

应用于光动力疗法的羧基取代酞菁光敏剂及其药物递送系统研究进展

沈丹^{1,2}, 黄洪杰^{2,3}, 陈锦灿², 李博文², 陈卓^{2,3}

1. 福建农林大学生命科学学院, 福建 福州 350002

2. 中国科学院福建物质结构研究所 结构化学全国重点实验室, 福建 福州 350108

3. 中国科学院大学生命科学学院, 北京 101408

[摘要] 光动力疗法研究的核心通常聚焦于提高光源穿透深度、改善氧气供给以及优化光敏剂递送这三大要素。其中,光敏剂的递送效率是决定光动力疗法效果的关键。羧基取代酞菁作为一类重要光敏分子,凭借其独特的化学修饰位点,可通过靶向修饰直接实现递送,或作为功能模块嵌入多元化的递送系统。其合成主要采用混合或交叉缩合反应法、选择性合成法及轴向修饰法引入羧基基团。然而,羧基取代酞菁固有的疏水性仍显著制约其有效递送。为克服其成药性不足的局限,可利用多肽或季铵盐衍生物进行修饰,从而实现靶向肿瘤细胞和致病菌的分子递送。随着纳米技术的发展,羧基取代酞菁可作为核心光敏剂模块,有效整合嵌入生物大分子、无机金属以及高分子聚合物等纳米材料中,借助这些纳米载体,可实现光敏剂的主动与被动递送。近年来,为提高药物利用度,研究者利用羧基取代酞菁分子间的 π - π 堆叠效应及其他分子间作用力,驱动其自组装形成纳米胶束。该策略实现了光敏剂的无载体递送,或与其他治疗药物联合递送以达成协同治疗。本综述系统阐述羧基取代酞菁的合成策略,并以单羧基取代酞菁锌为模型分子,比较单分子靶向递送、纳米载体包裹递送和无载体自组装递送三种递送模式在光动力治疗效能、生物相容性及成像示踪能力等方面的表现,旨在为新型模块化光敏剂的理性设计提供系统性技术框架,并为光动力疗法在精准肿瘤治疗及抗感染领域的临床转化开辟新路径。



[关键词] 光动力疗法;羧基取代酞菁;药物递送系统;肿瘤治疗;微生物感染;综述

[中图分类号] R454.2;R730.5 **[文献标志码]** A

收稿日期(Received):2024-12-16 修改返回日期(Revised):2025-04-14 接受日期(Accepted):2025-05-14 网络预发表日期(Online):2025-07-03

基金项目(Funding):国家自然科学基金(82173744,81572944);福建省自然科学基金(2024J02027)

第一作者(First author):沈丹,硕士研究生,主要从事光敏剂的药物递送系统研究;E-mail:shendan@fjirsm.ac.cn; ORCID:0009-0000-3254-2371

通信作者(Corresponding author):陈卓,研究员,博士生导师,主要从事肿瘤生物学研究;E-mail:zchen@fjirsm.ac.cn; ORCID:0000-0002-6351-8689. 陈锦灿,助理研究员,主要从事光敏剂的设计及开发;E-mail:chenjinc98@fjirsm.ac.cn; ORCID:0000-0002-1377-6786

Progress on carboxyl-substituted phthalocyanine photosensitizers and their drug delivery systems for photodynamic therapy

SHEN Dan^{1,2}, HUANG Hongjie^{2,3}, CHEN Jincan², LI Bowen², CHEN Zhuo^{2,3} (1. College of Life Sciences, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China; 2. Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Chinese Academy of Sciences, State Key Laboratory of Structural Chemistry, Fuzhou 350108, China; 3. College of Life Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101408, China)

Corresponding authors: CHEN Zhuo, E-mail: zchen@fjirsm.ac.cn, ORCID: 0000-0002-6351-8689; CHEN Jincan, E-mail: chenjinc98@fjirsm.ac.cn, ORCID: 0000-0002-1377-6786

[**Abstract**] Research in photodynamic therapy (PDT) primarily focuses on enhancing light penetration depth, improving oxygen supply, and optimizing photosensitizer delivery. Notably, the delivery efficiency of the photosensitizer is crucial for therapeutic efficacy. Carboxyl-substituted phthalocyanines, as important photosensitizing molecules, possess unique chemical modification sites that enable direct targeted delivery or integration into diverse delivery systems. Their synthesis predominantly employs mixed- or cross-condensation, selective synthesis, and axial modification strategies to introduce carboxyl groups. However, their inherent hydrophobicity significantly hinders effective delivery. To address this limitation, modifications with peptides or quaternary ammonium salt derivatives may facilitate precise delivery to tumor cells and pathogens. With advances in nanotechnology, carboxyl-substituted phthalocyanines can serve as key photosensitizer modules, effectively integrated into nanomaterials such as biomacromolecules, inorganic metals, and polymers for both active and passive delivery. Recently, researchers have exploited the π - π stacking and other intermolecular forces among carboxyl-substituted phthalocyanine molecules to drive their self-assembly into nano-micelles, enabling carrier-free delivery or co-delivery with other therapeutic agents for synergistic effects. This review systematically outlines the synthesis strategies for carboxyl-substituted phthalocyanines. Taking mono-carboxyl-substituted zinc phthalocyanine as a model molecule, the performance of three delivery modalities were compared: single-molecule targeted delivery, nanocarrier-encapsulated delivery, and carrier-free self-assembled delivery, in terms of PDT efficacy, biocompatibility, and imaging-guided tracing capabilities, to provide a systematic technical framework for the rational design of novel modular photosensitizers and to advance the clinical translation of PDT in precision oncology and anti-infective therapy.

[**Key words**] Photodynamic therapy; Carboxyl-substituted phthalocyanine; Drug delivery system; Oncologic therapy; Microbial infection; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(4): 500-510.]

