

新型给药系统和新技术在光动力疗法中的应用

吕浩¹, 袁园^{1,2*}, 张金安¹, 郭均平¹ (1. 武警湖北省总队医院药剂科, 武汉 430061; 2. 武警湖北总队恩施州支队, 湖北 恩施 445000)

摘要: **目的** 阐述新型给药系统和制剂新技术在改善光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)中的应用研究进展。**方法** 根据文献, 对脂质体、纳米粒、聚合物胶束、微粒表面修饰、微针阵列技术、电学技术、自发光技术、上转换技术等新型给药系统和制剂新技术在 PDT 中的研究新进展进行阐述。**结果** 新型给药系统和制剂新技术在较好改善多数光敏剂生理条件下呈疏水性、易聚集及对病变组织选择性不高方面具有独特优势, 值得进一步研究。**结论** 新型给药系统和制剂新技术的开发, 有望将光敏剂传递到人体较深部位并浓集于靶组织, 具有广阔的应用前景。

关键词: 给药系统; 光动力疗法; 光敏剂; 剂型; 制剂技术

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)01-0120-05

Novel Drug Delivery Systems and Preparation Techniques in Photodynamic Therapy

GUO Hao¹, YUAN Yuan^{1,2*}, ZHANG Jin'an¹, GUO Junping¹ (1. Department of Pharmacy, Hubei Provincial Corps Hospital, Chianese People's Armed Force, Wuhan 430061, China; 2. Enshi Military Detachment, Hubei Provincial Corps Hospital, Chianese People's Armed Forces, Enshi 445000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To describe the recent development of novel drug delivery systems and preparation techniques in photodynamic therapy(PDT). **METHODS** The novel drug delivery systems of liposome, nanoparticles, micelles, surface modification, and the preparation techniques of microneedle arrays, electroporation, self-luminescence and upconversion used in PDT were reviewed. **RESULTS** The novel drug delivery systems and preparation techniques mentioned above had particular advantage on overcoming the shortage of most existing photosensitizers, such as hydrophobic, aggregate easily under physiological condition, and low accumulation selectivity to diseased tissues. **CONCLUSION** The novel drug delivery systems and preparation techniques above are very important to the bright future of PDT since they offered the best hope for extending the reach of photosensitive drug to regions deep in the body with a relative target.

KEY WORDS: drug delivery system; photodynamic therapy; photosensitive drug; dosage forms; preparation techniques

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种利用光敏剂的光动力反应产生细胞毒素, 作用于靶组织并产生组织效应的治疗新技术。其中, 光敏剂或其代谢产物选择性地聚集于靶组织中, 经光激发产生具有细胞毒性的活性氧如单线态氧、自由基等, 导致细胞丧失生理功能或死亡。自 1993 年光敏剂卟吩姆钠(porfimer sodium)首次被批准应用于临床, PDT 的基础研究和临床应用得到广泛的关注, 已成为治疗许多特殊病种如各种癌症、光化性角化病、银屑病、视网膜黄斑变性等的新型疗法, 疗效显著, 前景可观。目前批准作为临床光敏剂的药物包括 5-氨基酮戊酸(ALA)和维替泊芬。其他如金属酞菁类配合物、金丝桃素等也已进入临床研究。但现有光敏剂大多数在

生理条件下呈疏水性, 易聚集; 病变组织的选择性不高以及辐照光的组织穿透力弱等缺点使其在机体内的应用遇到一些困难。目前光敏剂的应用还主要限制在表皮或是内镜可以到达的部位^[1]。近年来, 国内外药学研究者充分利用新型给药系统和药物制剂新技术, 在改善光敏剂对细胞和组织的靶向能力, 降低治疗后的光毒性方面取得一定成果。现对光敏剂新型给药系统和药物制剂新技术方面的新进展予以综述。

1 新型给药系统

理想的给药系统应该可生物降解、免疫原性小、与光敏剂结合后不改变后者活性, 并能使光敏剂以单体释放(因光敏剂聚集将降低活性氧的量子产率)。更重要的是, 它应能使光敏剂聚集在病

