

激光光动力治疗胃肠肿瘤

陈祖林, 葛海燕, 肖卫东

陈祖林, 重庆大学光电技术及系统教育部重点实验室 重庆市 400037
葛海燕, 肖卫东, 中国人民解放军第三军医大学新桥医院普外科
重庆市 400037

国家自然科学基金资助项目, No. 30271481, 第三军医大学科研基金
项目负责人: 陈祖林, 400037, 重庆市, 重庆大学光电技术及系统教育部重
点实验室. chenzulin@163.com
电话: 023-68774905

收稿日期: 2004-03-16 接受日期: 2004-04-20

摘要

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)已经成为一种治疗胃肠肿瘤有效的方法之一, 近年来获得了较大发展, 本文就光动力治疗胃肠肿瘤有关的基础研究和临床应用及发展等进行综述. 本文论述以下问题: (1)激光光动力治疗胃肠肿瘤的发展; (2)光动力治疗胃肠肿瘤的优点与不足; (3)光动力治疗胃肠肿瘤主要发展、研究方向和前景.

陈祖林, 葛海燕, 肖卫东. 激光光动力治疗胃肠肿瘤. 世界华人消化杂志 2004;
12(8):1918-1921

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1918.asp>

0 引言

随着激光光动力疗法技术和激光内镜技术的发展, 激光治疗胃肠肿瘤取得了较大进展, 与其他方法比有许多独到之处. 激光应用于胃肠肿瘤的治疗主要有两个层面: 单独激光治疗, 激光光动力疗法. 本文拟对激光光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗胃肠肿瘤的发展、现状进行综述.

1 激光光动力治疗胃肠肿瘤的发展

单独激光对肿瘤的选择性作用很差, 他既可杀伤肿瘤细胞, 还可损伤正常组织; 人们采用激光治疗肿瘤操作时, 仅能对看得见的肿瘤进行治疗, 对有的微小病变或远处转移灶则无能为力^[1]; 激光治疗体表、体腔浅层肿瘤, 对边界清楚的良性肿瘤来说, 效果满意^[2]; 但对边界不清的恶性肿瘤来说, 还是一种姑息治疗, 主要用于局部包块切除, 改善症状^[3-4].

Nath 于 1973 年成功研制传导激光的光导纤维, 激光纤维内镜才进入到动物实验和临床应用阶段. 1970 年代初 Diamond 采用光动力疗法治疗动物恶性肿瘤, 获得成功, 因光动力疗法可选择性地杀伤肿瘤, 正常组织不被破坏, 把激光治疗恶性肿瘤推向一个崭新阶段. 1982 年日本 Hayata 首次报道将光动力疗法用于胃肠道恶性肿瘤的临床治疗, 局部有效率在 90% 以上. 这为激光治疗胃肠道肿瘤又提供了一条新途径. 我国金懋林 *et al*

1980 年后也先后开展 PDT 治疗食管癌、胃癌等研究及临床应用, 在国内引起广泛重视. 当时人们的期望值过高, 而 PDT 作用不够强, 且较局限, 导致 1990 年代进入一低谷. 随着激光、内镜和光敏剂生产技术的进步, PDT 治疗恶性肿瘤疗效有了进一步提高; 随后美国 FDA、日本等先后批准了 PDT 治疗肿瘤的临床应用. 21 世纪初, 我们与中国医学科学院肿瘤医院周传农教授等开展了大量的 PDT 诊治肿瘤有关研究, 且合作编著出版了国内首部激光诊治胃肠肿瘤专著 - 《胃肠肿瘤与现代激光》^[5]. 国内南方医院、北京军区总医院等大医院先后成立了光动力肿瘤治疗中心, 其疗效显著提高. Nakamura *et al*^[6] 用 PDT 治疗早期胃癌获得成功, 治疗 7 例, 术后病理活检未发现有残留. Gahlen *et al*^[7] 通过回顾有关文献研究, 认为 PDT 对胃肠早期小癌变、癌前病变, 小的其他手术、电凝等治疗残留病变等是可行的. 拒绝手术治疗的胃肠患者, PDT 可作为替代治疗之一. PDT 是有效、微创治疗方法.

