

光动力疗法治疗原发性肝癌的进展及机制研究

甄秀梅, 黄力毅*

广西医科大学第一附属医院 感染性疾病科, 广西南宁 530021

【摘要】 光动力疗法具有抗癌治疗潜能的替代治疗方法,因其毒性及不良反应小、创伤小、疗效确切、无耐药性,可与多种疗法联合应用等特性,已成为治疗多种癌症的重要方法。原发性肝癌目前主要治疗手段为手术治疗或肝移植,但疗效不令人满意。光动力疗法在肝细胞癌治疗中的效果,及作用机制如何,本文将对此展开阐述。

【关键词】 光动力疗法; 原发性肝癌; 铜半胱胺化合物

Progress and mechanism of photodynamic therapy in the treatment of primary liver cancer

Zhen Xiumei, Huang Liyi*

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China

Corresponding author: Huang Liyi, E-mail: liyi175@163.com

【Abstract】 Photodynamic therapy has the potential of an alternative treatment method for anti-cancer treatment. It can be combined with a variety of therapies and other characteristics because of its low toxicity and adverse reactions, small trauma, definite curative effect, non-drug resistance. So it is an important treatment for a variety of cancers. At present, the main treatments of primary hepatic carcinoma are surgical treatment or liver transplantation, but the effect is not satisfactory. The effect of photodynamic therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma and the mechanism of action will be explained in this article.

【Key words】 Photodynamic therapy; Primary hepatic carcinoma; Copper-cysteamine nanoparticles

原发性肝癌是世界上第五大常见癌症,第三大致命癌症^[1,2],也是慢性肝病最严重的并发症。原发性肝癌的发病率在不同地区有所不同,东亚和非洲地区发病率最高^[3]。中国是原发性肝癌的高发区,约占全球原发性肝癌发病率的55%^[4],PLC的年发病率约为25.7/10万,且发病率呈逐年上升趋势,死亡率占全国恶性肿瘤死亡率的第2名^[5]。原发性肝癌按病理类型可以分为肝细胞型、胆管细胞型和混合型,其中肝细胞癌型占85%~90%。大部分原发性肝癌病程隐匿,诊断困难,病情进展快^[6,7],恶性程度高,待临床发现时多数已是中晚期。并且肝癌治疗方法局限,每种方法的生存率均不高。因此,整体来说原发性肝癌预后不容乐观。

1 原发性肝癌病因及治疗

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染,是进展为原发性肝癌的主要因素。除此之外,实验研究数据分析及流行病学调查发现,

酒精性及非酒精性脂肪肝、性激素紊乱、胆汁淤积、糖尿病、黄曲霉毒素感染、水污染、吸烟、超重、亚硝胺及微量元素等代谢性因素引发的疾病均与原发性肝癌的发生密切相关^[8,9]。这些病因和危险因素综合作用引起肝炎,进而发展成肝硬化,最后进展至肝癌,成为肝病进展三部曲。在美国,最常见的危险因素是嗜酒,其次是肥胖和糖尿病,每年有超过3万人患癌症^[10]。目前原发性肝癌的治疗手段主要为肝移植、手术切除、介入治疗、靶向治疗及免疫治疗。但在提高原发性肝癌患者的生存率方面,这些治疗措施存在一定的局限性。肝癌手术切除术后5年存活率分别为:大肝癌30%~40%、小肝癌50%~60%;射频消融术5年存活率:小肝癌术为30%~40%;肝移植5年存活率为60%~80%,治疗效果并非令人满意^[11]。原发性肝癌治疗面临巨大的挑战,因此能寻找到新的治疗方法提高原发性肝癌的存活率意义重大。

2 原发性肝癌的发病机制

原发性肝癌的发病机制错综复杂,涉及多因素、多步骤。但在形成过程中都遵循着基本特征,即增殖信号的存

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81472002)

