

分类号：
学号：20222007068

密级：
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



基于上转换纳米粒子与介孔硅球的光疗协同纳 米载体体系构建及肿瘤治疗性能研究

学位申请人	张恒
指导教师	杨盛超 教授 刘志勇 教授
申请学位门类级别	工学硕士
学科、专业名称	化学工程与技术
研究方向	纳米药物载体
所在学院	化学化工学院

中国·新疆·石河子

2025年11月

分类号：
学 号：20222007068

密 级：
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



基于上转换纳米粒子与介孔硅球的光疗协同纳 米载体体系构建及肿瘤治疗性能研究

学 位 申 请 人	张恒
指 导 教 师	杨盛超 教授 刘志勇 教授
申请学位门类级别	工学硕士
学 科、专 业 名 称	化学工程与技术
研 究 方 向	纳米药物载体
所 在 学 院	化学化工学院

中国·新疆·石河子
2025 年 11 月

**Construction and Tumor Therapeutic Performance Study of a
Multifunctional Phototherapy-Synergistic Nanocarrier System
Based on Upconversion Nanoparticles and Mesoporous Silica**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Engineering

By

Zhang Heng

(Chemical Engineering and Technology)

Dissertation Supervisor: Prof. Yang Sheng-chao


Prof. Liu Zhi-yong

November, 2025

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明


本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：

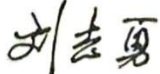
时间：2025年11月27日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：

时间：2025年11月27日

导师签名：

时间：2025年11月27日

摘要

恶性肿瘤的高异质性、复杂微环境（如缺氧、高谷胱甘肽）及传统治疗手段的局限性，促使科研人员探索更精准、低毒的纳米治疗策略。传统肿瘤治疗手段（如化疗、放疗）常伴随全身毒性、组织损伤及肿瘤耐药性等问题，而单一纳米疗法受限于肿瘤微环境复杂性（如缺氧、异质性），难以实现高效治疗。为突破上述瓶颈，本研究以上转换纳米粒子（UCNPs）为近红外光响应核心、介孔二氧化硅（ $mSiO_2/dMSNs$ ）为载体骨架，结合光敏剂、光热剂及缺氧改善剂，构建了三类多功能协同治疗纳米体系，通过光动力治疗（PDT）、光热治疗（PTT）与微环境调控的协同作用，实现肿瘤精准杀伤并降低副作用。主要研究内容如下：

(1) 本章构建了 $UCNPs@mSiO_2@ZnPc-CDs-PEG$ 光动力治疗体系：以 $\beta-NaYF_4:Yb,Er,Tm@ \beta-NaYF_4:Yb$ 核壳 UCNPs 为“内光源”，介孔二氧化硅负载光敏剂锌酞菁（ZnPc），氮掺杂碳点（CDs）赋予荧光成像功能，聚乙二醇（PEG）优化生物相容性。980 nm 近红外光激发下，UCNPs 通过荧光共振能量转移激活 ZnPc，高效产生单线态氧（ 1O_2 ）；200 $\mu g/mL$ 浓度下材料溶血率仅 0.4%，对 L929 正常细胞存活率超 95%，展现出优异的生物相容性；对 4T1 肿瘤细胞光照后存活率降至 22%，显著低于无光照组，证实该体系可实现肿瘤的精准光动力治疗。

(2) 本章构建了 $UCNPs@mSiO_2/Ce6/RB-CND-PEG$ 光动力/光热协同体系：同步负载双光敏剂（二氢卟吩 e6/Ce6、孟加拉玫瑰红/RB）与碳纳米点（CND），UCNPs 上转换发射可同时激活两种光敏剂，CND 则通过近红外光吸收实现光热转换。2 W/cm^2 近红外光照射下，500 $\mu g/mL$ 浓度的体系温度可快速升至 55 $^{\circ}C$ ，满足光热治疗对温度（41-48 $^{\circ}C$ ）的需求，且经过 4 次升温/冷却循环后，温度变化幅度小于 2 $^{\circ}C$ ，光热稳定性优异。DPBF 探针与 DCFH-DA 探针证实 ROS 生成量随光照时间增加；对 4T1 细胞，光照组杀伤效果显著优于单一 PDT/PTT 组，200 $\mu g/mL$ 浓度下细胞存活率低于 20%，且溶血率仅 1.79%，生物安全性与协同治疗效果均表现突出。

(3) 本章构建了 $UCNPs@dMSNs@C_3N_4/CuO_2-PEG$ 缺氧改善型协同体系：采用树枝状介孔二氧化硅（dMSNs）提升负载效率，石墨相氮化碳（ C_3N_4 ）兼具光敏/光热功能，过氧化铜（ CuO_2 ）在肿瘤高 H_2O_2 微环境中分解释放 O_2 以缓解缺氧。400 $\mu g/mL$ 材料经 2 W/cm^2 光照 15 min 温度升至 55 $^{\circ}C$ ，4 次循环后光热稳定性无衰减热转换效率稳定；含 CuO_2 组对 4T1 细胞的 ROS 生成量及杀伤效果显著优于无 CuO_2 组，400 $\mu g/mL$ 光照后细胞存活率降至 18%，有效解决肿瘤缺氧导致的 PDT 效率低下问题。

