

光动力疗法治疗胃肠疾病的研究进展

王佳雯¹, 洪阁², 刘天军^{2*}

¹天津中医药大学, 天津 300193;

²中国医学科学院北京协和医学院生物医学工程研究所天津市生物医学材料重点实验室, 天津 300192

摘要 综述了光动力疗法(PDT)在胃肠疾病治疗领域的应用。从体外研究、体内研究和临床实践三个角度归纳总结了国内外 PDT 的研究现状,探讨其对不同类型的胃肠疾病的治疗效果和应用前景,以期为 PDT 在胃肠疾病临床治疗领域的广泛应用提供必要的技术支持。

关键词 医用光学; 光动力疗法; 胃肠疾病; 体外研究; 体内研究; 临床实践

中图分类号 O43; R57

文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP56.040001

Research Progress on Photodynamic Therapy for Gastrointestinal Diseases

Wang Jiawen¹, Hong Ge², Liu Tianjun^{2*}

¹Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

²Tianjin Key Laboratory of Biomedical Materials, Institute of Biomedical Engineering,
Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Abstract The research progress on photodynamic therapy (PDT) in the treatment of gastrointestinal diseases is reviewed, including the related *in vitro*, *in vivo* studies and clinical practices. The therapeutic effects and application prospects of PDT for different types of gastrointestinal diseases are explored in order to provide the necessary technical supports for the more applications of PDT in the clinical treatments of gastrointestinal diseases.

Key words medical optics; photodynamic therapy; gastrointestinal diseases; *in vitro* research; *in vivo* research; clinical practice

OCIS codes 170.5180; 170.2680; 170.1610

1 引言

胃肠疾病是临床上常见的一种消化道疾病,具有潜伏期长、不易诊断、难以治愈的特点。按照发病部位的不同,胃肠疾病可以分为胃部疾病和肠部疾病。胃部疾病,是发生于胃部的器质性或功能性疾病,临床上常见的有慢性胃炎、急性胃炎、胃溃疡、胃结石、胃息肉及胃的良性或恶性肿瘤等^[1]。肠部疾病,是一种发生于大肠或小肠的外源性疾病,包括炎症性肠病(溃疡性结肠炎、克罗恩病等)、肠易激综合征和结肠恶性肿瘤等。不同类型的胃肠疾病临床

上常采用不同的治疗手段,如:胃肠癌以手术治疗为主,胃肠部炎症疾病则等以放化疗为主。近年来,手术及放化疗虽取得了一定的进展,但总体疗效并不乐观。

光动力疗法(PDT)是一种利用光动力反应进行疾病诊断和治疗的技术。与传统疗法相比,PDT具有微创、低毒性、高选择性及可重复治疗的优势^[2]。光敏剂、光和组织氧是 PDT 的三个要素^[3]。光的作用是提供激发能量,光敏剂的作用是进行能量传递。光敏剂将吸收的光子能量传递给组织氧从而产生活性氧(ROS)(包括¹O₂)等细胞毒性物质,ROS 与多

收稿日期: 2018-07-15; 修回日期: 2018-09-03; 录用日期: 2018-09-04

基金项目: 天津市科技支撑计划项目(12ZCDZSY11900)、天津市高层次创新创业团队(TJ TZJHGCCCXYTD-1-30)、北京协和医学院青年科研基金(33320140057)、中国医学科学院生物医学工程研究所开发项目(开发 1606)

* E-mail: liutianjun@hotmail.com

种生物大分子发生反应,引起亚细胞结构的损伤,导致细胞因严重的功能障碍而死亡,达到治疗的目的^[4-5]。近年来,随着多种新型的光敏剂进入临床实验,国内外出现了 PDT 研究与应用的高潮,极大地拓展了 PDT 的临床适应症。目前 PDT 已被用于肿瘤、皮肤病、眼底黄斑、类风湿性关节炎等疾病的治疗。同时,PDT 在胃肠部肿瘤或炎症等疾病的治疗中也取得了一定的进展。本文从体外研究、体内研究及临床实践三个方面阐述 PDT 在胃肠疾病治疗领域中取得的最新进展及其存在的主要问题。

2 PDT 在胃肠疾病中的应用

PDT 在胃肠疾病中的应用包括胃癌、肠癌和胃肠部相关炎症三部分,均分为体外研究(见表 1)、体内研究(见表 2)和临床实践(见表 3)三个方面。

2.1 胃癌

2.1.1 体外研究

早在 1980 年,日本学者用血卟啉衍生物(HpD)介导的 PDT 治疗早期胃癌并取得显著效果,该项研究拉开了光动力治疗胃癌的序幕^[6]。此后相关文献报道了葡萄糖结合二氢卟吩(H₂TFPC-SGlc)及 α -PhSPcZn 等新型光敏剂在胃部疾病治疗

方面的有效性^[7-8]。Chen 等^[9]在 2015 年发现,由新型光敏剂 DTP (meso-5-[q-DTPA-aminophenyl]-10, 15, 20-triphenyl-porphyrin)介导的 PDT 可以抑制体外培养的人胃癌细胞系 MGC-803 及其紫杉醇选择性亚系 MGC803/PA 的生长,证明 DTP-PDT 能有效消除胃癌耐药细胞系,这为临床上胃癌细胞已产生耐药性的患者提供了一条新的治疗途径。2016 年,王晓龙等^[10]报道了 5-氨基酮戊酸(5-ALA)介导的 PDT (5-ALA-PDT)对胃癌细胞系 MKN-45 的生长有显著的抑制作用,其治疗效果对光敏剂的剂量及光的能量具有一定的依赖性。王晓龙等认为 5-ALA-PDT 对胃癌细胞的抑制作用是通过激活 NF- κ B 途径来实现的。2017 年,Korsak 等^[11]报道了一种新的光敏免疫偶联物:卟啉修饰过的曲妥珠单抗(Trast ;Porph),其对 HER-2(human epidermal growth factor receptor-2)阳性胃癌细胞的生长有显著的抑制作用。Korsak 等的报道启发我们通过修饰将光敏剂与肿瘤细胞靶向特异性的基团、载体等结合,可以增加其在肿瘤细胞中的累积,进而增强 PDT 疗效。根据特异性基团的靶向作用,可对不同类型的胃癌进行针对性治疗。2017 年,Lin 等^[12]报道了芦荟-大黄素(AE)介导的 PDT 对体外培养的人胃癌

