天然产物及其衍生物来源光敏剂的研究进展

滕　俊，王洪武*

北京中医药大学东直门医院，北京　100700

摘　要：光动力治疗（photodynamic therapy，PDT）已被广泛用于癌症和各种非恶性疾病。光敏剂是 PDT 的关键要素之一，在被特定波长的光激发后，与氧发生反应，在靶组织中产生活性氧，选择性的杀伤细胞。当前大量具有光敏特性的天然化合物已被作为高效、低毒的光敏剂。通过对天然化合物型光敏剂和具有光敏剂作用的中药提取物依据其化学结构或来源进行分类及系统回顾，为 PDT 未来的研究方向提供理论依据。

关键词：光敏剂；光动力治疗；癌症；天然化合物；光毒性；叶绿酸；姜黄素；白藜芦醇

中图分类号：R286　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2023)07 - 2274 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.028

Research progress on natural products and their derivatives as photosensitizers

TENG Jun, WANG Hong-wu

Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Photodynamic therapy (PDT) has been widely utilized to treat cancer and several non-malignant diseases. One of the essential components of PDT is the photosensitizer, which combines with oxygen after being activated by particular light wavelengths to form reactive oxygen species in the target tissue and kill cells in a targeted manner. Currently, a vast range of naturally occurring substances with photosensitizing qualities are used as effective and low-toxic photosensitizers. In this paper, natural compound photosensitizers and photosensitizer extracts of traditional Chinese medicine were classified and systematically reviewed according to their chemical structures or sources to provide theoretical basis for the future research direction of PDT.

Key words: photosensitizer; photodynamic therapy; cancer; natural compounds; phototoxicity; chlorophyllin; curcumin; resveratrol

光作为治疗介质的使用可以追溯到数千年前，但对其进行的现代科学探索则始于 20 世纪[1]。1900 年，Raab 和 Tappeiner 发现吖啶红染料具有光敏化现象，随后光动力效应（photodynamic action，PA）被用来描述氧依赖性的光敏化现象[2-3]。1955 年，Schwartz 等[4]通过纯化血卟啉残存物获得第 1 代光敏剂血卟啉衍生物（hemato-porphyrin derivative，HPD）。1993 年，卟吩姆钠被加拿大批准用于治疗膀胱癌，成为首个获得批准的商品化光敏剂[5]。目前，光动力治疗（photodynamic therapy，PDT）已被广泛用于治疗各种类型和部位的癌症、皮肤病、眼科疾病、免疫和炎症性疾病等[6-7]。

PDT 基于 3 个关键要素：光敏剂、适合吸收给定光敏剂波长的光源及内源性氧[8]。其中，光敏剂本身不与生物分子反应。只有在适当波长的光照射下，激发三重态的光敏剂（triplet-state photosensitizer，3PS•）与周围的生物分子发生反应，即 I/II 型光化学反应，这些反应会产生活性氧，如 I 型反应产生的超氧自由基（$O_2^{\cdot-}$）、羟基自由基（•HO）和过氧化氢（H_2O_2）；II 型反应产生的单线态氧（$^1O_2$）。这些细胞毒性物质的产生和相关信号通路的激活可导致靶组织的损伤和死亡[9-10]。因此，光敏剂是 PDT 的关键要素之一。理想的光敏剂具有靶组织特异性、高选择性、高溶解性、生物相容性，同时具有低暗毒性，且在红光/近红外区域具有高消光系数和光吸收带，不会与内源性色素（如黑色素、血红

收稿日期：2022-10-13

基金项目：北京中医药大学横向科研项目（HX-DZM-202222）

作者简介：滕　俊，博士研究生，研究方向为肺癌中西医协同诊疗。E-mail: hkbucm@126.com

***通信作者：**王洪武，博士，教授，从事肺癌中西医协同诊疗研究。E-mail: wanghongwu2015@126.com

蛋白等）的吸收带重叠，具有高活性氧产率和长 3PS•存续时间，能在血液内快速代谢和清除[11-12]。

天然产物及其衍生物一直被用于治疗多种疾病。大量研究表明，天然产物及其衍生物中存在多种光敏性物质，如四吡咯类、多酚类、蒽醌类、噻吩类及苝醌类等[13-14]，见图 1，且这些光敏物质有望成为高效光敏剂的潜在来源。本文主要对天然产物及其衍生物作为来源的光敏剂进行综述，为天然来源光敏剂在 PDT 介导的临床领域的开发和拓宽提供理论依据。

