

金丝桃素介导的光动力学疗法在肿瘤治疗中的应用研究

邵文丽, 姚佳, 张雪青, 邱士真, 赵铁军*, 徐玲玲*

(浙江师范大学化学与生命科学学院, 浙江省野生动物生物技术与保护利用重点实验室, 浙江金华 321004)

摘要 主要介绍了金丝桃素的理化性质、光敏活性和药理活性, 详细阐述了金丝桃素作为一种新型光敏剂在肿瘤治疗中的应用, 重点介绍了金丝桃素抑制肿瘤细胞生长的各种抗肿瘤机制, 为肿瘤的临床治疗提供理论依据。

关键词 金丝桃素; 光动力学疗法; 细胞凋亡; 肿瘤治疗

中图分类号 R285 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2016)31-0122-03

Application Research of Photodynamic Therapy Mediated by Hypericin for the Treatment of Tumor

SHAO Wen-li, YAO Jia, ZHANG Xue-qing, ZHAO Tie-jun*, XU Ling-ling* et al (Zhejiang Wild Animal Biotechnology and Key Laboratory of Protection and Utilization, Zhejiang Normal University, College of Chemistry and Life Science, Jinhua, Zhejiang 321004)

Abstract The physicochemical property, photosensitive property, pharmacological activity of hypericin(HY) were introduced, the application of hypericin as a new photosensitizer in tumor therapy was described in detail, the anti-tumor mechanism of hypericin in inhibiting tumor cell growth was introduced, which provide a theoretical basis for clinical treatment of tumor.

Key words Hypericin; Photodynamic therapy (PDT); Cell apoptosis; Tumor therapy

近年来, 光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)已成为世界肿瘤防治科学中最活跃的研究领域之一。1994年, 光动力治疗用药新光敏素II在加拿大被批准上市, 标志着PDT正式成为手术、放疗、化疗之后的第4种成熟的肿瘤治疗方法。光动力学疗法也称光化学疗法, 是一种依赖于氧气的光敏作用物理疗法。肿瘤光动力学疗法主要利用正常细胞与肿瘤细胞或组织对光敏剂的亲和力不同, 光敏剂更多地累积于肿瘤细胞或组织, 通过直接作用肿瘤细胞(引发细胞凋亡或坏死)、肿瘤血管损伤、局部炎症或免疫反应的方式特异地杀伤肿瘤^[1-2], 达到治疗的效果。光敏剂在光化学反应中指能把光能转移到一些对可见光不敏感的反应物上以提高或扩大其感光性能的物质。PDT作为一种对机体整体侵袭微弱、破坏病变局部组织的非产热性治疗方法, 在肿瘤的诊断治疗中, 具有创伤小、毒性低、特异选择高、能消除癌病灶、恶性并发症少、保护正常器官不受损伤等优势。目前, PDT已被证实是在技术上可行的肿瘤诊断与治疗的新方法, 尤其是对一些失去手术机会或难治性的肿瘤, 均具有良好疗效。金丝桃素(hypericin, HY)作为光动力学疗法的新型天然光敏剂, 在许多体内外的试验中均表现出良好的光动力学活性和独特的肿瘤组织亲和性, 因此在光敏活性、吸收光谱和组织选择性方面较传统光敏剂如血卟啉等有很大的改进, 对肿瘤更有选择性, 而对健康组织损伤变小。笔者主要介绍了金丝桃素的理化性质、光敏活性和药理活性, 以及其在肿瘤治疗中的应用, 并重点阐述了金丝桃素的抗肿瘤机制。

1 金丝桃素

1.1 理化性质 金丝桃素(结构式见图1)是从天然中草药贯叶金丝桃(*Hypericum perforatum* L. 国外名为 St. John's Wort)中提取的最具有活性的物质^[3]。金丝桃主要分布于我国西北、西南各省区市以及浙江、福建等省, 在我国资源丰富、产量大。金丝桃素首次由Dietrich于1891年分离得到, 并在20a后被命名为“hypericin”, 属于多羟基萘苯二萘酮类化合物, 呈蓝黑色针形晶体, 熔点>320℃, 见光易分解, 需干燥避光保存, 易溶于吡啶、有机胺类以及碱性水溶液, 溶解后呈红色并带有红色荧光, 在590nm附近有最大吸收峰。