关键词：上转换纳米粒子；介孔二氧化硅；光动力治疗；光热治疗；协同治疗

Abstract

The high heterogeneity of malignant tumors, their intricate microenvironments (e.g., hypoxia and elevated glutathione levels), and the inherent limitations of traditional therapeutic modalities have spurred researchers to pursue more precise and low-toxicity nanotherapeutic strategies. Conventional cancer treatments such as chemotherapy and radiotherapy often induce systemic toxicity, irreversible tissue injury, and the development of tumor drug resistance. Meanwhile, monotherapeutic nanomedicines struggle to achieve satisfactory therapeutic efficacy due to the complexities of the tumor microenvironment, including hypoxia, structural heterogeneity, and abnormal metabolite accumulation. To address these critical bottlenecks, this study employs upconversion nanoparticles (UCNPs) as the near-infrared (NIR) light-responsive core and mesoporous silica (mSiO₂) or dendritic mesoporous silica (dMSNs) as the carrier framework. By integrating photosensitizers, photothermal agents, and hypoxia-alleviating agents, three types of multifunctional synergistic therapeutic nanosystems were constructed. Leveraging the synergistic effects of photodynamic therapy (PDT), photothermal therapy (PTT), and tumor microenvironment modulation, these systems enable precise tumor ablation while minimizing adverse effects on normal tissues. The main research contents are outlined as follows:

(1) Construction of the UCNPs@mSiO₂@ZnPc-CDs-PEG photodynamic therapy system

β -NaYF₄:Yb, Er, Tm@ β -NaYF₄:Yb core-shell UCNPs served as the "internal light source"—capable of converting low-energy NIR photons into high-energy visible light upon 980 nm NIR excitation, thereby overcoming the limited tissue penetration of conventional visible light. Mesoporous silica (mSiO₂), with its ultra-large specific surface area and well-ordered mesoporous structure, was used as the carrier to efficiently load the photosensitizer zinc phthalocyanine (ZnPc). Nitrogen-doped carbon dots (CDs) were incorporated to endow the system with fluorescence imaging capabilities (facilitating real-time tracking of carrier distribution) and enhance colloidal dispersibility. Surface modification with polyethylene glycol (PEG) significantly reduced hemotoxicity and non-specific adsorption of the carrier. Performance tests showed that under 980 nm NIR irradiation, UCNPs efficiently activated ZnPc via fluorescence resonance energy transfer, generating abundant singlet oxygen (¹O₂). At a concentration of 200 μ g/mL, the system exhibited a hemolysis rate of only 0.4% (well below the 5% safety threshold) and maintained over 95% viability of L929 normal cells, demonstrating excellent biocompatibility. In cytotoxicity assays against 4T1 breast cancer cells, the survival rate of cells treated with the irradiated system dropped to 22%, significantly lower than that of the non-irradiated group, confirming its ability to achieve precise PDT for tumors.

(2) Development of the UCNPs@mSiO₂/Ce6/RB-CND-PEG photodynamic/photothermal synergistic system

To further enhance therapeutic efficacy, this system innovatively co-loaded dual photosensitizers (chlorin e6/Ce6 and Rose Bengal/RB) and carbon nanodots (CNDs). The absorption spectra of Ce6 and RB were matched to the 654 nm and 520 nm upconversion emission peaks of UCNPs, enabling simultaneous activation of both photosensitizers and a substantial increase in reactive oxygen species (ROS) production. CNDs, on the other hand, exhibited excellent NIR photothermal conversion properties, converting light energy into thermal energy via non-radiative transitions. Under 2 W/cm² NIR irradiation, the system rapidly reached 55 °C at a concentration of 500 µg/mL—within the optimal temperature range (41–48 °C) for PTT. After four heating-cooling cycles, the temperature variation was less than 2 °C, indicating outstanding photothermal stability. DPBF (extracellular) and DCFH-DA (intracellular) probe assays confirmed that ROS production increased with irradiation time, verifying the synergistic effect of the dual photosensitizers. For 4T1 cells, the phototherapy group (PDT+PTT) showed significantly higher killing efficiency compared to single PDT or PTT groups. At a concentration of 200 µg/mL, the cell survival rate decreased to less than 20%, with a hemolysis rate of only 1.79%, highlighting both excellent biosafety and robust synergistic therapeutic effects.