作者简介: 吕浩, 男, 药师
E-mail: yuanguohui840910@126.com

Tel: 13797039387 E-mail: ghhaozi@sina.com

*通信作者: 袁园, 男, 硕士生, 药师 Tel: 15172977877

变组织, 达到治疗浓度, 而在非靶细胞分布很少或没有分布^[2]。能达到这种目的的主要给药系统是微粒给药载体。

1.1 脂质体(liposome)

脂质体给药系统是研究较多, 也是比较成熟的给药系统, 其中光敏剂维替泊芬脂质体 Visudyne[®]已经上市^[3]。其类似物替莫泊芬(mTHPC)具有强疏水性和低经皮渗透性, 迄今为止, 所有表现阳性结果的 PDT 都采用静脉注射。而对于皮肤恶性及非恶性病而言, 采用载有 mHTPC 的制剂局部进行 PDT 更有优势。Dragicevic 等^[4]报道一种新型 mTHPC invasomes(在传统脂质体中加入萜烯类和乙醇, 明显增加了脂质体的经皮渗透), 并首次研究了局部应用 mTHPC 对皮下移植人结肠癌 HT29 细胞的小鼠的 PDT。结果表明该 invasomes 能显著抑制了肿瘤的生长。另外, 该研究组还报道^[5], 以表皮癌细胞 A431 为模型进行的体外研究, mHTPC invasomes 的细胞毒性更加明显, 细胞仅有 16%存活。说明 invasomes 在用于局部 PDT 治疗皮肤恶性疾病方面很有潜力。近来, 该研究组又制备了阳离子、中性和阴离子型柔性脂质体(flexosome, 在传统脂质体中加入适量表面活性剂, 明显增加了脂质体的变形能力, 能够穿过自身体积 1/5 的小孔, 可顺水化梯度穿透皮肤, 显著增加药物的经皮渗透), 并以人腹部皮肤为屏障比较其促渗能力, 发现阳离子柔性脂质体稳定性最好, 就促渗能力而言, 阳离子柔性脂质体将 mHTPC 传递到角质层及更深层皮肤的能力最强, 是一种理想的定位深层皮肤局部药物传递系统^[6]。

1.2 纳米颗粒(nanoparticles, NP)

利用纳米颗粒特殊的光、热、磁和表面稳定性等特性, 将光敏剂与纳米载体结合起来是近年来的研究热点。Chatterjee 等^[7]从 NP 的功能角度, 综述了包括被动载体和主动参与 NP 作为光敏剂载体的研究现状和优势, 例如将光敏剂与纳米载体相结合提高光动力的作用深度及靶向性、将光敏剂制成纳米颗粒剂提高其吸收率等, 为光动力疗法的发展开辟了一条崭新的道路。

将光敏剂与超磁性纳米载体结合起来, 通过控制磁场的方向, 实现对光敏剂的磁性导向, 可显著提高 PDT 的特异性和选择性。Sun 等^[8]研究了(20.6±5.1)nm 的类球形磁靶向壳聚糖 NP, 并采用磁共振成像技术监测其作为载体在体内传递的

靶向性。研究表明, 此纳米粒具有极好的生物相容性、生物可降解性和水溶性, 对人 SW480 结肠癌细胞无毒且具有高度的光动力学效力。作为光敏剂 2,7,12,18-四甲基-3,8-二(1-正丙氧基乙基)-13,17-二(3-羟基丙基)卟啉(PHPP)的载体显示出极佳的靶向性和显像能力。小鼠注射此 NP 后, 在皮肤和肝组织中的浓度明显低于肿瘤组织, 降低了光敏剂的光敏度和肝毒性。Huang 等^[9]用 FeSO₄ 和 FeCl₂ 共沉淀法制备出 10 nm 磁性 NP, 再利用甲硅烷引入氨基并通过碳二亚胺使与光敏剂 Ce6 连接, 得到功能性磁性 NP。裸鼠荷瘤实验(胃癌细胞 MGC803)中, 经静脉给药 8 h 后, 给予 632.8 nm 氩氦激光辐射, 发现肿瘤明显减小。提示磁性 NP 有助于提高 PDT 靶向性, 能明显增强光动力治疗效果。

