基于切伦科夫辐射的光动力疗法用于肿瘤治疗的研究进展

谢丽娜，高诚宜，汪琪，韩苏夏*
西安交通大学第一附属医院肿瘤放疗科，陕西 西安 710061

摘要 基于切伦科夫辐射的光动力治疗是一种不需要外界光激发的新型光动力疗法。通过放射性核素产生的切伦科夫辐射激活附近的光敏剂，使其产生活性氧以破坏靶细胞或组织，它克服了传统光动力疗法存在的组织渗透受限、依赖外部光等缺点，是一个很有前景的新领域，为肿瘤治疗提供了一个新方向。切伦科夫辐射比较微弱、易被生物组织衰减、缺乏对应光谱的光敏剂以及肿瘤靶向性不佳是限制其在临床进一步应用的关键因素。如何增强基于切伦科夫辐射的光动力治疗疗效是未来的研究重点。提高切伦科夫辐射的强度及结合纳米技术对光敏剂进行表面修饰等均可改善光动力治疗效果，但是研究人员对于光动力治疗机制尚存在争议，需要进一步的研究。对基于切伦科夫辐射的光动力疗法用于肿瘤治疗的研究进展进行了综述。

关键词 医用光学；切伦科夫辐射；光动力疗法；肿瘤
中图分类号 R811；R312 **文献标志码** A **doi**：10.3788/LOP57.190002

Research Progress of Photodynamic Therapy Based on Cherenkov Radiation for Tumors

Xie Lina, Gao Chengyi, Wang Qi, Han Suxia*
Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, *China*

Abstract Photodynamic therapy based on Cherenkov radiation is a new type of photodynamic therapy without external light excitation. Cherenkov radiation produced by radionuclides can activate photosensitizers nearby to produce reactive oxygen, so as to damage target cells and tissues. It overcomes many limitations of the traditional photodynamic therapy, such as limited tissue penetration and dependence on external light. It is a promising new field and provides a novel direction for tumor treatment. The weak Cherenkov radiation, the attenuation of Cherenkov radiation by tissues, the lack of corresponding photosensitizers, and the poor tumor targeting are the key factors limiting the further clinical applications of Cherenkov radiation. How to enhance the efficacy of photodynamic therapy based on Cherenkov radiation is the future research focus. Increasing the intensity of Cerenkov radiation and combining with nanotechnology to modify the surface of photosensitizers can improve the therapeutic effect. Meanwhile, the mechanism of photodynamic therapy is still controversial and further studies are needed. The research progress of photodynamic therapy based on Cherenkov radiation for tumors is reviewed.

Key words medical optics; Cherenkov radiation; photodynamic therapy; tumors
OCIS codes 170.5180; 350.5610

1 引 言

癌症目前仍然是最致命的疾病之一，每年造成数百万人死亡。手术治疗、化疗、放疗和生物免疫治疗构成了恶性肿瘤治疗的四大方式。化疗有较大的全身副作用；放疗易损伤邻近组织；手术治疗复发率

收稿日期：2019-12-26；**修回日期**：2020-01-15；**录用日期**：2020-02-19
基金项目：陕西省创新人才推进计划-科技创新团队项目(2018TD-002)
* **E-mail**：shan87@xjtu.edu.cn

较高；生物免疫治疗处于实验研究阶段，其应用范围有限。因此亟待探索新的有效的替代治疗方式。光动力疗法（PDT）于 20 世纪初被提出，是一种利用光源和光敏剂（PS）产生活性氧从而破坏靶细胞和组织的治疗方法。Shackley 等[1]首次对 PDT 进行了阐释。PDT 具有时空选择性、较小的侵袭性及微创性，近几十年已成为生物医学研究的新领域，在基础研究和临床实践中被应用于治疗多种恶性肿瘤（如浅表膀胱癌、早期肺癌、食管癌、头颈部癌和皮肤癌等）[2-3]、皮肤病[4]、黄斑变性[4]以及病毒[5]、细菌[5]和真菌感染[6]。尽管理论上 PDT 可应用于多种疾病治疗，但其仅被食品药品监督管理局（FDA）批准用于少数几种疾病。与此同时，由于大多数光（波长范围为 400～800 nm）都被生物组织吸收和散射，且可见光组织穿透深度存在局限性，PDT 在临床上难以用于治疗实体瘤和深部肿瘤，这使得 PDT 只能作用于浅表组织。为了克服这一缺陷，研究人员设计出各种纳米光敏剂 ，利用不同的激发源进行深度 PDT，包括近红外光（NIR）、X 射线辐射和自发光（包括化学发光、生物发光和切伦科夫发光）[7]。

