

二氢卟吩 e6 及其对肿瘤的光动力疗法的研究进展

郭鼎睿^{ab}, 刘彬彬^{ab}, 张婷婷^{ab}, 王君^{ab*}, 邹黎黎^{ab*} (三峡大学医学院, a.肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, b.感染与炎症损伤研究所, 湖北 宜昌 443000)

摘要: 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种利用光能及活性氧清除肿瘤组织的新兴无侵入性微创光生物活性治疗策略。特定波长的光、光敏剂和活性氧是 PDT 的基础,其中最关键的因素是光敏剂。由于吸光系数大,作用深,体内残留少及安全性高等优点,二氢卟吩类光敏剂受到医学领域的广泛认可。二氢卟吩 e6(chlorin e6, Ce6)作为其中的领军成员,尽管清除肿瘤效能高,但潜在的低靶向性及耐药性也阻碍着应用前景。因此,科研工作者们近年将精力投入到将功能性基团引入到 Ce6 结构中,或使用高新纳米技术,以求提高其肿瘤特异性与药物靶向性,并取得了良好的实验进展。本文就近年来光敏剂的发展史及重要光敏剂 Ce6 对肿瘤的光动力疗法的相关研究进展做一综述。

关键词: 二氢卟吩 e6; 光动力治疗; 光敏剂; 恶性肿瘤

中图分类号: R73 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)14-1908-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.14.019

引用本文:郭鼎睿,刘彬彬,张婷婷,等.二氢卟吩 e6 及其对相关肿瘤光动力疗法的研究进展[J].中国现代应用药学,2022,39(14): 1908-1916.

Research Progress of Chlorin E6 and Its Photodynamic Therapy on Tumor

GUO Dingrui^{ab}, LIU Binbin^{ab}, ZHANG Tingting^{ab}, WANG Jun^{ab*}, ZOU Lili^{ab*} (China Three Gorges University, a.Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, b.Institute of Infection and Inflammation, Yichang 443000, China)

ABSTRACT: Photodynamic therapy(PDT) is an emerging non-invasive minimally traumatic photobiological activity therapy strategy that uses light and reactive oxygen species to remove tumor tissue. Light, photosensitizer and reactive oxygen species are the basis of PDT, among which photosensitizer is the most critical factor. Porphin has been widely recognized in the medical domain due to its advantages of large light absorptivity, deep action depth, less residue *in vivo* and high safety. Chlorin e6(Ce6), as a leading member of Porphin, has high efficacy in tumor clearance; however, its potentially off-target and drug resistance hinder its development. Therefore, in recent years, researchers have focused on introducing functional groups into the structure of Ce6 or using high-tech nanotechnology to improve its tumor specificity and drug targeting and have achieved good results. This article reviews the development history of photosensitizers in recent years and the related research progress of the important photosensitizer Ce6 on tumor photodynamic therapy.

KEYWORDS: chlorin e6; photodynamic therapy; photosensitizer; tumor

近年统计数据显示,中国癌症发病率不断攀升,一直是影响国民生命健康的重要因素^[1]。目前临床上传统治疗策略并不能达到理想的疗效,以二氢卟吩 e6(chlorin e6, Ce6)为代表的光敏剂介导的光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)以其微创、可控、高效、低不良反应等优点被广泛关注^[2]。

PDT 是一种利用光能破坏异常和恶性病变组织的方法,包含光敏剂、特定波长的光、氧分子三大要素,其中,最关键的是光敏剂。光敏剂是能吸收特定波长光的能量并传递给周围的分子,通过产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)等毒性物质^[3-4]发挥细胞毒作用以诱导肿瘤细胞死

亡^[5-6],甚至可通过 PDT 效应使细胞暴露或释放危险相关分子模式,从而激活机体抗肿瘤免疫^[7]。当治疗完成后,多余的光敏剂可被排出体外,不会在体内聚积。细胞膜上或胞内对应存在不同种类光敏剂的特异性结合受体,因而光敏剂可以定位到不同细胞或细胞中的不同位置,从而实现诱导特异性细胞死亡的目的。同时,因为结合的受体不同,还可导致不同的细胞死亡形式^[8]:定位于线粒体导致细胞凋亡;定位于质膜导致细胞坏死;定位于溶酶体导致细胞自噬等^[9-10]。

性能优异的光敏剂(如 Ce6)具有化学纯度高,可精准靶向肿瘤细胞,物化性质稳定,在肿瘤细

基金项目:国家自然科学基金项目(81903105, 32170191)

作者简介:郭鼎睿,男 E-mail: gdrhbctgu@163.com 共同第一作者:刘彬彬,男,硕士,医师 E-mail: liubininctgu@163.com

*通信作者:邹黎黎,女,博士,教授,硕士 E-mail: zoulili@ctgu.edu.cn 王君,男,博士,助理研究员,硕士 E-mail: wangjfox@gmail.com

胞中聚集时间短,在选择性光波长照射时活性高和快速从体内排出的特点^[11-12]。全球许多学者都致力于在 Ce6 的优势上运用纳米技术或对 Ce6 进行结构改造与纯化,以求逐步向理想光敏剂靠拢。光敏剂的发展经历了第一代、第二代,目前发展到了第三代,即纳米材料、单克隆抗体等偶联的光敏剂^[13],光敏剂发展史见图 1。

1 光敏剂发展史

1.1 第一代光敏剂

第一代光敏剂主要是血卟啉衍生物的混合制剂。血卟啉衍生物及双血卟啉醚是第一代光敏剂的代表,两者都曾用于 PDT 治疗恶性肿瘤的临床研究^[14]。1993 年,光敏素 II 由加拿大 QLT 公司正式投产,商品名为卟吩姆钠^[15]。1984 年 Berns 等^[16]对耻骨阴阜区银屑病患者注射血红素衍生物,在一定时间内大部分病灶都对 PDT 处理做出强烈反应,但术后数周血红素衍生物残留较为严重,会出现过敏反应。

第一代光敏剂虽然在肿瘤的临床诊断和治疗中都取得一定疗效,但仍有许多不足之处,包括结构不稳定,作用光谱不理想,组织穿透能力较差,穿透深度较浅,对皮肤的不良反应较大,在正常组织内残留量大,排泄缓慢等弊端,导致其预后效果较差。从而限制了第一代光敏剂在临床上的进展及广泛应用^[17]。

1.2 第二代光敏剂

第二代光敏剂是从第一代光敏剂的基础上不断优化发展形成的单体化合物,大多为卟啉类大

杂环化合物,其生物安全性和光毒性得到了明显改善,更加符合理想光敏剂的优点,表现为光敏期短,作用光波波长较大,作用深度更深,产生更多的单线态氧^[17]。

葡萄糖共轭酞菁作为第二代光敏剂,可有效到达深部肿瘤组织。研究者证明了其在近红外激活下的兼容性,为 PDT 近红外成像提供了可及性和可实现性^[18]。同期的局部光敏剂 5-氨基乙炔酸也被报道^[19],但由于其水溶性不佳的缺点,成为第二代光敏剂静脉注射的一大弊端。