[**缩略语**] 光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT); 单羧基取代酞菁锌 (monocarboxyl-substituted zinc phthalocyanine, ZnPc-COOH); 五聚赖氨酸修饰酞菁

锌[zinc phthalocyanine-poly(L-lysine)₅, ZnPc-(Lys)₅];促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH);人血清白蛋白(human serum albumin, HSA);氨基末端片段(amino-terminal fragment, ATF);基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)

PDT基于光化学原理,结合光敏剂、特定波长光及氧气生成活性氧,精准治疗恶性肿瘤、微生物感染等疾病。与手术、化疗等传统疗法比较,PDT具有治疗精准、并发症少、不良反应轻微等优势,在皮肤病^[1]、眼科疾病^[2]、耐药菌感染^[3]等治疗领域展现出良好的应用前景。然而,PDT的临床应用面临两大挑战:一是现有光源穿透深度有限,二是肿瘤缺氧微环境的影响。因此,需要创新光敏剂的设计和开发高效递送系统。酞菁凭借其独特的分子结构和光敏特性,已成为第二代光敏剂的典型代表。目前,以酞菁为骨架的第三代光敏剂的研发取得重要进展,其中羧基取代酞菁及其衍生物的合成策略为解决传统光敏剂的技术瓶颈提供了突破口。近年来,光敏药物递送策略也逐步更新迭代,从分子递送发展到“以药载药”多药物联合递送^[4]。以纳米载体为主的药物递送系统研究主要围绕PDT核心三要素(光源、氧气、光敏剂),采用多元化策略以提升疗效,具体措施涵盖增强光源效率^[5-6]、克服缺氧环境限制^[7-8]、抑制氧气过度消耗^[7]等。在药物递送系统构建方面的研究包括通过结构修饰改善光敏剂特性,利用脂质体^[9]、聚合物胶束^[10]、纳米凝胶^[11]等有机物质及金属纳米粒、二氧化硅等无机物质^[12]作为载体,构建多功能递送系统,并进一步结合生物识别元件以提高治疗靶向性。新兴的“以药载药”体系则利用光敏剂自组装特性构建智能递药系统,既保证药物负载又提高了递送效率,为个性化医疗提供了新的可能^[13]。

本文着重阐述羧基取代酞菁及其衍生物的合成策略,以及药物递送系统构建:①ZnPc-COOH分别与多肽^[14-16]、靶向多肽配体^[17-18]、季铵类化合物^[19]偶联得到单分子递送系统;②以生物大分子^[20]、无机金属^[21-22]、高分子聚合物^[23-26]作为ZnPc-COOH的载体构建纳米递送系统;③利用ZnPc-COOH分子的自组装特性或与其他治疗药物共组装构建无载体递送系统^[27-29]。通过以上三个递送系统逐步递进的过程探讨其在PDT中的应用优势、挑战及未来发展方向。

1 羧基取代酞菁及其衍生物的合成策略

20世纪30年代以来,酞菁配合物及其衍生物的合成主要依赖邻苯二甲腈、邻氰基苯甲酰胺、邻苯二甲酸酐、1,3-二亚氨基异吲哚啉等前体的缩合反应。早期羧基取代酞菁多为对称性配合物^[30-31],但研究发现对称性结构并不总能提供合适的应用效果。例如,对称性酞菁配合物,尤其是四取代酞菁配合物,其对称性导致的同分异构现象不但造成进一步合成和分离困难,且不符合化合物结构单一性的要求^[32]。另外,对称性酞菁配合物在光吸收和电荷传输方面存在一定局限性,导致PDT中单线态氧的生成效率偏低,难以达到理想的治疗效果^[33-34]。鉴于此,近年来研究人员逐渐将研究重点转向非对称性酞菁配合物及其衍生物的制备,并开发出多种高效的合成方法^[34]。

1.1 混合或交叉缩合反应法

该策略基于边缘取代或稠环修饰原理^[35],采用混合或交叉缩合反应,利用两种不同前体进行缩合,可生成AAAA、AAAB、AABB、ABAB、ABBB和BBBB等多种结构的化合物。其中,AAAA和BBBB型属于对称性酞菁,通常使用其中一种前体缩合即可得到;AAAB和ABBB型(如ZnPc-COOH)可通过统计学调整两种前驱体的比例优化合成;虽然AABB和ABAB型酞菁因同分异构体分子性质相似存在分离困难的问题,但已有研究实现了其完全分离及表征^[35]。目前,非对称性羧基取代酞菁研究仍以AAAB或ABBB型产物为主。一项研究通过调整邻苯二甲酸酐与偏苯三甲酸酐的比例成功合成并分离出ZnPc-COOH^[36];另一项研究以两种不同比例的二腈化合物作为前驱体,在1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯的催化下合成单-4-羧基苯氧基取代酞菁锌及其与聚赖氨酸的偶合物^[37]。

1.2 选择性合成特定非对称性结构法

20世纪80年代末以来,研究人员开发出了选择性合成特定非对称性酞菁结构的方法^[38]。以“锂法”为例,将含大分子基团的邻苯二甲腈与

己基氧化锂在约 100 °C 下反应形成亚酞菁,再与带羧基前体反应,可定向合成 AAAB 型羧基取代酞菁^[39]。

1.3 轴向修饰引入羧基法

该策略通过对已有金属酞菁化合物结构的轴向进行化学修饰,引入羧基以制备羧基取代酞菁。该策略还可对反应中间产物二聚体或二联体进行结构修饰,得到携带羧基或其他不同基团的酞菁配合物^[40]。

2 针对羧基取代酞菁及其衍生物的单分子递送系统

分子设计及合成是药物研发的关键,药物递送则是迈向临床应用的核心环节,两者通过技术创新形成“分子设计-载体构建-精准释放”的闭环,共同推动创新药物从基础研究到临床应用的转化。

单分子递送是药物递送系统的基础形式,即直接利用药物分子本身或简单修饰形式递送。在 ZnPc-COOH 及其衍生物递送中,通常需要对 ZnPc-COOH 的分子结构进行化学修饰以增强稳定性、靶向性或生物利用度。单分子递送的优势在于简单直接,但面临药物在体内快速降解或清除等挑战。

2.1 多肽衍生物修饰

在光敏剂研发进程中,第三代光敏剂借助添加靶向基团实现功能优化,与多肽偶联是较为常用的方法。多肽在自然界广泛分布,同时也可通过人工合成获得。合成的短肽不仅保留了低毒性、快速代谢以及良好组织穿透性等特性,还能通过调整氨基酸序列实现与光敏剂进行偶联的同时提升光敏剂的溶解性和靶向性,其设计流程因靶点不同而有所差异^[41]。

肿瘤细胞表面通常带负电荷,而赖氨酸在生理 pH 环境下通常带正电荷,因此,多聚赖氨酸能够富集于肿瘤细胞或细菌表面。利用这一特性,研究人员开发了基于多聚赖氨酸的靶向系统。如有学者将 ZnPc-COOH 与五聚赖氨酸相偶联,成功开发出 ZnPc-(Lys)₅ 光敏剂,有效解决了酞菁化合物水溶性差的问题,对多种肿瘤细胞均有明显的杀伤效果^[14, 42]。不同数量的赖氨酸残基对偶合物水溶性和 PDT 疗效的影响存在差异。Li 等^[15]研究表明,七聚赖氨酸修饰酞菁锌的光动力

