

特约专栏

# 纳米材料在光动力治疗肿瘤领域的应用

梁平平, 刘功远, 董晓臣

(南京工业大学先进材料研究院 江苏省柔性电子重点实验室、江苏先进生物与化学制造协同创新中心, 江苏 南京 211816)

**摘要:** 光动力治疗(PDT), 是由光敏剂(或者其纳米粒子)介导, 在光的作用下, 使生物分子和细胞发生形态或功能上的变化, 从而诱导组织细胞损伤及坏死, 被称为光敏化-氧化作用的一种非侵入治疗手段。光敏剂纳米粒子、光、单线态氧是光动力疗法的三个重要元素。目前, PDT在临床上主要应用于恶性肿瘤的治疗, 具有高选择性、低毒性、微创性、靶向性好、重复治疗、治疗时间短、可与放疗和化疗协同作用等优势, 在肿瘤治疗领域具有非常广泛的应用前景。根据已有文献对肿瘤的光动力治疗方法进行了综述, 介绍了光敏剂(主要是纳米粒子)和光动力治疗的研究现状, 展望了其未来发展方向。研究结果发现以光敏剂纳米粒子为基础的光动力治疗对肿瘤组织具有特异性吸收和滞留作用, 特别对体积较小、浅表肿瘤疗效显著, 对恶性肿瘤治疗也有很好的辅助作用, 在肿瘤治疗领域具有广阔的应用前景。

**关键词:** 光动力治疗; 肿瘤; 纳米粒子; 光敏剂; 光; 单线态氧

**中图分类号:** Q599 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2017)02-0088-07

## Application of Nanomaterials in Photodynamic Therapy for Tumor

LIANG Pingping, LIU Gongyuan, DONG Xiaochen

(Key Laboratory of Flexible Electronics, Jiangsu National Synergetic Innovation Center for Advanced Materials, Institute of Advanced Materials, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

**Abstract:** Photodynamic therapy (PDT) is a kind of non-invasive treatment mediated by photosensitizer or its nanoparticles. Under the activation of light, the biological molecule and cell change in morphology or function, leading to cell damage and necrosis, which is also known as sensitizing light-oxidation. Photosensitizer nanoparticles, light, singlet oxygen are the vital components of PDT. At present, PDT is mainly used in the clinical treatment of malignant tumors due to its high selectivity, low toxicity, microtrauma, excellent targeting, repeated treatment, short treatment time, and it can be combined with radiotherapy and chemotherapy. In order to introduce the present situation and prospect the development of PDT, a systematic introduction about photosensitizer and PDT is presented based on the published literatures. The results show that photosensitizer nanoparticles based PDT have specific effects of penetration and retention on tumor tissue, particularly for small and shallow tumor. They also possess exciting auxiliary effect on malignant tumor. In short, PDT has broad application prospects in cancer therapy.

**Key words:** photodynamic therapy; tumor; nanoparticles; photosensitizer; light; singlet oxygen

### 1 前言

光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)是一种非常重要的现代肿瘤治疗手段, 它具有微创、靶向性好、不良反应小等优点<sup>[1-4]</sup>。在光动力治疗中, 首先将光敏

剂(Photosensitizer PS, 一种本身稳定性良好且没有暗毒性的有机或无机物, 但在特定波长光照射下会产生单线态氧等强氧化性分子, 通常采用其纳米尺度的颗粒以增强治疗效果, 下文中详细介绍)注入机体。由于肿瘤组织细胞的高吸收、低代谢特性(或者由于经特殊功能化的靶向纳米材料的性质), 一定时间后, 纳米尺度的光敏剂粒子会特异性地集聚在肿瘤组织中; 继而以特定波长的光照射激发光敏剂, 产生可以杀死肿瘤细胞的单线态氧和氧自由基等活性氧物种(Reactive Oxygen Species, ROS), 最终达到消除肿瘤的目的, 其过程如图1所示。

收稿日期: 2016-10-29

基金项目: 国家杰出青年科学基金(61525402)

第一作者: 梁平平, 女, 1990年生, 硕士研究生

通讯作者: 董晓臣, 男, 1975年生, 教授, 博士生导师,

Email: iamxcdong@njtech.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2017.02.02