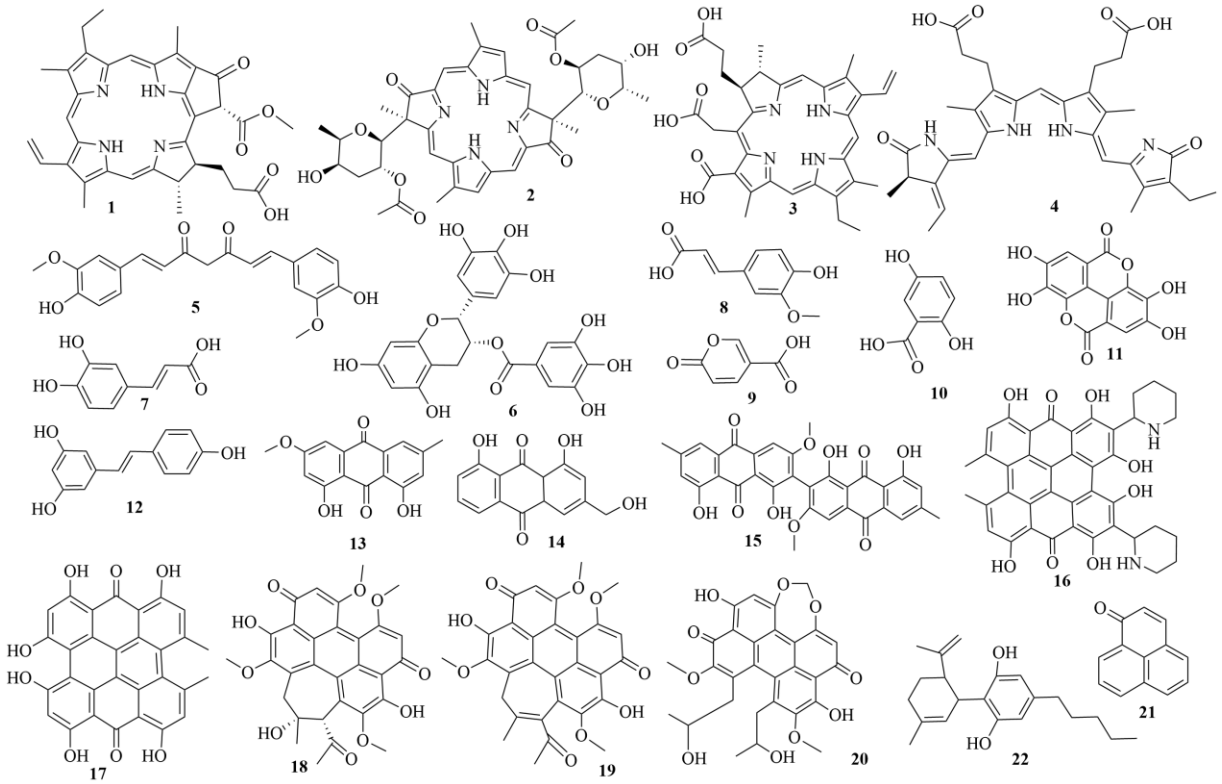

图 1　天然光活性化合物

Fig. 1　Natural photoactive compounds

1　天然化合物型光敏剂

1.1　四吡咯类

脱镁叶绿酸 A（pheophorbide A，PPBA，**1**）是一种叶绿素衍生物，具有四吡咯结构，PPBA 在 Q 带的较强吸收峰位于 670 nm 处[15]。Tang 等[16-17]研究表明 PPBA-PDT 对人肝癌 Hep3B 细胞的抗增殖作用呈剂量相关性，PPBA-PDT 通过线粒体凋亡途径诱导程序性细胞死亡，从而显著抑制癌细胞的生长，在人肝细胞癌 R-HepG2 细胞荷瘤裸鼠模型中，PPBA-PDT 治疗可使小鼠肿瘤减小 57%，此外 PPBA-PDT 可通过 c-Jun 氨基末端激酶信号通路激活抑制 R-HepG2 细胞中 P-糖蛋白介导的多药耐药性。在前列腺癌、口腔鳞癌、乳腺癌、子宫癌肉瘤等恶性肿瘤的体内、外实验中，PPBA-PDT 表现出较为理想的抑制肿瘤细胞增殖或侵袭转移的作用[18-21]。Zhang 等[22]研究标明 PPBA-PDT 可以通过胶束联合多柔比星提高黑色素瘤的增殖抑制率，在黑色素瘤 B16 细胞的荷瘤小鼠中，光照下 PPBA 胶束联合多柔比星的平均肿瘤增殖抑制率为 73.5%，而单独使用多柔比星仅为 26.5%。此外，在小鼠模型中 PPBA-PDT 表现出显著的抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌伤口感染的疗效，与无治疗组相比，PPBA-PDT 组减少 10 个以上菌落形成单位（colony-forming units，CFU），同时，PPBA-PDT 干预 30 s 即可促进伤口愈合[23]。

托尼卟吩（**2**）是从蓝藻中提取的卟啉类化合物，在 680 nm 附近有较高的吸收峰[24]。在小鼠乳腺癌 EMT-6 细胞实验中，托尼卟吩的光杀伤效果比第 1 代光敏剂卟吩姆钠高 5000 倍，这主要与 2 个因素相关：（1）托尼卟吩在 EMT-6 细胞中的亚细胞定位为内质网和核膜，其产生的 $^1O_2$ 直接氧化损伤 EMT-6 细胞细胞核；（2）托尼卟吩具有高肿瘤组织特异性，肿瘤组织内浓度是血液内浓度的 100 倍，并且

在肝脏中的富集浓度相对较低[12]。

叶绿酸（**3**）属于叶绿素衍生物，可从蓝藻、藻类和植物的叶绿体中提取，叶绿酸具有良好的光学性质（600～670 nm）[25]。Zhuo 等[26]发现叶绿酸 e6 介导的 PDT 在人膀胱癌 T24 细胞和 5637 细胞中可以通过抑制超氧化物歧化酶的活性和产生活性氧诱导细胞凋亡，进而抑制细胞增殖和转移。在人皮肤鳞癌 A431 细胞的体外实验和黑色素瘤（B16-F10）小鼠的体内实验中，叶绿酸亚铁可通过不同的载体构建提高递送效率和靶细胞毒性[27-28]。在抗菌方面，Phasupan 等[29]研究发现叶绿酸钠镁盐对金黄色葡萄球菌具有优异的抗菌活性。

藻胆素（**4**）作为一种开链四吡咯类化合物，存在于蓝藻和真核藻类中，藻胆素可通过硫醚键共价连接脱辅基蛋白形成藻胆蛋白，常见的有别藻蓝蛋白（allophycocyanin，APC）、C-藻蓝蛋白（C-phycocyanin，C-PC）和 R-藻红蛋白（R-phycoerythrin，R-PE），在 450～700 nm 具有较强吸收峰[30]。Huang 等[31]首次在小鼠肉瘤 S180 细胞中将 R-PE 用于 PDT，并发现 R-PE 介导的 PDT 作用优于 R-PE。而与单独使用 R-PE 相比，脂质体载体可增加 R-PE 在细胞中的积累，进而增强对 HepG2 细胞的 PDT 作用[32]。而 C-PC 介导的 PDT 可激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9（cystein-asparate protease-9，Caspase-9）表达，诱导细胞色素 C 释放，降低 B 细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2，*Bcl-2*）基因表达，促进细胞凋亡信号传导，导致人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡[33]。最近 C-PC 与纳米载体的共轭光敏剂在肿瘤相关的巨噬细胞中表现出良好的生物相容性和安全性，增强 C-PC 的光细胞毒性及靶向性[34]。

1.2 多酚类

姜黄素（**5**）是从郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling、姜黄 *C. Longa* L.的干燥块根、石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎中提取得到的多酚类化合物[35]。姜黄素在 300～500 nm 具有宽吸收峰[36]。已有研究表明姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、抗诱变、抗肿瘤和抗血管生成等多种作用[37]。但由于存在水溶解度较低、生物活性吸收差、物理化学不稳定、代谢快、对碱性环境敏感等问题，姜黄素作为光敏剂的应用受到限制[38]。随着第 3 代光敏剂构建技术的完善，纳米颗粒、生物材料和金属络合物等多种载体已用于负载姜黄素[37]。目前姜黄素介导的 PDT 已被广泛用于乳腺癌、妇科肿瘤、皮肤癌、胃肠道肿瘤、肝癌、肺癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌及口腔疾病中[39-49]。姜黄素可以通过抑制血管内皮生长因子途径，阻断核因子-κB 和 Wnt 信号通路，停止细胞周期和 *p53* 基因依赖性细胞凋亡，破坏信号蛋白激酶 B 和磷脂酰肌醇 3-激酶的表达等发挥抗肿瘤特性[39,50-52]。