光激发的 Ce6 共轭二氧化硅纳米粒子可增强抗菌效率,该纳米颗粒对金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌表现出增强的光稳定性和高抗菌效率,同时证实可提高抗菌药物的杀菌效率及伤口感染治愈率^[20]。此外, Li 等^[21]研究显示, Ce6 介导的声光联合疗法 (sono-photodynamic therapy, SPDT) 进一步增强了细胞迁移抑制,显著触发了细胞凋亡、核缩合和基质金属蛋白酶下降。Ce6-SPDT 后,裂解的半胱天冬酶-3 和 PARP 显著增加,伴有 Bcl-2 表达下降,而 Bax 的表达保持稳定。此外,微管相关蛋白 3 和 Lamp2 的酸性囊泡细胞器形成,共定位发生在 Ce6-SPDT 之后,同时伴随着 LC3-II 处理和 Beclin-1 表达增加,揭开了 Ce6 介导肿瘤细胞凋亡的答案。

相对于第一代光敏剂,第二代光敏剂的稳定性、安全性、对人体的毒性都得到了改善,且其作用光谱、作用波长及作用深度都明显提升。但第二代光敏剂的水溶性不佳,成为静脉注射的一

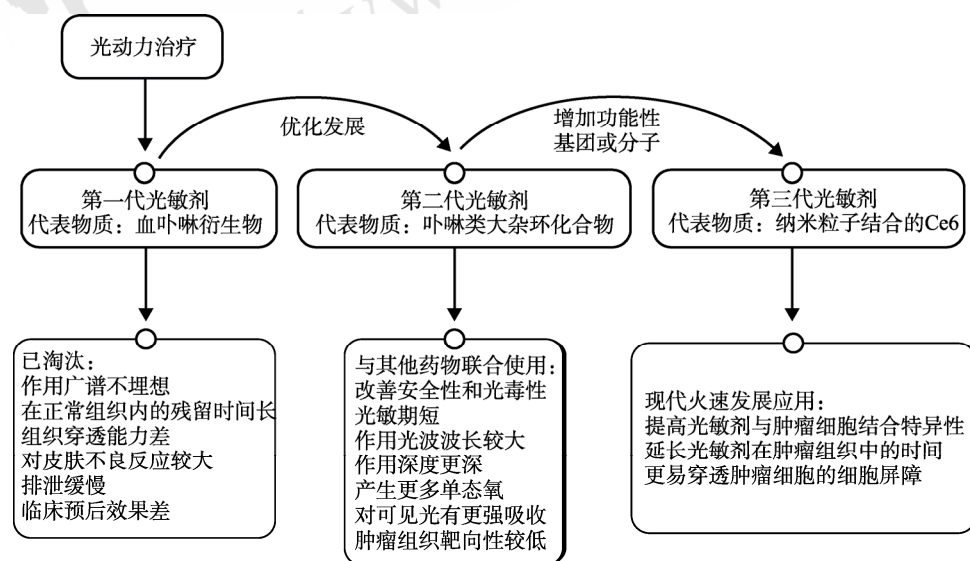


图 1 光敏剂发展史

Fig. 1 Development of photosensitizers

大弊端,这也成为科研工作者们进一步探索的领域——如何最大限度地发挥光敏剂的作用。

1.3 第三代光敏剂

近年来,纳米技术突飞猛进^[22],利用纳米技术制备新型光敏剂取得了很多科研成果^[23]。纳米技术的引进可提高光敏剂靶向性,使光敏剂在肿瘤组织的滞留时间延长,或更容易穿透肿瘤细胞的细胞屏障^[24-25]。第三代光敏剂在第二代基础上引入许多功能性基团或分子^[26]。如连接具有生物特异性的靶向分子;负载在多功能性载体上以增加生物相容性的分子;另外还可引入具有特定功能化合物形成的复合物,如石墨烯、叶酸、多肽、抗体、质体、多聚体和纳米粒子等,从而扩大新兴光敏剂的适用范围^[27-28]。

二氢卟吩类光敏剂作为最具有代表性的抗肿瘤功臣,其自身及其衍生物都是便捷高效的光敏剂^[29]。例如 Ce6,它具有吸湿性、易氧化、化学组成单一、水溶性好、肿瘤组织特异性富集高及在正常组织中清除速率快等特点。在现代运用纳米技术与其他药品合用会使 PDT 治疗效果更显著^[30-31]。Ce6 与纳米颗粒的耦联能有效通过改变肿瘤微环境而产生靶向性肿瘤杀伤作用,这也是相较于历代光敏剂而言最大的突破——PDT 特异性清除肿瘤组织而避免正常组织受损。

2 Ce6 的简介及其在恶性肿瘤治疗中的应用

叶绿素 α 的基本碳架是由 4 个吡咯子环桥连而成的大环金属镁配合物,由于含有一个二氢吡咯子环而隶属于二氢卟吩类化合物^[32]。光合作用功能表明该类环桥结构极易吸收光能,是自然界最优秀的光敏剂。叶绿素 α 通过 4 个次甲基将 A、B、C、D 四吡咯环连接成环并构成基本骨架,其良好的结构决定了叶绿素 α 及其衍生物的广泛生物利用度^[12]。

作为优良的光敏剂,Ce6 是以蚕沙、藻类中提取的天然叶绿素为原料,通过一系列的分离、提纯和修饰得到的一种叶绿素类降解产物。Ce6 有明确的化学结构(图 2),最大吸收波长为 663 nm,在适宜的光照下会产生大量 ROS,对皮肤和正常组织的不良反应较小,可以广泛应用于肿瘤的 PDT^[33]。

同迄今为止的大部分光敏剂一样,Ce6 表现为疏水性,并容易在溶液中聚集,因此在实际基础医学及临床应用中有一定难度。纳米颗粒包裹的

光敏剂可大大提高吸收度和利用率,使其更容易穿透组织间隙和许多生物屏障,扩大作用范围。

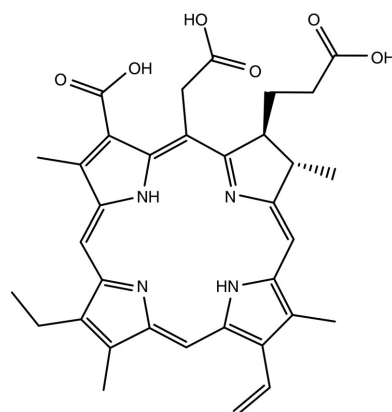


图 2 二氢卟吩 e6 的结构

Fig. 2 Structure of chlorin e6

另外,对药物进行适当的修饰后,能够大幅度提高药物的靶向性,提高效能,降低不良反应^[12]。构建 Ce6 纳米颗粒,不仅可以保护光敏剂,亦可增强光动力效能,制成治疗肿瘤的高效 PDT 制剂,并应用于恶性肿瘤治疗当中^[34-36]。例如将 Ce6 负载到给药系统上,有效地将光敏剂携带到肿瘤细胞中,大大提高了 PDT 治疗效率^[37]。Ce6-PDT 的癌症治疗途径见图 3。二氢卟吩 e6 联合新型给药系统性能比对见表 1。

