

DOI:10.12405/j.issn.2097-1486.2025.02.005

光动力疗法协同策略在抗细菌生物膜感染中的研究进展

王嘉莉¹, 陈院¹, 潘秀¹, 封顺^{1*}, 吴明雨^{1,2*}

1. 西南交通大学 生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

2. 四川大学 生物医学工程学院, 四川 成都 610000

摘要:细菌生物膜感染因具有持久性、复发性和高耐药性等特点,严重威胁人类健康。传统治疗主要依赖手术清创和抗生素,但存在侵入性、副作用大和耐药性增加等问题。光动力抗菌化学疗法(Photodynamic antimicrobial chemotherapy, PACT)因低耐药性、非侵入性、低毒副作用备受关注。然而,PACT治疗也面临诱发炎症、复发性感染及深部感染治疗效果受限等挑战。为克服这些问题,PACT协同治疗策略应运而生,可增强抗细菌生物膜效力、拓宽应用范围,并降低适应性耐药和感染复发的风险,在微生物诊疗领域展现巨大潜力。本综述系统总结了PACT与抗生素、气体疗法、光热疗法、声动力疗法及群体感应抑制剂的协同策略最新进展,并探讨其协同机制、生物膜模型构建、深层感染及临床转化方面的挑战与前景。

关键词:光动力疗法;生物膜;气体疗法;群体感应;协同作用

中图分类号:R515 文献标志码:A 文章编号:2097-1486(2025)02-0160-19

Advances in Photodynamic Therapy Synergistic Strategies against Bacterial Biofilms Infections

WANG Jiali¹, CHEN Yuan¹, PAN Xiu¹, FENG Shun^{1*}, WU Mingyu^{1,2*}

1. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

2. School of Biomedical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610000, China

Abstract: Bacterial biofilm infections pose a serious threat to human health due to their persistence, recurrence, and high resistance. Traditional treatments primarily rely on surgical debridement and antibiotics, but these approaches have limitations such as invasiveness, significant side effects, and increased resistance. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) has gained attention for its low resistance, non-invasiveness, and minimal side effects. However, PACT treatment also faces challenges, including inflammation induction, recurrent infections, and limited efficacy in deep-seated infections. To address these issues, PACT-based combination therapies have emerged, enhancing anti-biofilm efficacy, expanding therapeutic applications, and reducing the risks of resistance and infection recurrence, demonstrating great potential in microbial diagnosis and treatment. This review systematically summarizes the latest advancements in PACT-based combination strategies with antibiotics, gas therapy, photothermal therapy, sonodynamic therapy, and quorum sensing inhibitors. Furthermore, it explores the synergistic mechanisms, biofilm model construction.

Keywords: photodynamic therapy; biofilm; gas therapy; quorum sensing; synergistic effect

*通信作者

基金项目:国家自然科学基金(22177094;22174117);中央高校基本科研业务费专项资金资助(YJ202419)

收稿日期:2025-03-31;修回日期:2025-04-26

0 引言

细菌生物膜是由微生物群落及其分泌的胞外聚合物(Extracellular Polymeric Substances, EPS)共同构成的复杂三维结构体系。这种特殊结构不仅为定植菌群提供了物理保护屏障,能显著降低抗生素的渗透效率,同时还赋予细菌群体强大的宿主免疫防御能力^[1]。生物膜的形成经历四个关键阶段:初始黏附、早期发展、成熟和分散。细菌首先通过黏附素附着于物体表面,随后分泌群体感应信号分子及EPS以增强黏附性,形成微菌落,并最终发展成稳定的三维异质性生物群落。随着外部环境的变化,部分细菌可分散为浮游状态,在其他部位启动新一轮生物膜形成^[2]。生物膜感染,因其对抗生素、宿主防御系统及外界压力的高度耐受性,使其难以根除,并导致一系列慢性和复发性感染,如慢性细菌性前列腺炎、慢性中耳炎及骨髓炎等,已成为全球公共健康领域的严峻挑战^[3]。研究表明,超过60%的人类感染性疾病与细菌生物膜相关^[4]。目前临床清除生物膜主要依赖手术清创和抗生素治疗。然而,手术清创具有侵入性、复发率高和组织损伤等缺点^[5-6],而抗生素治疗则面临耐药性增加^[7]、治疗成本高^[8]及潜在生物毒性^[9]等问题。因此,迫切需要开发新型、高效且低副作用的抗生物膜策略,以改善现有治疗局限性^[1]。

光动力抗菌化学疗法(Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy, PACT)是利用特定波长光源激发光敏剂(Photosensitizer, PS)产生具有高毒性的单

线态氧($^1\text{O}_2$)、羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等活性氧(Reactive oxygen species, ROS),通过对病原微生物脂质、核酸和蛋白质造成氧化损伤从而实现病原微生物灭活的创新抗菌技术(图1a)。与传统治疗生物膜感染的方法相比,PACT具有广谱抗菌、低耐药性、非侵入性及低毒副作用等优点。然而,其临床应用仍面临诸多挑战,例如光源及PSs难以穿透生物膜,过量的ROS可能诱发炎症反应,以及生物膜复发性感染难以彻底根除等。近年来,其他有效清除细菌生物膜策略也得到发展,如气体疗法、光热疗法、声动力疗法、群体感应抑制等被广泛研究,并展现出良好的应用潜力。然而,这些单一疗法同样存在局限,例如气体分子在高浓度条件下难以实现可控递送,且对生物膜的靶向性较差^[10];光热治疗中产生的热量在生物膜内部分布不均匀,难以完全清除生物膜等。因此,研究者们尝试将PACT与其他抗生物膜策略联合应用,以实现不同作用机制的互补,改善各自的局限性,同时尽可能解决了细菌对单一疗法的逃逸、抵抗和耐药性等问题,从而在杀死细菌和清除生物膜方面提供最佳的协同效果,实现对生物膜感染类疾病的更高效治疗。基于此,本文综述了PACT多种抗生物膜疗法的协同策略(图1b),包括PACT联合抗生素、气体疗法、光热疗法、声动力疗法及群体感应抑制剂的最新研究进展,并探讨其在机制优化、生物膜模型构建、深层感染治疗及临床应用中的挑战和未来发展方向,以期为抗生物膜感染治疗提供新的思路和指导。

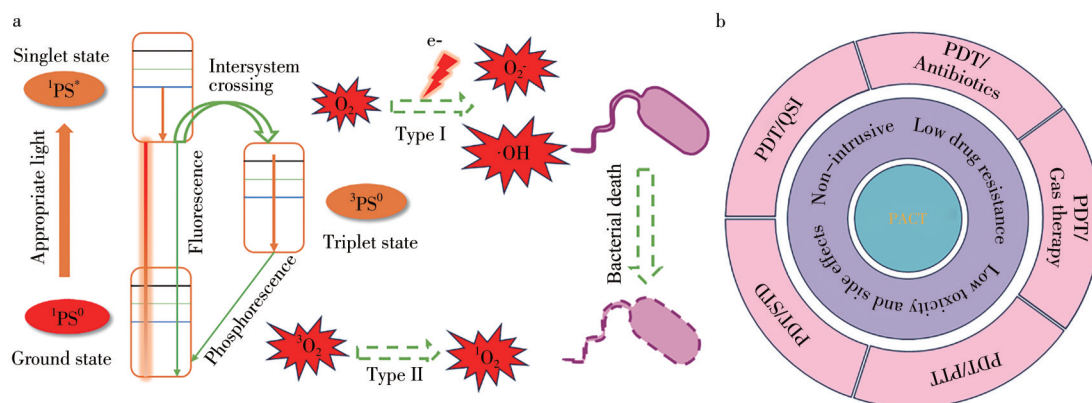


图1 (a)光照条件下PACT抗菌机理示意图;(b)PACT协同策略的分类

Figure 1 (a) Schematic diagram of the photodynamic antibacterial treatment mechanism under light conditions; (b) Classification of PACT synergistic therapies

1 PACT

一个多世纪前,Von Tappeiner等首次观察到,

经荧光染料孵育的草履虫暴露于光照下会死亡,并提出“光动力作用”这一概念。直至20世纪90年代中期,PACT作为一种高效抗菌策略得以发展^[11]。

PACT利用PSs在特定波长的光照射下产生ROS,破坏EPS、微生物表面及细胞内部的核酸、脂质和蛋白质,直接或间接地干扰细胞的生理活动,最终导致细菌不可逆地死亡^[12]。PSs在光照作用下由基态跃迁至短寿命的单重激发态,并通过系间窜越(Intersystem Crossing, ISC)转变为寿命较长的三重激发态。三重态PSs可通过I型或II型反应生成具有杀菌活性的ROS:I型机制通过电子转移形成超氧化物、过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基($\cdot OH$);II型机制通过能量转移与周围的氧气分子作用,生成单线态氧($^1O_2$)^[13]。

近年来,PACT作为一种有效清除生物膜感染的策略受到广泛关注。Fan等^[14]研究发现,向EOS(Eosin Y)体系中引入HEPES缓冲剂,可显著提升其光动力抗菌效能,它几乎可以将 $^1O_2$ 完全转化为 H_2O_2 ,使EOS PDT抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)灭活率从26.9%提高到99.4%,并将MRSA生物膜的清除率从69%提升至90%,具有显著的生物膜清除效果。另外,Carolina等^[15]设计了一种小尺寸、带正电荷的咪唑吡啶PS IP-2- Zn^{+} ,并采用从患者身上分离得到的多重耐药菌株进行实验。结果表明,在 $5 J \cdot cm^{-2}$ 光照条件下,仅5 nmol/L的PS浓度即可使生物膜内细菌失活达 $6.9 \log_{10}$ 单位,且该PACT过程不受细菌扩散、生物膜失活、细菌休眠或表型分化的影响。这些研究表明,PACT在清除细菌生物膜方面有巨大潜力。

带正电荷的抗菌药物可以与细菌质膜以及EPS的负电荷通过静电作用结合,有效增强了对生物膜的渗透性。此外,I型PS对氧浓度的依赖性较小,在对抗生物膜上具有天然的优势。在生物膜微环境中,细菌常处于代谢减缓或静止状态,同时胞外基质的致密结构阻碍了气体扩散,加之生物膜内部细菌群体对氧气的持续消耗,导致其内部形成乏氧区域。传统II型PS主要依赖氧分子生成 $^1O_2$ 发挥杀菌效果,而这一耗氧型机制在低氧环境中活性显著下降,限制了光动力疗法在生物膜感染治疗中的疗效。相比之下,I型PS通过电子转移路径生成超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot -}$)、 $\cdot OH$ 等活性氧进行杀菌,显著降低了对分子氧的依赖。即使在缺氧环境下,仍可利用微量氧参与电子转移反应,维持有效的光动力活性。更重要的是,与单线态氧相比,自由基的细胞穿透性和反应毒性更高,能够攻击细菌的细胞膜、蛋白质及DNA分子,造成更为致命的损伤。在生物膜这种结构复杂、屏障性强的微生态中,自由基具有

更强的扩散性和渗透力,更易穿透EPS屏障,实现对深层致病菌的有效杀灭。因此,通过分子结构设计或引入电子介体的方式,将II型PS调控为I型反应路径,不仅可有效突破传统PDT对氧的依赖性,还能显著提升其在生物膜和缺氧伤口等复杂感染环境中的治疗效果。

Liu课题组^[16]报道了一种协同天然底物香芹酚(carvacrol, CA)激活II型PS,在乏氧环境中向I型机制转化的策略(图2)。该研究表明,CA在PS激发后可被局部单线态氧氧化为中间产物百里醌(thymoquinone, TQ),该分子作为高效电子传递介质,显著促进了PS与氧之间的电子转移,从而有效产生 $O_2^{\cdot -}$,实现从II型到I型的转换。该策略在经典II型PS(如TPP、Ce6等)上均表现出良好的适用性,在低氧条件下对金黄色葡萄球菌展现出显著的杀菌效果。在体内细菌感染小鼠模型中杀菌率达99.6%,验证了其在低氧微环境下对细菌感染,尤其是与生物膜相关感染的巨大治疗潜力。