表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin gallate，EGCG，**6**）是绿茶儿茶素之一，乙醇作为溶剂时，EGCG 在 276 nm 处有最强吸收峰[53]。EGCG 并不能单独作为光敏剂介导 PDT，但 EGCG 可作为辅助剂增强 PDT 的疗效，在人 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞中 EGCG 可显著增强荧光桃红 B 介导的 PDT，表现为抑制细胞增殖、DNA 断裂和诱导 Caspase-3 活性[54-55]。在 PDT 耐药表型的人皮肤癌鳞状 HSC-1 细胞中，EGCG 可以增强 5-氨基乙酰丙酸甲酯-PDT 效应，增加原卟啉 IX 和活性氧的水平，杀灭耐药细胞[56]。Hu 等[57]研发了一种具有抗菌活性的复合纳米颗粒光敏剂，其 EGCG 被活性氧氧化后可促进 Mg^{2+}的释放和伤口愈合。

酚酸是一种含酚羟基的有机酸，肉桂酸衍生物咖啡酸、阿魏酸、香豆酸（**7**～**9**）和苯甲酸衍生物（龙胆酸，**10**）在紫外线-A（ultraviolet-A，UV-A）照射下呈现强的协同抗菌活性，1 mmol/L 的上述酚酸联合 6.1 J/cm^2 光剂量的 UV-A 可导致超过 1×10^7（7-log）个 CFU/mL（7-log CFU/mL）的 O157∶H7 大肠杆菌失活，3 mmol/L 咖啡酸联合 5 J/cm^2 光剂量的 UV-A 可减少 3.10-log CFU/mL 的单核细胞增生李斯特氏菌属，其中 1 mmol/L 的阿魏酸或龙胆酸与 6.1 J/cm^2 光剂量的 UV-A 联合可以灭活超过 6-log CFU/mL 多重耐药鼠伤寒沙门氏菌属[58-59]。在抗癌方面，香豆酸在低强度光照（3 J/cm^2）后可通过凋亡途径降低人黑色素瘤 A375 和 SK-MEL-37 细胞的生存率[60]。Sun 等[61]研究表明鞣花酸（**11**）可以增强 5-氨基乙酰基酮（5-aminolevulinic acid，ALA）-PDT 诱导的人慢性髓源白血病 K562 细胞死亡，这可能与其对 $^1O_2$ 的敏化能力有关。

白藜芦醇（**12**）存在于虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.、三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen、桑白皮 *Morus alba* L.、厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.、射干 *Belamcanda chinensis* (L.) DC.等药用植物中，在 307～321 nm 具有最大吸收峰[62-63]。研究显示白藜芦醇可以通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein

kinase，MAPK）信号通路增强 ALA-PDT 对人皮肤鳞癌 A431 细胞增殖和凋亡的影响[64]。然而，白藜芦醇介导的 PDT 的抗菌效果却并不一致。dos Santos 等[65]发现蓝光激活白藜芦醇的抑菌作用增强，可能是由于 $^1O_2$ 的产生，使肿瘤坏死因子-α 和白细胞介素-17A 水平升高，清除包括金黄色葡萄球菌在内的多种细菌，从而减轻炎症。Tosato 等[66]研究发现，在 50 μg/mL 亚甲蓝介导的 PDT 中，白藜芦醇可显著降低抗菌效果，金黄色葡萄球菌的菌落总数相比无白藜芦醇增加了 1000 倍，这种拮抗作用可能与其抗氧化活性有关。

1.3 蒽醌类

在自然界中，蒽醌类化合物通常存在于廖科、鼠李科、茜草科、百合科等植物中，大黄 *Rheum palmatum* L.、芦荟 *Aloe barbadensis* Miller、何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb.和虎杖等药用植物中均含有蒽醌类化合物，具有良好的光学性质（296～515 nm）[14,67]，常见的蒽醌类有大黄素甲醚（**13**）、芦荟大黄素（**14**）、大黄素等。Mugas 等[68]研究表明 30 μmol/L 大黄素甲醚在蓝光照射下以 8 J/cm^2 处理人乳腺癌 LM2 细胞和 K562 细胞，细胞存活率低于 5%；此外，即使在 1.4～3.0 J/cm^2 的低光剂量下，大黄素甲醚仍然可以使上述的 2 种细胞和 IGROV-1 细胞达到半数死亡。Hammerle 等[69]在真菌中发现 1 种新型蒽醌类化合物 7,7′-二聚大黄素甲醚（**15**），468 nm 蓝光照射下 7,7′-二聚大黄素甲醚 64 nmol/L 在 9.3 J/cm^2 的光剂量下可诱导人肺癌 A549 细胞凋亡。此外，蒽醌类化合物（荞麦碱，**16**）在 550、590 nm 处具有最大吸收峰，其 PDT 效用仍需进一步评估[70]。

1.4 苝醌类

当前，天然苝醌类除金丝桃素（**17**）是从植物中提取发现，其他天然苝醌类大多从霉菌类真菌中分离得到，这些霉菌样真菌通常是植物病原体，包括竹红菌甲素、竹红菌乙素和尾孢菌素（**18**～**20**）等，部分苝醌类化合物的吸收光谱在 565～593 nm[14,71]。金丝桃素介导的 PDT 可抑制多种肿瘤细胞增殖，包括膀胱癌、结肠癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤、肝癌、黑色素瘤和肺癌等，由于金丝桃素的疏水性，其主要积聚在内质网、溶酶体、高尔基体和线粒体的膜中，作用机制与抑制肿瘤细胞生长、凋亡、坏死、自噬、血管生成、细胞周期停滞和细胞集落形成相关[72]。尾孢菌素在人胶质母细胞瘤 T98G 细胞、U87 细胞和 MCF7 细胞中积聚在线粒体和内质网的膜中，但与金丝桃素不同的是，尾孢菌素介导的 PDT 是通过抑制肿瘤细胞的最大呼吸能力，导致乳酸脱氢酶失活，使细胞的糖酵解能力崩溃，进而杀灭肿瘤细胞[73]。Zhang 等[74]合成了一种 2-氨基乙硫醇修饰的竹红菌素衍生物可用作荧光/光声双模成像，其 $^1O_2$ 产率为 0.64，可以通过高效的 PDT 和光热疗法治疗缺氧实体肿瘤，且长期毒性极低。