激光内窥镜用于胃肠疾病诊治已有 30 a 历史, 用于诊治胃肠道肿瘤也有 20 a 历史; 现世界各国, 已报道大量的激光(包括 PDT)诊治胃肠道肿瘤成功的病例, 同时也总结出了一整套诊治胃肠肿瘤的经验教训等^[5]. 激光光动力治疗肿瘤与单独激光热作用不同, 对肿瘤具有选择性杀伤, 正常组织基本不受损伤, 亦可杀伤照射区域看不见的肿瘤细胞. 因一定波长的光或激光照射有较高光敏剂滞留的肿瘤组织可发出特异性荧光, 该方法还可用于恶性肿瘤的诊断及定位^[6]. 因该方法副作用小, 疗效肯定, 操作简单, 可多次应用, 已广泛用于临床体表和消化道等内镜可达到部位肿瘤的诊断与治疗, 美国、日本、加拿大等国家已先后批准 PDT 的临床应用, 我国也有大量的临床应用和有关的研究报道. 但是现有的 PDT 疗法, 有几点缺点^[5, 8-9]: (1) 光敏剂如血卟啉衍生物(HpD)、光敏素 II 等在皮肤中排泄慢、滞留时间长, 易产生皮肤光毒反应, 治疗期间至少应避光 20 d 以上; (2) 静脉给 HpD 可达全身, 在肝、肾、脾内较多, 影响机体代谢; (3) 常规 PDT 对肿瘤治疗时, 激光照射仅限于表浅或内腔道内包块, 深部包块因激光穿透作用表浅, 杀伤作用有限; (4) 激光光动力对肿瘤的作用还比较表浅, 杀伤作用还不够强.

2 主要发展和研究方向

2.1 激光和光动力疗法的联合应用 为发挥各自的优点, 单独激光和光动力疗法的联合应用治疗胃肠肿瘤将是一

种重要的治疗方法. 对良性肿瘤和癌前病变可采用单独激光治疗, 大部分可治愈. 对恶性肿瘤、局部有明确的肿块, 可首先采用单独激光切除、烧灼、气化等后, 再采用光动力疗法杀伤局部浸润的癌细胞, 而对有部分表浅且界线不明显的癌前病变, 亦可采用光动力治疗^[8-9].

2.2 寻找或合成其他光敏剂 为克服以上缺点, 寻找新的光敏剂是一条有效的方法之一. 选择具有对肿瘤选择性滞留强、代谢快、对皮肤、内脏等光敏副作用小, 吸收峰位于红光或近红外等特性的光敏剂已成为光动力治疗肿瘤研究的重要方向之一. δ -氨基酮戊酸(δ -aminolaevulinic acid, ALA)是一种低毒性、代谢快, 疗效好的内源性光敏诱导物, 诱导癌细胞内产生 PPIX. PPIX 他可达到常规光敏剂相同的效果, 而治疗患者仅需要避光 1-2 d. 他有几个优于普通光敏剂特点: (1)ALA 副作用小, 他本身不是光敏剂, 是一种诱导剂. 一旦停用 ALA, 体内 PPIX 迅速代谢分解; (2)肿瘤细胞内 PPIX 比正常组织高 5-8 倍, PDT 时就增加了选择性肿瘤坏死可能. ALA 和 PPIX 均为血红素合成过程中间代谢产物, 增加 ALA 量, 可间接诱导增加 PPIX 含量, 外源性给予 ALA 诱导产生 PPIX 是 PDT 治疗的基础. 血红素从琥珀酰辅酶 A 与甘氨酸开始至合成血红素共有 10 步. ALA 为第二步, PPIX 为第九步产物^[10]. ALA 合成酶是 ALA 合成的重要的必须酶, 因此 Gaghebin *et al*^[11] 等人在肿瘤 PDT 治疗研究中, 首次将 ALA 合成酶基因 (ALA-synthase gene) 通过腺病毒载体转染肺癌细胞, 使 ALA 合成酶表达增高, 导致肿瘤组织和细胞内的 ALA 产量显著增加, 诱导的 PPIX 也明显增多. 但 ALA 需通过较多的代谢步骤才能转换成 PPIX, 影响血红素的代谢, 他是通过间接途径来达到增加 PPIX 量.