(3) Establishment of the hypoxia-alleviating synergistic system UCNPs@dMSNs@C₃N₄/CuO₂-PEG

To address the key issue of reduced PDT efficacy caused by tumor hypoxia, dendritic mesoporous silica (dMSNs) was adopted as the carrier. Its open radial pore structure not only improved the loading efficiency of functional components (graphitic carbon nitride/ C₃N₄ and copper peroxide/ CuO₂) but also accelerated mass transport in the tumor microenvironment. C₃N₄ integrated both photosensitive and photothermal properties: it could be activated by UCNPs to generate ¹O₂ for PDT while absorbing NIR light to achieve photothermal conversion for PTT. CuO₂, as a hypoxia-alleviating agent, decomposed to release oxygen (O₂) in the H₂O₂-rich tumor microenvironment, effectively mitigating hypoxia. At a concentration of 400 µg/mL, the system reached 55 °C after 15 min of 2 W/cm² NIR irradiation, and maintained stable photothermal conversion efficiency even after four cycles. The CuO₂-containing group showed an 18–22% increase in ROS production and significantly enhanced cytotoxicity against 4T1 cells compared to the CuO₂-free group. After irradiation at 400 µg/mL, the cell survival rate decreased to 18%, successfully resolving the inefficiency of PDT in hypoxic tumor environments..

Key words: Upconversion nanoparticles; Mesoporous silica; Photodynamic therapy; Photothermal therapy; Synergistic therapy

目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
第 1 章 绪论.....	1
1.1 引言.....	1
1.2 光疗法.....	2
1.2.1 光动力治疗.....	2
1.2.2 光热治疗.....	4
1.3 光敏剂的分类.....	5
1.3.1 有机光敏剂.....	5
1.3.2 无机光敏剂.....	7
1.4 上转换纳米材料.....	9
1.4.1 上转换纳米材料的发光机理.....	10
1.4.2 上转换纳米材料在生物成像中的应用.....	12
1.4.3 上转换纳米材料在肿瘤治疗中的应用.....	15
1.5 论文的设计与研究思路.....	17
第 2 章 实验药品与仪器.....	20
2.1 实验材料.....	20
2.2 实验设备及仪器.....	22
2.3 常见符号表.....	23
第 3 章 UCNPs@mSiO ₂ @ZnPc-CDs-PEG 的制备及其性能研究.....	24
3.1 引言.....	24
3.2 实验部分.....	25
3.2.1 CDs 的制备.....	25
3.2.2 UCNPs 的制备.....	26
3.2.3 UCNPs@mSiO ₂ 的制备.....	26
3.2.4 UCNPs@mSiO ₂ @ZnPc 的制备.....	27
3.2.5 UCNPs@mSiO ₂ @ZnPc/CDs-PEG 的制备.....	27
3.2.6 单线态氧 (¹ O ₂) 的检测.....	27
3.2.7 材料的溶血测试.....	27
3.2.8 生物相容性.....	28

3.2.9	细胞毒性测试	28
3.2.10	细胞活死染色实验	28
3.2.11	细胞活性氧检测	29
3.3	实验结果与讨论	29
3.3.1	纳米粒子结构表征	29
3.3.2	单线态氧 ($^1\text{O}_2$) 产生的检测	34
3.3.3	材料溶血性能测试	35
3.3.4	细胞毒性	36
3.3.5	细胞摄取实验	36
3.3.6	细胞活死染色实验	38
3.3.7	细胞活性氧检测实验	39
3.4	本章小结	40
第 4 章	UCNPs@mSiO ₂ /Ce6/RB-CND-PEG 的制备及其性能研究	41
4.1	引言	41
4.2	实验部分	42
4.2.1	CND 的制备	42
4.2.2	UCNPs 的制备	43
4.2.3	UCNPs@mSiO ₂ /Ce6/RB 的制备	43
4.2.4	UCNPs@mSiO ₂ /Ce6/RB-CND-PEG 的制备	44
4.2.5	光热性能探究	44
4.2.6	单线态氧 ($^1\text{O}_2$) 的检测	44
4.2.7	材料的溶血测试	44
4.2.8	细胞毒性	45
4.2.9	细胞活死染色实验	45
4.2.10	细胞内活性氧检测实验	45
4.3	结果与讨论	46
4.3.1	纳米粒子结构表征	46
4.3.2	材料的光热性能	49
4.3.3	单线态氧 ($^1\text{O}_2$) 产生的检测	51
4.3.4	材料溶血性能测试	52
4.3.5	细胞毒性	52
4.3.6	细胞摄取实验	53
4.3.7	细胞活死染色实验	54
4.3.8	细胞摄取及活性氧检测	55

4.4 结果与讨论	56
第 5 章 UCNPs@dMSNs@C ₃ N ₄ /CuO ₂ -PEG 的制备及其性能研究	58
5.1 引言	58
5.2 实验部分	59
5.2.1 UCNPs 的制备	59
5.2.2 树枝状 UCNPs@dMSNs 的制备	60
5.2.3 CuO ₂ 的制备	60
5.2.4 UCNPs@dMSNs@C ₃ N ₄ / CuO ₂ -PEG 的制备	60
5.2.5 光热性能探究	61
5.2.6 材料的溶血测试	61
5.2.7 单线态氧 (¹ O ₂) 的检测	61
5.2.8 细胞毒性测试	61
5.2.9 细胞活死染色实验	61
5.2.10 细胞内活性氧检测	61
5.3 结果与讨论	62
5.3.1 纳米粒子结构表征	62
5.3.2 材料的光热性能测试	67
5.3.3 单线态氧 (¹ O ₂) 产生的检测	68
5.3.4 材料溶血性能测试	69
5.3.5 细胞毒性	70
5.3.6 细胞活死染色实验	71
5.3.7 细胞内活性氧检测	72
5.4 结果与讨论	73
第 6 章 结论与展望	74
6.1 结论	74
6.2 展望	75
参考文献	76
致谢	85
作者简介	86