2.1 Ce6 在乳腺癌中的应用

据世界卫生组织国际癌症中心数据统计,全球每年近 140 万女性罹患乳腺癌,病死率高达 33%;近年我国乳腺癌发病率的增长速度逐年升高,居女性恶性肿瘤之首,死亡率仅次于肺癌^[38],成为当前社会的重大公共卫生问题。因此,探索乳腺癌临床治疗的新方法和新技术是当前医学研究领域亟待解决的重大问题。

Pellosi 等^[39]研制了装有磁铁矿纳米颗粒和 Ce6 的磁性低密度纳米乳液,在激光激发下产生单线态氧,在交变磁场刺激下通过 PDT 和磁热疗耦合产生热,对 MCF-7 细胞杀伤率提高了近 32%;Choi 等^[40]合成了 Fe_3O_4 -Ce6-FA 纳米颗粒用于叶酸受体靶向 PDT,用 Hoechst 33342 染色细胞以检测核片段化,CellEvent Caspase-3/7 Green 检测试剂盒检测 20 mW 光动力治疗 30 min 时半胱天冬酶-3/7 在 6 h 后的活性,数据显示 MCF-7 细胞生存能力显著下降。

在三阴性乳腺癌的 PDT 研究层面,田伟^[41]在博士期间构建了蛋黄-蛋壳结构的介孔有机氧化硅

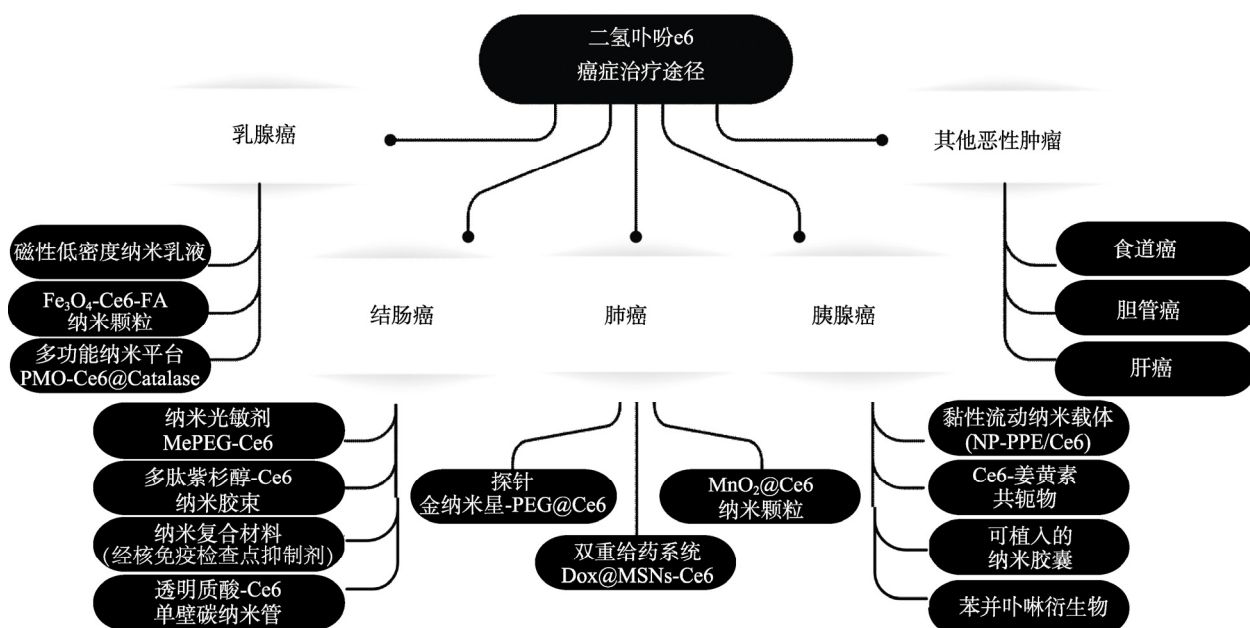


图3 Ce6-PDT 的癌症治疗途径

Fig. 3 Cancer therapeutic pathways of Ce6-PDT

偶联 Ce6 和过氧化氢酶的多功能纳米平台 PMO-Ce6@Catalase。该纳米平台可高效产出单线态氧，与游离的 Ce6 和单纯 PMO-Ce6 的 PDT 相比，体内试验结果证明其能够有效抑制流出转运蛋白 P-gp 的表达，致使 70% 的肿瘤细胞凋亡。

为了强化 Ce6 对乳腺癌肿瘤组织的渗透力和靶向性，Feng 等^[42]用脱氧核糖蛋白键连接透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 和 Ce6，组装了能够实现药物氧化还原释放的胶束，HA 充当亲水涂层，Ce6 充当胶束的疏水核心，结果表明 HA-sese-Ce6 胶束将在具有丰富氧化还原刺激的肿瘤组织中实现智能药物释放；Kim 等^[43]合成了抗体与光敏剂联合制剂曲妥珠单抗-Ce6 偶联物，这些复合体为提高 PDT 效率提供了巧妙而简单的策略。

另外，SPDT 是一种治疗肿瘤的有效手段^[44-45]。李彩凤^[46]研究了 Ce6 介导的 SPDT 通过超声空化产生微束流剪切力作用于细胞膜而产生细胞杀伤作用。在选定的实验参数下，Ce6 介导的 SPDT 使肿瘤细胞荧光光子数至多达到组织器官的 7 倍，药物富集量在 2 h 达到峰值，有望通过深入研究为 SPDT 早日应用于肿瘤的临床治疗积累相关资料。

Morrison 等^[47]在 2014 年利用连续低辐照度 PDT 对进行性胸壁乳腺癌开展临床试验。在 9 例受试者乳房切除术和电子束放射治疗以失败告终的前提下，有 6 例患者完全或部分出现临床疗效，其中 2 例受试者的肿瘤结节在远离治疗区的地方有显著消

