



铱(III)光敏剂的设计与抗肿瘤研究进展

列乔珊, 巢晖*

生物无机与合成化学教育部重点实验室, 广东省高等学校功能分子工程基础研究卓越中心, 中山大学化学学院, 广州 510275

*通讯作者, E-mail: ceschh@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2024-05-25; 接受日期: 2024-06-19; 网络版发表日期: 2024-08-22

国家自然科学基金(编号: 22120102002, 92353301)资助项目

摘要 光动力疗法(PDT)利用光激活光敏剂(PSs)产生治疗肿瘤的有毒物质, 因其特定的时空选择性、无创性以及不易产生耐药性等优点, 现已成为癌症治疗的新兴解决方案. 近年来, 铱(III)配合物因其优异的光物理、光化学和光生物学特性而作为光敏剂引起了广泛关注. 本文对铱(III)配合物在光动力治疗肿瘤方面的研究进展进行综述, 主要介绍了应用于单/双光子光动力治疗以及基于纳米复合体系设计的铱(III)光敏剂, 为开发新型金属抗肿瘤药物提供参考. 另外, 本文还总结了近年来铱(III)配合物在光动力免疫抗肿瘤方面的研究, 为发展精准高效治疗肿瘤提供一种新的策略. 最后, 对铱(III)光敏剂在抗癌应用上的前景进行了展望.

关键词 铱光敏剂, 抗肿瘤, 光动力治疗, 免疫原性细胞死亡, 纳米复合体系

1 引言

癌症是严重威胁人类健康和生命的恶性疾病. 据世界卫生组织国际癌症研究机构统计, 2022年全球新增癌症病例数达到2000万例, 死亡病例970万例, 其中最常见的是肺癌、乳腺癌和结直肠癌. 值得关注的是, 预计到2050年全球癌症负担将进一步增加^[1]. 目前临床上癌症治疗以手术切除、化疗和放疗为主. 然而, 手术切除仅针对未转移的初期肿瘤有效, 具有复发率高和易转移等缺点, 而化疗和放疗的毒副作用大, 对正常组织也会造成损伤. 因此, 迫切需要开发新型治疗方式以提高抗肿瘤疗效.

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)具有低毒性、高选择性、非侵入性以及时空可控等优点, 是一种具有应用前景的治疗方式, 可作为传统肿瘤治疗手

段的一种替代或补充疗法. 在PDT过程中, 光敏剂(photosensitizer, PS)在特定波长的激发光照射产生活性氧物种(ROS)以杀伤肿瘤细胞. 根据作用机理可将PDT分为两类: 在I型PDT中, 激发光诱导光敏剂与生物分子之间发生电子转移产生自由基中间体, 通过与含氧物种反应产生超氧阴离子自由基($\cdot\text{O}_2^-$)、羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等, 而II型PDT涉及PSs与氧气直接反应产生高毒性的单线态氧($^1\text{O}_2$), 该过程对氧气的依赖程度高(图1).

截至目前, 部分光敏剂, 如卟吩姆钠、他拉泊芬、替莫泊芬和5-氨基乙酰丙酸等^[3], 已获批用于癌症治疗. 然而, PDT临床应用仍面临光敏剂递送不足、乏氧肿瘤微环境以及DNA损伤修复等挑战. 与有机化合物相比, 过渡金属配合物因其高结构多样性、配体交换反应、氧化还原反应和催化能力等性质, 具有独特

引用格式: Lie Q, Chao H. Recent progress in the design and antitumor application of iridium(III) photosensitizers. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 1522–1533, doi: 10.1360/SSC-2024-0091

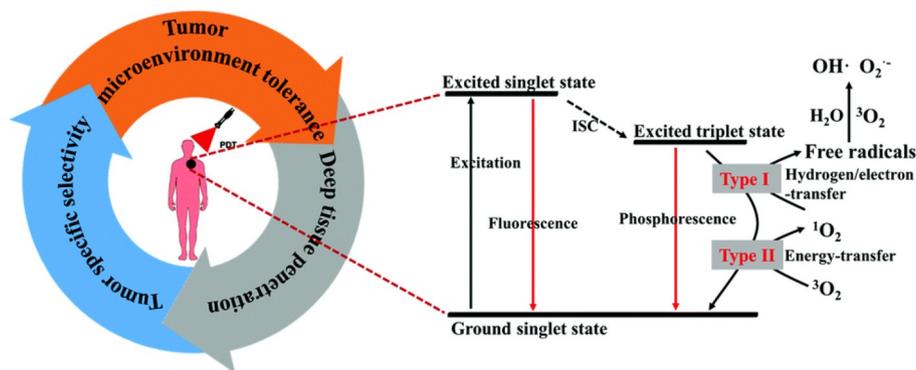


图1 PDT作用机制示意图^[2] (网络版彩图)

Figure 1 Schematic diagram of the mechanism of action of PDT (color online).

的作用机制^[4]。其中,金属铱(III)配合物具有较强的旋轨耦合效应和较高的系间窜跃效应,微秒级的长寿命三重激发态使得它们在乏氧条件下依然具有很强的单线态氧产生能力。同时,铱(III)配合物具有大的斯托克斯位移以有效防止荧光自淬灭,通过合理的结构设计和配体修饰可获得良好的光物理与光化学特性,使其定位于不同的细胞器并以特定的机制杀伤肿瘤细胞。

2 铱(III)光敏剂的构建

2.1 单光子铱(III)光敏剂

由于ROS的寿命很短,只能对光敏剂所处的部位造成损伤。因此光敏剂在细胞内的不同定位会对PDT疗效造成很大影响^[5]。本课题组^[6~10]在设计具有特定亚细胞定位,特别是在线粒体、溶酶体和内质网中,的金属配合物方面有着丰富的经验。作为细胞的动力源,线粒体在细胞能量产生、ROS稳态调节、细胞死亡调节及信号传导过程发挥着重要的作用^[11]。另外,线粒体是细胞凋亡和坏死的关键调节因子^[12,13],在癌症生存和发展中起着至关重要的作用^[14]。重要的是,在耐药性癌症中观察到高的线粒体生物反应性^[15],这些特征使线粒体成为治疗肿瘤甚至是克服耐药性的良好靶标,并为避免化疗耐药和肿瘤复发提供了新的可能性。因为线粒体的内膜和外膜之间存在跨膜电势,所以亲脂性的阳离子铱(III)配合物很容易在线粒体中积累。凭借出色的光物理与光化学特性,铱(III)配合物具有成为线粒体靶向光敏剂的巨大潜力。

我们报道了一系列线粒体靶向的铱(III)光敏剂用

于癌症治疗中。配合物1(图2)具有优秀的单线态氧生成能力且优先靶向于癌细胞的线粒体中,在光照条件下可诱导ROS生成和线粒体膜电位(MMP)去极化,对顺铂耐药癌细胞具有较强的光毒性^[16]。与荧光团BOD-IPY偶联得到的配合物2主要在线粒体中积累,在光照下生成多种ROS ($^1\text{O}_2$ 、 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 $\cdot\text{OH}$),通过诱导氧化应激以破坏线粒体氧化还原稳态,导致MMP损失并引发癌细胞死亡,即使在缺氧条件下仍具有优越的PDT疗效^[17]。我们还开发了一种异质双核Ir-Ru配合物3用于顺铂耐药癌症的PDT和光活性化疗(PACT)联合双模式治疗。配合物3通过主动转运进入细胞,并特异性地在线粒体中积累。Ir(III)部分为3提供线粒体靶向能力,并在光解离后形成具有PDT疗效的光敏剂,而Ru(II)部分通过线粒体DNA损伤和线粒体功能障碍诱导细胞凋亡,这种PDT和PACT的双重疗法提供了比单独使用其中一种方式更有效的治疗结果^[18]。此外,我们将三联吡啶基铱(III)配合物与一系列共轭面积逐渐扩大的双齿配体配位合成了一系列新型铱(III)光敏剂。研究发现,它们均能在内质网中特异性积累,随着偶联区域的扩展,它们的单线态氧量子产率和细胞毒性增加。其中对A549细胞表现出最强细胞毒性的配合物4在光辐射下可产生大量ROS并诱导内质网应激和 Ca^{2+} 的外排,并最终诱导细胞凋亡^[19]。另外,我们提出了异质双核金属I型和II型双光敏剂的第一个例子^[20]。与只能产生 $^1\text{O}_2$ 的双核Ru(II)-Ru(II)和Ir(III)-Ir(III)相比,异质双核配合物5可以产生多种ROS ($^1\text{O}_2$ 、 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 $\cdot\text{OH}$),表明通过调节双核配合物的金属中心能够调节生成的ROS类型。由于实体瘤存在常氧区和缺氧核心区,配合物5