闪烁的纳米粒子被广泛研究，当它暴露在 X 射线或辅助治疗中的伽马射线时会发出可见光[8]。尽管这种方法还没有在体内进行测试，但已在体外测试中取得了较好的结果。上转换纳米粒子使用红外光而非 X 射线作为激活源[9]。这些纳米粒子将较长波长的光转换为可用于激活光敏剂的较短波长的光，虽然在体内已经获得了积极的效果[10]，但受近红外光穿透深度的限制，其应用依然受限；化学发光利用化学反应产生光，并已在体外被证明可激活 PDT[11]，然而寻找能够在体内环境中使用的化学品仍然是一个重大的挑战。

切伦科夫辐射（CR）是指高速带电粒子在非真空介质穿行过程中，当粒子速度大于光在该介质中的运行速度时，其在运动路径方向产生局部极化并在回到平衡态的过程中释放可见光和近红外光子（250～600 nm）的过程[12-13]。到目前为止，切伦科夫发光主要用于小动物的成像，Robertson 等[12]首次将切伦科夫辐射应用于生物医学成像领域并提出切伦科夫辐射发光成像（CLI）这一概念。带电粒子（正电子和电子）产生的切伦科夫辐射用于功能分子成像时，具有低成本、高通量和成像时间短的特点[13-15]。CLI 信号可以通过使用冷却的高灵敏度 CCD 摄像机来实现可视化[16-17]，还可以用来监测放疗过程中组织中的剂量以及用于放疗过程中的质控，韩苏夏课题组对 CR 在肿瘤放疗中的应用情况进行了详细的综述[18]。同时，切伦科夫辐射也被认为是激发体内深处光敏剂的可能手段，特别适合于 PDT 中的深度照明，从聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）中的放射性核素发出的 CR 可以作为 PDT 的深度独立光源[19]；CR 诱导的 PDT（CRIT）是一种不需要外界光激发的新型 PDT，由放射性核素产生的 CR 激活附近的光敏剂，产生有害活性氧（ROS），这一现象也被称为切伦科夫共振能量转移（CRET），利用这种相互作用进行诊断成像和光动力治疗克服了传统 PDT 存在的组织渗透受限、依赖外部光等缺点[20]。但是，切伦科夫辐射比较微弱、易于被生物组织衰减、需要寻找对应光谱的光敏剂并且肿瘤靶向低是限制其在临床进一步应用的因素[21]。因此，基于切伦科夫辐射的 PDT 需要通过进一步提高切伦科夫发光效率或与其他治疗方式相结合来取得理想的治疗效果。本团队近年来致力于开展医工学科交叉融合的研究，研制了基于切伦科夫辐射的成像技术的精准放疗质控系统，申请了多项相关专利，部分已经授权，同时正在探索光敏剂作为放疗增敏剂的可行性，本文将对基于切伦科夫辐射的光动力疗法用于肿瘤治疗的研究进展进行综述。

2 靶向修饰纳米光敏剂增强 CRIT

Kotagiri 等[22]发现切伦科夫辐射源可作为与深度无关的自发光源用于深度 PDT。该团队合成了三种类型的二氧化钛（TiO_2）纳米光敏剂（NPS）：聚乙二醇（PEG）修饰的 TiO_2（TiO_2-PEG）、转铁蛋白（Tf）修饰的 TiO_2（TiO_2-Tf）以及光引发剂二茂钛（Tc）修饰的 TiO_2（TiO_2-Tf-Tc）。为了证明 CRIT 在体内的应用，在长有纤维肉瘤 HT1080 的小鼠瘤内施用亚细胞毒性剂量的 TiO_2-PEG NPS（2.5 μg/mL）和 ^{64}Cu（5 mCi/mL）。可以观察到在开始 CRIT 后 3 d 内肿瘤体积明显缩小（40%±5%），到 30 d 时肿瘤完全消退，而未经治疗的 HT1080 肿瘤迅速生长；组织学分析表明，未经治疗的肿瘤具有纤维肉瘤的典型人字形外观特征，但经过治疗的肿瘤在治疗 72 h 后显示广泛坏死。肿瘤细胞表面表达 Tf 受体，Tf 修饰的 NPS 可提高肿瘤靶向性。该课题组将 TiO_2-Tf、Tc-Tf 和 TiO_2-Tf-Tc（1 mg/kg）与 ^{18}F-FDG（8.7 mCi/mL）分别注入含 HT1080 肿瘤的小鼠体内。结果显示接受 CRIT 的治疗组的小鼠的肿瘤生长速度明显小于未接受 CRIT 的治疗组及对照组。各组的中位生存期从