*通信作者:黄力毅, E-mail: liyi175@163.com

在、对抗细胞凋亡、逃脱对生长抑制的调控、持久的复制潜力、新生血管的增生和侵袭及转移。目前原发性肝癌的治疗方案也是针对以上特征。①对肝癌细胞的生长和增殖进行抑制:研究表明,中草药姜黄素可以通过下调核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)p65 mRNA 的表达,降低 NF- κ B 活性从而抑制肝癌 HepG2 细胞内的蛋白质及 mRNA 的表达,达到抑制细胞增殖作用。除此之外,还可以通过促进凋亡,降低端粒酶活性,从而抑制增殖^[12]。②促使肝癌细胞凋亡:杜琴等^[13]研究发现,姜黄素可通过影响细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,激活 caspase3,从而引起小鼠肝癌细胞凋亡。Yu 等^[14]研究表明,一些药物可通过调节 Bcl-2 家族,上调 Bax 蛋白,下调 Bcl-2 蛋白来促使人肝癌细胞发生凋亡。Zhou 等^[15]研究也阐述了可以通过对肝癌 HepG2 细胞诱导发生凋亡并激活细胞发生自噬,还可通过自噬抑制剂氯喹来使其凋亡的作用增强。一些文献还报道通过激活 JNK, 抑制 ERK 及 p38 MAPK 信号通路,使 caspase3 及 Bax、p21 蛋白的表达上调,引起人肝癌 Huh7 细胞凋亡。③对肝肿瘤血管生成进行抑制:肿瘤生长和转移的基础就是血管,抑制肿瘤生长首要任务是抑制肿瘤的血管生成,为了抑制血管生成,可以着眼于对血管生成基因的表达进行下调来实现,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[16]。还可以通过降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 的分泌,来抑制肿瘤细胞的侵袭和转移;还可以通过下调多药耐药(multidrug resistance, MDR)基因 1 mRNA 的表达对细胞增殖进行抑制,进而引起细胞凋亡^[17]。有报道姜黄素等中草药抑制人肝癌细胞血管生成是通过调节 VEGF 基因的表达实现^[18]。④减少肝癌细胞多药耐药发生:肿瘤 MDR 是影响化疗效果的重要原因,也是肿瘤治疗中的难题。在这方面,一些光敏剂引起的 PDT 作用对逆转肿瘤 MDR 做出了一定的贡献,如逆转膜转运蛋白,逆转酶系统可以逆转肿瘤 MDR 发生。对 5-FU 的多药耐药的人肝癌 Bel-7402 细胞耐药细胞株可以通过姜黄素下调 MDR1、P-gp 蛋白的表达来逆转^[19]。

3 光动力疗法及抗肿瘤进展

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是涉及多步骤的反应过程,其中包括能被肿瘤组织选择性吸收的光敏剂(photosensitizer, PS),还需要用适当波长的光源照射,该波长要求能触发光化学反应,在氧气存在的情况下,通过产生能量释放(型)和/或电子转移(型),产生具有细胞毒性的 ROS,ROS 是细胞正常代谢的产物,成人每天体内每个细胞有 10 000~200 000 个自由基产生^[20]。ROS 包括氧自由基和单线态氧(singlet oxygen, 1O_2), 1O_2 是大多数 PDT 治疗反应中产生的主要细胞毒性物质,作用效果直接与产生的单线态氧量有关,而单线态氧量又和光敏剂种类、光源强度或波长等特性,以及氧气浓度等相关。PDT 有光敏剂、激发光源及氧气 3 个基本要素。PDT 的另一特性

是不会引起继发性癌症,因为本身不会引起 DNA 损伤,所以可以作为其他抗癌治疗方式失败的补救治疗手段。当受到外界刺激激发时,ROS 与抗氧化系统清除的动态平衡被打破,ROS 浓度升高导致细胞损伤可以通过损伤 DNA、调控不同基因如 caspase、NF- κ B 的表达及影响信号传导引起^[21]。目前光敏剂分为血卟啉、叶绿素及染料三类。早期研发的光敏剂多基于血卟啉生物(hematoporphyrin derivative, HpD)的混合卟啉。目前在 PDT 研究中,光源和光导技术发展很好,但由于有些光敏剂对目标靶向性差,化学纯度不高,半衰期不够短,不能快速从体内代谢而积累使得一些光敏剂在应用上存在一定的局限性,所以光敏剂研发和改进已成为 PDT 领域中最为关键的问题。积极研发具有优良光敏特性的新型光敏材料具有十分重要的意义。由于光敏剂对肿瘤组织具有高选择性,对肿瘤周围正常组织选择性不大,因此对正常组织几乎无伤害。光敏剂具有无毒性、无蓄积毒性、不影响其他抗肿瘤药物的特性,使 PDT 联合其他治疗方案的综合措施得到越来越多的关注和技术上的支持^[22]。