光敏剂直接制成纳米颗粒后, 由于尺寸极其微小, 不仅使其水溶性、靶向性增强, 而且单线态氧的产率也大幅度提高, 比有机染料具有更强的吸光系数和更强的光稳定性^[10]。竹红菌甲素是一种天然光敏化合物, 在抗肿瘤、抗病毒特别是抗 HIV 方面表现出很强的活性, 然而它是亲脂性化合物, 水溶性差, 不便于制成制剂, 极大地限制了其在临床上的应用。Zhou 等^[11]以 DMSO 为良溶剂, 采用复沉淀法(rep-precipitation method)制备出平均粒径为 100 nm 的竹红菌甲素纳米粒。结果表明, 竹红菌甲素纳米化后光稳定性更强, ¹O₂ 产率显著增高。卿三华等^[12]报道, 采用乳化法将光敏剂 profrin II 纳米化, 而后观察纳米微粒对结肠癌细胞是否有进一步抑制和杀灭作用。结果显示, 与普通光敏剂组相比, 纳米化光敏剂组的延命率提高 18.2 倍($P<0.05$)。由此可见, 光敏剂纳米化改善了普通光敏剂的光化学效能, 提高了其水溶性, 增加了肿瘤组织内有效光敏药物的浓度, 提高了结直肠癌 PDT 效果。因此, 纳米化光敏剂 PDT 是进展期结直肠癌颇有前景的辅助治疗措施。

1.3 胶束(micelles)

由于多数的光敏剂都是水难溶性和非特异性的, 聚合物胶束作为给药载体正受到越来越多的关注, 尤其是两亲性嵌段共聚物胶束系统。硅酞菁 Pc 4(phthalocyanine, Pc 4)具有比当前 FDA 所批准光敏剂更加优越的特性, 但其高度疏水性限制了其在体内的传递和分布。Master 等^[13]将其包裹于嵌段共聚物胶束核中, 制备成生物相容性

PEG-PCL 纳米胶束。体外研究显示,该胶束对 MCF-7c3 人乳腺癌细胞具有显著的细胞毒效应。Herlambang 等^[14]制备出的分枝状酞菁聚离子胶束(DPc/m),既可以减少 DPc 由于血清蛋白所致的光漂白,又能提高 DPc 产生活性氧的效率,从而增强其光毒性,是一种有效的 PDT 载体。

为使光敏剂靶向地到达肿瘤部位的酸性环境, Peng 等^[15]合成了聚乙二醇甲基丙烯酸酯-co-2-(二异丙基氨基)乙基甲基丙烯酸酯共聚物,其水溶液在酸性条件下可自组装形成 pH 敏感的纳米胶束。用溶剂挥发法将水难溶性光敏剂 mTHPC 包裹于自组装形成的粒径为 132 nm 的球形胶束内,其包封率可达 89%。在 pH=5.0 时的体外释放速率明显快于 pH=7.0,经光辐射后,该胶束对 HT-29 结肠癌细胞系具有明显的光毒性,说明这一 pH 敏感性胶束在作为 PDT 的载体方面具有较大的潜力。

1.4 微粒表面修饰(surface modification)