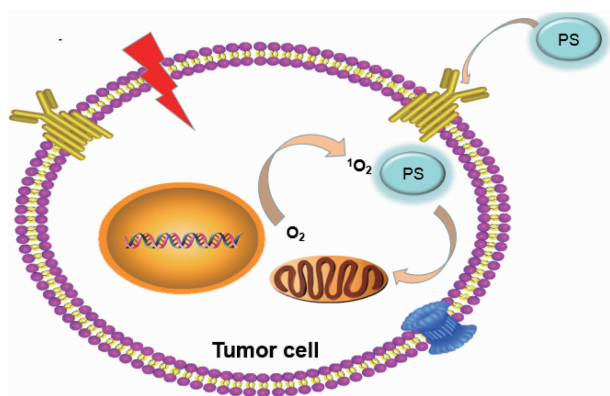


图1 光动力治疗示意图

Fig. 1 Schematic illustration of PDT

## 2 光动力治疗的背景与发展

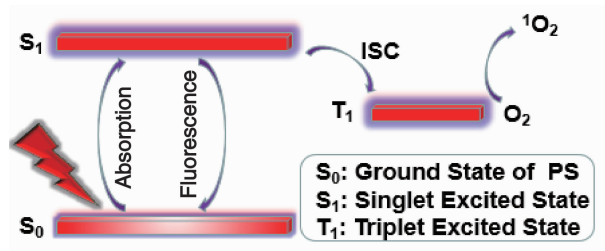
1900年, Oscar Raab 博士<sup>[5]</sup>偶然发现吡啶经激发后可以杀死草履虫, 而单纯的吡啶或者激发光源本身均不能杀死草履虫。Raab 的这一发现被公认为是有关光动力疗法的最早期观察。1904年, Tappeiner<sup>[6]</sup>通过研究发现, 光敏剂在光照下杀死细胞的过程对氧具有依赖性, 并首次使用光动力效应(Photodynamic Effect)的概念来描述这一光敏化现象, 该研究为光动力治疗的研究奠定了基础。此后, 人们逐渐将光动力疗法延伸至肿瘤的诊断等多个方面。20世纪70年代伴随着激光技术的发展, 光动力治疗肿瘤的临床技术转化也随之加速。1972年, Diamond 等<sup>[7]</sup>首次提出联合卟啉化合物肿瘤定位及其光毒性来进行肿瘤治疗, 真正开启了光动力疗法的广泛研究之门。此后, 科学家们又陆续进行了 PDT 治疗膀胱癌、食管癌、胃癌等的研究。1993年, 加拿大健康保护局(The Health Protection Bureau of Canada)正式批准了卟吩姆钠类药物的商品化, 该产品可用于治疗膀胱癌, 光动力疗法正式进入临床应用。

## 3 光动力治疗的原理与机制

### 3.1 光动力治疗的原理

光动力疗法又被称作光化学疗法(Photochemotherapy)或光辐射疗法, 是20世纪80年代后期问世的一种用于疾病诊断与治疗的高新技术<sup>[8]</sup>。它的基本原理是以病变组织摄取的光敏剂纳米粒子为介质, 采用适当波长的光来激发光敏剂纳米粒子, 激发态的光敏剂与病变组织微环境中的氧发生能量转移, 随即生成的活性氧物种和相邻的生物大分子发生氧化反应, 从而引发一系列的生物效应, 并对细胞膜、线粒体和溶酶体及其他细胞器产生不可逆的损伤, 达到病变组织治疗的目的, 以第一代光敏

剂卟啉为例, 其原理图如图2所示<sup>[9]</sup>。与其他肿瘤治疗方法相比较, PDT 有较好的肿瘤靶向性, 其选择性主要归因于以下两个方面: ①光敏剂纳米粒子在肿瘤组织细胞内的选择性集聚; ②特定波长光在病变位点的局部照射。提高光敏剂纳米粒子对病变组织细胞的特异性, 尽量减少其对正常组织细胞的损伤是 PDT 发展的主要方向之一<sup>[10]</sup>。目前, 光敏剂纳米粒子在肿瘤组织中特异性积累的原理还不是很明确, 有研究表明其主要原因可能为肿瘤组织对纳米粒子的增强渗透滞留效应(Enhanced Permeability and Retention Effect, EPR)<sup>[11]</sup>。