退，几乎 100% 的患者在接受 PDT 后生活质量得到改善。

各国研究者在 PDT 治疗乳腺癌的领域里不懈努力，为人类生命进程的发展做出了卓越贡献，PDT 的各种类别与相应的疗效已经获得了良好的趋势及稳步上升的发展进程。利用光敏剂与纳米技术联合给药系统对特定肿瘤组织受体的靶向治疗，提高了光敏剂的溶解度，实现了前所未有的突破。未来的乳腺癌医学领域有望将目前的 PDT 新技术和新方法推向一个制高点，为全球女性提供更多的选择、更多的权利、更长久的寿命。

2.2 Ce6 在结肠癌中的应用

结肠癌与肺癌、前列腺癌和乳腺癌属于预后效果不良的癌症。近年来，在治疗这种常见肿瘤的领域取得了前沿进展：几种新的靶向药物正在评估中，并且表现出良好的活性，主要与化疗联合使用。通过制定针对这些患者的最佳管理方法，不仅在临床实验中对于获得最佳疗效至关重要，在日常实践中更是如此^[48]。

Li 等^[49]经过研究发现，经 Ce6-PDT 处理的结肠癌 SW480 细胞中 Ce6 浓度分布呈剂量依赖性的变化加速细胞中 ROS 的产生和凋亡，同时抑制细胞增殖，降低迁移能力和集落形成能力，可使肿瘤组织存活率降到 20%；康玲等^[50]和 Yang 等^[51]通过研究表明，Ce6-PDT 和自噬抑制剂的组合可能是结肠癌患者的有效治疗方法。并证实用典型的抑

制剂 3-甲基腺嘌呤预处理的细胞表现出更高的细胞毒性,且诱导凋亡的能力更强。他们均观察到 Ce6 主要分布在 SW620 细胞的内质网中,线粒体和溶酶体中很少,几乎不分布于细胞核,这表明 Ce6 首先可能引起内质网应激。内质网应激不能得到缓解,信号从存活转变为凋亡,并且 Caspase-3、Bcl-2 及 LC3B 可能参与了光动力杀伤细胞的过程,最终导致凋亡的发生。

实验研究发现,多种纳米聚合物均可作为潜在的药物载体用于纳米药物输送及结肠癌的治疗。Ryu 等^[52]合成的甲氧基聚乙二醇和 Ce6 组成的 MePEG-Ce6(Pe6)纳米光敏剂在体外细胞培养实验中显示出上调的细胞摄取能力、光毒性和 ROS 生成能力;刘新等^[34]合成的由基质金属蛋白酶响应的纳米粒子聚合物与紫杉醇、Ce6 组装形成粒径 100 nm 左右的均一纳米胶束,载药量高达 12.2%,HCT-116 细胞凋亡率较 Ce6 单药提升 2 倍。

Jeong 等^[53]通过组织蛋白酶 B 敏感肽作为经核免疫检查点抑制剂,将 PD-L1 抗体 Atezolizumab(一种 IgG1 亚型单克隆抗体)与甲氧基聚乙二醇和 Ce6 偶联,形成表面屏障,以减少调理素的黏附,并通过避免吞噬细胞的攻击来增强血液循环,动物实验结果显示该纳米系统可将患病小鼠肺质量至少提高 30%。Sundaram 等^[54]将单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWCNT)与 HA 和 Ce6 偶联,由于表面积大且与不同选择的光敏剂分子具有强键合性而表现出出色的光敏剂递送性能,新合成的 SWCNT-HA-Ce6 在 10 J·cm⁻² 条件下显示出细胞死亡百分比高达 85%。

Dewitt 等^[55]在 2018 年进行的临床一期试验对局部晚期胰腺癌患者实施了超声内镜检查介导的 PDT 治疗,与基线影像学检查相比,12 例患者中有 6 例观察到肿瘤坏死的体积和百分比增加,但有 4 位患者出现与卟吩姆钠相关的不良反应,包括因阳光照射而恶心眩晕、光敏性和皮肤色素沉着过度等症状,考虑为光敏剂生物降解率较低、易聚集、免疫原性较大等因素产生的影响。

目前在药物递送系统的制备中,很难实现稳定性和分散性,并保持化合物的大小来测试 X 射线衍射特性、Zeta 电位和粒度分析,希望通过 TUNEL 测定半胱天冬酶家族和 Bcl-2 表达,同时通过蛋白质印迹研究进一步验证 SWCNT-HA-Ce6 纳米生物复合材料与细胞死亡机制的关系。新兴

的石墨烯纳米给药系统对于结肠癌的 PDT 表现出优越性及前瞻性,未来或许有希望发展成熟而成为结肠癌治疗的不二之选。

2.3 Ce6 在肺癌中的应用

肺癌是全球年龄标准化发病率和年龄标准化死亡率最高的癌症,且男性均高于女性,新发病例数 210 万,死亡例数 180 万。低剂量螺旋 CT 筛查可降低 20% 的 >55 岁吸烟者的肺癌年龄标准化死亡率^[56]。分子靶向药物走入新的领域,逐步从晚期肺癌患者走向早期肺癌患者,AJUVANT、ADAURA 等研究将 EGFR-TKi 纳入早期肺癌术后辅助治疗^[57]。

此前,Furukawa 等^[58]尝试过 PDT 治疗中央型早期肺癌,但是由于激光照射和穿透不足,深层残余肿瘤细胞有可能会引起同一部位的局部复发,病变 <1.0 cm 的患者完全反应率和 5 年生存率分别为 92.8% 和 57.9%;同时,在病变 >1.0 cm 的患者组中,完全反应率和 5 年生存率分别为 58.1% 和 59.3%。可见如何降低深层残余肿瘤细胞的复发率一直是 PDT 治疗肺癌亟待解决的一大难关。

2018 年,李晨露等^[59]制备的具有光动力治疗效应的探针 GNS-PEG@Ce6,证明了以金纳米星作为载体能有效地增加肺癌 A549 细胞对 Ce6 的摄取,从而进一步增强 Ce6 对肺癌 A549 细胞的杀伤效果^[60]。探针具有良好的分散性和稳定性,以胞吞方式可更加有效地进入细胞,相对单药组,GNS-PEG@Ce6 联合激光组的细胞坏死和晚期凋亡率为 88.9%。另外 Sun 等^[61]以介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)为载体,将阿霉素负载到介孔二氧化硅纳米颗粒的孔隙中,构建了双重给药系统 Dox@MSNs-Ce6,处理过的细胞中的 ROS 水平约增加 17 倍,可见联合化疗和 PDT 对 A549 肺癌细胞具有良好的协同作用。最近,Cao 等^[62]制订了一种基于间质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的有效策略,可将 MnO₂@Ce6 纳米颗粒装载并运送到肿瘤部位。MnO₂@Ce6 可以通过对过量氢质子高敏感性来调节肿瘤微环境,克服了肿瘤微环境中不利缺氧条件的关键瓶颈,使 MnO₂@Ce6-MSCs 在 MSC 引导、Ce6 转换、磁共振成像监测 PDT 方面表现出惊人的潜力,可用于进一步创新临床癌症诊断-治疗试剂。此外,分子靶向光动力学联合治疗是 Zhang 等^[63]研究多年的领域,他们的体外和体内研究均