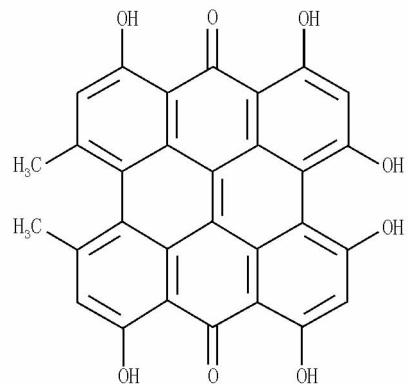


图1 金丝桃素的化学分子结构式

Fig.1 Chemical molecular structure of hypericin

1.2 光敏活性 金丝桃素有2个最大的光吸收峰(590和550nm), 它们分别对应黄色可见光和绿色可见光。为了取得良好的治疗效果, 在PDT过程操作中, 一般选用接近金丝桃素最大吸收峰, 同时又对组织具有一定穿透能力的黄光进行照射。金丝桃素是目前证实最有效的天然光敏剂药物之一, 在吸收光谱范围, 光敏活性效果以及作用组织细胞选择特异性方面较血卟啉有很大改进, 表现出作用波长范围较大, 因此增加了进入组织的深度; 另外, 金丝桃素光敏活化期短, 且能产生更多的毒性单线态氧, 对肿瘤组织更有选择性,

基金项目 浙江省公益性技术应用研究计划项目(2015C33149); 浙江省“重中之重”学科“生物学”2014年度开放基金项目(KFJJ2014003); 2015年浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划项目(2015R404011)。

作者简介 邵文丽(1993-), 女, 浙江乐清人, 从事分子细胞生物学研究。*通讯作者, 赵铁军, 教授, 博士, 硕士生导师, 从事分子细胞生物学研究; 徐玲玲, 实验师, 硕士, 从事细胞生物学研究。

收稿日期 2016-09-21

更加符合理想光敏剂的特点。试验证明,金丝桃素作用靶细胞光毒性强,暗毒性低^[4],在多种肿瘤的治疗中均表现出比较好的光化学活性。光活化的金丝桃素能够对蛋白激酶 C、酪氨酸激酶以及其他生长因子刺激蛋白激酶的活性起到一定的阻止作用^[5-6];诱导细胞膜过氧化反应作用^[7-9];损伤线粒体功能^[10-11]等多种光动力活性。金丝桃素的光动力活性依赖于细胞组织中的氧,据文献报道,在低氧下金丝桃素表现出极低甚至没有光毒性^[12]。

1.3 药理活性 传统中医观点认为,贯叶连翘植物具有明目清心、解毒消炎、缓解疲乏、调经活血的功效^[13],现代药理学研究证实金丝桃素具有收缩血管、调节血压、促进肠胃蠕动、抗病毒、抗抑郁、抑制肿瘤等作用^[14-15]。

1.3.1 抗病毒作用。近年研究发现,金丝桃素对多种病毒如艾滋病病毒(HIV)、流感病毒、口炎病毒、肝炎病毒、牛痘天花病毒、疱疹病毒等逆转录病毒和包膜病毒具有较强的抑制作用^[16-17]。目前,国内外已完成了金丝桃素治疗艾滋病患者的医学临床试验^[18-19]。此外,研究证实金丝桃素对高危险性禽流感病毒、口蹄疫病毒也有较优的抑制疗效。

1.3.2 抗抑郁作用。早在 20 世纪 90 年代,国外医学领域已将贯叶金丝桃作为抗抑郁的处方药物^[20-21]。试验表明,在对非重度的抑郁症患者的治疗上,金丝桃素的疗效明显优于安慰剂和三环类标准类治疗药物,并表现出副作用小、安全有效的优势^[22]。

1.3.3 其他作用。金丝桃素具有抗肿瘤、消炎止痛、抑菌、延缓衰老等生物学作用。研究表明,金丝桃素对一些常见细菌如葡萄球菌、破伤风杆菌和大肠杆菌等具有抑制效果,可用于家养禽类的痢疾、葡萄球菌病、大肠杆菌病等的防御与治疗。