效果最佳,并且对肿瘤细胞具有高度选择性。

肿瘤细胞所表达的激素受体通常多于正常细胞。Xu 等^[17]利用乳腺癌细胞过表达 GnRH 受体的特性,成功制备出靶向 GnRH 受体的 GnRH 修饰酞菁锌共轭物,与 GnRH 偶联并未影响到 ZnPc 的光动力活性,同时提高了乳腺癌细胞对该光敏剂的摄取继而达到更好的 PDT 效果。为了防止 GnRH 被血浆中的蛋白提前降解,该团队进一步对共轭物进行改进,以 D-赖氨酸替代原肽段中的甘氨酸,并添加了可被溶酶体水解的连接肽以提高酞菁锌的释放,从而实现了更好的 PDT 抗肿瘤效果^[18]。这一发现揭示了酞菁锌与激素受体结合是增强肿瘤细胞选择性的有效方法。

近年来,有研究团队也致力于拓展基于羧基取代酞菁的 PDT 应用领域,开展了光动力抗菌治疗研究。研究发现,ZnPc-(Lys)₅ 光敏剂对大肠埃希菌^[43]、金黄色葡萄球菌^[44]、牙龈卟啉单胞菌^[45]等多种微生物具有明显的灭菌活性,提示基于 ZnPc-(Lys)₅ 光敏剂的 PDT 有望应用于伤口感染或牙周病的治疗。

2.2 季铵盐衍生物修饰

季铵类化合物凭借其作用浓度低、副作用小以及安全性好等优势,在医疗、工业及日常生活消毒领域得到了广泛应用。然而,季铵类化合物的过度使用也引发了一系列问题,如微生物耐药性的产生和慢性生物不良反应的出现,这促使科研人员探索更为安全、高效且环境友好的替代方案。Wang 等^[46]在季铵盐结构修饰方面取得了突破性进展。他们创新性地引入具有大芳香环结构和强疏水性的酞菁锌替代传统季铵类化合物中的烷基链,并通过 ZnPc-COOH 扩展法成功合成了一类新的季铵类化合物,不仅明显提升了化合物的抗菌性能,还能有效促进伤口愈合。更为重要的是,这种季铵类化合物具备易光降解的特性,使用后无环境残留,为绿色消毒剂的研发开辟了新途径。受上述研究的启发,Mai 等^[47]采用类似方法,成功合成了新的季铵-酞菁偶合物,不仅较好保留了酞菁的光学特性和 PDT 抗菌活性,还在动物实验中展现出明显的抗炎效果,能有效降低细菌诱导的脓毒症小鼠模型的炎症水平。而且,酞菁与白蛋白的结合有效减轻了季铵类化合物基团的溶血作用和细胞毒性,这一发现为构建适用于皮肤和体内抗菌的新型消毒剂提供了

全新策略和思路。

3 针对羧基取代酞菁及其衍生物的纳米载体递送系统

与传统药物递送系统比较,基于纳米技术的药物递送策略在促进光敏剂跨越上皮和内皮屏障、实现精准递送至细胞内作用位点方面表现出明显的优势。通过精细调控纳米载体的组成、尺寸等关键参数,还能实现多种药物协同递送,为肿瘤的综合治疗开辟了新路径^[48]。

依据靶向机制不同,纳米递送系统的载体可分为被动靶向和主动靶向两大类^[49]。被动靶向载体,如脂质体、聚合物胶束等,巧妙地利用肿瘤组织特有的血管结构和异常的血流速度,通过增强渗透和滞留效应将药物选择性地富集于肿瘤部位^[50],提高了治疗的针对性和有效性。主动靶向载体则通过在载体表面修饰可特异性识别的受体片段,以激活或非激活的形式精准地将光敏剂递送至肿瘤细胞,非激活形式可通过环境响应(如酸性、还原性条件)触发光敏剂的激活,在保证治疗效果的同时明显减少递送过程中的毒副作用^[51]。以下综述以生物大分子、无机金属以及高分子聚合物等纳米材料为载体构建的 ZnPc-COOH 递送平台在 PDT 中的应用及效果。

3.1 生物大分子载体

生物大分子(如蛋白质)凭借优异的生物相容性、可降解性和靶向性,成为药物递送的重要载体。本文介绍 HSA 和铁蛋白这两类典型的蛋白质作为 ZnPc-COOH 载体的应用进展。

Li 等^[52]通过融合 HSA 与人源 ATF 构建 ATF-HSA 重组蛋白,高效负载疏水性 ZnPc-COOH,明显延长了药物半衰期并增强 PDT 效果。Zhou 等^[53]则针对鼠源尿激酶受体构建了类似的递送系统 mATF-HSA:ZnPc-COOH,其在肿瘤组织中有更多的积累且显示出更高的肿瘤杀伤效果。Jiang 等^[54]利用生物工程化 HSA 与肝细胞生长因子激活剂的 I 型抑制剂融合蛋白 Kunitz 结构域,构建蛋白裂解酶靶向载体,实现了药物长循环和蛋白裂解酶过表达肿瘤细胞的特异性杀伤。

铁蛋白是一种由 24 个亚基自组装形成的笼状结构蛋白,具有中空腔体和 pH 响应的可逆组装特性,适用于药物封装和递送^[55]。Yan 等^[56]通过插入 MMP 响应型多肽 GPLGLAG 构建 MMP 响

应型重链铁蛋白纳米载体,在 MMP 过表达肿瘤细胞中实现了 ZnPc-COOH 的高效释放,可增强光毒性效应,明显提高了其对实体肿瘤的抑制作用。

3.2 无机金属载体

与蛋白质等生物大分子比较,无机金属纳米材料具有制作便捷、外形可控及易修饰等优势,且独特的物理化学性质赋予递送系统潜在的成像和治疗功能^[48]。Wang 等^[21]研发了一种稀土粒子掺杂氟化钇锂(LiYF₄:Yb/Er)的上转换纳米粒,通过静电结合 ZnPc-COOH 构建近红外光触发 PDT 系统。该系统在波长为 980 nm 激光照射下能有效抑制 MDA-MB-231 等肿瘤细胞生长。Zhang 等^[57]制备了同样的 LiYF₄:Yb/Er 上转换纳米粒,与 ZnPc-COOH 组成了具有上转换功能的纳米载药系统,通过包裹聚乙烯吡咯烷酮提高系统稳定性,对多重耐药细菌展现出强大的抗感染活性,在动物模型中有效抑制了耐药菌感染并促进伤口愈合,为临床耐药菌治疗开辟了新途径。此外,Lu 等^[58]设计了以二氧化硅为外壳、具有响铃结构的 β -NaLuF₄:Gd/Yb/Er 纳米探针,搭载 ZnPc-COOH 实现 X 射线计算机断层扫描成像和上转换发光成像的双模态精准成像,与 PDT 联合应用具有协同治疗作用,在深部肿瘤的精准诊断和高效治疗方面展现出临床转化的潜力,为开发新一代多功能纳米诊疗系统提供了参考。