然而,很少有抗菌剂能够完全根除生物膜及其中的细菌。残留细菌可利用信号转导系统(如双组分系统,Two-Component System, TCS)和群体感应(Quorum Sensing, QS)激活生物膜再生,并通过外排泵调控耐药性,导致持久性细菌复苏和生物膜重建,进而导致复发性感染。多糖及糖基化蛋白不仅作为信号传导系统和多药外排系统的重要组成部分,还在细菌的定植、免疫逃避及生物膜形成(包括黏附、侵袭和毒力调控)等过程中发挥重要作用。因此,靶向信号传导及多药外排系统,有望成为抗生物膜感染治疗的重要策略,为新型抗菌疗法的开发提供潜在方向。

Wu和Feng课题组在质膜靶向抗菌的理念指导下,通过调节正电荷数目和多糖靶向的硼酸基团提高质膜结合能力和EPS渗透性,设计合成系列I型PS(ACR-DM、ACR-DME、ACR-DMB和ACR-DMP)。合适的供体-受体体系(Donor-Acceptor system)可以减少激发的三重态和基态之间的能隙(ΔE_{ST}),阻止与氧气的能量交换过程,从而通过电子转移促进I型ROS的产生,有效克服生物膜缺氧微环境。其中ACR-DMP修饰了硼酸基团,可与细胞壁、EPS和质膜糖蛋白中丰富的多糖中存在的顺式邻二醇基团高效结合,不仅可以增强生物膜的结合和清除活性,还抑制信号转导系统和多药外排泵,有效避免耐药性的产生,抑制生物膜的复发(图3)^[17]。另外,针对顽固的生物膜感染对公共健康构成的严重威胁,

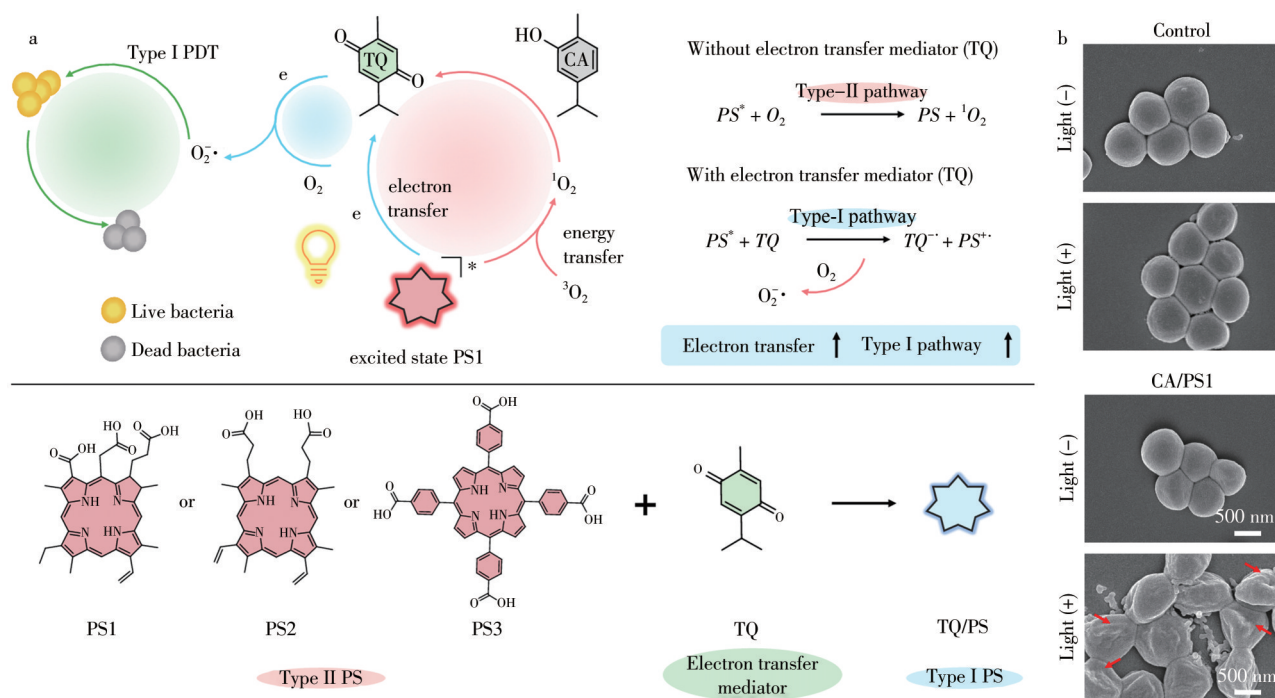


图2 (a) 通过电子转移策略促进 $O_2^{\bullet -}$ 生成的示意图; (b) CA/PS1 复合物的杀菌活性^[16]

Figure 2 (a) Schematic illustration of the facilitated generation of $O_2^{\bullet -}$ through electron transfer strategy; (b) Bactericidal activities of CA/PS1 complex^[16]

四川大学 Wu 等人成功开发了一种寡聚乙二醇修饰的脂溶性阳离子分子 TBTCP-PEG7。在光照条件下,该 PS 能够有效杀灭 MRSA。TBTCP-PEG7 介导的 PDT 不仅通过下调双组分系统、群体感应和毒力因子的表达,减少细菌间的信号传递,从而抑制持续性细菌的再生长和生物膜的重构,还能够通过上调热休克蛋白相关基因的表达,诱导免疫原性细胞死亡(ICD),建立免疫记忆,从而防止再感染^[18]。

此外, Wu 等人致力于光敏抗菌药物的开发,在前期工作中,提出了质膜靶向多模式联合治疗策略解决细菌耐药性。针对传统阳离子抗菌药物潜在的毒性和提高光敏药物在复杂场景中的临床应用潜力,通过对 PS 电荷调控实现对革兰氏阳性菌(G⁺)、革兰氏阴性菌(G⁻)和肿瘤细胞选择性结合和分级分类治疗^[19-20];利用噬菌体对细菌的高度选择性,将 PS 通过共价键修饰在噬菌体上得到功能化噬菌体,实现对临床败血症样品 60 min 的精准快速检测^[21];利用磁性纳米材料的磁捕获特性提高 PS 在败血症早期对低浓度的细菌结合性能,缓解炎症风暴的发生,并充分利用磁分离特性解决抗菌药物或纳米材料通过血液循环导致的潜在毒性^[22];通过 PS 与质膜的强结合性能,不仅有效提高生物膜渗透性,且与生物膜形成相关和耐多药外排相关的多种蛋白质结

合,进一步联合光动力和噬菌体鸡尾酒疗法协同治疗,避免耐药性的产生^[21,23]。

然而, PACT 实际应用中仍面临诸多挑战。首先, EPS 提供的物理屏障限制了 PSs 及激发光源的有效穿透,进而降低 PACT 的杀菌效率。其次,过量的 ROS 可能导致细胞和组织的氧化损伤,引发慢性炎症,从而增加神经退行性疾病,心血管疾病和代谢性疾病的风险。此外,光照停止后,残存的未被完全灭活的细菌可能恢复活性并重新形成生物膜,导致感染复发^[24-25]。目前的研究证明,可以通过协同使用抗生素、抗菌气体、光热转换剂、超声波和群体感应抑制剂等方式来优化生物膜感染的治疗方案。

2 抗生素协同 PACT 疗法

传统的抗生素难以彻底根除细菌生物膜,生物膜包裹的细菌对抗生素的耐受性比浮游细菌高出 10—1 000 倍^[26]。Xiu 等^[27]提出生物膜内部细胞的生理状态变化可能是导致其抗生素耐受性增加的关键因素。例如,生物膜外层的细菌由于代谢活跃,对抗生素的敏感性高,而位于生物膜深处的细菌由于氧气和养分供应受限,往往处于休眠状态,从而表现出较低的抗生素敏感性。因此,他们开发了透明质酸修饰的 Ce6 并负载抗生素的纳米颗粒 HA-Ce6-

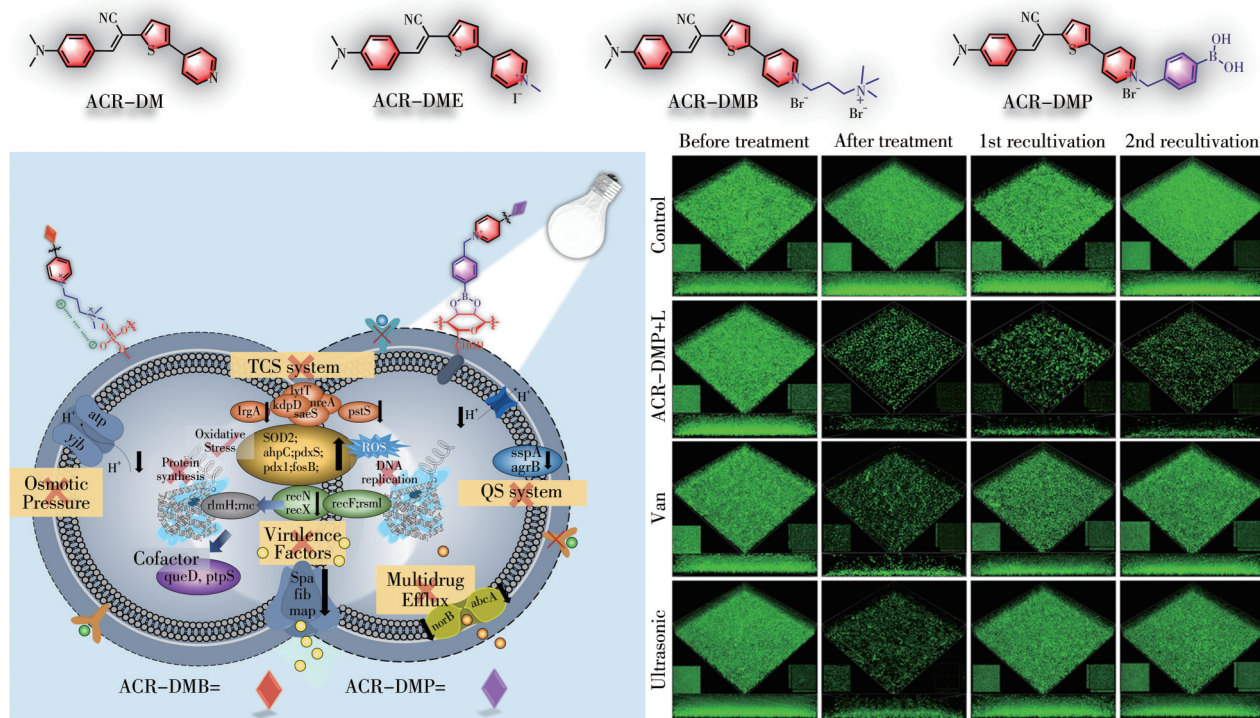


图3 克服生物膜耐药性和根治复发性生物膜的多糖靶向 I 型 PS^[17]

Figure 3 Polysaccharide-targeted type I photosensitizers for overcoming biofilm resistance and eradicating recurrent biofilms^[17]

MNA,通过Ce6产生ROS破坏生物膜(图4a),从而促进抗生素的渗透,使其能够更有效地作用于深层耐受性细菌,并提高抗生素杀菌效率。Ronqui等^[28]评估了PACT和环丙沙星的协同抗菌作用,发现该联合治疗可使金黄色葡萄球菌生物膜内菌落形成单位减少了约5.4 log₁₀,显著增强抗菌效果(图4b)。此外,Li等^[29]采用吡啶青绿联合万古霉素和米诺环素治疗MRSA生物膜感染(图4c),结果表明,协同治疗可使抗生素的最低生物膜抑制浓度(BIC)降至单独使用抗生素组的25%。这些协同效应的机制可能是PS通过破坏细菌细胞膜、降低药物外排泵的活动,从而改善抗生素的细胞内积累并减少其外排^[30]。这种协同效应不仅有助于提高抗生素的有效性,还可能在一定程度上降低耐药菌株的出现风险,为生物膜相关感染的治疗提供更具前景的策略。

尽管PACT联合抗生素疗法能够有效对抗处于休眠状态的生物膜细菌,但生物膜由EPS包裹形成的缺氧微环境不仅限制PACT的治疗效果,还可能削弱抗生素的抑菌作用。为克服这一挑战,Hu课题组^[26]构建了一种由全氟己烷和载氧脂体组成的氧气输送系统 lip@PFH@O₂(图5),可有效改善生