1.5 噻吩类

噻吩类化合物的特征在于具有噻吩类结构，其存在于多种药用植物中，如白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz.、墨旱莲 *Eclipta prostrata* L.、苍耳子 *Xanthium sibiricum* Patr.、苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC.等[75]。Postigo 等[76]通过研究聚乙炔和噻吩类介导的 PDT 抗真菌实验的影响，发现噻吩类的吸收峰在 314～350 nm。Zhao 等[77]设计并合成了一种新的寡聚噻吩乙炔化合物，在白光照射下表现出对革兰阳性菌和革兰阴性菌的广谱性和极高的抗菌活性。此外，噻吩类光敏剂的特点受不同合成策略影响。一种溶酶体靶向的噻吩-氟硼二吡咯光敏剂具有快速、高效产生 $^1O_2$ 的能力，并在 A549 细胞中表现出有效抑制其迁移的能力[78]。Sun 等[79]合成的噻吩类光敏剂，在人宫颈癌 HeLa 细胞中表现出长波长的吸收带和较大的摩尔吸光系数，同时具有较低的暗毒性。而 Nam 等[80]合成的疏水型噻吩类光敏剂则通过结合不同的载体在 MCF7 细胞中表现出不同的亚细胞定位。

1.6 萘嵌苯酮类

萘嵌苯酮（**21**）广泛存在于植物和真菌中，可以发挥植物固有的抗菌作用和植保素等作用，同时萘嵌苯酮也是一种高效稳定的 II 型光敏剂，在多种溶剂中具有近乎一致的 $^1O_2$ 产率，在苯中的吸收峰为 360 nm[81]。然而，由于萘嵌苯酮吸收波长较短且不具备荧光性质的特性，目前的 PDT 研究多以其衍生物为主[82]。萘嵌苯酮衍生物氯化 2-[(4-吡啶基)甲基]-次联苯甲酮介导的 PDT 可以通过降低细菌代谢活性、增加细菌内活性氧形成来抑制内氏放线菌、变异链球菌和大肠杆菌的复制能力[83]。Godard 等[84]合成了 14 种新型萘嵌苯酮衍生物，在特定条件下，与氯化 2-[(4-吡啶基)甲基]-次联苯甲酮相比，这些萘嵌苯酮衍生物对除铜绿假单胞菌之外的所有菌株表现出更好的抑菌活性，但其在低光照强度下的光

敏抑菌活性仍需进一步验证。Salmerón 等[85]首次证明萘嵌苯酮可作为光敏剂用于治疗人类肿瘤细胞，萘嵌苯酮介导的 PDT 产生的氧化应激通过激活 Caspase-8 和 p38 MAPK 诱导人早幼粒白血病 HL60 细胞凋亡。萘嵌苯酮介导的 PDT 还可通过减少血管形成和炎症，促进成纤维细胞的凋亡来抑制瘢痕疙瘩的进展[86]。此外，在人胰腺癌 PANC-1 细胞中，萘嵌苯酮衍生物介导的 PDT 除了可以产生 $^1O_2$ 杀灭肿瘤细胞，还可以使 PANC-1 细胞发出红色荧光，用于肿瘤诊断[82]。

1.7　大麻二酚

大麻二酚（**22**）是大麻 *Cannabis sativa* Linn.中的大麻素之一，是一种无毒且不会产生大麻典型主观效应的化合物，现有的研究表明大麻二酚在心血管疾病[87]、癌症[88]和抗感染[89]中发挥积极效应。此外，在 2018 年，大麻二酚药物 Epidelex®被美国食品药品监督管理局批准用于治疗德雷维特和列依-加斯托综合征患者的顽固性癫痫[90]。目前尚无大麻二酚介导的 PDT 体内、外实验报道，但考虑大麻二酚在多种癌症中的非 PDT 效应，Razlog 等[91]、Nkune 等[92]、Mokoena 等[93]认为大麻二酚可与 PDT 联合或与纳米颗粒共轭形成新型光敏剂，通过诱导肿瘤细胞凋亡、减少肿瘤细胞增殖、抑制血管生成和/或激活自身免疫系统，在乳腺癌、宫颈癌和直结肠癌等癌症的治疗中提高疗效，见表 1。

2　中药提取物型光敏剂

中药被广泛的用于疾病防治，在癌症 PDT 中，金银花 *Lonicera japonica* Thunb.提取物 50～150 mg/mL 介导的 PDT 在 0.4～1.2 J/cm^2 的光剂量下，可通过 P38 相关通路和改变伴侣蛋白的表达和分布诱导人肺鳞癌 CH27 细胞凋亡，而线粒体和内质网是其凋亡的作用靶标，表现为伴侣蛋白表达量的显著降低[94-95]。在头颈部鳞状细胞癌的体外实验中，密蒙花 *Buddleja officinalis* Maxim.提取物介导的 PDT，在治疗 4 h 后通过抑制雷帕霉素蛋白活性诱发人咽鳞癌 FaDu 细胞自噬，而在治疗 16 h 后通过增加促凋亡蛋白 Bcl-2 关联 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）表达，减少抗凋亡蛋白

表 1　天然光活性化合物

Table 1　Natural photoactive compounds

序号	名称	吸收峰/nm	天然来源	作为光敏剂的部分用途	文献
1	脱镁叶绿酸 A	670	叶绿素	肝癌、前列腺癌、黑色素瘤、口腔鳞癌、乳腺癌、子宫癌肉瘤等	15-23
2	托尼卟吩	680	蓝藻	乳腺癌	12,24
3	叶绿酸	600～670	叶绿素	膀胱癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、抗菌	25-29
4	藻胆素	450～700	蓝藻、真核藻类	肉瘤、肝癌、乳腺癌	30-34
5	姜黄素	300～500	姜黄、郁金、莪术、石菖蒲等	乳腺癌、妇科肿瘤、皮肤癌、胃肠道肿瘤、肝癌、肺癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌、口腔疾病	35-36,39-49
6	EGCG	276	绿茶	耐药鳞状皮肤癌、T 淋巴细胞白血病、抗菌	53-57
7	酚酸	320～400	肉桂、丹皮、五倍子、阿魏、当归、川芎等	黑色素瘤、白血病、抗菌	58-61
8	白藜芦醇	307～321	虎杖、三七、桑白皮、厚朴、射干等	皮肤鳞状细胞癌	62-66
9	蒽醌类	296～515	大黄、芦荟、虎杖、何首乌等	舌鳞状细胞癌、黑色素瘤、肺腺癌、白血病、卵巢腺癌、乳腺癌	14,67-70
10	苝醌类	565～593	植物病原真菌	膀胱癌、结肠癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、乳腺癌	14,71-74
11	噻吩类	314～350	白术、墨旱莲、苍耳子、苍术等	肺癌、乳腺癌、宫颈癌、抗真菌、抗菌	75-80
12	萘嵌苯酮类	360	植物、真菌	胰腺癌、急性早幼粒细胞白血病、抗菌	81-86
13	大麻二酚	—	大麻	—	91-93