表 1 光动力法治疗胃肠疾病的体外研究

Table 1 *In vitro* study of PDT for gastrointestinal diseases

Disease	Year	Photosensitizer	Cell line or bacterium	Reference
Gastric cancer	2011	H ₂ TFPC-SGlc	MKN28, MKN45, HT29, HCT116	Ref. [7]
Gastric cancer	2015	α -PhSPcZn	SGC-7901	Ref. [8]
Gastric cancer	2015	DTP	MGC-803, MGC803/PA	Ref. [9]
Gastric cancer	2016	5-ALA	MKN-45	Ref. [10]
Gastric cancer	2017	Trast ;Porph	HER2-positive cell	Ref. [11]
Gastric cancer	2017	AE	SGC-7901	Ref. [12]
Gastric cancer	2018	F127-APoG ₂ @AIPcS	SGC-7901	Ref. [13]
Colon cancer	2009	DH-II-24	HCT116	Ref. [14]
Colon cancer	2017	TiO ₂ -ZnPc	HT29	Ref. [15]
Colon cancer	2017	FA-Fe ₂ O ₃	HCT116	Ref. [16]
Colon cancer	2013	HPPH-CD	Colon26	Ref. [17]
Rectal cancer	2013	TMP	HCT116	Ref. [18]
Colon cancer	2015	5-ALA	SW620	Ref. [19]
Colon cancer	2015	Ce6	SW620	Ref. [20]
Rectal cancer	2017	HY	HT-29, HCT116	Ref. [21-22]
Rectal cancer	2018	PpIX	HCT116	Ref. [23]
Colon cancer	2018	m-THPC	SW480, SW620	Ref. [24]
Colon cancer	2016	HY	HCT116, HCT8	Ref. [25]
Rectal cancer	2017	m-THPC	HCT116	Ref. [26]
Gastritis	2010	MB	HP26695	Ref. [27]
Gastritis	2013	PSM	HP	Ref. [28]
Enteritis	2016	Au NRs@SiO ₂ -ICG	<i>Escherichia coli</i> LF82	Ref. [29]

表 2 光动力疗法治疗胃肠疾病的体内研究

Table 2 *In vivo* study of PDT for gastrointestinal diseases

Disease	Year	Photosensitizer	Modeling cell	Modeling animal	Reference
Gastric cancer	2008	5-ALA	MGC-803	SPF nude mice	Ref. [30]
Gastric cancer	2010	Talaporfin	MKN-45	BALB/c nude mice	Ref. [31]
Gastric cancer	2011	H ₂ TFPC-SGlc	HT29, HT116	BALB/c nude mice	Ref. [7]
Gastric cancer	2018	G-Ce6	CT26	BALB/c nude mice	Ref. [32]
Gastric cancer	2013	5-ALA	MKN-45	BALB/c nude mice	Ref. [33]
Gastric cancer	2016	TPP	SGC-7901	BALB/c nude mice	Ref. [34]
Gastric cancer	2018	Ce6	MGC-803	BALB/c nude mice	Ref. [35]
Colon cancer	2011	HY	CT26	BALB/c nude mice	Ref. [36]
Colon cancer	2011	IY69	Colon26	BALB/c nude mice	Ref. [37]
Colon cancer	2011	5-ALA	Colon26	BALB/c nude mice	Ref. [38]
Colon cancer	2012	HMME	CT26	BALB/c nude mice	Ref. [39]
Colon cancer	2013	Fullerene	CT26-luc	BALB/c nude mice	Ref. [40]
Colon cancer	2013	Deuteporfin	HCT-116	BALB/c nude mice	Ref. [41]
Rectal cancer	2016	HMME	VX2	Rabbit	Ref. [42]
Colon cancer	2017	PS	SW620	SCID mice	Ref. [43]
Colon cancer	2018	m-THPC	HT-29	BALB/c nude mice	Ref. [44]
Gastritis	1996	MB, TBO, HpD, Pc, 5-ALA	HP	Adult ferret, waster mice	Ref. [45]
Gastritis	2002	TPyP	HP	Male ferret	Ref. [46]
Enteritis	2011	5-ALA	T-cell	SCID mice	Ref. [47]
Enteritis	2015	m-THPC	DSS	C57/BL/6 mice	Ref. [48]

表 3 光动力治疗胃肠疾病的临床研究

Table 3 Clinical research of PDT for gastrointestinal diseases

Disease	Year	Number of patients	Photosensitizer	Reference
Gastric cancer	2008	22	5-ALA	Ref. [49]
Gastric cancer	2014	1	Talaporfin sodium	Ref. [50]
Gastric cancer	2018	47	Photofrin	Ref. [51]
Colorectal cancer	1986	14	HpD	Ref. [52]
Colorectal cancer	2005	24	MTHPBC	Ref. [53]
Colon cancer	2006	20	Photofrin	Ref. [54]
Colorectal cancer	2016	40	Photofrin	Ref. [55]
Colorectal cancer	2016	23	Photofrin	Ref. [56]
Colorectal cancer	2017	120	5-ALA, HPD	Ref. [57]
Gastritis	2002	13	5-ALA	Ref. [58]
Gastritis	2005	10	PpIX, coproporphyrin	Ref. [59]
Factitial proctitis	1998	3	HPD	Ref. [60]

细胞系 SGC-7901 的生长有明显的抑制作用,并对光敏剂的剂量及光的能量具有一定的依赖性。

光源对于光动力治疗胃癌至关重要。2014年, Vale 等^[61]发明了一种光子晶体滤光片,该滤光片可大幅提高光辐射纯度且透射率可达到 99% 以上。Vale 等发明的光子晶体滤光片能够缩短光动力治疗的时间,在临床上可缓解病人的痛苦,改善胃癌和其他癌症的治疗效果。

联合治疗方式的出现推动了胃癌的治疗,相关文献报道了紫杉醇、黄连素及吡啶美辛等药物能够

明显提高 PDT 治疗胃癌的疗效^[62-64]。此外,电渗透作用(EP)也能增强光敏剂在人胃腺癌细胞方面的光动力作用^[65]。2016年, Li 等^[66]发现基因转染与 PDT 联合治疗能显著提高人胃癌细胞的凋亡率。该研究以 AE-封装的纳米粒作为基因载体和光敏剂。该研究提示我们在改进光敏剂时可以引入纳米技术,用纳米颗粒包裹光敏剂构成的聚合物纳米粒可减少其在全身血管内的消耗,从而减轻副作用,改善 PDT 的治疗效果。2018年, Xin 等^[13]利用纳米技术将光敏剂与新型靶向化疗药整合,其整合物

F127-ApoG₂@AlPcS₄ [a nanosized micelle F127 integrated with Apogossypolone (ApoG₂ and Al (III) phthalocyanine chloride tetrasulfonic acid (AlPcS₄)]对体外培养的人胃癌细胞系 SGC-7901 的生长表现出明显的抑制作用,该结合疗法克服了 PDT 中光穿透力差及化疗易产生耐药性的缺点,发挥出更强的抗肿瘤作用。

2.1.2 体内研究

PDT 治疗胃癌的体内研究为后续临床实践奠定了基础。2008 年,周广军等^[30]在 SPF (Specific Pathogen Free)级裸小鼠体内以人胃癌细胞 MGC-803 建立裸鼠人胃癌移植肿瘤模型,实验结果表明 5-ALA-PDT 对该模型有明显的治疗效果。2010 年,Kishi 等^[31]以人胃癌细胞 MKN-45 在雄性 BALB/c 裸鼠体内制备胃癌的腹膜转移模型,评价了光敏剂他拉泊芬(Talaporfin)的治疗效果。Kishi 等发现在高强度光照下,转移性结节中他拉泊芬的积累比低强度光照时多,这提示研究人员可在一定程度上通过对激光强度的控制实现对胃癌细胞的靶向治疗。Talaporfin-PDT 可能成为晚期胃腺癌和转移性腹膜结节患者的有效治疗方法。相关研究者^[7,32]建立了肿瘤异种移植小鼠模型,发现 H₂TFPC-SGlc 及 G-Ce6 (glucose-conjugated chlorin e6)等新型光敏剂在体内的抗肿瘤效果显著。2013 年,Hino 等^[33]在雌性 BALB/c 裸鼠体内以人胃癌细胞 MKN-45 建立小鼠胃癌的腹膜转移模型,评价了各种波长的发光二极管的治疗效果。Hino 等发现对 ROS 生成及 ALA-PDT 的细胞毒性影响最高的是紫光发光二极管(LED),而影响最低的是红光 LED。Hino 等证明了 LED 作为 ALA-PDT 光源的有效性,且在临床治疗时,选择最佳波长光是必要的。2016 年,Li 等^[34]在 BALB/c 裸鼠体内以人胃癌细胞 SGC-7901 建立异种移植肿瘤模型,将疏水性光敏剂四苯基卟啉掺杂在由密集的半导体聚合物(Pdot)组成的纳米粒子中,实验评价其抗肿瘤效果。光学特性显示聚合物的荧光被光敏剂完全淬灭,能量转移效率近 100%,单线态氧产量约 50%,且异种植物肿瘤明显被抑制和根除。Li 等的实验提示:能量转移放大的 Pdot 平台对恶性肿瘤有很大的治疗潜力。2018 年,Mao 等^[35]在雄性 BALB/c 裸鼠体内以人胃癌细胞 MGC-803 建立肿瘤模型,证明了药物输送载体 SF-NPs(silk fibroin based nanoparticles)在 Ce6-PDT 中,有良好的生物相容性及安全性。