载药微粒经表面修饰能有效降低血浆清除率,延长体内滞留时间。利用某些特殊肿瘤相关抗原的单克隆抗体作为主动靶向载体,针对不同的靶分子具有特异的导向能力,可以提高药物对肿瘤细胞的选择性。聚乙二醇(PEG)是亲水性聚合物,具有良好的生物相容性和组织相容性, FDA 批准用于口服和静脉注射。Sadzuka 等^[16]分别制备了疏水性光敏剂粪卟啉 I(CPI)的脂质体(Lipo-CPI)和 PEG 修饰的脂质体(PEG-CPI)。体内试验表明,注射 PEG-CPI 6 h 后血浆浓度是注射 Lipo-CPI 的 6.5 倍;肿瘤细胞摄取 CPI 的顺序为 PEG-CPI>Lipo-CPI>CPI 溶液。因此,PEG 修饰的脂质体可以延长 CPI 的血液循环时间,增加肿瘤细胞对 CPI 的摄取,显著增加 PDT 的细胞毒性。而 Oku 等^[17]所进行的研究,以苯-卟啉衍生物(BPD-MA)为研究对象,在经 PEG 修饰的脂质体上再接上一种对血管生成内皮细胞具有特异性的肽 Ala-Pro-Arg-Pro-Gly(APRPG),获得主动靶向脂质体(APRPG-PEG-Lipo-BPD-MA)。注射后 3 h 发现,虽然 2 种脂质体在肿瘤组织中的蓄积程度相似,但仅 APRPG-PEG-Lipo-BPD-MA 在光辐射后可强烈地抑制肿瘤的生长,而 PEG-Lipo-BPD-MA 却没有。这一结果表明,PEG 修饰的非靶向脂质体可能不适合在此作为抗血管生成光敏剂的载体,其原因可能是:在注射与光辐射之间的时间间隔内,与

靶细胞结合并被靶细胞摄入的光敏剂的量才是 PDT 效应大小的关键,而不是进入肿瘤组织中的光敏剂总量。因此,表面修饰的主动靶向技术在抗血管生成的 PDT 中是一种非常有用的技术。

1.5 其他

Van Hell 等^[18]通过重组合成序列为 Ac-Ala-Ala-Val-Val-Leu-Leu-Leu-Trp-Glu-Glu 的两亲性寡肽,可自发组装形成纳米级别的寡肽小囊泡(peptide vesicles)。水难溶性光敏剂酞菁被包裹于囊泡的疏水区。共聚焦显微镜分析显示,载药囊泡主要以吸附大胞饮(adsorptive macropinocytosis)的方式进入细胞内并保持基本完整。经光辐射后,载有酞菁的囊泡产生光动力响应可有效地杀死细胞。而单用酞菁或是空白囊泡均未见任何的细胞毒性。该研究首次证明了以寡肽小囊泡将疏水性光敏剂传递入细胞进行 PDT 的可行性。

为改善亲水性光敏剂磺化铝酞菁(sulfonated aluminum phthalocyanine, AlPcS)的光毒性和细胞内化(cellular internalization),Baek 等^[19]利用 AlPcS 带负电性的特性,以带正电荷的聚乙稀亚胺(PEI)为载体,通过静电相互作用形成呈单分散分布的复合物(粒径<200 nm)。与单用 AlPcS 相比,复合物(PEI/AlPcS=0.6)组进入细胞内 AlPcS 的量是前者的 87 倍,且仅复合物组在经光辐射后表现出很强的光毒性,提示此类复合物在 PDT 方面的巨大潜力。

2 新技术的应用

传统的 PDT 通常是通过静脉注射或涂抹于皮肤病灶局部将光敏剂引入体内,然后用光敏剂所需波长的光照射靶体。由于现在批准的光敏剂多疏水性强,组织穿透力弱,限制了透皮吸收。此外,激发光源对组织的穿透深度不够,难以到达深部病灶,限制了 PDT 的临床使用。近来不断发展的新技术,虽然还处于实验室和动物实验研究阶段,能在临床应用的还不多。但由于给药途径和作用方式的改变,不良反应的有效控制等都将为 PDT 研究提供新的方向。

2.1 微针阵列技术(microneedle arrays)

深层或结节性皮肤肿瘤的 PDT 目前仍然受到光敏剂组织穿透力弱的限制。Donnelly 等^[20]首次进行了硅微针阵列的研究,以增强 5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, ALA)的体外及体内的经皮渗透性。用裸鼠进行的体内试验表明,微针穿刺

可减少用药时间和诱导皮肤内产生高水平光敏剂原卟啉IX所需ALA的剂量。由此可以预测该方法应用于临床后,更短的用药时间将为患者和医师提供极大的方便;另外,ALA价格昂贵且迅速降解,减少用药剂量也是该方法的一大优势。