Bcl-2 表达诱发 FaDu 细胞凋亡[96]；五加皮 *Acanthopanax gracilistylus* W. W. Smith 提取物介导的 PDT，通过增加 Bax 及多聚 ADP 核糖聚合酶 1 的表达，减少 Bcl-2 的表达诱发人口腔表皮样癌 KB 细胞和人喉表皮样癌 Hep-2 细胞的凋亡[97]。Warowicka 等[98]在白屈菜 *Chelidonium majus* L.中得到了原小檗碱类物质，其介导的 PDT 可以通过破坏线粒体膜电位、生成活性氧和激活细胞内 Caspase，在 HeLa 细胞和人宫颈癌 C33A 细胞中具有抗癌活性。菊苣 *Cichorium intybus* L.提取物作为光敏剂在直肠癌、乳腺纤维腺瘤中显示出疗效，并通过二氧化硅纳米粒子封装增加生物利用度，进而增强 PDT 效果[99-101]。此外，悬钩子 *Rubus corchorifolius* L. f. 根茎提取物、无花果 *Ficus carica* L.叶提取物可以联合酞菁类光敏剂进行 PDT，在 MCF-7 细胞和人恶性胚胎横纹肌瘤 RD 细胞中通过细胞凋亡途径增强了 PDT 疗效[102-103]。最后，雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f.、姜黄、多足蕨 *Polypodium vulgare* L.等的根茎提取物可以介导 PDT 或作为 PDT 增效剂，通过产生内源性活性氧，诱发微生物产生氧化应激反应用于抗菌治疗[104-106]，见表 2。

表 2 具有光敏剂作用的中药提取物

Table 2 Traditional Chinese medicine extracts with photosensitizer effect

序号	提取物	吸收峰/nm	用途	文献
1	金银花	670	肺鳞癌	94-95
2	密蒙花	625	咽鳞癌	96
3	五加皮	625	喉表皮样癌、口腔表皮样癌	97
4	白屈菜	405	宫颈癌	98
5	菊苣	350、660、678	骨肉瘤、直肠癌、乳腺纤维腺瘤	99-101
6	雷公藤	660	抗菌	104
7	姜黄	430	抗菌	105
8	多足蕨	635	抗菌	106

3 结语与展望

PDT 的全身低毒性和双重选择性（即病灶组织对光敏剂的选择性吸收及仅针对病灶进行局部照光）在癌症治疗过程具有重要优势。PDT 治疗依赖于氧供应来诱导细胞毒性活性氧的产生，缺氧会显著降低实体瘤的 PDT 疗效，而光敏剂作为关键成分直接决定活性氧的产生。因此，制定相应光敏剂的改良策略来克服这种与缺氧相关的 PDT 限制非常重要。通过文献综述发现部分天然来源的光敏剂由于其分子结构的多样性和特定生物活性使其具有较传统光敏剂更显著的光敏特性。然而，天然产物固有的局限性，如相对较差的肿瘤选择性、水溶性和药动学，限制了其临床应用。将天然光敏剂与各种载体进行共轭或缀合，可为解决药物递送、制剂和肿瘤靶向等问题提供依据。但是，现有载体的生物降解性普遍较低，同时，抗菌 PDT 由于其可重复性和非耐药性，目前正在迅速发展。随着新的分析和检测技术的出现，从天然产物中发现兼具抗肿瘤与抗菌作用的光敏剂具有可能性。

最后，肿瘤 PDT 的亚细胞定位机制、诱导免疫原性细胞死亡的确切机制和与肿瘤微环境的交互作用都是亟待解决的关键问题。在未来研究中 PDT 还应包括更多的免疫学研究，并将 PDT 扩展到其他难治性疾病的治疗中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Lee C N, Hsu R, Chen H, *et al*. Daylight photodynamic therapy: An update [J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 5195.

[2] Kessel D. Photodynamic therapy: A brief history [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1581.

[3] Mitton D, Ackroyd R. A brief overview of photodynamic therapy in Europe [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2008, 5(2): 103-111.

[4] Schwartz S K, Absolon K, Vermund H. Some relationship of porphyrins, X-rays and tumors [J]. *Univ Minn Med Bull*, 1955, 27: 7-8.

[5] Dougherty T J, Gomer C J, Henderson B W, *et al*. Photodynamic therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(12): 889-905.

[6] Correia J H, Rodrigues J A, Pimenta S, *et al*. Photodynamic therapy review: Principles, photosensitizers, applications, and future directions [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1332.

[7] Li X S, Lovell J F, Yoon J, *et al*. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(11): 657-674.

[8] Cramer G M, Cengel K A, Busch T M. Forging forward in photodynamic therapy [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4): 534-536.

[9] Aniogo E C, George B P, Abrahamse H. Molecular effectors of photodynamic therapy-mediated resistance to cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13182.

[10] Mishchenko T, Balalaeva I, Gorokhova A, *et al*. Which cell death modality wins the contest for photodynamic therapy

of cancer? [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 455.

[11] Abrahamse H, Hamblin M R. New photosensitizers for photodynamic therapy [J]. *Biochem J*, 2016, 473(4): 347-364.

[12] Kubrak T P, Kołodziej P, Sawicki J, *et al*. Some natural photosensitizers and their medicinal properties for use in photodynamic therapy [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1192.

[13] Xiao Q C, Wu J, Pang X, *et al*. Discovery and development of natural products and their derivatives as photosensitizers for photodynamic therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(7): 839-860.