第 1 章 绪论

1.1 引言

恶性肿瘤作为全球最常见的死亡原因之一，严重威胁着我国人民的生命健康安全^[1]。最新数据显示，2022 年中国恶性肿瘤新发病例估计为 482.45 万例，其中男性 253.39 万例，女性 229.08 万例；死亡病例估计为 257.42 万，其中男性 162.93 万例，女性 94.49 万例，位居我国居民死亡原因的第二位，占全部死因的 23.12%^[2-4]。随着我国人口结构老龄化程度加深、工业化与城镇化进程中环境污染物暴露风险增加，以及吸烟、高糖饮食、缺乏运动等不健康生活方式的普及，未来数十年内恶性肿瘤的防控压力仍将持续增大^[5]。

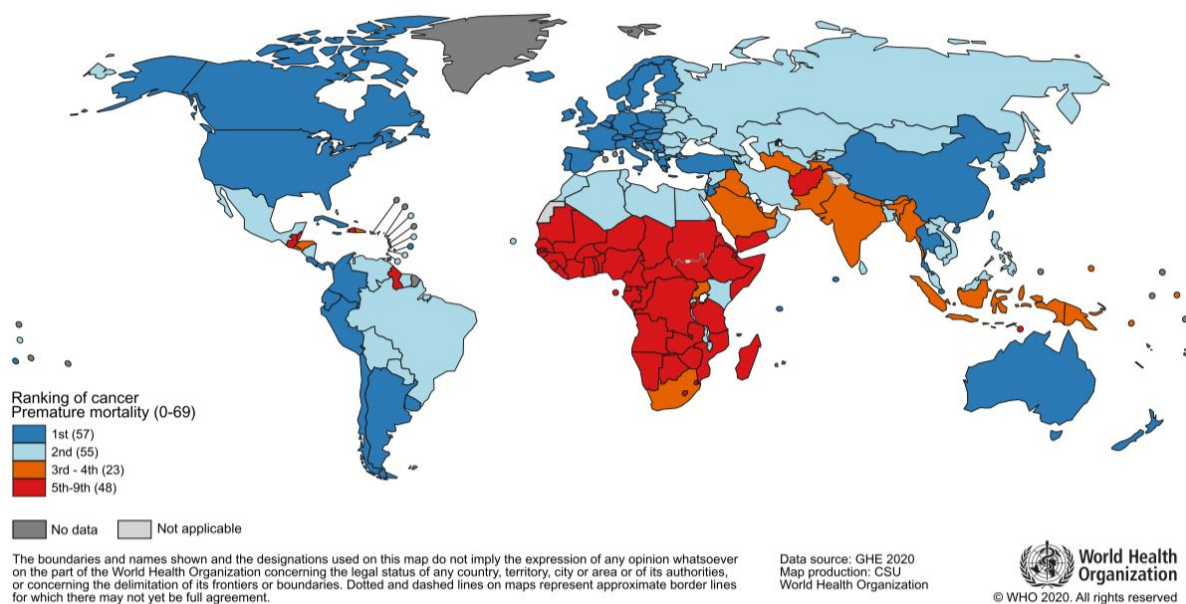


图 1-1 全国癌症死亡原因排行榜^[6]

Figure 1-1 Global Ranking of Cancer Death Causes^[6]

传统的也是目前主要的肿瘤治疗方法主要包括手术、化疗和放疗，虽在临床实践中发挥重要作用，但它们都存在着不可回避的缺点。例如，手术治疗后可能复发，通常需要化疗或放疗的配合才能完全去除癌细胞，有些肿瘤手术风险高，创伤大，并且会伴有手术并发症^[7]。化疗药物会导致一些毒副作用如脱发和骨髓抑制，并且会产生耐药性，导致治疗效果逐渐下降^[8, 9]。此外，放射治疗受照射部位和累积辐射剂量的限制，可能导致皮肤灼伤、肺纤维化、二次肿瘤等远期损伤^[10, 11]。因此，尽管传统癌症治疗方式的