2.1.3 临床实践

关于 PDT 治疗胃癌的临床实践报道较少,科研工作者应在体内外研究相对成熟时加强临床实践,以促进 PDT 在胃癌治疗方面的实施。

2008 年,Rabenstein 等^[49]对 22 例胃癌患者进行光动力治疗,在 54±26 个月的随访期内,其中 15 位患者没有出现复发性胃癌或淋巴节转移。该临床案例显示,胃切除术可能不是 IGC(invisible gastric cancer)的唯一选择。2014 年,Nakamura 等^[50]采用他拉泊芬钠对一位无法手术的高龄胃癌患者进行光动力诊断(PDD)及光动力治疗。在 2009 年 9 月—2011 年 6 月间,该患者采用卟吩姆钠-PDT 进行 1 个疗程及采用他拉泊芬钠-PDT 进行 3 个疗程的治疗,结果该名胃癌患者被成功治愈且无严重并发症。该病例表明他拉泊芬钠-PDT 对高龄不可手术的胃癌患者是安全有效的。2015 年,Nakamura 等^[67]又评估了一种新型高分辨率的放大视镜(XG-0001),发现其可在实验和临床上用于 PDD 和 PDT。Nakamura 等针对 5 位连续的早期胃癌患者(均无手术及其他有效的内镜治疗)采用 PDT 治疗,其中 PDT 的光源采用 XG-0001 产生的激发光。该案例证实了 PDD 和 PDT 在胃癌治疗的有效性。2016 年,Oinuma 等^[68]为调查 PDT 在日本实施的现状及其对胃癌细胞的疗效,回顾并研究了 18 家医院的 386 例光动力治疗胃癌的病例。Oinuma 等主要在 3 家医院对 PDT 治疗早期胃癌(无手术或其他内镜治疗)疗效进行调查,治疗率为 73.7%且无严重并发症。该结果显示,PDT 在治疗早期胃癌(黏膜内及黏膜外)方面是一种安全有效的治疗方式。2018 年,Shimoyama 等^[51]对 47 位胃癌患者进行光动力治疗,并评估了肿瘤分化程度、PDT 疗程及内镜类型对其疗效的影响。结果显示总治疗率达 64%,其中肿瘤适度分化的患者治疗率为 75%,肿瘤分化较差的患者治疗率为 40%,但 PDT 疗程及内镜类型对疗效无明显影响。在平均 47 个月的随访期间,无出血或穿孔等严重并发症发生,证明 PDT 治疗早期胃癌是有效、安全的。

2.2 肠 癌

2.2.1 体外研究

相关文献先后报道了新型光敏剂 DH-II-24 [methyl-13b-(2-dimethylaminoethoxycarbonyl)-13b-demethoxycarbonyl-pheophorbide a]^[14],TiO₂-ZnPc (TiO₂ nanoparticles-zinc phthalocyanine)^[15]及新型纳米复合物 FA-Fe₂O₃ (folic acid-Fe₂O₃)

nanoparticles)^[16]对结肠癌细胞有显著的杀伤作用。2013年,James等^[17]发现光敏剂 HPPH(2-[1'-Hexyloxyethyl]-2-devinyl pyropheophorbide-a)与花青染料(CD)的结合可以抑制体外培养的结肠癌细胞(Colon26)的生长,且二者结合方式不同,治疗效果也不同。Abdelghany等^[18]在2013年将一种亲水性光敏剂 TMP [meso-Tetra(N-methyl-4-pyridyl) porphine tetra tosylate]封装在以水凝胶为基础的壳聚糖或海藻酸钠结构中,发现其对结肠癌细胞 HCT116 的生长有显著的抑制作用。Abdelghany等通过提高 TMP 在细胞 HCT116 中的摄取量,增强了细胞毒性。另外,HCT116 表面含有 DR5 受体,可与该粒子结合,进一步增加了 TMP 的摄取量,提高细胞毒性。因此对于在细胞内积累受限的光敏剂,研究人员可将其封装在特定的载体中,提高其对细胞的靶向性。2015年,Woźniak等^[19]报道了5-ALA可以抑制体外培养的人结肠癌细胞系 SW620 的生长。Woźniak等发现胰岛素生长因子(IGF-2)能够增强 PDT 的效果,且它的表达将会影响后续 PDT 的疗效。Xue等^[20]在2015年报道了Ce6(chlorin e6)对体外培养的人结肠癌细胞 SW620 的生长有明显的抑制作用。此外,Ce6-PDT 诱发的 ROS 可使蛋白激酶(p38MAPK)激活,其可能使结肠癌细胞 SW620 免受光损伤的作用,故激活 p38MAPK 抑制剂,可加速癌细胞凋亡。可见,对机制的深入研究能为光动力治疗结肠癌提供新的思路。2016年,Almeida等^[69]报道了 PDT 联合环氧合酶(COX)抑制剂乙酰水杨酸能显著地抑制体外培养的结肠癌细胞 WiDr(COX 过表达)的生长,且二者能产生协同作用。该报道显示,根据不同癌细胞的特异性,选取对应抑制剂与 PDT 联合治疗更利于提高疗效。2017年,Halaburková等^[21]报道了金丝桃素(HY)可以抑制体外培养的结直肠癌细胞 HT-29 及 HCT116 的生长,并发现组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDACis)能够加强其抗肿瘤活性。2017年,Khot等^[22]使用三维细胞培养技术探索了 HY-PDT 对人肠癌细胞系 HT-29 及 HCT116 的影响,并发现 HY-PDT 对三维细胞培养的 HT-29 及 HCT116 的抑制率比二维细胞培养的抑制率高约 30%。三维细胞培养技术更加形象地模拟了人体内环境,故三维细胞培养技术的发展更有利于临床上新型光敏剂的评估。2018年,Ouyang等^[23]报道了卟啉 IX(PpIX)介导的 PDT(PpIX-PDT)对体外培养的人结直肠癌细胞系 HCT116 生长的抑制作用