表明,内体中的透明质酸酶将进一步刺激 HA 壳的降解,以促使带正电荷的 ROS 双响应纳米颗粒核心暴露,从而加快内体逃逸和阿法替尼-Ce6 的胞内递送,释放的阿法替尼和过量的 ROS 可协同诱导细胞凋亡,以提高治疗效果,并且对正常组织没有不良反应,从而提高抗肿瘤治疗的靶向性。

Kimura等^[64]对 12 例平均年龄 73.3 岁患有非小细胞肺癌 IIA~IV 期的患者实施了 PDT 联合化疗以局部控制腔内病变,术后随访显示支气管腔开口的大幅增加和阻塞性肺炎的预防证明了 PDT 的客观反应平均和中位生存时间分别为 9.3, 5.9 个月。1 年总生存率为 30.0%。未发生与 PDT 相关的发病率或死亡率。因此, PDT 联合治疗对支气管梗阻类肿瘤有明显效果,但其他类型肺癌却少有记载。

不同纳米颗粒结合 Ce6 形成的人工给药纳米系统可针对不同细胞分型的肺癌,这为临床上各种棘手的肺癌难题提供了突破的可能;除此之外,磁共振成像检测 PDT 以及分子靶向光动力学联合治疗有助于药物的精准实施,从而改善前两代光敏剂渗透性差、体内残留度高、预后效果不理想等缺点。

2.4 Ce6 在胰腺癌中的应用

胰腺癌是一种恶性程度很高、诊断和治疗都很困难的消化系统恶性肿瘤,约 90%起源于腺管上皮的导管腺癌,其发病率和死亡率近年来明显上升。5 年生存率<1%,是预后最差的恶性肿瘤之一。多年前已有胰腺癌 PDT 的 I 期临床研究成果^[65]。胰腺癌早期的确诊率不高,手术死亡率较高,且治愈率很低^[66]。

前期 Wang 等^[67]总结得出,与中空胃肠道恶性肿瘤相比,胰腺癌组织中致密而丰富的基质而导致的缺氧环境和穿透深度有限等弊端会极度削弱 PDT 的疗效。尽管如此, PDT 却具有作为胰腺癌辅助治疗的潜力,可以在术前下调肿瘤阶段,去除残留或显微转移性病变以在术后实现根治切除,并缓解晚期癌症患者的疼痛。

将 Ce6 与纳米材料联合,不仅可有效抑制胰腺癌细胞中转运蛋白的功能,还能弥补光敏剂自身的某些缺陷^[68]。Ding 等^[69]为克服光敏剂溶解度差、血液清除率快等难题,制成了用 Ce6 包封的多聚磷酸酯为核心的黏性流动纳米载体(NP-PPE/Ce6)。HPLC 和流式细胞术的结果清楚地表明,

NP-PPE/Ce6 孵育后细胞内 Ce6 的量在 2 h 约为单药组的 1.5 倍,在 4 h 比游离 Ce6 处理时大 2 倍。与同剂量游离 Ce6 处理 BxPC-3 细胞相比,以 $0.312 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 Ce6 剂量用 NP-PPE/Ce6 处理的细胞,照射后活力可由 80%降低至 5%。韩国大邱癌症中心的 Jalde 等^[70]则将 Ce6 与姜黄素偶联,形成的共轭物表现出更好的理化性质和更高的单线态氧生成水平,上调了 Bax、细胞色素 C 和切割的半胱天冬酶 9 的表达,同时下调了 Bcl-2 表达抗凋亡蛋白标志物,显示共轭物可作为一种强效光敏剂以提高胰腺癌患者的 PDT 疗效。

虽然 Ce6 在胰腺癌中的研究应用相对来说比较有限,但有同属于卟啉类的光敏剂的研究可作参考。维替泊芬作为第二代卟啉类出色的光敏剂,在胰腺癌的治疗方面有着显著的效果, Lu 等^[71]通过维替泊芬介导的 PDT,在不激活基质细胞的情况下,提高了胰腺癌细胞的死亡率。证实了基质细胞的激活并不影响胰腺癌细胞系的治疗,这表明 PDT 的作用与肿瘤二维培养模型中发现的炎性微环境无关^[72]。同时,为改善肿瘤微环境缺氧的问题, Hu 等^[73]利用过氧化氢酶负载的分级沸石作为一种可植入的纳米胶囊,用于超声引导的氧自给自足的光动力治疗胰腺癌。

即使胰腺癌 PDT 的实验研究和临床试验取得了一些突破,但胰腺癌 PDT 目前还不适合临床应用。缺氧、渗透深度有限、缺乏靶向光敏剂依旧是 PDT 治疗胰腺癌的三大瓶颈。开展多学科治疗是胰腺癌治疗的最佳策略。将基础手术切除策略、免疫治疗、化疗和 PDT 合理组合,或许可以使胰腺癌治疗预后良好。对于早期胰腺癌患者,联合治疗也许可以抑制疾病的进展;对于晚期或终末期胰腺癌患者, PDT 作为辅助治疗手段可以提高患者生活质量。

2.5 Ce6 在其他恶性肿瘤中的应用

Ce6 除了在以上 4 种肿瘤中的研究外,在其他恶性肿瘤中也有不同的研究进展和治疗应用。如 Ce6 在患有食道癌的小鼠身上显示出显著的活体光动力抗肿瘤功效^[74-75];而潘建梅等^[76]将 Ce6-PDT 运用到胆管癌治疗中可以上调 IL-6 细胞因子含量,抑制 QBC939 细胞内 p-STAT3 及其抗凋亡蛋白的表达; Lee 等^[77]也发现细胞内谷胱甘肽水平是 Ce6-PDT 治疗作用中的决定性因素;在 Ce6-PDT 对症肝癌研究当中,李隆敏等^[78]发现重组人血管

内皮抑制素联合 Ce6 治疗能明显抑制肿瘤细胞的生长和转移;陈雁等^[79]的研究表明超声激活 Ce6 诱导的氧化损伤可有效抑制肿瘤细胞生长。这些应用都表明光敏剂 Ce6 在抗肿瘤的应用中具有范围适用性和有效性,是一种出色且有极大发展空间的光敏剂。

表 1 二氢卟吩 e6 联合新型给药系统性能比对

Tab. 1 Performance comparison of chlorin E6 combined with novel drug delivery system