(15±2) d 分别增加到 30.5 d (TiO_2-Tf + ^{18}F-FDG), 31 d(Tc-Tf+^{18}F-FDG), 50 d(TiO_2-Tf- Tc+^{18}F-FDG)。同时,他们发现较低剂量的^{18}F-FDG(4.3 mCi/mL)作用下各组的中位生存期延长,分别为 21 d(TiO_2-Tf+^{18}F-FDG), 22 d (Tc-Tf+^{18}F-FDG),29 d(TiO_2-Tf-Tc+^{18}F-FDG)。对缓慢生长的非小细胞肺癌(A549)肿瘤模型与HT1080(平均肿瘤体积在第 30 d 约为相应的对照组的 1/6.5)的 H&E 分析显示 TiO_2-Tf 和 TiO_2-TF-TC 组织坏死区分别占据肿瘤体积的 30%和 40%。对纳米光敏剂进行靶向修饰以增加肿瘤的摄取量进而增强 CRIT 是一个行之有效的方法。

3 提高 CR 的强度以增强 CRIT

PDT 的成功与否取决于细胞内 ROS 的浓度,这是由局部光子强度决定的,CRIT 的治疗效果在很大程度上取决于 CR 的强度。高强度的 CR 有利于提供足够的 ROS,并在随后造成细胞损伤。不同放射性核素的 CR 产率差异很大。例如,在水溶液中:Y-90 衰变释放电子,平均能量为 2280 keV,每衰变一次产生 47.3 个光子;Ga-68 衰变释放正电子,平均能量为 1899 keV,每衰变一次产生 33.9 个光子;F-18 衰变释放一个平均能量为 633 keV 的正电子,每衰变一次产生 1.32 个光子;Cu-64 衰变释放的电子的平均能量为 574 keV,每衰变一次产生 0.56 个光子[23]。当使用能量较高的 β 发射体时,它们的 CR 产率和相关的 ROS 都能得到较大幅度的放大,从而增强 CRIT。

Kamkaew 等[24]使用具有更高能量的 β 发射体(909 keV)和更长半衰期($t_{1/2}$ = 78.4 h)的锆 89(^{89}Zr)作为 CR 源来激发二氢卟酚 e6(Ce6)以产生 ROS,如图 1 所示。Ce6 在 400 nm 处具有很强的吸收峰,与^{89}Zr 的 CR 发光光谱相匹配。为了实现高能量传递效率,该课题组以中空介孔二氧化硅纳米粒子(HMSNs)作为载体来同时包裹 Ce6 分子和^{89}Zr,形成[^{89}Zr] HMSN-Ce6 纳米复合物。在体外实验中,使用含有 20 μmol/L Ce6 和 20 μCi ^{89}Zr 的[^{89}Zr] HMSN-Ce6 处理乳腺癌细胞(4T1)。与仅使用^{89}Zr、HMSN-NH_2 和 HMSN-Ce6 处理的细胞相比,使用[^{89}Zr] HMSN-Ce6 显著降低了细胞活力。另外,用免疫荧光显微镜分析 γ-H2AX,并评估 DNA 损伤。结果显示,与对照组相比,[^{89}Zr] HMSN-Ce6 组显示出明显更高的 γ-H2AX 荧光强度,表明 DNA 双链断裂的数量增加。在小鼠乳腺肿瘤模型中进行体内光诱导疗法,在小鼠中分别注射[^{89}Zr] HMSN-Ce6、[^{89}Zr] HMSN 和 HMSN-Ce6,14 d 后小鼠乳腺肿瘤大小相对于对照组肿瘤大小减小的百分比分别为 75%,20%和 32% 。H&E 染色表明[^{89}Zr] HMSN-Ce6 组中的大多数肿瘤组织被破坏,而其他三个对照组中的组织则主要保持其正常形态。

