共轭聚合物在生物传感与生物医药领域的研究进展

袁琼, 唐艳丽*

应用表面与胶体化学教育部重点实验室, 陕西省生命分析化学重点实验室, 陕西师范大学化学化工学院, 西安710119

*通讯作者, E-mail: yltang@snnu.edu.cn

收稿日期: 2021-08-30; 接受日期: 2021-11-10; 网络版发表日期: 2021-11-15

国家自然科学基金(编号: 21974084, 21675106), 陕西省创新能力支撑计划(编号: 2021TD-42), 中央高校基本科研业务费(编号: GK201901003, GK202101001)和陕西师范大学研究生创新基金(编号: 2020CBLY006)资助项目

摘要 共轭聚合物(CPs)是一类具有离域 π - π 共轭骨架的高分子材料, 在生物医药领域显示了广阔的应用前景. 相比于传统的荧光小分子材料, 共轭聚合物由于具有优异的光捕获能力、高的单线态氧产率及良好的生物相容性等优势受到了广泛关注. 本文从共轭聚合物的结构设计和性能调控的角度出发, 重点总结了本课题组近十年来在共轭聚合物的设计合成及其在生物传感、病原菌杀伤、肿瘤治疗上的应用研究, 并探讨了当前研究的主要方向和所面临的机遇与挑战.

关键词 共轭聚合物, 生物传感, 病原菌杀伤, 光动力疗法, 肿瘤治疗

1 引言

恶性肿瘤、病原微生物感染等严重威胁人类健康, 肿瘤的精准诊断与治疗对于减缓病人痛苦、提高病人生存质量均具有重要的意义. 荧光分析技术是一种非常优异的分析方法, 具有高时空分辨率、实时检测、高灵敏度、无创特性和低成本等优势, 可以在分子、细胞甚至活体水平上实时监测疾病相关标志物, 有助于手术导航及可视化评估重大疾病的治疗效果, 该方法广泛应用于生物分子检测、免疫分析及细胞成像等领域^[1-3]. 但以传统的有机荧光染料和无机荧光量子点为主的荧光探针存在着一定的缺陷, 如光稳定性差、细胞毒性大等^[4].

共轭聚合物是一类具有优异光学性能和多功能化学结构的新型荧光材料, 通过调控共轭聚合物的结构, 可以制备出具有不同光物理性能的共轭聚合物, 为生物传感与生物医药研究提供了新的发展领域. 另外, 共聚合物在光激发下, 可产生大量的活性氧或热量. 由于共轭聚合物具有这些独特的光电性能和良好的生物相容性, 其在生物传感、细胞成像及治疗方面得到了广泛应用^[5-10].

我们课题组长期从事基于共轭聚合物的生物传感及生物医药研究, 本文总结了我们的近10年来在该研究领域的进展, 主要介绍了共轭聚合物在生物传感、病原菌的杀伤及肿瘤治疗方面的应用. 在生物传感方面, 设计了新型共轭聚合物, 通过调控其光物理性质和能

引用格式: Yuan Q, Tang Y. Recent progress of conjugated polymers in biosensing and biomedical applications. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 250–263, doi: [10.1360/SSC-2021-0195](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0195)

量转移模式,建立了系列传感新方法.在病原微生物的杀伤方面,研究了共轭聚合物和病原菌的相互作用方式,建立了高效的杀菌体系.另外,建立了基于共轭聚合物在不同刺激响应下的各种肿瘤治疗模式等.最后,对共轭聚合物在这些研究领域未来发展所面临的机遇和挑战进行了初步探讨.

2 共轭聚合物

共轭聚合物是由大量共轭重复单元组成并具有独特光电性质,表现在其亮度高、消光系数大、光稳定性高、能量转换效率高、细胞毒性低等^[11,12].从结构上可将共轭聚合物分为两个部分:(1) π 电子共轭主链,其决定共轭聚合物的主要光学性质,如光捕获能力、荧光量子产率、吸收和发射光谱等;(2) 修饰了不同官能团的侧链,如离子型基团^[13~15]、猝灭基团^[16~18]、有机染料^[19~21]和响应性基团^[22,23],这些侧链使得共轭聚合物具有良好的水溶性、识别及传感能力,进而与生物分子、微生物及细胞进行相互作用^[24].根据聚合物主链的不同,可以将其分为以下几种:聚芴(PF)、聚噻吩(PT)、聚芴苯(PFP)、聚对苯撑乙烯(PPV)、聚对苯撑乙炔(PPE)和聚戊二炔(PDA)等.主链结构的调控可以通过掺杂一些共轭单体或者改变主链上重复单元的比例和排列方式实现.通过调控共轭聚合物的主链和侧链,可以制备出具有不同光物理性能的共轭聚合物,为生物传感与生物医药领域提供新的材料.

相比于共轭聚合物,共轭寡聚物是一类特殊的共轭聚合物,除了具有共轭聚合物所特有的光电性能之外,其还具有确定的分子结构,更有利于研究结构和性质之间的关系^[25,26].从结构上讲,共轭寡聚物同样由两部分组成:含有一定数量的重复单元的主链和功能化的侧链.常见的共轭寡聚物有寡聚苯乙烯、寡聚苯乙炔、寡聚噻吩类、寡聚芴乙炔、寡聚芴乙炔类及其衍生物.通过调整分子结构,可以获得具有不同光电特性的共轭寡聚物.图1主要为我们课题组设计合成的共轭聚合物和共轭寡聚物结构.由于共轭寡聚物可作一类特殊的共轭聚合物,因此,在本论文中,我们将二者在生物传感与生物医药方面的研究进展进行了统一论述.

3 共轭聚合物在生物传感方面的应用

与荧光小分子相比,共轭聚合物表现出优异的信号放大效应,共轭聚合物可以与生物识别元件相结合,或者将生物识别和转导相结合,从而可以高选择性和高灵敏地检测生物分子^[27].迄今为止,共轭聚合物已经被广泛用于光学传感生物分子靶标(如小分子、蛋白质、DNA)^[28~30].我们课题组发展了多种基于共轭聚合物的传感体系,这些体系可以归纳为两种模式:光诱导电子转移机制的生物传感(PET mode)和荧光共振能量转移机制的生物传感(FRET mode).

3.1 光诱导电子转移机制的生物传感

在生物传感应用方面,利用光诱导的电子转移机制,以同时作为信号物质和识别物质的荧光“Turn-on”型共轭聚合物为探针,可提高检测的灵敏度和选择性.一氧化氮是第二信使分子,参与血管、神经和免疫系统中多种重要生命过程的信号传导,高时空分辨的NO快速检测方法对于信号传导研究具有重要意义^[31].基于此,本课题组^[32]创新合成了侧链为邻苯二胺功能化修饰的新型阳离子水溶性共轭聚合物PBFB-PDA-NMe³⁺,实现了更高时空分辨的超快速的NO原位检测.邻苯二胺一方面可以作为猝灭基团,通过光致电子转移作用猝灭共轭聚合物主链的荧光,另一方面作为识别基团,可特异性地捕获一氧化氮并与之反应生成苯并三氮唑,阻断光致电子转移过程,促使PBFB-PDA-NMe³⁺的荧光恢复.该检测方法对一氧化氮具有超快响应特性,60秒内即可实现检测,检出限为1.3 μ M.另外,该探针还可应用于A549细胞和金黄色葡萄球菌内源性一氧化氮的成像.