2.2 电学技术(electroporation)

PDT在治疗皮肤局部疾病方面应用最为广泛,利用电流将离子型药物经由电极定位导入皮肤进入局部组织,可有效克服某些光敏剂难以经皮透入到达靶部位的不足。Saczko等^[21]采用电致孔技术(electroporesis)研究发现,光敏剂血卟啉对肺癌细胞系A549的PDT效应显著增强,细胞的生长分数与电场强度呈正比。Gelfuso等^[22]采用电离子渗透法(iontophoretic)分别研究在生理条件下呈正电荷和负电荷存在的卟啉衍生物[Meso-tetra-(N-methylpyridinium-4-yl)-porphyrin, TMPyP, meso-tetra-(4-sulfonatophenyl)-porphyrin, TPPS4]在细胞内的蓄积情况。结果发现,仅在最浅层有负电荷的TPPS4,而正电荷的TMPyP则透入至表皮层和真皮层,说明后者可完全透过皮肤屏障。更重要的是,TMPyP进入细胞后均匀地分布在皮肤细胞核周围及核内,提示电离子渗透法可能有助于促进呈正电荷存在的光敏剂的局部PDT效应。

2.3 自发光技术(self-luminescence)

PDT很重要的一点是光必须穿透表面组织达到光敏剂处从而激发产生光动力效应,但绝大部分光敏剂的吸收光谱波长要短于700 nm^[23],低波长紫外线的穿透力弱严重限制了PDT的效果。将光敏剂涂抹在发光纳米颗粒表面或以其他方式将两者结合在一起,在电离辐射如X线等照射下,发光纳米颗粒被激活发射出特定波长的冷光,使与之相连的光敏剂激发而产生单线态氧,达到局部光动力效应的技术称为自发光技术。Chen等^[24]研究的BaFBr/Eu²⁺纳米颗粒,经X线激活后,发射出的荧光光谱峰值分别在400, 500和640 nm,与卟啉类光敏剂的吸收波峰完美匹配,并使之激发产生具有细胞毒性的单线态氧如¹O₂,可有效解决外部光源穿透力弱、诱发PDT效应差的缺点,可用于人体较深区域。此外,该技术还可能与传统的放疗结合起来,不仅起到了协同增效作用而且可以降低放疗剂量从而减轻或延缓放疗后并发症的发生。另一个优点是在实施PDT过程中不再需要光源。然而,迄今为止,关于自发光技术在

PDT方面的研究和应用依然有限,可能成为未来的研究热点之一。

2.4 上转换技术(upconversion)

传统PDT疗法,用于激活光敏剂的激发光源对人体组织的穿透能力有限,使PDT常常受到组织深度的限制。因而主要用于治疗皮下或内脏表层的肿瘤。而光学性质稳定,对细胞的毒性小且激发波长在近红外区(980 nm)的激发光,具有能量较低,在生物组织内具有良好的穿透性(深达皮肤或黏膜下几厘米),不会对组织、DNA、蛋白质等造成光伤害等优点。镧、铈系金属离子掺杂的稀土纳米材料受低能量如近红外辐射后产生红外或可见光范围内的比激发辐射更高能量的光的技术称为上转换技术。上转换后发出的可见光激发光敏剂进而产生具有细胞毒性的单线态氧如¹O₂用于PDT。此外,在合成的上转换纳米颗粒(upconversion nanoparticles, UCNPs)表面进行一层或多层官能基团修饰,使具有亲水/疏水性或便于连接其他如蛋白质、抗体、抗原等以实现特殊的靶向性,在药物输送等方面有着广阔的应用前景,是近年来研究的热点,见图1。Idris等^[25]将光敏剂和肿瘤靶向抗体附着到表面包裹有二氧化硅的纳米颗粒上,并将该复合颗粒用于黑色素瘤小鼠。基于类似的原理研究者开发了不同的上转换稀土纳米颗粒载药系统应用于PDT,包裹常见的覆层有聚乙烯亚胺^[26],壳聚糖^[27]、环糊精^[28]、钛酸盐纳米管^[29]等。