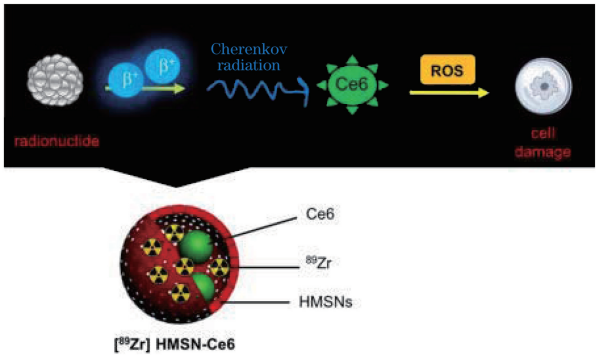

图 1 [^{89}Zr] HMSN-Ce6 结构及 CRIT 示意图

Fig. 1 Diagrams of [^{89}Zr] HMSN-Ce6 structure and CRIT

放射性核素钇 90(^{90}Y)的半衰期为 64 h,辐射类型为纯 β 辐射(辐射能量为 2.288 MeV),可由^{90}Sr-^{90}Y 发生器得到。Hartl 等[25]以^{90}Y 为切伦科夫辐射源,分别选用临床上批准的光敏剂氨基酮戊酸(ALA)和一种高效的商用卟啉类光敏剂,即邻苯基环上有两个磺酸盐基的介四苯基卟啉(TPPS2a),在胶质瘤(C6)和乳腺肿瘤细胞(MDA-MB-231-luc-D3H1)两个细胞系中进行 PDT 研究。结果表明,TPPS2a 对 MDA-MB-231-luc-D3H1 乳腺癌细胞的作用不明显,只对 C6 胶质瘤细胞系有明显的疗效,在不引起暗毒性的情况下,TPPS2a 浓度为 1.2 μmol/L 时治疗效果最佳。ALA 只在^{90}Y 活性最高时产生较好的治疗效果,以上提示了 CRIT 有应用于临床的前景。同时,该课题组还提出光治疗效果主要是在观察放射治疗反应的活动中看到的。因此,CRIT 不是独立效应,应该视为协同效应或叠加效应,尽管它不一定是一种主要的治疗疾病的方法,但可以作为其他治疗方式的辅助和补充。

Kim 等[26]用蛙皮素拮抗剂放射治疗(^{90}Y-DOTA-AR)联合 WST-11 血管靶向光动力疗法(VTP)治疗 GRPR 阳性的前列腺癌,利用 CLI 对放射性同位素的摄取进行监测并评价疗效,结果表明^{90}Y-DOTA-AR 联合 VTP 后,肿瘤生长延迟时间明显长于对照组。

镓-68 (Ga-68)是一种良好的铬源,它可以直接从^{68}Ge/^{68}Ga 发生器中获得,有较高的切伦科夫光生

产率。Duan 等[27]首次报道了利用 Ga-68 作为 CR 源激活葡聚糖修饰的 TiO_2 纳米颗粒(D-TiO_2 NPs)并进行 CR 诱导的 PDT。与^{18}F-FDG 相比,^{68}Ga 标记的牛血清白蛋白(^{68}Ga-BSA)抑制了 4T1 细胞的生长,对肿瘤细胞的 DNA 损伤明显增强。体内研究表明,D-TiO_2 NPs 与^{68}Ga-BSA 联合作用几乎完全抑制了对荷瘤小鼠的肿瘤生长。这证明 Ga-68 是一种比 F-18 更有效的 PDT 放射性核素,无论在体内还是体外都提供了一种有前途的策略,即使用诊断剂量的放射性来实现不依赖于深度的癌症治疗,而不需要使用任何外部光源。

4 磁靶向增强 CRIT

切伦科夫辐射非常弱,并且在生物组织中容易衰减,同时肿瘤聚集性较低,这降低了 CRIT 治疗效果,使得 CRIT 在临床上的疗效存在不确定性。因此,合理设计和合成一种新的策略来增强 CRIT、克服传统 PDT 的不足具有重要意义。

Ni 等[28]制备了^{89}Zr 标记和卟啉分子(TCPP)修饰的磁性纳米粒子(MNPs)(即^{89}Zr-MNPs/TCPP),采用双侧 4T1 荷瘤小鼠,在静脉注射^{89}Zr-MNP/TCPP P 后,将磁体贴于右侧肿瘤 3 h,以注射 PBS 或 MNP/TCPP 的小鼠作为对照组,研究了磁靶向 CR 诱导的 PDT,如图 2 所示。用 PET 显像对 MNPs 的循环、长期归宿和磁靶向性能进行了详细的研究,结果显示磁靶向 CR 诱导的 PDT 对双侧 4T1 荷瘤小鼠体内的肿瘤生长有快速而明显的抑制作用,这表明^{89}Zr-MNP/TCPP 纳米结构可以作为有效的磁性载体,在外磁场下实现高肿瘤蓄积,克服传统 PDT 对深度和外部光的依赖,大大增强 CRIT。同时,随着肿瘤对^{89}Zr-MNP/TCPP 的高摄取,这些磁性纳米结构显示出优良的荧光(FL)、CR 发光(CL)和 CRET 多模态成像效果,可用于监测治疗效果。此策略不仅可用于癌症治疗,而且可作为一种先进的光疗工具,在临床治疗各种病变方面有着巨大的应用前景。