[14] Siewert B, Stuppner H. The photoactivity of natural products - An overlooked potential of phytomedicines? [J]. *Phytomedicine*, 2019, 60: 152985.

[15] Saide A, Lauritano C, Ianora A. Pheophorbide A: State of the art [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(5): 257.

[16] Tang P M, Chan J Y, Au S W, *et al*. Pheophorbide A, an active compound isolated from *Scutellaria barbata*, possesses photodynamic activities by inducing apoptosis in human hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(9): 1111-1116.

[17] Tang P M, Zhang D M, Xuan N H, *et al*. Photodynamic therapy inhibits P-glycoprotein mediated multidrug resistance via JNK activation in human hepatocellular carcinoma using the photosensitizer pheophorbide A [J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 56.

[18] Liu L Y, Man X X, Yao H X, *et al*. Effects of pheophorbide A-mediated photodynamic therapy on proliferation and metastasis of human prostate cancer cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5571-5579.

[19] Ahn M Y, Yoon H E, Kwon S M, *et al*. Synthesized pheophorbide A-mediated photodynamic therapy induced apoptosis and autophagy in human oral squamous carcinoma cells [J]. *J Oral Pathol Med*, 2013, 42(1): 17-25.

[20] Hoi S W, Wong H M, Chan J Y, *et al*. Photodynamic therapy of pheophorbide A inhibits the proliferation of human breast tumour via both caspase-dependent and-independent apoptotic pathways in *in vitro* and *in vivo* models [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(5): 734-742.

[21] Tang P M, Liu X Z, Zhang D M, *et al*. Pheophorbide A based photodynamic therapy induces apoptosis via mitochondrial-mediated pathway in human uterine carcinosarcoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(6): 533-539.

[22] Zhang C N, Zhang J M, Qin Y B, *et al*. Co-delivery of doxorubicin and pheophorbide A by pluronic F127 micelles for chemo-photodynamic combination therapy of melanoma [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(20): 3305-3314.

[23] Chan B C L, Dharmaratne P, Wang B Y, *et al*. Hypericin and pheophorbide A mediated photodynamic therapy fighting MRSA wound infections: A translational study from *in vitro* to *in vivo* [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1399.

[24] Brückner C. Tolyporphin-an unusual green chlorin-like dioxobacteriochlorin [J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(5): 1320-1325.

[25] Mansoori B, Mohammadi A, Amin Doustvandi M, *et al*. Photodynamic therapy for cancer: Role of natural products [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 26: 395-404.

[26] Zhuo Z Y, Song Z Y, Ma Z, *et al*. Chlorophyllin e6-mediated photodynamic therapy inhibits proliferation and induces apoptosis in human bladder cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2181-2193.

[27] Nasr S, Rady M, Gomaa I, *et al*. Ethosomes and lipid-coated chitosan nanocarriers for skin delivery of a chlorophyll derivative: A potential treatment of squamous cell carcinoma by photodynamic therapy [J]. *Int J Pharm*, 2019, 568: 118528.

[28] Rady M, Gomaa I, Afifi N, *et al*. Dermal delivery of Fe-chlorophyllin via ultradeformable nanovesicles for photodynamic therapy in melanoma animal model [J]. *Int J Pharm*, 2018, 548(1): 480-490.

[29] Phasupan P, Dang Le T, Nguyen L T. Assessing the photodynamic efficacy of different photosensitizer-light treatments against foodborne bacteria based on the number of absorbed photons [J]. *J Photochem Photobiol B Biol*, 2021, 221: 112249.

[30] Mysliwa-Kurdziel B, Solymosi K. Phycobilins and phycobiliproteins used in food industry and medicine [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(13): 1173-1193.

[31] Huang B, Wang G C, Zeng C K, *et al*. The experimental research of R-phycoerythrin subunits on cancer treatment: A new photosensitizer in PDT [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2002, 17(1): 35-42.

[32] Hu L, Huang B, Zuo M M, *et al*. Preparation of the phycoerythrin subunit liposome in a photodynamic experiment on liver cancer cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(12): 1539-1546.

[33] Li B, Chu X M, Gao M H, *et al*. Apoptotic mechanism of MCF-7 breast cells *in vivo* and *in vitro* induced by photodynamic therapy with C-phycocyanin [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2010, 42(1): 80-89.

[34] Pu Y, Wei M J, Witkowski A, *et al*. A hybrid biomaterial of biosilica and C-phycocyanin for enhanced photodynamic effect towards tumor cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(3): 573-579.

[35] 刘婷, 高飞云, 张转红, 等. 姜黄素抗结肠癌作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7933-7940.

[36] Sreedhar A, Sarkar I, Rajan P, *et al*. Comparative

evaluation of the efficacy of curcumin gel with and without photo activation as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A split mouth clinical and microbiological study [J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2015, 6(Suppl 1): S102-S109.

[37] Ailioaie L M, Ailioaie C, Litscher G. Latest innovations and nanotechnologies with curcumin as a nature-inspired photosensitizer applied in the photodynamic therapy of cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10): 1562.

[38] Karthikeyan A, Senthil N, Min T. Nanocurcumin: A promising candidate for therapeutic applications [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 487.

[39] Sun M D, Zhang Y, He Y, *et al*. Green synthesis of carrier-free curcumin nanodrugs for light-activated breast cancer photodynamic therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 180: 313-318.

[40] de Matos R P A, Calmon M F, Amantino C F, *et al*. Effect of curcumin-nanoemulsion associated with photodynamic therapy in cervical carcinoma cell lines [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4057959.

[41] Duse L, Agel M R, Pinnapireddy S R, *et al*. Photodynamic therapy of ovarian carcinoma cells with curcumin-loaded biodegradable polymeric nanoparticles [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(6): 282.

[42] Woźniak M, Nowak M, Lazebna A, *et al*. The comparison of *in vitro* photosensitizing efficacy of curcumin-loaded liposomes following photodynamic therapy on melanoma MUG-Mel2, squamous cell carcinoma SCC-25, and normal keratinocyte HaCaT cells [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(4): 374.

[43] de Freitas C F, Kimura E, Rubira A F, *et al*. Curcumin and silver nanoparticles carried out from polysaccharide-based hydrogels improved the photodynamic properties of curcumin through metal-enhanced singlet oxygen effect [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 112: 110853.

[44] Tsai W H, Yu K H, Huang Y C, *et al*. EGFR-targeted photodynamic therapy by curcumin-encapsulated chitosan/ TPP nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 903-916.