图2 光动力治疗肿瘤的原理<sup>[9]</sup>Fig. 2 The principle of PDT<sup>[9]</sup>

光敏剂纳米粒子进入细胞并被特定波长的光照射后, 吸收能量由基态跃迁至单重激发态, 再经系间窜越过程转化为三重激发态, 随后三重激发态与底物作用产生单线态氧( $^1\text{O}_2$ )及活性氧物种作为细胞毒性物开始对肿瘤细胞直接或间接杀伤, 这一过程即 PDT 所涉及的光动力反应。这一反应一般可分为 I 型及 II 型两种反应, 如图3所示, 而且大多数 PDT 以 II 型反应为主<sup>[12]</sup>。I 型: 三重激发态的光敏剂纳米粒子与细胞膜或者生物大分子反应, 转移一个氢原子或电子生成自由基, 后者还可再与氧发生作用, 生成 ROS(如超氧化物阴离子、羟基自由基、过氧化氢等)以杀伤靶向细胞; II 型: 三重激发态的光敏剂直接将能量转移给氧分子, 生成具有强细胞毒性的单线态氧 $^1\text{O}_2$ (ROS 的一种, 与 I 型反应产物相区别), 迅速损伤肿瘤细胞。与其他 ROS 不同, 单线态氧寿命短, 大约 10 ~ 320 ns; 并且在细胞组织中的迁移能力弱, 范围大约 10 ~ 55 nm, 严重限制了其作用范围<sup>[13]</sup>。因此, 活化光敏剂纳米粒子所存在的部位决定了 PDT 能够产生直接组织损伤作用的区域面积。以上结果各研究报道虽不完全一致, 但差别不大<sup>[14]</sup>。

很多研究者认为肿瘤组织细胞在光动力化学反应中主要因为单线态氧而受到损伤。以卟啉为例, 光动力化学反应原理见式(1)~(4):



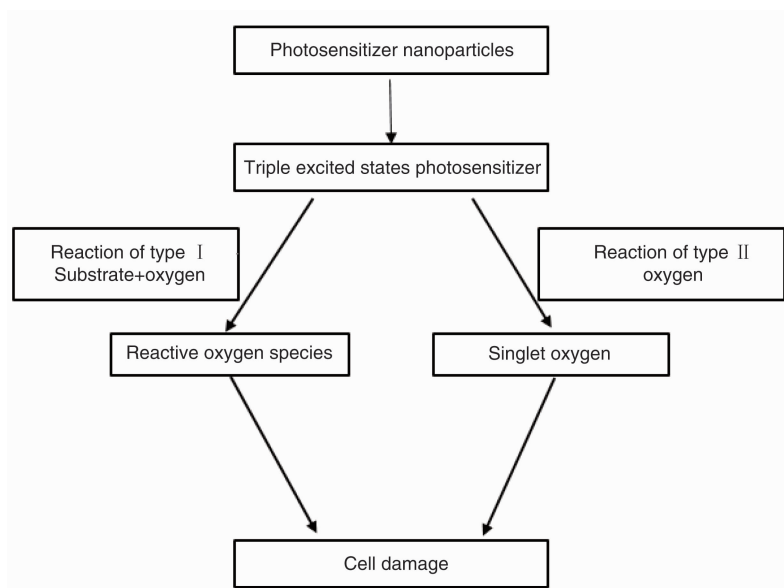


图3 光动力治疗的 I 型和 II 型反应

Fig. 3 I and II reactions of PDT



公式中 $^1\text{P}$ 为基态单线态卟啉,  $h\nu$ 为光能,  $^1\text{P}^*$ 为单线激发态卟啉,  $^3\text{P}^*$ 为三线激发态卟啉,  $^3\text{O}_2$ 为基态三线态氧,  $^1\text{O}_2^*$ 为激发态单线态氧。

### 3.2 光动力治疗的机制

PDT抗肿瘤效应的机制目前主要可以概括为如下4个相互关联的类型:

#### (1) 对肿瘤细胞的直接杀伤

PDT作用于肿瘤组织后短期内就可以观察到肿瘤细胞形态学及细胞功能的异常<sup>[15]</sup>。因ROS寿命十分短暂且迁移距离有限,故细胞的凋亡、坏死及自噬集中于光敏剂所在的部位<sup>[16]</sup>,通常为线粒体、内质网、溶酶体等细胞器。

#### (2) 对肿瘤血管的损伤

肿瘤组织血管与正常组织血管不同,有着内皮形态异常、不连续、形态不规则、管腔扩大、渗漏性增加、外膜与基膜部分缺失、肿瘤细胞嵌入等<sup>[17]</sup>特点。其中内皮损伤是PDT血管效应的关键因素<sup>[18]</sup>。West等<sup>[19]</sup>研究证明,对比同以指数方式生长的正常上皮细胞与肿瘤细胞。后者具有对PDT更强的响应性和光敏剂纳米粒子的胞内蓄积效应。此外,新生肿瘤血管清除细胞内所累积的光敏剂纳米粒子<sup>[20]</sup>的能力较弱。

#### (3) 局部炎症反应

炎症反应是通过清理损伤细胞以及促进愈合来保持局部组织的稳态和功能<sup>[21]</sup>。PDT作用后可以引发局部的组织水肿,也是炎症反应的表现。研究表明,PDT能够

促进多种蛋白酶体、过氧化物酶体、血管活性物质、自由基、凝血级联因子、白细胞趋化因子、细胞生长因子等免疫调节剂的生成。虽然炎症反应能够帮助杀伤肿瘤细胞,但过强的炎症反应则会损伤正常组织,故需要采用合理的治疗方案避免治疗对象内稳态的失衡<sup>[22]</sup>。