直接增加 PPIX 在肿瘤组织或癌细胞内的量, 可直接提高 PDT 杀伤癌细胞的效率. 血红素代谢研究表明 ALA 下游代谢至血红素合成过程中有三种重要的酶: ALA 脱水酶、胆色素原脱氨基酶 (porphobilinogen deaminase, PBGD) 和亚铁螯合酶. Gibson *et al*^[12] 研究 ALA 脱水酶活性增强不会引起 PPIX 合成增加, 但抑制其活性, 可致 PPIX 减少, 说明 ALA 脱水酶只起早期控制作用. 而 PPIX 向下游代谢合成血红素, 其关键酶为亚铁螯合酶, 从理论上讲抑制亚铁螯合酶可使 PPIX 向血红素转换被抑制, 增加 PPIX 量, 但 Van-Den Boogert *et al*^[13] 采用选择性地抑制破坏亚铁螯合酶后, 研究发现最终并没有 PPIX 含量显著增加. 说明 ALA 脱水酶和亚铁螯合酶在增加 PPIX 量的代谢过程中并不起主要作用. Moan *et al*^[14] 检测了合成 PPIX 的主要几种酶的活性, 证实 PBGD 酶在 PPIX 合成中起重要作用; Gibson *et al*^[15] 研究了该三种酶对合成 PPIX 的作用, 发现只有 PBGD 在肿瘤中是合成 PPIX 的关键限速酶, 提高 PBGD 的活性或产量即可使 PPIX 明显增加. 因此增加 PPIX 产量从其代谢过程讲, 主要需要促进 PPIX 合成. 增加 PBGD 在肿瘤细胞或组织内的含量即可达到增加 PPIX 含量的目

的. 通过用基因转染方法, 将带有该酶基因转染胃肠癌细胞, 使之在胃肠癌细胞中表达, 产生较多的 PBGD 酶, 从而达到促进 PPIX 合成的量, 最终来提高光动力学作用. 该方法具有较好的应用前景, 是我们研究的重要方向之一.

有人为了提高该光动力疗法的效果, 已研制出 ALA 脂. 他的光敏作用更强, 在肿瘤内滞留性更好^[16]. Piot *et al*^[17] 用葡萄糖和阿米洛利得可降低肿瘤组织内 pH 值, pH7.1 \rightarrow pH6.67, 这虽没有增加肿瘤组织内 PPIX 荧光, 但增加了该 PDT 杀伤效果, 认为主要增加了自由基或在酸性环境改变了修复有关酶的作用, 亦可能增加了细胞内 PPIX 浓度.