物膜的缺氧微环境,从而增强了抗生素的杀菌效果,为清除生物膜感染提供了新的策略。然而,当前研究主要集中在缓解PACT过程中的缺氧限制上^[31],而利用低氧环境方向增强PACT疗效的探索仍较为有限。Xiu等^[27]提出了一种创新性策略,利用PACT消耗微环境中的O₂,诱导MRSA进入厌氧代谢状态,产生硝基还原酶,从而还原并激活甲硝唑,使其在缺氧条件下有效杀灭代谢活性较低的细菌,显著增强了PACT与抗生素的协同作用。这种利用PACT调控缺氧微环境以激活抗生素的策略,为生物膜感染的临床治疗提供全新的思路,并为开发更精准、高效的抗生物膜治疗方法奠定了基础。

3 气体协同PACT疗法

气体疗法是一种利用内源性气体信号分子治疗疾病的新兴策略,近年来受到广泛关注。与其他治疗方法相比,气体疗法具有多种优势。首先,气体分子渗透性较强,能够迅速扩散穿透生物膜。其次,内源性气体信号分子在多种生物反应过程中起着关键作用,具有低毒性,被认为是一种“绿色”治疗方法。三种典型的气体分子:一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)和硫化氢(H₂S)已经被开发用于气体治疗。

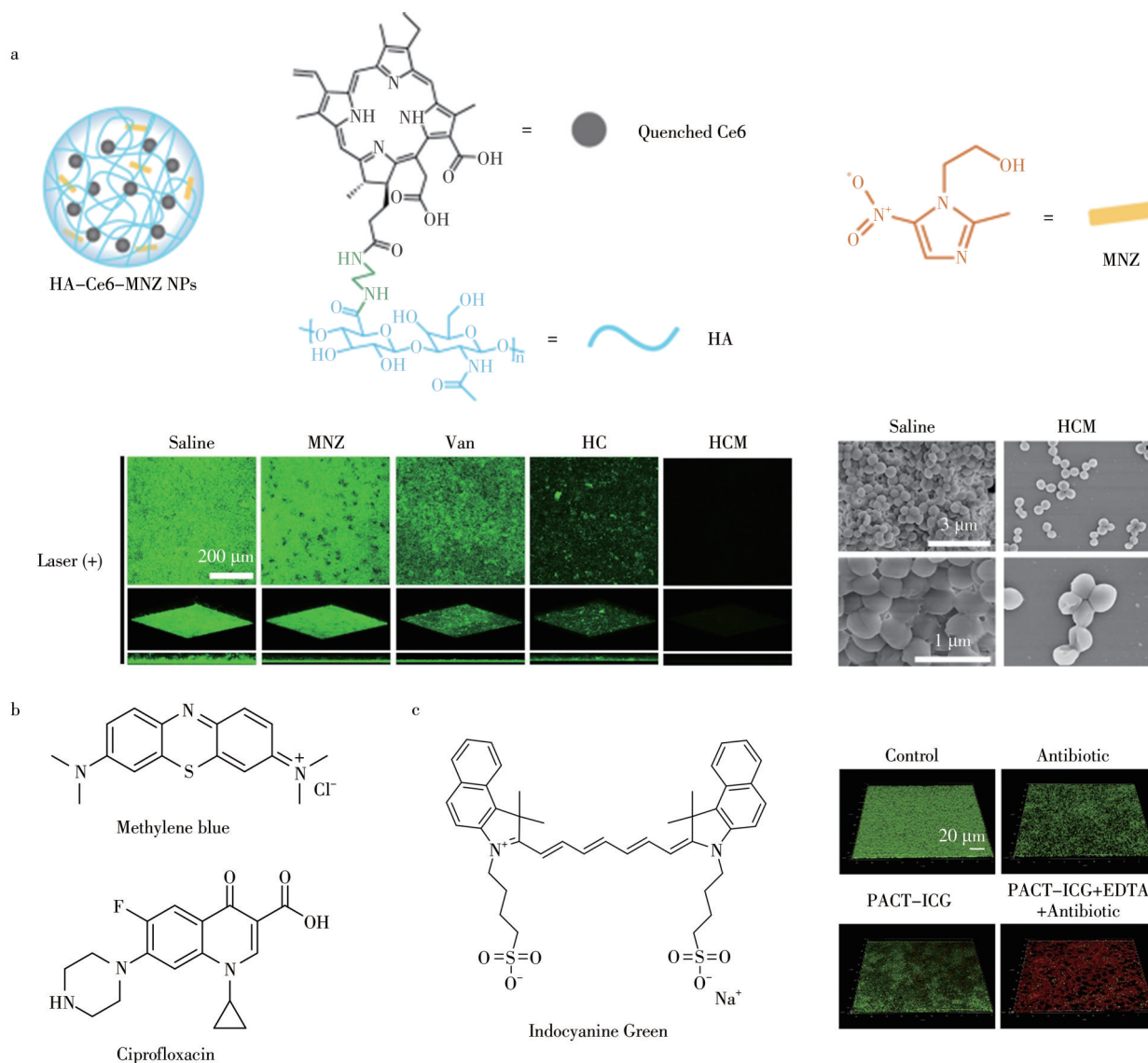


图4 (a) HA-Ce6-MNZ结构及其清除 *S. aureus* 生物膜的三维图像和扫描电镜示意图^[27]; (b)亚甲基蓝介导的光动力疗法协同环丙沙星对 *S. aureus* 生物膜的作用^[28]; (c) ICG介导的PACT联合抗生素清除MRSA生物膜的协同作用示意图^[29]

Figure 4 (a) 3D image and scanning electron microscopy schematic of HA-Ce6-MNZ structure and its biofilm-clearing effect on *S. aureus*^[27]; (b) Schematic of the effect of methylene blue-mediated photodynamic therapy in combination with ciprofloxacin on *S. aureus* biofilm^[28]; (c) Schematic of the synergistic effect of ICG-mediated PACT and antibiotics in clearing MRSA biofilm^[29]

然而,由于气体的气态特性,将其以可控的方式输送到感染部位极具挑战性,难以实现良好的治疗效果。若通过增加气体剂量来提高治疗效果,又可能存在高毒性^[32]。基于此,研究人员提出将PACT与气体疗法协同用于开发高效的清除生物膜系统。

3.1 NO气体分子介导的协同策略

NO作为最早发现的气体信号分子,在生理与病理条件下参与免疫调节、伤口愈合等过程。同时,它也是一种杀菌剂,具有损伤蛋白,使DNA断裂、脂质过氧化的作用。相较于ROS,NO具有更长的

扩散距离和半衰期,因而能有效弥补ROS在抗菌范围的局限性^[33]。此外,NO能够与ROS反应产生活性氮(Reactive nitrogen species, RNS)^[34],进而通过诱导自由基过氧化反应破坏细菌结构,发挥抗菌作用,表现出比ROS更强的杀菌活性^[35],因此研究人员将PACT和NO联合用于细菌生物膜的清除。Chen等^[36]开发了两亲性Janus纳米颗粒(图6a),以亚硝基谷胱甘肽作为NO的供体,产生丰富的NO。NO不仅能与ROS作用生成RNS来增强PACT的功效,还能促进生物膜内谷胱甘肽(GSH)的消耗,

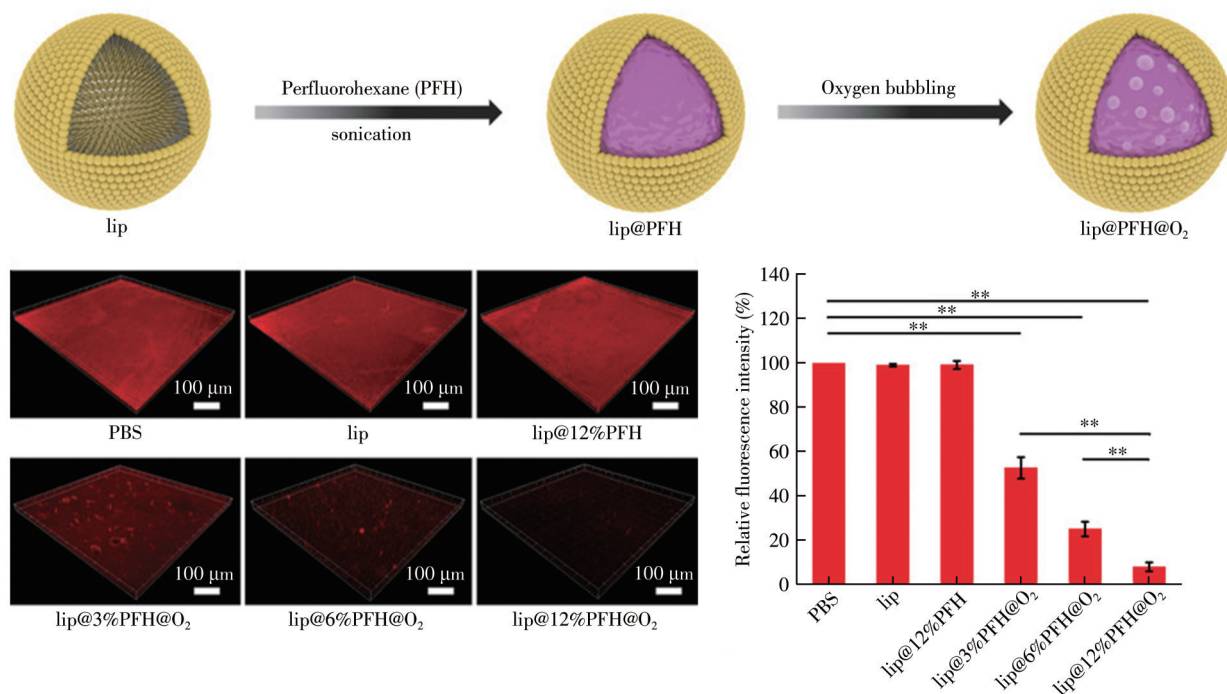


图5 lip@PFH@O₂的制备和不同处理下铜绿假单胞菌生物膜缺氧荧光探针染色示意图^[27]

数据以均值加标准差表示,统计显著性通过单因素方差分析确定。* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Figure 5 Schematic of the preparation of lip@PFH@O₂ and hypoxia fluorescence probe staining of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm under different treatments^[27]

Data were expressed as mean + SD and the statistical significance is determined using one-way ANOVA analysis. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

避免过量GSH引起ROS的消耗,从而降低了PS的使用剂量和激光照射强度,保护正常组织免受损伤。另外,Zhao等^[37]提出NO能够刺激细菌运动,使浮游细菌从生物膜中解放出来,随后自由漂浮的细菌被活性氧清除(图6b)。这种策略也有利于降低PS的浓度,避免副作用。同时,NO也可以作为抗生物膜系统的驱动力。研究人员制备出一种NO驱动的纳米马达AG-DMSNs^[38],由左旋精氨酸和负载树枝状介孔二氧化硅纳米粒子的金纳米粒子构成。AG-DMSNs具有级联催化反应的特点,葡萄糖被具有葡萄糖氧化酶模拟性质的AuNPs催化,从而导致单侧H₂O₂的产生。L-Arg被生成的H₂O₂氧化并释放NO,导致自身运动。纳米马达的主动运动促进了AG-DMSNs穿透生物膜的能力,从而在体外实现了良好的生物膜清除。更重要的是,AG-DMSNs纳米马达可以在体内消除细菌生物膜,而不会对正常组织造成损伤,这为治疗细菌感染提供了一个新的平台。