这类集识别分子与信号分子为一体的共轭聚合物探针还可于其他疾病相关生物分子的检测,如硝基还原酶(NTR)的检测.在侵袭型实体肿瘤中,NTR表达程度的不同与缺氧直接相关,检测NTR的活性以及缺氧水平对于肿瘤诊断和药物开发至关重要.本课题组^[22]设计合成了一种侧链含有对硝基苯基的阳离子共轭聚合物(PBFBT-NP),用于检测NTR.探针侧链修饰的对硝基苯既作为硝基还原酶(NTR)的识别基团,又作为猝灭基团.在没有NTR的情况下,PBFBT-NP的荧光由于光诱导电子转移(PET)而猝灭.相反,在NTR存在下,NTR能特异性与对硝基苯基反应形成对氨基苯基,导

图 1 用于生物传感及生物医药应用的共轭聚合物和共轭寡聚物的结构

Figure 1 Conjugated polymer and oligomer structures for biosensing and biomedical applications.

致PET被抑制, 聚合物的荧光增大为原来的110多倍(图2)。另外, 利用该探针还实现了细胞内NTR原位灵敏检测以及细胞内缺氧诊断。

为了避免探针与蛋白质之间的非特异性相互作用, 通常在探针的侧链修饰寡聚乙二醇, 既可提高探针的水溶性, 也能提高检测的灵敏度和选择性。本课题组^[33]设计了一种水溶性共轭寡聚物OPFV-TLQ, 用于醌氧化还原酶1(NQO1)的高灵敏检测及癌细胞成像研究。OPFV-TLQ侧链修饰了寡聚乙二醇, 避免了探针与蛋白质的非特异性结合, 修饰的QPA基团不仅是NQO1的活性响应位点, 还可以通过光诱导电子转移效应猝灭主链的荧光, 使探针处于完全的“turn-off”状态。当探针与NQO1反应后, 荧光大大增强(约141倍), 这也使探针拥有高信噪比的性质, 实现了对NQO1的高灵敏检测, 检出限低至 0.068 ng mL^{-1} 。通过酶动力学实验和分子对接实验, 发现NQO1酶与探针有着很好的亲和力, OPFV-TLQ是NQO1的优异底物。该探针还实现了细胞内源性NQO1成像, 可以用于鉴别不同的NQO1表达类型的细胞。

将共轭聚合物与其他能量受体分子结合形成新的传感体系, 也有助于开发更多的传感平台。本课题组^[17]以阳离子共轭聚合物PFP为信号分子、寡核苷酸ssDNA为探针、苝酰亚胺衍生物为猝灭剂, 建立了一种无标记、荧光“turn-on”型传感新方法。由于带正电荷的PDI与阳离子型PFP之间存在强的静电斥力, 因此PDI本身对PFP无明显的猝灭效果, 在ssDNA存在时, PDI在ssDNA上聚集并以ssDNA为“桥梁”与PFP接近, 从而产生强的猝灭效果。由于ssDNA的链长不同会导致PDI在ssDNA链上聚集程度不同, 从而产生的猝灭

效应不同, 利用该机理建立了S1核酸内切酶和双酚A的灵敏检测方法。该方法具有操作简单、成本低、无需标记等优点。

3.2 荧光共振能量转移机制的生物传感

通过调控分子内或分子间的共振能量转移, 可构建比率型荧光探针。与荧光“turn-on”型探针相比, 比率型探针由于采用荧光比值作为分析信号, 不受外部环境、检测底物、探针负载和留存等的影响, 具有更高的检测准确度以及更广的适用范围。我们课题组^[34]基于水溶性共轭聚合物PFP-NA建立了一种NTR检测和缺氧诊断的比率荧光生物传感器。对硝基苝酰亚胺(NA)通过共价键连接到PFP上, 导致荧光共振能量转移(FRET)和光诱导电子转移(PET)同时发生, NA的荧光被淬灭, NA与PFP主链的荧光发射强度比率很低(约为0.09)。当NTR存在时, 硝基被还原为氨基, 导致PET被阻滞, 发射强度比值增加了约54倍, 检出限低至 19.7 ng mL^{-1} 。该探针还具有高的NTR选择性以及低细胞毒性, 实现了肿瘤细胞内NTR的灵敏检测及缺氧诊断。

另外, 基于荧光共振能量转移机制, 我们还构建了多种传感体系, 用于生物分子的检测。本课题组^[35]提出了基于双重FRET的传感新机制用于腺苷脱氨酶的检测(图3)。在该体系中, 只有当ADA存在时, ADA将腺苷水解, 适配体发卡结构打开, 嵌入剂EB才能嵌入到适配体与其互补链(DNAc-FI)形成的dsDNA中, 产生从共轭聚合物PFP到荧光素再到EB的双重FRET, 检测限低至 0.5 U L^{-1} 。该方法无需复杂的操作, 实现了ADA的高灵敏、快速且简单方便的检测。在此基础上, 设计了一种基于光诱导的电子转移PET及FRET相结合的传感机理^[36], 利用共轭聚合物的信号倍增响应性及PET对背景信号的降低效应, 建立了一种更为灵敏简单的传感体系, 用于ADA的快速、灵敏检测, 检测限达 0.3 U L^{-1} 。

在生物传感中, 如何提高检测的选择性一直是研究人员关注的重点方向之一。本课题组^[37]基于两种共轭聚合物(PFP-NMe³⁺与PPE-PBA)的组合探针, 利用多点结合和FRET机理的全新策略, 实现了ATP的高选择性检测(图4)。不加ATP时, 两种聚合物之间距离较远, FRET效应弱; 当加入ATP时, ATP的磷酸与PFP-NMe³⁺的铵根离子存在强的静电相互作用, 同时,

图2 基于阳离子共轭聚合物PBFBT-NP检测硝基还原酶NTR的原理示意图^[22] (网络版彩图)

Figure 2 Schematic presentation of the nitro-group reduced into the amino-group by NTR and cell hypoxia diagnosis ^[22] (color online).

图3 (a) 水溶性共轭聚合物PFP基于荧光共振能量转移检测腺苷脱氨酶的原理示意图; (b) 孵育25分钟, 有无ADA时PFP/DNA-FI/适配体(含腺苷)/EB的荧光光谱及照片; (c) PFP/DNA-FI/适配体(含腺苷)/EB在 KH_2PO_4 缓冲溶液中加入ADA后的荧光发射光谱以及荧光强度与荧光素强度的比值随ADA浓度的变化的曲线图^[35] (检测限低至 0.5 U L^{-1}) (网络版彩图)

Figure 3 (a) Schematic presentation of the proposed principle of adenosine deaminase detection and the chemical structure of PFP, adenosine, and inosine; (b) fluorescence spectra and photographs of PFP/DNA-FI/apptamer (with adenosine)/EB in the absence and presence of ADA (incubating for 25 min); (c) fluorescence emission spectra of PFP/DNA-FI/apptamer (with adenosine)/EB in KH_2PO_4 buffer solution with addition of aqueous ADA solution ^[35] (color online).