金属有机骨架作为一种由无机金属与有机配体通过配位键自组装形成的多孔结晶材料,因高孔隙率、大比表面积及孔径可控性,在多个领域展现巨大潜力^[59]。Nian 等^[60]基于 UiO-66 设计并合成了一种双功能金属有机骨架(E-UiO-66-Pc)。该金属有机骨架融合了 ZnPc-COOH 和小分子酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼,在光动力靶向治疗方面展现出明显的优势,同时为将氨基和叠氨基等多功能基团引入金属有机骨架材料提供了简便且高效的新策略。

此外,在金属氧化物领域,氧化锌作为护肤及伤口护理药物的重要成分,其表面负载光敏剂不仅能保持良好的生物相容性和安全性,而且可增强 PDT 抗菌效果。Chen 等^[22]在氧化锌微粒表面分别负载 ZnPc-COOH 及其衍生物 ZnPc-(Lys)₅,开发出高效且安全的氧化锌抗菌材料,明显加速了小鼠伤口的恢复,为 PDT 与氧化锌联合抗菌治疗提供了新的应用策略。

3.3 高分子聚合物载体

高分子材料与光敏剂结合构建的聚合物纳米材料凭借其表面易修饰、稳定性良好等优势,可改善疏水性光敏剂的溶解度及其在血液循环中的聚集猝灭。Jiang等^[23]将四羧基取代酞菁锌与第三代聚酰胺-胺树枝状大分子(G3-PAMAM-NH₂)偶联,提高了四羧基取代酞菁锌单线态氧产率,有效改善酞菁光敏剂性能,且该方法可推广至其他光敏剂。

高分子纤维材料广泛应用于医用及民用领域,其表面与人体皮肤紧密接触,若清洁度与卫生标准不达标,会增加皮肤感染风险。针对这一挑战,将光敏剂与纤维纺织材料结合可有效预防或治疗微生物引发的感染,明显降低微生物耐药性风险^[61]。目前,纤维纺织材料的改性主要采用化学接枝技术,通过共价键将光敏剂分子锚定在纺织材料表面,以增加光敏剂的稳定性^[62]。Chen等^[24]开发出一种底层采用 ϵ -聚赖氨酸材料、表层通过共价键连接ZnPc-COOH的双层抗菌织物,赋予其PDT功能,该织物对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有强大的抗菌性能,且具备良好的光稳定性、抗拉伸性和耐洗性。在此基础上,该团队采用同种纤维材料,在其表面同时负载ZnPc-COOH和银纳米粒,光照下光动力氧化效应促使银纳米粒转化为具有抗菌性能的银离子,且银纳米粒的重金属特性进一步增强光敏剂活性氧的产生^[25]。该研究结果发现,革兰阴性菌对银更敏感,而PDT对革兰阳性菌更有效,这种协同作用对包括耐药金黄色葡萄球菌在内的多种致病菌有明显抑制和杀灭效果,并在小鼠皮肤感染模型中显示其可加速伤口愈合的作用。此外,针对空气中悬浮细菌或病毒,基于致密纤维过滤器的传统空气净化器虽能有效去除颗粒物,但在杀灭病原体方面有待加强。Lin等^[26]将四羧基取代酞菁锌与壳聚糖结合到聚酯纤维上,开发出双接枝抗菌纤维材料,该材料不仅能高效捕获空气中的微生物,还表现出广谱抗菌活性,为开发兼具生物安全性和高效杀灭悬浮病原体能力的空气过滤材料开辟了新途径。

4 无载体自组装递送系统

无载体自组装递送系统通过分子之间的相互作用(如氢键、 π - π 堆积、疏水等作用力)自发形

成有序的纳米结构,无需额外的载体材料。这种递送模式不仅规避了传统外部载体可能引发的生物安全性风险,还极大简化了制剂制备过程。然而,这种非共价键驱动自组装体系亦存在局限性,特别是在水系环境或生理条件下,由于组装体系外壳缺乏足够的水溶性基团,易发生过度聚集而沉淀。有研究采用再次引入载体(如脂质体或生物大分子等)进行二次包裹的策略以应对此问题^[63-64]。然而,自组装体系进入血液循环后,常因血清蛋白的分解作用而解体^[65],引发药物过早释放及潜在毒副作用。针对上述挑战,有学者创新性地提出在自组装体系外围接枝富含氨基的高分子聚合物,通过聚合物间的氢键网络效应,将自组装体系稳固于内核,有效抵御血清蛋白的侵蚀^[37]。但关于自组装体系在血液循环中的实时追踪机制以及抵达靶组织后药物释放的精确调控机制仍需深入探索和优化。

4.1 光敏剂单独递送

在PDT过程中,光敏剂会与光敏化反应产生的活性氧发生相互作用,导致其自身结构破坏,使反应体系中的光敏剂分子不断消耗。随着时间推移,光敏剂逐渐分解失活,激发产生的荧光强度减弱,治疗作用也随之减弱,这种现象称为光漂白^[28, 66]。为有效减少光漂白现象以及非特异性光动力效应的产生,以光敏剂超分子为载体的自组装体系已成为光敏药物递送领域的重要研究方向之一。在ZnPc-COOH及其衍生物的递送研究中,无载体自组装递送技术主要通过调节药物分子的结构、浓度以及溶剂条件等关键因素,实现对自组装体系形态、大小和稳定性的精准调控^[67]。羧基取代酞菁分子具有大环平面共轭结构,其结构中的 π 电子云相互作用驱动分子间垂直堆叠形成纳米柱或平面堆叠形成纳米球。同时,羧基基团形成的分子间氢键能够增强自组装体系的稳定性。此外,还可通过改变羧基取代位置、数量或引入功能性基团或配体,对自组装体系进行靶向修饰和表面功能化处理,从而提高药物递送效率和生物利用度。例如,Jia等^[27]制备了一种由两亲性光敏剂-肽缀合物组成的自组装ZnPc-(Lys)₅纳米粒,通过精确调控ZnPc-(Lys)₅的组装和解离过程,可有效触发PDT效应。该研究发现,自组装形成的聚集体构象能明显降低光漂白以及PDT脱靶效应,在低浓度光敏剂条件下仍

展现出良好的抗肿瘤活性。Liu等^[28]对ZnPc-(Lys)₅组装形态和解离形态的抗菌治疗机制进行了研究,并全面评估了PDT效果,为有效抵御微生物感染提供了新的防控策略。