[45] Ellerkamp V, Bortel N, Schmid E, *et al*. Photodynamic therapy potentiates the effects of curcumin on pediatric epithelial liver tumor cells [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(7): 3363-3372.

[46] Baghdan E, Duse L, Schüer J J, *et al*. Development of inhalable curcumin loaded Nano-in-Microparticles for bronchoscopic photodynamic therapy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 132: 63-71.

[47] Jamali Z, Khoobi M, Hejazi S M, *et al*. Evaluation of targeted curcumin (CUR) loaded PLGA nanoparticles for *in vitro* photodynamic therapy on human glioblastoma cell line [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 23: 190-201.

[48] Kazantzis K T, Koutsonikoli K, Mavroidi B, *et al*. Curcumin derivatives as photosensitizers in photodynamic therapy: Photophysical properties and *in vitro* studies with prostate cancer cells [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2020, 19(2): 193-206.

[49] Li Y L, Jiao J J, Qi Y Z, *et al*. Curcumin: A review of experimental studies and mechanisms related to periodontitis treatment [J]. *J Periodontal Res*, 2021, 56(5): 837-847.

[50] Saberi-Karimian M, Katsiki N, Caraglia M, *et al*. Vascular endothelial growth factor: An important molecular target of curcumin [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(2): 299-312.

[51] 陈欠欠, 朱凤阁, 陈香美. 姜黄素治疗肾间质纤维化分子机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 966-975.

[52] Song X Q, Zhang M, Dai E Q, *et al*. Molecular targets of curcumin in breast cancer (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1): 23-29.

[53] 李邦玉, 吴媛, 吴虹燕, 等. 紫外可见光谱法研究EGCG的稳定性 [J]. 江苏农业科学, 2015, 43(7): 294-297.

[54] Qi H, Abe N, Zhu B W, *et al*. (−)-epigallocatechin-3-gallate ameliorates photodynamic therapy responses in an *in vitro* T lymphocyte model [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(10): 1486-1491.

[55] 李晓阳, 吴志平, 王梦馨, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯抗癌分子机制及其应用的研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3217-3229.

[56] León D, Buchegger K, Silva R, *et al*. Epigallocatechin gallate enhances MAL-PDT cytotoxic effect on PDT-resistant skin cancer squamous cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3327.

[57] Hu C, Zhang F J, Kong Q S, *et al*. Synergistic chemical and photodynamic antimicrobial therapy for enhanced wound healing mediated by multifunctional light-responsive nanoparticles [J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(12): 4581-4592.

[58] de Oliveira E F, Yang X, Basnayake N, *et al*. Screening of antimicrobial synergism between phenolic acids derivatives and UV-A light radiation [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2021, 214: 112081.

[59] Park M Y, Kang D H. Antibacterial activity of caffeic acid combined with UV-A light against *Escherichia coli* O157：H7, *Salmonella enterica* serovar typhimurium, and *Listeria monocytogenes* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2021, 87(15): e0063121.

[60] Kianmehr Z, Khorsandi K, Mohammadi M, *et al*. Low-level laser irradiation potentiates anticancer activity of p-coumaric acid against human malignant melanoma cells

[J]. *Melanoma Res*, 2020, 30(2): 136-146.

[61] Sun D, Lu Y, Zhang S J, *et al*. The effect of ellagic acid on photodynamic therapy in leukemia cells [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2018, 37(3): 319-328.

[62] Senapathy G J, George B P, Abrahamse H. Exploring the role of phytochemicals as potent natural photosensitizers in photodynamic therapy [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(15): 1831-1844.

[63] 杨萍. 白藜芦醇通过调控信号通路治疗膝骨关节炎的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1311-1320.

[64] Zhang X, Liu X, Kang S X, *et al*. Resveratrol enhances the effects of ALA-PDT on skin squamous cells A431 through p38/MAPK signaling pathway [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(4): 797-803.

[65] dos Santos D P, Soares Lopes D P, de Moraes R C J, *et al*. Photoactivated resveratrol against *Staphylococcus aureus* infection in mice [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 25: 227-236.

[66] Tosato M G, Schilardi P L, de Mele M F L, *et al*. Resveratrol enhancement *Staphylococcus aureus* survival under levofloxacin and photodynamic treatments [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(2): 255-259.

[67] Cui Y, Chen L J, Huang T, *et al*. The pharmacology, toxicology and therapeutic potential of anthraquinone derivative emodin [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(6): 425-435.

[68] Mugas M L, Calvo G, Marioni J, *et al*. Photodynamic therapy of tumour cells mediated by the natural anthraquinone parietin and blue light [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2021, 214: 112089.

[69] Hammerle F, Bingger I, Pannwitz A, *et al*. Targeted isolation of photoactive pigments from mushrooms yielded a highly potent new photosensitizer: 7,7′-biphyscion [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1108.

[70] Szymański S, Majerz I. Theoretical studies on the structure and intramolecular interactions of fagopyrins-natural photosensitizers of *Fagopyrum* [J]. *Molecules*, 2022, 27(12): 3689.

[71] Daub M E, Herrero S, Chung K R. Reactive oxygen species in plant pathogenesis: The role of perylenequinone photosensitizers [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(9): 970-989.

[72] Dong X X, Zeng Y W, Zhang Z Q, *et al*. Hypericin-mediated photodynamic therapy for the treatment of cancer: A review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(4): 425-436.

[73] Mastrangelopoulou M, Grigalavicius M, Berg K, *et al*. Cytotoxic and photocytotoxic effects of cercosporin on human tumor cell lines [J]. *Photochem Photobiol*, 2019, 95(1): 387-396.

[74] Zhang C L, Wu J S, Liu W M, *et al*. Natural-origin hypocrellin-HSA assembly for highly efficient NIR light-responsive phototheranostics against hypoxic tumors [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(48): 44989-44998.

[75] Ibrahim S R M, Omar A M, Bagalagel A A, *et al*. Thiophenes-naturally occurring plant metabolites: Biological activities and in silico evaluation of their potential as cathepsin D inhibitors [J]. *Plants*, 2022, 11(4): 539.

[76] Postigo A, Funes M, Petenatti E, *et al*. Antifungal photosensitive activity of *Porophyllum obscurum* (Spreng.) DC.: Correlation of the chemical composition of the hexane extract with the bioactivity [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 20: 263-272.