30 年前,PDT 已经在中国开始了临床研究和应用。起初,PDT 多用于治疗一些浅表器官的疾病和肿瘤,20 年来由于不同光敏剂的研发应用,使得 PDT 治疗肿瘤的范围扩大,目前在很多国家已广泛应用于多种细胞来源的肿瘤治疗及癌前病变。皮肤癌以往的治疗手段是手术和放射治疗(简称放疗),对局部皮肤造成损伤引起瘢痕或者局部组织失去功能,光动力疗法作为替代疗法简单操作易行,减少复发^[23]。

PDT 已被应用于喉癌、口腔癌、口咽癌、食管癌、膀胱癌等的治疗,数据显示癌症患者生存质量高^[24],复发率低^[25]。在肺癌治疗方面,PDT 对于病变范围小,支气管镜能达到的部位肿瘤疗效高,而对于直径大,已扩散到支气管镜无法探及的范围时缓解率有所下降,可能与光源的穿透性低及氧气供给不足有关^[26,27]。在乳腺癌治疗方面,PDT 被首次应用于乳腺癌胸部复发患者的皮肤转移瘤的治疗^[28,29]。PDT 应用在肝癌中的临床研究很少,主要因为肝脏组织的本身特性如部位深,密度大,找不到可以到达的适合光敏剂及光源;其次是肝脏肿瘤血管分支少且紊乱,氧分子含量较低,可能影响 PDT 效果。现今主要治疗肝癌的方法依旧是手术、移植及放化疗等。但是由于 PDT 具有对肿瘤组织的高选择性、高特异性,以及对正常组织毒性低的优点而受到广泛关注和青睐。现已成为临床上获得批准的公认的治疗肿瘤新技术之一。相信随着光敏剂的研发和技术改进,PDT 在肝癌治疗上亦会有更好的发展空间。

4 PDT、p53 与细胞凋亡

PDT 抗肿瘤作用主要通过以下三方面发挥作用:①直接攻击肿瘤细胞,引起细胞凋亡或坏死;②肿瘤血管系统直接受损害,引起缺血缺氧;③启动抗肿瘤免疫,导致肿瘤被破坏^[30-32]。对于 PDT 作用于癌症治疗的机制研究上,主

要着重于细胞凋亡。细胞凋亡是一种严格受控的并且被深入研究的细胞死亡模式,对于细胞生物的正常生长发育,抗击癌症,维护细胞内环境起到至关重要的作用。细胞凋亡可以通过受体信号激活,也可以通过线粒体激活,即细胞凋亡的2条通路即内源性凋亡通路和外源性凋亡通路,半胱天冬酶活化是细胞凋亡的扳机点。此酶是细胞凋亡的执行因子,它是一类具有天冬氨酸盐特异性基于半胱氨酸的蛋白酶。凋亡外源性通路可通过死亡受体被配体激活后而引发。配体通过受体寡聚化来启动信号转导,导致caspase级联反应的激活。召集启动型caspase-8,激活及诱发凋亡;它既可以剪切和激活caspase-3,也可以剪切促凋亡蛋白Bid。Bid被剪切后进入到线粒体可以发生转位,引起细胞色素C(cytochrome, C_{yc})释放,进一步激活caspase-9和caspase-3等酶类^[33]。PDT主要通过内源性通路激活引发细胞凋亡而发挥作用,其中线粒体起主导作用。Bcl-2家族蛋白通过调控线粒体外膜透化,线粒体跨膜电位的耗散,使C_{yc}从膜间隙释放到细胞内,进而激活胞质中的caspase类,最后引起caspase级联反应。caspase-2、caspase-8、caspase-9、caspase-10以及caspase-12等与上游促凋亡信号结合紧密,被称为“启动型caspase”^[34]。启动型caspase对下游效应因子或者caspase-3、caspase-6等“执行型”通过剪切和激活,导致细胞死亡的蛋白质发生改变。促凋亡的Bax和Bak在线粒体上寡聚,进而改变膜通透性并释放C_{yc}到胞浆中。抗凋亡的Bcl-xL与膜结合的Bax竞争结合,引起线粒体膜去除过程。Bcl-2家族蛋白通过磷酸化来调控其活性。进而引起DNA修复,细胞存活通路被激活^[35]。caspase可以受到凋亡抑制因子(inhibitor of apoptosis, IAP)蛋白(如c-IAP1/2、survivin)的抑制。这些蛋白通过直接结合或者作为泛素连接酶,靶定caspase,通过泛素化降解,来限制caspase活性,从而影响细胞凋亡^[36]。在肿瘤发展过程中细胞凋亡发挥着至关重要的作用,不管是外在的还是内在的线粒体受体介导的通路。在细胞凋亡的启动和执行阶段,caspase-3、caspase-6、caspase-9作为下游的效应子发挥重要作用^[36]。