由于气体本身存在的气态特性,精确输送和可控释放NO面临着挑战^[39]。研究人员希望设计出多功能纳米载体,以改善NO的性能。基于生物膜微

环境的异质性,Cheng等^[40]设计出了适应异质性环境的NO释放胶束纳米颗粒(图7a),通过引入叔胺实现了不受氧和pH影响的气体释放,解决了常规气体载体在病理微环境中抗生物膜活性不足的问题。目前,新型PACT驱动的共控递送系统的开发成为研究热点。Zhu等^[41]构建的新型PACT驱动的NO可控递送系统,对高效抗菌和生物膜消融具有重要作用。研究者利用光动力/NO协同抗生物膜感染策略设计出两亲性树状多肽(ADP),亲水端负载NO供体材料L-Arg,疏水端内负载PS(图7b)。在光响应下,该分子渗透细菌生物膜,负载的PS产生H₂O₂并迅速氧化Arg-ADP,从而释放出大量NO,NO与超氧阴离子反应生成毒性更强的过氧化物,其与单线态氧的共同作用达到消融细菌生物膜的效果。这个策略巧妙地将受光激发控制的PACT过程转化为NO释放的开关,实现了气体疗法的可控递送。同时,在清除生物膜细菌后,Arg-ADP能够进一步产生微量NO,促进伤口组织血管生成,进而促进伤口愈合。

因此,PACT驱动的新型控释系统和响应异质性环境气体释放纳米胶束的开发,使气体分子的可控递

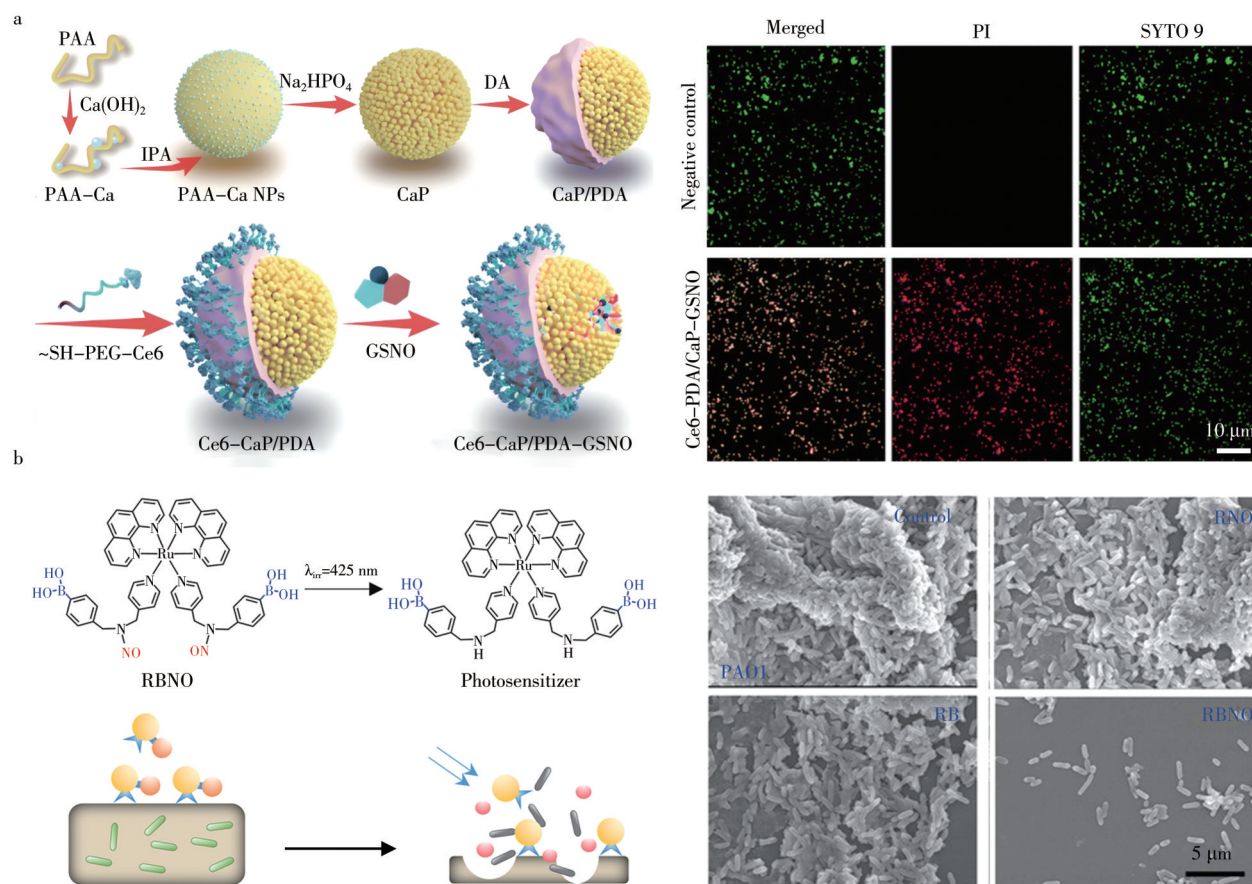


图6 (a) Ce6-CaP/PDA-GSNO制备及其对MRSA的活死染色示意图^[36]; (b) RBNO的化学结构及其清除铜绿假单胞菌生物膜扫描电镜示意图^[37]

Figure 6 (a) Schematic of the preparation of Ce6-CaP/PDA-GSNO and its live/dead staining of MRSA^[36]; (b) Chemical structure of RBNO and its scanning electron microscopy schematic of biofilm clearance of *Pseudomonas aeruginosa*^[37]

送与靶向作用成为可能,不仅在抗生物膜感染方面有很大的前景,而且为治疗疾病也提供了有效的策略。

3.2 CO气体分子介导的协同策略

CO是一种多功能信号分子,目前已被证实具有显著的生物学效应,包括抗菌、抗炎、促凋亡等,它能够通过调节关键信号通路抑制过度反应引起的炎症,表现出显著抗炎特性^[42]。CO作为气体治疗剂,与NO具有相似的生物活性,但CO倾向于优先与金属靶点结合,并且比NO更为稳定,使得在开发基于CO药物方面有更大的灵活性^[39]。有研究构建了一个能够在病变部分产生CO的自供氧PACT纳米平台^[43]。该纳米平台由部分氧化的二硫化锡纳米片(POS NSs)、上转换纳米颗粒(UCNPs)和ICG组成(图8)。在近红外光介导下,UCNPs将近红外光转换为绿光,与POS NSs通过还原 CO_2 产生CO,随后CO可通过PI3K(磷脂酰肌醇3-激酶,Phosphoinositide 3-Kinase)介导的NF- κ B通路,促进巨噬细胞向M2型极化,上调抗炎因子表达,有效抑制局部炎症并促

进组织修复。同时,还能通过氧化 H_2O 产生 O_2 以及ICG响应NIR产生大量ROS,显著改善局部缺氧微环境。该纳米平台的构建为解决单一PACT缺氧和过度炎症问题提供了一种新思路,在生物膜深部感染治疗中展现出良好的应用潜力。

3.3 H_2S 气体分子介导的协同策略

H_2S 作为继CO、NO的第三种内源性气体信号分子,不仅能够破坏细菌生物膜,还能调节炎症反应,缓解过量ROS诱发的炎症,并促进血管生成。Zhang等^[44]设计出 H_2S 气体分子介导的纳米PS(图9a),其在酸性条件下持续释放出的 H_2S 能够显著增强对生物膜的穿透。另外,体外抗炎实验发现,在pH 5.0条件下,产生的 H_2S 显著降低促炎细胞因子IL-6和TNF- α 的含量。可见 H_2S 气体联合PACT为缓解细菌生物膜感染引起的过度炎症和提高PS对生物膜渗透作用提供了一种有效的方法。同样地,Tian等^[45]利用氰基四苯基卟啉(TPP-CN)和水溶性羧基聚柱芳烃(CP5)制备了一种超分子(TPP-

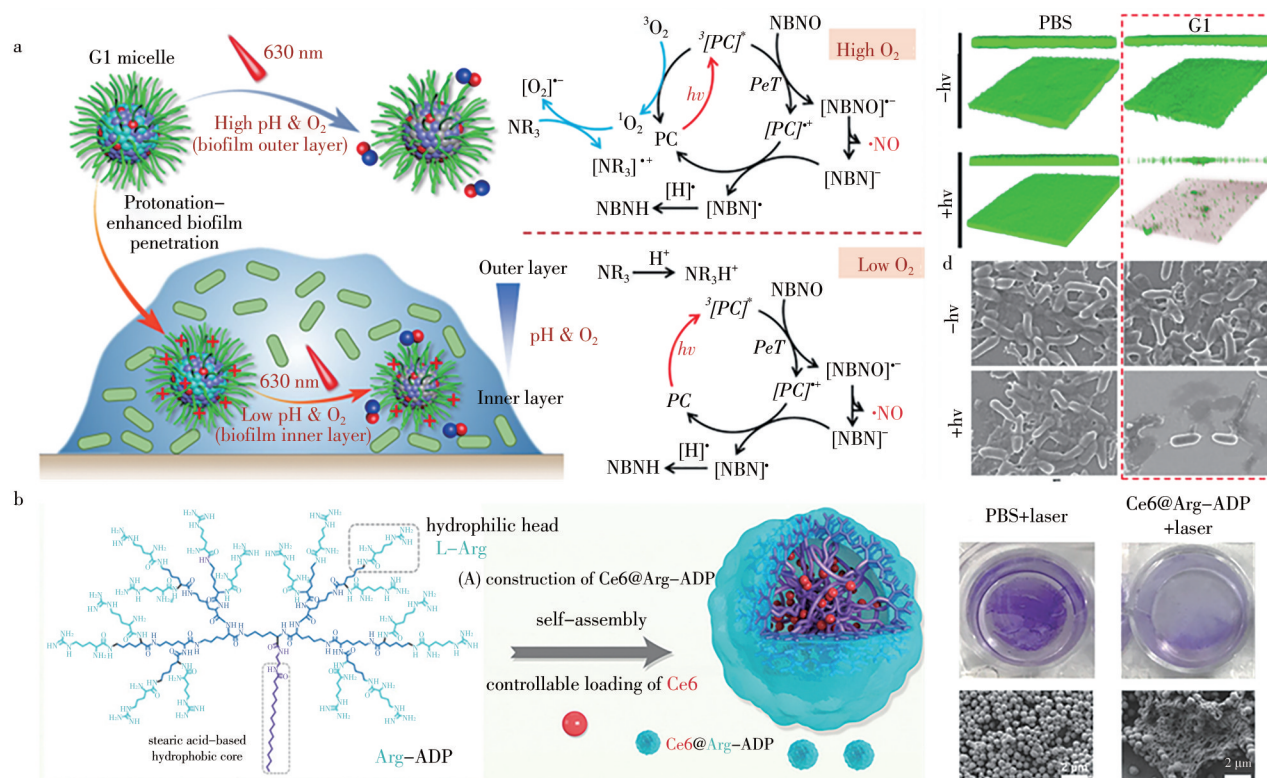


图7 (a) G1胶束释放NO机制及其对碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌(CRPA)生物膜的活死染色和扫描电镜示意图^[40];
(b) Ce6@Arg-ADP的制备及其清除MRSA生物膜示意图^[41]

Figure 7 (a) Mechanism of NO release from G1 micelles and its live/dead staining and scanning electron microscopy schematic of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) biofilm^[40]; (b) Schematic of the preparation of Ce6@Arg-ADP and its biofilm clearance effect on MRSA^[41]

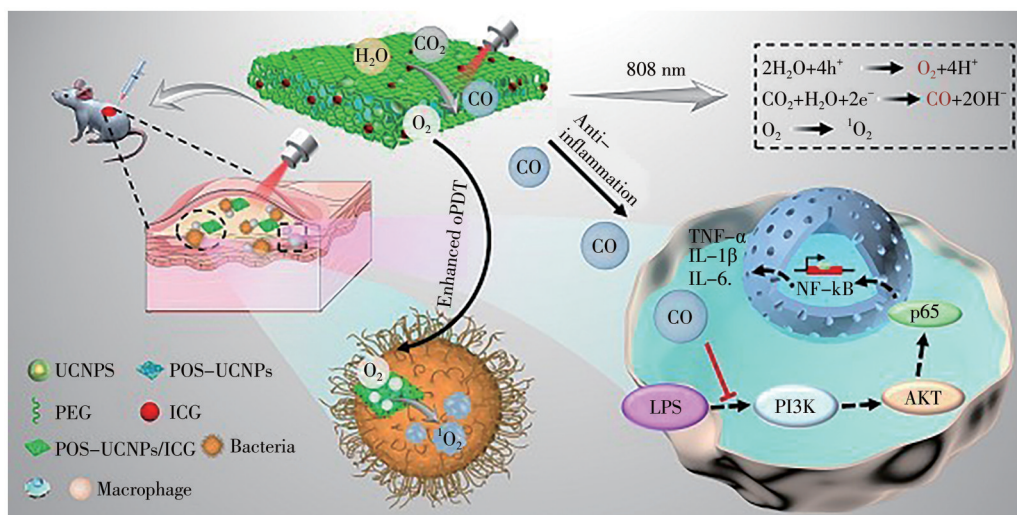


图8 POS-UNCNPs/ICG的制备、抗菌和抗炎机制示意图^[43]