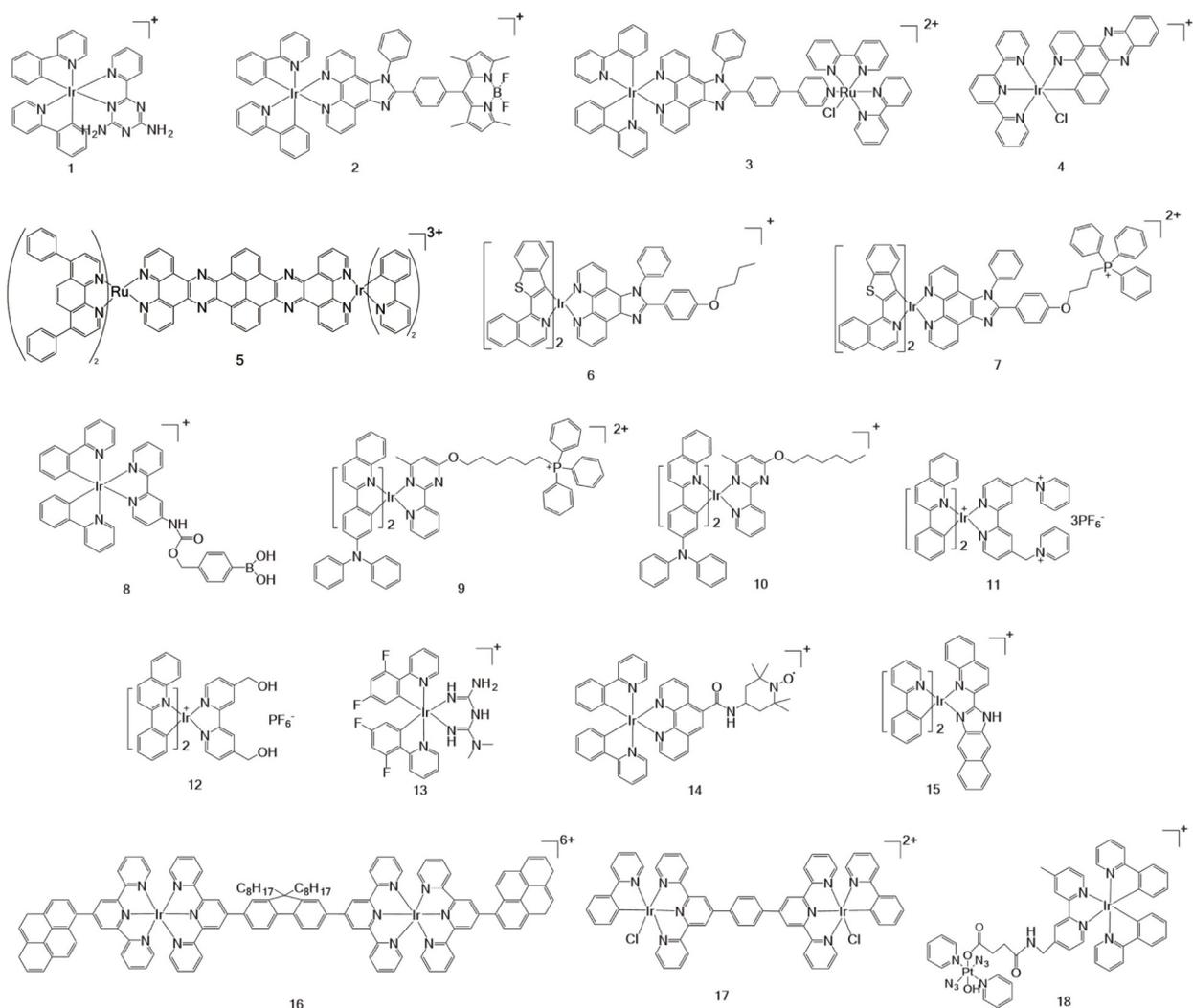


图 2 用于单光子治疗的铱(III)配合物1~18的结构式

Figure 2 Structural formula of iridium(III) complexes 1-18 for single-photon therapy.

在常氧区可通过I型和II型机制协同杀伤肿瘤细胞,并在缺氧核心区通过II型机制实现抗肿瘤活性。

何卫江和郭子建等^[21]合成了两种由苯并噻吩基异喹啉(btiq)衍生的环金属化铱(III)配合物6和7。二者在缺氧条件下能通过I型PDT过程生成 $\cdot\text{O}_2^-$ 和 $\cdot\text{OH}$ 引起肿瘤细胞的光诱导铁死亡。其中配合物7带有线粒体靶向的三苯基膦(TPP)基团,可优先在线粒体中积累,在光照条件下引起MMP下降,抑制ATP产生并诱导细胞凋亡。铁死亡和细胞凋亡的协同作用使配合物7在抑制MCF-7、PANC-1、MDA-MB-231细胞和多细胞球状体的生长方面表现出比配合物6更卓越的PDT性能。邹滔滔等^[22]报道了一种光可控激活的含硼酸的铱(III)

前药(配合物8)用于抗肿瘤研究。在光照射下,配合物8可以有效去除硼部分生成了具有生物活性的铱(III)配合物,在体外和体内具有有效的抗肿瘤活性。光活化机理研究表明,配合物8中的苯硼酸部分与苯硼酸阴离子处于平衡状态,苯硼酸阴离子可以光氧化生成苯基自由基,该自由基即使在相当低的浓度下捕获 O_2 仍具有极强的反应性,因此配合物8即使在缺氧条件下也表现出强烈的细胞毒性。

赵强等^[23]设计合成了两个分别靶向线粒体(配合物9)和溶酶体(配合物10)的铱(III)配合物,二者都表现出长寿命且对氧气敏感的磷光。他们评估了配合物9和10在常氧和缺氧条件下的PDT效应,结果显示,配合物

9处理的HeLa细胞保持较慢的呼吸速率,即使在缺氧下也可以保持相对较高的线粒体氧含量以产生更高水平的ROS,这对PDT是有利的.因此,与配合物10相比,尤其是在乏氧条件下,配合物9表现出更好的PDT效果,这表明在PDT中线粒体靶向的光敏剂可能具有更高的实用潜力.另外,他们将苯基吡啶引入铱(III)配合物中获得了谷胱甘肽(GSH)可激活的铱(III)光敏剂11^[24].GSH响应机制研究表明,配合物11在GSH存在时,GSH向吡啶部分的正氮发生电子转移促进取代反应生成了一种新的配合物12.通过DFT计算证实了配合物11被GSH激活后去除了吡啶基团导致PeT过程受到抑制,显著增强了发光强度和寿命以及¹O₂敏化.肿瘤细胞中的GSH浓度明显高于正常细胞,因此配合物11可以通过发光强度和寿命成像来区分癌细胞和正常细胞.值得关注的是,GSH可激活的配合物11可以增加¹O₂的敏感性,因此在光照射下可以触发增强的ROS生成并选择性地放大癌细胞中的PDT效应,而正常细胞仍具有相对较高的细胞活力.