ATP中核糖上的羟基与PPE-PBA侧链的苯硼酸共价结合. 在静电作用和共价结合双重作用下, 以ATP为桥梁, 拉近了PFP- NMMe_3^+ 与PPE-PBA的距离, 产生了强的FRET效应, 而在ATP的干扰物ADP、AMP、GTP、CTP、UTP、adenosine、guanosine、cytosine、uridine、PPi、ribose、GSH以及一些无机盐存在下, FRET效率都很弱, 相比于以前所报道的方法, 该新方

图4 (a) 基于共轭聚合物的组合探针检测ATP的原理示意图; (b) 在10 mM HEPES缓冲液中, PFP- NMMe_3^+ 、PPE-PBA和PFP- NMMe_3^+ /PPE-PBA在ATP存在下的发射光谱; (c) 组合探针对于ATP及其他生物干扰物的选择性^[37] (网络版彩图)

Figure 4 (a) Mechanism of the CP-based combination probe for sensing ATP; (b) emission spectra of PFP- NMMe_3^+ , PPE-PBA and PFP- NMMe_3^+ /PPE-PBA in the presence of ATP in 10 mM HEPES buffer; (c) the selectivity of the combination probe toward ATP and other related biomolecules ^[37] (color online).

法表现出了最高的选择性.

本课题组^[16]还建立了基于水溶性共轭聚合物及石墨烯的普适性传感体系. 以水溶性共轭聚合物PFP为能量给体、荧光素FAM标记的适配体为能量受体, 石墨烯GO作为猝灭剂, 利用FRET机理建立了一种普适、灵敏的荧光适配传感体系. 以双酚A(污染物分子)、多巴胺、腺苷(生物小分子)为模型, 研究表明该方法具有很好的普适性, 可实现对目标物的灵敏检测, 对双酚A的检出限(LOD)达 5 pg mL^{-1} , 多巴胺的检测限可达 1.0 nM . 通过改变适配体, 该检测方法还有望实现对其他环境污染物及生物分子的灵敏检测.

另外, 以共轭聚合物作为信号导体, 构建DNA逻辑门, 实现生物分子水平上的逻辑计算的研究引起

了人们的极大兴趣. 本课题组^[38]以设计合成的新型水溶性共轭聚合物PFPB、荧光素FAM及TAMRA标记的DNA为元件, 利用FRET机制, 构建了酶调控的可循环逻辑门体系: YES与NOT. 同样, 以HaeIII、PvuII及T4连接酶为输入信号, 以荧光素TAMRA的最大发射(578 nm)为输出信号, 构建了另一对酶调控的可循环逻辑门体系: YES与NOR. 该研究工作为逻辑控制生物体内某些生化反应提供了新方法.

上述的分析方法都需要分子间有较强作用力, 并且都是以荧光强度作为检测信号, 该类分析方法不可避免受到环境因素的干扰. 基于此, 我们课题组^[39]提出了以硝基苯衍生物与水溶性共轭聚合物PPP-OR10为体系, 利用内滤效应(IFE)导致的共轭聚合物荧光发射红移, 建立了以荧光最大发射波长作为检测信号的分析新策略, 在复杂环境中实现了对糜蛋白酶活性及酸度的灵敏检测, 为构建新的传感平台提供了新思路.

4 共轭聚合物在病原菌杀伤中的应用

细菌感染仍然是当今公共卫生领域面临的最大挑战之一. 目前, 临床上治疗细菌感染的主要方法是使用抗生素. 然而, 抗生素的不合理使用导致多种细菌产生了严重的抗药性, 人类的健康面临新的威胁. 因此, 开发新的策略来抗病原菌变得至关重要. 含有阳离子侧链的共轭聚合物和寡聚物都可以通过静电吸附和疏水相互作用与许多表面带负电荷的病原微生物结合发挥抗菌作用^[40-44]. 抗菌化合物的分子大小是与细菌相互作用的决定因素之一. 较大尺寸的聚合物会阻碍它们渗透到细菌膜, 其主要损害细菌表面造成细菌死亡. 较小尺寸的且具有独特线性结构的共轭寡聚物, 能够轻松穿透细菌膜, 诱导膜缺陷并抑制代谢途径来发挥抗菌能力^[45-47]. 此外, 在光照条件下, 共轭聚合物自身敏化, 或者将能量转移给光敏剂, 产生活性氧(ROS)特别是单线态氧, 可实现高效光动力杀菌^[48].

4.1 直接穿透型暗处杀伤

抗菌肽(AMPs)是一类两端分别由亲水和疏水氨基酸残基组成的分子. 已经有报道^[49,50]证明抗菌肽可以通过插入并扰乱磷脂双分子层和细胞壁的结构, 进而实现对病原微生物杀伤. 此外, 抗菌肽主要以非特异性方式结合并发挥其破坏作用, 这意味着它们引起

耐药性的可能性很小. 然而, 这类抗菌肽的使用在生理环境中受到结构复杂性和分子不稳定性等的限制. 设计新型结构的抗菌剂用于病原菌的杀伤具有重要意义^[51,52]. 研究者们设计了具有疏水共轭骨架、亲水阳离子侧链的共轭聚电解质. 在这些化合物中, Whitten、Schanze、Tew等课题组^[46,53-55]发现聚或低聚(亚苯基乙炔)电解质(PPE或OPE)能够破坏膜的完整性而具有广泛的抗菌特性. 2011年, Whitten等^[47]进一步研究了基于苯乙炔的阳离子共轭聚苯乙炔(CPEs)和寡聚苯乙炔(OPEs)与大肠杆菌细胞的相互作用, 以分析CPEs和OPEs在暗杀伤机制上的差异. 对比发现, 寡聚物OPEs能穿透细胞膜并作用于细胞质, 而高聚物CPEs会对细菌表面造成严重损害. 另外, 分子大小、电荷密度和两亲/疏水性都会影响这些化合物的抑菌活性和溶血活性. 随后, Whitten等^[56]利用电子/光学显微镜和小角度X射线散射(SAXS)直接可视化研究了CPEs和寡聚物OPEs的杀菌作用. 超微结构分析表明, 聚合物PPE-Th能显著重塑细菌外膜和肽聚糖层, 并可能导致细菌细胞质膜的坍塌. 而寡聚物OPE(EO-OPE)具有强大的细菌溶解能力, 能有效地分解细菌胞质膜, 诱导细菌细胞内容物的释放.

