

## 综述

## 光化学内化作用及其在基因输送中的应用

卢学敏<sup>1</sup>, 刘黎<sup>1#</sup>, 许泓<sup>2#</sup>, 张琳娜<sup>2</sup>

上海交通大学 1. 药学院, 上海 200240; 2. 医学院附属国际和平妇幼保健院妇科, 上海 200030

**[摘要]** 基因药物的细胞内高效输送是基因治疗走向临床转化的关键环节。基因等生物大分子药物往往借助载体以内吞的方式进入细胞, 入胞后若不能及时从内涵体/溶酶体中逃逸则极易被降解失活。光化学内化作用(photochemical internalization, PCI)作为一种新兴的光促药物输送技术, 利用光照下光敏剂分子产生活性氧破坏生物膜, 促进内涵体/溶酶体膜逃逸, 从而避免溶酶体中酶对药物的破坏, 将生物大分子等药物有效递送到细胞质中。近年来, 该技术在基因等大分子药物的细胞内有效可控输送方面取得了一定成效, 为基因治疗从实验室向临床应用的转化提供了可能。该文综述了PCI的作用机制及其在基因输送中的应用概况和研究进展。

**[关键词]** 基因输送; 光化学内化作用; 光敏剂; 活性氧; 内涵体/溶酶体逃逸

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.03.021 **[中图分类号]** R945 **[文献标志码]** A

## Photochemical internalization and its application in gene delivery

LU Xue-min<sup>1</sup>, LIU Li<sup>1#</sup>, XU Hong<sup>2#</sup>, ZHANG Lin-na<sup>2</sup>

1. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 2. Department of Gynecology, International Peace Maternal &amp; Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** The translation of gene therapy from bench to bedside depends on efficient intracellular gene delivery. The macromolecular biologics such as gene combined with vectors tend to enter into the cells by means of endocytosis, where the biologics may encounter the risk of degradation in endo-lysosome. Recently, photochemical internalization (PCI) has emerged as a promising technique to overcome endo-lysosomal sequestration, which utilizes photosensitizer and light resulting in reactive oxygen species at sub-lethal level to destruct biofilm and facilitate intracellular drug delivery. In this article, the mechanism of PCI technology and its development for gene delivery were reviewed, which can provide the scientific basis for the possible utilization of PCI to solve the problem of endo-lysosomal escape in gene delivery.

**[Key words]** gene delivery; photochemical internalization (PCI); photosensitizer; reactive oxygen species; endo-lysosomal escape

蛋白药物、基因药物等生物技术药物的发展对药物的细胞内输送提出了更多要求。在基因治疗中, 以治疗性基因、寡核苷酸、小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA) 等为代表的基因药物必须被运送到细胞内甚至细胞核才能发挥作用。然而, 基因药物要到达作用位点必须克服细胞内外的一系列困难, 包括细胞外稳定、靶向细胞富集、细胞内吞、内涵体/溶酶体逃逸、核定位等。其中, 入胞后及时的内涵体/溶酶体逃逸是基因药物应用的一个关键步骤。近年来, 研究者尝试了多种策略来促进基因药物的内涵体/溶酶体逃逸<sup>[1-2]</sup>, 如采用基于致孔机制和膜融合机制的内涵体/溶酶体逃逸试剂。这类试剂多源自生物体的多肽(穿膜肽), 能提高基因药物的内涵体/溶酶体逃逸效率, 但存在免疫原性的问题且不能精准调控,

继而不能使基因药物在特定时间和空间上起效<sup>[3]</sup>。

借助外界刺激响应性材料, 如声、光、电、热、磁等参与构建基因药物输送系统, 利用相应的外界物理信号调控基因载体的体内分布、细胞定位, 促进基因药物的细胞内释放, 是一种很有效的药物输送手段。其中, 光化学内化作用(photochemical internalization, PCI)是近年发展起来的一种源于光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)原理的新型技术, 已经在化学治疗(简称化疗)药物<sup>[4-5]</sup>和基因等大分子药物<sup>[6-8]</sup>的细胞内有效可控输送方面取得了一定成效。作为一种光控药物输送技术, PCI只有在光照的刺激下才能发挥作用, 以协助药物的内涵体/溶酶体逃逸。该技术将有助于实现对药物在时间和空间上的可控释放, 在基因药物输送领域具有广阔的前景。