类别	二氢卟吩 e6 联合新型给药系统优化方案		引用文献
	优化思路	生物学依据	
乳腺癌	经典磁热疗和光动力疗法联合增强肿瘤损伤	轻度磁热疗抑制亚致死性损伤修复	[39]
	解决肿瘤微环境乏氧问题	过氧化氢酶可提高肿瘤微环境氧分子浓度	[41]
	自噬可参与修复光损伤的细胞成分	自噬通过消除蛋白质聚集体来控制细胞质的质量	[51]
结肠癌	利用聚乙二醇隐秘性提高经核免疫检查点抑制剂肿瘤靶向性	聚乙二醇形成表面屏障以减少调理素黏附	[53]
	间质干细胞引导 MnO ₂ @Ce6 靶向肿瘤	MSCs 可大量吸收该纳米给药系统	[60]
肺癌	ROS 双响应纳米颗粒可主动携带药物	带负电荷的透明质酸和 CD44 中介的主动定位	[62]
	胰腺癌 提高聚磷酸酯基纳米载体载药能力	疏水性多磷酸酯在室温下为黏性流动状态	[68]
胰腺癌	联合姜黄素的抗肿瘤活性	姜黄素可通过阻断 NF-κB 存活等途径诱导凋亡	[69]

3 结语与展望

通过查阅相关文献,笔者对 Ce6 的发展历史以及不同癌种的研究进展进行归纳,总结出 Ce6 的优点以及不同给药系统的分子机制与研究成果,内容包括各种纳米材料的兼容性、载药量等特定指标的测定以及体内体外甚至临床研究的数据。随着光敏剂的不断研发与纳米医学的快速发展,PDT 的应用领域得到了很大程度的拓展,纳米粒子与光敏剂的结合最明显的优点是可调性与靶向性。

然而将科学研究转换为临床实践同样也面临着巨大的挑战,由于同一类型 PDT 对不同的癌症所产生的治疗效果相差很大,所以要求研究者们对每一种分型的恶性肿瘤研发出对应的治疗方法,以求达到理想的疗效。此外,目前还需要大规模的临床试验证实新型给药系统在恶性肿瘤临床治疗中的稳定性、特异性以及优越性。光的传输技术及纳米粒子的细胞毒作用方面的研究还有待深入探索,未达到不同肿瘤临床治疗的操作要

求,而且缺乏一定的临床数据制定个性化 PDT 治疗方案。最后,PDT 涉及物理学、材料化学、生物学等多领域学科,所以需要各学科研究者共同努力,不断优化 Ce6 与纳米粒子联合的复合物大小,形状以及特异性。相信在不远的将来,PDT 或许会改变恶性肿瘤的免疫治疗,以更加优异的治疗效果为患者减轻病痛甚至延长患者生命。

REFERENCES

- [1] WEI W Q, ZENG H M, ZHENG R S, et al. Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): e342-e349.
- [2] DOBSON J, DE QUEIROZ G F, GOLDING J P. Photodynamic therapy and diagnosis: Principles and comparative aspects[J]. *Vet J*, 2018(233): 8-18.
- [3] WILSON B C. Photodynamic therapy for cancer: Principles[J]. *Can J Gastroenterol*, 2002, 16(6): 393-396.
- [4] POGUE B W, O'HARA J A, DEMIDENKO E, et al. Photodynamic therapy with verteporfin in the radiation-induced fibrosarcoma-1 tumor causes enhanced radiation sensitivity[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(5): 1025-1033.
- [5] NYMAN E S, HYNINEN P H. Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2004, 73(1/2): 1-28.
- [6] HARROD-KIM P. Tumor ablation with photodynamic therapy: Introduction to mechanism and clinical applications[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17(9): 1441-1448.
- [7] ORMOND A B, FREEMAN H S. Dye sensitizers for photodynamic therapy[J]. *Materials (Basel)*, 2013, 6(3): 817-840.
- [8] WHITACRE C M, FEYES D K, SATOH T, et al. Photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4 of SW480 human colon cancer xenografts in athymic mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 2021-2027.
- [9] AHN M Y, YOON H E, KWON S M, et al. Synthesized Pheophorbide a-mediated photodynamic therapy induced apoptosis and autophagy in human oral squamous carcinoma cells[J]. *J Oral Pathol Med*, 2013, 42(1): 17-25.
- [10] KLIONSKY D J, ABDELMOHSEN K, ABE A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)[J]. *Autophagy*, 2016, 12(1): 1-222.
- [11] LIU P, SHI L, ZHANG H Y, et al. Study on progress of research on safety and efficacy of nano-sensitizer induced photodynamic therapy for skin cancer[J]. *Chin J Laser Med Surg*(中国激光医学杂志), 2018, 27(6): 404-412.
- [12] 王进军, 郭旭然. 光动力疗法所用叶绿素类光敏剂的研究进展[J]. *大学化学*, 2012, 27(5): 42-52.
- [13] BEAUDOIN S, LEYTON J V. Development of a novel covalent folate-albumin-photosensitizer conjugate[J]. *Photochem Photobiol*, 2016, 92(4): 512-514.
- [14] CENGEL K A, SIMONE C B 2nd, GLATSTEIN E. PDT: what's past is prologue[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(9): 2497-2499.
- [15] MOAN J, PENG Q. An outline of the hundred-year history of PDT[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(5A): 3591-3600.
- [16] BERNIS M W, RETTENMAIER M, MCCULLOUGH J, et al. Response of psoriasis to red laser light (630 nm) following systemic injection of hematoporphyrin derivative[J]. *Lasers*