p53诱导细胞凋亡有2条途径:一条是通过激活一些重要的凋亡因子影响线粒体介导的凋亡信号通路;另一条是通过和Bcl-2蛋白家族相互作用进而影响线粒体膜的生理学改变。细胞一旦出现氧化应激,就会使p53大量表达,进而启动细胞凋亡。但是,p53是通过哪些作用因素或途径诱导细胞凋亡的,目前尚不完全清楚。有些研究发现,p53在凋亡因子刺激下可能发生转位到线粒体而发挥作用。作为能量生产场所的线粒体,也是自由基、ROS产生的主要部位,同时也是ROS攻击的主要靶点。p53、线粒体及细胞凋亡三者之间关系如何,至今仍然是个谜。在抗肿瘤方面,一些中药通过p53通路抑制肿瘤发展取得了效果,中药厚朴酚通过上调p53及p21水平,可以抑制胆囊癌细胞停滞而发生细胞凋亡^[37]。中草药川芎嗪通过上调p53和下调Bax/Bcl-2比例,激活caspase酶使人肝癌HepG2

细胞周期阻滞引起线粒体途径凋亡,表明川芎嗪的抗癌作用可能是通过激活p53信号通路来实现的^[38]。也有研究发现,大黄素是通过激发ROS的增加,触发p53介导的线粒体凋亡途径,对人结肠癌HCT116细胞诱发凋亡^[39]。

PDT引起凋亡的具体机制还不清楚,但因其毒性及不良反应小、创伤小、疗效确切、无耐药性,可与多种疗法联合应用等特性成为具有抗癌治疗潜能的替代方法,此方法受到越来越多的关注并且被应用的频率越来越高。有报道,在治疗癌症或癌前病变方面,PDT是一种与外科治疗或放疗效果相当的经济又高效的手段。目前报道线粒体是凋亡发生的主要场所,而许多光敏剂都定位在线粒体^[40]。报道称光敏剂发生PDT产生的ROS能够抑制线粒体ATP的产生。还可以阻碍呼吸链中、等复合物的产生。当线粒体损伤后,Bcl-2家族基因迅速被激活,发生细胞凋亡和自噬作用^[41]。有报道,PDT介导后通过监测Bax蛋白的动态分布情况来定位发生部位进而判断凋亡是否启动^[42]。凋亡启动后,在光敏剂发生的光反应中可以观察到细胞色素C释放,导致细胞蛋白结构、信号的转导或转录功能发生不可逆性的障碍^[43]。PDT治疗的应用可能对细胞内DNA有损害作用,包括细胞凋亡或坏死。

5 新型纳米材料Cu-Cy NPs的研究进展

光敏剂是决定PDT是否起作用的决定性因素,由于光敏反应的千差万别,特定的分子机制可能在特定的光敏剂及光源等剂量组合下适用,因此不是所有的细胞种类都能发生PDT效应,而且一种光敏剂作用于不同的细胞也会产生不同的效果甚至无效。新的光敏剂的发现及研发直接影响PDT应用于肿瘤治疗的前景,尤其是深部肿瘤。近年来,纳米材料作为新型光敏剂备受关注,与传统光敏剂相比,其优势在于具有高负载能力,可以作为药物的运输媒介;水溶性和生物相容性高等特性。纳米材料被广泛应用于光敏剂的研发中^[44-47],有报道新型纳米材料铜半胱胺化合物(copper-cysteamine nanoparticles, Cu-Cy NPs),本身具有低毒、易合成、性价比高、发光性强、颗粒小、水溶性和吸收性良好等特性外,还具有很强的发光性能,可以通过紫外线、X线、微波激发或者超声产生释放ROS^[6,48-50]。因此,纳米材料作为一种新型光敏剂,Cu-Cy NPs具有抗感染和抗肿瘤治疗的潜在应用。