显著,发现适当调节自噬作用可加强 PpIX-PDT 的促凋亡效应。2018年,Abdulrehman等^[24]报道了 m-THPC-PDT (meta-tetrahydroxyphenylchlorin-photodynamic therapy)对体外培养的人原发性结肠癌细胞系 SW480 及转移性结肠癌细胞系 SW620 的生长有明显的抑制作用。当 m-THPC 的浓度为 11.76 $\mu\text{mol/L}$ 时,对细胞系 SW480 及 SW620 的抑制率分别为 65%、25%,表明 m-THPC-PDT 能有效抑制癌细胞增殖,且有一定的抗转移能力。

2013年,Hatakeyama等^[70]报道了不同波长的 LED 对于人结肠癌细胞 HT-29 的影响,结果发现蓝白光比红光表现出更强的抗肿瘤活性。Hatakeyama等的报道表明以 LED 为光源的 PDT 能有效抑制结肠癌细胞增殖。

癌细胞对一些抗肿瘤药物产生的耐药性成为治疗结肠癌的主要障碍。2016年,Lin等^[25]通过对人结肠癌细胞 HCT116 及 HCT8 进行体外研究,发现通过减少药物消逝,增加铂累积,HY-PDT 能够抑制细胞内谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽巯基转移酶(GST),从而提高奥沙利铂在人结肠癌细胞中的敏化作用。2017年,Lin等^[71]进一步研究发现高剂量 HY-PDT 能够诱导细胞自体吞噬死亡。Lin等的研究显示,将光敏剂与抗肿瘤药物联合可抑制产生耐药性的细胞的生长,可通过 PDT 改善抗肿瘤药物在结肠癌治疗中的敏感性,从而提高疗效。Lin等的研究揭示了 PDT 在癌症治疗中作为辅助疗法的重要性。此外,Kukcinaviciute等^[26]在2017年发现 mTHPC-PDT 能够克服抗肿瘤药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)的抗药性,对体外培养的人结直肠癌细胞 HCT116 的生长有抑制作用。2018年,Taba等^[72]利用体外培养的结直肠癌细胞 HT-29,发现大环化化合物的聚胺部分能通过其对线粒体的靶向性提高 PDT 疗效。

2.2.2 体内研究

2011年,Sanovic等^[36]在雌性 BALB/C 鼠体内以鼠结肠癌细胞 CT26 建立鼠结肠癌模型,发现低剂量 HY-PDT 能够诱导抗肿瘤免疫应答,清除肿瘤细胞,同时减少皮肤损伤。此外,不仅药物浓度和光剂量对肿瘤消除的效果有影响,而且光照时金丝桃素的定位对其也有决定性影响。Sanovic等的研究显示,在治疗结肠癌的过程中,恰当的治疗条件更利于达到良好的治疗效果,且可避免皮肤损伤。同年,Paul等^[37]在 BALB/c 鼠体内以结肠癌细胞 Colon26 建立肿瘤鼠模型,并评价了新型光敏剂

IY69 [5-phenyl-10, 15-bis (4-carboxylatomethoxyphenyl)-20-(2-thienyl)-21, 23-dithiaporphyrin]的治疗效果,发现其对肿瘤细胞表现出明显的杀伤作用。Marrero等^[38]以结肠癌细胞 Colon26 在 BALB/c 鼠体内建立肿瘤鼠模型,发现细胞凋亡诱导剂能够提高 5-ALA-PDT 的治疗效果,这种结合可能在临床应用方面发挥作用。2012 年,He 等^[39]在雌性 BALB/c 鼠体内以结肠癌细胞 CT-26 建立肿瘤模型,发现血卟啉单甲醚(HMME)介导的 PDT 在体内对过高热修饰过的肿瘤具有明显的治疗效果。在高温处理过的肿瘤细胞中,热休克蛋白 70 (HSP70)与抗肿瘤活性密切相关,且 HSP70 的表面表达比其总表达和释放更加重要。这种新型修饰 PDT 的方法显示,在完善光敏剂及光源的同时,还可对肿瘤细胞进行修饰。He 等的研究采用过高热修饰肿瘤细胞达到了较好的治疗效果,同行还可探究其他修饰方法,从而促进 PDT 对肿瘤的治疗。2013 年,江珊等^[40]在雄性 BALB/c 小鼠体内腹腔注射 CT26-luc 结肠癌细胞株,从而建立了携带荧光素酶基因的结肠癌腹腔种植模型,并评价了富勒烯介导的 PDT 对结肠癌的治疗作用。江珊等发现以富勒烯为基础的 PDT 能够抑制结肠癌腹腔转移病灶的生长,延长小鼠寿命。同年,陶纪宁等^[41]在 BALB/c 裸鼠皮下注射人结肠癌细胞 HCT-116,建立裸鼠异种移植结肠癌模型,发现多替泊芬介导的 PDT 对结肠癌细胞的生长有明显的抑制作用。2016 年,Gao 等^[42]将兔肿瘤细胞 VX2 注入兔子直肠黏膜下层,建立原位直肠癌兔子模型,经比较后发现 PDT 对直肠癌表现出显著的抑制效果,且对剂量有一定的依赖性。2017 年,Xiong 等^[43]以人结肠癌细胞系 SW620 在 SCID 鼠体内建立肿瘤模型,发现 PS-PDT (Photosan-II-PDT)与自体吞噬抑制剂的结合疗法对小鼠体内的肿瘤有较好的疗效。2018 年,Shi 等^[73]将兔肿瘤细胞 VX2 注入兔直肠黏膜下层,建立兔原位直肠癌模型,并对其建立的 mPDT 栓剂试剂盒进行评估。该实验结果显示 mPDT 组的总有效率为 60%,证明该试剂盒可以有效地治疗直肠癌。2018 年,Peng 等^[44]在雌性 BALB/C 鼠皮下注射人结肠癌细胞系 HT-29,建立鼠结肠癌模型,并发现血管内皮生长因子(VEGF)阻断剂贝伐珠单抗可提高 mTHPC-PDT 的疗效。Peng 等的研究显示,PDT 与抗血管生长剂的联合应用有利于提高 PDT 单一疗法的疗效。

2.2.3 临床实践

PDT 在肠癌方面的临床研究多集中于 I 期临床实验和 II 期临床实验,其中 III 期随机临床实验的数据较少,几乎没有 IV 期的临床实验的数据。早在 1986 年,Herrera-Ornelas 等^[52]首次报道了 PDT 在结直肠癌治疗中的益处。Herrera-Ornelas 等采用 HpD-PDT 对 14 例无法手术切除肿瘤的结直肠癌患者进行治疗。结果显示这种治疗方式延长了病人的生命,提高了病人的舒适度。1989 年,Krasner 等^[74]对 11 例丧失手术机会的肠癌患者进行光动力治疗,评价了氩离子抽运染料激光(Nd:YAG)作为 PDT 光源的有效性。该方法能有效减轻患者症状,其中 4 名患者被完全根治。Krasner 等的研究表明 Nd:YAG 激光介导的 PDT 在肠癌治疗方面是有效的,且更适用于无法手术切除的小型肿瘤。2005 年,van Duijnhoven 等^[53]对 mTHPBC-PDT [5, 10, 15, 20-tetrakis (m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin-based PDT]的安全性进行了 I 期临床实验。该实验采用 PDT 医治 24 例无法手术的结直肠癌肝转移患者,一个月后,治疗组中肿瘤细胞全部坏死,但 8 例患者出现轻度疼痛,21 例患者出现瞬态亚临床肝毒性,1 例患者出现胰腺损伤,有些患者出现轻微的皮肤光毒性,但整体并无严重的临床并发症。该研究表明 mTHPBC-PDT 对于无法手术切除的结直肠癌肝转移患者是有效的。2006 年,Hahn 等^[54]进行了一项 II 期临床实验以确定光卟啉在肿瘤和正常组织中的摄取量。结果表明,在 20 例结肠癌患者中,光卟啉在肿瘤和正常组织中摄取量的选择性较小。2016 年,何耀明^[55]将 40 例结直肠癌患者随机分为两组,对照组采用紫杉醇化疗,实验组采用 PDT 与紫杉醇联合治疗,发现 PDT 联合紫杉醇治疗结直肠癌能有效抑制淋巴细胞的转移和增值,优于单一化疗。2016 年,Sun 等^[56]对 23 例晚期结直肠癌年轻患者进行光动力治疗(PDT 组),30 例进行放化疗(对照组),发现 PDT 组的总有效率高于对照组。这表明 PDT 能有效改善年轻晚期胃癌患者症状,减轻并发症,突出了 PDT 优势。2017 年,骆莉萍等^[57]对 120 例晚期结直肠癌患者进行常规化疗联合光动力治疗,探讨不同光敏剂的治疗效果。结果显示 5-ALA 组总有效率为 83.3%,症状改善率为 93.3%,均高于血卟啉衍生物组(总有效率为 66.7%,症状改善率为 83.3%),表明 5-ALA-PDT 可有效提高结直肠癌化疗疗效,改善患者症状。