改进是重要的,但是开发兼具精准靶向、低毒副作用与高效杀伤能力的新型肿瘤治疗技术,成为当前生物医药领域的核心研究方向。

纳米技术的突破为肿瘤治疗提供了全新思路。基于纳米载体的药物递送系统(NDDS)可利用肿瘤组织特有的增强渗透滞留效应(EPR)实现被动靶向,或通过表面修饰靶向配体实现主动靶向,显著提升药物在肿瘤部位的富集浓度,降低全身毒性^[12]。目前,紫杉醇白蛋白结合纳米粒(Abraxane)、脂质体伊立替康(Onivyde)等纳米制剂已获批用于临床癌症治疗。其中,光诱导光疗因具备“时空可控”“非侵入性”等独特优势,被视为极具潜力的“绿色”治疗技术^[13,14]。这类技术通过近红外光(NIR, 700-1100nm)照射富集于肿瘤部位的光响应试剂,可精准调控治疗区域与作用时间,最大限度减少正常组织损伤,近年来在基础研究与临床转化中均取得突破性进展。

1.2 光疗法

光热疗法(PTT)与光动力疗法(PDT)是当前肿瘤光疗领域的两大核心技术,二者均以近红外光为能量来源,但作用机制与优势各有侧重。PTT依赖光热试剂的光热转换效应,将近红外光能转化为局部热能,通过高温(41-48 °C)破坏肿瘤细胞的细胞膜、蛋白质与核酸,诱导细胞凋亡或坏死^[15]。PDT则利用光敏剂(PS)在光照射下与氧气的光化学反应,生成具有强细胞毒性的活性氧(ROS),尤其是单线态氧(1O_2),实现肿瘤细胞的精准杀伤^[16]。两类技术的共同特点在于:光治疗试剂在黑暗环境中不具备毒性,其毒性仅在特定波长光照射下激活,且这种光诱导毒性可通过调控光照参数(波长、功率、时间)实现对肿瘤的“精准打击”,将杀伤范围控制在特定区域内,较传统化疗、放疗具有更优的安全性与可控性。

1.2.1 光动力治疗

光动力疗法作为一种理想的癌症治疗策略,其核心机制是借助特定波长光照射激活富集于癌细胞的光敏剂,诱导其产生高细胞毒性的活性氧,从而实现了对癌细胞的靶向杀伤^[17]。古埃及、印度和中国文明几千年来一直使用光作为治疗工具,但光动力疗法直到上个世纪初才得到显著发展。目前,PDT被用于治疗各种疾病,如动脉粥样硬化、牛皮癣、软骨病、白癜风、病毒感染和癌症^[18-20]。与传统的癌症治疗方法相比,PDT具有安全性高、可重复性好、长期发病率低、毒性低微、可消灭隐性癌病灶、可控制药物的时间和空间激活等优点^[21-23]。因此,光动力疗法在癌症治疗领域掀起了一波热情。然而,相对较低的效率,有限的光在组织中的穿透性,较差的水溶性,以及相对较低的载光量在很大程度上阻碍了PDT的进一步临床应用^[20]。为突破上述限制,纳米材料的应用成

为研究热点——纳米载体可通过改善光敏剂溶解性、延长血液循环时间、调控肿瘤微环境等方式，全方位优化 PDT 效果。

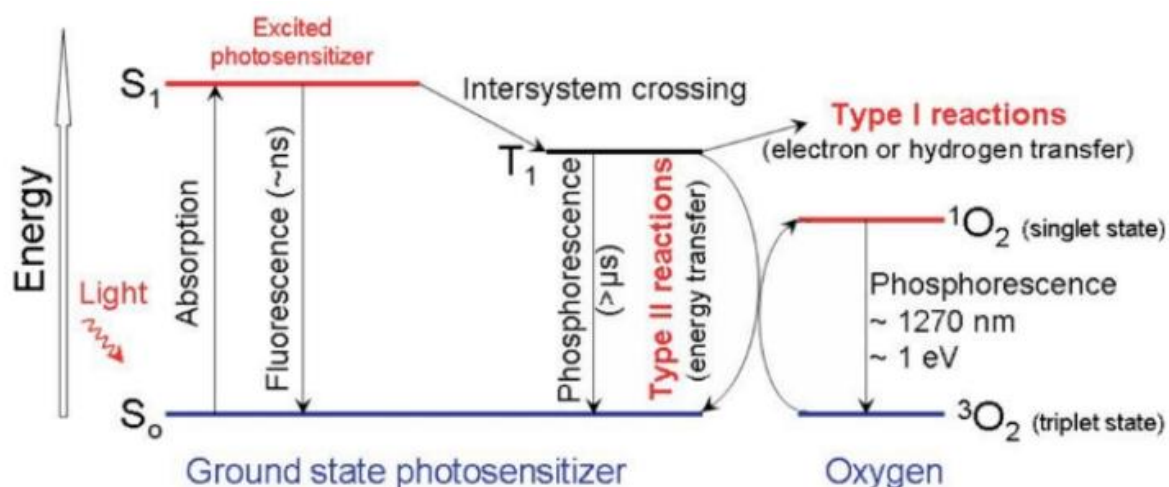


图 1-2 经修改的 Jablonski 图示所阐释的光敏化过程。光照作用将光敏剂分子从基态单重态 (S_0) 激发至单重态激发态 (S_1)。处于 S_1 态的分子可能通过系间跃迁进入激发三重态 (T_1)，随后或通过 I 型反应形成自由基，或更可能将能量转移给分子氧 (3O_2) 形成单线态氧 (1O_2)——后者是光动力疗法中主要参与细胞毒性的活性物质。ns 表示纳秒； μs 表示微秒；nm 表示纳米；eV 表示电子伏特