Figure 8 Schematic of the preparation of POS-UNCNPs/ICG and its antimicrobial and anti-inflammatory mechanisms^[43]

CN/CP5)。在 660 nm 光照射下, TPP-CN/CP5 能快速产生大量 ROS 用于杀菌, 并在半胱氨酸的特性触发下释放 H₂S (图 9b)。该 PS 不仅具有优异的光动力抗菌性能, 而且还具有良好的抗炎和细胞保护能力。总的来说, H₂S 气体联合 PACT 治疗为缓

解细菌生物膜感染引起的过度炎症提供了一种既有效又安全的方法。

目前气体疗法发展迅速, 表 1 总结了 PACT 联合气体疗法生物膜清除方面的策略。然而, 该领域仍面临诸多挑战。目前, 大部分气体分子的具体作

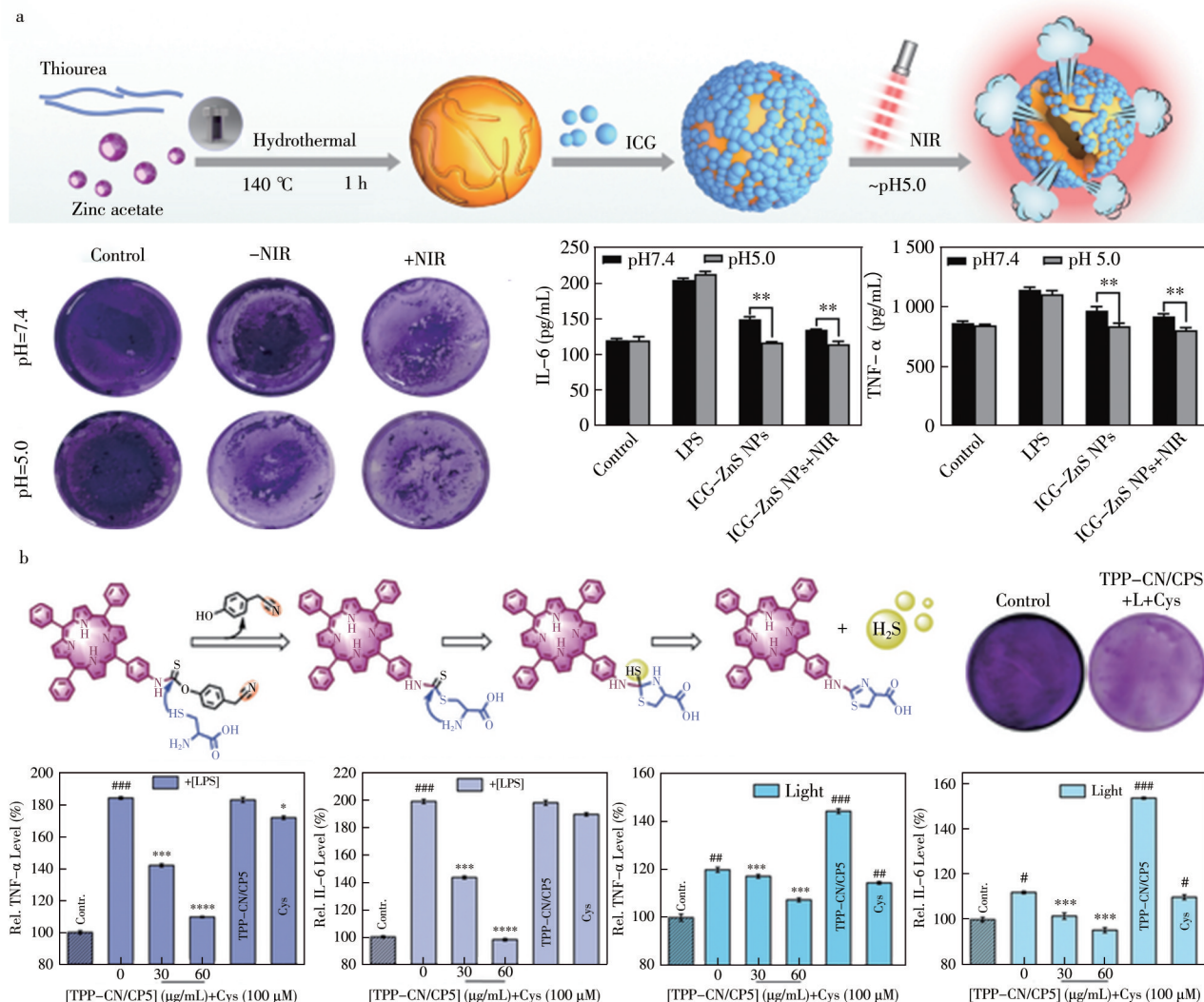


图9 (a) 生物膜响应型分级H₂S释放纳米粒制备及其抗菌抗炎示意图^[44]; (b) Cys触发TPP-CN释放H₂S的机制及其抗菌抗炎示意图^[45]

结果以均值±标准差($n=3$)表示,单因素方差分析后进行Bonferroni检验, # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ 与对照组相比; *** $P \leq 0.001$ 和**** $P \leq 0.0001$ 与TPP-CN/CP5组相比。

Figure 9 (a) Schematic of the preparation of biofilm-responsive hierarchical H₂S release nanoparticles and their antimicrobial and anti-inflammatory effects^[44]; (b) Mechanism of Cys-triggered H₂S release from TPP-CN and its antimicrobial and anti-inflammatory effects^[45]

Results are expressed as mean ± SD ($n=3$), one-way ANOVA with a posthoc Bonferroni's test, # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ versus the control group; *** $P \leq 0.001$ and **** $P \leq 0.0001$ versus the TPP-CN/CP5 group.

用机制尚不清楚,不同细菌感染模型对气体种类及其最佳治疗剂量也尚未明确^[46],此外,实现气体分子的可控递送和精准靶向抗菌仍需要进一步提高。

4 光热协同PACT疗法

光热治疗(photothermal therapy, PTT)和PACT一样也是一种非侵入性的新抗菌方法。光热转换剂(PTA)在外部光源照射下,将光能转变为热能,使细菌表面升温,蛋白质变性,进而导致细菌死亡,进

而达到清除生物膜的效果。但由于该过程中产生的热量在生物膜中分散不均匀,因此仅通过PTT难以完全清除生物膜。同时,PACT因光源和ROS的穿透能力弱,降低了光动力反应的功效。与单独的PACT或PTT相比,双模式光疗展现了更好的抗菌和抗生物膜疗效^[50]。Wang等^[51]合成了聚乙二醇修饰的Cu₉S₈ NPs(图10)。在近红外光照射下,Cu₉S₈ NPs同时作为PTA和PS,不仅升温明显,而且能够产生大量ROS。研究人员通过荧光成像发现制备

表 1 PACT 联合气体疗法清除生物膜的不同策略

Table 1 Different strategies for biofilm removal by PACT combined with gas therapy

光敏剂	气体供体	气体释放策略	测试微生物	参考文献
新型硼酸修饰 Ru(Ⅱ) 基光敏剂	NO 可释放基团 RBNO	在光照射下, NO 通过 S-亚硝酸键(N-NO)的裂解从处于激发态的 RBNO 中释放出来	<i>P. aeruginosa</i>	[37]
吲哚菁绿	S-亚硝基硫醇 (SNO)	利用 PACT 产生的 ROS 与 SNO 反应, 均裂 S-N 键, 同时光热也诱导 NO 分子的释放	<i>S. gordonii</i> 、 <i>F. nucleatum</i> 、 <i>P. gingivalis</i>	[47]
吲哚菁绿	硫化锌纳米粒子 (ZnS NPs)	ICG-ZnS NPs 响应酸性生物膜微环境, 释放 Zn ²⁺ 和 H ₂ S	MRSA	[44]
吲哚菁绿	五碳基溴化锰	利用 PDT 过程中产生的高水平 H ₂ O ₂ 氧化 MnBr (CO) ₅ 释放 CO, 同时光热也诱导的 Mn-CO 配位键裂解	<i>E. coli</i> 、 <i>S. aureus</i> 、 MRSA	[48]
卟啉 (TCPP) 和金属锆 (Zr) 制备的 PCN-224	精氨酸	在 ¹ O ₂ 的作用下, Arg 产生 NO 和瓜氨酸	MRSA	[49]

的 NPs 可以有效地破坏生物膜的结构, 表现出优于单一疗法的抗生物膜能力。此外, Wang 等^[52]合成的纳米复合材料 Fe₃O₄@MoS₂@SDS, 通过光照触发 ROS 产生和升温表现出优异的光动力和光热活性, 近红外辐照下 Fe₃O₄@MoS₂@SDS 的协同效应对根除细菌生物膜具有显著效果。对于上述结果, 研究人员认为是联合疗法弥补了单一疗法的局限性, 一方面近红外光的穿透能力远远大于紫外光或可见光, 有效解决了光源的穿透问题; 另一方面 PTA 在其照射下产生的热量可以提高细菌细胞的通透性, 使 ROS 更容易渗透到膜中^[13]。