**[基金项目]** 上海交通大学医工(理)交叉基金(YG2015MS41)(Biomedical Engineering Cross Research Foundation of Shanghai Jiao Tong University, YG2015MS41)。

**[作者简介]** 卢学敏(1991—), 女, 硕士生; 电子信箱: angela259@163.com。

**[通信作者]** 刘黎, 电子信箱: lliu@sjtu.edu.cn。许泓, 电子信箱: xuhong1168@126.com。<sup>#</sup>为共同通信作者。



## 1 PCI 的作用机制及其临床应用

### 1.1 PCI 的作用机制

PCI 的基本原理与 PDT 相同, 是光敏剂分子经特定波长的光照射后发生光化学反应, 将光能转化为分子内能, 继而在有氧条件下产生活性氧物质 (reactive oxygen species, ROS)<sup>[9]</sup>。所不同的是, PDT 可通过 ROS 造成细胞内细胞器损伤, 诱导肿瘤细胞凋亡, 进而达到治疗的目的<sup>[10]</sup>; 而 PCI 则是将光敏剂滞留在靶向细胞的内吞囊泡中, 被光激活后光敏剂产生的 ROS 仅能破坏内吞囊泡膜, 从而释放内吞药物<sup>[11]</sup>。与 PDT 相比, 光敏剂引发 PCI 作用所需能量更低, 产生的 ROS 寿命短且作用范围有限, 几乎不会影响到细胞内其他细胞器。

PCI 中使用的光敏剂与 PDT 使用的类似, 通常是疏水性/两亲性化合物, 共载的药物通常是亲水性的<sup>[12]</sup>。当光敏剂在药物之前被输送或和药物一起被输送至靶细胞内, 光敏剂可结合到细胞膜上, 药物则以内吞方式被细胞摄取。随后, 光敏剂转移至溶酶体膜上, 而亲水性药物则位于溶酶体的腔体里, 保证药物与光敏剂之间有一定距离, 从而降低光敏剂对药物的破坏。在没有光照时, 这些药物或基因最终会被溶酶体中的酶降解掉。而在 PCI 的作用下, 光敏剂被光激活后产生的 ROS (主要是单线态氧) 使内涵体膜氧化破裂, 导致药物释放进入细胞质, 进而与细胞质或细胞核的靶向位点相互作用<sup>[13]</sup>。PCI 通过使用亚毒性的光化学剂量, 可以释放出内吞囊泡中约 50% 的药物分子到达胞质中, 同时不产生药物生物学活性的损失<sup>[14]</sup>。最近的研究<sup>[15]</sup>还表明, 根据运载药物的性质特征, PCI 诱导的药物释放时间可以维持在 0.01 ~ 4 s。

### 1.2 用于 PCI 的光敏剂

光敏剂是一类特殊的化合物, 它能够吸收光子, 由基态跃迁到激发态, 并将能量传递给其他不吸收光子的分子, 进而引发光化学反应<sup>[16]</sup>。光敏剂是启动 PCI 作用的关键要素。用于诱导 PCI 作用的光敏剂与 PDT 中使用的光敏剂类似, 光化学反应通过被激发的光敏剂与基态分子氧 ( $O_2$ ) 相互作用后, 经光化学过程产生高活性的单线态氧 ( $^1O_2$ )<sup>[17]</sup>。

理想的光敏剂应该符合以下要求<sup>[11, 18-19]</sup>: ①组成成分单一, 物理化学结构明确, 性质稳定, 溶解性好。②高效地产生 ROS (ROS 在 PCI 中是最主要的破坏溶酶体膜的物质)。③暗毒性低, 且能够选择性富集在病灶部位 (优先富集在疾病组织, 且能从其他器官快速清除)。④在较长波长的光区域 (630 ~ 800 nm) 具有较强的吸收能力,