毛宗万等^[25]设计合成了一系列环金属化铱(III)-二甲双胍偶联物,它们可以快速有效地渗透到癌细胞中,其中配合物13表现出最强的光细胞毒性.研究表明,二甲双胍可以在生物环境中从配合物中缓慢释放,通过抑制线粒体呼吸缓解缺氧环境,因此配合物13即使在缺氧条件下也能诱导癌细胞有效凋亡.此外,与二甲双胍的偶联还赋予了配合物13抗转移和抗炎活性.他们还设计合成了两个含有氮氧自由基的线粒体靶向铱(III)光敏剂用于抗肿瘤研究中^[26].其中,配合物14对癌细胞具有一定的选择性,在光照射下可诱导线粒体功能障碍造成高细胞毒性,利用其磷光特性还可以实时监测线粒体的形态变化.值得关注的是,配合物14可通过监测PDT期间癌细胞自身磷光强度和寿命分布的变化来反映线粒体氧化应激的整体情况进而对PDT疗效进行自我评价.此外,他们还报道了具有抗转移和溶酶体损伤的双重功能的铱(III)光敏剂15^[27].机理研究表明,配合物15在光照下可产生大量ROS并通过激活caspase 3/7和溶酶体损伤来诱导细胞凋亡,显示出有效的体内抗肿瘤作用.同时,配合物15还可以抑制包括细胞迁移、侵袭、集落形成和体内血管生成的关键癌变事件.

孙文芳等^[28]设计合成了一种双核双(三联吡啶)铱(III)配合物16用于光动力抗肿瘤研究.值得关注的是,

配合物16表现出比单核配合物更高的ROS生成和PDT效率.在光激活下配合物16诱导A549和A431两种细胞系发生线粒体功能障碍和溶酶体损伤,最终导致细胞凋亡.黄怀义等^[29]合成了一种双核铱(III)配合物17用于克服肿瘤异质性和肿瘤光催化治疗研究.与单核铱(III)配合物相比,配合物17的细胞摄取和胞内滞留效率显著提高.此外,配合物17的激发波长显著红移、三重激发态寿命延长、NAD(P)H光催化性显著增强,在525 nm绿光照射下,表现出良好的肿瘤光催化治疗活性.Sadler等^[30]将二叠氮Pt(IV)络合物与环金属化Ir(III)络合物共轭得到异质双核Pt-Ir配合物18用于PACT和PDT联合治疗肿瘤.配合物18在黑暗下保持稳定,在蓝光照射下发生光活化解产生具有抗癌活性的Pt(II)物种、叠氮基自由基、¹O₂以及Ir(III)配合物,所释放的Ir(III)配合物将NADH氧化成NAD·自由基和NAD.光活化机制研究表明,Pt部分在细胞核和细胞质中有更高的积累,在光照下能破坏细胞核并释放染色体,而Ir部分强烈定位在小隔室中,且配合物18在细胞中仅发生部分还原,表明配合物18通过循环囊泡(如溶酶体)进行复杂的裂解和排泄.

2.2 双光子铱(III)光敏剂

尽管传统的单光子光动力治疗的铱(III)光敏剂在光照条件下能有效杀伤肿瘤细胞,但其激发波长通常处于波长较短的紫外-可见光区域.这种短波长激发光的组织穿透深度较低,且能量过高会对正常组织造成损伤,因此此类化合物的应用通常仅限于浅表病变或较小肿瘤.为了解决穿透深度的问题,本课题组设计合成了多种具有双光子吸收性质的铱(III)光敏剂用于双光子光动力治疗(TPA-PDT)中.双光子吸收(TPA)是一种典型的线性光学现象,一个化合物同时吸收两个低能量的光子,允许在对人体组织穿透性较强的近红外治疗窗口(700~1000 nm)中激发.除了获得更深的组织穿透深度外,双光子吸收已被证明可提供更高的空间选择性和时间分辨率,能够在不损害周围正常组织的情况下有效治疗微小的病灶区域,或治疗实体瘤及更深的肿瘤,是一种有前途的替代方案^[31,32].

首先,三苯胺已被报道为聚集诱导发光(AIE)和潜在的双光子吸收截面增强剂^[33-35],我们将三苯胺与环金属化铱(III)配合物共轭合成了一系列具有TPA-PDT活性的铱(III)光敏剂^[36].共聚焦激光扫描电子显微镜

和电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)结果显示, 所有铱(III)配合物均被内吞作用吸收, 并选择性地积累在HeLa和L02 (正常人肝)细胞的线粒体中. 重要的是, 在双光子激发下, 它们对HeLa细胞表现出比L02细胞更强的光细胞毒性. 其中, 配合物**19**(图3)表现出最显著的双光子横截面和最高的ROS生成能力, 在双光子激发下能有效杀死癌细胞, 是一种优秀的TPA-PDT候选者. 我们还设计合成了两种具有聚集诱导双光子发射特性的环金属化铱(III)配合物**20**和**21**, 良好的亲脂性增强了它们在水中的聚集, 在聚集态中二者均表现出高单线态氧量子产率和优异的双光子特性, 成功地用于单层细胞和多细胞球体中线粒体靶向的双光子PDT中^[37]. 另外, 我们通过分子工程将二氯乙酸盐(DCA)与铱(III)配合物偶联合成了一系列双光子铱(III)配合物, 它们均能在线粒体中积累并有效诱导癌症特异性代谢改变, 可增加癌细胞而不是正常细胞对PDT的敏感性. 同时, DCA与Ir(III)的结合发挥着协同作用以有效杀死癌细胞, 尤其是配合物**22**在单层细胞和三维多细胞球体中表现出最强的PDT疗效^[9]. 此外, 由于癌细胞中含有高水平GSH, 可还原大量产生的ROS, 导致PDT效应降低. 我们设计了一种具有H₂O₂反应性的连接芳基硼酸的环金属化铱(III)前药**23**, **23**在高水平H₂O₂的肿瘤微环境中B-C键被切割, 释放出高细胞毒性的Ir-OH和GSH清除剂甲基胍(QM), 可有效降低内源性GSH并破坏线粒体内的氧化还原稳态, 阻止GSH介导的ROS清除, 导致ROS的快速积累, 在双光子照射时表现出放大的光毒性作用^[38].

Salder等^[39]报道了两种高发光的有机铱(III)苯基喹啉配合物用于PDT抗肿瘤中. 其中, 配合物**24**在单光子或双光子照射下对癌细胞具有选择性和高度的细胞毒性. 在PDT期间, 配合物**24**产生大量¹O₂有效氧化癌细胞内的热休克蛋白Hsp-70和醛糖还原酶(AR)中的特定组氨酸. 同时, 配合物**24**在PDT过程中诱导的氧化应激与癌细胞中线粒体功能障碍相结合可以增加参与糖酵解途径的酶的水平, 并触发ROS刺激的葡萄糖摄取和葡萄糖刺激的ROS产生的循环.