用金丝桃素和 550 或 588nm 光照射, 对 Kyse-140 磷状癌细胞或 OE-33 腺癌细胞有较好杀伤作用. 对比 ALA, 金丝桃素用量更少, 其半数致死量仅为 30 nM^[18]. 其他如酞菁类、叶绿素类 (如 mTHPC)、阳离子光敏剂等与传统的光敏剂相比具有明显的优势, 有一定的开发价值. 2.3 激发手段的改变 单纯 PDT 中多采用激光照射, 因激光在肿瘤组织中穿透力受限, 作用较表浅; 对于附近转移灶或激光不能照射到的部位的肿瘤无能为力, 因此限制了 PDT 的进一步应用. 有研究表明, 放射线照射亦可激发光敏剂产生单态氧, 杀伤肿瘤, 起到了较好的协同杀伤作用, 且放射剂量可明显低于普通单独放射治疗剂量, 副反应轻. 该方法的结合应用较理想解决了激光照射较表浅致 PDT 作用表浅的难题. 放射线可激活照射范围的所有肿瘤组织中的光敏物产生光化反应, 杀伤深部恶性肿瘤或转移灶, 扩大了 PDT 治疗范围^[19]. 对膀胱癌细胞加入 PhotofrinII 后, X 射线照射, 可激发 PhotofrinII 产生化学反应, 杀伤癌细胞, 细胞存活率比对照组显著降低^[20]. 激光结合放射治疗对不能手术患者, 两种方法结合可减少复发、疗效更佳. 亦有人报道^[21-22] 超声波可激发某些光敏剂产生光化反应, 杀伤肿瘤细胞; 这样可解决常规光动力学疗法杀伤肿瘤细胞的局限性, 但超声波能激发的光敏剂有限.

2.4 增效作用研究 PDT 增效作用主要从两个方面入手: 增加光敏剂在肿瘤组织中的含量和增加激光照射后产生光化作用. 也有人用脂质体包被光敏剂后输入体内来增加光敏剂在肿瘤中的含量. Igarashi *et al*^[23] 在胃癌动物移植模型研究中, 用相同剂量光敏素 II 和脂质体与光敏素 II 混合物, 注射后 8 h, 肿瘤组织内脂质体光敏素 II 高于单独光敏素 II 2.4 倍, 但在皮肤含量相同, 用 150 mW/cm²、40J 激光照射后, 脂质体光敏素 II 组肿瘤组织坏死明显高于单独光敏素 II 组. 或将光敏剂进行带脂的修饰, 增加光敏剂到达肿瘤组织的浓度. 如对亲脂性 chlorin e6 (Ce6) 脂对胃癌细胞 PDT 进行研究, 表明他的半数致死剂量是普通 Ce6 的 53 倍, 且杀伤肿瘤细胞作用明显增强^[24]. 我们采用低浓度的维拉帕米亦可明显增加 SW480 结肠癌细胞内光敏剂的含量, 从而达到增效作用^[25], 该增效机制主要通过维拉帕米抑制

SW480癌细胞膜表面多药抗性来实现的^[26]。在不影响PDT作用下增加光敏剂在肿瘤中的含量是一条有效的增效途径,都是PDT研究的重要内容和方向之一。根据PDT作用需要氧而肿瘤组织氧供不充分的特点, Maier *et al*^[27]将PDT与高压氧结合治疗食管癌和贲门癌患者,发现PDT作用效果明显增强,术后常规PDT组平均存活7 mo;而PDT+高压氧组为12 mo。认为主要是肿瘤组织部分血管闭塞致组织缺氧, PDT后产生的单线态氧量少,故PDT杀伤作用减弱。根据不同光敏剂的滞留的主要部位差异,联合应用可取得良好效果,如5-ALA介导的PDT对WiDr和KM20L2结肠癌细胞的作用可被低剂量的PhotofrinII增强,主要是ALA诱导的PPIX产生在细胞内,而PhotofrinII主要聚积在肿瘤组织基质内,故PDT后对癌细胞和肿瘤基质都产生破坏杀伤作用^[28]。