以利于光照穿透较深层组织发挥作用。⑤避光时间短, 不良反应小等。

### 1.3 PCI 的临床应用

目前, 关于 PCI 的临床前试验已有报道, 主要涉及多种类型癌症的治疗。近年, 一项评估 PCI 在头颈部肿瘤治疗中应用效果的临床试验在伦敦大学伦敦医院进行<sup>[20-21]</sup>。该试验采用光敏剂 TPCS<sub>2a</sub> 和化疗药物博来霉素联合治疗浅表和深层的头颈部肿瘤, I 期临床试验中没有发生不良反应, 因此其 II 期临床研究正在多个欧洲医疗中心进行。这项开创性的试验对于将 PCI 发展成为安全且经济可行的肿瘤辅助治疗模式至关重要。首先, PCI 可以广泛应用于不同的癌细胞, 逆转多药耐药, 扩大目前化疗药物的治疗范围; 其次, PCI 可以促进非细胞毒性基因药物 (DNA 和 siRNA) 的递送效率; 此外, 临床上通过 PCI 作用, 可以用更低剂量的化疗药物启动癌症治疗, 有可能重新建立由于不良反应而被弃用的化疗药物的使用原则。由于 PDT 对周围正常组织的光毒性已被证明是其临床实践中的一个重要问题<sup>[10]</sup>, 而 PCI 使用的光敏剂剂量明显低于 PDT, 可减少周围健康组织的毒性, 因此 PCI 可能成为抗肿瘤治疗的重要策略。

## 2 PCI 在基因输送中的应用

尽管基因输送系统的研究在持续改进中, 但基因治疗的临床应用迄今为止还没有获得令人满意的成果。如何提高基因在细胞内输送的有效性和靶向性, 以及基因表达的效率, 仍然是基因输送研究领域的热点问题<sup>[22]</sup>。尽管目前基因输送载体的种类很多, 但都存在一定的缺陷, 如病毒类载体的生物安全性问题, 非病毒类载体的体内转染效率不高<sup>[23-24]</sup>。影响非病毒基因载体转染活性的一个主要限制因素即是溶酶体滞留问题<sup>[25]</sup>。许多非病毒基因载体通过内吞方式被靶细胞吞噬后, 大部分只能滞留在内涵体/溶酶体中最终被其降解, 只有小部分基因能从内涵体/溶酶体中逃逸出来进入胞质, 进而进入细胞核内进行基因表达, 这一限制因素极大地影响了基因药物的治疗效果。因此, 借助能发生 PCI 的光敏剂参与构建基因输送系统, 利用相应的光化学作用促进内涵体/溶酶体逃逸, 调控基因的细胞内输送和释放, 是一种有效可控的技术手段。

### 2.1 PCI 用于基因输送的优势

PCI 应用于基因输送, 可通过光化学反应产生 ROS, 导致溶酶体膜氧化损伤, 释放内吞囊泡中载体包载的外源

基因进入胞质, 并使其顺利进入细胞核内进行转染。与 PDT 相比, 光敏剂的 PCI 所需能量更低, 可以渗透更深层组织, 提高了其适用性; 产生的 ROS 寿命短且作用范围有限, 几乎不会影响到细胞内其他细胞器, 安全可控, 特别适合于基因物质的输送。

目前, PCI 用于基因输送主要是通过报告基因进行研究的。Høget 等<sup>[26]</sup>的研究表明, 以聚赖氨酸 (poly-L-lysine, PLL) 为基因载体, 转染含编码增强绿色荧光蛋白 (enhanced green fluorescent protein, EGFP) 基因的质粒进入黑色素瘤细胞, 使用光敏剂 ALPcS<sub>2a</sub> 发挥 PCI 作用, 可显著提高 EGFP 的表达, 较无光照对照组高 20 倍。Dietze 等<sup>[27]</sup>使用光敏剂 TPPS<sub>2a</sub> 和 PLL 转染 2 种滑膜肉瘤细胞 SW982 和 CME-1, PCI 作用可使 EGFP 的转染率由 0 ~ 1% 提高到 40% ~ 60%; 而使用腺病毒 Ad HCMV-lac Z 转染上述细胞的转染率分别为 (16.3 ± 1.3) % [感染复数 (MOI) = 5]、(52.0 ± 5.1) % (MOI = 20), 与 PCI 联合作用后转染率分别提高到 (28.1 ± 1.1) % (MOI = 5) 和 (86.2 ± 8.6) % (MOI = 20)。PCI 对于某些难以转染的细胞更能体现它的优势。Bonsted 等<sup>[28]</sup>的研究表明: 对于腺病毒基因转染效率较低的缺乏柯萨奇 - 腺病毒受体 (coxsackie and adenovirus receptor, CAR) 表达的人大肠癌细胞 WiDr 和人角膜基质细胞 HuFib, 通过腺病毒 Ad5 与 PLL 联合介导 PCI 的转染作用, 可使表达报告基因的阳性细胞率上升至 75%。此外, 也有研究<sup>[10, 29]</sup>显示 PCI 可用于协助治疗基因的递送。PCI 在使用非病毒类载体、腺病毒和腺病毒辅助的病毒类载体递送基因时, 核酸的光化学位移显示 PCI 能够增强其基因转染活性。同时, 肽 - 核酸和 siRNA 也能分别借助 PCI 增强递送效率和基因沉默效果<sup>[30-32]</sup>。Bonsted 等<sup>[33]</sup>在 2008 年出版的 *Gene Therapy Protocols* 中, 以 EGF 受体靶向修饰的聚乙烯亚胺基因复合物为例, 描述了引入 PCI 技术增强其基因递送特异性和效率的实验流程, 该方案亦可供其他类型基因递送载体或者输送其他基因物质如 siRNA 等作参考。