- Surg Med, 1984, 4(1): 73-77.
- [17] COPLEY L, VAN DER WATT P, WIRTZ K W, et al. Photolon™, a chlorin e6 derivative, triggers ROS production and light-dependent cell death via necrosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(2): 227-235.
 - [18] 吴彬, 陆家政, 贺丽敏. 第二代光敏剂的研究进展及其临床应用[J]. *广东药学院学报*, 2008, 24(5): 527-531.
 - [19] URUMA Y, SIVASAMY L, YOONG P M Y, et al. Synthesis and biological evaluation of glucose conjugated phthalocyanine as a second-generation photosensitizer[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(15): 3279-3284.
 - [20] LIN J F, LI J, GOPAL A, et al. Synthesis of photo-excited Chlorin e6 conjugated silica nanoparticles for enhanced anti-bacterial efficiency to overcome methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(18): 2656-2659.
 - [21] LI Q, LIU Q H, WANG P, et al. The effects of Ce6-mediated sono-photodynamic therapy on cell migration, apoptosis and autophagy in mouse mammary 4T1 cell line[J]. *Ultrasonics*, 2014, 54(4): 981-989.
 - [22] STAGGERS N, MCCASKY T, BRAZELTON N, et al. Nanotechnology: the coming revolution and its implications for consumers, clinicians, and informatics[J]. *Nurs Outlook*, 2008, 56(5): 268-274.
 - [23] HUANG Y Y, SHARMA S K, DAI T H, et al. Can nanotechnology potentiate photodynamic therapy?[J]. *Nanotechnol Rev*, 2012, 1(2): 111-146.
 - [24] CHOUIKRAT R, SEVE A, VANDERESSE R, et al. Non polymeric nanoparticles for photodynamic therapy applications: Recent developments[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(6): 781-792.
 - [25] KWIATKOWSKI S, KNAP B, PRZYSTUPSKI D, et al. Photodynamic therapy-mechanisms, photosensitizers and combinations[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(106): 1098-1107.
 - [26] YU Q, RODRIGUEZ E M, NACCACHE R, et al. Chemical modification of temoporfin: A second generation photosensitizer activated using upconverting nanoparticles for singlet oxygen generation[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2014, 50(81): 12150-12153.
 - [27] GOMAA I, SEBAK A, AFIFI N, et al. Liposomal delivery of ferrous chlorophyllin: A novel third generation photosensitizer for *in vitro* PDT of melanoma[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017(18): 162-170.
 - [28] MUEHLMANN L A, MA B C, LONGO J P F, et al. Aluminum-phthalocyanine chloride associated to poly(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride) nanoparticles as a new third-generation photosensitizer for anticancer photodynamic therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2014(9): 1199-1213.
 - [29] 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.
 - [30] JIAO G Y, ZHOU C L, XU G Q, et al. The clinical research on curcumin and chlorophyll on auxiliary therapy to gastric cancer[J]. *Acta Nutriment Sin(营养学报)*, 2001(3): 237-238.
 - [31] GUO X H, WANG L, WANG S S, et al. Synergistic antiproliferative effect of chemo-phototherapy: Synthesis and photodynamic activity evaluation of novel Chlorin e6-artesunate conjugates as antiproliferative agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(19): 4548-4551.
 - [32] 陈慧慧, 王飞, 汪涛, 等. 二氢卟吩类衍生物的合成及其在光动力学疗法中的应用[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(6): 717-721.
 - [33] ZHANG L, YAO J Z, ZHENG H, et al. Simple preparation of chlorin e6 derivatives[J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2003, 34(8): 371-372.
 - [34] LIU X, MA M Y. Matrix metalloproteinases responsive paclitaxel-chlorin e6 nanoparticles induce apoptosis of colon cancer cells[J]. *Pharm Biotech(药物生物技术)*, 2019, 26(3): 211-216.
 - [35] YAN Z Y, WANG L L, FEI M Y, et al. Construction of photodynamic-effect immunofluorescence probes by a complex of quantum dots, immunoglobulin G and chlorin e6 and their application in HepG2 cell killing[J]. *Luminescence*, 2016, 31(6): 1174-1181.
 - [36] PENG P C, HONG R L, TSAI T, et al. Co-encapsulation of chlorin e6 and chemotherapeutic drugs in a PEGylated liposome enhance the efficacy of tumor treatment: Pharmacokinetics and therapeutic efficacy[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(11): 617.
 - [37] SABOKTAKIN M R, TABATABAIE R M, AMINI F S, et al. Synthesis and *in-vitro* photodynamic studies of the superparamagnetic chitosan hydrogel/chlorin E6 nanocarriers[J]. *Med Chem*, 2013, 9(1): 112-117.
 - [38] LUO N A, QU Y Q, DONG R. The treatment progress of the breast cancer[J]. *Prog Mod Biomed(现代生物医学进展)*, 2015, 15(1): 160-162, 166.
 - [39] PELLOSI D S, MACAROFF P P, MORAIS P C, et al. Magneto low-density nanoemulsion (MLDE): A potential vehicle for combined hyperthermia and photodynamic therapy to treat cancer selectively[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018(92): 103-111.
 - [40] CHOI K H, NAM K C, CHO G, et al. Enhanced photodynamic anticancer activities of multifunctional magnetic nanoparticles (Fe₃O₄) conjugated with chlorin e6 and folic acid in prostate and breast cancer cells[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 8(9): 722.
 - [41] TIAN W. Periodic mesoporous organosilica mediated theranostics for triple negative breast cancer[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2017.
 - [42] FENG C, ZHU D L, CHEN L, et al. Targeted delivery of chlorin e6 via redox sensitive diselenide-containing micelles for improved photodynamic therapy in cluster of differentiation 44-overexpressing breast cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2019(10): 369.
 - [43] KIM K S, KIM J, KIM D H, et al. Multifunctional trastuzumab-chlorin e6 conjugate for the treatment of HER2-positive human breast cancer[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(5): 1217-1226.
 - [44] ABD EL-KAREEM S A, ABD ELSAMIE G H, ABD-ALKAREEM A S. Sono-photodynamic modality for cancer treatment using bio-degradable bio-conjugated sonnelux nanocomposite in tumor-bearing mice: Activated cancer therapy using light and ultrasound[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 1075-1086.
 - [45] CHEN H J, ZHOU X B, WANG A L, et al. Synthesis and biological characterization of novel rose Bengal derivatives with improved amphiphilicity for sono-photodynamic therapy[J]. *Eur J Med Chem*, 2018(145): 86-95.
 - [46] 李彩凤. 二氢卟吩 e6 介导的声光联合疗法对乳腺癌杀伤效应研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2014.
 - [47] MORRISON S A, HILL S L, ROGERS G S, et al. Efficacy and safety of continuous low-irradiance photodynamic therapy in the treatment of chest wall progression of breast cancer[J]. *J Surg Res*, 2014, 192(2): 235-241.
 - [48] LABIANCA R, BERETTA G D, KILDANI B, et al. Colon