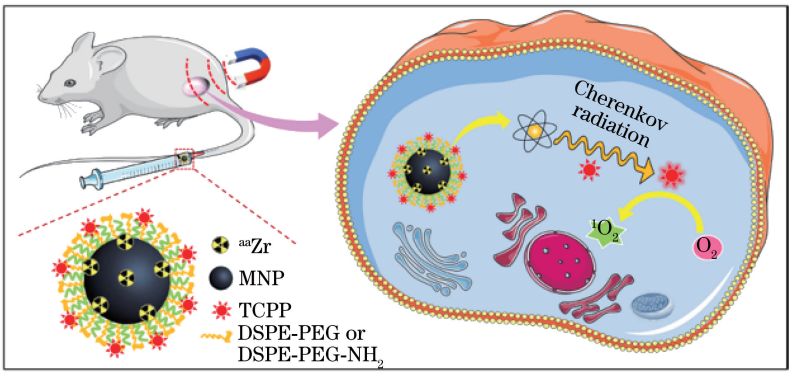

图 2 磁靶向增强 CR 诱导的 PDT 示意图

Fig. 2 Diagram of magnetism-enhanced CR-induced PDT

5 通过 CR 激活光疗增强放射治疗

Yoon 等[29]提出了一种新的方法,即用临床兆伏光子束产生的切伦科夫辐射激活光敏药物(如补骨脂素),这一过程被称为“通过切伦科夫发光激活增强的放射疗法(RECA)”。针对 B16 黑色素瘤和 4T1 鼠类乳腺癌细胞的体外研究表明,RECA 可以增加细胞毒性和表面主要组织相容性复合物。前者代表增加局部控制的潜力,后者代表增加肿瘤免疫原性的潜力。此项研究将光动力和放射治疗有机结合,给光动力治疗又提供了一个应用场景。

6 CRIT 的机制探讨

美国达特茅斯大学 Pogue 教授团队多年来致力于切伦科夫辐射成像相关的基础研究及切伦科夫辐射成像引导的肿瘤手术、光动力治疗以及放射治疗等方面的应用研究,并成立了创业公司 DoseOptics LLC,制造了世界上第一台用于放射治疗剂量输送的相机[30-31]。2011 年 Brian Pogue 团队首次拍摄到了临床放疗中使用的兆电子伏电子射线和 X 射线照射所产生的切伦科夫辐射,同时他们探讨了使用 CR 激发光敏剂卟啉 IX 进行肿瘤光动力治疗的可能性,进一步提出在外部放射治疗期间进行分子荧光监测是可行的[32]。为了进一步促进这一新领域的发展,该团队首次对生物中来自放射性核素和放疗射束的切伦科夫辐射的光通量率进行了定量估算,通过蒙特卡罗模拟发现:对于放射性核素,切伦科夫辐射的光通量率约为

0.01～1 nW·cm^{-2}·MBq^{-1}·g^{-1}；对于外部放射治疗束，切伦科夫辐射的光通量率约为1～100 μW·cm^{-2}·Gy^{-1}·s^{-1}；切伦科夫辐射的光通量率取决于给定的波段和辐射源。虽然没有公认的 PDT 通量下限，但许多体外和体内研究发现，当光通量低于 5.5 mW/cm^2 时，细胞毒性就会降低[33]。对于光疗应用，大部分放射性核素（^{225}Ac，^{11}C，^{64}Cu，^{18}F，^{68}Ga，^{131}I，^{13}N，^{15}O，和^{89}Zr）的总光通量约为 nJ/cm^2 量级，光动力治疗在如此低的通量值下可能难以实现；而放射治疗束和可以用于放射栓塞^{90}Y 的总光通量约为 mJ/cm^2 量级，可作为光动力疗法的激发光源[34]。