[18]

Figure 1-2 Photosensitization Processes Illustrated by a Modified Jablonski Diagram. Light exposure takes a photosensitizer molecule from the ground singlet state (S_0) to an excited singlet state (S_1). The molecule in S_1 may undergo intersystem crossing to an excited triplet state (T_1) and then either form radicals via a Type I reaction or, more likely, transfer its energy to molecular oxygen (3O_2) and form singlet oxygen (1O_2), which is the major cytotoxic agent involved in photodynamic therapy. ns indicates nanoseconds; μs , microseconds; nm, nanometers; eV, electron volts^[18]

光动力疗法最重要的两个方面是光吸收和能量转移的过程，可通过修改的 Jablonski 图清晰阐释(图 1-2)^[18]。处于基态的光敏剂分子，其低能量轨道上分布着两个自旋方向相反的电子，这种电子构型即单重态。当光敏剂吸收光子的光能时，其中一个电子会被激发至高能级轨道，但其自旋状态保持不变，形成第一激发单重态。该激发寿命短暂，通常通过荧光发射或内转换以热能形式释放能量而回到基态。此外，处于激发单重态的光敏剂还可能发生系间交叉过程——激发电子的自旋方向发生反转，形成两个电子自旋平行排列的激发三重态，这种状态的寿命相对更长^[24, 25]。此后，处于激发三重态的光敏剂可能启动两种反应路径（如图 1-2 所示）：在 I 型反应中，三重态光敏剂可直接与底物（如细胞膜组分或生物分子）发生作用，通过质子或电子转移分别生成自由基阴离子或阳离子，这些自由基进而与氧气反应，最终产生活性氧物种；而在 II 型反应中，三重态光敏剂会将自身能量直接传递给处于基态三重态的分子氧，使后者转化为具有强细

胞毒性的激发态单线态氧 ($^1\text{O}_2$)。值得注意的是, I 型与 II 型反应可同时存在, 两者之间的竞争比例取决于光敏剂的种类特性, 以及反应体系中底物和氧气的浓度水平^[26, 27]。