2.5 光敏剂与抗肿瘤单克隆抗体结合应用 将光敏剂与抗肿瘤的单克隆抗体(MAb)在体外连接后再输入体内,既可增加光敏剂在肿瘤中的含量,又可利用单克隆抗体和PDT双重作用杀伤肿瘤细胞。Hamblin *et al*^[29]研究了单克隆抗体17.1A(可识别HT29结肠癌抗体)与光敏剂Ce⁶交连用于结肠癌肝转移模型体内分布研究,发现17.1A-Ce⁶交连物在应用后3 h,在肿瘤内聚集是单独Ce⁶2-7倍。Del-Governatore *et al*^[30]用Ce⁶与抗肿瘤17.1A单抗连接后,用于结肠癌(HT29)肝转移模型的治疗研究,与单抗连接组PDT后肿瘤的重量、体积与单独Ce⁶组比显著减少, PDT后存活时间延长62.5-102 d。说明PDT与抗肿瘤单克隆抗体交连后增效作用显著,治疗效果更好。Carcenac *et al*^[31]将酞菁类光敏剂(AIPCS4)与癌胚抗原(CEA)单克隆抗体(35A7Mab)共价连接,每1 mol的35A7单抗可连接5-16 mol的AIPCS4。在裸鼠结肠癌(T380)模型实验中,35A7 Mab-(AIPCS4A1)12结合到肿瘤细胞上结合率最高,选择性作用最强,体外细胞抑制实验中, AIPCS4的25 µg/ml浓度, 35A7 Mab-(AIPCS4A1)12可达到对结肠癌细胞91%的生长抑制。Vrouenraets *et al*^[32]将mTHPC与抗磷癌的单克隆抗体(MAb425)连接用于肿瘤实验,明显地增强了mTHPC的肿瘤选择性滞留,且在血液中mTHPC清除更快, PDT后肿瘤细胞毒性作用增强。mTHPC与AIPCS4比较, AIPCS4-MAb肿瘤滞留作用更强,其细胞半数致死量更低,主要可能是AIPCS4-Mab与整个靶细胞内和细胞表面都有较好的结合^[33]。

2.6 基因技术的应用与诱导凋亡 最近有人^[34-40]通过转基因技术,将对光动力作用的敏感基因Bcl-2、IL-6等转染给肿瘤细胞,使肿瘤细胞对光动力作用更加敏感,从而达到增加PDT作用目的,该方法已在动物肿瘤模型中得到证实;该方法是一种很有创意的方法。Koukourakis *et al*^[35]研究食管癌症Bcl-2阳性的细胞对PDT的反应, Bcl-2阳性表达的细胞PDT后有63%有完全效应,而无Bcl-2表达的细胞对PDT的完全效应仅23%,差异显著。Xue *et al*^[36]用酞菁类光敏剂(Pc4),研究PDT诱导凋亡,抗凋亡蛋白Bcl-2对PDT具有很

高的敏感性, PDT可诱导Bcl-2丢失,而不是单纯Bcl-2抗原表位破坏。作者认为Bcl-2可能是该PDT作用靶位之一,损伤Bcl-2促成了有效的凋亡。

Fisher *et al*^[37]对表达野生型P53和其突变的结肠癌细胞等到进行研究,发现表达野生型P53的结肠癌细胞对PDT更敏感,而该两种细胞内摄取光敏剂量相同。因P53蛋白可增加结肠癌细胞对放疗、PDT敏感性,而大多结肠癌细胞存在P53突变,故对放疗、化疗、PDT不敏感。有人^[38-39]将野生型P53 cDNA和反义Bcl-2基因用逆转录病毒转染给胃腺癌细胞(MGC803)后,可以稳定表达后,采用PDT治疗,发现转染该基因的胃癌细胞存活率相对降低,其发生凋亡明显增加,认为转染该基因胃癌细胞PDT效果好的主要原因可能是诱导肿瘤细胞凋亡。Usuda *et al*^[40]用IL-2、IL-6、TNF-α基因转染癌细胞后,发现只有IL-6可增加Ce⁶介导的PDT敏感性,且该PDT作用IL-6介导的癌细胞凋亡也明显增强,主要通过下调Bcl-2、细胞色素C, Bax蛋白随时间增加, Bax/Bcl-2比率明显增加。Ahmad *et al*^[41]用Pc4-PDT对磷状细胞癌研究表明,可引起细胞周期失调和癌细胞凋亡, PDT可使表皮生长因子受体(EGFR)和其下游Shc因子表达降低,促使诱导凋亡,因此,抑制EGFR即可达到增加PDT杀伤作用目的。