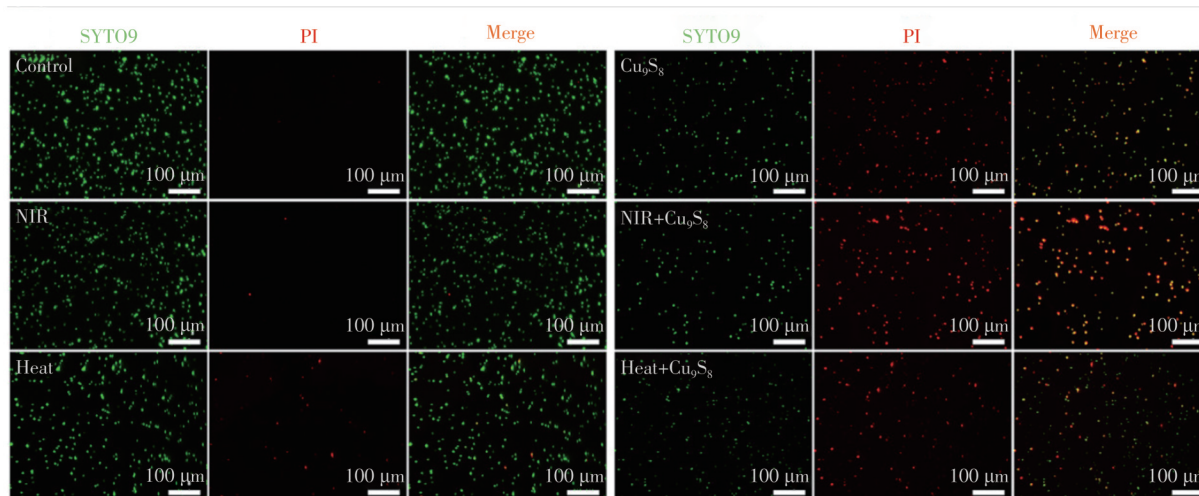
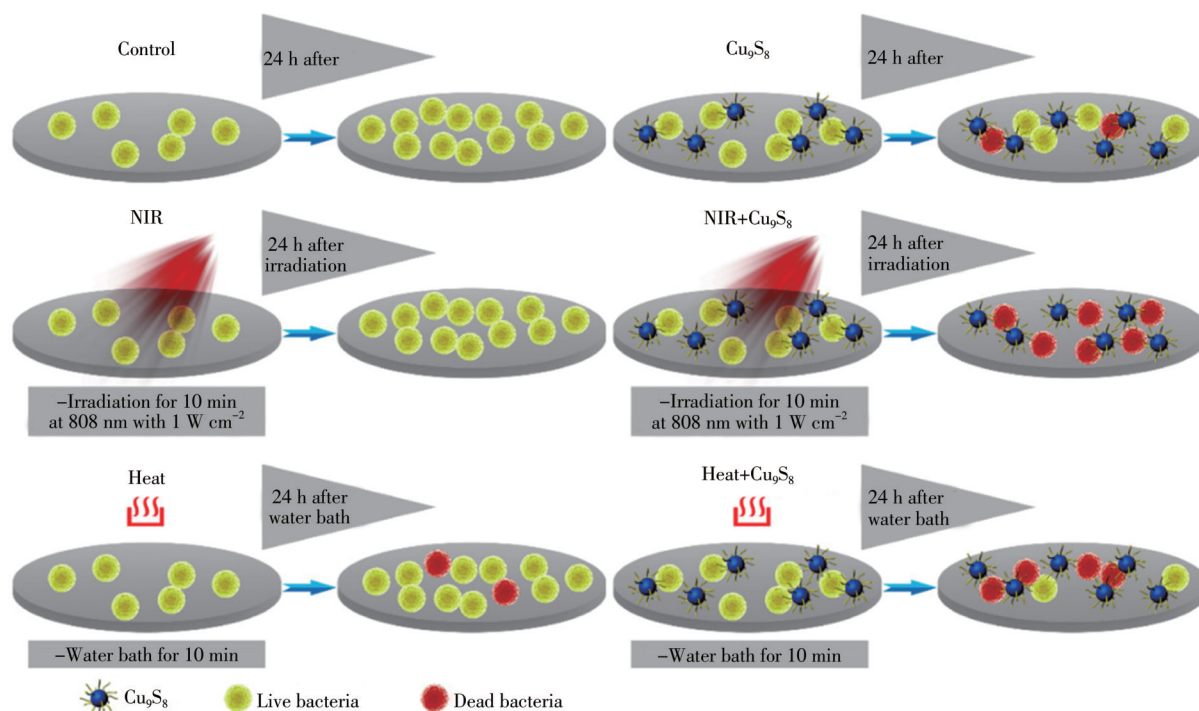
一般在生物膜形成后, 成熟生物膜中存在较厚的 EPS, 这大大限制 ROS 和热量的扩散深度。基于 PACT 和 PTT 的高效协同作用并解决 ROS 和热能穿透困难的问题, Cai 等^[48]开发了一种 CO 增强多模式协同抗菌纳米平台 (ICG&CO@G3KBPY), 显著增强了生物膜渗透, 有效对抗生物膜感染。研究人员对比游离 ICG 组、ICG@G3KBPY 处理组和 ICG&CO@G3KBPY+NIR 处理发现: PDT 效应驱动产生少量 CO, 而 ICG&CO@G3KBPY+NIR 处理实现了最佳的生物膜穿透性能。利用 CO 增强生物膜的渗透性从而促进 ROS 和热能的扩散, 实现了 CO 辅助 PDT 和 PTT 抗菌治疗。多模式抗菌和抗生物膜策略可以提高疗效, 同时减少 PTT 和 PDT 引起的炎症反应, 在治疗细菌感染特别是细菌生物膜感染方面具有广泛的应用前景。

5 声动力协同 PACT 疗法

在 PACT 疗法中, 生物膜的包裹使得 PSs 和光

源无法到达生物膜的深层, PACT 的有效性大大降低^[53-54]。声动力疗法 (Sonodynamic Therapy, SDT) 作为一种抗细菌生物膜的新兴疗法, 利用声敏剂在低强度超声 (US) 条件下产生活性氧灭活微生物^[55]。SDT 运用到的 US 是一种能够穿透深层组织的机械波, 可有效穿透生物膜的深层^[56]。同时 US 处理微生物细胞会引起声穿孔, 细胞外物质可以通过这种开裂扩散到细胞中^[57]。基于以上优势, 将二者联合的声-光动力疗法 (Sono-Photodynamic Therapy, SPDT) 可改善 PACT 的穿透问题, 并可通过微生物超声穿孔增强细胞对 PSs 的摄取和保留。Niavarzi 等^[58]运用 SPDT 疗法, 将经超声活化的亚甲基蓝 (MB) 用于接种粪肠球菌 (*E. faecalis*) 生物膜的牙本质小管, 定量分析生物膜微生物载量并观察 MB 的渗透深度。经检测, 与未超声激活的组相比, 超声激活的 MB 组平均菌落计数明显较低, 渗透深度显著增加, 展现出良好的生物膜清除效果, 证明了 SDT 和 PACT 联合使用的疗效和穿透深度优势。Alves 等^[59]评估了以姜黄素为增敏剂的 PACT 组、SDT 组和 SPDT 组对 *S. aureus* 生物膜的清除作用, 对比分析三组疗法下 *S. aureus* 的生物膜形成、代谢、黏附能力和结构效应, 并测量了辐照源下活性氧的产生。结果表明, 在降低细菌黏附能力以及减少总生物量限制生物膜形成方面, SPDT 组较另外两组效果更佳。

SPDT 在治疗细菌感染和癌症方面均有巨大的潜力, 许多研究证明, 其可显著提高抗菌效果, 对金黄色葡萄球菌、放线菌聚集杆菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌等生物膜均有良好的清除性能^[57, 59-62]。设计出具有高声光敏性、高清除率、稳定的化学成分

图 10 Cu_9S_8 NPs 对 *S. aureus* 的破坏过程示意图^[51]Figure 10 Schematic of the disruption process of Cu_9S_8 NPs on *S. aureus*^[51]

且无明显毒性的敏化剂对于 SPDT 至关重要。然而,由于难以找到合适的敏化剂,SPDT 研究受到限制。有研究发现一些取代基类型和中心金属原子是提高敏化剂(如酞菁)效率的重要因素^[63-64],这为高效敏化剂的设计提供思路。目前 SDT 机制仍不明确,不仅限制了其研究进展,也阻碍了临床转化应用^[61]。

6 群体感应抑制协同 PACT 疗法

作为一种细菌间交流机制,群体感应在调控细菌毒力因子、生物膜形成等多种生物过程中有着重要作用。当细菌种群密度达到临界值时,单个细菌

通过检测信号分子来感知种群密度,并协调群体行为的基因表达,如产生抗生素耐药性、形成生物膜或分泌毒力因子^[65]。群体感应抑制剂(Quorum-sensing inhibitors, QSIs)能抑制 QS 所调控的多种功能,干扰细菌种内和种间的信息交流,作用模式包括干扰群体感应信号分子的合成或与 QS 信号受体竞争性结合^[66]。

由于 QSIs 被认为不会诱发微生物产生耐药性,并且能够降低微生物毒力、使生物膜结构松散甚至脱落,近年来成为预防生物膜形成的新型抗菌剂。已报道的可用于抗细菌感染的 QSIs 有呋喃酮衍生

7 总结与展望

PACT因其低耐药性、非侵入性和低毒副作用等优势,备受研究者关注,并在抗菌及抗生物膜领域展现出巨大潜力。本文综述了基于PACT的协同治疗策略,以增强抗细菌生物膜的效果、拓宽应用范围、克服单一治疗方法的缺陷,并降低细菌耐药性和生物膜复发风险,在微生物诊断和治疗领域具有广阔前景。进一步总结目前的联合疗法如何改善单一疗法不足。(1)PACT联合抗生素治疗:PACT产生的ROS通过损伤细胞膜和降低药物外排泵的活性,从而促进抗生素更易进入细菌,提高深层耐受性细菌对抗生素的敏感性。(2)PACT联合气体疗法:PACT联合气体疗法能够调节ROS氧化损伤引起的过度炎症,同时PACT驱动的气体释放共控系统的开发,实现了气体分子的精准递送和对生物膜的特异性作用。(3)PACT与光热疗法协同:光热疗法的近红外光源具有较强的穿透能力,改善了PACT光源穿透问题,且二者的协同作用在一定程度上弥补了光热疗法的疗效不足,从而实现高效的生物膜清除。(4)PACT联合声动力治疗:超声活化增加了PSs的渗透深度。(5)PACT联合QSIs:减少耐药性产生的可能,降低生物膜感染复发。除此之外,PACT还可与光催化^[73]、铁代谢阻断^[74]、免疫调节剂^[75]、抗菌肽^[76-77]及其他抗菌剂^[78-82]联合使用,为抗生物膜治疗提供更丰富的策略。

尽管光动力联合疗法在抗生物膜研究中取得了重要进展,并展现出良好的发展前景,但还面临着一些挑战。

第一,作用机制缺乏深入研究。目前,许多研究表明PACT联合疗法可在细菌生物膜相关感染中发挥协同作用,但对其中的具体分子机制仍缺乏深入探讨。例如,H₂S被认为可通过抑制超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)活性来增强对致病菌的杀伤作用,但其对成熟生物膜的清除机制尚未明确。此外,H₂S可能降低局部环境的氧张力,从而提高细菌在氧化应激条件下的存活率,这可能影响PACT联合H₂S的治疗效果。因此,深入研究PACT联合疗法的分子作用机制,不仅有助于优化治疗方案,还可为其临床转化提供理论指导。

第二,在生物膜模型构建方面,当前对于评估PACT抗生物膜感染所用的模型均为理想的单一微生物模型,但实际感染环境往往由多种需氧菌、厌氧菌及真菌构成的复杂多微生物生物膜(PMBs)所主

导。PMBs由于微生物间的相互作用,通常具有更厚的结构和更高的生物量,同时可能影响宿主免疫反应并增强微生物的耐药性^[83-84]。因此,亟需开发更符合临床现实的生物膜模型,以更准确地评估PACT及其联合疗法的抗生物膜效果。此外,研究PMBs中的微生物相互作用及其调控机制,将为新型抗生物膜疗法的开发提供新思路。

第三,在临床应用方面,PACT对全身感染及深层感染的治疗存在局限。对于类似菌血症等全身性感染疾病,研究表明可通过局部涂抹、滴注和间质注射或气溶胶输送等方法实现PSs从局部到全身扩散^[85],但如何精准激活全身输送的PSs仍是一大挑战。此外,深层感染部位的缺氧微环境限制了PACT依赖氧气的抗菌机制,同时光源的组织穿透能力有限,难以有效作用于深部感染。因此,未来应开发具备氧气自供能力且具有良好组织穿透性的PACT新策略,以提升其在深层感染中的应用潜力^[43]。此外,大多数PSs仍面临靶向性差、溶解度低、疏水性强等固有缺陷,易形成聚集体,影响其治疗效果。尽管已有策略可提高PSs的水溶性,但靶向性仍有待优化。同时,不同临床应用对PSs类型、浓度、光照时间及光源种类的需求各异,因此需开展更多临床试验,以确定最佳治疗方案,提高PACT的临床可行性。

尽管光动力联合疗法在抗细菌生物膜感染的研究中仍存在诸多挑战,但随着对作用机制的深入探索、优化生物膜模型的构建以及新型PACT策略的开发,这些问题有望逐步得到解决。未来,光动力联合疗法的最终目标是实现高效、安全、持久的治疗效果,同时最大程度降低细胞毒性,从而推动其在临床抗生物膜感染治疗中的实际应用。

参考文献:

- [1] LI J, MENG Z, ZHUANG Z, *et al.* Effective Therapy of Drug-Resistant Bacterial Infection by Killing Planktonic Bacteria and Destructing Biofilms with Cationic Photosensitizer Based on Phosphindole Oxide[J]. *Small*, 2022, 18(17): 2200743.DOI:10.1002/sml.202200743.
- [2] KOO H, ALLAN R N, HOWLIN R P, *et al.* Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15(12): 740-755.DOI:10.1038/nrmicro.2017.99.
- [3] SHARMA D, MISBA L, KHAN A U. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities[J]. *Antimicrobial Resistance & Infection*