2 金丝桃素在肿瘤治疗中的应用

肿瘤光动力学疗法主要利用正常细胞与肿瘤细胞或组织对光敏剂的亲和力不同,光敏剂更多地累积于肿瘤细胞或组织,从而特异地杀伤肿瘤细胞,达到治疗的效果。目前 PDT 在一些恶性肿瘤的治疗中已取得显著的成就^[23]。据文献报道,在对一些已经没有手术机会或难治愈的癌症,如皮肤癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、胰腺癌、肝癌、大肠癌以及肺癌等多种肿瘤的治疗过程中,PDT 治疗取得较好的效果^[24-26]。Kleemann 等^[27]研究发现,金丝桃素介导的光动力学疗法能有效地通过磷脂酰丝氨酸的外化、细胞固缩、细胞膜完整性的损失等具体机制杀死染色和未染色的黑色素瘤细胞。此外,此种治疗方法还在不涉及凋亡诱导因子的情况下,导致了外在的和内在的 caspase 依赖性凋亡模式的细胞死亡。在 Šemeláková 等^[28]关于 HT-29 结肠细胞腺癌的研究中,通过 MTT 试验发现,虽然 5 μmol/L 的单一金丝桃素不能诱导 HT-29 或 HCT-116 细胞的凋亡,但当 HP 与 PDT 疗法结合应用时,结肠癌细胞凋亡数量显著增加;形态学发现 5 μmol/L HP 刺激了 PDT 法对 HT-29 细胞凋亡的促进,免疫印迹分析证明金丝桃素介导的细胞凋亡与 caspase3 蛋白的激活有关;表明 HY-PDT 法治疗 HT-29 结肠细胞腺癌是积极有效

的。Barathan 等^[29]研究表明,金丝桃素能通过促进人类肝癌细胞肝癌细胞系(HepG2)细胞中 ROS 和 Th1/Th2/Th17 细胞因子的分泌来诱导肿瘤细胞凋亡;在 HY-PDT 处理组细胞中,IL-6 水平明显增高;实时定量 PCR 试验发现 HY-PDT 法治疗的肝癌细胞中,凋亡基因如 *BID*、*CYT-C*、*CASP3*、*CASP6*、*CASP7*、*CASP8*、*CASP9* 等的表达显著高于对照组,说明 HY-PDT 疗法是通过 IL-6 的上调引起慢性炎症反应,从而改变肿瘤生长微环境抑制肿瘤生长,还可通过依赖型 caspase 凋亡途径诱导细胞凋亡,表明 HY-PDT 疗法为原发性肝癌的治疗提供了线索。Rook 等^[30]对金丝桃素治疗银屑病和 CTCL 的有效性、安全性、耐受性进行了 II 期临床试验,结果表明金丝桃素在治疗银屑病和 CTCL 方面具有安全、耐受性良好、副作用小等优点。研究发现,金丝桃素与染料木黄酮联用时(染料木黄酮可以抑制 Bcl-2 的表达)能有效地降低癌细胞 McF-7 和 MDA-MB-231 的增殖能力^[31],因此金丝桃素用于治疗乳腺癌是有效且有应用前景的。随着光化学疗法在临床上治疗肿瘤的更深入研究,PDT 有望成为继临床手术治疗、化疗、放疗之后较为有效安全的新型肿瘤治疗方法。

3 金丝桃素的抗肿瘤机制

3.1 引发细胞凋亡或坏死 PDT 能够诱导肿瘤细胞凋亡或坏死。Chen 等^[32]将卟啉类作为光敏剂,利用光动力学法作用于人胃癌细胞后发现染色质缩合、细胞核断裂和凋亡小体出现等明显的凋亡现象。康玲等^[33]研究发现二氢卟吩 e6 介导的光动力学疗法(Ce6-PDT)通过诱导细胞周期阻滞来抑制人结肠癌 SW620 细胞的增殖,抗凋亡蛋白 Bcl-2 及 Caspase3 参与其光活化作用杀伤肿瘤细胞的进程。此外,PDT 可通过诱导 FAS 或肿瘤坏死因子的产生,参与 Caspase-8 介导的外源性细胞凋亡途径,致使皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞死亡^[34]。