对于本身不带正电荷的共轭聚合物, 通过结构修饰或者自组装方式制备成带正电荷的纳米粒子, 也能实现良好的暗处杀伤效果. 本课题组^[57]通过再沉淀方式设计合成了一种基于中性共轭聚苐乙烯类化合物PFVBT的新型共轭聚合物纳米粒子CA-CPNs. PFVBT通过疏水相互作用形成纳米粒子核, 两亲性CTAB在纳米粒子表面自组装形成外壳, 使纳米粒子带正电荷. 该纳米粒子分散性好、胶体稳定. 通过静电作用与细菌结合后, 物理性破坏了细菌膜并导致其渗透性增加进而使细菌死亡. 该纳米粒子对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌两种典型细菌在避光条件下都具有高效的抗菌活性, 将浓度分别为0.8和1.0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 的CA-CPNs与细菌在避光条件下孵育30 min后, 对两种细菌的抗菌率均超过90%. 由于CA-CPNs具有明亮的红色荧光, 还进一步实现了对活细胞的荧光成像. 该新型纳米材料不仅具有广谱抗菌性, 而且克服了大部分共轭聚合物及纳米粒子在避光条件下抗菌活性低的缺点, 无需光源即可实现高效抗菌.

溶液中及固液界面上细菌的有效捕获对于提高抗菌效果具有重要的意义, 也是目前面临的挑战之一. 本

课题组^[58]将共轭寡聚噻吩乙炔与氨基酸通过共价连接合成新的低分子量凝胶因子OTE-D-Phe和OTE-Pro, 利用“自组装”成胶策略制备了新型的超分子水凝胶HG-1和HG-2(图5)。HG-1可以形成纤维网状的凝胶结构, 但HG-2形成的纤维直径更大、表面更粗糙, 形成的网孔也更大更疏松。进一步研究发现HG-2不但对溶液中的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和大肠杆菌都有良好的吸附作用, 而且对MRSA还具有高效、特异性的杀菌和抑菌活性, 其杀菌机理研究表明, HG-2通过物理性地破坏细胞膜致使细菌死亡。将HG-2涂布在固体表面如布块上, 在避光条件下, HG-2仍可实现对MRSA高效、特异性的杀菌和抑菌。该新型水凝胶有望应用在MRSA细菌感染的治疗、器械消毒和饮用水消毒等方面。

4.2 光动力杀伤

在光动力疗法(PDT)抗菌研究中, 光敏剂在光照下产生单线态氧或其他活性氧物质, 这些活性物质与细菌相互作用, 导致细菌死亡。由于共轭聚合物的主链结构不同, 产生单线态氧的效率有差别, 进而影响抗菌活性。因此, 有必要探讨共轭聚合物结构与其抗菌活性之间的构效关系。

Whitten等^[40,41,45,59]陆续报道了一系列具有可控链长和功能性侧基的寡聚物OPEs, 这些寡聚物在避光下及光照下均具有杀菌能力。OPEs的暗杀活性随着重复单元数量、浓度和照射时间的增加而增加^[60]。然而, 在光动力杀菌方面, 相比于非对称OPEs, 对称OPEs表现出较强的光诱导抗菌活性^[61]。但是, 由于紫外线对生物体有伤害, 限制了这类光敏剂的实际应用。2016年, 本课题组^[62]引入了噻吩单元来取代OPEs骨架中的所有苯, 设计合成了一个新型寡聚物OTE, 能够在白光照下, 产生活性氧或者单线态氧, 在极低浓度下高效杀伤金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)、大肠杆菌(*E. coli*)和青枯雷尔氏菌(*R. solanacearum*)。

由于光动力疗效与光敏剂的化学结构密切相关^[63], 共轭聚合物主链和侧链结构的不同也显著影响其光物理性质和ROS的生成效率。本课题组^[64]设计并合成了四种阳离子共轭聚合物: 一种聚茱萸衍生物(PFP)和三种聚茱萸乙炔衍生物(PFE-1、PFE-CN-2(D- π -A)和PFE-NP-3(A- π -A)), 研究了它们的结构与

性质之间的关系(图6)。PFP和PFE-1具有相同的侧链, 但共轭主链不同。PFE-CN-2的苯基上由供电子烷基基和吸电子氰基修饰。PFE-NP-3的对苯基上共价连接两个强吸电子基团, 氰基和2,4-二硝基苯磺酸基。研究结果表明抗菌活性与聚合物活性氧产生速率成正比, 三种PFE衍生物均比PFP更快速地产生活性氧, 其抑菌活性顺序为: PFE-CN-2>PFE-1>PFE-NP-3≈PFP, 具有D- π -A结构的阳离子共轭聚合物比A- π -A更有优势。该研究作为今后设计活性氧产率更高的共轭聚合物

图5 (a) HG-2凝胶结构示意图; (b) HG-1, HG-2和HG-3对大肠杆菌和MRSA的捕获能力; (c) HG-2对大肠杆菌和MRSA的抑菌能力^[58] (网络版彩图)

Figure 5 (a) Schematic presentation of the structure of gels and the capture of bacteria by HG-2; (b) the capture of bacteria by HG-1, HG-2, and HG-3 for *E. coli* and MRSA; (c) bacteria viability of *E. coli* and MRSA captured by HG-2 [58] (color online).

图6 聚氟苯衍生物(PFP)和聚氟-共苯基乙炔衍生物(PFE-1、PFE-CN-2和PFE-NP-3), 抑菌活性顺序为: PFE-CN-2>PFE-1>PFE-NP-3≈PFP^[64] (网络版彩图)

Figure 6 One poly(fluorene phenylene) derivative (PFP) and three poly(fluorene-co-phenylene ethynylene) derivatives (PFE-1, PFE-CN-2, and PFE-NP-3). The order of antibacterial activities of the four CCPs is as follows: PFE-CN-2>PFE-1>PFE-NP-3≈PFP [64] (color online).

提供了思路.

除了直接激发共轭聚合物产生ROS的方式实现光动力杀菌, 还有激发共轭聚合物将其能量转移到体系中的光敏剂(如卟啉), 使光敏剂敏化产生ROS的方式来实现PDT抗菌. 在目前的光敏剂中, 卟啉及其衍生物虽然能产生ROS, 但是由于其水溶性差, 在水相中易聚集, ROS特别是单线态氧的产率不高. 基于此, 本课题组^[65]合成了一种以阳离子共轭寡聚物(OPV)为给体单元、以卟啉(TPP)为受体单元的新型给体-受体化合物OPV-C₃-TPP和OPV-C₆-TPP (图1, 7). 阳离子OPV不但提高了卟啉分子的水溶性, 还可以通过静电相互作用增强其与细胞表面的结合作用; 另外, OPV具有优异的光聚性能, 作为“分子天线”收集能量. 由于给受体光谱重叠强、距离短, OPV与卟啉之间的FRET效率达到了99%. 该光敏剂单线态氧的产率高达121%, 远高于文献中报道的卟啉及衍生物的效率值, 表现出高效广谱的抗菌性能.

目前的PDT中, 所使用的抗菌剂大多采用白光激发, 无法应对深层组织的细菌感染. 基于此, 利用共轭聚合物具有良好的抗菌性能及上转换纳米材料可采用红外激发、组织穿透力强、荧光背景低的优点, 我们课题组^[66]设计了一种基于二者的杂化纳米粒子抗菌新体系UCNP/PFVCN. 以UCNPs作为能量供体, PFVCN作为能量受体, 在近红外光照射下, UCNPs通过有效的荧光共振能量转移(FRET)机制激活了PFVCN, PFVCN产生大量活性氧物质, 实现了高效光动力抗菌. 该方法为治疗深部组织感染提供了一个新的平台.