同时，针对 Achilefu 团队的研究，Pratx 和 Kapp[35]提出“切伦科夫发光强度是否足够进行光动力治疗”的疑问，认为尽管 Achilefu 团队的实验结果正确，即放射性核素和光敏剂以协同方式相互作用，但他们没有证明这种相互作用是通过 CR 发生的。CR 是一种极其暗淡的现象[34]，^{18}F 产生的 CR 波长范围为 250～800 nm，在水中（折射率 n=1.33）每次放射性衰变大约发射 3 个光子[36]。在能量方面，切伦科夫辐射能量占^{18}F 的放射性衰变总能量消耗的 0.006%以下。通过分子激发、电离、韧致辐射和热量耗散，大部分能量（> 99.99%）被消耗。单个^{18}F 的衰变（250 keV）主要通过水的辐射分解，平均产生 6800 个羟基自由基（—OH），这些—OH 在介导电离辐射对 DNA 的生物学作用中起主要作用。为了使 CR 产生显著的生物学效应，其对 DNA 的作用必须与 6800 个—OH 相当或更强。但是，TiO_2（3.2 eV）的带隙使得 3 个切伦科夫辐射子不可能产生 3 个以上的—OH。自由基产生和细胞凋亡现象变明显的另一种解释是电离正电子直接与 TiO_2纳米粒子的相互作用增强了细胞毒性，而无需切伦科夫辐射的干预。测试这种替代机制的一种简单方法是用能量低于 CR 阈值的 X 射线在有或没有光敏剂的情况下照射标本。同时该团队还提出，之前有一项研究在探讨放射性^{32}P 激活 TiO_2纳米粒子的机制时并未将切伦科夫辐射作为其机制[37]。

对此，Achilefu 团队进行了回应[38]。他们研究了在阈值低于 250 keV 的电离辐射（不会产生 CR）作用于 TiO_2 产生的生物效应，克隆实验表明，使用 TiO_2 照射的研究组与不使用 TiO_2 的研究组之间的细胞活力没有差异（图 3）。但是，最近使用 6 MeV 电离辐射进行的研究表明，用 TiO_2孵育的细胞的细胞活力显着降低。这表明切伦科夫辐射是生物效应的重要贡献者。同时上文提到通过增加 CR 的强度可增强 CRIT 效果，这能反映出切伦科夫辐射在光动力治疗中发挥的作用。

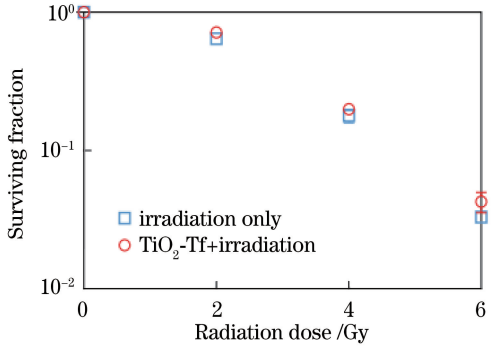

图 3 克隆形成实验比较 X 射线（<250 keV）对含或不含 TiO_2 纳米粒子（2.5 μg·mL^{-1}）的 HT1080 癌细胞的影响

Fig. 3 Comparison of effect of < 250 keV X-ray irradiation on HT1080 cancer cells with and without TiO_2 nanoparticles (2.5 μg·mL^{-1}) by clonogenic assay

如前文所述，产生 CR 需要满足一定的电子能量阈值（250 keV），如何降低产生切伦科夫辐射的电子能量阈值，是亟待解决的科学难题。清华大学刘仿课题组深入研究了人工双曲超材料中的切伦科夫辐射，制备出集成了片上平面电子发射源、双曲超材料、表面等离子激元周期纳米狭缝的片上切伦科夫辐射源，通过实验观测到了无阈值的切伦科夫辐射，辐射波长为 500～900 nm，电子能量仅为 250～1400 eV，与同类实验所需电子能量相比降低了 2～3 个数量级；实验获得的辐射光的输出功率约为 200 nW，与其他利用纳米结构获得的切伦科夫辐射相比，输出功率至少提高了 2 个数量级[39]。此项重大发现解除了产生切伦科夫辐射的电子能量阈值要求，实现了世界上首个集成自由电子光源，该光源在未来也可以作为光动力治疗的光源并进一步拓展到其他领域的应用中。

7 结　　论

经过多年的发展，PDT 作为一种治疗肿瘤的全新方法得到了越来越多人的认同，有望成为继放疗、化疗、手术治疗及生物免疫治疗外的第五大治疗方式。基于切伦科夫辐射的光动力治疗是一个全新的领域，它克服了传统 PDT 存在的组织渗透受限、依赖外部光等缺点，是一个很有前景的新领域。它的局限性在于：切伦科夫辐射比较微弱，易于被生物组织衰减，需要寻找对应光谱的光敏剂，以及肿瘤靶向