文献报道Cu-Cy NPs在抗肿瘤实验研究中已取得一定进展^[51],在结直肠癌^[52]、骨肉瘤^[50]、胸腺癌^[49]等肿瘤细胞上表现出明显的抗肿瘤效果。尤其在肝癌治疗上可以通过产生单线态氧诱导细胞凋亡作用直接对肿瘤进行杀伤取得了突破性的进展^[53]。Cu-Cy NPs的临床应用研究仍然处于早期阶段,并且在PDT介导的抗肿瘤治疗方面也提倡与其他多种抗肿瘤方法联合应用以达到更佳的治疗目的,进而减少或避免抗肿瘤多药耐药的发生。例如,在和化疗^[54,55]、放疗^[56]、手术^[57]、基因治疗^[58]和免疫治疗^[59]等方法或者其他药物联合应用的实验研究及疗效方面,更加值

得关注。

碘化钾(potassium iodide, KI)经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准并可以作为避免碘缺乏的健康补充剂, KI是由76%的卤素碘和23%的碱金属钾制成的无毒副作用的化合物。KI在光动力治疗方面,可以通过促进光敏剂释放更多的ROS来增强光敏剂的光动力抗感染能力^[60]。大量文献报道KI可以增强一些纳米材料的抗感染能力,如亚甲蓝^[61]、新亚甲蓝^[62]、阴离子卟啉类(TPPS4)^[63]、阳离子富勒烯等^[64]。一些研究还报道抗菌药物的光动力失活可以通过添加无毒的KI来增强亚甲蓝介导的抗尿路感染能力^[61];阴离子卟啉类光敏剂(TPPS4)在根除耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌和真菌酵母白念珠菌方面有效的同时如果添加KI后, TPPS4对大肠埃希菌也具有很高的抗菌活性^[63]。亚甲蓝可以通过加用KI来增强PDT的抗真菌感染能力,此方法可能是对治疗口腔念珠菌病具有很好疗效的新方法^[62]。光敏剂通过加用KI增强PDT的抗感染能力主要机制是将光敏剂产生的单线态氧作用于碘阴离子上形成过氧碘,过氧碘分解成自由基,最后形成过氧化氢和分子碘^[65]。综上所述, KI联合光敏剂提高抗感染的能力,为解决临床上抗生素滥用引起的多重耐药的治疗开辟了新方法。既然在抗菌方面疗效确切,是否能找到合适的光敏材料与KI联合来增强抗肿瘤作用,为抗肿瘤治疗的多药耐药问题提供新思路。

6 结语与展望

在抗肿瘤治疗研究方面,越来越提倡PTD与多种其他抗肿瘤治疗方法联合应用达到更佳的治疗效果及减少多药耐药的发生。Cu-Cy NPs是一种新研发的新型纳米材料,已经通过多种光源介导PDT效应作用于各种肿瘤细胞效果得到认可, KI这种无毒的化学物在光动力抗微生物治疗方面被验证可以与多种光敏剂联合应用提高抗感染的疗效。基于以上研究基础,从PDT在细菌治疗方面的原理为基础,探索Cu-Cy NPs在抗菌治疗方面效果及机制;在已知其他光敏剂可以联合KI增强抗菌效果的基础上,进一步探究KI是否增强Cu-Cy NPs的抗菌作用。在已知Cu-Cy NPs本身具有PDT抗肿瘤作用基础上,进一步研究KI是否也能增强此种光敏剂的抗肿瘤效果。为临床上细菌多重耐药及肿瘤多药耐药的发生寻找新的解决方法,具有创新性和无限的科研发展空间,同时为规避肿瘤手术治疗风险及提高治愈率做出重大贡献具有深远意义。