有人^[42]设想将表达荧光蛋白的基因转染给肿瘤细胞,使之在肿瘤内大量表达,注入光敏剂后,利用肿瘤内自体荧光来激发产生光化反应,达到杀伤肿瘤细胞的作用,但其可能性如何尚需实践检验。无论如何,有理由相信基因技术必将为肿瘤的光动力学治疗带来新的活力。

2.7 激光光动力与其他肿瘤治疗方法结合应用 PDT结合免疫疗法(用自身活化的T淋巴细胞),对晚期胃癌有一定疗效,可以促进改善症状^[43]。Korbelik *et al*先用自然杀伤细胞诱导产生IL-2,再用mTHPC-PDT对HT29结肠癌动物模型进行处理,可明显增加PDT效果,而单独过继治疗无效; NK细胞基础上的过继免疫可作为有效的辅助PDT治疗结肠癌。我们应用超低浓度的丝裂霉素(MMC)可增强PDT杀伤结肠癌细胞,进一步研究表明超低浓度的丝裂霉素可阻滞结肠癌细胞于G₀和G₁期,增加光敏剂在静止期细胞内的含量,从而增强PDT杀伤作用。Snyder *et al*利用阿霉素可增强PDT杀伤癌细胞作用,主要原因是PDT可增强阿霉素在肿瘤内浓度,而不增加在其他正常组织内阿霉素浓度, PDT还可增强其他大分子抗癌药的传输和效果。

3 参考文献

- 1 Jakobs R, Miola J, Eickhoff A, Adamek HE, Riemann JF. Endoscopic laser palliation for rectal cancer-therapeutic outcome and complications in eighty-three consecutive patients. *Z Gastroenterol* 2002;40:551-556
- 2 Wu KL, Tsao WL, Shyu RY. Low-power laser therapy for gastrointestinal neoplasia. *J Gastroenterol* 2000;35:518-523
- 3 陈祖林, 罗云生, 唐建民. 激光治疗早期胃癌进展. 中华消化内镜