3.2 导致肿瘤血管损伤 肿瘤快速增殖时,需从血管内吸收大量的营养,血管是癌细胞的营养来源和转移途径,因此肿瘤组织中血管往往大量增生。而肿瘤组织中大量血管的生成依赖于肿瘤血管增生性因子(VEGF)的作用。PDT 能够引起肿瘤组织血管的损伤,导致组织细胞缺血或缺氧性死亡。Yi 等^[35]利用 δ-氨基-γ-酮戊酸(5-ALA, 5-aminolevulinic acid)作为光敏剂,结合光照治疗大鼠胶质瘤,结果表明,肿瘤体积明显减小,肿瘤微血管密集度(MVD)降低,但治疗后发现并没有引起细胞明显的凋亡现象。该研究证实了 PDT 可能通过降低肿瘤血管的生成速度来干扰神经胶质瘤的生长。张波等^[36]研究表明,PDT 治疗小鼠胰腺癌后,血卟啉衍生物可以与血管基质结合,导致肿瘤血管内皮组织破坏,内皮细胞核血管腔壁严重受损并最终消失。Kawczyk-Krupka 等^[37-38]研究表明,PDT 能够通过血管靶向性治疗的方式作用于黄斑病和前列腺癌。

3.3 引起局部炎症或免疫反应 PDT 介导的免疫反应(图 2)往往伴随着粒性白细胞浸润、促炎症因子和细胞因子分泌,促使坏死肿瘤组织细胞释放某种物质,刺激机体先天免

疫和免疫自适应^[39]。罗荣辉等^[40]研究表明,苯并卟啉衍生物(BPD)光敏剂介导的光化学疗法作用 Louis 肺癌鼠后,除细胞增殖受到抑制、出现坏死现象外,大量淋巴细胞浸润到细胞间质。PDT 治疗后导致荷瘤鼠脾细胞 LAK 和 NK 的活性增强,脾和胸腺的淋巴细胞的转化率下降,同时引起细胞 CD8⁺ 与 CD4⁺ 的比值也降低。Zulaziz 等^[41]研究发现,PDT 治疗后能够促进成纤维细胞-巨噬细胞的相互作用激活免疫相关信号通路,导致促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β)和中性粒细胞趋化因子 MIP-2 和 KC 的分泌,从而

清除肿瘤坏死组织细胞。

3.4 协同效应 大量研究表明,PDT 对肿瘤细胞增殖抑制或直接杀死往往不是通过单一的方式,而是 2 种或 3 种方式同时作用以达到高效杀死肿瘤的作用。Engbrecht 等^[42]研究发现,光卟啉介导的光动力学疗法可以诱导人类肉瘤异种移植模型鼠血管闭塞损伤,并同时引起细胞凋亡。Tong 等^[43]证实苯并卟啉衍生物单酸环 A 介导的 PDT 和阿霉素的联合使用能够引起机体 Bax/Bcl-2 蛋白表达比率上调、组织微血管密集度减小来最终抑制乳腺癌细胞的增殖。