1.2.2 光热治疗

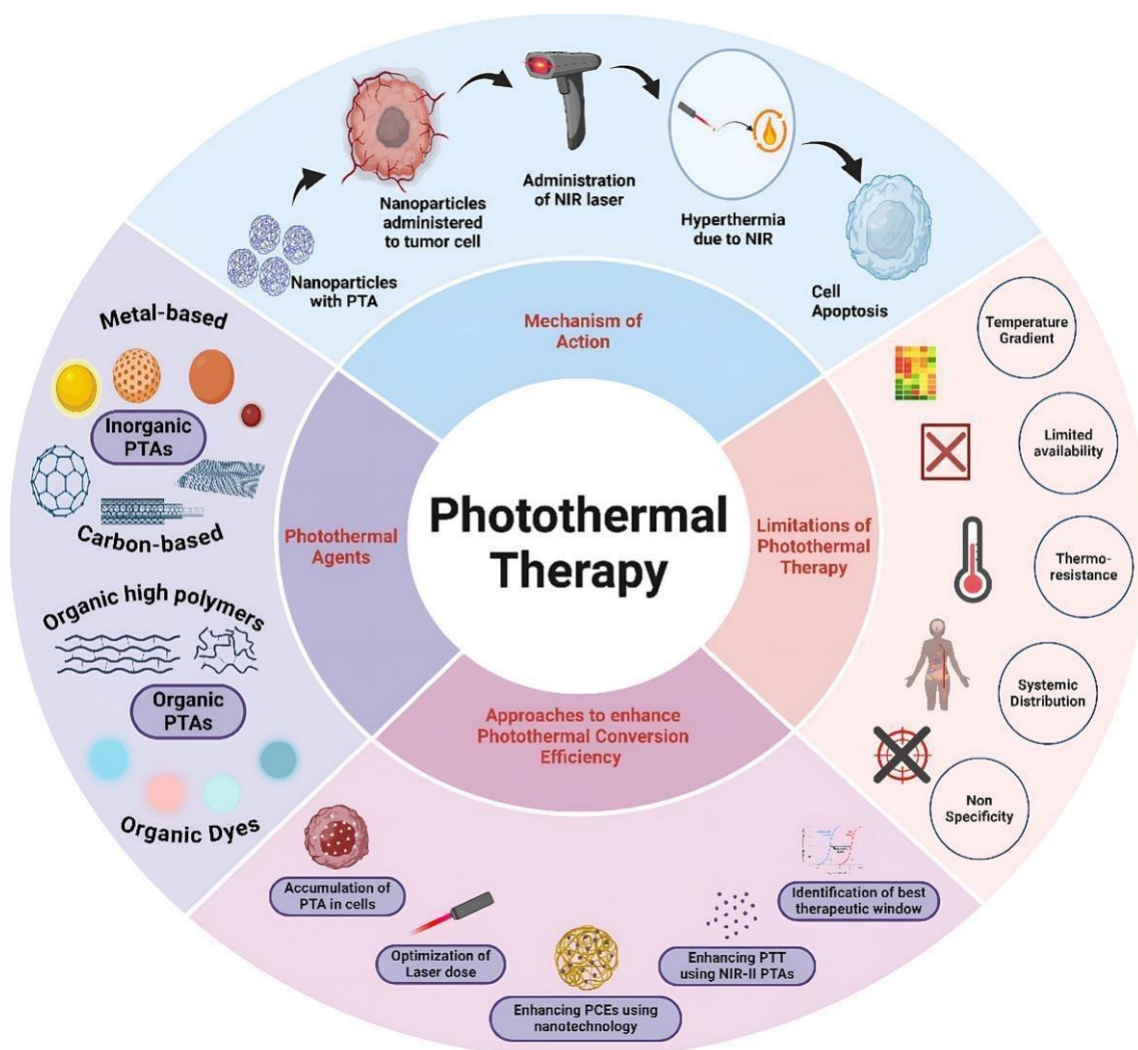


图 1-3 基于纳米材料的 PTT 分类示意图^[28]

Figure 1-3 Schematic Diagram of PTT Classification Based on Nanomaterials^[28]

光热治疗作为一种微创热疗技术, 其核心优势在于近红外光的深层组织穿透能力与光热试剂的靶向富集效应。与传统热疗 (如射频热疗、微波热疗) 相比, PTT 可通过光热试剂的精准定位, 将热能集中于肿瘤区域, 避免正常组织因“由外而内”的热量传递产生损伤^[12, 29]。在治疗温度控制方面, PTT 需严格将肿瘤区域温度维持在 $41-48\text{ }^\circ\text{C}$: 温度低于 $41\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 热效应可逆, 仅能抑制细胞增殖, 无法实现有效杀伤; 温度高于 $48\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 易导致组织碳化、血管破裂, 增加感染与出血风险; $41-48\text{ }^\circ\text{C}$ 的温和高温可通过诱导热休克蛋白失活、破坏线粒体功能、引发 DNA 链断裂, 实现肿瘤细胞的高效杀伤,

同时减少正常组织损伤^[30]。此外, PTT 的治疗精准性还可通过“光热剂量调控”进一步优化——通过调整光照功率密度(通常为 0.5-2 W/cm²)、照射时间(5-20 min)及光热试剂浓度(100-500 μg/mL), 可实现肿瘤区域温度的精准控制。例如, 针对体积较小的浅表肿瘤, 可采用低功率、短时间照射; 针对深层或较大肿瘤, 则需提高试剂浓度与光照功率, 确保肿瘤中心温度达到有效杀伤阈值^[31-34]。为进一步提升 PTT 的治疗效果与安全性, 科研人员开发了多种近红外光热试剂^[35], 可分为四大类: 一是贵金属纳米材料(如金纳米棒、金纳米花), 利用表面等离子共振效应实现高效光热转换; 二是过渡金属硫系化合物(如 MoS₂、WS₂纳米片), 通过窄带隙半导体特性吸收近红外光; 三是碳基材料(如石墨烯量子点、碳纳米管), 凭借共轭π电子体系的光热转换能力; 四是有机聚合物(如聚吡咯、聚多巴胺), 具有生物相容性好、可降解性优等特点^[36-38]。其中, 金纳米壳、聚多巴胺等材料已进入临床试验阶段, 为 PTT 的临床转化提供了重要支撑。

1.3 光敏剂的分类

光动力疗法属于一类以光化学原理为核心的治疗方式, 该疗法的实施需要借助特定光源与一种可被光激活的化学物质, 这类物质被称作光敏剂(PSs)。PSs 在光诱导活性氧的产生中起着重要作用。这类物质通常表现为单一化合物形态, 且具备质量纯净、稳定性优良的特点^[18]。对于 PDT 应用而言, 理想的光敏剂需满足多方面性能要求: 一是高单线态-三线态系间交叉效率(ISC 效率>50%), 确保足够的 T₁态分子生成; 二是低暗毒性, 黑暗环境中对正常细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)>100 μg/mL; 三是能最大程度降低对正常组织的光毒性损伤; 四是其最大吸收波长需处于长波长范围内, 以适配临床治疗需求^[39]。截至目前, 科研人员已针对 PDT 领域探索出种类丰富的光敏剂, 根据化学组成, 光敏剂可分为有机光敏剂与无机光敏剂两大类, 两类材料在结构、性能及应用场景上存在显著差异, 可满足不同治疗需求。