2.3 胃肠部相关炎症

2.3.1 体外研究

2010年,Choi等^[27]报道了亚甲蓝(MB)介导的PDT对体外培养的胃幽门螺旋杆菌(HP)有显著的杀伤作用,这种效果可以通过对HP的DNA氧化损伤实现。2014年,Choi等^[75]进一步研究发现,在光敏剂MB的基础上添加壳聚糖,能够提高其抗菌活性,证明MB与壳聚糖在光敏抗HP时产生了协同作用。Calvino-Fernández等^[28]在2013年发现,由新型光敏剂(PSM)介导的PDT对HP有近100%的杀灭效率。2016年,Tortora等^[76]发明了一种由LED光源集成的可吸收照明胶囊,用其作为PDT的光源,对体外培养的HP的灭活效率可达96%以上。2018年,Faraoni等^[77]利用体外培养的人胃腺癌细胞系AGS,评估了PpIX-PDT灭活HP时产生的副作用。结果显示,只有当PPIX的物质的量浓度大于100 nmol/L时,其才表现出明显的光毒性,表明PpIX-PDT是安全可靠的。

2016年,Jijie等^[29]报道了Au NRs@SiO₂-ICG [gold nanorods (Au NRs) enrobed in indocyanine green (ICG)-loaded silica]纳米粒介导的基于颗粒的PDT (PPDT)对克罗恩病相关的大肠埃希菌LF82有明显的杀伤作用。Au NRs@SiO₂的等离子体与纳米结构在900 nm处形成的纵向等离子体带能够加速单线态氧的产生,从而提高光动力的杀伤效果。该报道提示,纳米结构在一定程度上能减少光敏剂ICG的用量且可缩短治疗时间。

2.3.2 体内研究

1996年,Millson等^[45]通过HP感染成年雪貂及Waster鼠建立HP相关胃炎的动物模型,分别研究了MB、甲苯胺蓝(TBO)、HpD、酞菁染料和5-ALA 5种光敏剂在体内的杀菌效果,结果显示MB和TBO的杀菌效果显著。经进一步研究光动力治疗后雪貂胃黏膜上的显微荧光分布,发现表面黏膜层的荧光强度最大。此外,从Waster鼠实验中发现杀死致敏菌所需的能量不足以破坏底层黏膜。这表明MB-PDT能将HP在宿主黏膜上皮细胞杀死。2002年,Hamblin等^[46]通过建立HP感染的雄性雪貂模型,发现HP能被蓝光杀死。Hamblin等指出这是源于内源性卟啉的累积。

2011年,Favre等^[47]将从BALB/C鼠脾脏中获得的T细胞进行一定处理,静脉注射到SCID鼠体内,建立鼠T细胞介导的结肠炎模型,并评估LDPDT(low dose photodynamic therapy)的疗效及

其安全性。结果显示,LDPDT能降低炎症因子白介素-6(IL-6)、白介素-17(IL-17)及干扰素的表达,减少黏膜CD4⁺T细胞的数量,提高凋亡CD4⁺T细胞百分比,且SCID鼠无局部及系统性副作用发生。Favre等的研究表明LDPDT能有效改善黏膜T细胞介导的结肠炎。2015年,Reinhard等^[48]连续5d给予雌性C57/BL/6鼠葡聚糖硫酸钠溶液(DSS),建立急性结肠炎小鼠模型,研究了mTHPC-LDPDT对结肠炎的治疗效果。结果显示LDPDT能够减少一系列炎症介质的表达和中性粒细胞的涌入,阻止结肠炎转变为肠癌。Reinhard等表明mTHPC-LDPDT可帮助结肠炎患者减轻炎症且阻止炎症进一步恶化。

2.3.3 临床研究

2002年,Wilder-Smith等^[58]首次在人体内研究并比较了激光及内窥镜白光介导的PDT对HP的根除效果。13位HP阳性患者分组后口服5-ALA。研究人员采用两种不同光源照射45 min,通过活体组织切片检查法评估HP的消除情况。结果显示光照后4 h,HP的消除效果最佳,且两种光源均能使HP数量大量减少,证明光动力消除HP的方案在人体内是可行且有效的,这为进一步临床应用奠定了基础。2005年,Ganz等^[59]对年龄在21~80岁之间的10位HP阳性患者进行蓝光治疗。研究结果显示,与对照组相比,治疗组每克胃组织中HP平均减少了91%,有些甚至能达到99%。这是由于HP能自发积累大量的原卟啉和粪卟啉,蓝光照射会对HP产生光动力杀伤作用。Ganz等的研究表明,蓝光治疗可作为标准抗生素治疗失败时的一种替代疗法。

1998年,Wongkeesong等^[60]对3位伴有放射性直肠炎的患者进行光动力治疗,并初步评价了PDT对出血性放射性直肠炎的疗效。经治疗后,患者的出血频率及出血量明显减少,血红蛋白水平显著上升。该案例表明PDT能有效改善放射性直肠炎患者的出血状况。2007年,Gabrecht等^[78]对1位患有克罗恩病(CD)的患者进行光动力治疗。中空器官中的PDT需要使用便利的光传送装置来提供均匀可控的光。Gabrecht等将圆柱形光扩散器插到扩散气囊导管中,研究该系统作为PDT光源的可行性。结果显示该装置简便高效,在整个治疗过程中所花费的时间少于5 min,表明该系统用于临床治疗CD是有效的。2012年,Zurich等^[79]在临床上探索了LDPDT治疗溃疡性结肠炎的有效性及其安全性。

3 结束语

PDT 在治疗胃肠疾病方面的研究主要集中于胃肠部肿瘤及相关炎症,并显示出了良好的疗效,尤其是对胃肠癌的治疗效果显著,已成为辅助治疗胃肠癌的有效方式。LDPDT 通过对炎症因子的调控来治疗胃肠部相关炎症,疗效显著,可作为抗生素治疗失败时的替代疗法。通过对光敏剂的修饰、光源的改进及与其他药物或治疗方法的联合应用,PDT 在胃肠疾病的治疗中的疗效更佳。

