C. T. T.; Ng, D. K. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214473.
- [85] Chu, J. C. H.; Fong, W.-P.; Wong, C. T. T.; Ng, D. K. P. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2064.
- [86] Lovell, J. F.; Liu, T. W. B.; Chen, J.; Zheng, G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2839.
- [87] Gamcsik, M. P.; Kasibhatla, M. S.; Teeter, S. D.; Colvin, O. M. *Biomarkers* **2012**, *17*, 671.
- [88] Hu, F.; Yuan, Y.; Mao, D.; Wu, W.; Liu, B. *Biomaterials* **2017**, *144*, 53.
- [89] Li, X.; Kolemen, S.; Yoon, J.; Akkaya, E. U. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, *27*, 1604053.
- [90] Xiong, H.; Zhou, K. J.; Yan, Y. F.; Miller, J. B.; Siegwart, D. J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 16335.
- [91] Yuan, B.; Wang, H.; Xu, J.-F.; Zhang, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 26982.
- [92] Chen, Y.; Zhao, X.; Xiong, T.; Du, J.; Sun, W.; Fan, J.; Peng, X. *Sci. Chi. Chem.* **2021**, *64*, 808.
- [93] Wei, X.; Zhang, C.; He, S.; Huang, J.; Huang, J.; Liew, S. S.; Zeng, Z.; Pu, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202966.
- [94] Xu, F.; Li, H.; Yao, Q.; Ge, H.; Fan, J.; Sun, W.; Wang, J.; Peng, X. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10586.
- [95] Tam, L. K. B.; Chu, J. C. H.; He, L.; Yang, C.; Han, K.-C.; Cheung, P. C. K.; Ng, D. K. P.; Lo, P.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 7361.
- [96] Chen, K.; Zhang, R.; Wang, Z.; Zhang, W.; Tang, B. Z. *Adv. Opt. Mater.* **2020**, *8*, 1901433.
- [97] Bian, H.; Ma, D.; Zhang, X.; Xin, K.; Yang, Y.; Peng, X.; Xiao, Y. *Small* **2021**, *17*, 2100398.
- [98] Lu, Y.; Xu, F.; Wang, Y.; Shi, C.; Sha, Y.; He, G.; Yao, Q.; Shao, K.; Sun, W.; Du, J.; Fan, J. L.; Peng, X. *J. Biomaterials* **2021**, *278*, 121167.
- [99] Liu, H.-W.; Hu, X.-X.; Li, K.; Liu, Y.; Rong, Q.; Zhu, L.; Yuan, L.; Qu, F.-L.; Zhang, X.-B.; Tan, W. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7689.
- [100] Yuan, J.; Zhou, Q.-H.; Xu, S.; Zuo, Q.-P.; Li, W.; Zhang, X.-X.; Ren, T.-B.; Yuan, L.; Zhang, X.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206169.
- [101] Li, Y.; Zhao, Z.; Zhang, J.; Kwok, R. T. K.; Xie, S.; Tang, R.; Jia, Y.; Yang, J.; Wang, L.; Lam, J. W. Y.; Zheng, W.; Jiang, X.; Tang, B. Z. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1804632.
- [102] Wu, M.-Y.; Gu, M.; Leung, J.-K.; Li, X.; Yuan, Y.; Shen, C.; Wang, L.; Zhao, E.; Chen, S. *Small* **2021**, *17*, 2101770.
- [103] Li, J.; Pu, K. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 38.
- [104] Xu, Y.; Yang, W.; Yao, D.; Bian, K.; Zeng, W.; Liu, K.; Wang, D.; Zhang, B. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 419.
- [105] Cui, D.; Xie, C.; Li, J.; Lyu, Y.; Pu, K. *Adv. Healthcare Mater.* **2018**, *7*, 1800329.
- [106] Miao, Q.; Xie, C.; Zhen, X.; Lyu, Y.; Duan, H.; Liu, X.; Jokerst, J. V.; Pu, K. *Nat. Biotechnol.* **2017**, *35*, 1102.
- [107] Liu, Y.; Teng, L.; Lou, X.-F.; Zhang, X.-B.; Song, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5134.

(Lu, Y.)