#### (4) 抗肿瘤免疫反应

PDT对肿瘤的直接杀伤作用和炎症反应一般均局限于光敏剂纳米粒子滞留之处,若肿瘤较大或者已经发生转移,仅依靠上述机制不足以有效治疗肿瘤。而PDT诱导的抗肿瘤免疫则可以有效解决以上问题,并在肿瘤的长期控制和持续性杀伤上发挥非常重要的作用<sup>[23]</sup>。

1994年,Canti等<sup>[24]</sup>第一次报道了PDT能有效诱导出持续的抗肿瘤免疫效应,并且之后的研究证明该效应对患者自身的免疫能力有一定的依赖性<sup>[25]</sup>。

为了增强抗肿瘤效应,时下越来越多的研究聚焦于如何将先进的纳米技术应用到PDT过程中去。如Wang等<sup>[26]</sup>通过采用CTBA(十六烷基三甲基胺)与血清蛋白双重修饰的金纳米棒,经由血清蛋白强化A549肿瘤细胞对于金纳米棒的内化作用,实现针对细胞的靶向性。而在内吞溶酶体中,血清蛋白被消化,继而CTAB修饰的金纳米棒通过A549肿瘤细胞的溶酶体缺陷被释放至细胞质基质中。而表面带正电荷的金纳米棒在肿瘤细胞线粒体外膜电位异常的诱导作用下被靶向至线粒体,实现了对细胞-细胞器的双重靶向。从而大幅加强了金纳米粒子的肿瘤综合光治疗效果。

## 4 光动力治疗的三要素

光动力疗法包括光敏剂纳米粒子、光、组织氧含量<sup>[27]</sup>3个基本要素。光动力剂量如光敏剂纳米粒子剂量、光剂量(光波长、光能量密度以及功率密度)、给药至光照的时间间隔等的合理选择都是肿瘤成功治疗的关键所在<sup>[28]</sup>。

### 4.1 光敏剂纳米粒子

一种好的光敏剂应有较强的光吸收能力,对三重态量子产率也要求较高,并且要求较长的激子寿命。在光的敏化反应中,被光所激发的光敏剂纳米粒子可直接与底物进行反应,或者先同体系中某些分子反应,然后与底物发生反应。在生物体系中,大部分光的敏化反应都需要有 $O_2$ 分子的参与。作为光敏剂纳米粒子,有如下两种方式的电子激发态,在光照射下,处于基态的光敏剂纳米粒子(S)吸收光子后会变成激发单线态 $^1S$ ,它的寿命很短,在 $10^{-9} \sim 10^{-6}$  s范围。大多数具有光敏化作用的光敏剂纳米粒子,从 $^1S$ 转变成有较高量子产率的三重态( $^3S$ )的过程如图4所示<sup>[29]</sup>。

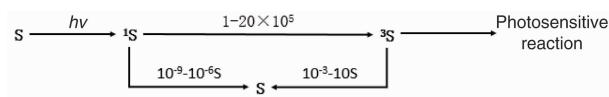


图4 光敏剂纳米粒子的光敏反应过程<sup>[29]</sup>

Fig. 4 Photosensitive reaction of photosensitizer nanoparticles<sup>[29]</sup>

20世纪60年代初,为了提高抗肿瘤药物对肿瘤组织的选择性摄取率,使用了1种组成还不确定、结构复杂的卟啉混合物血卟啉衍生物(Hematoporphyrin Derivative, HPD)。在70年代初开始运用于肿瘤组织的光动力治疗并成为了第1代光敏剂。第1代光敏剂由于存在着会导致皮肤的光敏化、选择性低、化学活性成分以及性质不确定等弊端,用药的剂量和治疗效果之间没有充足的理论实践依据。在80年代初期,Dougherty等<sup>[30]</sup>用凝胶色谱法从HPD中分离得到了其有效成分HPDA,称作二血卟啉醚类(Dihematoporphyrin Ethers, DHE),或者光敏素II(Photofrin II),它的出现成功地降低了HPD中对肿瘤组织没有定位作用的无效成分,这类药物在临床上已经有了较多的应用。在此期间,还发现了如癌光卟、金属酞菁等新型的光敏剂。近几年,人们正在逐步开发更有效的第3代光敏剂<sup>[31]</sup>,即近红外类光敏剂,这类光敏剂在近红外区域(750~2500 nm)范围内有比较强烈的吸收,对生物组织也有比较强穿透能力,叶绿素类化合物、酞菁类将有望成为新型的第三代光敏剂。