传统手术及放化疗治疗胃肠道肿瘤,虽取得一定疗效,但整体预后较差。PDT 可以有效改善胃肠疾病患者的预后状况,尤其有益于无法手术切除或根治术后复发等胃肠癌患者及高龄患者。以往的研究结果表明 PDT 治疗胃肠疾病具有很大潜力,但仍有一定的改善空间。PDT 具有一定的氧依赖性,胃肠道相对缺氧的环境会在一定程度上影响 PDT 治疗胃肠疾病的疗效,可通过外在供氧或反复光动力治疗来改善。胃肠蠕动给 PDT 在胃肠疾病的临床应用带来一定困难,会造成病变组织内光照密度的不均匀,难以进行持续稳定的治疗。有效的应对措施是在治疗前使用药物减缓或抑制胃肠蠕动。现有临床上 PDT 治疗胃肠疾病光源的穿透力较差,并且肠部在体内盘曲折叠,限制了 PDT 在整体肠道的应用,故设计开发一种以 LED 为基础的胶囊光源在胃肠内进行治疗,能有效克服现有光源无法深层次治疗胃肠疾病的缺点。临床常用的治疗胃肠疾病的光敏剂缺乏靶向性。根据胃肠部病灶的特异性受体,结合纳米技术对光敏剂进行功能修饰,或是将特异性受体抑制剂与 PDT 联用,不但可以增加病灶部位对光敏剂的选择性摄取,而且可以提高 PDT 对胃肠疾病的治疗效率。PDT 治疗胃肠癌的报道较多,但 PDT 治疗胃肠部炎症的研究相对较少。结合体内外实验及相关的临床实践,从治疗的安全性、有效性、稳定性甚至作用机制等方面展开系统研究,将会极大地完善 PDT 在胃肠疾病治疗方面的应用。

总之,光动力用于治疗胃肠疾病有较高的安全性,能明显提高患者的生活质量。随着光敏剂、光源以及相关辅助技术的发展及评价体系的不断完善,光动力技术在胃肠疾病方面的临床治疗效果会更加显著,PDT 有望成为胃肠疾病的常规治疗方式。

参 考 文 献

[1] Ma Z P, Xin S S, Dong Y. Studies the network

pharmacology associated with stomach[J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2015, 37(S1): 93-97.

马志平, 信莎莎, 董玉. 与胃病相关的网络药理学研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 37(S1): 93-97.

[2] Lin N, Bao J, Wang A P. Advances in anti-tumor mechanisms of photodynamic therapy [J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2014, 26(5): 396-400.

林妮, 包捷, 王爱平. 光动力疗法的抗肿瘤机制研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2014, 26(5): 396-400.

[3] Dougherty T J, Gomer C J, Henderson B W, *et al.* Photodynamic therapy [J]. Journal of the National Cancer Institute, 1998, 90(12): 889-905.

[4] Erdoğan A, Nyokong T. Synthesis of zinc phthalocyanine derivatives with improved photophysical properties in aqueous media [J]. Journal of Molecular Structure, 2010, 977(1/2/3): 26-38.

[5] Brown S B, Brown E A, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment[J]. The Lancet Oncology, 2004, 5(8): 497-508.

[6] Zhang Z Q, Yao H L, Wen Y, *et al.* Advances in photodynamic therapy for gastric cancer [J]. Acta Laser Biology Sinica, 2012, 21(4): 289-293.

章忠强, 姚宏亮, 文宇, 等. 光动力技术治疗胃癌的进展及展望[J]. 激光生物学报, 2012, 21(4): 289-293.

[7] Tanaka M, Kataoka H, Mabuchi M, *et al.* Anticancer effects of novel photodynamic therapy with glycoconjugated chlorin for gastric and colon cancer[J]. Anticancer Research, 2011, 31(3): 763-769.

[8] Chen W, Li T T, Xia C H, *et al.* Research of photodynamic properties of α -PhSPcZn (Co, Ni) photosensitizer [J]. Journal of Molecular Science, 2015, 31(2): 150-154.

陈伟, 李婷婷, 夏春辉, 等. α -四(对磺酸钠苯氧基)酞菁锌(钴, 镍)光敏剂的光动力性质研究[J]. 分子科学学报, 2015, 31(2): 150-154.

[9] Chen J J, Mao L N, Liu S P, *et al.* Effects of a novel porphyrin-based photosensitizer on sensitive and multidrug-resistant human gastric cancer cell lines [J]. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2015, 151: 186-193.

[10] Wang X L, Wei J, Cheng L W, *et al.* Effect of 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic therapy

- on proliferation and apoptosis of gastric cancer cell line MKN-45[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2016, 28(4): 221-225.
- 王晓龙, 魏军, 程立文, 等. 5-氨基乙酞丙酸介导的光动力学作用对胃癌细胞 MKN-45 增殖与凋亡作用的研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2016, 28(4): 221-225.
- [11] Korsak B, Almeida G M, Rocha S, *et al.* Porphyrin modified trastuzumab improves efficacy of HER2 targeted photodynamic therapy of gastric cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2017, 141(7): 1478-1489.
- [12] Lin H D, Li K T, Duan Q Q, *et al.* The effect of aloe-emodin-induced photodynamic activity on the apoptosis of human gastric cancer cells: A pilot study [J]. *Oncology Letters*, 2017, 13(5): 3431-3436.
- [13] Xin J, Wang S J, Wang J, *et al.* Nanosystem integrated with photosensitizer and novel targeting chemotherapy agent for gastric cancer chemophotodynamic combined therapy [J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2018, 14(8): 1430-1447.
- [14] Lim Y C, Yoo J O, Park D, *et al.* Antitumor effect of photodynamic therapy with chlorin-based photosensitizer DH-II-24 in colorectal carcinoma[J]. *Cancer Science*, 2009, 100(12): 2431-2436.
- [15] Yurt F, Ince M, Colak S G, *et al.* Investigation of *in vitro* PDT activities of zinc phthalocyanine immobilised TiO₂ nanoparticles [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 524(1/2): 467-474.
- [16] Nandi R, Mishra S, Maji T K, *et al.* A novel nanohybrid for cancer theranostics: folate sensitized Fe₂O₃ nanoparticles for colorectal cancer diagnosis and photodynamic therapy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(21): 3927-3939.
- [17] James N S, Ohulchanskyy T Y, Chen Y H, *et al.* Comparative tumor imaging and PDT efficacy of HPPH conjugated in the mono- and di-forms to various polymethine cyanine dyes: Part-2 [J]. *Theranostics*, 2013, 3(9): 703-718.
- [18] Abdelghany S M, Schmid D, Deacon J, *et al.* Enhanced antitumor activity of the photosensitizer meso-tetra (N-methyl-4-pyridyl) porphine tetra tosylate through encapsulation in antibody-targeted Chitosan/Alginate nanoparticles [J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14(2): 302-310.
- [19] Woźniak M, Duś-Szachniewicz K, Ziółkowski P. Insulin-like growth factor-2 is induced following 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in SW₆₂₀ human colon cancer cell line[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(10): 23615-23629.
- [20] Xue Q, Wang X B, Wang P, *et al.* Role of p38MAPK in apoptosis and autophagy responses to photodynamic therapy with Chlorin e6 [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2015, 12(1): 84-91.
- [21] Halaburková A, Jendželovský R, Koval' J, *et al.* Histone deacetylase inhibitors potentiate photodynamic therapy in colon cancer cells marked by chromatin-mediated epigenetic regulation of CDKN₁A [J]. *Clinical Epigenetics*, 2017, 9: 62.
- [22] Khot I, Perry S, Kapur N, *et al.* Using 3D spheroid cell cultures to investigate photodynamic therapy in colorectal cancer [J]. *European Journal of Surgical Oncology*, 2017, 43(11): 2220.
- [23] Ouyang G Q, Xiong L, Liu Z P, *et al.* Inhibition of autophagy potentiates the apoptosis-inducing effects of photodynamic therapy on human colon cancer cells [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2018, 21: 396-403.
- [24] Abdulrehman G, Xv K, Li Y H, *et al.* Effects of meta-tetrahydroxyphenylchlorin photodynamic therapy on isogenic colorectal cancer SW₄₈₀ and SW₆₂₀ cells with different metastatic potentials[J]. *Lasers in Medical Science*, 2018, 33(7): 1581-1590.
- [25] Lin S C, Lei K C, Du W P, *et al.* Enhancement of oxaliplatin sensitivity in human colorectal cancer by hypericin mediated photodynamic therapy via ROS-related mechanism [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2016, 71: 24-34.
- [26] Kukcinaviciute E, Sasnauskiene A, Dabkeviciene D, *et al.* Effect of mTHPC-mediated photodynamic therapy on 5-fluorouracil resistant human colorectal cancer cells [J]. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2017, 16(7): 1063-1070.
- [27] Choi S S, Lee H K, Chae H S. *In vitro* photodynamic antimicrobial activity of methylene blue and endoscopic white light against *Helicobacter pylori* 26695 [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2010, 101(3): 206-209.
- [28] Calvino-Fernández M, García-Fresnadillo D, Benito-Martínez S, *et al.* *Helicobacter pylori* inactivation and virulence gene damage using a supported sensitiser for photodynamic therapy [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 68: 284-290.