4.2 光敏剂联合递送

利用光敏剂自发形成聚集体的特性,研究人员可对其进行结构修饰,或将其与化疗药物、免疫检查点抑制剂等结合,构建“以药载药”平台,实现PDT与其他疗法的协同应用,以发挥单纯治疗方式难以达到的减毒增效作用。Li等^[29]将ZnPc-(Lys)₅与紫杉醇结合,在戊二醛作用下自组装形成粒径为80 nm的新型诊疗制剂。ZnPc-(Lys)₅具有近红外荧光特性,能够作为荧光探针用于体内成像,具有诊断作用,且在680 nm光照条件下显示出优越的实体瘤消融效果,所需药物剂量远低于单独用药剂量。Chen等^[37]设计了一种羧基取代酞菁衍生物(MCPZnPc)偶联 ϵ -聚赖氨酸的结构,并自组装形成粒径约为120 nm的胶束载体,实现了对多种化疗药物的高效包载,并在血清环境中保持高度稳定,有效优化了传统化疗药物的体内分布,在实现药物受控释放的同时,明显减少了药物的毒副作用,充分发挥了化疗药物与PDT的协同效应。

5 结 语

自1996年Photofrin®成为首个获美国食品药品监督管理局批准的光敏剂以来,PDT及其光敏剂已历经近三十年的蓬勃发展,不仅在肿瘤治疗领域成效显著,在非肿瘤治疗领域也逐渐得到认可和推广。酞菁作为一类极具潜力的光敏剂,已成为药物开发的重要候选化合物^[66]。目前,全球已有四种酞菁类光敏剂进入临床试验阶段^[68],但其中部分光敏剂存在难以分离同分异构体的问题。相比之下,非对称性羧基取代酞菁(如ZnPc-COOH)以单一结构形式存在,不含同分异构体,凭借其独特的光学特性和易于修饰的优势,能与多种传统及新兴纳米材料相结合构建功能多样的药物递送系统,为光动力诊断和治疗的发展提供了新的方向。

然而,羧基取代酞菁光敏剂的发展并非一帆风顺,特别是非对称性羧基取代酞菁的制备面临产率低、分离困难等瓶颈。以ZnPc-COOH的合成为例,传统的概率缩合方法虽能通过优化前驱体

的比例提高目标化合物产率,但因两种前驱体极性差异大,终产物中仍含有大量不同取代的副产物,且许多取代产物含有同分异构体,给分离纯化带来极大困难^[36-37]。Fuchter等^[69]提出的固相合成策略为ZnPc-COOH的制备提供了新思路。该方法将含有羧基的前驱体A固定在树脂或高分子聚合物表面,再与溶剂中的前驱体B进行环合反应,终产物在树脂上生成。虽然这种方法降低了目标产物的分离纯化难度,但因反应处于非均相状态,溶剂中的前驱体B易优先环合成BBBB型酞菁,导致非对称性羧基取代酞菁产率下降。此外,未经进一步改造的非对称性羧基取代酞菁,其水溶性和易聚集特性仍未得到有效改善,限制了其在PDT中的直接应用。与众多药物开发面临的问题相似,羧基取代酞菁光敏剂及其衍生物的实验研究与临床转化之间存在较大差距。更为严峻的是,研究资金短缺已成为羧基取代酞菁及其衍生物临床转化的主要障碍,限制其在临床中的应用^[70]。

目前,国际上关于羧基取代酞菁及衍生物的研究仅有少数几个研究小组在开展。尽管面临诸多挑战,其在光医学领域的创新潜力依然巨大。首先,随着人工智能时代的到来,可以借助人工智能辅助设计和筛选极性相近的前驱体结构,通过计算不同极性前驱体在酞菁缩合反应中的最佳比例,优化非对称性羧基取代酞菁的结构和产率^[71-72]。其次,由于大部分药物或生物分子的化学结构中含有氨基基团,为ZnPc-COOH这类含有羧基的酞菁分子提供了广阔的扩展空间。通过对酞菁分子进行结构修饰,如引入不同的取代基团或连接其他功能性分子,可以进一步拓展其光学、电学和生物学性质。此外,羧基取代酞菁的递送系统可实现从分子到纳米超分子的联动。利用纳米技术,可以设计出更加智能的靶向可控释放的纳米载体,将酞菁光敏剂精准地递送到病变部位,提高治疗效果并减少对正常组织的损伤^[73]。未来,羧基取代酞菁有望实现从单一PDT到多药物联合治疗的转变。通过与其他抗癌药物或免疫治疗药物联合使用发挥协同作用,提高治疗效果。尤其结合靶向和免疫的精准治疗是未来个体化医疗的发展方向。羧基取代酞菁可通过与特定靶向分子结合,实现对病变组织的精准识别和治疗。同时,根据患者个体差异,

制订个性化治疗方案,提高治疗的针对性和有效性。

尽管目前羧基取代酞菁及其衍生物的实验研究与临床转化之间仍存在较大差距,但随着技术的不断进步和资金的逐步投入,相信这些问题将逐步得到解决。未来,羧基取代酞菁有望在精准医疗、个性化治疗等方面取得重大突破,为靶向光动力诊疗及其临床应用开创新的篇章。

本文附加文件见电子版。



志谢 研究得到国家自然科学基金(82173744,81572944)和福建省自然科学基金(2024J02027)支持。感谢福州大学黄明东教授在论文写作过程中提出的宝贵意见

Acknowledgements This work was supported by National Natural Science Foundation of China (82173744, 81572944) and Natural Science Foundation of Fujian Province (2024J02027). We thank Professor HUANG Mingdong from Fuzhou University for valuable suggestions and meticulous guidance during the writing process of this article