随着纳米技术的发展,光敏剂的靶向性也更加趋向于使用纳米粒子体系。由于EPR效应,纳米尺寸(1~

100 nm)的粒子能够有效聚集于肿瘤组织从而达到对肿瘤组织细胞的被动靶向;而尺寸在1~5 nm的颗粒更能够穿透细胞核、线粒体和内质网等亚细胞结构的膜体<sup>[32]</sup>,达成对于癌细胞内的亚细胞定位,加强光动力治疗的效果。如果在小尺寸的纳米颗粒之上集成了细胞器靶向分子,如Sharma等<sup>[33]</sup>利用三苯基膦(带正电荷,与带负电的线粒体膜可以特异性地产生吸引)分子修饰的光敏剂,完成了对癌细胞内线粒体的主动靶向,为纳米粒子在PDT的研究、应用提供了重要参考。

### 4.2 光源以及光照剂量的选择

光源的波长不同,其对组织穿透能力也是不同的。对于浅表肿瘤而言,短波长的光,如蓝光(波长在400 nm区域)就可以发挥很好的穿透作用,但是一些深度比较深或体积比较大的肿瘤组织,可以使用波长稍长的光。比如红光(波长在600 nm区域)等<sup>[34]</sup>。适当的治疗光能恰当的穿透到病变部位从而进行治疗作用,减轻对较深或者较浅的正常组织产生的伤害,这一结论使PDT在特异性肿瘤治疗临床中得到了应用。PDT过程中使用的光源目前有两种,即非相干光源以及相干光源。非相干光源,比如发光二极管(LED),虽然价格低廉,但组织穿透深度浅,常用于体表肿瘤和皮肤病的治疗过程中。但相干光源也就是激光,穿透能力比较强、波长单一、光强度分布也比较均匀、可通过不同的光纤输出端从而进行体表的照射治疗。此外,不同的光敏剂纳米粒子有着不同的最佳吸收波段,所以光源的选择一定要与光敏剂纳米粒子的光吸收特性相对应。目前,不同波长的半导体激光器已经在临床上得到成功的应用。与往常的CO<sub>2</sub>等激光器相比,半导体的激光器体积小、易与携带。例如,英国生产的DIOMED630型半导体激光器用于治疗结直肠癌,其光照波长为630 nm,输出功率为2 W/cm<sup>2</sup><sup>[35]</sup>。

### 4.3 组织氧含量

组织氧是光动力疗法的三要素之一,也是参与光动力疗法的一个至关重要的反应基底物,组织中氧的多少对PDT的疗效起着非常关键的作用。关于PDT中组织氧的消耗问题在理论以及实验中都已得到了比较充分的论证<sup>[36]</sup>。相关研究表明,光动力作用导致被照射治疗肿瘤组织区域的组织氧含量有比较明显的下降。经对PDT过程的研究发现,若组织中氧消耗的速率大于6  $\mu\text{ms}^{-1}$ ,组织就不能从循环系统中及时补充氧,即组织中的氧含量持续降低,就会导致单线态氧的产率降低,光敏剂纳米粒子的杀伤效率也会随之下降<sup>[37-38]</sup>。在PDT的研究过程中人们还发现,在相同的光敏剂纳米粒子剂量以及光能量密度,只是功率密度不同时,最终治疗效果差异也



比较大。在能量密度均为  $360 \text{ J/cm}^2$  但功率密度分别为  $500 \text{ W/m}^2$  以及  $2000 \text{ W/m}^2$  的治疗过程中, 前者的治疗效果要明显高于后者。此外, 实验还发现: 先光照  $30 \text{ s}$ , 然后间隔  $30 \text{ s}$  接着光照的治疗效果要明显高于连续光照的实验组。其原因可能是当功率密度比较大时, 组织氧消耗的比较迅速, 但毛细血管中的氧的运输还来不及补足消耗掉的氧, 导致杀伤效果要比低功率密度的实验组要差很多。相反, 对于间断光照组, 因为肿瘤组织有充足的时间补充所消耗的氧, 从而提高了治疗效果。另外, 当 PDT 杀死部分细胞之后, 整个肿瘤组织的耗氧速率必然会下降, 所以会提高肿瘤组织中其他细胞氧的含量, 也会增强对肿瘤组织的杀伤作用<sup>[36,39]</sup>。