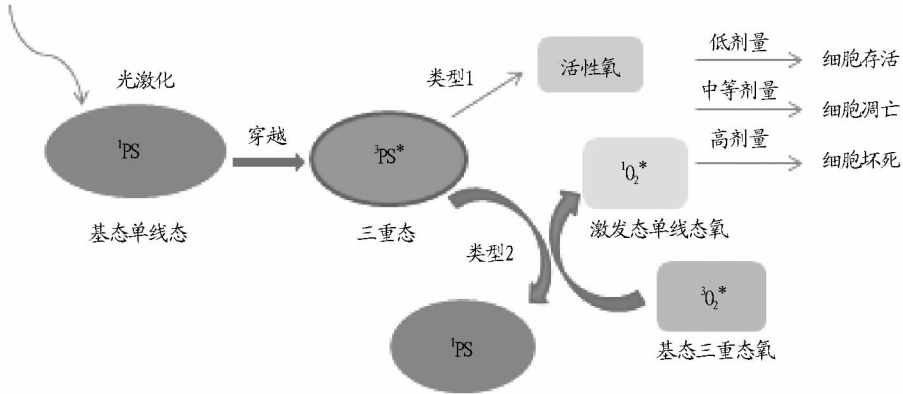


图2 金丝桃素引起机体损伤机制

Fig. 2 The mechanism of hypericin induced the body damage

4 小结

金丝桃素作为光动力学疗法的新型天然光敏剂,已广泛应用于临床并取得可观的科研成果与医学效果^[44],在光敏活性、吸收光谱和独特的肿瘤组织亲和性方面较传统光敏剂有很大的改进,表现出作用波长范围较大、光敏活化期短,且对肿瘤组织更有选择性。虽然目前研究已证实金丝桃素对多种实体瘤具有显著的抗肿瘤效应,多种体内外试验初步发现了金丝桃素的某些光敏作用机制,但仍有许多研究机理尚未阐明,且应用安全性也有待于进一步的研究与论证。因此,如果要将金丝桃素应用于人类肿瘤临床治疗或其他临床开发,其具体作用机制还有待于进一步探索。金丝桃素介导的光动力学疗法在肿瘤治疗中的研究仍在继续。

参考文献

- WACHOWSKA M, MUCHOWICZ A, DEMKOW U. Immunological aspects of antitumor photodynamic therapy outcome [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2016, 40(4): 481-485.
- BROEKGAARDEN M, WEIJER R, VAN GULIK T M, et al. Tumor cell survival pathways activated by photodynamic therapy: A molecular basis for pharmacological inhibition strategies [J]. *CANCER METASTASIS REV*, 2015, 34(4): 643-690.
- DASGUPTA A, HOVANETZ M, OLSEN M, et al. Drug-herb interaction: Effect of St John's wort on bioavailability and metabolism of procainamide in mice [J]. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2007, 131(7): 1094-1098.
- SCHIPPER M L, PATEL M R, GAMBHIR S S. Evaluation of firefly luciferase bioluminescence mediated photodynamic toxicity in cancer cells [J]. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(4): 218-225.
- JONIOVA J, MISUTH M, SUREAU F, et al. Effect of PKC α expression on Bcl-2 phosphorylation and cell death by hypericin [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(12): 1779-1792.
- GALEOTTI N, FARZAD M, BIANCHI E, et al. PKC-mediated potentiation of morphine analgesia by St. John's Wort in rodents and humans [J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(4): 409-417.

- STREJČKOVÁ A, STANIČOVÁ J, JANCURA D, et al. Spatial orientation and electric-field-driven transport of hypericin inside of bilayer lipid membranes [J]. *J of Physl Chem B*, 2013, 117(5): 1280-1286.
- ERIKSSON E S, ERIKSSON L A. The influence of cholesterol on the properties and permeability of hypericin derivatives in lipid membranes [J]. *J Chem Theory Comput*, 2011, 7(3): 560-574.
- CHALLOUPKA R, OBSIL T, PLASEK J, et al. The effect of hypericin and hypocrellin: A on lipid membranes and membrane potential of 3T3 fibroblasts [J]. *Biochim et Biophys Acta*, 1999, 1418(1): 39-47.
- CHONG K, KU T, SAW P E, et al. Enhancement of the photocytotoxic efficiency of sub-12 nm therapeutic polymeric micelles with increased co-localisation in mitochondria [J]. *Chem Commun*, 2013, 49(98): 11476-11478.
- THEODOSSIOU T A, PAPA KYRIAKOU A, HOTHERSALL J S. Molecular modeling and experimental evidence for hypericin as a substrate for mitochondrial complex III; mitochondrial photodamage as demonstrated using specific inhibitors [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(11): 1581-1590.
- DELAEY E, VANDENBOGAERDE A, MERLEVEDE W, et al. Photocytotoxicity of hypericin in normoxic and hypoxic conditions [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2000, 56(1): 19-24.
- 刘春新, 张利. 金丝桃素的研究进展 [J]. *广东化工*, 2010, 37(3): 14-15.
- LAVIE G, MANDEL M, HAZAN S, et al. Anti-angiogenic activities of hypericin in vivo: Potential for ophthalmologic applications [J]. *Angiogenesis*, 2005, 8(1): 35-42.
- RAHIMI R, ABDOLLAHI M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs [J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2012, 8(6): 691-708.
- JACOBSON J M, FEINMAN L, LIEBES L, et al. Pharmacokinetics, safety, and antiviral effects of hypericin, a derivative of St. John's wort plant, in patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(2): 517-524.
- XU Y, LU C. Raman spectroscopic study on structure of human immunodeficiency virus (HIV) and hypericin-induced photosensitive damage of HIV [J]. *Science in China (Series C: Life sciences)*, 2005, 48(2): 117-132.