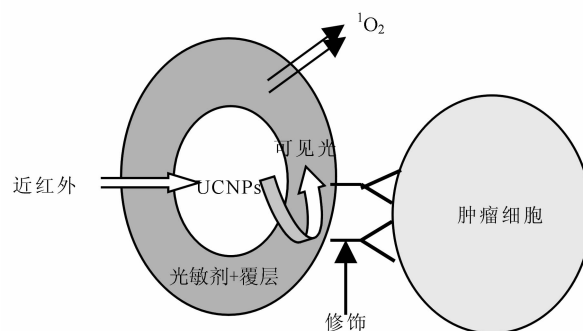


图1 上转换纳米颗粒在PDT中应用示意图

Fig 1 A schematic diagram of PDT using UCNPs

虽然新型光敏剂的合成和结构改造以开发更加符合条件的光敏剂仍是今后工作的重点,但新的更为符合要求的光敏剂的开发乃至应用于临床还有很长的路要走。因此,对目前临床应用效果好的、疗效确切的光敏剂而言,采用新型给药系

统和制剂新技术克服其不足,提高光敏剂的主动靶向性和控制光敏剂的滞留时间,仍是很有价值的研究开发课题。随着纳米技术特别是表面修饰技术、自发光技术和上转化技术的进一步研究及应用,必将使 PDT 在临床医学上发挥更大的作用。