作者贡献 沈丹、黄洪杰、陈锦灿、李博文和陈卓参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions SHEN Dan, HUANG Hongjie, CHEN Jincan, LI Bowen and CHEN Zhuo participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] BALAKIRSKI G, LEHMANN P, SZEIMIES R M, et al. Photodynamic therapy in dermatology: established and new indications[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2024, 22 (12): 1651-1662.
- [2] GARG S J, HADZIAHMETOVIC M. Verteporfin photodynamic therapy for the treatment of chorioretinal conditions: a narrative review[J]. *Clin Ophthalmol*, 2024, 18: 1701-1716.
- [3] SULEK A, PUCELIK B, KOBIELUSZ M, et al. Photodynamic inactivation of bacteria with porphyrin derivatives: effect of charge, lipophilicity, ROS generation, and cellular uptake on their biological activity *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8716.
- [4] PAN P, SVIRSKIS D, REES S W P, et al. Photosensitive drug delivery systems for cancer therapy: mechanisms and applications[J]. *J Control Release*, 2021, 338: 446-461.
- [5] LI Y, DU L, LI F, et al. Intelligent nanotransducer for deep-tumor hypoxia modulation and enhanced dual-photosensitizer photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(13): 14944-14952.
- [6] SUN J, FAN Y, YE W, et al. Near-infrared light triggered photodynamic and nitric oxide synergistic antibacterial nanocomposite membrane[J]. *Chem Eng J*, 2021, 417: 128049.
- [7] 武家声, 胡韶山. 氧载体纳米药物递送系统增强光动力疗效的研究进展[J]. *中国激光医学杂志*, 2022, 31(1): 42-50.
WU Jiasheng, HU Shaoshan. Progress made in enhancing curative effect of photodynamic therapy oxygen carrier nanodrug delivery system[J]. *Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery*, 2022, 31(1): 42-50. (in Chinese)
- [8] YANG J, REN B, YIN X, et al. Expanded ROS generation and hypoxia reversal: excipient-free self-assembled nanotheranostics for enhanced cancer photodynamic immunotherapy[J/OL]. *Adv Mater*, 2024, 36(30): e2402720.
- [9] MOGHASSEMI S, DADASHZADEH A, AZEVEDO R B, et al. Photodynamic cancer therapy using liposomes as an advanced vesicular photosensitizer delivery system [J]. *J Control Release*, 2021, 339: 75-90.
- [10] ZHAO M, LEGGETT E, BOURKE S, et al. Theranostic near-infrared-active conjugated polymer nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(5): 8790-8802.
- [11] KAWASAKI R, OHDAKE R, YAMANA K, et al. Photodynamic therapy using self-assembled nanogels com-

- prising chlorin e6-bearing pullulan[J]. **J Mater Chem B**, 2021, 9(32): 6357-6363.
- [12] CLEMENTE N, MILETTO I, GIANOTTI E, et al. Verteporfin-loaded mesoporous silica nanoparticles' topical applications inhibit mouse melanoma lymphangiogenesis and micrometastasis *in vivo*[J]. **Int J Mol Sci**, 2021, 22(24): 13443.
- [13] WARSZYŃSKA M, REPETOWSKI P, DĄBROWSKI J M. Photodynamic therapy combined with immunotherapy: recent advances and future research directions [J]. **Coord Chem Rev**, 2023, 495: 215350.
- [14] 陈锦灿, 陈宏伟, 李永东, 等. 新型单取代两亲性酞菁锌的制备及其光动力活性研究[J]. **高等学校化学学报**, 2008, 29(11): 2131-2137.
CHEN Jincan, CHEN Hongwei, LI Yongdong, et al. Synthesis and photodynamic activity of a new type of pentalysine 2-carbonylphthalocyanine zinc[J]. **Chemical Journal of Chinese Universities**, 2008, 29(11): 2131-2137. (in Chinese)
- [15] LI L, LUO Z, CHEN Z, et al. Enhanced photodynamic efficacy of zinc phthalocyanine by conjugating to heptalysine[J]. **Bioconjug Chem**, 2012, 23(11): 2168-2172.
- [16] WANG D, ZHANG Y, YAN S, et al. An effective zinc phthalocyanine derivative against multidrug-resistant bacterial infection[J]. **J Porphyrins Phthalocyanines**, 2017, 21(3): 205-210.
- [17] XU P, CHEN J, CHEN Z, et al. Receptor-targeting phthalocyanine photosensitizer for improving antitumor photocytotoxicity[J/OL]. **PLoS One**, 2012, 7(5): e37051.
- [18] XU P, JIA Y, YANG Y, et al. Photodynamic oncotherapy mediated by gonadotropin-releasing hormone receptors [J]. **J Med Chem**, 2017, 60(20): 8667-8672.
- [19] LIN Y, CHEN L, JIANG L, et al. Recent advances in filter materials for efficient photodynamic inactivation of pathogens in the air[J]. **J Environ Chem Eng**, 2024, 12(6): 114877.
- [20] LI H, QU Y, GUO Z, et al. Dual modified ferritin nanocages for tumor-targeted and microenvironment-responsive drug delivery[J]. **Int J Biol Macromol**, 2025, 303: 140694.
- [21] WANG M, CHEN Z, ZHENG W, et al. Lanthanide-doped upconversion nanoparticles electrostatically coupled with photosensitizers for near-infrared-triggered photodynamic therapy[J]. **Nanoscale**, 2014, 6(14): 8274-8282.
- [22] CHEN J, JING Q, XU Y, et al. Functionalized zinc oxide microparticles for improving the antimicrobial effects of skin-care products and wound-care medicines [J]. **Biomater Adv**, 2022, 135: 212728.
- [23] JIANG Z, YE J, YANG J, et al. Conjugation of phthalocyanine photosensitizer with poly (amidoamine) dendrimer: improved solubility, disaggregation and photoactivity against HepG2 cells[J]. **Curr Cancer Drug Targets**, 2019, 19(4): 312-320.
- [24] CHEN J, WANG W, HU P, et al. Dual antimicrobial actions on modified fabric leads to inactivation of drug-resistant bacteria[J]. **Dyes Pigm**, 2017, 140: 236-243.
- [25] CHEN J, YANG L, CHEN J, et al. Composite of silver nanoparticles and photosensitizer leads to mutual enhancement of antimicrobial efficacy and promotes wound healing[J]. **Chem Eng J**, 2019, 374: 1373-1381.
- [26] LIN Y, CHEN J, MAI Y, et al. Double-grafted PET fiber material to remove airborne bacteria with high efficiency [J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2022, 14(41): 47003-47013.
- [27] JIA Y, LI J, CHEN J, et al. Smart photosensitizer: tumor-triggered oncotherapy by self-assembly photodynamic nanodots[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2018, 10(18): 15369-15380.
- [28] LIU D, JIANG L, CHEN J, et al. Monomer and oligomer transition of zinc phthalocyanine is key for photo-bleaching in photodynamic therapy[J]. **Molecules**, 2023, 28(12): 4639.
- [29] LI L, CHEN D, ZHENG K, et al. Enhanced antitumor efficacy and imaging application of photosensitizer-formulated paclitaxel[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2020, 12(4): 4221-4230.
- [30] BYRNE G T, LINSTED R P, LOWE A R. 213. Phthalocyanines. Part II. The preparation of phthalocyanine and some metallic derivatives from *O*-cyanobenzamide and phthalimide[J]. **J Chem Soc**, 1934, 1(1): 1017-1022.
- [31] 刘 珊, 李学敏, 龚党生, 等. 纳米酞菁颜料的制备及研究进展[J]. **染料与染色**, 2020, 57(3): 10-15.
LIU Shan, LI Xuemin, GONG Dangsheng, et al. The preparation and research progress in nanometer phthalocyanine pigments[J]. **Dyestuffs and Coloration**, 2020, 57(3): 10-15. (in Chinese)
- [32] DURMUS M, YESILOTT S, AHSEN V. Separation and mesogenic properties of tetraalkoxy-substituted phthalocyanine isomers[J]. **New J Chem**, 2006, 30(5): 675-678.
- [33] MASILELA N, KLEYI P, TSHENTU Z, et al. Photodynamic inactivation of *Staphylococcus aureus* using low symmetrically substituted phthalocyanines supported on a polystyrene polymer fiber[J]. **Dyes Pigm**, 2013, 96(2): 500-508.
- [34] MACK J, KOBAYASHI N. Low symmetry phthalocyanines and their analogues[J]. **Chem Rev**, 2011, 111(2): 281-321.
- [35] NEMYKIN V N, KOBAYASHI N, NONOMURA T, et al. Low symmetrical phthalocyanines having spectroscopic and electrochemical properties characteristic of unexpected accidental S₁ state degeneracy and non-planar distortions[J]. **Chem Lett**, 2000, 29(2): 184-185.
- [36] CHEN J, CHEN N, HUANG J, et al. Derivatizable phthalocyanine with single carboxyl group: synthesis and purification[J]. **Inorg Chem Commun**, 2006, 9(3): 313-315.
- [37] CHEN J, ZHOU Y, SONG M, et al. A serum-stable supramolecular drug carrier for chemotherapeutics