4.3 刺激响应型杀伤病原菌

由于细菌耐药性是人类健康面临的严重威胁之一, 而可控的药物释放有望降低细菌耐药性产生的几率、增加其药效. 本课题组^[67]设计合成了一种新型荧光DNA-寡聚苯撑乙炔(OPE)水凝胶, 并研究了其在杀菌调控方面的应用. 在该水凝胶中, DNA作为形成水凝胶的骨架并且保持其生物活性, OPE作为光敏剂且在凝胶状态下没有抗菌活性. 当加入DNase时, 水凝胶被水解为寡聚物和DNA片段甚至核酸碱基, 处于游离状态的阳离子型OPE能够透过细胞膜进入细菌内, 在光照下产生单线态氧进而杀死细菌. 该工作表明, 可以利用DNase来调控寡聚物的杀菌活性. 并且, 这种新型材料及调控机制为发展药物释放体系提供了新

图7 (a) 在白光照射下OPV-C₃-TPP和OPV-C₆-TPP的抗菌机理示意图^[65]; (b) SOSG在OPV-C₃-TPP和OPV-C₆-TPP存在时的荧光强度; (c) OPV-C₃-TPP和OPV-C₆-TPP的抗菌活性^[65] (网络版彩图)

Figure 7 (a) Antibacterial mechanism of OPV-C₃-TPP and OPV-C₆-TPP under white light; (b) fluorescence intensity of SOSG in the presence of OPV-C₃-TPP and OPV-C₆-TPP; (c) antibacterial activity of OPV-C₃-TPP, OPV-C₆-TPP and TPP against MRSA ^[65] (color online).

思路.

另外, 我们课题组^[68]还设计合成了新的共轭寡聚噻吩乙炔(OTE)-透明质酸(OTE-HA)纳米粒子, 建立了原位按需释放抗菌剂的新方法(图8). 由酯化反应生成的大分子OTE-HA在水中自组装形成纳米粒子, 其

图8 通过透明质酸酶触发的OTE-HA纳米粒子的杀菌示意图^[68] (网络版彩图)

Figure 8 Schematic illustration of the preparation of OTE-HA nanoparticles by self-assembly and the on-demand release of anti-bacterial agents triggered by HAase to kill bacteria ^[68] (color online).

中疏水的OTE部分作为杀菌剂形成“核”,亲水的HA形成“壳”.OTE-HA纳米粒子避免了杀菌剂过早泄漏,并有效阻断了OTE部分的暗细胞毒性,具有出色的生物相容性.与MRSA共同孵育时,由细菌自身分泌的透明质酸酶原位触发了OTE-HA的水解过程,释放出OTE和HA片段.重要的是,OTE部分通过疏水性相互作用、氢键相互作用等,可有效破坏细胞膜,导致细菌死亡.将OTE-HA纳米颗粒涂覆在固体表面上,也可以有效抑制细菌的生长.因此,该工作提供了一种按需和原位释放药物的新策略,可同时实现灭菌和克服抗菌素耐药性的功能.

5 共轭聚合物在肿瘤治疗上的应用

癌症严重威胁着全人类的健康.现阶段,就临床而言,肿瘤的治疗方法主要为手术、化疗和放疗.随着各学科发展,科研工作者们建立了一系列新型抗癌方法,基于共轭聚合物的癌症治疗策略为肿瘤的抑制和清除提供了极具潜力的平台^[69-71],主要包括光动力治疗(PDT)以及各种联合治疗策略.

5.1 光动力治疗

2005年,Whitten等^[72]首次以共轭聚合物纳米材料CPNs作为敏化剂,直接将周围的氧气敏化为ROS用于抗菌,CPNs开始逐渐应用于抗菌和抗癌治疗中.CPNs还可以作为能量给体转移给其他光敏剂,进一步提高ROS生成效率^[73].Wang等^[74]设计了一种侧链修饰卟啉基团的水溶性共轭聚噻吩(PTP),在白光照射下,该聚合物主链上的能量转移给卟啉分子,从而敏化卟啉产

生单线态氧,与单独的共轭聚噻吩PT和卟啉相比,PTP对单线态氧的敏化能力显著增强,对细胞的杀伤能力也明显提高.由于外部光源容易在生物组织进行散射和吸附,限制了PDT在深层组织中的有效应用.因此,进一步开发内源性刺激响应的PDT治疗方式就非常具有应用潜力.2012年,Wang等^[75]开发了一种新的基于生物发光共振能力转移体系(BRET)用于癌症治疗和微生物感染.在该体系中,阳离子低聚对亚苯基亚乙烯基(OPV)作为光敏剂,鲁米诺、辣根过氧化物酶(HRP)和过氧化氢作为生物发光体系,其原位生物发光的能量通过BRET过程被OPV吸收,受到激发的OPV使周围的氧分子敏化,产生活性氧,在体内和体外可杀死相邻的癌细胞和病原微生物.

此外,由于肿瘤微环境通常因血管系统不完善导致PDT出现分子氧不足的情况限制了其对于实体肿瘤的治疗效果.为解决这个问题,Wang等^[76]用血红蛋白(Hb)连接的共轭聚合物纳米颗粒制备了PDT体系,该体系可以发光并提供氧气(图9).Hb催化鲁米诺的活化,共轭聚合物聚[2-甲氧基-5-(2-乙基己氧基)-1,4-亚苯基亚乙烯基](MEH-PPV)纳米粒子可以通过化学发光共振能量转移(CRET)吸收鲁米诺化学发光产生的能量,然后敏化Hb提供的氧气产生活性氧以杀死癌细胞.

5.2 光热治疗

基于共轭聚合物的纳米材料在近红外区域具有强吸收性,可作为光热剂用于癌症治疗.主要分为三类:聚苯胺^[77-79]、聚吡咯^[80-82]和聚噻吩^[83-85].引入一些新

图9 (a) Hb-NPs@脂质体制备示意图; (b) 基于生物发光共振能量转移体系的PDT治疗^[76] (网络版彩图)

Figure 9 (a) Schematic illustration of the preparation of Hb-NPs@liposome; (b) schematic representation of the luminescing and oxygen-supplying system for the phototherapy ^[76] (color online).