- [29] Jijie R, Dumych T, Li C N, *et al.* Particle-based photodynamic therapy based on indocyanine green modified plasmonic nanostructures for inactivation of a Crohn's disease-associated *Escherichia coli* strain [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(15): 2598-2605.
- [30] Zhou G J, Huang Z H, Yu J L, *et al.* Effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy on human gastric cancer xenografts in nude mice *in vivo* [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2008, 11(6): 580-583.
周广军, 黄宗海, 俞金龙, 等. 5-氨基乙酰丙酸介导的光动力学对裸鼠人胃癌移植瘤的治疗作用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2008, 11(6): 580-583.
- [31] Kishi K, Yano M, Inoue M, *et al.* Talaporfin-mediated photodynamic therapy for peritoneal metastasis of gastric cancer in an *in vivo* mouse model: Drug distribution and efficacy studies [J]. *International Journal of Oncology*, 2010, 36(2): 313-320.
- [32] Nishie H, Kataoka H, Yano S, *et al.* Excellent antitumor effects for gastrointestinal cancers using photodynamic therapy with a novel glucose conjugated chlorin e6 [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 496(4): 1204-1209.
- [33] Hino H, Murayama Y, Nakanishi M, *et al.* 5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy using light-emitting diodes of different wavelengths in a mouse model of peritoneally disseminated gastric cancer [J]. *Journal of Surgical Research*, 2013, 185(1): 119-126.
- [34] Li S Y, Chang K W, Sun K, *et al.* Amplified singlet oxygen generation in semiconductor polymer dots for photodynamic cancer therapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(6): 3624-3634.
- [35] Mao B P, Liu C X, Zheng W W, *et al.* Cyclic cRGDfk peptide and Chlorin e6 functionalized silk fibroin nanoparticles for targeted drug delivery and photodynamic therapy [J]. *Biomaterials*, 2018, 161: 306-320.
- [36] Sanovic R, Verwanger T, Hartl A, *et al.* Low dose hypericin-PDT induces complete tumor regression in BALB/c mice bearing CT26 colon carcinoma [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2011, 8(4): 291-296.
- [37] Paul B, Rajaputra P, You Y. *In vitro* and *in vivo* photodynamic activity of core-modified porphyrin IY₆₉ using 690 nm diode laser [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2011, 87(6): 1468-1473.
- [38] Marrero A, Becker T, Sunar U, *et al.* Aminolevulinic acid-photodynamic therapy combined with topically applied vascular disrupting agent vadimezan leads to enhanced antitumor responses [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2011, 87(4): 910-919.
- [39] He Y M, Ge H Y, Li S P. Haematoporphyrin based photodynamic therapy combined with hyperthermia provided effective therapeutic vaccine effect against colon cancer growth in mice [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2012, 9(8): 627-633.
- [40] Jiang S, Cheng D, Xu X M. Effect of fullerene-based photodynamic therapy on peritoneal implantation model of colon carcinoma [J]. *Chinese Journal of Experiment Surgery*, 2013, 30(12): 2596-2598.
江珊, 程丹, 徐细明. 富勒烯介导的光动力疗法对结肠癌腹腔种植小鼠模型的作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(12): 2596-2598.
- [41] Tao J N, Yuan S T, Chen W H, *et al.* Inhibition effects of photodynamic therapy with deuterporfin on tumor proliferation both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery*, 2013, 22(3): 127-132, 181-182.
陶纪宁, 袁胜涛, 陈文晖, 等. 多替泊芬-光动力疗法肿瘤抑制效应的实验研究 [J]. *中国激光医学杂志*, 2013, 22(3): 127-132, 181-182.
- [42] Gao H, Shi L, Yin H J, *et al.* Evaluation of the effect of photodynamic therapy with hematoporphyrin monomethyl ether on VX2 tumors implanted in the rectal submucosa of rabbits [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2016, 163: 162-169.
- [43] Xiong L, Liu Z P, Ouyang G Q, *et al.* Autophagy inhibition enhances photocytotoxicity of Photosan-II in human colorectal cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6419-6432.
- [44] Peng C L, Lin H C, Chiang W L, *et al.* Anti-angiogenic treatment (Bevacizumab) improves the responsiveness of photodynamic therapy in colorectal cancer [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2018, 23: 111-118.
- [45] Millson C E, Wilson M, MacRobert A J, *et al.* *Ex-vivo* treatment of gastric *Helicobacter* infection by photodynamic therapy [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 1996, 32(1/2): 59-65.
- [46] Hamblin M R, Ahmadi A, Tolokoff M J, *et al.*