在实体瘤内, 由于血管生成不足、耗氧量增加等原因导致氧气减少到维持组织稳态所需的水平以下, 形成乏氧的环境, 严重制约了光敏化过程, 使PDT疗效大打折扣^[40,41]. 为克服肿瘤中存在的乏氧微环境, 我们开发了多种对氧依赖性较小的I型铱(III)光敏剂以及具

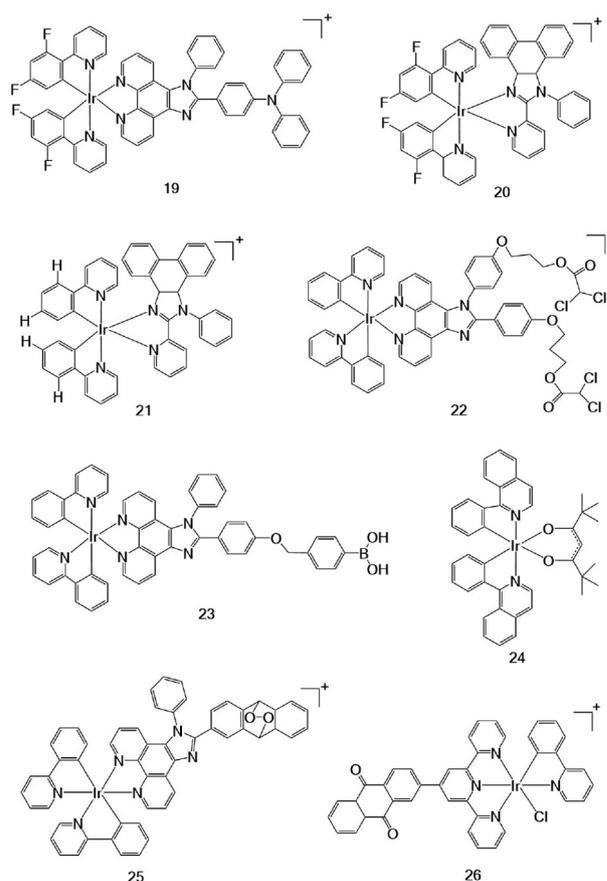


图3 用于双光子治疗的铱(III)配合物**19**~**26**的结构式
Figure 3 Structural formula of iridium(III) complexes **19**~**26** for two-photon therapy.

有高单线态氧产率的II型光敏剂以应对乏氧肿瘤. 例如, 使用内过氧化物(EPO)作为可逆的氧阱, 设计合成了一种基于铱(III)的内过氧化物前药(配合物**25**)用于PDT和PACT协同治疗肿瘤^[42]. 在乏氧环境下, 采用单光子或双光子照射后, 配合物**25**可释放出高细胞毒性的铱(III)配合物、烷氧基自由基及¹O₂. 机制研究表明, 配合物**25**定位于线粒体, 通过MMP损失引起细胞损伤并最终通过细胞凋亡引发细胞死亡. 为了提高癌症选择性和药理学特性, 将配合物**25**封装在生物素功能化聚合物中形成纳米颗粒, 在双光子照射下几乎完全根除了小鼠模型内的肿瘤. 这是用于协同PDT/PACT的铱(III)过氧化物前药的第一个例子, 为设计用于治疗缺氧肿瘤的PSs提供了新的思路. 另外, 我们设计合成了一种带有葱醌基团的铱(III)光敏剂(配合物**26**), 它可有效定位于癌细胞的线粒体中^[43]. 葱醌基团是一种光

活化碳自由基引发剂和发射猝灭基团。在常氧条件下蒽醌基团不被还原,但在乏氧条件下可通过还原酶将其还原为蒽二醇,从而激活配合物的双光子发射特性,实现成像和治疗的双重功能。机制研究表明,配合物**26**在双光子激发下产生碳自由基和大量ROS使得MMP损失进而导致细胞死亡。作为一种氧非依赖性的铱(III)光敏剂,凭借着高度的线粒体靶向性和乏氧激活的双光子发射特性及其在体内卓越的光动力治疗效率,配合物**26**作为临床试验的候选药物具有良好的前景。

2.3 基于纳米复合体系的铱(III)光敏剂

传统的铱(III)配合物结构刚性强, π - π 堆积效应强,在水性介质中通常具有疏水性,从而导致内化效率差,ROS生成减少,癌症靶向效率低等多种药理学局限性,这严重限制了它们的临床应用。为解决上述问题,多功能纳米颗粒(如无机纳米材料、脂质体、胶束、外泌体等)在生物领域中越来越受到关注^[44~46]。具体而言,纳米颗粒有着许多突出的优点:(1)亲水壳可以增强其在生理环境中的溶解度并降低暗毒性^[47];(2)纳米表面易被特异性识别,可增强靶向功能^[48];(3)纳米颗

粒可在肿瘤组织中选择性积累,并通过增强的渗透性和EPR效应延长血浆停留时间^[49]。目前,人们为铱(III)配合物构建纳米复合体系已开发了许多有效的策略,如聚合物共轭技术^[50]、纳米沉淀^[51]、自组合法^[52]和引入亲水离子^[53]等。

本课题组在设计合成基于纳米复合体系的铱(III)配合物也进行了相关的研究。首先,我们设计合成了一种硫醇官能化铱(III)配合物**27**(图4),它能够自组装成可生物降解的聚合物纳米颗粒并在线粒体中选择性积累^[54]。癌细胞内的高水平GSH能够裂解聚合物纳米颗粒的二硫键并释放配合物**27**,该过程可降低内源性GSH水平使癌细胞更容易受到氧化应激,使PDT疗效进一步增强。**27**在光辐射下能够产生 $^1\text{O}_2$ 和 $\cdot\text{O}_2^-$ 导致线粒体功能障碍和脂质过氧化,最终通过细胞凋亡和铁死亡的组合途径诱导细胞死亡。在体内荷瘤小鼠模型中,利用两亲性生物素功能化聚合物封装聚合物纳米颗粒以确保肿瘤的选择性摄取,封装后的纳米颗粒在单次治疗中暴露于临床相关的双光子照射时几乎可以完全根除肿瘤,因此该聚合物纳米颗粒在进一步临床开发方面具有巨大的潜力。另外,我们将铱(III)配合物**28**与Fe(III)离子的配位驱动组装成pH响应的纳米聚合

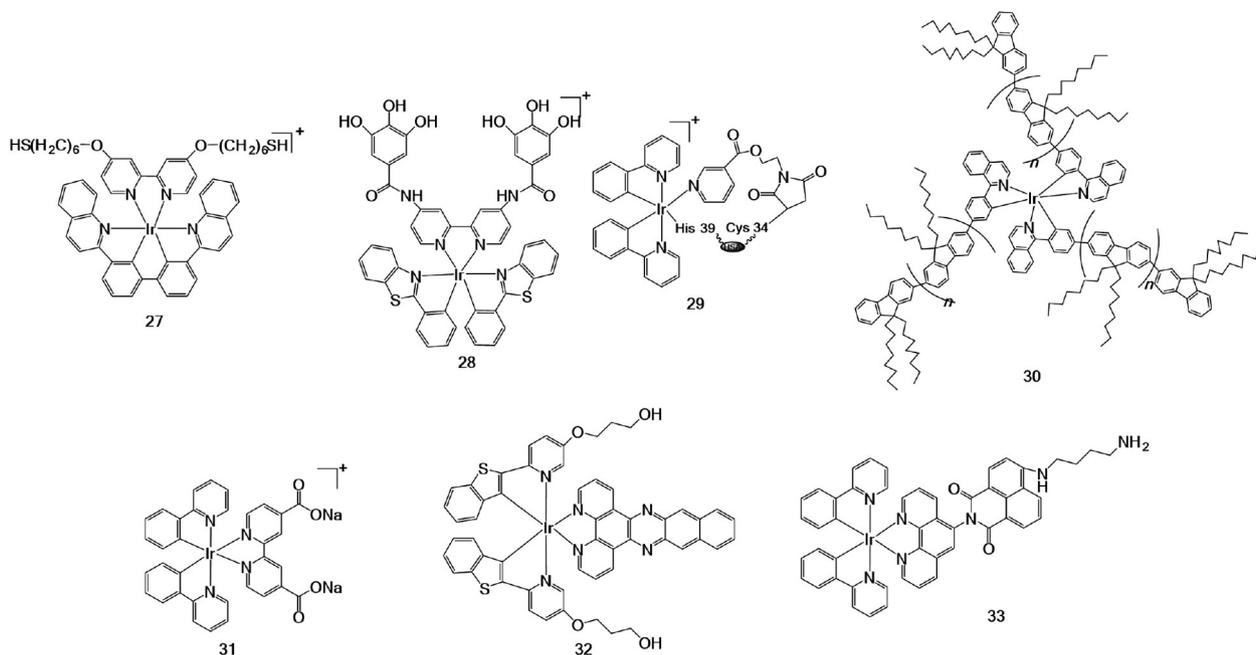


图4 基于纳米复合体系的铱(III)配合物**27**~**33**的结构式

Figure 4 Structural formula of iridium(III) complexes **27**~**33** based on nanocomposite system.