- [21] 何念鹏,韩兴国,于贵瑞. 长期封育对不同类型草地碳贮量及其固持速率的影响[J]. 生态学报,2011,31(15):4270-4276.
- [22] 鲍雅静,李政海,刘钟龄. 火因子对羊草(*Leymus chinensis*)群落物种多样性影响的初步研究[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版),1997,28(4):516-520.
- [23] WRIGHT S F,UPADHYAYA A,BUYER J. Comparison of N-linked oligosaccharides of giomalin from arbuscular mycorrhizal fungi and soils by capillary electrophoresis[J]. Soil biology and biochemistry,1998,30(13):1853-1857.
- [24] JANOS D P,GARAMSZEGI S,BELTRAN B. Glomalin extraction and measurement[J]. Soil biology and biochemistry,2008,40(3):728-739.
- [25] 鲍士旦. 土壤农化分析[M]. 北京:中国农业出版社,2000:30-107.
- [26] 李政海,绛秋. 火烧对草原土壤养分状况的影响[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版),1994,25(4):444-449.
- [27] ROSS D J,SPEIR T W,TATE K R, et al. Burning in a New Zealand Snow-Tussock grassland: Effects on soil microbial biomass and nitrogen and phosphorus availability[J]. New Zealand journal of ecology,1997,21(1):63-71.
- [28] 周瑞莲,张普金,徐长林. 高寒山区火烧土壤对其养分含量和酶活性的影响及灰色关联分析[J]. 土壤学报,1997,34(1):89-96.
- [29] GOLCHIN A,CLARKE P,BALDOCK J A, et al. The effects of vegetation and burning on the chemical composition of soil organic matter in a volcanic ash soil as shown by ^{13}C NMR spectroscopy. II. Density fractions[J]. Geoderma,1997,76(3/4):175-192.
- [30] 李媛,程积民,魏琳,等. 云雾山典型草原火烧不同恢复年限土壤化学性质变化[J]. 生态学报,2013,33(7):2131-2138.

(上接第124页)