## 5 讨 论

### 5.1 光动力治疗肿瘤的优势

自 PDT 问世以来, 经常被用在肿瘤领域的临床治疗中, 和其他的传统治疗肿瘤的方法(如手术以及放疗化疗等)相比, 具有它独特的自身优势。

#### 5.1.1 高选择性

PDT 治疗肿瘤的显著优势是肿瘤组织对光敏剂纳米粒子的选择性较高, 但肿瘤组织对光敏剂纳米粒子的选择性吸收机理还不完全明确。Ochsne 等<sup>[40]</sup>研究认为, 作为新生细胞, 其细胞膜上会表达有较多密度低的脂蛋白受体, 肿瘤细胞作为一类可以相对频繁分裂的细胞, 其接受低密度脂蛋白受体要比正常细胞多。初步研究表明, 光敏剂纳米粒子更易附着在低密度的脂蛋白上, 造成此类化合物在肿瘤组织上滞留, 直接杀伤肿瘤组织的细胞<sup>[41]</sup>。

#### 5.1.2 低细胞毒性

与肿瘤的放疗、化疗法相比, PDT 除容易导致皮肤的光敏反应外, 其副作用少。光敏剂纳米粒子一般通过静脉注射或局部注射被肿瘤组织吸收, 其进入机体以后, 短时间内会在不同的组织中聚集形成不同的浓度分布, 继而以不同的速率下降, 最后排出体外。光敏剂纳米粒子的药物代谢动力学主要与其尺寸关系密切, 纳米尺度的颗粒在体内可以在短期内通过肾脏代谢排出体外, 但是大尺寸的颗粒倾向于富集在代谢器官中, 可能产生慢性组织毒性作用。组织摄取光敏剂纳米粒子以后, 如果没有接受到对应波长的激发光的激发就不会引起光动力的系列反应, 也不会产生细胞毒性<sup>[42]</sup>, 即这种毒性是一种可控的局部的光毒性。相反, 临床经常使用的化疗药物进入人体机体后, 对肿瘤细胞具有杀伤作用的同时, 还会对正常细胞及器官产生毒副作用, 产生全身毒性, 特别是对免疫系统以及造血系统的抑制作用比较突出,

因此化疗药物的毒副作用常常给肿瘤的治疗带来很大困扰<sup>[43]</sup>。

#### 5.1.3 微创

PDT 是一类冷光化学反应, 没有组织发热, 不会破坏结缔组织如弹力纤维、胶原, 所以不会导致机体结构的完整性受到破坏, 很好地避免了开腹、开胸等大型手术所带来的创伤及痛苦。因此, 对于发生在表面部位的肿瘤, 比如口腔癌、皮肤癌、视网膜母细胞瘤等, 或者涉及到性器官的肿瘤比如阴茎癌、宫颈癌等, PDT 可以保护容貌或重要器官的外形完整与正常生理功能<sup>[44]</sup>。

#### 5.1.4 重复治疗

通常使用的化疗药物所产生的耐药性会给肿瘤的治疗带来困扰, 但癌细胞对光敏剂不会产生耐药性, 所以运用 PDT 可进行重复的治疗, 不会因为产生了耐药性从而使治疗效果降低<sup>[45]</sup>。

### 5.2 光动力治疗的限制

目前限制 PDT 的因素主要有以下:

(1) 目前临床治疗上使用的 PDT 治疗光源是波长为  $630 \text{ nm}$  的红光光源, 由于它在病变组织中的穿透能力很有限, 所以对于某些病变是不能单独使用的。

(2) 在细胞中的光化学反应可能引起细胞内发生化学、结构以及代谢变化, 最终引起光毒炎症, 暴露的部位会出现发红, 肿胀以及触痛等现象。一般接受了相当剂量的光动力治疗药物以及用光照射的患者均会发生皮肤的光毒反应<sup>[46,47]</sup>。

(3) 在实体瘤(Solid Tumor)中, 由于肿瘤组织代谢旺盛, 其细胞内的氧含量是十分低下的, 称为乏氧(Hypoxia)状态。这间接限制了 PDT 过程中的 ROS 产生, 阻碍了 PDT 过程。

## 6 临床应用

### 6.1 PDT 治疗癌症患者

PDT 最初的设计是针对恶性肿瘤的治疗, 使用范围为激光能照射到、穿透到的体表部位以及腔体的肿瘤, 比如皮肤癌、口腔以及头颈部位的恶性肿瘤<sup>[48]</sup>。临床上, 通过内窥镜或者光导纤维可以将 PDT 导入机体内, 如支气管、气管、食道、胃结肠、贲门、膀胱等部位的肿瘤都可以用 PDT 进行治疗<sup>[49]</sup>。报道显示<sup>[50]</sup>, 32 个不同国家使用 PDT 法治疗不同器官的肿瘤患者已经超过 3000 例, 且肺癌患者最多, 占 808 例; 临床研究得出结论, PDT 法治疗早期肿瘤患者的成功率最少为 50%, 其中包括了食管、肺、胃、膀胱宫颈等早期癌症患者。