低。这限制了其在临床的进一步应用。在未来的研究中可以尝试:通过提高 CR 的强度以增强 CRIT,如前文所述,选用一些 CR 产率高的核素(如^{90}Y,^{68}Ga);借助纳米技术设计合成具有靶向功能的光敏剂,以提高光敏剂对目标组织的选择性,从而改善治疗效果,同时减少副作用,例如通过将光敏剂与磁性纳米粒子相结合来提高靶向性、通过对光敏剂纳米复合物表面进行修饰(如 Tf)来增加靶向性;将光敏剂与其他治疗方式相结合以取得理想的治疗效果,例如将光敏剂与化学抗癌药物分子连接,即将光动力疗法和化学药物治疗相结合;将光动力治疗用于增强放疗效果等。以后的研究应该关注低通量条件下如何发挥光动力治疗的作用、如何延长作用时间以及如何选用优化的光敏剂等。寻找能产生更大光通量的切伦科夫辐射源,也是解决此领域存在问题的突破口;此外,研究人员对 CRIT 的机制尚存在争议,未来还需大量的深入研究来进行进一步探讨。在进行 CRIT 的同时还可以进行 PET 或者 CLI 以监测治疗,这也是该领域的研究热点。进入临床领域造福肿瘤患者是所有研究的最终期许,研究人员对 CRIT 应用于肿瘤治疗的研究任重而道远。

参 考 文 献

[1] Shackley D C, Whitehurst C, Clarke N W, et al. Photodynamic therapy [J]. Journal of the Royal Society of Medicine, 1999, 92(11): 562-565.

[2] Palumbo G. Photodynamic therapy and cancer: a brief sightseeing tour [J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2007, 4(2): 131-148.

[3] Kessel D. Photodynamic therapy: a brief history[J]. Journal of Clinical Medicine, 2019, 8(10): 1581.

[4] Babilas P, Schreml S, Landthaler M, et al. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art [J]. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, 2010, 26(3): 118-132.

[5] Majiya H, Adeyemi O O, Herod M, et al. Photodynamic inactivation of non-enveloped RNA viruses [J]. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2018, 189: 87-94.

[6] Calzavara-Pinton P, Rossi M T, Sala R, et al. Photodynamic antifungal chemotherapy [J]. Photochemistry and Photobiology, 2012, 88(3): 512-522.

[7] Fan W P, Huang P, Chen X Y. Overcoming the Achilles' heel of photodynamic therapy[J]. Chemical Society Reviews, 2016, 45(23): 6488-6519.

[8] Wei C, Jun Z. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment[J]. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2006, 6(4): 1159-1166.

[9] Haase M, Schäfer H. Upconverting nanoparticles [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2011, 50(26): 5808-5829.

[10] Idris N M, Gnanasammandhan M K, Zhang J, et al. *In vivo* photodynamic therapy using upconversion nanoparticles as remote-controlled nanotransducers [J]. Nature Medicine, 2012, 18(10): 1580-1585.

[11] Laptev R, Nisnevitch M, Siboni G, et al. Intracellular chemiluminescence activates targeted photodynamic destruction of leukaemic cells [J]. British Journal of Cancer, 2006, 95(2): 189-196.

[12] Robertson R, Germanos M S, Li C, et al. Optical imaging of Cerenkov light generation from positron-emitting radiotracers [J]. Physics in Medicine and Biology, 2009, 54(16): N355-N365.

[13] Spinelli A E, Boschi F. Novel biomedical applications of Cerenkov radiation and radioluminescence imaging [J]. Physica Medica, 2015, 31(2): 120-129.

[14] Kotagiri N, Niedzwiedzki D M, Ohara K, et al. Activatable probes based on distance - dependent luminescence associated with cerenkov radiation[J]. Angewandte Chemie, 2013, 52(30): 7756-7760.

[15] Hu H, Huang P, Weiss O J, et al. PET and NIR optical imaging using self-illuminating ^{64}Cu-doped chelator-free gold nanoclusters [J]. Biomaterials, 2014, 35(37): 9868-9876.

[16] Xu Y, Chang E, Liu H, et al. Proof-of-concept study of monitoring cancer drug therapy with cerenkov luminescence imaging [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2012, 53(2): 312-317.

[17] Guo W S, Sun X L, Jacobson O, et al. Intrinsically radioactive [^{64}Cu]CuInS/ZnS quantum dots for PET and optical imaging: improved radiochemical stability and controllable cerenkov luminescence [J]. ACS Nano, 2015, 9(1): 488-495.

[18] Li Y, Ma J L, Han S X. Advances in Cerenkov luminescence imaging for radiation oncology [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2018, 35(1): 60-69.
李毅, 马瑾璐, 韩苏夏. 切伦科夫发光成像在肿瘤放疗中的应用进展[J]. 中国医学物理学杂志, 2018, 35(1): 60-69.