的官能团可以改善这些共轭聚合物的光热转换效率(近红外二区窗口)和水溶性。例如, Pu等^[86]通过一种粒子内分子轨道工程策略来改善非辐射性热的产生。在该方法中, 引入吸电子碳点作为第二组分与共轭聚合物配对, 以促进光诱导电子转移, 从而提高光声亮度和PTT效率。另外, 他们还开发了另一种提高光热转换效率的方法^[87], 在共轭聚合物的主链中加入乙烯键单元。该设计利用了乙烯键的酶氧化特性, 结合聚合物化学, 合成了一种生物可降解的半导体聚合物(DPPV), 并将其转化为水溶性纳米颗粒(SPNV)。与SPN (SPNT)相比, 聚合物主链中乙烯键的存在使SPNV的质量吸收系数显著提高(1.3倍), 光热转换效率显著提高(2.4倍)。

5.3 多刺激响应的联合治疗

近年来的研究表明, 可通过外部和内部刺激的选择性激活释放活性治疗物质(PSs和药物), 发挥PDT、化疗多模式治疗功能, 从而提高选择性并降低对非触发的正常组织的毒性。本课题组^[88]构建了一种基于共轭聚合物的纳米粒子, 用于温度刺激响应药物释放与跟踪、化疗和PDT协同治疗。该纳米粒子由阳离子共轭聚合物PFV/温度响应型聚合物PNIPAM和抗癌模型药物DOX自组装而成。当温度高于PNIPAM的最低临界溶液温度时, 会发生从亲水膨胀到疏水收缩的相变, 压缩了粒子之间的距离, 使得DOX得以释放, 用于癌细胞化疗。与此同时, PFV的荧光逐渐增强, 可用于监测DOX的释放过程。另外, 在白光照射下PFV产生大量ROS, 实现了PDT与DOX化疗的协同治疗。

2021年, 本课题组^[89]发展了一种靶向药物递送纳米载体iRGD-BDOX@CPNs。在该体系中, 共轭聚苋苯乙烯(PFV)、前药BDOX(用苯基硼酸酯修饰的阿霉素)和内化RGD修饰的两亲性聚合物(DSPE-PEG-iRGD)自组装成纳米粒子(图10)。其具有以下几个特点: (1)负载BDOX的PFV内核可通过光触发高效生成大量ROS, 原位激活BDOX前药, 实现高效药物释放和化疗/PDT协同治疗; (2)RGD多肽能增强渗透性和肿瘤靶向能力, 两亲性聚合物DSPE-PEG壳能延长纳米粒子在血液循环中的滞留时间; (3)共轭聚合物的生物相容性良好而且具有明亮荧光可用于细胞成像和药物释放的可视化监测; (4)与未修饰的DOX相比, BDOX具有较低的毒性和较高的疏水性, 可提高药物的稳定性, 避免药物过早泄漏。因此, 这种基于共轭聚合物由光触发

图10 光触发ROS响应多功能iRGD-BDOX@CPNs共组装及治疗机制示意图^[89] (网络版彩图)

Figure 10 Schematic diagram of the co-assembly and therapeutic mechanism of ROS-responsive multifunctional iRGD-BDOX@CPNs triggered by light ^[89] (color online).

的ROS响应药物递送系统实现了药物的可控释放、肿瘤细胞的主动靶向和有效的化疗/PDT协同治疗效果, 为肿瘤治疗提供了一种有前景的策略。

迄今为止, 大多数如上述所报道的可刺激响应光敏剂是通过非共价相互作用(静电相互作用、疏水相互作用和范德华力)制备的, 并且仅由一种类型的刺激(如光或pH)触发启动。本课题组^[90]设计并合成了一种新的双激活的钌(II)-共轭寡聚配合物(Ru-OTE), 该配合物通过阳离子共轭寡聚物配体(OTE-BN)与Ru(II)中心的配位驱动自组装而成。在该体系中, CO和光分别作为内源性和外源性激活因子, 用于触发OTE-BN(PSs)和抗癌药物Ru(II)的释放。由于重原子效应, Ru-OTE本身只发出微弱的荧光。随后, 通过CO和光的双重激活, 释放出的OTE-BN会发出明亮的荧光, 并选择性地溶酶体中积累, 破坏溶酶体的结构完整性。此外, 在光照下, OTE-BN产生的¹O₂会引起严重的溶酶体损伤, 相比于其他亚细胞器而言, 通过破坏溶酶体杀死癌细胞的效率更高^[89-94], 同时, 释放出的抗癌药物Ru(II)也抑制了癌细胞的生长, 该体系实现了双激活、多模式的抗癌治疗(图11)。进一步地, Ru-OTE还可通过近红外双光子(800 nm)直接激活实现高效癌细胞PDT治疗。另外, 在白光照射下, Ru-OTE还实现了原位肿瘤的有效抑制。该体系实现了高时空精准药物释放, 有望进一步增加体系的生物安全性及降低系统毒性风险, 为开发精准、有效的亚细胞器靶向的双激活、多模式癌症治疗提供了新思路。

图 11 (a) CO/光照双激活的化学变化和多模态抗癌疗法示意图; (b) 在黑暗或白光照条件下, Ru-OTE、Ru-H₂O和 OTE-BN对MDA-MB-231细胞的最大半抑制浓度(IC₅₀)值; (c) 在有CO或光照下, Ru-OTE对MDA-MB-231的细胞毒性; (d) 在CO或光照下, Ru-OTE (4.0 μM)处理后的细胞成像; (e) 有无CO或光照下, Ru-OTE处理MDA-MB-231细胞后, AO染色的CLSM图像^[90] (网络版彩图)

Figure 11 (a) Illustration of the chemical changes after CO/light dual-activation and explanation of the multimodal anticancer therapeutics; (b) half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values of Ru-OTE, Ru-H₂O and OTE-BN against MDA-MB-231 cells in dark or white light irradiation conditions; (c) cytotoxicity of Ru-OTE against MDA-MB-231 in the absence and presence of CO, light, or CO+light; (d) CLSM images of MDA-MB-231 cells incubated with Ru-OTE (4.0 μM) and stained by LysoTracker® Red DND-99 in the absence and presence of CO or light; (e) CLSM images of MDA-MB-231 cells after incubation with Ru-OTE and stained by AO in the absence and presence of CO or light ^[90] (color online).

6 结论与展望

共轭聚合物由于具有优异的吸光能力, 高的荧光量子产率和光稳定性, 广泛应用在生物传感及生物医药领域。通过合成集信号物质和识别物质于一体的共轭聚合物探针, 利用共轭聚合物的信号倍增响应性, 以及利用高效的链内和链间能量转移进一步提高了检测的灵敏度和选择性。另一方面, 带正电荷的共轭聚合物(包括寡聚物)可与病原菌通过静电及疏水相互作用结合, 实现避光下的高效杀菌。而且, 共轭聚合物在光照条件下可被直接敏化或者通过能量转移产生大量的活性氧, 利用该性质可实现病原菌的有效杀死。将共轭聚合物与化疗药物相结合, 利用外源性及内源性刺激调控药物的释放, 可实现PDT/化疗等多模式肿瘤治疗。尽管共轭聚合物在生物传感、病原菌杀死、癌症治疗方面取得了较重要的研究进展, 但仍有许多值得进一步开拓的研究方向。如通过调控共轭聚合物的主链及侧链结构, 以及功能化修饰共轭聚合物, 以减少共轭聚合物之间的自聚集, 提高共轭聚合物的量子产率, 实现癌细胞及亚细胞器的灵敏、特异成像。利用共轭聚合物的优异光物理性质, 实现生物体内信号通路及生理功能调控也将是一项十分具有挑战性的工作。由于近红外波长照射下共轭聚合物活性氧效率低等具体问题仍然存在, 开发新一代共轭聚合物和共轭聚合物复合材料, 提高NIR光激活PDT的效率和能力, 在临床实践中仍然重要。当光动力疗法与其他治疗方式如化疗、放疗和基因治疗联合使用时, 可以实现完全的肿瘤消融, 建立高效协同治疗体系以进一步提高肿瘤治疗效率。另外, 共轭聚合物的临床安全性和生物降解性也是研究人员关注的重点, 在新型共轭聚合物或纳米颗粒治疗体系的设计中, 开发集高效光疗、智能响应、靶向性、生物可降解于一体的多功能共轭聚合物治疗方法将具有重要的应用前景。