- [18] GULICK R M,MCAULIFFE V,HOLDEN-WILTSE J, et al. Phase I studies of hypericin, the active compound in St. John's Wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258[J]. Annals of internal medicine,1999,130(6):510-514.
- [19] QU X B,SU Z M,HU D H, et al. Studies on molecular structure of hypericin and its interactions with HIV-1 protease by molecular modeling[J]. Chemical journal of chinese universities,2009,30(7):1402-1405.
- [20] CACCIA S. Antidepressant-like components of *Hypericum perforatum* extracts: An overview of their pharmacokinetics and metabolism[J]. Curr Drug Metab,2005,6(6):531-543.
- [21] BOURON A,LORRAIN E. Cellular and molecular effects of the antidepressant hyperforin on brain cells: Review of the literature[J]. Encephale,2014,40(2):108-113.
- [22] COTT J M,FUGH-BERMAN A. Is St. John's wort (*Hypericum perforatum*) an effective antidepressant? [J]. J Nerv Ment Dis,1998,186(8):500-501.
- [23] AGOSTINIS P,BERG K,CENGEL K A, et al. Photodynamic therapy of cancer: An update[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(4):250-281.
- [24] DATTA S N,ALLMAN R,LOH C S, et al. Photodynamic therapy of bladder cancer cell lines [J]. British journal of urology,1997,80(3):421-426.
- [25] KOSTOVI ĆK,PASTAR Z,CEOVI Ć R, et al. Photodynamic therapy in dermatology: Current treatments and implications[J]. Collegium Antropologicum,2012,36(4):1477-1481.
- [26] CAI X J,LI W M,ZHANG L Y, et al. Photodynamic therapy for intractable bronchial lung cancer[J]. Photodiagnosis and photodynamic Therapy,2013,10(4):672-676.
- [27] KLEEMANN B,LOOS B,SCRIBA T J, et al. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) photomedicine: Hypericin-photodynamic therapy induces metastatic melanoma cell death[J]. PLoS One,2014,9(7):103762.
- [28] ŠEMELÁKOVÁ M,MIKE Š J,JEND ŽELOVSKÝ R, et al. The pro-apoptotic and anti-invasive effects of hypericin-mediated photodynamic therapy are enhanced by hyperforin or aristoforin in HT-29 colon adenocarcinoma cells[J]. Journal of photochemistry and photobiology B: Biology,2012,117:115-125.
- [29] BARATHAN M,MARIAPPAN V,SHANKAR E M, et al. Hypericin-photodynamic therapy leads to interleukin-6 secretion by HepG2 cells and their apoptosis via recruitment of BH3 interacting-domain death agonist and caspases[J]. Cell death and disease,2013,4(6):697.
- [30] ROOK A H,WOOD G S,DUVIC M, et al. A phase II placebo-controlled study of photodynamic therapy with topical hypericin and visible light irradiation in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis[J]. J Am Acad Dermatol,2010,63(6):984-990.
- [31] GONZÁLEZ-ALCAIDE G, RAMOS J M, HUAMANI C, et al. Human T-lymphotropic virus 1 (Htlv-1) and human T-lymphotropic virus 2 (Htlv-2): Geographical research trends and collaboration networks (1989-2012) [J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo,2016,58:11.
- [32] CHEN J J,GAO L J,LIU T J. Photodynamic therapy with a novel porphyrin-based photosensitizer against human gastric cancer[J]. Oncol Lett,2016,11(1):775-781.
- [33] 康玲,徐隽,张杰,等. 二氧吡吩 e6 光动力对人结肠癌 SW620 细胞周期和凋亡的影响[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(31):10-16.
- [34] SALVA K A,WOOD G S. Epigenetically enhanced photodynamic therapy (ePDT) is superior to conventional photodynamic therapy for inducing apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma[J]. Photochem Photobiol,2015,91(6):1444-1451.
- [35] YI W,XU HT,TIAN DF, et al. Photodynamic therapy mediated by 5-aminolevulinic acid suppresses gliomas growth by decreasing the microvessels [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci,2015,35(2):259-264.
- [36] 张波,赵玉沛,刘卫平,等. 光动力治疗裸鼠胰腺腺癌及其机理的实验研究[J]. 中国普外基础与临床杂志,2003,10(1):30-32.
- [37] KAWCZYK-KRUPKA A,BUGAJ A M,POTEMPA M, et al. Vascular-targeted photodynamic therapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: Clinical perspectives [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2015,12(2):161-175.
- [38] KAWCZYK-KRUPKA A,WAWRZYNIK K,MUSIOL S K, et al. Treatment of localized prostate cancer using WST-09 and WST-11 mediated vascular targeted photodynamic therapy: A review [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2015,12(4):567-574.
- [39] ZHENG Y H,YIN G F,LE V, et al. Photodynamic-therapy activates immune response by disrupting immunity homeostasis of tumor cells, which generates vaccine for cancer therapy [J]. Int J Biol Sci,2016,12(1):120-132.
- [40] 罗荣辉,陈香才,刘婉华,等. 光动力疗法对 Louis 肺癌鼠的杀伤及免疫效应[J]. 中国激光,2002,29(8):763-765.
- [41] ZULAZIZ N,AZHIM A,HIMENO N, et al. Photodynamic therapy mediates innate immune responses via fibroblast-macrophage interactions [J]. Hum Cell,2015,28(4):159-166.
- [42] ENGBRECHT B W,MENON C,KACHUR A V, et al. Photofrin-mediated photodynamic therapy induces vascular occlusion and apoptosis in a human sarcoma xenograft model [J]. Cancer Res,1999,59(17):4334-4342.
- [43] TONG Z S,MIAO P T,LIU T T, et al. Enhanced antitumor effects of BPD-MA-mediated photodynamic therapy combined with adriamycin on breast cancer in mice [J]. Acta Pharmacol Sin,2012,33(10):1319-1324.
- [44] MATSUOKA M,JEANG K T. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: Viral infectivity, Tax, HBZ and therapy [J]. Oncogene,2011,30(12):1379-1389.