物用于PDT和化学动力学疗法(CDT)联合治疗肿瘤^[55]. 纳米聚合物在生理条件下保持稳定并定位于癌细胞的溶酶体中, 而溶酶体的酸性环境促使其解离得到铈(III)光敏剂和 Fe^{3+} . 在双光子激光照射下, 铈(III)光敏剂产生 $^1\text{O}_2$ 和 $\cdot\text{O}_2^-$ 并通过细胞凋亡和自噬的组合诱导细胞死亡. 同时, Fe^{3+} 参与GSH的消耗、脂质过氧化物的形成以及癌细胞内GPX4的降低, 从而触发铁死亡导致细胞死亡. 为了提供肿瘤选择性, 纳米聚合物进一步用黑色素瘤外泌体封装, 生成的纳米颗粒可有效抑制肿瘤生长并防止恶性黑色素瘤转移的发展. 这种涉及自噬、细胞凋亡和铁死亡的多模式引发细胞死亡的机制可能为未来开发高效抗癌机制开辟道路.

Salder等^[56]利用人血清白蛋白(HSA)作为递送载体, 通过利用血清白蛋白上的Cys34残基与配体上的马来酰亚胺基团进行结合, 构建了铈光敏剂-人血清白蛋白共价复合物(配合物29). 研究表明, 29主要积累于癌细胞的细胞核中, 对一系列癌细胞系和肿瘤球状体表现出显著的光细胞毒性, 同时即使在光照条件下其在正常细胞及正常细胞球状体中依然保持休眠状态. 配合物29的发现扩大了作为细胞器靶向光敏剂的铈(III)配合物的范围, 并使铈(III)配合物在临床PDT中展现出巨大潜力. 赵强等^[57]设计合成了铈(III)配合物超支化磷光共轭聚合物点用于缺氧成像和高效PDT. 他们选择氧敏感的红色磷光铈(III)配合物30为核心, 以氧不敏感的蓝色荧光9,9-二辛基芴为超支化共轭聚合物的共轭主链, 通过共沉淀法将带负电荷的聚苯乙烯-马来酸酐(PSMA)掺入磷光共轭聚合物点中, 提供了水溶性和生物相容性. 铈(III)配合物30的掺入赋予聚合物点磷光性质和高单线态氧量子产率, 且9,9-二辛基芴与铈(III)配合物之间的不完全能量传递实现了比率发光缺氧成像, 实时荧光成像和MTT实验证实了该聚合物点通过高效PDT杀死癌细胞. 谢志刚等^[53]通过铈(III)羧酸配合物与NaOH在水中的离子交换反应, 成功合成了两种水溶性铈(III)钠盐配合物作为无载体和纯纳米颗粒光敏剂用于PDT中. 通过这种简单策略引入钠盐成功克服了传统光敏剂中固有的聚集引起的淬灭效应和疏水性, 尤其是配合物31具有明显的发射波长红移和增强的 $^1\text{O}_2$ 生成能力, 在PDT和细胞成像中表现出优异的性能.

苟少华等^[58]将疏水性环金属化铈(III)配合物32与亲水性聚乙二醇聚合形成两亲性嵌段共聚物, 再将上

转换纳米颗粒(UCNPs)嵌入铈(III)聚合物胶束以实现近红外激发, 从而渗透深层组织. 与未聚合的铈(III)配合物相比, 在近红外激发下, 铈(III)聚合物胶束表现出更高的 $^1\text{O}_2$ 生成效率和可忽略不计的暗毒性、更好的生物相容性和药代动力学行为以及更高的肿瘤选择性. 在体外和体内实验中展现出更优越的PDT和化疗协同抗肿瘤作用. 另外, 他们设计合成了一种长寿命三重激发态的环金属化铈(III)配合物(配合物33), 将其共价结合到UCNPs中以实现近红外激发, 再用生物相容性良好的普朗尼克F127进行封装得到纳米颗粒, 最后将HIF-1 α 抑制剂(YC-1)物理吸附于纳米颗粒表面疏水层上得到了针对肿瘤乏氧的纳米平台^[59]. 所得到的纳米颗粒即使在乏氧条件下也表现出显著的单线态氧量子产率和光细胞毒性. 在近红外光照射下, 该纳米平台能够有效地将 O_2 转化为 $^1\text{O}_2$, 加剧了肿瘤组织中的缺氧情况并上调HIF-1 α 蛋白, 有利于后续的HIF-1 α 靶向治疗. 该工作将PDT诱导的肿瘤缺氧转化为治疗优势, 为克服PDT治疗中的缺氧开辟了思路.

3 铈(III)配合物用于肿瘤光动力免疫治疗

肿瘤免疫疗法是指通过激发或重建机体的免疫系统来识别和有效消除肿瘤细胞, 是继手术、放疗、化疗、靶向治疗后的又一种有效的肿瘤治疗手段^[60,61]. 肿瘤浸润免疫细胞由于TME的免疫抑制作用, 可以保护甚至增强肿瘤细胞的增殖能力^[62]. 尽管如此, 肿瘤细胞在化疗和放疗期间可以通过免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)的过程获得免疫原性. ICD是一种新的细胞死亡方式, 即垂死的癌细胞作为一种疫苗, 刺激肿瘤特异性免疫反应, 从而控制残留的癌细胞并提高其对免疫治疗的敏感性. ICD过程会释放一系列损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs), DAMPs主要包括暴露在细胞表面的钙网蛋白(CRT)、肿瘤细胞向外界分泌的高迁移率族蛋白1(HMGB1)、细胞释放的ATP分子以及热休克蛋白(HSP70、HSP90)等. 当DAMPs释放到细胞外或暴露于垂死的细胞表面时, 将刺激抗原呈递细胞(APCs)并激活树突状细胞, 可导致肿瘤特异性效应T细胞和记忆T细胞的后续发育和激活, 通过激活免疫系统并逆转耗尽的免疫原性, 触发长期保护性抗肿瘤免疫反应, 包括先天性和适应性免疫反应, 使得肿瘤

细胞对免疫治疗敏感^[63,64].

内质网应激和过量ROS被证实可以增加DAMPs的释放, 是控制ICD在细胞内调控通路的重要组成部分^[63,65]. 目前, 可以将ICD诱导剂分为两种: (1) I型ICD诱导剂通过靶向内质网无关的靶标(如DNA复制蛋白、质膜蛋白、生物合成的特定蛋白质或途径等)触发细胞死亡, 并通过继发性或附带效应诱导内质网应激. I型ICD诱导剂主要包括奥沙利铂、环磷酰胺、硼替佐米、多柔比星、米托蒽醌和蒽醌类药物等. (2) II型ICD诱导剂定位于内质网, 可引起内质网应激或选择性激活PERK介导的eIF2 α 磷酸化^[66]. 金属配合物具有高结构多样性以及配体交换、氧化还原、催化和光物理反应等多种特殊性质, 能够以独特作用机制与生物分子相互作用和反应^[4]. 近年来, 金属配合物尤其是铱(III)配合物在作为ICD诱导剂的研究上已取得一定进展^[67].