参考文献

- Zhang W, Liu X, Li P, Zhang W, Wang H, Tang B. *TrAC Trends Anal Chem*, 2020, 123: 115742
- Park SY, Yoon SA, Cha Y, Lee MH. *Coord Chem Rev*, 2021, 428: 213613
- Li B, Wang Y, Gao D, Ren S, Li L, Li N, An H, Zhu T, Yang Y, Zhang H, Xing C. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2010757
- Chen M, He X, Wang K, He D, Yang X, Shi H. *TrAC Trends Anal Chem*, 2014, 58: 120-129
- Jiang H, Taranekekar P, Reynolds JR, Schanze KS. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 4300-4316

- 6 Zhou L, Lv F, Liu L, Wang S. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 3211–3222
- 7 Zhu C, Liu L, Yang Q, Lv F, Wang S. *Chem Rev*, 2012, 112: 4687–4735
- 8 Lv F, Qiu T, Liu L, Ying J, Wang S. *Small*, 2016, 12: 696–705
- 9 Wang S, Lv FT, Liu LB, Zhang JY, Yuan HX, Zhu CL. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 153–162 (in Chinese) [张江艳, 袁焕祥, 朱春雷, 刘礼兵, 吕凤婷, 王树. 中国科学: 化学, 2016, 46: 153–162]
- 10 Geng H, Yuan H, Qiu L, Gao D, Cheng Y, Xing C. *J Mater Chem B*, 2020, 8: 10126–10135
- 11 Feng G, Ding D, Liu B. *Nanoscale*, 2012, 4: 6150–6165
- 12 Wang Y, Feng L, Wang S. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1806818
- 13 Hill EH, Zhang Y, Evans DG, Whitten DG. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 5550–5560
- 14 Wu P, Xu N, Tan C, Liu L, Tan Y, Chen Z, Jiang Y. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 10512–10518
- 15 Zhao H, Peng K, Lv F, Liu L, Wang S. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2: 1787–1791
- 16 Guo L, Hu Y, Zhang Z, Tang Y. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410: 287–295
- 17 Guo L, Zhang Z, Tang Y. *Chin Chem Lett*, 2018, 29: 305–308
- 18 Wang L, Pu KY, Li J, Qi X, Li H, Zhang H, Fan C, Liu B. *Adv Mater*, 2011, 23: 4386–4391
- 19 Zhu M, Zhou C, Zhao Y, Li Y, Liu H, Li Y. *Macromol Rapid Commun*, 2009, 30: 1339–1344
- 20 Wu YX, Li JB, Liang LH, Lu DQ, Zhang J, Mao GJ, Zhou LY, Zhang XB, Tan W, Shen GL, Yu RQ. *Chem Commun*, 2014, 50: 2040–2042
- 21 Lee SH, Parthasarathy A, Schanze KS. *Macromol Rapid Commun*, 2013, 34: 791–795
- 22 Zhang X, Zhao Q, Li Y, Duan X, Tang Y. *Anal Chem*, 2017, 89: 5503–5510
- 23 Li J, Yuan Y, Zeng G, Li X, Yang Z, Li X, Jiang R, Hu W, Sun P, Wang Q, Lu X, Fan Q, Huang W. *Polym Chem*, 2016, 7: 6890–6894
- 24 Liu Y, Ogawa K, Schanze KS. *J PhotoChem PhotoBiol C-PhotoChem Rev*, 2009, 10: 173–190
- 25 Wang B, Queenan BN, Wang S, Nilsson KPR, Bazan GC. *Adv Mater*, 2019, 31: 1806701
- 26 Pappas HC, Donabedian PL, Schanze KS, Whitten DG. *J Brazilian Chem Soc*, 2016, 27: 256–266
- 27 Wu W, Bazan GC, Liu B. *Chem*, 2017, 2: 760–790
- 28 Braeken Y, Cheruku S, Ethirajan A, Maes W. *Materials*, 2017, 10: 1420
- 29 Lee K, Povlich LK, Kim J. *Analyst*, 2010, 135: 2179–2189
- 30 Niu Y, Wang H, Wang Y, Feng L. *MicroChem J*, 2021, 166: 106205
- 31 Yu H, Xiao Y, Jin L. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 17486–17489
- 32 Zhao Q, Zhao H, Guo Y, Zhang Z, Hu Y, Tang Y. *Anal Chem*, 2018, 90: 12663–12669
- 33 Feng Q, Zhang Z, Yuan Q, Yang M, Zhang C, Tang Y. *Sens Actuat B-Chem*, 2020, 312: 127981
- 34 Zhang Z, Feng Q, Yang M, Tang Y. *Sens Actuat B-Chem*, 2020, 318: 128257
- 35 Wang C, Tang Y, Liu Y, Guo Y. *Anal Chem*, 2014, 86: 6433–6438
- 36 Wang C, Tang Y, Guo Y. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 21686–21691
- 37 Zhao Q, Zhang Z, Tang Y. *Chem Commun*, 2017, 53: 9414–9417
- 38 Liu Y, Tang Y, Cao A. *Polym Chem*, 2013, 4: 5206–5211
- 39 Tang Y, Liu Y, Cao A. *Anal Chem*, 2013, 85: 825–830
- 40 Ji E, Corbitt TS, Parthasarathy A, Schanze KS, Whitten DG. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011, 3: 2820–2829
- 41 Wang Y, Canady TD, Zhou Z, Tang Y, Price DN, Bear DG, Chi EY, Schanze KS, Whitten DG. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011, 3: 2209–2214
- 42 Xing C, Yang G, Liu L, Yang Q, Lv F, Wang S. *Small*, 2012, 8: 524
- 43 Corbitt TS, Zhou Z, Tang Y, Graves SW, Whitten DG. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011, 3: 2938–2943
- 44 Guo L, Wang H, Wang Y, Liu F, Feng L. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 21254–21262
- 45 Zhou Z, Corbitt TS, Parthasarathy A, Tang Y, Ista LK, Schanze KS, Whitten DG. *J Phys Chem Lett*, 2010, 1: 3207–3212
- 46 Wang Y, Tang Y, Zhou Z, Ji E, Lopez GP, Chi EY, Schanze KS, Whitten DG. *Langmuir*, 2010, 26: 12509–12514
- 47 Wang Y, Zhou Z, Zhu J, Tang Y, Canady TD, Chi EY, Schanze KS, Whitten DG. *Polymers*, 2011, 3: 1199–1214
- 48 Ding H, Yu H, Dong Y, Tian R, Huang G, Boothman DA, Sumer BD, Gao J. *J Control Release*, 2011, 156: 276–280
- 49 Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, Björn C. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6: 194
- 50 Hollmann A, Martinez M, Maturana P, Semorile LC, Maffia PC. *Front Chem*, 2018, 6: 204