- cancer[J]. Crit Rev Oncol, 2010, 74(2): 106-133.
- [49] LI Y H, YU Y L, KANG L, et al. Effects of chlorin e6-mediated photodynamic therapy on human colon cancer SW480 cells[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 4867-4876.
 - [50] KANG L, XU N, ZHANG J, et al. Photodynamic effects of chlorin e6 on cell cycle and apoptosis of human colon cancer SW620 cells[J]. China J Mod Med(中国现代医学杂志), 2015, 25(31): 10-16.
 - [51] YANG K Z, NIU T, LUO M Y, et al. Enhanced cytotoxicity and apoptosis through inhibiting autophagy in metastatic potential colon cancer SW620 cells treated with Chlorin e6 photodynamic therapy[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2018(24): 332-341.
 - [52] RYU J H, JEONG Y I, KIM H Y, et al. Enhanced photosensitizing and photodynamic treatment of colon cancer cells using methoxy poly(ethylene glycol)-conjugated chlorin e6[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2018, 18(2): 1131-1136.
 - [53] JEONG Y I, YOO S Y, HEO J, et al. Chlorin e6-conjugated and PEGylated immune checkpoint inhibitor nanocomposites for pulmonary metastatic colorectal cancer[J]. ACS Omega, 2019, 4(20): 18593-18599.
 - [54] SUNDARAM P, ABRAHAMSE H. Effective photodynamic therapy for colon cancer cells using chlorin e6 coated hyaluronic acid-based carbon nanotubes[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4745.
 - [55] DEWITT J M, SANDRASEGARAN K, O'NEIL B, et al. Phase I study of EUS-guided photodynamic therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(2): 390-398.
 - [56] ZOU X N, JIA M M, WANG X, et al. Interpretation of the world cancer report 2020[J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg(中国胸心血管外科临床杂志), 2021, 28(1): 11-18.
 - [57] QI Y F, ZHONG W Z, ZHANG J T, et al. The next level: ADAURA, ADJUVANT osimertinib in completely resected egfr-utated non-small-cell lung cancer[J]. J Evidence-Based Med(循证医学), 2022, 22(1): 19-25.
 - [58] FURUKAWA K, KATO H, KONAKA C, et al. Locally recurrent central-type early stage lung cancer < 1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy[J]. Chest, 2005, 128(5): 3269-3275.
 - [59] LI C L, XIA F F, ZHANG A M, et al. Photodynamic effects of gold nanostars loading chlorin e6 on lung cancer A549 cells[J]. Chin J Cancer Biotherapy(中国肿瘤生物治疗杂志), 2018, 25(4): 394-400.
 - [60] HORIBE S, NAGAI J Y, YUMOTO R, et al. Accumulation and photodynamic activity of chlorin e6 in cisplatin-resistant human lung cancer cells[J]. J Pharm Sci, 2011, 100(7): 3010-3017.
 - [61] SUN J H, ZHANG W, ZHANG D Y, et al. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles as efficient transporters of doxorubicin and chlorin e6 for chemo-photodynamic combinatorial cancer therapy[J]. J Biomater Appl, 2018, 32(9): 1253-1264.
 - [62] CAO W, LIU B, XIA F F, et al. MnO₂@Ce6-loaded mesenchymal stem cells as an "oxygen-laden guided-missile" for the enhanced photodynamic therapy on lung cancer[J]. Nanoscale, 2020, 12(5): 3090-3102.
 - [63] ZHANG M, ZHANG X Q, CAI S S, et al. Photo-induced specific intracellular release EGFR inhibitor from enzyme/ROS-dual sensitive nano-platforms for molecular targeted-photodynamic combinatorial therapy of non-small cell lung cancer[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(35): 7931-7940.
 - [64] KIMURA M, MIYAJIMA K, KOJIKI M, et al. Photodynamic therapy (PDT) with chemotherapy for advanced lung cancer with airway Stenosis[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 25466-25475.
 - [65] 杨峰, 倪泉兴, 张延龄. 胰腺癌的光动力治疗[J]. 国外医学外科学分册, 2005(6): 420-422.
 - [66] 王理伟, 陈栋晖, 李琦, 等. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(4): 358-370.
 - [67] WANG Y Z, WANG H W, ZHOU L, et al. Photodynamic therapy of pancreatic cancer: Where have we come from and where are we going? [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020(31): 101876.
 - [68] ROH Y J, KIM J H, KIM I W, et al. Photodynamic therapy using photosensitizer-encapsulated polymeric nanoparticle to overcome ATP-binding cassette transporter subfamily G2 function in pancreatic cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(8): 1487-1496.
 - [69] DING F, LI H J, WANG J X, et al. Chlorin e6-encapsulated polyphosphoester based nanocarriers with viscous flow core for effective treatment of pancreatic cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(33): 18856-18865.
 - [70] JALDE S S, CHAUHAN A K, LEE J H, et al. Synthesis of novel Chlorin e6-curcumin conjugates as photosensitizers for photodynamic therapy against pancreatic carcinoma[J]. Eur J Med Chem, 2018(147): 66-76.
 - [71] LU J J, ROY B, ANDERSON M, et al. Verteporfin- and sodium porfimer-mediated photodynamic therapy enhances pancreatic cancer cell death without activating stromal cells in the microenvironment[J]. J Biomed Opt, 2019, 24(11): 1-11.
 - [72] CELLI J P, SOLBAN N, LIANG A, et al. Verteporfin-based photodynamic therapy overcomes gemcitabine insensitivity in a panel of pancreatic cancer cell lines[J]. Lasers Surg Med, 2011, 43(7): 565-574.
 - [73] HU D H, CHEN Z W, SHENG Z H, et al. A catalase-loaded hierarchical zeolite as an implantable nanocapsule for ultrasound-guided oxygen self-sufficient photodynamic therapy against pancreatic cancer[J]. Nanoscale, 2018, 10(36): 17283-17292.
 - [74] ZHANG K, CUI L X, KANG L, et al. Photodynamic effect of chlorin e6 on cell proliferation and migration of Esophageal Cancer Eca-109 Cells[J]. J Shaanxi Norm Univ Nat Sci Ed(陕西师范大学学报: 自然科学版), 2013, 41(5): 73-77.
 - [75] SRDANOVIĆ S, GAO Y H, CHEN D Y, et al. The photodynamic activity of 13-[2'-(2-pyridyl)ethylamine] chlorin e6 photosensitizer in human esophageal cancer[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(10): 1785-1791.
 - [76] PAN J M. The inhibitory effect of Chlorin e6-mediated photodynamic therapy on a human cholangiocarcinoma cell line QBC939 *in vitro*[D]. Nanjing: Nanjing University, 2013.
 - [77] LEE H M, CHUNG C W, KIM C H, et al. Defensive mechanism in cholangiocarcinoma cells against oxidative stress induced by chlorin e6-based photodynamic therapy[J]. Drug Des Devel Ther, 2014(8): 1451-1462.
 - [78] 李隆敏, 王玉凤, 杨维, 等. 二氢卟吩 e6 介导的光动力疗法联合重组人血管内皮抑制素(恩度)对肝癌作用及机制研究[J]. 中国激光医学杂志, 2018, 27(2): 74-75.
 - [79] CHEN Y, WANG L, SHI H T, et al. Oxidative damage of H-22 tumor-bearing mice by Chlorin e6 in sonodynamic therapy[J]. J Shaanxi Norm Univ Nat Sci Ed(陕西师范大学学报: 自然科学版), 2012, 40(6): 73-76.

收稿日期: 2021-09-14
(本文责编: 蔡珊珊)