我们以I型ICD诱导剂苯丁酸氮芥的结构衍生物双(2-氯乙基)-氮杂环己烷用作配体, 将其与铱(III)配位得到的配合物**34**(图5)可有效靶向内质网并在人肺癌细胞中诱导II型ICD效应^[68]. 研究表明, 配合物**34**在光照下会产生ROS诱导内质网应激和Ca²⁺的释放, 并在癌细胞中产生ICD效应. 疫苗接种实验证实, 配合物**34**可以触发适应性免疫反应, 在体内引发强大的抗肿瘤免疫. 另外, 我们还设计合成了配合物**35**用于黑色素瘤的双光子光动力免疫疗法^[69]. 研究表明, 配合物**35**选择性积累于线粒体中, 在双光子照射下可产生¹O₂和 \cdot O₂⁻并通过铁死亡和ICD的组合途径导致细胞死亡. 在双侧瘤小鼠模型中, 在配合物**35**作用后尽管只照射了原发肿瘤, 但原发和远端肿瘤的生长均受到明显抑制. 更重要的是, 配合物**35**在辐射后不仅能诱导CD8⁺T细胞的免疫反应并缓解肿瘤免疫抑制微环境, 还能产生持久记忆免疫细胞以实现长期抗肿瘤免疫. 最近, 我们设计合成了一系列具有各种辅助配体的1-甲基-4-苯基吡啶官能化铱(III)配合物用于双光子PDT免疫治疗^[70]. 其中, 最有前途的配合物**36**能够选择性定位于线粒体中, 在双光子照射下诱导氧化应激导致MMP的丧失并扰乱线粒体呼吸链, 触发线粒体氧化磷酸化和糖酵解代谢的破坏. 这种生物改变最终通过诱导铁蛋白自噬和ICD引发细胞死亡. 为了增强药理学特性和肿瘤选择性, 利用黑色素瘤外泌体封装配合物**36**得到纳米颗粒, 体内实验证实得到的纳米颗粒在双光子照

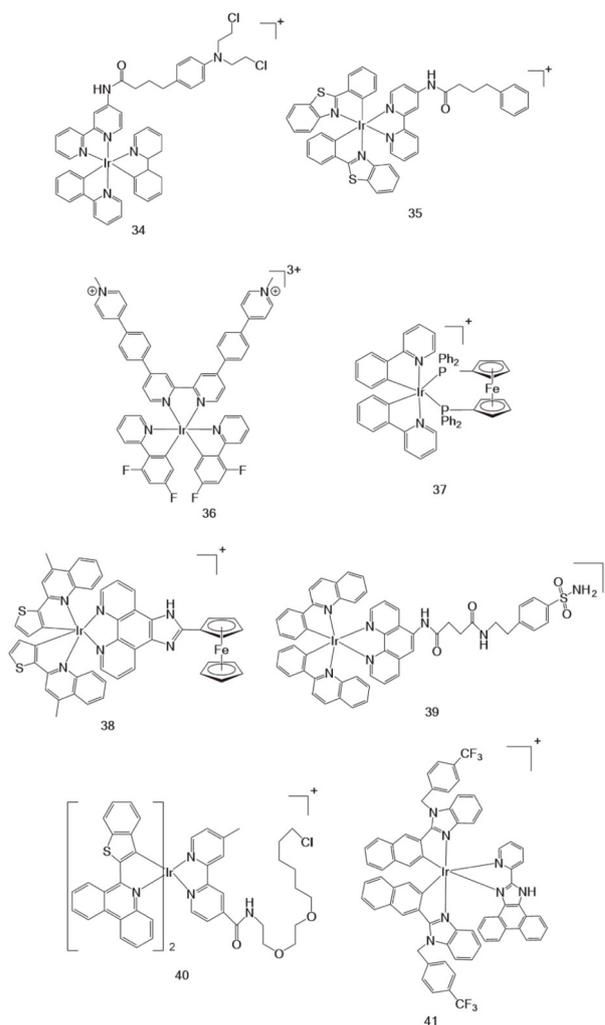


图5 诱导ICD的铱(III)配合物**34**~**41**的结构式
Figure 5 Structural formula of iridium(III) complexes **34**~**41** inducing ICD.

射下可以几乎完全根除肿瘤, 并且能够促进树突状细胞成熟和重新编程肿瘤免疫抑制微环境, 从而产生强烈的长期抗癌免疫反应.

毛宗万和谭彩萍等^[71]开发了一种含有二磷配体和二茂铁基团的铱(III)配合物**37**, 它可有效定位于溶酶体中并在溶酶体酸性环境下有效催化Fenton反应, 诱导癌细胞中铁死亡与I型ICD的结合. 体内实验表明, 配合物**37**通过启动强烈的免疫反应, 可有效抑制原发性和远处肿瘤的生长. 他们还报道了一种含二茂铁的铱(III)光敏剂(配合物**38**), 它可以与转铁蛋白结合并通过转铁蛋白受体介导的途径转运到癌细胞中^[72]. 在光照下, 配合物**38**的二茂铁部分可被癌细胞内源性产

生的ROS氧化,使得发射强度和II型光敏效率均得到增强。因此,PDT产生的细胞内ROS将进一步放大整个光敏过程。作用机制研究表明,当二茂铁基团氧化后,配合物38可通过I型和II型PDT光敏化生成 $^1\text{O}_2$ 和 $\cdot\text{OH}$ 促进铁死亡,在体外和体内引起癌症免疫反应。另外,他们还设计合成了三种靶向碳酸酐酶IX的铈(III)光敏剂,其中毒性最强的配合物39在缺氧下能结合并光降解碳酸酐酶IX,同时下调HIF-1 α 和血管内皮生长因子(VEGF)的表达以改善肿瘤微环境^[73]。在缺氧条件下,配合物39在光辐射下还能诱导脂质过氧化和细胞焦亡,通过引起ICD来启动抗肿瘤免疫反应。另外,该课题组^[74]利用氯代烷烃连接剂与环金属化铈(III)配合物共轭合成得到铈(III)配合物40,将其共价附着在工程细菌中得到铈(III)光敏剂-细菌杂交体用于增强实体瘤的PDT免疫治疗。该杂交体在缺氧条件下具有I型和II型PDT活性和肿瘤靶向运动,可选择性地积累并深入肿瘤组织,导致实体瘤内部具有较高的光毒性。更有趣的是,该杂交体可以在光照射下诱导肿瘤细胞焦亡,并显著促进抗肿瘤免疫细胞的浸润,引起抗肿瘤先天性和适应性免疫反应,最终消除实体瘤。

Ruiz和Brabec等^[75]基于苯并咪唑骨架合成了一系列光活化铈(III)配合物,在常氧和缺氧条件下表现出高光毒性。其中,最有前途的配合物41可选择性靶向于线粒体和内质网中,在蓝光照射下通过光活化产生大量ROS并诱导II型ICD效应,促进巨噬细胞吞噬垂死的癌细胞。

4 总结与展望

金属铈(III)配合物得益于其高的系间窜跃能力、可调节的光学特性和长寿命三重激发态等优点,它们在常氧甚至是乏氧条件下依然具有很强的产生单线态氧的能力,研究者们通过修饰不同的配体可获得高效的抗癌活性和独特的抗癌机制。另外,由于铈(III)配合物具有优秀的光物理和光化学特性,通过将它们的抗癌效力和磷光特性结合,在发挥抗肿瘤效果的同时可研究它们的亚细胞器定位并对相关因子进行追踪,构建诊疗一体化平台。本综述总结了近年来金属铈(III)配合物应用于光动力治疗的研究。