参考文献

[1] PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer Clin, 2005, 55(2): 74-108.
 [2] RAOUL JL. Natural history of hepatocellular carcinoma and current treatment options [J]. Semin Nucl Med, 2008, 38(2): S13-8.
 [3] PISANI P, BRAY F, PARKIN DM. Estimates of the world-wide

prevalence of cancer for 25 sites in the adult population [J]. Int Cancer, 2002, 97(1):72-81.
 [4] RAZA SA, CLIFFORD GM, FRANCESCHI S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review [J]. Br Cancer, 2007, 96(7):1127-1134.
 [5] CAO W, LI J, HU C, et al. Symptom clusters and symptom interference of HCC patients undergoing TACE: a cross-sectional study in China [J]. Support Care Cancer, 2013, 21(2): 475-483.
 [6] MA L, CHUA MS, ANDRISANI O, et al. Epigenetics in hepatocellular carcinoma: an update and future therapy perspectives [J]. World Gastroenterol, 2014, 20(2):333-345.
 [7] RUAN J, ZHENG H, RONG X, et al. Over-expression of cathepsin B in hepatocellular carcinomas predicts poor prognosis of HCC patients [J]. Mol Cancer, 2016, 15:17.
 [8] FORNER A, LLOVET JM, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379(9822):1245-1255.
 [9] YANG Y, WEN F, LI J, et al. A high baseline HBV load and antiviral therapy affect the survival of patients with advanced HBV-related HCC treated with sorafenib [J]. Liver Int, 2015, 35(9):2147-2154.
 [10] BORENA W, STROHMAIER S, LUKANOVA A, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults [J]. Int Cancer, 2012, 131(1):193-200.
 [11] LIU HC, SHAN EB, ZHOU L, et al. Combination of percutaneous radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: observation of clinical effects [J]. Chin Cancer Res, 2014, 26(4):471-477.
 [12] CUI SX, QU XJ, XIE YY, et al. Curcumin inhibits telomerase activity in human cancer cell lines [J]. Int Mol Med, 2006, 18(2): 227-231.
 [13] 杜琴, 邓珊, 沈克平, 等. 姜黄素对 Hepa1-6 肝癌细胞凋亡及 ROS 影响 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6):28-31.
 [14] YU J, ZHOU XM, HE XS, et al. Curcumin induces apoptosis involving bax/bcl-2 in human hepatoma SMMC-7721 cells [J]. Asian Pac Cancer Prev, 2011, 12(8):1925-1929.
 [15] ZHOU T, YE L, BAI Y, et al. Autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma induced by EF25-(GSH)2: a novel curcumin analog [J]. PLoS One, 2014, 9(9):e107876.
 [16] CHEN LX, HE YJ, ZHAO SZ, et al. Inhibition of tumor growth and vasculogenic mimicry by curcumin through down-regulation of the EphA2/PI3K/MMP pathway in a murine choroidal melanoma model [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(2):229-235.
 [17] LIN LI, KE YF, KO YC, et al. Curcumin inhibits SK-Hep-1 hepatocellular carcinoma cell invasion in vitro and suppresses matrix metalloproteinase-9 secretion [J]. Oncology, 1998, 55(4):349-353.
 [18] 孙军, 王贺玲, 李岩. 姜黄素对人肝癌细胞中血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中华消化杂志, 2006, 26(12): 843-844.