- Control*, 2019, 8(1): 1-10.DOI:10.1186/s13756-019-0533-3.
- [4] HU D, DENG Y, JIA F, *et al.* Surface Charge Switchable Supramolecular Nanocarriers for Nitric Oxide Synergistic Photodynamic Eradication of Biofilms[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(1): 347-359.DOI:10.1021/acsnano.9b05493.
- [5] RIBEIRO M, GOMES I B, SAAVEDRA M J, *et al.* Photodynamic therapy and combinatory treatments for the control of biofilm-associated infections [J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2022, 75(3): 548-564.DOI: 10.1111/lam.13762.
- [6] SONGCA S P, ADJEI Y. Applications of Antimicrobial Photodynamic Therapy against Bacterial Biofilms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(6): 3209.DOI:10.3390/ijms23063209.
- [7] SIONOV R V, STEINBERG D. Targeting the Holy Triangle of Quorum Sensing, Biofilm Formation, and Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(6): 1239.DOI:10.3390/microorganisms10061239.
- [8] ÅRDAL C, BALASEGARAM M, LAXMINARAYAN R, *et al.* Antibiotic development-economic, regulatory and societal challenges [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, 18(5): 267-274.DOI:10.1038/s41579-019-0293-3.
- [9] MARCHANT J. When antibiotics turn [J]. *Nature*, 2018, 555(7697): 431-433.DOI:10.1038/d41586-018-03267-5.
- [10] MA W, CHEN X, FU L, *et al.* Ultra-efficient Antibacterial System Based on Photodynamic Therapy and CO Gas Therapy for Synergistic Antibacterial and Ablation Biofilms [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(20): 22479-22491.DOI:10.1021/acsaami.0c01967.
- [11] GNANASEKAR S, KASI G, HE X, *et al.* Recent advances in engineered polymeric materials for efficient photodynamic inactivation of bacterial pathogens [J]. *Bioactive Materials*, 2023, 21(3): 157-174.DOI:10.1016/j.bioactmat.2022.08.011.
- [12] LI J, ZHUANG Z, ZHAO Z, *et al.* Type I AIE photosensitizers: Mechanism and application [J]. *View*, 2022, 3(2): 20200121.DOI:10.1002/VIW.20200121.
- [13] NASKAR A, KIM K S. Friends against the Foe: Synergistic Photothermal and Photodynamic Therapy against Bacterial Infections [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4): 1116.DOI:10.3390/pharmaceutics15041116.
- [14] FAN B, PENG W, ZHANG Y, *et al.* ROS conversion promotes the bactericidal efficiency of Eosin Y based photodynamic therapy [J]. *Biomaterials Science*, 2023, 11(14): 4930-4937.DOI:10.1039/d3bm00804e.
- [15] VINAGREIRO C S, ZANGIROLAMI A, SCHABERLE F A, *et al.* Antibacterial Photodynamic Inactivation of Antibiotic-Resistant Bacteria and Biofilms with Nanomolar Photosensitizer Concentrations [J]. *ACS Infectious Diseases*, 2020, 6(6): 1517-1526.DOI:10.1021/acsinfectdis.9b00379.
- [16] ZHUANG J, QI G, FENG Y, *et al.* Thymoquinone as an electron transfer mediator to convert Type II photosensitizers to Type I photosensitizers [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 4943.DOI:10.1038/s41467-024-49311-z.
- [17] XIA F W, GUO B W, ZHAO Y, *et al.* Type I Photosensitizer Targeting Glycans: Overcoming Biofilm Resistance by Inhibiting the Two-Component System, Quorum Sensing, and Multidrug Efflux [J]. *Advanced Materials*, 2023, 35(52): 2309797.DOI:10.1002/adma.202309797.
- [18] WANG J L, PAN X, LI X, *et al.* Photoimmunologic Therapy of Stubborn Biofilm via Inhibiting Bacteria Revival and Preventing Reinfection [J]. *Advanced Materials*, 2025, 37(6): 2411468.DOI:10.1002/adma.202411468.
- [19] WANG J L, XIA F W, WANG Y, *et al.* Molecular Charge and Antibacterial Performance Relationships of Aggregation-Induced Emission Photosensitizers [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, 15(14): 17433-17443.DOI:10.1021/acsaami.2c18835.
- [20] WU M Y, WU Z J, ZOU Q, *et al.* From plasma membrane to mitochondria: Time-dependent photodynamic antibacterial and anticancer therapy with a near-infrared AIE-active photosensitizer [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 454(P2): 140189.DOI:10.1016/j.cej.2022.140189.
- [21] WU M Y, CHEN L, CHEN Q, *et al.* Engineered Phage with Aggregation-Induced Emission Photosensitizer in Cocktail Therapy against Sepsis [J]. *Advanced Materials*, 2023, 35(6): 2208578.DOI:10.1002/adma.202208578.
- [22] WANG J L, CHEN Y, SONG J X, *et al.* Aggregation-Induced Emission Photosensitizer-Armored Magnetic Nanoparticles for Sepsis Treatment: Combating Multidrug-Resistant Bacteria and Alleviating Inflammation [J]. *Advanced Functional Materials*, 2024, 34(10): 2312162.DOI:10.1002/adfm.202312162.
- [23] WU M Y, XU X, HU R, *et al.* A Membrane-Targeted Photosensitizer Prevents Drug Resistance and

- Induces Immune Response in Treating Candidiasis[J]. *Advanced Science*, 2023, 10(35): 2207736.DOI:10.1002/advs.202207736.
- [24] PEREZ-LAGUNA V, GARCIA-LUQUE I, BALLESTA S, *et al.* Photodynamic Therapy Combined with Antibiotics or Antifungals against Microorganisms That Cause Skin and Soft Tissue Infections: A Planktonic and Biofilm Approach to Overcome Resistances [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(7): 603.DOI:10.3390/ph14070603.
- [25] NIEVES I, HALLY C, VIAPPIANI C, *et al.* A porphycene-gentamicin conjugate for enhanced photodynamic inactivation of bacteria[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2020, 97: 103661.DOI:10.1016/j.bioorg.2020.103661.
- [26] HU D, ZOU L, YU W, *et al.* Relief of Biofilm Hypoxia Using an Oxygen Nanocarrier: A New Paradigm for Enhanced Antibiotic Therapy[J]. *Advanced Science*, 2020, 7(12): 2000398.DOI:10.1002/advs.202000398.
- [27] XIU W, WAN L, YANG K, *et al.* Potentiating hypoxic microenvironment for antibiotic activation by photodynamic therapy to combat bacterial biofilm infections[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 1-13. DOI:10.1038/s41467-022-31479-x.
- [28] RONQUI M R, FOGACA DE AGUIAR COLETTI T M S, DE FREITAS L M, *et al.* Synergistic antimicrobial effect of photodynamic therapy and ciprofloxacin[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*, 2016, 158: 122-129.DOI:10.1016/j.jphotobiol.2016.02.036.
- [29] LI X, HUANG W, ZHENG X, *et al.* Synergistic in vitro effects of indocyanine green and ethylenediamine tetraacetate-mediated antimicrobial photodynamic therapy combined with antibiotics for resistant bacterial biofilms in diabetic foot infection[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2019, 25: 300-308.DOI:10.1016/j.pdpdt.2019.01.010.
- [30] WILLIS J A, CHEBURKANOV V, CHEN S, *et al.* Breaking down antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Combining antimicrobial photodynamic and antibiotic treatments [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2022, 119(36): e2208378119.DOI:10.1073/pnas.2208378119.
- [31] DENG Q, SUN P, ZHANG L, *et al.* Porphyrin MOF Dots-Based, Function -Adaptive Nanoplatfor for Enhanced Penetration and Photodynamic Eradication of Bacterial Biofilms[J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29(30): 1903018.DOI:10.1002/adfm.201903018.
- [32] GONG C, GUAN W, LIU X, *et al.* Biomimetic Bacteriophage-Like Particles Formed from Probiotic Extracts and NO Donors for Eradicating Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Advanced Materials*, 2022, 34(45): 2206134.DOI:10.1002/adma.202206134.
- [33] HU X, ZHANG H, WANG Y, *et al.* Synergistic antibacterial strategy based on photodynamic therapy: Progress and perspectives [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 450: 138129.DOI:10.1016/j.cej.2022.138129.
- [34] YAN Z, LIU Z, ZHANG H, *et al.* Current trends in gas-synergized phototherapy for improved antitumor theranostics[J]. *Acta Biomaterialia*, 2024, 174: 1-25. DOI:10.1016/j.actbio.2023.12.012.
- [35] LIU P, WANG Y, LIU Y, *et al.* S-nitrosothiols loaded mini-sized Au@silica nanorod elicits collagen depletion and mitochondrial damage in solid tumor treatment[J]. *Theranostics*, 2020, 10(15): 6774-6789. DOI:10.7150/thno.42661.
- [36] CHEN X, FAN Q, LI K, *et al.* Amphiphilic Janus nanoparticles for nitric oxide synergistic photodynamic eradication of MRSA biofilms [J]. *Biomaterials Science*, 2024, 12(4): 964-977.DOI:10.1039/d3bm01510f.
- [37] ZHAO Z, LI H, TAO X, *et al.* Light-Triggered Nitric Oxide Release by a Photosensitizer to Combat Bacterial Biofilm Infections [J]. *Chemistry-A European Journal*, 2021, 27(17): 5453-5460. DOI:10.1002/chem.202004698.
- [38] ZHENG J, WANG W, GAO X, *et al.* Cascade Catalytically Released Nitric Oxide-Driven Nanomotor with Enhanced Penetration for Antibiofilm [J]. *Small*, 2022, 18(52): 2205252.DOI:10.1002/smll.202205252.
- [39] YAN H, DU J, ZHU S, *et al.* Emerging Delivery Strategies of Carbon Monoxide for Therapeutic Applications: from CO Gas to CO Releasing Nanomaterials[J]. *Small*, 2019, 15(49): e1904382.DOI:10.1002/smll.201904382.
- [40] CHENG J, GAN G, ZHENG S, *et al.* Biofilm heterogeneity-adaptive photoredox catalysis enables red light-triggered nitric oxide release for combating drug-resistant infections[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 7510.DOI:10.1038/s41467-023-43415-8.
- [41] ZHU J, TIAN J, YANG C, *et al.* L-Arg-Rich Amphiphilic Dendritic Peptide as a Versatile NO Donor for NO/Photodynamic Synergistic Treatment of Bacterial Infections and Promoting Wound Healing [J].