虽然许多铈(III)配合物在单光子激发下具有高光毒性,然而这些短激发波长组织穿透深度较低,且能量

过高会对正常组织造成损伤,使临床应用受到限制。为了解决这个问题,可以利用铈(III)配合物优异的双光子吸收特性,通过修饰特定的配体(如三苯胺等)以发展双光子激发的光敏剂。另外,将铈(III)配合物与荧光团(如BODIPY、香豆素等)结合可有效使激发波长红移,提高组织穿透深度以获得更高的PDT疗效。此外,利用上转换纳米颗粒与铈(III)光敏剂共价偶联,可有效地将低能量具有高穿透性的近红外光转换为高能量的紫外可见光,实现近红外光激发PDT。

值得关注的是,转移和肿瘤复发是癌症相关死亡的主要原因。虽然传统疗法能够有效地切除或消除原发肿瘤,但继发性肿瘤仍然难以治疗。基于这一点,越来越多的研究致力于发展免疫原性细胞死亡(ICD)诱导剂,这些药物能够触发癌细胞的局部细胞死亡并诱导整个生物体内的免疫反应,可有效克服转移性和复发性肿瘤。虽然目前对铈(III)配合物用作ICD诱导剂的研究仍相对较少,但目前的报道已显示出其相当优秀的ICD诱导能力,在体内实验中能够有效治疗甚至根除转移性和复发性肿瘤。但它们具有分子量大、水溶性差、内化效率差、ROS生成减少、癌症靶向效率低等多种药理学局限性,因此可以考虑利用聚合物共轭技术、纳米沉淀、自组装法和引入亲水离子等手段开发基于纳米复合体系的铈(III)配合物进行改善。

总体而言,金属铈(III)配合物在光动力治疗肿瘤方面的研究已取得了一定的进展,但仍有许多问题需要进一步研究解决。在未来的研究里,我们可以着重于以下几个方面:(1)虽然目前已经确定了一些能够发挥PDT疗效的关键结构,但仍需深入研究铈(III)配合物的抗癌机制及其结构-疗效关系,为后续合理设计有效的铈(III)光敏剂提供思路。(2)虽然利用双光子激发,将铈(III)配合物与荧光团结合或与上转换纳米颗粒偶联等手段有望治疗深度肿瘤,但其体内实用性仍有待进一步验证。(3)由于ICD导致的细胞死亡与内质网应激的诱导有关,因此人们普遍认为,开发选择性在内质网中积累并因此诱导II型ICD的化合物更有效。利用这一点,我们需要关注开发能够选择性地在内质网中积累并在该细胞器中有效产生ROS的新型金属铈(III)光敏剂。而增强内质网应激的潜在策略可能涉及提高ROS生成效率、增加细胞摄取、增强内质网中的选择性亚细胞定位或同时触发多种内质网应激途径。(4)设计开发可诱导癌细胞发生不同于细胞凋亡的多

种新颖死亡方式如自噬、铁死亡、焦亡、胀亡等的铈(III)光敏剂以治疗化疗耐药或具有凋亡缺陷的癌症。

(5) 设计开发具有新型作用机制(如I型PDT、非氧依赖性机制等)的铈(III)光敏剂以有效克服肿瘤乏氧, 提高

PDT疗效。(6) 设计开发双核铈(III)配合物用于抗肿瘤研究, 通过调节金属中心来调节产生ROS的类型以诱导不同的细胞死亡途径; (7) 需要进一步评估铈(III)配合物的体内抗癌活性。

参考文献

- WHO News Release. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. *Saudi Med J*, 2024, 45: 326–327
- Zhao X, Liu J, Fan J, Chao H, Peng X. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 4185–4219
- Meng Z, Xue H, Wang T, Chen B, Dong X, Yang L, Dai J, Lou X, Xia F. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20: 344
- Karges J, Stokes RW, Cohen SM. *Trends Chem*, 2021, 3: 523–534
- Lerch MM, Hansen MJ, van Dam GM, Szymanski W, Feringa BL. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 10978–10999
- Huang H, Yu B, Zhang P, Huang J, Chen Y, Gasser G, Ji L, Chao H. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 14049–14052
- Liu J, Chen Y, Li G, Zhang P, Jin C, Zeng L, Ji L, Chao H. *Biomaterials*, 2015, 56: 140–153
- Li G, Chen Y, Wang J, Lin Q, Zhao J, Ji L, Chao H. *Chem Sci*, 2013, 4: 4426–4433
- Liu J, Jin C, Yuan B, Chen Y, Liu X, Ji L, Chao H. *Chem Commun*, 2017, 53: 9878–9881
- Qiu K, Huang H, Liu B, Liu Y, Huang Z, Chen Y, Ji L, Chao H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 12702–12710
- Vyas S, Zaganjor E, Haigis MC. *Cell*, 2016, 166: 555–566
- Kwong JQ, Molkenin JD. *Cell Metab*, 2015, 21: 206–214
- Malena A, Pantic B, Borgia D, Sgarbi G, Solaini G, Holt IJ, Spinazzola A, Perissinotto E, Sandri M, Baracca A, Vergani L. *Autophagy*, 2016, 12: 2098–2112
- Liu Y, Shi Y. *MedComm*, 2020, 1: 129–139
- Pathania D, Millard M, Neamati N. *Adv Drug Deliver Rev*, 2009, 61: 1250–1275
- Xiong K, Zhou Y, Lin X, Kou J, Lin M, Guan R, Chen Y, Ji L, Chao H. *Photochem PhotoBiol*, 2022, 98: 85–91
- Qiao L, Liu J, Kuang S, Liao X, Kou J, Ji L, Chao H. *Dalton Trans*, 2021, 50: 14332–14341
- Zhang C, Guan R, Liao X, Ouyang C, Rees TW, Liu J, Chen Y, Ji L, Chao H. *Chem Commun*, 2019, 55: 12547–12550
- Yuan B, Liu J, Guan R, Jin C, Ji L, Chao H. *Dalton Trans*, 2019, 48: 6408–6415
- Zheng M, Lin X, Xiong K, Zhang X, Chen Y, Ji L, Chao H. *Chem Commun*, 2024, 60: 2776–2779
- Yuan H, Han Z, Chen Y, Qi F, Fang H, Guo Z, Zhang S, He W. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 8174–8181
- Liu M, Luo Y, Yan J, Xiong X, Xing X, Kim JS, Zou T. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 10082–10091
- Lv W, Zhang Z, Zhang KY, Yang H, Liu S, Xu A, Guo S, Zhao Q, Huang W. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 9947–9951
- Huang T, Yu Q, Liu S, Zhang KY, Huang W, Zhao Q. *ChemBioChem*, 2019, 20: 576–586
- Yang J, Fang HJ, Cao Q, Mao ZW. *Chem Commun*, 2021, 57: 1093–1096
- Jing Y, Cao Q, Hao L, Yang GG, Hu WL, Ji LN, Mao ZW. *Chem Commun*, 2018, 54: 271–274
- Wang FX, Chen MH, Lin YN, Zhang H, Tan CP, Ji LN, Mao ZW. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 42471–42481
- Lu C, Xu W, Shah H, Liu B, Xu W, Sun L, Qian SY, Sun W. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3: 6865–6875
- Fan Z, Rong Y, Sadhukhan T, Liang S, Li W, Yuan Z, Zhu Z, Guo S, Ji S, Wang J, Kushwaha R, Banerjee S, Raghavachari K, Huang H. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202202098
- Shi H, Carter OWL, Ponte F, Imberti C, Gomez-Gonzalez MA, Cacho-Nerin F, Quinn PD, Parker JE, Sicilia E, Huang H, Sadler PJ. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202400476
- Gu B, Wu W, Xu G, Feng G, Yin F, Chong PHJ, Qu J, Yong KT, Liu B. *Adv Mater*, 2017, 29: 1701076
- Brown S. *Nat Photon*, 2008, 2: 394–395
- Porrès L, Mongin O, Katan C, Charlot M, Pons T, Mertz J, Blanchard-Desce M. *Org Lett*, 2004, 6: 47–50
- Ning Z, Chen Z, Zhang Q, Yan Y, Qian S, Cao Y, Tian H. *Adv Funct Mater*, 2007, 17: 3799–3807
- Hong Y, Lam JWY, Tang BZ. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 5361–5388