- [19] 曹仕琼, 李萍, 尹太勇, 等. 姜黄素对人肝癌耐药细胞株 Bel7402/5-FU 多药耐药性的逆转作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(2):135-139.
- [20] VALKO M, IZAKOVIC M, MAZUR M, et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence [J]. Mol Cell Biochem, 2004, 266(1-2):37-56.
- [21] MATÉS JM, SÁNCHEZ-JIMÉNEZ FM. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy [J]. Int Biochem Cell Biol, 2000, 32(2):157-170.
- [22] KOTULSKA M, KULBACKA J, SACZKO J. Advances in photodynamic therapy assisted by electroporation [J]. Curr Drug Metab, 2013, 14(3):309-318.
- [23] GULENG GE, HELSING P. Photodynamic therapy for basal cell carcinomas in organ-transplant recipients [J]. Clin Exp Dermatol, 2012, 37(4):367-369.
- [24] HOPPER C, KÜBLER A, LEWIS H, et al. mTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma [J]. Int Cancer, 2004, 111(1):138-146.
- [25] BIEL MA. Photodynamic therapy treatment of early oral and laryngeal cancers [J]. Photochem Photobiol, 2007, 83(5):1063-1068.
- [26] MAZIAK DE, MARKMAN BR, MACKAY JA, et al. Photodynamic therapy in nonsmall cell lung cancer: a systematic review [J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77(4):1484-1491.
- [27] KATO H, USUDA J, OKUNAKA T, et al. Basic and clinical research on photodynamic therapy at Tokyo Medical University Hospital [J]. Lasers Surg Med, 2006, 38(5):371-375.
- [28] SHISHKOVA N, KUZNETSOVA O, BEREZOV T. Photodynamic therapy for gynecological diseases and breast cancer [J]. Cancer Biol Med, 2012, 9(1):9-17.
- [29] TABER SW, FINGAR VH, COOTS CT, et al. Photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 (Npe6) for the treatment of cutaneous disease: a Phase I clinical study [J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(11):2741-2746.
- [30] AGOSTINIS P, BERG K, CENGEL KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update [J]. CA Cancer Clin, 2011, 61(4):250-281.
- [31] YOO JO, HA KS. New insights into the mechanisms for photodynamic therapy-induced cancer cell death [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2012, 295:139-174.
- [32] ALLISON RR, MOGHISSI K. Oncologic photodynamic therapy: clinical strategies that modulate mechanisms of action [J]. Photo diagnosis Photodyn Ther, 2013, 10(4):331-341.
- [33] PORTT L, NORMAN G, CLAPP C, et al. Anti-apoptosis and cell survival: a review [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(1):238-259.
- [34] HASSAN M, WATARI H, ABUALMAATY A, et al. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:150845.
- [35] PEÑA-BLANCO A, GARCÍA-SÁEZ AJ. Bax, back and beyond-mitochondrial performance in apoptosis [J]. FEBS, 2018, 285(3):416-431.
- [36] JULIEN O, WELLS JA. Caspases and their substrates [J]. Cell Death Differ, 2017, 24(8):1380-1389.
- [37] LI M, ZHANG F, WANG X, et al. Magnolol inhibits growth of gallbladder cancer cells through the p53 pathway [J]. Cancer Sci, 2015, 106(10):1341-1350.
- [38] BI L, YAN X, CHEN W, et al. Antihepatocellular carcinoma potential of tetramethylpyrazine induces cell cycle modulation and mitochondrial-dependent apoptosis: regulation of p53 signaling pathway in HepG2 cells in vitro [J]. Integr Cancer Ther, 2016, 15(2):226-236.
- [39] XIE MJ, MA YH, MIAO L, et al. Emodin-provoked oxidative stress induces apoptosis in human colon cancer HCT116 cells through a p53-mitochondrial apoptotic pathway [J]. Asian Pac Cancer Prev, 2014, 15(13):5201-5205.
- [40] KESSEL D, LUGUYA R, VICENTE MG. Localization and photodynamic efficacy of two cationic porphyrins varying in charge distributions [J]. Photochem Photobiol, 2003, 78(5):431-435.
- [41] 丁新民, 刘凡光, 徐勤枝, 等. 钙在血卟啉单甲醚-光动力学疗法处理后 HeLa 细胞中的变化及作用 [J]. 中国激光医学杂志, 2004, 13(2):81-85.
- [42] 万清玲, 吴云霞, 邢达. 单细胞实时监测 Photofrin-PDT 作用下 Bax 蛋白的动态分布 [J]. 激光生物学报, 2007, 16(2):143-147.
- [43] LAI JC, LO PC, NG DK, et al. BAM-SiPc, a novel agent for photodynamic therapy, induces apoptosis in human hepatocarcinoma HepG2 cells by a direct mitochondrial action [J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5(4):413-418.
- [44] COULEAUD P, MOROSINI V, FROCHOT C, et al. Silica-based nanoparticles for photodynamic therapy applications [J]. Nanoscale, 2010, 2(7):1083-1095.
- [45] BECHET D, COULEAUD P, FROCHOT C, et al. Nanoparticles as vehicles for delivery of photodynamic therapy agents [J]. Trends Biotechnol, 2008, 26(11):612-621.
- [46] HU J, TANG Y, ELMENOUFY AH, et al. Nanocomposite-Based Photodynamic Therapy Strategies for Deep Tumor Treatment [J]. Small, 2015, 11(44):5860-5887.
- [47] LUCKY SS, SOO KC, ZHANG Y. Nanoparticles in photodynamic therapy [J]. Chem Rev, 2015, 115(4):1990-2042.
- [48] MA L, CHEN W, SCHATTE G. A new Cu-cysteamine complex: structure and optical properties [J]. Materials Chemistry, C materials for optical and electronic devices, 2014, 2(21):4239-4246.
- [49] MA L, ZOU X, CHEN W. A new X-ray activated nanoparticle photosensitizer for cancer treatment [J]. Biomed Nanotechnol, 2014, 10(8):1501-1508.
- [50] YAO M, MA L, LI L, et al. A new modality for cancer treatment-nanoparticle mediated microwave induced photodynamic therapy [J]. Biomed Nanotechnol, 2016, 12(10):1835-1851.
- [51] ZHEN X, CHUDAL L, PANDEY NK, et al. A powerful