- 杂志 1998;15:186-189
- 4 陈祖林, 罗云生, 唐建民, 刘作金. 激光内镜治疗进展期胃癌. 激光杂志 2000;21:63-64
- 5 陈祖林, 唐建民. 胃肠肿瘤与现代激光. 北京: 军事医学科学出版社, 2000:4-7
- 6 Nakamura H, Yanai H, Nishikawa J, Okamoto T, Hirano A, Higaki M, Omori K, Yoshida T, Okita K. Experience with photodynamic therapy (endoscopic laser therapy) for the treatment of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1599-1603
- 7 Gahlen J, Pross RL, Stern J. Photodynamic therapy in the gastrointestinal tract. *Possibilities Limits Chirurg* 2002;73:122-131
- 8 唐开业, 陈祖林, 唐建民. 光动力学疗法治疗早期胃癌. 华人消化杂志 1998;6:349-350
- 9 Barr H. Photodynamic therapy in gastrointestinal cancer: a realistic option? *Drugs Aging* 2000;16:81-86
- 10 Brunner H, Hausmann F, Krieg RC, Endlicher E, Scholmerich J, Knuechel R, Messmann H. The effects of 5-aminolevulinic acid esters on protoporphyrin IX production in human adenocarcinoma cell lines. *Photochem Photobiol* 2001;74:721-725
- 11 Gaghebin J, Brunori M, Otter M, Juillerat-Jeanneret L, Monnier P, Iggo R. A photosensitising adenovirus for photodynamic therapy. *Gene Ther* 1999;6:1742-1750
- 12 Gibson SL, Havens JJ, Metz L. Is delta-aminolevulinic acid dehydratase rate limiting in heme biosynthesis following exposure of cells to delta-aminolevulinic acid? *Photochem Photobiol* 2001;73:312-317
- 13 van-Den Boogert J, van-Staveren HJ, de-Bruin RWF, de-Rooij FWM, Edixhoven Bosdijk A, Siersema PD, van Hillegersberg R. Fractionated illumination in oesophageal ALA-PDT: effect on ferrochelatase activity. *J Photochem Photobiol B* 2000;56:53-60
- 14 Moan J, Berg K, Gadmar OB, Iani V, Ma L, Juzenas P. The temperature dependence of protoporphyrin IX production in cells and tissues. *Photochem Photobiol* 1999;70:669-673
- 15 Gibson SL, Cupriks DJ, Havens JJ, Nguyen ML, Hilf R. A regulatory role for porphobilinogen deaminase (PBGD) in delta-aminolaevulinic acid induced photosensitization? *Br J Cancer* 1998;77:235-243
- 16 Casas A, Perotti C, Fukuda H, Rogers L. ALA and ALA hexyl ester-induced porphyrin synthesis in chemically induced skin tumours: the role of different vehicles on improving photosensitization. *Br J Cancer* 2001;85:1794-1800
- 17 Piot B, Rousset N, Lenz P, Eleouet S, Carre J, Vonarx V, Bourre L, Patrice T. Enhancement of delta aminolevulinic acid-photodynamic therapy in vivo by decreasing tumor pH with glucose and amiloride. *Laryngoscope* 2001;111:2205-2213
- 18 Hopfner M, Maaser K, Theiss A, Lenz M, Sutter AP, Kashtan H, von Lampe B, Riecken EO, Zeitz M, Scherubl H. Hypericin activated by an incoherent light source has photodynamic effects on esophageal cancer cells. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:239-247
- 19 Luksiene Z, Kalvelyte A, Supino R. On the combination of photodynamic therapy with ionizing radiation. *J Photochem Photobiol B* 1999;52:35-42
- 20 Schaffer M, Schaffer PM, Corti L. Photofrin as a specific radiosensitizing agent for tumors: studies in comparison to other porphyrins, in an experimental in vivo model. *J Photochem Photobiol B* 2002;66:157-164
- 21 Jin ZH, Miyoshi N, Ishiguro K, Umemura S, Kawabata K, Yumita N, Sakata I, Takaoka K, Udagawa T, Nakajima S, Tajiri H, Ueda K, Fukuda M, Kumakiri M. Combination effect of photodynamic and sonodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice. *J Dermatol* 2000;27:294-306
- 22 Ma L, Moan J, Peng Q, Iani V. Production of protoporphyrin IX induced by 5-aminolevulinic acid in transplanted human colon adenocarcinoma of nude mice can be increased by ultrasound. *Int J Cancer* 1998;78:464-469
- 23 Igarashi A, Konno H, Tanaka T, Nakamura S, Sadzuka Y, Hirano T, Fujise Y. Liposomal photofrin enhances therapeutic efficacy of photodynamic therapy against the human gastric cancer. *Toxicology Letters* 2003;145:133-141
- 24 Namiki Y, Namiki T, Date M, Yanagihara K, Yashiro M, Takahashi H. Enhanced photodynamic antitumor effect on gastric cancer by a novel photosensitive stealth liposome. *Pharmacol Res* 2004;50:65-76