[77] Zhao Q, Li J T, Zhang X Q, *et al*. Cationic oligo (thiophene ethynylene) with broad-spectrum and high antibacterial efficiency under white light and specific biocidal activity against *S. aureus* in dark [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(1): 1019-1024.

[78] Bai J, Zhang L, Qian Y. A near-infrared and lysosomal targeting thiophene-BODIPY photosensitizer: Synthesis and its imaging guided photodynamic therapy of cancer cells [J]. *Spectrochimica Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2021, 252: 119512.

[79] Sun Y J, Yu X A, Yang J, *et al*. NIR halogenated thieno[3, 2-b]thiophene fused BODIPYs with photodynamic therapy properties in HeLa cells [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2021, 246: 119027.

[80] Nam G, Rangasamy S, Ju H E, *et al*. Cell death mechanistic study of photodynamic therapy against breast cancer cells utilizing liposomal delivery of 5,10,15,20-tetrakis(benzo [b]thiophene) porphyrin [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 166: 116-125.

[81] Flors C, Nonell S. Light and singlet oxygen in plant defense against pathogens: Phototoxic phenalenone phytoalexins [J]. *Acc Chem Res*, 2006, 39(5): 293-300.

[82] Kaye E G, Kailass K, Sadovski O, *et al*. A green-absorbing, red-fluorescent phenalenone-based photosensitizer as a theranostic agent for photodynamic therapy [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2021, 12(8): 1295-1301.

[83] Muehler D, Rupp C M, Keceli S, *et al*. Insights into mechanisms of antimicrobial photodynamic action toward biofilms using phenalen-1-one derivatives as photosensitizers [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 589364.

[84] Godard J, Gibbons D, Leroy-Lhez S, *et al*. Development of phenalenone-triazolium salt derivatives for aPDT: Synthesis and antibacterial screening [J]. *Antibiotics*, 2021, 10(6): 626.

[85] Salmerón M L, Quintana-Aguiar J, de la Rosa J V, *et al*. Phenalenone-photodynamic therapy induces apoptosis on human tumor cells mediated by Caspase-8 and p38-MAPK

activation [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(11): 1525-1539.

[86] Zheng W, Wu H Y, Li Y, *et al*. Phenalen-1-one-mediated photodynamic therapy inhibits keloid graft progression by reducing vessel formation and promoting fibroblast apoptosis [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(4): 431-439.

[87] Kicman A, Toczek M. The effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6740.

[88] Seltzer E S, Watters A K, MacKenzie D Jr, *et al*. Cannabidiol (CBD) as a promising anti-cancer drug [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3203.

[89] Blaskovich M A T, Kavanagh A M, Elliott A G, *et al*. The antimicrobial potential of cannabidiol [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 7.

[90] Huestis M A, Solimini R, Pichini S, *et al*. Cannabidiol adverse effects and toxicity [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(10): 974-989.

[91] Razlog R, Kruger C A, Abrahamse H. Enhancement of conventional and photodynamic therapy for treatment of cervical cancer with cannabidiol [J]. *Integr Cancer Ther*, 2022, 21: 15347354221092706.

[92] Nkune N W, Kruger C A, Abrahamse H. Possible enhancement of photodynamic therapy (PDT) colorectal cancer treatment when combined with cannabidiol [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(2): 137-148.

[93] Mokoena D R, George B P, Abrahamse H. Enhancing breast cancer treatment using a combination of cannabidiol and gold nanoparticles for photodynamic therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4771.

[94] Leung H W, Hour M J, Chang W T, *et al*. P38-associated pathway involvement in apoptosis induced by photodynamic therapy with *Lonicera japonica* in human lung squamous carcinoma CH27 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(11): 3389-3400.

[95] Liao J C, Chang W T, Lan Y H, *et al*. Application of proteomics to identify the target molecules involved in *Lonicera japonica*-induced photokilling in human lung cancer CH27 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 244.

[96] Cho H, Zheng H, Sun Q C, *et al*. Development of novel photosensitizer using the *Buddleja officinalis* extract for head and neck cancer [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6917590.

[97] Shi S H, Cho H, Sun Q C, *et al*. *Acanthopanacis Cortex* extract: A novel photosensitizer for head and neck squamous cell carcinoma therapy [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 26: 142-149.

[98] Warowicka A, Popenda Ł, Bartkowiak G, *et al*. Protoberberine compounds extracted from *Chelidonium majus* L. as novel natural photosensitizers for cancer therapy [J]. *Phytomedicine*, 2019, 64: 152919.

[99] Makhadmeh G N, Abuelsamen A, Al-Akhras M H, *et al*. Silica nanoparticles encapsulated *Cichorium pumilum* as a promising photosensitizer for osteosarcoma photodynamic therapy: *In-vitro* study [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 38: 102801.

[100] Wen Y, Zhang Z J, Huang Y P, *et al*. Application of the ethyl acetate extract of *Cichorium* as a potential photosensitizer in photodynamic therapy induces apoptosis and autophagy in colorectal cancer cell lines via the protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase pathway [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(9): 1867-1880.

[101] Al-Akhras M A, Aljarrah K, Al-Khateeb H, *et al*. Introducing *Cichorium pumilum* as a potential therapeutical agent against drug-induced benign breast tumor in rats [J]. *Electromagn Biol Med*, 2012, 31(4): 299-309.

[102] George B P, Abrahamse H, Hemmaragala N M. Anticancer effects elicited by combination of *Rubus* extract with phthalocyanine photosensitiser on MCF-7 human breast cancer cells [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 19: 266-273.

[103] Aziz B, Khurshid A, Mahmood R, *et al*. Study of synergistic effects of *Ficus Carica* leaves extract mediated chemo-photodynamic therapy on rhabdomyosarcoma cells [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 36: 102565.

[104] Alam S T, Hwang H, Son J D, *et al*. Natural photosensitizers from *Tripterygium wilfordii* and their antimicrobial photodynamic therapeutic effects in a Caenorhabditis elegans model [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2021, 218: 112184.

[105] Saitawee D, Teerakapong A, Morales N P, *et al*. Photodynamic therapy of *Curcuma longa* extract stimulated with blue light against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 22: 101-105.

[106] Tichaczek-Goska D, Gleńsk M, Wojnicz D. The enhancement of the photodynamic therapy and ciprofloxacin activity against uropathogenic *Escherichia coli* strains by *Polypodium vulgare* rhizome aqueous extract [J]. *Pathogens*, 2021, 10(12): 1544.

[责任编辑 赵慧亮]