- 36 Liu J, Jin C, Yuan B, Liu X, Chen Y, Ji L, Chao H. *Chem Commun*, 2017, 53: 2052–2055
- 37 Qiu K, Ouyang M, Liu Y, Huang H, Liu C, Chen Y, Ji L, Chao H. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 5488–5498
- 38 Liao X, Shen J, Wu W, Kuang S, Lin M, Karges J, Tang Z, Chao H. *Inorg Chem Front*, 2021, 8: 5045–5053
- 39 Zhang P, Chiu CKC, Huang H, Lam YPY, Habtemariam A, Malcomson T, Paterson MJ, Clarkson GJ, O'Connor PB, Chao H, Sadler PJ. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 14898–14902
- 40 Span PN, Bussink J. *Semin Nucl Med*, 2015, 45: 101–109
- 41 Horsman MR, Vaupel P. *Front Oncol*, 2016, 6: 66
- 42 Kuang S, Wei F, Karges J, Ke L, Xiong K, Liao X, Gasser G, Ji L, Chao H. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 4091–4101
- 43 Kuang S, Sun L, Zhang X, Liao X, Rees TW, Zeng L, Chen Y, Zhang X, Ji L, Chao H. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 20697–20703
- 44 Sun Y, Zhao D, Wang G, Wang Y, Cao L, Sun J, Jiang Q, He Z. *Acta Pharmaceutica Sin B*, 2020, 10: 1382–1396
- 45 Ni K, Aung T, Li S, Fatuzzo N, Liang X, Lin W. *Chem*, 2019, 5: 1892–1913
- 46 Mu J, Lin J, Huang P, Chen X. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 5554–5573
- 47 Akakuru OU, Liu C, Iqbal MZ, Dar GI, Yang G, Qian K, Nosike EI, Xing J, Zhang Z, Li Y, Li J, Wu A. *Small*, 2020, 16: e2002445
- 48 Mao B, Liu C, Zheng W, Li X, Ge R, Shen H, Guo X, Lian Q, Shen X, Li C. *Biomaterials*, 2018, 161: 306–320
- 49 Liu Y, Sun D, Fan Q, Ma Q, Dong Z, Tao W, Tao H, Liu Z, Wang C. *Nano Res*, 2020, 13: 564–569
- 50 Sun P, Wang G, Hou H, Yuan P, Deng W, Wang C, Lu X, Fan Q, Huang W. *Polym Chem*, 2017, 8: 5836–5844
- 51 Zhang L, Li Y, Che W, Zhu D, Li G, Xie Z, Song N, Liu S, Tang BZ, Liu X, Su Z, Bryce MR. *Adv Sci*, 2019, 6: 1802050
- 52 Li L, Zhang L, Tong X, Li Y, Yang Z, Zhu D, Su Z, Xie Z. *Dalton Trans*, 2020, 49: 15332–15338
- 53 Tong X, Zhang L, Li L, Li Y, Yang Z, Zhu D, Xie Z. *Dalton Trans*, 2020, 49: 11493–11497
- 54 Ke L, Wei F, Xie L, Karges J, Chen Y, Ji L, Chao H. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202205429
- 55 Feng T, Tang Z, Karges J, Shen J, Jin C, Chen Y, Pan Y, He Y, Ji L, Chao H. *Biomaterials*, 2023, 301: 122212
- 56 Zhang P, Huang H, Banerjee S, Clarkson GJ, Ge C, Imberti C, Sadler PJ. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 2350–2354
- 57 Feng Z, Tao P, Zou L, Gao P, Liu Y, Liu X, Wang H, Liu S, Dong Q, Li J, Xu B, Huang W, Wong WY, Zhao Q. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 28319–28330
- 58 Zhao J, Zhang X, Fang L, Gao C, Xu C, Gou S. *Small*, 2020, 16: e2000363
- 59 Zhao J, Sun S, Li X, Zhang W, Gou S. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3: 252–262
- 60 Demaria O, Cornen S, Daëron M, Morel Y, Medzhitov R, Vivier E. *Nature*, 2019, 574: 45–56
- 61 Galluzzi L, Chan TA, Kroemer G, Wolchok JD, López-Soto A. *Sci Transl Med*, 2018, 10
- 62 Zhang Y, Zhang Z. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17: 807–821
- 63 Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 97–111
- 64 Calvillo-Rodríguez KM, Lorenzo-Anota HY, Rodríguez-Padilla C, Martínez-Torres AC, Scott-Algara D. *Front Immunol*, 2023, 14: 1294434
- 65 Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 51–72
- 66 Krysko DV, Garg AD, Kaczmarek A, Krysko O, Agostinis P, Vandenabeele P. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 860–875
- 67 Zhang L, Montesdeoca N, Karges J, Xiao H. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202300662
- 68 Wang L, Guan R, Xie L, Liao X, Xiong K, Rees TW, Chen Y, Ji L, Chao H. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 4657–4665
- 69 Wang L, Karges J, Wei F, Xie L, Chen Z, Gasser G, Ji L, Chao H. *Chem Sci*, 2023, 14: 1461–1471
- 70 Feng T, Tang Z, Karges J, Shu J, Xiong K, Jin C, Chen Y, Gasser G, Ji L, Chao H. *Chem Sci*, 2024, 15: 6752–6762
- 71 Wang WJ, Ling YY, Zhong YM, Li ZY, Tan CP, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202115247
- 72 Ling YY, Wang WJ, Hao L, Wu XW, Liang JH, Zhang H, Mao ZW, Tan CP. *Small*, 2022, 18: e2203659
- 73 Ling YY, Kong YJ, Hao L, Pan ZY, Mao ZW, Tan CP. *Inorg Chem Front*, 2023, 10: 3284–3292
- 74 Lin W, Liu Y, Wang J, Zhao Z, Lu K, Meng H, Luoliu R, He X, Shen J, Mao ZW, Xia W. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202310158
- 75 Viguera G, Markova L, Novohradsky V, Marco A, Cutillas N, Kosthrunova H, Kasparikova J, Ruiz J, Brabec V. *Inorg Chem Front*, 2021, 8: 4696–4711

Recent progress in the design and antitumor application of iridium (III) photosensitizers

Qiaoshan Lie, Hui Chao*

Key Laboratory of Bioinorganic and Synthetic Chemistry (Ministry of Education), Guangdong Basic Research Center of Excellence for Functional Molecular Engineering, School of Chemistry, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

*Corresponding author (email: ceschh@mail.sysu.edu.cn)

Abstract: Photodynamic therapy (PDT), which uses light-activated photosensitizers (PSs) to produce toxic substances for the treatment of tumors, is now an emerging solution for cancer treatment due to its specific spatiotemporal selectivity, non-invasiveness, and lack of susceptibility to drug resistance. In recent years, iridium(III) complexes have attracted much attention as photosensitizers due to their excellent photophysical, photochemical, and photobiological properties. This article reviews the research progress of iridium(III) complexes in the photodynamic therapy of tumors, focusing on iridium(III) photosensitizers applied in one/two-photon photodynamic therapy as well as designed based on nanocomposite systems, which will provide a reference for the development of novel metal antitumor drugs. In addition, the research on iridium(III) complexes in photodynamic immunotherapy in recent years is summarized to provide a new strategy for developing precise and efficient treatment of tumors. Finally, the prospect of iridium(III) photosensitizers in cancer treatment is discussed and prospected.

Keywords: iridium(III) photosensitizer, antitumor, photodynamic therapy, immunogenic cell death, nanocomposite system

doi: [10.1360/SSC-2024-0091](https://doi.org/10.1360/SSC-2024-0091)