- Light-mediated killing of *Helicobacter pylori* in vitro and ex vivo [C] // Annual Meeting of the American Society for Photobiology, 2002: 30-31.
- [47] Hamblin M R, Ahmadi A, Tolokoff M J, et al. Light-mediated killing of *Helicobacter pylori* in vitro and ex vivo [C] // In 30th Annual Meeting of the American Society for Photobiology, Quebec City, Canada. 2002: 30-31. Low dose endoluminal photodynamic therapy improves murine T cell-mediated colitis[J]. Endoscopy, 2011, 43(7): 604-616.
- [48] Reinhard A, Bressenot A, Dassonneville R, et al. Photodynamic therapy relieves colitis and prevents colitis-associated carcinogenesis in mice [J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2015, 21(5): 985-995.
- [49] Rabenstein T, May A, Gossner L, et al. Invisible gastric carcinoma detected by random biopsy: Long-term results after photodynamic therapy [J]. Endoscopy, 2008, 40(11): 899-904.
- [50] Nakamura T, Oinuma T. Usefulness of photodynamic diagnosis and therapy using talaporfin sodium for an advanced-aged patient with inoperable gastric cancer (a secondary publication) [J]. Laser Therapy, 2014, 23(3): 201-210.
- [51] Shimoyama Y, Nishiwaki Y, Kuribayashi S, et al. Sal238 retrospective multicenter study of photodynamic therapy for gastric cancer [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2018, 87(6): AB177.
- [52] Herrera-Ornelas L, Petrelli N J, Mittelman A, et al. Photodynamic therapy in patients with colorectal cancer[J]. Cancer, 1986, 57(3): 677-684.
- [53] van Duijnhoven F H, Rovers J P, Engelmann K, et al. Photodynamic therapy with 5, 10, 15, 20-tetrakis (m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin for colorectal liver metastases is safe and feasible: results from a phase I study [J]. Annals of Surgical Oncology, 2005, 12(10): 808-816.
- [54] Hahn S M, Putt M E, Metz J, et al. Photofrin uptake in the tumor and normal tissues of patients receiving intraperitoneal photodynamic therapy [J]. Clinical Cancer Research, 2006, 12(18): 5464-5470.
- [55] He Y M. Effect of photodynamic therapy combined with paclitaxel on the metastasis and proliferation of lymphocytes in patients with colorectal cancer [J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2016, 19(5): 561-564.
- 何耀明. 光动力疗法联合紫杉醇对结肠癌患者淋巴瘤细胞转移增殖的影响 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(5): 561-564.
- [56] Sun B, Li W, Liu N. Curative effect of the recent photofrin photodynamic adjuvant treatment on young patients with advanced colorectal cancer [J]. Oncology Letters, 2016, 11(3): 2071-2074.
- [57] Luo L P, Lou J B, You H X. Effect of different photosensitizers-induced photodynamic therapy based on colorectal cancer [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2017, 31(10): 1014-1016.
- 骆莉萍, 娄继滨, 游红杏. 不同光敏剂诱导的光动力疗法在结肠癌治疗中应用效果 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(10): 1014-1016.
- [58] Wilder-Smith C H, Wilder-Smith P, Grosjean P, et al. Photoeradication of *Helicobacter pylori* using 5-aminolevulinic acid: Preliminary human studies [J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2002, 31(1): 18-22.
- [59] Ganz R A, Viveiros J, Ahmad A, et al. *Helicobacter pylori* in patients can be killed by visible light [J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2005, 36(4): 260-265.
- [60] Wongkeesong L M, Wang K K, Nourbakhsh A. Photodynamic therapy for management of refractory hemorrhagic radiation proctitis [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 1998, 47(4): AB106.
- [61] Vale F F. Overview of the phytomedicine approaches against *Helicobacter pylori* [J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(19): 5594-5609.
- [62] Park S, Hong S P, Oh T Y, et al. Paclitaxel augments cytotoxic effect of photodynamic therapy using verteporfin in gastric and bile duct cancer cells [J]. Photochemical & Photobiological Sciences, 2008, 7(7): 769-774.
- [63] Ma X Q, Liu H L, Chen G P, et al. Effects of berberine combined with photodynamic on apoptosis of gastric cancer MGC-803 Cell [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2015, 20(9): 961-966.
- 马学强, 刘翰林, 陈国平, 等. 黄连素结合光动力学对胃癌细胞 MGC-803 凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(9): 961-966.
- [64] Ito H, Matsui H, Hirayama A, et al. Reactive oxygen species induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs enhance the effects of photodynamic therapy in gastric cancer cells [J]. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 2016, 58(3): 180-185.

- [65] Zielichowska A, Saczko J, Garbiec A, *et al.* The photodynamic effect of far-red range phthalocyanines (AlPc and Pc green) supported by electropermeabilization in human gastric adenocarcinoma cells of sensitive and resistant type [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2015, 69: 145-152.
- [66] Li K T, Duan Q Q, Chen Q, *et al.* The effect of aloe emodin-encapsulated nanoliposome-mediated reaspase-3 gene transfection and photodynamic therapy on human gastric cancer cells [J]. *Cancer Medicine*, 2016, 5(2): 361-369.
- [67] Nakamura T, Oinuma T, Yamagishi H, *et al.* Evaluation of a novel high-resolution magnifying videoendoscope that is capable of photodynamic diagnosis and therapy for gastric cancer [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2015, 12 (1): 115-122.
- [68] Oinuma T, Nakamura T, Nishiwaki Y. Report on the National Survey of Photodynamic Therapy (PDT) for gastric cancer in Japan (a secondary publication) [J]. *Laser Therapy*, 2016, 25(2): 87-98.
- [69] Almeida N, Laranjo M, Serra A, *et al.* 532-Photodynamic therapy combined with acetylsalicylic acid: the mechanisms involved in colon and esophagus cancer cell death [J]. *European Journal of Cancer*, 2016, 61(S1): S115.
- [70] Hatakeyama T, Murayama Y, Komatsu S, *et al.* Efficacy of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy using light-emitting diodes in human colon cancer cells [J]. *Oncology Reports*, 2013, 29(3): 911-916.
- [71] Lin S C, Yang L Y, Shi H Y, *et al.* Endoplasmic reticulum-targeting photosensitizer Hypericin confers chemo-sensitization towards oxaliplatin through inducing pro-death autophagy [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2017, 87: 54-68.
- [72] Taba F, Onoda A, Hasegawa U, *et al.* Front cover: mitochondria-targeting polyamine-protoporphyrin conjugates for photodynamic therapy (ChemMedChem 1/2018) [J]. *ChemMedChem*, 2018, 13(1): 15-19.
- [73] Shi X F, Jin W D, Gao H, *et al.* A suppository kit for metronomic photodynamic therapy: The elimination of rectal cancer *in situ* [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2018, 181: 143-149.
- [74] Krasner N. Laser therapy in the management of benign and malignant tumours in the colon and rectum [J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 1989, 4(1): 2-5.
- [75] Choi S S, Lee H K, Chae H S. Synergistic *in vitro* photodynamic antimicrobial activity of methylene blue and chitosan against *Helicobacter pylori* 26695 [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2014, 11 (4): 526-532.
- [76] Tortora G, Orsini B, Pecile P, *et al.* An ingestible capsule for the photodynamic therapy of *Helicobacter pylori* infection [J]. *ASME Transactions on Mechatronics*, 2016, 21(4): 1935-1942.
- [77] Faraoni P, Gnerucci A, Ranaldi F, *et al.* Side effects of intra-gastric photodynamic therapy: an *in vitro* study [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2018, 186: 107-115.
- [78] Gabrecht T, Borle F, Bergh H V D, *et al.* Design of a light delivery system for the photodynamic treatment of the Crohn's disease [C] // European Conference on Biomedical Optics, June 17-21, 2007, Munich, Germany. Washington: Optical Society of America, 2007: 6632_22.
- [79] Zurich U O. Photodynamic therapy for ulcerative colitis [EB/OL]. (2012-09-20) [2018-08-09]. [https:// www. deepdyve. com/lp/clinical-trials/photodynamic-therapy-for-ulcerative-colitis-PVA602UaHr](https://www.deepdyve.com/lp/clinical-trials/photodynamic-therapy-for-ulcerative-colitis-PVA602UaHr).