- fabricated by a peptide-photosensitizer conjugate[J]. **J Colloid Interface Sci**, 2023, 646: 959-969.
- [38] NEMYKIN V N, DUDKIN S V, DUMOULIN F, et al. Synthetic approaches to asymmetric phthalocyanines and their analogues [J]. **Arkivoc**, 2014, 2014(1): 142-204.
- [39] LEZNOFF C C, HU M, NOLAN K J M. The synthesis of phthalocyanines at room temperature[J]. **Chem Commun**, 1996, (10): 1245-1246.
- [40] ALTUN S, ALTINDAL A, BULUT M. Synthesis, characterization and dielectric properties of novel axial coumarin-substituted titanium (IV) phthalocyanines[J]. **Polyhedron**, 2013, 49(1): 41-49.
- [41] 陈宏伟, 陈锦灿, 陈耐生, 等. 带有功能性多肽的光敏剂及其应用[J]. **生物化学与生物物理进展**, 2009, 36(9): 1106-1113.
CHEN Hongwei, CHEN Jincan, CHEN Naisheng, et al. Applications of peptide conjugated photosensitizers in photodynamic therapy[J]. **Progress in Biochemistry and Biophysics**, 2009, 36(9): 1106-1113. (in Chinese)
- [42] CHEN Z, ZHOU S, CHEN J, et al. Pentalysine β -carbonylphthalocyanine zinc: an effective tumor-targeting photosensitizer for photodynamic therapy[J]. **ChemMedChem**, 2010, 5(6): 890-898.
- [43] CHEN Z, ZHOU S, CHEN J, et al. An effective zinc phthalocyanine derivative for photodynamic antimicrobial chemotherapy[J]. **J Lumin**, 2014, 152: 103-107.
- [44] CHEN Z, ZHANG Y, WANG D, et al. Photodynamic antimicrobial chemotherapy using zinc phthalocyanine derivatives in treatment of bacterial skin infection[J]. **J Biomed Opt**, 2016, 21(1): 18001.
- [45] CHEN J, CHEN Z, ZHENG Y, et al. Substituted zinc phthalocyanine as an antimicrobial photosensitizer for periodontitis treatment[J]. **J Porphyrins Phthalocyanines**, 2011, 15(4): 293-299.
- [46] WANG G, YANG L, JIANG L, et al. A new class of quaternary ammonium compounds as potent and environmental friendly disinfectants[J]. **J Clean Prod**, 2022, 379: 134632.
- [47] MAI Y, WANG Z, ZHOU Y, et al. From disinfectants to antibiotics: enhanced biosafety of quaternary ammonium compounds by chemical modification[J]. **J Hazard Mater**, 2023, 460: 132454.
- [48] 周建平. 纳米技术在药物递送中的应用与展望[J]. **中国药科大学学报**, 2020, 51(4): 379-382.
ZHOU Jianping. Application and prospect of nanotechnology in the drug delivery system[J]. **Journal of China Pharmaceutical University**, 2020, 51(4): 379-382. (in Chinese)
- [49] 李晓静, 岳 磊, 李春艳. 酞菁类光敏剂靶向载体的研究进展[J]. **中国新药杂志**, 2015, 24(11): 1260-1264, 1268.
LI Xiaojing, YUE Lei, LI Chunyan. Advances in research of targeting carrier of phthalocyanines photosensitizer [J]. **Chinese Journal of New Drugs**, 2015, 24(11): 1260-1264, 1268. (in Chinese)
- [50] MAEDA H, WU J, SAWA T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review[J]. **J Control Release**, 2000, 65 (1-2): 271-284.
- [51] 夏伟康, 金 竹, 周昌林, 等. 光敏剂在光动力治疗中的应用研究进展[J]. **武汉工程大学学报**, 2021, 43 (2): 131-138.
XIA Weikang, JIN Zhu, ZHOU Changlin, et al. Research progress in application of photosensitizers in photodynamic therapy[J]. **Journal of Wuhan Institute of Technology**, 2021, 43(2): 131-138. (in Chinese)
- [52] LI R, ZHENG K, HU P, et al. A novel tumor targeting drug carrier for optical imaging and therapy[J]. **Theranostics**, 2014, 4(6): 642-659.
- [53] ZHOU X, ZHENG K, LI R, et al. A drug carrier targeting murine uPAR for photodynamic therapy and tumor imaging[J]. **Acta Biomater**, 2015, 23: 116-126.
- [54] JIANG L, JIANG Y, LI L, et al. A supramolecular nano-carrier for efficient cancer imaging and therapy by targeting at matriptase[J]. **J Control Release**, 2021, 334: 153-163.
- [55] WANG Z, ZHANG S, ZHANG R, et al. Bioengineered dual-targeting protein nanocage for stereoscopic loading of synergistic hydrophilic/hydrophobic drugs to enhance anticancer efficacy[J]. **Adv Funct Mater**, 2021, 31(29): 2102004.
- [56] YAN W, LI H, NING J, et al. Engineered protein cages with enhanced extracellular drug release for elevated antitumor efficacy[J]. **Int J Biol Macromol**, 2024, 267 (Pt 1): 131492.
- [57] ZHANG Y, HUANG P, WANG D, et al. Near-infrared-triggered antibacterial and antifungal photodynamic therapy based on lanthanide-doped upconversion nanoparticles[J]. **Nanoscale**, 2018, 10(33): 15485-15495.
- [58] LU S, TU D, HU P, et al. Multifunctional nano-bioprobes based on rattle-structured upconverting luminescent nanoparticles[J]. **Angew Chem Int Ed**, 2015, 54(27): 7915-7919.
- [59] 谢文静, 郑 敏, 周宏福, 等. 卟啉类光敏剂联合纳米材料在肿瘤光热/光动力治疗中的研究进展[J]. **湖北科技学院学报(医学版)**, 2022, 36(1): 72-78.
XIE Wenjing, ZHENG Min, ZHOU Hongfu, et al. Research progress of porphyrin photosensitizers combined with nano-materials in photothermal/photodynamic therapy of tumors[J]. **Journal of Hubei University of Science and Technology (Medical Sciences)**, 2022, 36(1): 72-78. (in Chinese)
- [60] NIAN F, HUANG Y, SONG M, et al. A novel fabricated material with divergent chemical handles based on UiO-66 and used for targeted photodynamic therapy[J]. **J Mater Chem B**, 2017, 5(31): 6227-6232.
- [61] 周卫冕, 杨 群, 朱 杰, 等. 光敏抗菌剂及其在纺织材料上的应用研究进展[J]. **丝绸**, 2024, 61(5): 58-68.