[19] Fu Q F, Chen J Y, Liu Z B. Cherenkov light: a new light source for theranostic nanomedicine[J]. Journal of

Nuclear and Radiochemistry, 2019, 41(2): 201-207.
傅群峰, 陈俊艺, 刘志博. 切伦科夫辐射: 纳米核药物诊断治疗一体化的新光源[J]. 核化学与放射化学, 2019, 41(2): 201-207.

[20] Cline B, Delahunty I, Xie J. Nanoparticles to mediate X-ray-induced photodynamic therapy and Cherenkov radiation photodynamic therapy [J]. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2019, 11(2): e1541.

[21] Cao X, Chen X L, Kang F, et al. Intensity enhanced cerenkov luminescence imaging using terbium-doped Gd_2O_2S microparticles[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2015, 7(22): 11775-11782.

[22] Kotagiri N, Sudlow G, Akers W J, et al. Breaking the depth dependency of phototherapy with Cerenkov radiation and low-radiance-responsive nanophotosensitizers [J]. Nature Nanotechnology, 2015, 10(4): 370-379.

[23] Shaffer T M, Pratt E C, Grimm J. Utilizing the power of Cerenkov light with nanotechnology [J]. Nature Nanotechnology, 2017, 12(2): 106-117.

[24] Kamkaew A, Cheng L, Goel S, et al. Cerenkov radiation induced photodynamic therapy using chlorin e6-loaded hollow mesoporous silica nanoparticles[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8(40): 26630-26637.

[25] Hartl B A, Hirschberg H, Marcu L, et al. Activating photodynamic therapy in vitro with cerenkov radiation generated from yttrium-90 [J]. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, 2016, 35(2): 185-192.

[26] Kim K, Zhang H W, La Rosa S, et al. Bombesin antagonist-based radiotherapy of prostate cancer combined with WST-11 vascular targeted photodynamic therapy[J]. Clinical Cancer Research, 2017, 23(13): 3343-3351.

[27] Duan D B, Liu H, Xu Y, et al. Activating TiO_2 nanoparticles: gallium-68 serves as a high-yield photon emitter for Cerenkov-induced photodynamic therapy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(6): 5278-5286.

[28] Ni D L, Ferreira C A, Barnhart T E, et al. Magnetic targeting of nanotheranostics enhances cerenkov radiation-induced photodynamic therapy[J]. Journal of the American Chemical Society, 2018, 140(44): 14971-14979.

[29] Yoon S W, Tsvankin V, Shrock Z, et al. Enhancing radiation therapy through Cherenkov light-activated phototherapy[J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2018, 100(3): 794-801.

[30] Alexander D A, Tendler I I, Bruza P, et al. Assessment of imaging Cherenkov and scintillation signals in head and neck radiotherapy[J]. Physics in Medicine & Biology, 2019, 64(14): 145021.

[31] Jia M J, Bruza P, Andreozzi J M, et al. Cherenkov-excited luminescence scanned imaging using scanned beam differencing and iterative deconvolution in dynamic plan radiation delivery in a human breast phantom geometry[J]. Medical Physics, 2019, 46(7): 3067-3077.

[32] Axelsson J, Davis S C, Gladstone D J, et al. Cerenkov emission induced by external beam radiation stimulates molecular fluorescence [J]. Medical Physics, 2011, 38(7): 4127-4132.

[33] Henderson B W, Busch T M, Snyder J W. Fluence rate as a modulator of PDT mechanisms[J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2006, 38(5): 489-493.

[34] Glaser A K, Zhang R X, Andreozzi J M, et al. Cherenkov radiation fluence estimates in tissue for molecular imaging and therapy applications [J]. Physics in Medicine and Biology, 2015, 60(17): 6701-6718.

[35] Pratx G, Kapp D S. Is Cherenkov luminescence bright enough for photodynamic therapy[J]. Nature Nanotechnology, 2018, 13(5): 354.

[36] Gill R K, Mitchell G S, Cherry S R. Computed Cerenkov luminescence yields for radionuclides used in biology and medicine[J]. Physics in Medicine and Biology, 2015, 60(11): 4263-4280.

[37] Rajh T, Dimitrijevic N M, Rozhkova E A. Titanium dioxide nanoparticles in advanced imaging and nanotherapeutics[J]. Methods of Molecular Biology, 2011, 726: 63-75.

[38] Kotagiri N, Laforest R, Achilefu S. Reply to 'Is Cherenkov luminescence bright enough for photodynamic therapy?'[J]. Nature Nanotechnology, 2018, 13(5): 354-355.

[39] Liu F, Xiao L, Ye Y, et al. Integrated Cherenkov radiation emitter eliminating the electron velocity threshold[J]. Nature Photonics, 2017, 11(5): 289-292.