1.3.1 有机光敏剂

有机光敏剂的发展已历经三代, 目前以第二代产品为主导, 第三代产品处于临床前研究阶段。1975 年, 美国科学家首次将血卟啉衍生物(HPD)用于小鼠乳腺肿瘤的光动力治疗, 标志着第一代有机光敏剂的诞生^[17]。其中, 光卟吩(Photofrin)是首个获批临床的光敏剂, 用于食管癌、肺癌等治疗, 但存在明显缺陷: 肿瘤靶向性差, 易在皮肤、肝脏等器官蓄积, 导致患者需避光数周; 激发波长较短(630 nm), 组织穿透深度仅 2-3 mm; 化学纯度低, 含有多种卟啉衍生物, 副作用波动大。

为解决第一代光敏剂的不足, 科研人员开发了第二代有机光敏剂, 主要包括氯代卟

吩类、酞菁类、生物染料类等。这类光敏剂具有三大优势：一是化学纯度高 (>95%)，副作用可控；二是吸收波长红移至 650-800 nm，组织穿透深度提升至 5-8 mm，有效提高了 PDT 作用于生物组织的穿透深度；三是皮肤光敏反应持续时间短（通常 < 48 h），患者耐受性更好^[40]。但需注意的是，第二代有机光敏剂多为疏水性药物，存在两大关键问题：一是在体内的循环半衰期较短，二是易发生严重的自聚集现象，这两大问题均会对 PDT 的治疗效果产生不利影响。

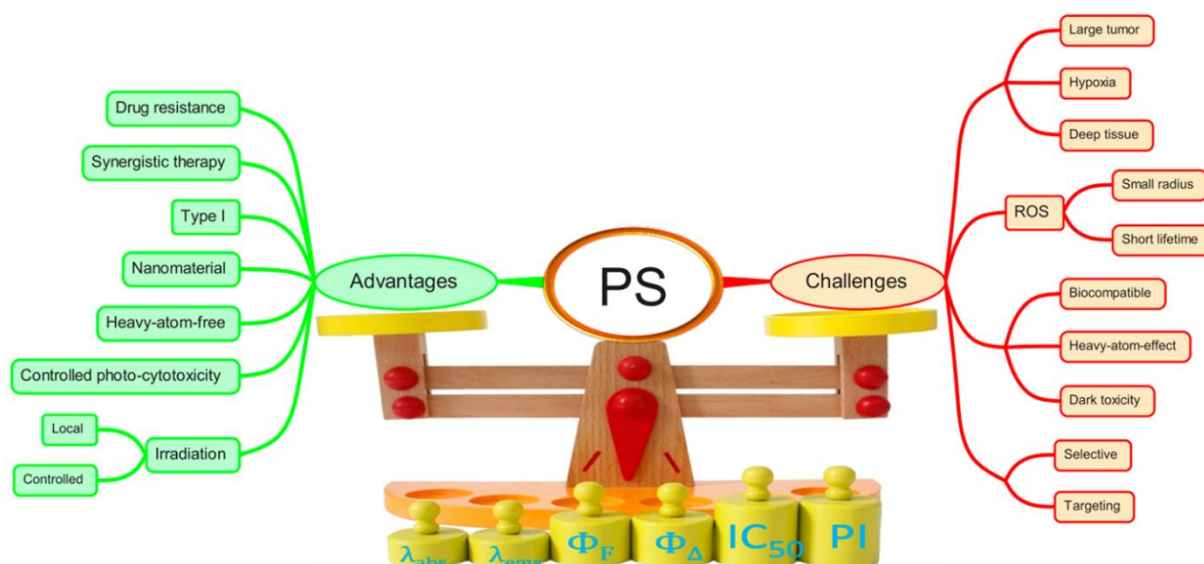


图 1-4 有机 PSs 和 PDT 的优势和挑战^[39]

Figure 1-4. Advantages and challenges of organic PSs and PDT^[39]

与抗体和脂质体等载体结合的第二代光敏剂被称为第三代光敏剂，用于在肿瘤组织内选择性积聚，目前代表该领域的活跃研究领域^[41]。虽然大多数临床前阶段的光敏剂是卟啉类化合物，但也存在不同数量的非卟啉光敏剂。目前，人们正致力于合成活性更高、副作用最小的纯化学衍生物。例如，Zhang 等人^[42]设计了一种新型的用于双路径增强 PDT 的纳米偶联物(UCNP-Ce6/AIEgen)，其中 UCNP 与 Ce6 和具有聚集诱导发射的发光体(AIEgen)共修饰，由于 AIEgen 的存在，UCNP-Ce6/AIEgen 可以避免生物水环境中聚集导致的发光猝灭，并将 UCNP 的上转换发光(UCL)转化为 Ce6 激活的荧光。Shi^[43]等人开发了一种基于光合蓝藻细胞与负载光敏剂孟加拉玫瑰红的上转换纳米颗粒杂交而成的近红外驱动光动力治疗平台，称为 UR-Cyan 细胞。在 980 nm 激光照射及其上转换至更短波长后，配制的 UR-Cyan 细胞既具有光合作用活性，可产生氧气，又对光敏剂随后产生的单线态氧具有光敏性，从而增强和可持续的针对肿瘤细胞的 PDT 功效/组织。这类多功能体系为解决传统 PDT 的技术瓶颈提供了新思路。