### 6.2 PDT 治疗非癌疾病

在肿瘤治疗的同时, PDT 还可以用于其他的非癌症

疾病, 但 PDT 法治疗鲜红斑痣的过程和治疗癌症是有所不同的, ①激光照射病变位点的时间不是 48 ~ 72 h, 而是要求毛细血管网中血卟啉衍生物的浓度高但是还没有达到其它的组织时, 也就是在注射药物后短时间内用激光照射; ②选用穿透能力不是很强的激光, 比如铜蒸气激光、氩离子激光、KTP 激光。

国内外已有的报道证明, 已有的光动力临床治疗对人体没有不良反应, 只是注射治疗药物后全身的皮肤必须在避光的环境中一个月左右, 如果过早接触比较强的光可能会引起皮肤发黑以及皮炎现象。这说明 PDT 治疗还是比较安全的, 而更短的避光周期(即光敏药物的穿透、扩散、代谢能力)也是 PDT 研究中的一项重要课题。

## 7 结 语

在光动力治疗过程中, 要给患者以无毒、肿瘤组织选择性摄取或者聚集的光敏剂纳米粒子, 这种光敏剂纳米粒子在肿瘤组织的浓度要比正常组织高很多, 在一定波长的激发光激发下杀死肿瘤细胞, 但是很少或者没有邻近正常组织细胞受到损伤。

针对目前 PDT 的限制因素, 研究人员基本上都将工作重心放在: 构建更有效近红外(800 nm 以上)的治疗方案以提高临床上对于深度病灶的治疗效果以及减少组织对光源的过敏反应; 通过化学方法克服肿瘤内的乏氧环境, 加强 PDT 效果, 或者将 PDT 与光热治疗(Photothermal Therapy, PTT)相结合, 加强疗效<sup>[51-53]</sup>。如果在这些领域取得突破, PDT 就有可能成为为对肿瘤的主流治疗手段之一。

## 参考文献 References

- [1] Wilson B C, Patterson M S. *Physics in Medicine and Biology* [J], 2008, 53(9): R61.
- [2] Lovell J F, Liu T W B, Chen J, et al. *Chemical Reviews* [J], 2010, 110 (5): 2839-2857.
- [3] Castano A P, Mroz P, Hamblin M R. *Nature Reviews Cancer* [J], 2006, 6(7): 535-545.
- [4] Dolmans D E, Fukumura D, Jain R K. *Nature Reviews Cancer* [J], 2003, 3(5): 380-3.
- [5] Chen Wenhui (陈文晖), Pu Yu (浦宇). *China Medical Abstract of Dermatology* (中国医学文摘-皮肤科学) [J], 2015, 32(2): 109-118.
- [6] Von Tappeiner H, Jodlbauer A. *Dtsch Arch Klin Med* [J], 1904, 80: 427-487.
- [7] Diamond I, Granelli S G, Mcdonah A F, et al. *Lancet* [J], 1972, 2 (7788): 1175-1177.
- [8] Emma S, Nyman, Paavo H. *Journal of Photochemical Photobiology B* [J], 2004, 73(1/2): 1-28.
- [9] Yu Huiwen (余会文), Chen Hongliang (陈红亮), Fan Damin (范大民). *Journal of Liao Ning University* (辽宁大学学报) [J], 2001, 28: 3.
- [10] Allison R R, Moghissi K. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* [J/OL], 2013, [2016-10-29]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.03.011>.
- [11] Wang Y, Liu K, Liu X, et al. *The Journal of Physical Chemistry Letters* [J], 2011, 2 (17): 2083-2088.
- [12] Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, et al. *Lasers Medical Science* [J], 2009, 24: 259-268.
- [13] Dysart J S, Patterson M S. *Physics in Medicine and Biology* [J], 2005, 50: 2597-2616.
- [14] Kochevar I E. *Science* STKE [J], 2004, pe7-pe7.
- [15] Dougherty T J, Gomer C J, Henderson B W, et al. *Journal of National Cancer Institute* [J], 1998, 90: 889-905.
- [16] Moan J, Berg K, Kvam E, et al. *Ciba Foundation Symposium* [J], 1989, 146: 95-111.
- [17] Skinner S A, Tutton P J, O'Brien P E. *Cancer Research* [J], 1990, 50: 2411-2417.
- [18] Wang Xin (汪昕), Zheng Jianwei (郑建伟), Zou Shengquan (邹声泉). *Journal of Clinical Surgery* (临床外科杂志) [J], 2007, 15: 277-278.
- [19] West C M, West D C, Kumar S, et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [J], 1990, 58: 145-156.
- [20] Debeve E, Cheng C, Schaefer S, et al. *Journal of Photochemical Photobiology B* [J], 2010, 98: 69-76.
- [21] Korbelik M. *Lasers in Surgery and Medicine* [J], 2006, 38: 500-508.
- [22] Firczuk M, Nowi S D, Golab J. *Photochemical and Photobiological Sciences* [J], 2011, 10: 653-663.
- [23] Jung N C, Kim H J, Kang M S, et al. *Cancer Letters* [J], 2012, 324: 58-65.
- [24] Canti G L, Lattuada D, Nicolin A, et al. *Proceedings of SPIE* [J], 1994, 2078: 268-275.
- [25] Dragieva G, Hafner J, Dummer R, et al. *Transplantation* [J], 2004, 77: 115-121.
- [26] Dougherty T J, Gomer C J, Henderson B W, et al. *Journal of National Cancer Institute* [J], 1998, 90: 889-905.
- [27] Liming W, Ying L, Wei L, et al. *Nano Letters* [J], 2011, 11: 772-780.
- [28] Allison R R, Moghissi K. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* [J], 2013, [2016-10-29]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.03.011>.
- [29] Fu Naiwu (傅乃武). *Tumor* [R]. Beijing: Institute of Chinese Academy of Medical Sciences, 1002.
- [30] Henderson B W, Dougherty T J. *Basic Principles and Clinical Application of Photodynamic Therapy* [M]. New York: Marcel Dekker Press, 1992: 65-72.
- [31] Bonnett R. *Chemical Society Reviews* [J], 1995, 24: 19.
- [32] Huo S, Jin S, Ma X, et al. *ACS Nano* [J], 2014, 8(1): 5852