- Small*, 2021, 17(32): 2101495. DOI: 10.1002/smll.202101495.
- [42] LIU W, SUN Y, ZHOU B, *et al.* Near-infrared light triggered upconversion nanocomposites with multifunction of enhanced antimicrobial photodynamic therapy and gas therapy for inflammation regulation[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2024, 663: 834-846. DOI:10.1016/j.jcis.2024.02.179.
- [43] ZHOU B, SUN X, DONG B, *et al.* Antibacterial PDT nanoplatform capable of releasing therapeutic gas for synergistic and enhanced treatment against deep infections[J]. *Theranostics*, 2022, 12: 2580-2597. DOI: 10.7150/thno.70277.
- [44] ZHANG Y, YUE T, GU W, *et al.* pH-responsive hierarchical H₂S-releasing nano-disinfectant with deep-penetrating and anti-inflammatory properties for synergistically enhanced eradication of bacterial biofilms and wound infection [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):55. DOI:10.1186/s12951-022-01262-7.
- [45] TIAN J, HUANG B, XIA L, *et al.* A H₂S-Generated Supramolecular Photosensitizer for Enhanced Photodynamic Antibacterial Infection and Relieving Inflammation [J]. *Advanced Science*, 2024, 11(9): 2305183. DOI:10.1002/advs.202305183.
- [46] WANG T Y, ZHU X Y, WU F G. Antibacterial gas therapy: strategies, advances, and prospects[J]. *Bioactive Materials*, 2023, 23(5): 129-155. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.10.008.
- [47] QI M, REN X, LI W, *et al.* NIR responsive nitric oxide nanogenerator for enhanced biofilm eradication and inflammation immunotherapy against periodontal diseases[J]. *Nano Today*, 2022, 43: 101447. DOI: 10.1016/j.nantod.2022.101447.
- [48] CAI X, TIAN J, ZHU J, *et al.* Photodynamic and photothermal co-driven CO-enhanced multi-mode synergistic antibacterial nanoplatform to effectively fight against biofilm infections [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 426: 131919. DOI:10.1016/j.cej.2021.131919.
- [49] ZHANG A, WU H, CHEN X, *et al.* Targeting and arginine-driven synergizing photodynamic therapy with nutritional immunotherapy nanosystems for combating MRSA biofilms[J]. *Science Advances*, 2023, 9(28): eadg9116. DOI:10.1126/sciadv.adg9116.
- [50] ZHANG X, ZHANG G, CHAI M, *et al.* Synergistic antibacterial activity of physical-chemical multi-mechanism by TiO₂ nanorod arrays for safe biofilm eradication on implant[J]. *Bioactive materials*, 2021, 6(1): 12-25. DOI:10.1016/j.bioactmat.2020.07.017.
- [51] WANG W, CHENG X, LIAO J, *et al.* Synergistic photothermal and photodynamic therapy for effective implant-related bacterial infection elimination and bio-film disruption using Cu₉S₈ nanoparticles[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2019, 5(11): 6243-6253. DOI:10.1021/acsbmaterials.9b01280.
- [52] WANG H, GONG S, LI X, *et al.* SDS coated Fe₃O₄@MoS₂ with NIR-enhanced photothermal-photodynamic therapy and antibiotic resistance gene dissemination inhibition functions[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2022, 214: 112457. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112457.
- [53] ALVES F, GOMES GUIMARAES G, Mayumi Inada N, *et al.* Strategies to Improve the Antimicrobial Efficacy of Photodynamic, Sonodynamic, and Sonophotodynamic Therapies[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2021, 53(8): 1113-1121. DOI:10.1002/lsm.23383.
- [54] HU H, ZHAO J, MA K, *et al.* Sonodynamic therapy combined with phototherapy: Novel synergistic strategy with superior efficacy for antitumor and antiinfection therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2023, 359(1): 188-205. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.05.041.
- [55] WANG X, ZHONG X, GONG F, *et al.* Newly developed strategies for improving sonodynamic therapy[J]. *Materials Horizons*, 2020, 7(8): 2028-2046. DOI: 10.1039/d0mh00613k.
- [56] GOBBO DE MELO P B, BESEGATO J F, ABREU BERNARDI A C, *et al.* Can sono-photodynamic therapy enhance the antibacterial effect of curcumin against *Streptococcus mutans* biofilm? [J]. *Laser Physics Letters*, 2021, 18(10): 105601. DOI: 10.1088/1612-202X/ac1742.
- [57] SONGCA S P, ADIJEI Y. Applications of Antimicrobial Photodynamic Therapy against Bacterial Biofilms [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(6): 3209. DOI:10.3390/ijms23063209.
- [58] NIAVARZI S, POURHAJBAGHER M, KHEDMAT S, *et al.* Effect of ultrasonic activation on the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy: Evaluation of penetration depth of photosensitizer and elimination of *Enterococcus faecalis* biofilms[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2019, 27: 362-366. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.06.001.
- [59] ALVES F, PRATAVIEIRA S, INADA N M, *et al.* Effects on Colonization Factors and Mechanisms Involved in Antimicrobial Sonophotodynamic Inactivation Mediated by Curcumin[J]. *Pharmaceutics*, 2023,

- 15(10): 2407.10.3390/pharmaceutics15102407.
- [60] WYSOCKI M, CZARCZYNSKA-GOSLINSKA B, ZIENTAL D, *et al.* Excited State and Reactive Oxygen Species against Cancer and Pathogens: A Review on Sonodynamic and Sono-Photodynamic Therapy[J]. *ChemMedChem*, 2022, 17(13): e202200185.DOI:10.1002/cmdc.202200185.
- [61] POURHAJIBAGHER M, BAHADOR A. Attenuation of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* virulence using curcumin-decorated nanophytosomes-mediated photo-sonoantimicrobial chemotherapy [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 1-14. DOI: 10.1038/s41598-021-85437-6.
- [62] SILVA E CARVALHO I, PRATAVIEIRA S, BAGNATO V S, *et al.* Sonophotodynamic inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm mediated by curcumin [J]. *Biofouling*, 2023, 39(6): 606-616. DOI: 10.1080/08927014.2023.2241385.
- [63] ATMACA G Y, KARANLIK C C, ERDOGMUS A. Measurement of improved singlet oxygen generations of indium chloride phthalocyanines by comparatively sono-photochemical and photochemical studies [J]. *Dyes and Pigments*, 2021, 194: 109630. DOI: 10.1016/j.dyepig.2021.109630.
- [64] PANG X, LI D, ZHU J, *et al.* Beyond Antibiotics: Photo/Sonodynamic Approaches for Bacterial Theranostics [J]. *Nano-micro Letters*, 2020, 12(1): 144. DOI:10.1007/s40820-020-00485-3.
- [65] YEHUDA A, MALACH E, OOFRI V, *et al.* The quorum-sensing peptidic inhibitor rescues host immune system eradication: A novel infectivity mechanism [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2023, 120(35): e2301045120. DOI:10.1073/pnas.2301045120.
- [66] TAN S Y Y, LIU Y, CHUA S L, *et al.* Comparative systems biology analysis to study the mode of action of the isothiocyanate compound iberin on *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(11): 6648-6659. DOI: 10.1128/AAC.02620-13.
- [67] VASHISTHA A, SHARMA N, NANAJI Y, *et al.* Quorum sensing inhibitors as Therapeutics: Bacterial biofilm inhibition [J]. *Bioorganic Chemistry*, 2023, 136(1): 106551. DOI:10.1016/j.bioorg.2023.106551.
- [68] LU L, LI M, YI G, *et al.* Screening strategies for quorum sensing inhibitors in combating bacterial infections [J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2022, 12(1): 1-14. DOI:10.1016/j.jpha.2021.03.009.
- [69] PRATEEKSHA P, SHARMA V, NAGPOORE N, *et al.* Bacteria-Responsive Multidrug Delivery Nano-system for Combating Long-Term Biofilm-Associated Infections [J]. *Advanced Functional Materials*, 2023, 33(28): 2214852. DOI:10.1002/adfm.202214852.
- [70] SUN Y, QIN H, YAN Z, *et al.* Combating Biofilm Associated Infection In Vivo: Integration of Quorum Sensing Inhibition and Photodynamic Treatment based on Multidrug Delivered Hollow Carbon Nitride Sphere [J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29(14): 1808222. DOI:10.1002/adfm.201808222.
- [71] DAHSHAN N A, ABU-DAHAB R, KHALIL E A, *et al.* Bactericidal effect of Iberin combined with photodynamic antimicrobial chemotherapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm cultured on ex vivo wound model [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2023, 44: 103841. DOI:10.1016/j.pdpdt.2023.103841.
- [72] BROWN J L, TOWNSEND E, SHORT R D, *et al.* Assessing the inflammatory response to in vitro polymicrobial wound biofilms in a skin epidermis model [J]. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 2022, 8(1): 19. DOI: 10.1038/s41522-022-00286-z.
- [73] CHEN S H, ZHANG Z S, WEI L, *et al.* Photocatalytic *Staphylococcus aureus* inactivation and biofilm destruction with novel bis-tridentate iridium(III) photocatalyst [J]. *Chinese Chemical Letters*, 2023, 34(11): 191-194. DOI:10.1016/j.ccl.2023.108412.
- [74] XIE T, QI Y, LI Y, *et al.* Ultrasmall Ga-ICG nanoparticles based gallium ion/photodynamic synergistic therapy to eradicate biofilms and against drug-resistant bacterial liver abscess [J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(11): 3812-3823. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.03.032.
- [75] WANG C, LIN Y, HUANG J, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* targeting cascade photodynamic nanoassemblies for efficient antibacterial and anti-inflammatory therapy [J]. *Nano Today*, 2023, 51(1): 101892. DOI: 10.1016/j.nantod.2023.101892.
- [76] LEI X L, CHENG K, LI Y, *et al.* The eradication of biofilm for therapy of bacterial infected chronic wound based on pH-responsive micelle of antimicrobial peptide derived biodegradable microneedle patch [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 462(1): 142222. DOI:10.1016/j.cej.2023.142222.
- [77] YANG Z R, XIONG J, WEI S, *et al.* Metalloprotein-inspired supramolecular photodynamic nanodrugs by multicomponent coordination for deep penetration and enhanced biofilm eradication [J]. *Nano Research*, 2023, 16(5): 7312-7322. DOI:10.1007/s12274-023-5392-9.

- [78] SHIH Y H, YU C C, CHANG K C, *et al.* Synergistic Effect of Combination of a Temoporfin-Based Photodynamic Therapy with Potassium Iodide or Antibacterial Agents on Oral Disease Pathogens In Vitro[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(4): 488. DOI: 10.3390/ph15040488.
- [79] WANG J, GENG T, WANG Y, *et al.* Efficacy of antibacterial agents combined with erbium laser and photodynamic therapy in reducing titanium biofilm vitality: an in vitro study[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 32. DOI: 10.1186/s12903-023-02730-8.
- [80] SUN P, YE L, TAN X, *et al.* Silver Nanoparticle-Assisted Photodynamic Therapy for Biofilm Eradication[J]. *ACS Applied Nano Materials*, 2022, 5(6): 8251-8259. DOI: 10.1021/acsanm.2c01327.
- [81] LIU X, REN Y, FAN D, *et al.* Shining Light on Multidrug-Resistant Bacterial Infections: Rational Design of Multifunctional Organosilver-Based AIEgen Probes as Light-Activated Theranostics for Combating Biofilms and Liver Abscesses [J]. *Advanced Functional Materials*, 2023, 33(45): 2304974. DOI: 10.1002/adfm.202304974.
- [82] LI H, GONG M, XIAO J, *et al.* Photothermally activated multifunctional MoS₂ bactericidal nanoplateform for combined chemo/photothermal/photodynamic triple-mode therapy of bacterial and biofilm infections [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 429: 132600. DOI: 10.1016/j.cej.2021.132600.
- [83] QI F, WANG Z, YANG L, *et al.* A collaborative CeO₂@metal-organic framework nanosystem to endow scaffolds with photodynamic antibacterial effect [J]. *Materials Today Chemistry*, 2023, 27: 101336. DOI: 10.1016/j.mtchem.2022.101336.
- [84] TABASSUM N, KHAN F, KANG M G, *et al.* Inhibition of polymicrobial biofilms of *Candida albicans*-*Staphylococcus aureus*/*Streptococcus mutans* by fucoidan-gold nanoparticles [J]. *Marine Drugs*, 2023, 21(2): 123. DOI: 10.3390/md21020123.
- [85] DAI T, HUANG Y Y, HAMBLIN M R. Photodynamic therapy for localized infections-State of the art [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2009, 6(3-4): 170-188. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2009.10.008.



吴明雨,副教授,博士生导师。四川省“天府青城计划”青年科技人才。致力于生物医学荧光诊疗技术的研发。近五年以通讯作者/第一作者在 *PNAS*, *Adv. Mater.* (4篇), *Angew. Chem.*, *Adv. Funct. Mater.*, *Adv. Sci.* 等期刊发表系列研究论文30余篇。获国家自然科学基金面上和青年科学基金等项目资助,授权或公开发明专利7项。担任国家卓越计划领军期刊 *Chin. Chem. Lett.* 编委和 *Biomater. Transl.* 青年编委。Email: wumy@scu.edu.cn



封顺,教授,博士生导师。主要研究方向为无机物和高分子化合物为基质的新型色谱材料的研发及其在生命分析中的应用。以第一/通讯作者在 *J. Am. Chem. Soc.*, *Anal. Chem.*, *Adv. Funct. Mater.*, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, *Adv. Matter.* 等国内外期刊发表学术论文100余篇,总引用次数3000余次,单篇最高被引近300次。获“2007年度中国百篇最具影响国际学术论文”。授权发明专利5例(美国1例)。主持和参与国家自然科学基金项目7项、国家自然科学基金重大项目1项、中国科学院重大仪器研发项目1项、省部级3项。参与制定省级地方质量标准4项,获得省部级奖励3项。Email: fengshun@swjtu.edu.cn

(责任编辑:陈立)