- 25 陈祖林, 单治堂, 罗云生, 唐建民. 维拉帕米在结肠癌光动力学疗法中增效作用研究. 中华理疗杂志 1998;21:23-26
- 26 陈祖林, 唐建民, 单治堂, 罗云生. 维拉帕米在大肠癌光动力学中增效机制的实验研究. 中华消化杂志 1998;18:96-98
- 27 Maier A, Tomaselli F, Anegg U, Rehak P, Fell B, Luznik S, Pinter H, Smolle-Juttner FM. Combined photodynamic therapy and hyperbaric oxygenation in carcinoma of the esophagus and the esophago-gastric junction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:649-655
- 28 Peng Q, Warloe T, Moan J, Godal A, Apricena F, Giercksky KE, Nesland JM. Antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy can be enhanced by the use of a low dose of photofrin in human tumor xenografts. *Cancer Res* 2001;61:5824-5832
- 29 Hamblin MR, Del Governatore M, Rizvi I, Hasan T. Biodistribution of charged 17.1A photoimmunoconjugates in a murine model of hepatic metastasis of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2000;83:1544-1551
- 30 Del Governatore M, Hamblin MR, Shea CR, Rizvi I, Molpus KG, Tanabe KK, Hasan T. Experimental photoimmunotherapy of hepatic metastases of colorectal cancer with a 17.1A chlorin (e6) immunoconjugate. *Cancer Res* 2000;60:4200-4205
- 31 Carcenac M, Larroque C, Langlois R, van-Lier JE, Artus JC, Pelegrin A. Preparation, phototoxicity and biodistribution studies of anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibody-phthalocyanine conjugates. *Photochem Photobiol* 1999;70:930-936
- 32 Vrouenraets MB, Visser GW, Stewart FA, Stigter M, Oppelaar H, Postmus PE, Snow GB, van-Dongen GA. Development of meta-tetrahydroxyphenylchlorin-monoconal antibody conjugates for photoimmunotherapy. *Cancer Res* 1999;59:1505-1513
- 33 Vrouenraets MB, Visser GW, Stigter M, Oppelaar H, Snow G, van-Dongen GA. Comparison of aluminium (III) phthalocyanine tetrasulfonate- and meta- tetrahydroxyphenylchlorin-monoconal antibody conjugates for their efficacy in photodynamic therapy in vitro. *Int J Cancer* 2002;98:793-798
- 34 Zhang WG, Ma LP, Wang SW, Zhang ZY, Cao GD. Antisense Bcl-2 retrovirus increase the sensitivity of a human gastric adenocarcinoma cell line to photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1999;69:582-586
- 35 Koukourakis MI, Corti L, Skarlatos J, Giatromanolaki A, Krammer B, Blandamara S, Piazza M, Verwanger T, Schnitzhofer G, Kostandelos J, Beroukas K. Clinical and experimental evidence of Bcl-2 involvement in the response to photodynamic therapy. *Anticancer Res* 2001;21:663-668
- 36 Xue LY, Chiu SM, Oleinick NL. Photochemical destruction of the Bcl-2 oncoprotein during photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4. *Oncogene* 2001;20:3420-3427
- 37 Fisher AM, Rucker N, Wong S, Gomer CJ. Differential photosensitivity in wild-type and mutant p53 human colon carcinoma cell lines. *J Photochem Photobiol B* 1998;42:104-107
- 38 马丽萍, 张文庚, 曹国栋, 王申五, 张志义. 转促凋亡基因胃癌细胞的光动力学治疗实验研究. 北京医科大学学报 2000;32:265-268
- 39 Kim HR, Luo Y, Li G, Kessel D. Enhanced apoptotic response to photodynamic therapy after Bcl-2 transfection. *Cancer Res* 1999;59:3429-3432
- 40 Usuda J, Okunaka T, Furukawa K, Tsuchida T, Kuroiwa Y, Ohe Y, Saijo N, Nishio K, Konaka C, Kato H. Increased cytotoxic effects of photodynamic therapy in IL-6 gene transfected cells via enhanced apoptosis. *Int J Cancer* 2001;93:475-480
- 41 Ahmad N, Kalka K, Mukhtar H. In vitro and in vivo inhibition of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase pathway by photodynamic therapy. *Oncogene* 2001;20:2314-2317
- 42 Babincova M, Sourivong P, Babinec P. Gene transfer-mediated intracellular photodynamic therapy. *Med Hypotheses* 2000;54:180-181
- 43 Yanai H, Kuroiwa Y, Shimizu N, Matsubara Y, Okamoto T, Hirano A, Nakamura Y, Okita K, Sekine T. The pilot experience of immunotherapy-combined photodynamic therapy for advanced gastric cancer in elderly patients. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32:139-142