- 5862.
- [33] Sharma A, Soliman G M, Al-Hajaj N, *et al.* *Biomacromolecules* [J], 2011, 13(1): 239-252.
- [34] Kinsella T J, Colussi V C, Oleinick N L, *et al.* *Expert Opin Pharmacother* [J], 2001, 2: 917-927.
- [35] Lu Liqin(卢丽琴), Li Libo(李黎波), Zhou Jin(周瑾), *et al.* *Guangdong Medical Journal*(广东医学杂志)[J], 2010, 31(6): 737-739.
- [36] Chen X H, Luo R C, Li L B, *et al.* *Journal of Southern Medical University* [J], 2007, 27(12): 1817.
- [37] Tomankova K, Kolarova H, Vujtek M, *et al.* *General Physiology and Biophysics* [J], 2007, 26(3): 200.
- [38] Chen Q, Chopp M, Madigan L, *et al.* *Photochemical Photobiology* [J], 1996, 64(1): 163.
- [39] Liu Huilong(刘慧龙), Liu Fanguang(刘凡光), Gu Ying(顾瑛). *Chinese Journal of Medical Laser*(中国激光医学杂志)[J], 2002, 11(2): 121.
- [40] Ochsner M. *Arzneimittel Forschung* [J], 1997, 47(11): 17(16): 1602-1608. 1185-1194.
- [41] Zhang Lin(张林), Yu Lehua(虞乐华). *Journal of Laser*(中国激光杂志)[J], 2003, 24(2): 91-93.
- [42] Sanfilippo N J, Hsi A, DeNittis A S, *et al.* *Lasers in Surgery and Medicine* [J], 2001, 28(3): 278-281.
- [43] Xu R, Wang Q. *Journal of the American Medical Informatics Association* [J], 2014, 21(1): 90-96, 845-852.
- [44] Hopper C. *The Lancet Oncology* [J], 2000, 1(4): 212-219.
- [45] Xu P, Chen J, Chen Z, *et al.* *PLoS One* [J], 2012, 7(5): 37051.
- [46] Xu Guoxiang(徐国祥). *Practical Medical Laser*(实用激光医学)[M]. Guangzhou: Guangdong Higher Education Press, 1990: 125-129.
- [47] Maria A F, Fand Maria G P. *Photochemistry and Photobiology* [J], 1997, 66(4): 405.
- [48] Szeimies R M, Calzavara Pinton P, Karrer S, *et al.* *Journal of Photochemical Photobiology B*[J], 1996, 36(2): 213.
- [49] Park S H, Hann S K, Park Y K. *Yonsei Medical Journal* [J], 1996, 37(6): 392.
- [50] Kato H. *Gan to Kagaku Ryoho* [J], 1996(1): 8.
- [51] Lv W, Zhang Z, Zhang K, *et al.* *Angewandte Chemie International Edition* [J], 2016, 34(55): 9947-9951.
- [52] Sun C, Wen L, Zeng J, *et al.* *Biomaterials*[J], 2016, 91: 81-89.
- [53] Liu K, Xing R, Zou Q, *et al.* *Angewandte Chemie International Edition* [J], 2016, 9(55): 3036-3039.

(编辑 吴琛)