- combination of copper-cysteamine nanoparticles with potassium iodide for bacterial destruction [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 10:110659.
- [52] LIU Z, XIONG L, OUYANG G, et al. Investigation of Copper cysteamine nanoparticles as a new type of radiosensitizers for colorectal carcinoma treatment [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1):9290.
- [53] HUANG X, WAN F, MA L, et al. Investigation of copper -cysteamine nanoparticles as a new photosensitizer for anti -hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019,20(6): 812-825.
- [54] RIZVI I, CELLI JP, EVANS CL, et al. Synergistic enhancement of carboplatin efficacy with photodynamic therapy in a three -dimensional model for micrometastatic ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(22):9319-9328.
- [55] WEI XQ, MA HQ, LIU AH, et al. Synergistic anticancer activity of 5 -aminolevulinic acid photodynamic therapy in combination with low -dose cisplatin on HeLa cells [J]. *Asian Pac Cancer Prev*, 2013, 14(5):3023-3028.
- [56] NAKANO A, WATANABE D, AKITA Y, et al. Treatment efficiency of combining photodynamic therapy and ionizing radiation for Bowen's disease [J]. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(4):475-478.
- [57] TORRES T, FERNANDES I, COSTA V, et al. Photodynamic therapy as adjunctive therapy for morpheaform basal cell carcinoma [J]. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2011, 20(1):23-25.
- [58] BAI D, XIA X, YOW CM, et al. Hypocrellin B -encapsulated nanoparticle -mediated rev -caspase -3 gene transfection and photodynamic therapy on tumor cells [J]. *Eur Pharmacol*, 2011,650 (2-3): 496-500.
- [59] KWITNIEWSKI M, JUZENIENE A, GLOSNIČKA R, et al. Immunotherapy: a way to improve the therapeutic outcome of photodynamic therapy? [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2008,7 (9):1011-1017.
- [60] ST DENIS TG, VECCHIO D, ZADLO A, et al. Thiocyanate potentiates antimicrobial photodynamic therapy: in situ generation of the sulfur trioxide radical anion by singlet oxygen [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65:800-810.
- [61] HUANG YY, WINTNER A, SEED PC, et al. Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue and potassium iodide to treat urinary tract infection in a female rat model [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):7257.
- [62] FREIRE F, FERRARESI C, JORGE AO, et al. Photodynamic therapy of oral *Candida* infection in a mouse model [J]. *Photochem Photobiol B*, 2016, 159:161-168.
- [63] HUANG L, EL-HUSSEIN A, XUAN W, et al. Potentiation by potassium iodide reveals that the anionic porphyrin TPPS4 is a surprisingly effective photosensitizer for antimicrobial photodynamic inactivation [J]. *Photochem Photobiol B*, 2018,178: 277-286.
- [64] ZHANG Y, DAI T, WANG M, et al. Potentiation of antimicrobial photodynamic inactivation mediated by a cationic fullerene by added iodide: in vitro and in vivo studies [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2015,10(4):603-614.
- [65] WEN X, ZHANG X, SZEWCZYK G, et al. Potassium iodide potentiates antimicrobial photodynamic inactivation mediated by rose bengal in in vitro and in vivo studies [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(7): e00467-17.