## 2.2 现有的光促基因输送体系

现有的光促基因输送体系以 PCI 为作用机制, 主要用于解决基因输送过程中诸多非病毒类基因载体面临的内涵体 / 溶酶体逃逸问题。但是, 目前报道的光促基因输送体系还存在许多不足。首先, 多数体系中光敏剂分子仅是简单地与基因复合物通过静电作用结合<sup>[34-36]</sup>, 所得纳米基因输送体系在血液循环中的稳定性欠佳, 可能解离而发生光敏剂泄露; 其次, 虽然有的体系中将光敏剂 / 光敏基因与高分子基因载体偶联<sup>[37-38]</sup>, 但血液循环中光敏剂活性无法屏蔽,

有光毒性风险; 更重要的是, 为使 PCI 达到较好的促内涵体 / 溶酶体逃逸效果, 光敏剂需要与基因物质一同被输送、被细胞内吞, 并在内涵体中被光活化, 在此过程中光活化产生的 ROS 可能对所输送基因物质造成破坏。因此, 在基因输送过程中有效利用 PCI 的同时, 需充分考虑光敏剂自身的性质特点以及基因输送需要克服的一系列细胞内外障碍, 设计智能型的纳米基因输送系统以满足基因输送过程中不同阶段的不同功能需求, 从而可获得高效的基因转染效果。

最近, Nomoto 等<sup>[39]</sup>利用 ABC 型三嵌段高分子 [PEG-PAsp (DET) -PLys] 结合基因和树枝状光敏剂, 通过自组装方式构建了具有 3 层结构的多功能纳米胶束, 用于光响应的系统性基因输送。该纳米胶束具有稳定包裹质粒 DNA (plasmid DNA, pDNA) 的内核、结合光敏剂 DPc 的中间层和亲水性的聚乙二醇 (PEG) 外壳等特点。这一负载 DPc 的三元复合胶束将 DPc 和 pDNA 空间分隔, 从而防止了光敏剂对所包封 pDNA 可能产生的光化学损伤。实验证实, 该基因输送系统在小鼠的移植瘤模型中经系统给药成功在实体瘤中实现了 PCI 介导的基因转染。此外, Park 等<sup>[40]</sup>设计了一种具有 pH 响应性的连接光敏剂的聚合多肽, 用于包裹基因复合物, 其可在溶酶体酸性环境下发生电荷翻转, 与内层基因复合物发生电荷排斥脱离下来, 从而有效避免了 PCI 作用发生时 ROS 对被输送基因物质的损伤。这一新型 pH 敏感光促基因输送体系可显著提高基因转染效率。

## 3 小结与展望

基因及时从内涵体 / 溶酶体中逃逸对于基因转染的重要性已得到多方证据证实。利用 PCI 实现基因输送中的内涵体 / 溶酶体逃逸, 是一种很有效的光诱导基因输送方法。然而, PCI 目前还没有获得广泛应用, 主要原因是传统光敏剂还存在一定的缺陷, 基因输送载体结合 PCI 作用的形式还有待优化。一方面, 纳米基因载体可以同时作为疏水性光敏剂的载体, 然后通过高渗透、长滞留效应靶向输送到肿瘤组织; 另一方面, 对载体的响应性修饰可以进一步提高载光敏剂的基因输送体系在目标位点发挥 PCI 作用、选择性释放基因药物的能力; 同时, PCI 增强的基因治疗技术也可以用作其他治疗手段 (例如手术) 的协同方式, 如作为手术切除后肿瘤残留病灶的辅助治疗。总之, PCI 作为与许多其他治疗策略相容的技术, 能够在体内改善包括基因药物在内的药物靶向输送和释放, 为基因治疗从实验室走向临床提供了一种可能。



## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] Au JL, Yeung BZ, Wientjes MG, et al. Delivery of cancer therapeutics to extracellular and intracellular targets: determinants, barriers, challenges and opportunities[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 97: 280-301.
- [2] Zeshan B, Sadaf A, Othman NH. Recent progress in delivery of cancer related microRNAs[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, 16(7): 6622-6633.
- [3] Stewart MP, Sharei A, Ding X, et al. *In vitro* and *ex vivo* strategies for intracellular delivery[J]. *Nature*, 2016, 538(7624): 183-192.
- [4] Lou PJ, Lai PS, Shieh MJ, et al. Reversal of doxorubicin resistance in breast cancer cells by photochemical internalization[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(11): 2692-2698.
- [5] Cabral H, Nakanishi M, Kumagai M, et al. A photo-activated targeting chemotherapy using glutathione sensitive camptothecin-loaded polymeric micelles[J]. *Pharm Res*, 2009, 26(1): 82-92.
- [6] Berg K, Prasmickaite L, Selbo PK, et al. Photochemical internalization (PCI): a novel technology for release of macromolecules from endocytic vesicles[J]. *Oftalmologia*, 2003, 56(1): 67-71.
- [7] Selbo PK, Sandvig K, Kirvelien V, et al. Release of gelonin from endosomes and lysosomes to cytosol by photochemical internalization[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1475(3): 307-313.
- [8] Dietze A, Peng Q, Selbo PK, et al. Enhanced photodynamic destruction of a transplantable fibrosarcoma using photochemical internalisation of gelonin[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(11): 2004-2009.
- [9] Watanabe K, Ohtsuki T. Photocontrolled intracellular RNA delivery using nanoparticles or carrier-photosensitizer conjugates[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2016, 139: 101-119.
- [10] Høgset A, Prasmickaite L, Selbo PK, et al. Photochemical internalisation in drug and gene delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(1): 95-115.
- [11] Prasmickaite L, Høgset A, Selbo PK, et al. Photochemical disruption of endocytic vesicles before delivery of drugs: a new strategy for cancer therapy[J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(4): 652-657.
- [12] Avci P, Erdem SS, Hamblin MR. Photodynamic therapy: one step ahead with self-assembled nanoparticles[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(9): 1937-1952.
- [13] Norum OJ, Selbo PK, Weyergang A, et al. Photochemical internalization (PCI) in cancer therapy: from bench towards bedside medicine[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2009, 96(2): 83-92.
- [14] Berg K, Høgset A, Prasmickaite L, et al. Photochemical internalization (PCI): a novel technology for activation of endocytosed therapeutic agents[J]. *Med Laser Appl*, 2006, 21(4): 239-250.
- [15] Berg K, Weyergang A, Rosenblum MG, et al. Photochemical internalization (PCI): intracellular drug delivery at the speed of light translated from bench to bedside[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(6): 3601-3601.
- [16] de Bruin KG, Fella C, Ogris M, et al. Dynamics of photoinduced endosomal release of polyplexes[J]. *J Control Release*, 2008, 130(2): 175-182.
- [17] Baglo Y, Peng Q, Hagen L, et al. Studies of the photosensitizer disulfonated meso-tetraphenyl chlorin in an orthotopic rat bladder tumor model[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2015, 12(1): 58-66.
- [18] Berg K, Selbo PK, Weyergang A, et al. Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications[J]. *J Microsc*, 2005, 218(2): 133-147.
- [19] Berg K, Berstad M, Prasmickaite L, et al. Photochemical internalization: a new tool for gene and oligonucleotide delivery[J]. *Top Curr Chem*, 2010, 296: 251-281.
- [20] Adigbli DK, MacRobert AJ. Photochemical internalisation: the journey from basic scientific concept to the threshold of clinical application[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(4): 434-438.
- [21] Martinez de Pinillos Bayona A, Moore CM, Loizidou M, et al. Enhancing the efficacy of cytotoxic agents for cancer therapy using photochemical internalisation[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(5): 1049-1057.