- 51 Li Z, Lu W, Jia S, Yuan H, Gao LH. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4: 370–386
- 52 Du C, Gao D, Gao M, Yuan H, Liu X, Wang B, Xing C. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 27955–27962
- 53 Yang L, Gordon VD, Mishra A, Som A, Purdy KR, Davis MA, Tew GN, Wong GCL. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 12141–12147
- 54 Som A, Tew GN. *J Phys Chem B*, 2008, 112: 3495–3502
- 55 Wang Y, Jones EM, Tang Y, Ji E, Lopez GP, Chi EY, Schanze KS, Whitten DG. *Langmuir*, 2011, 27: 10770–10775
- 56 Wang Y, Corbitt TS, Jett SD, Tang Y, Schanze KS, Chi EY, Whitten DG. *Langmuir*, 2012, 28: 65–70
- 57 Wang L, Zhao Q, Zhang Z, Lu Z, Zhao Y, Tang Y. *ACS Appl Bio Mater*, 2018, 1: 1478–1486
- 58 Zhao Q, Zhao Y, Lu Z, Tang Y. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 16320–16327
- 59 Tang Y, Hill EH, Zhou Z, Evans DG, Schanze KS, Whitten DG. *Langmuir*, 2011, 27: 4945–4955
- 60 Ji E, Parthasarathy A, Corbitt TS, Schanze KS, Whitten DG. *Langmuir*, 2011, 27: 10763–10769
- 61 Tang Y, Corbitt TS, Parthasarathy A, Zhou Z, Schanze KS, Whitten DG. *Langmuir*, 2011, 27: 4956–4962
- 62 Zhao Q, Li J, Zhang X, Li Z, Tang Y. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 1019–1024
- 63 Zhang H, Liang Y, Zhao H, Qi R, Chen Z, Yuan H, Liang H, Wang L. *Macromol Biosci*, 2020, 20: 1900301
- 64 Zhai L, Zhang Z, Zhao Y, Tang Y. *Macromolecules*, 2018, 51: 7239–7247
- 65 Zhao Y, Zhang Z, Lu Z, Wang H, Tang Y. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 38467–38474
- 66 Li J, Zhao Q, Shi F, Liu C, Tang Y. *Adv Healthcare Mater*, 2016, 5: 2967–2971
- 67 Cao A, Tang Y, Liu Y, Yuan H, Liu L. *Chem Commun*, 2013, 49: 5574–5576
- 68 Yuan Q, Zhao Y, Zhang Z, Tang Y. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 257–265
- 69 Zhou L, Qiu T, Lv F, Liu L, Ying J, Wang S. *Adv Healthcare Mater*, 2018, 7: 1800670
- 70 Li X, Yin C, Liew SS, Lee CS, Pu K. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2106154
- 71 Wang Q, Dai Y, Xu J, Cai J, Niu X, Zhang L, Chen R, Shen Q, Huang W, Fan Q. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1901480
- 72 Lu L, Rininsland FH, Wittenburg SK, Achyuthan KE, McBranch DW, Whitten DG. *Langmuir*, 2005, 21: 10154–10159
- 73 Yuan H, Wang B, Lv F, Liu L, Wang S. *Adv Mater*, 2014, 26: 6978–6982
- 74 Xing C, Liu L, Tang H, Feng X, Yang Q, Wang S, Bazan GC. *Adv Funct Mater*, 2011, 21: 4058–4067
- 75 Yuan H, Chong H, Wang B, Zhu C, Liu L, Yang Q, Lv F, Wang S. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 13184–13187
- 76 Jiang L, Bai H, Liu L, Lv F, Ren X, Wang S. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 10660–10665
- 77 Yang J, Choi J, Bang D, Kim E, Lim EK, Park H, Suh JS, Lee K, Yoo KH, Kim EK, Huh YM, Haam S. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 441–444
- 78 Yan LX, Chen LJ, Zhao X, Yan XP. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1909042
- 79 Ju E, Dong K, Liu Z, Pu F, Ren J, Qu X. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 1574–1580
- 80 Chen M, Fang X, Tang S, Zheng N. *Chem Commun*, 2012, 48: 8934
- 81 Wang X, Ma Y, Sheng X, Wang Y, Xu H. *Nano Lett*, 2018, 18: 2217–2225
- 82 Song X, Liang C, Gong H, Chen Q, Wang C, Liu Z. *Small*, 2015, 11: 3932–3941
- 83 Wang B, Feng G, Seifrid M, Wang M, Liu B, Bazan GC. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 16063–16066
- 84 Wang Y, Meng HM, Song G, Li Z, Zhang XB. *ACS Appl Polym Mater*, 2020, 2: 4258–4272
- 85 Du W, Chong Y, Hu X, Wang Y, Zhu Y, Chen J, Li X, Zhang Q, Wang G, Jiang J, Liang G. *Adv Funct Mater*, 2019, 30: 1908073
- 86 Lyu Y, Fang Y, Miao Q, Zhen X, Ding D, Pu K. *ACS Nano*, 2016, 10: 4472–4481
- 87 Lyu Y, Zeng J, Jiang Y, Zhen X, Wang T, Qiu S, Lou X, Gao M, Pu K. *ACS Nano*, 2018, 12: 1801–1810
- 88 Lu Z, Zhang Z, Tang Y. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2: 4485–4492
- 89 Zhang Z, Lu Z, Yuan Q, Zhang C, Tang Y. *J Mater Chem B*, 2021, 9: 2240–2248
- 90 Yang M, Zhao H, Zhang Z, Yuan Q, Feng Q, Duan X, Wang S, Tang Y. *Chem Sci*, 2021, 12: 11515–11524
- 91 Huang H, Yu B, Zhang P, Huang J, Chen Y, Gasser G, Ji L, Chao H. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 14049–14052
- 92 Villaseñor R, Kalaidzidis Y, Zerial M. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 39: 53–60
- 93 Martins WK, Santos NF, Rocha CS, Bacellar IOL, Tsubone TM, Viotto AC, Matsukuma AY, Abrantes ABP, Siani P, Dias LG, Baptista MS. *Autophagy*, 2019, 15: 259–279
- 94 Zhou Z, Liu J, Huang J, Rees TW, Wang Y, Wang H, Li X, Chao H, Stang PJ. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 20296–20302

Recent progress of conjugated polymers in biosensing and biomedical applications

Qiong Yuan, Yanli Tang^{*}

Key Laboratory of Applied Surface and Colloid Chemistry, Ministry of Education, Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science of Shaanxi Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China

**Corresponding author (email: yltang@snnu.edu.cn)*

Abstract: Conjugated polymers (CPs) with delocalized π - π conjugated backbones have shown broad applications in biomedical fields. Compared with traditional fluorescent small molecules, conjugated polymers have attracted extensive attention due to large optical absorption coefficients, high singlet-oxygen yields and good biocompatibility. Based on the structure design and performance control of conjugated polymers, this article mainly introduces our research progress in the design and synthesis of conjugated polymers and their applications in biosensing, pathogen killing and tumor treatment in the past ten years. It also discusses the main opportunities and challenges in the future.

Keywords: conjugated polymers, biosensing, antibacterial, photodynamic therapy, anti-tumor

doi: [10.1360/SSC-2021-0195](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0195)