- ZHOU Weimian, YANG Qun, ZHU Jie, et al. Research of photosensitive antibacterial agents and their application progress in textile materials[J]. **Journal of Silk**, 2024, 61(5): 58-68. (in Chinese)
- [62] NYGA A, CZERWIŃSKA-GLÓWKA D, KRZYWIECKI M, et al. Covalent immobilization of organic photosensitizers on the glass surface: toward the formation of the light-activated antimicrobial nanocoating[J]. **Materials**, 2021, 14(11): 3093.
- [63] LI S, YANG F, SUN X, et al. Precisely engineering a carrier-free hybrid nanoassembly for multimodal DNA damage-augmented photodynamic therapy[J]. **Chem Eng J**, 2021, 426: 130838.
- [64] SONG M, LIU G, LIU Y, et al. Using porphyrins as albumin-binding molecules to enhance antitumor efficacies and reduce systemic toxicities of antimicrobial peptides[J]. **Eur J Med Chem**, 2021, 217: 113382.
- [65] LI X, YU S, LEE Y, et al. *In vivo* albumin traps photosensitizer monomers from self-assembled phthalocyanine nanovesicles: a facile and switchable theranostic approach[J]. **J Am Chem Soc**, 2019, 141(3): 1366-1372.
- [66] 李步洪, 陈天龙, 林立, 等. 光动力疗法基础研究与临床应用的新进展[J]. **中国激光**, 2022, 49(5): 0507101.
- LI Buhong, CHEN Tianlong, LIN Li, et al. Recent progress in photodynamic therapy: from fundamental research to clinical applications[J]. **Chinese Journal of Lasers**, 2022, 49(5): 0507101. (in Chinese)
- [67] XIONG X, LIU J, WU L, et al. Self-assembly strategies of organic small-molecule photosensitizers for photodynamic therapy[J]. **Coord Chem Rev**, 2024, 510: 215863.
- [68] RENNIE C C, EDKINS R M. Targeted cancer phototherapy using phthalocyanine-anticancer drug conjugates[J]. **Dalton Trans**, 2022, 51(35): 13157-13175.
- [69] FUCHTER M J, HOFFMAN B M, BARRETT A G M. ROM polymerization-capture-release: application to the synthesis of unsymmetrical porphyrizedithiols and peripherally metalated derivatives[J]. **J Org Chem**, 2005, 70(13): 5086-5091.
- [70] LO P C, RODRÍGUEZ-MORGADE M S, PANDEY R K, et al. The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer[J]. **Chem Soc Rev**, 2020, 49(4):1041-1056.
- [71] LI C, SHENVI R. Total synthesis of 25 picrotoxanes by virtual library selection[J]. **Nature**, 2025, 638(8052): 980-986.
- [72] HONG X, YANG Q, LIAO K, et al. AI for organic and polymer synthesis [J]. **Sci China Chem**, 2024, 67(8): 2461-2496.
- [73] 刘开宁, 李睿, 刘仁发, 等. 光敏剂的转化与创新[J]. **中国激光**, 2024, 51(9): 0907007.
- LIU Kaining, LI Rui, LIU Renfa, et al. Translation and innovation of photosensitizers[J]. **Chinese Journal of Lasers**, 2024, 51(9): 0907007. (in Chinese)

[本文编辑 沈敏余方]

· 学术动态 ·

PI3K具有蛋白激酶功能促进肿瘤代谢及表观遗传修饰

2025年3月24日,《分子细胞》(*Molecular Cell*)在线发表了浙江大学医学院吕志民教授团队的研究成果“PI3K β functions as a protein kinase to promote cellular protein O-GlcNAcylation and acetyl-CoA production for tumor growth”(DOI: 10.1016/j.molcel.2025.02.024)。该研究发现了磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K) β 通过其非经典功能——蛋白激酶功能调节肿瘤代谢及表观遗传修饰的新机制。在胶质母细胞瘤的高糖微环境中,糖酵解酶己糖激酶1(HK1)通过蛋白激酶活性磷酸化O-GlcNAc转移酶(OGT)的Y889位点,招募PI3K β 的调节亚基p85 α ,促进PI3K β 与OGT特异性结合。重要的是,PI3K β 可作为蛋白激酶磷酸化OGT的T985位点,增强其催化活性,显著提高细胞内蛋白质O-GlcNAc糖基化水平。活化的OGT通过催化ATP柠檬酸裂解酶(ACLY)T639和S667位点的O-GlcNAc修饰,提升ACLY活性及其产物乙酰辅酶A的合成,从而促进脂肪酸生成,并增强组蛋白H3乙酰化及基因转录。研究揭示了PI3K具有独立于经典PIP₃信号的非经典功能,不仅重构了PI3K功能的传统认知,更揭示了其在调控肿瘤代谢及基因转录中的全新作用模式,并为开发靶向PI3K新功能的精准治疗策略奠定了重要基础。

论文第一作者为何栩晓、陈德余、刘桂君、吴勤刚博士。研究获得了国家自然科学基金支持。