REFERENCES

- [1] XIE S M, FU S P. Therapeutic characteristics and clinical evaluation of the photosensitive drugs [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2008, 17(7): 618-620.
- [2] JIN G Y, WU L L. Nanoparticles in photodynamic therapy [J]. *J Int Pharm Res*(国际药学研究杂志), 2009, 36(3): 234-237.
- [3] CHRISTIE J G, KOMPELLA U B. Ophthalmic light sensitive nanocarrier systems [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(3/4): 124-134.
- [4] DRAGICEVIC-CURIC N, ALBRECHT V, FAHR A, et al. Topical application of temoporfin-loaded invasomes for photodynamic therapy of subcutaneously implanted tumours in mice: A pilot study [J]. *J Photochem Photobiol B: Biology*, 2008, 91(1): 41-50.
- [5] DRAGICEVIC-CURIC N, SUSANNA G, BURKHARD G, et al. Efficacy of temoporfin-loaded invasomes in the photodynamic therapy in human epidermoid and colorectal tumour cell lines [J]. *J Photochem Photobiol B: Biology*, 2010, 101(3): 238-250.
- [6] DRAGICEVIC-CURIC N, SUSANNA G, BURKHARD G, et al. Surface charged temoporfin-loaded flexible vesicles: In vitro skin penetration studies and stability [J]. *Int J Pharm*, 2010, 384(1/2): 100-108.
- [7] CHATTERJEE D K, FONG L S, YONG Z. Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(15): 1627-1637.
- [8] SUN Y, CHEN Z L, YANG X X, et al. Magnetic chitosan nanoparticles as a drug delivery system for targeting photodynamic therapy [J]. *Nanotechnology*, 2009, 20(13): 135102. Doi: 10.1088/0957-4484/20/13/135102.
- [9] HUANG P, LI Z, LIN J, et al. Photosensitizer-conjugated magnetic nanoparticles for *in vivo* simultaneous magnetic resonance imaging and targeting therapy [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(13): 3447-3458.
- [10] XIE Y, HUANG G W, HUANG Y Y, et al. Photodynamic therapy with nanoparticles for cancer treatment: a review [J]. *Chin J Laser Med Surg*(中国激光医学杂志), 2009, 18(1): 55-58.
- [11] ZHOU L, ZHOU J H, DONG C, et al. Water-soluble hypodermis A nanoparticles as a photodynamic therapy delivery system [J]. *Dyes and Pigments*, 2009, 82(1): 90-94.
- [12] QING S H, SHENG X H, LI L Y, et al. Profrin II nanoparticles photodynamic therapy on LoVo human colon cancer xenografts in athymic mice [J]. *J Clin Exper Med*(临床与实验医学杂志), 2006, 5(5): 514-517.
- [13] MASTER A M, RODRIGUEZ M E, KENNEY M E, et al. Delivery of the photosensitizer Pc 4 in PEG-PCL micelles for *in vitro* PDT studies [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(5): 2386-2398.
- [14] HERLAMBANG S, KUMAGAI M, NOMOTO T, et al. Disulfide crosslinked polyion complex micelles encapsulating dendrimer phthalocyanine directed to improved efficiency of photodynamic therapy [J]. *J Control Release*, 2011, 155(3): 449-457.
- [15] PENG C L, YANG L Y, LUO T Y, et al. Development of pH sensitive 2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate based nanoparticles for photodynamic therapy [J]. *Nanotechnology*, 2010, 21(15): 155103. Doi:10.1088/0957-4484/21/15/155103
- [16] SADZUKA Y, IWASAKI F, SUGIYAMA I, et al. Phototoxicity of coproporphyrin as a novel photodynamic therapy was enhanced by liposomalization [J]. *Toxicol Lett*, 2008, 182(1-3): 110-114.
- [17] OKU N, ISHII T. Antiangiogenic photodynamic therapy with targeted liposomes [J]. *Methods Enzymol*, 2009(465): 313-330.
- [18] VAN HELL A J, FRETZ M M, HENNINK W E, et al. Peptide nanocarriers for intracellular delivery of photosensitizers [J]. *J Control Release*, 2010, 141(3): 347-353.
- [19] BAEK S Y, NA K. A nano complex of hydrophilic phthalocyanine and polyethylenimine for improved cellular internalization efficiency and phototoxicity [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 101(1): 493-500.
- [20] DONNELLY R F, MORROW D I, MCCARRON P A, et al. Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: Potential for enhanced topical photodynamic therapy [J]. *J Control Release*, 2008, 29(3): 154-162.
- [21] SACZKO J, NOWAK M, SKOLUCKA N, et al. The effects of the electro-photodynamic *in vitro* treatment on human lung adenocarcinoma cells [J]. *Bioelectrochemistry*, 2010, 79(1): 90-94.
- [22] GELFUSO G M, GRATIER T, SOUZA J G, et al. The influence of positive or negative charges in the passive and iontophoretic skin penetration of porphyrins used in photodynamic therapy [J]. *Euro J Pharm Biopharm*, 2011, 77(2): 249-256.
- [23] LI B H, XIE S S. Functional photosensitizers for photodynamic therapy: Recent developments [J]. *Chin J Laser Med Surg*(中国激光医学杂志), 2007, 16(3): 179-185.
- [24] CHEN W, ZHANG J. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2006, 6(4): 1159-1166.
- [25] IDRIS N M, GNANASAMMANDHAN M K, ZHANG J, et al. *In vivo* photodynamic therapy using upconversion nanoparticles as remote-controlled nanotransducers [J]. *Nat Med*, 2012, 18(10): 1580-1585.
- [26] ZHANG L, WANG T, YANG L, et al. General route to multifunctional uniform yolk/mesoporous silica shell nanocapsules: a platform for simultaneous cancer-targeted imaging and magnetically guided drug delivery [J]. *Chemistry*, 2012, 18(39): 12512-12521.
- [27] CUI S, CHEN H, ZHU H, et al. Amphiphilic chitosan modified upconversion nanoparticles for *in vivo* photodynamic therapy induced by near-infrared light [J]. *J Mater Chem*, 2012(22): 4861-4873.
- [28] TIAN G, REN W L, YAN L, et al. Red-emitting upconverting nanoparticles for photodynamic therapy in cancer cells under near-infrared excitation [J]. *Small*, 2013, 9(11): 1929-1938.
- [29] BAVYKIN D V, STUCHINSKAYA T L, DANOS L, et al. Emission wavelength tuning in rare earth fluoride upconverting nanoparticles decorated with dye-coated Titanate nanotubes [J]. *Langmuir*, 2012, 28(50): 17419-17425.

收稿日期: 2013-01-27