- [22] Parlea L, Puri A, Kasprzak W, et al. Cellular delivery of RNA nanoparticles[J]. *ACS Comb Sci*, 2016, 18(9): 527-547.
- [23] Kim HJ, Kim A, Miyata K, et al. Recent progress in development of siRNA delivery vehicles for cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 104: 61-77.
- [24] Hirschberg H, Kwon YJ. Photochemical internalization (PCI)-enhanced nonviral gene-directed enzyme prodrug cancer therapy[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(Suppl 1): S85-S86.
- [25] Jeong HG, Choi MS. Design and properties of porphyrin-based singlet oxygen generator[J]. *Isr J Chem*, 2016, 56(2/3): 110-118.
- [26] Høgset A, Prasmickaite L, Tjelle TE, et al. Photochemical transfection: a new technology for light-induced, site-directed gene delivery[J]. *Hum Gene Ther*, 2000, 11(6): 869-880.
- [27] Dietze A, Bonsted A, Høgset A, et al. Photochemical internalization enhances the cytotoxic effect of the protein toxin gelonin and transgene expression in sarcoma cells[J]. *Photochem Photobiol*, 2003, 78(3): 283-289.
- [28] Bonsted A, Engesaeter BØ, Høgset A, et al. Transgene expression is increased by photochemically mediated transduction of polycation-complexed adenoviruses[J]. *Gene Ther*, 2004, 11(2): 152-160.
- [29] Somia N, Verma IM. Gene therapy: trials and tribulations[J]. *Nat Rev Genet*, 2000, 1(2): 91-99.
- [30] Prasmickaite L, Høgset A, Olsen VM, et al. Photochemically enhanced gene transfection increases the cytotoxicity of the herpes simplex virus thymidine kinase gene combined with ganciclovir[J]. *Cancer Gene Ther*, 2004, 11(7): 514-523.
- [31] Oliveira S, Fretz MM, Høgset A, et al. Photochemical internalization enhances silencing of epidermal growth factor receptor through improved endosomal escape of siRNA[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1768(5): 1211-1217.
- [32] Folini M, Berg K, Millo E, et al. Photochemical internalization of a peptide nucleic acid targeting the catalytic subunit of human telomerase[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3490-3494.
- [33] Bonsted A, Wagner E, Prasmickaite L, et al. Photochemical enhancement of DNA delivery by EGF receptor targeted polyplexes[M]//Le Doux JM. Gene therapy protocols: volume 2. 3rd ed. Totowa: Humana Press, 2008: 171-181.
- [34] Bostad M, Berg K, Høgset A, et al. Photochemical internalization (PCI) of immunotoxins targeting CD133 is specific and highly potent at femtomolar levels in cells with cancer stem cell properties[J]. *J Control Release*, 2013, 168(3): 317-326.
- [35] Bostad M, Kausberg M, Weyergang A, et al. Light-triggered, efficient cytosolic release of IM7-saporin targeting the putative cancer stem cell marker CD44 by photochemical internalization[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(8): 2764-2776.
- [36] Bostad M, Olsen CE, Peng Q, et al. Light-controlled endosomal escape of the novel CD133-targeting immunotoxin AC133-saporin by photochemical internalization: a minimally invasive cancer stem cell-targeting strategy[J]. *J Control Release*, 2015, 206: 37-48.
- [37] Peng W, Samplonius DF, de Visscher S, et al. Photochemical internalization (PCI)-mediated enhancement of bleomycin cytotoxicity by liposomal mTHPC formulations in human head and neck cancer cells[J]. *Lasers Surg Med*, 2014, 46(8): 650-658.
- [38] Zamora G, Wang F, Sun CH, et al. Photochemical internalization-mediated nonviral gene transfection: polyamine core-shell nanoparticles as gene carrier[J]. *J Biomed Opt*, 2014, 19(10): 105009.
- [39] Nomoto T, Fukushima S, Kumagai M, et al. Three-layered polyplex micelle as a multifunctional nanocarrier platform for light-induced systemic gene transfer[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3545.
- [40] Park SJ, Park W, Na K. Gene delivery: tumor intracellular-environment responsive materials shielded nano-complexes for highly efficient light-triggered gene delivery without cargo gene damage[J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(23): 3615-3615.

[ 收稿日期 ] 2017-04-30

[ 本文编辑 ] 瞿麟平

