

光动力疗法对肿瘤的作用机制及其影响因素

章申峰 龚兴国*

(浙江大学生命科学院, 杭州 310027)

摘要 光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 被提出可用于肿瘤治疗已有 25 年历史。最近几年, PDT 在临床上得到了较广泛的应用。一些光敏剂已被某些国家批准作为 PDT 药物。有关新型光敏剂的合成、体内体外试验、作用机制等方面的研究得到了迅速的发展, 并取得了丰硕的成果。现从光动力反应基本原理出发, 回顾了有关肿瘤 PDT 作用机制特别是细胞水平作用机制及其影响因素的最新研究成果。对肿瘤 PDT 作用机制进行全面深入的探讨, 将有助于寻找改善和加强 PDT 功效的方法, 使其在肿瘤治疗中发挥更大的优势。

关键词 光动力疗法; 单线态氧; 光敏剂; 细胞凋亡; 信号通路

人类用光作为治疗工具已有几千年的历史, 但直到上个世纪, 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)才得到长足发展。最近二十几年, PDT 开始进入临床试验用于治疗肿瘤, 包括对头、颈、脑、肺、胰腺、腹腔、胸、前列腺和皮肤等癌症的治疗。现在, 人们对 PDT 的生物学机制有了进一步的理解, 高效、便捷和相对廉价的光传输系统已经可以获得, 新一代的光敏剂药物也在研发中, 一些光敏剂已经在某些国家得到批准用于临床治疗。

光动力疗法通过结合光敏剂药物、光照、组织内的氧分子发生光动力反应, 生成活性氧成分 (reactive oxygen species, ROS) 实现对目标组织的选择性损伤(图 1)^[1]。光敏剂药物在肿瘤组织中能够比在周围健康组织中达到更高的浓度。驱动这个过程的机制还没有完全了解, 可能与肿瘤组织的异常生理状态有关: 如虚弱的淋巴排泄和脉管系统、较低的 pH 值、低密度脂蛋白受体水平的上升和异常的基质成分等^[2]。因此, 跟传统的化学疗法、手术疗法和放射疗法相比, PDT 有若干潜在的优势: 相对的非侵入性治疗, 可以准确定位目标肿瘤组织, 无总剂量限制可以重复给药, 整个治疗过程不会或只带来很小的疤痕, 操作相对方便并且副作用很小等。

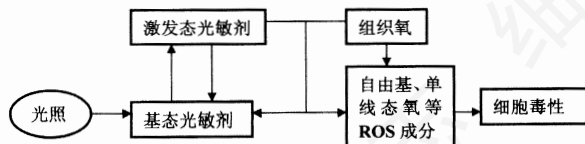


图 1 光动力疗法的基本原理^[1]

1 光动力发应基本原理

在 PDT 过程中, 光敏剂吸收光能, 从基态经历一个短暂的单重激发态后转变为存在期相对较长的三重激发态。处于激发态的光敏剂可以发生两种类型的光动力反应(图 2)^[1]。其一, 三重激发态的光敏剂可以直接与细胞膜或一些生物大分子等底物发生反应, 转移一个氢原子(电子)而形成自由基。自由基与组织氧相互作用生成可以杀伤目标细胞的 ROS(I 型反应)。其二, 三重激发态的光敏剂也能够把能量直接转移到氧分子上, 形成一种高效的 ROS——单线态氧来杀伤目标细胞(II 型反应)。I 型反应和 II 型反应同时发生, 两者的比率取决于使用的光敏剂类型、底物和组织氧的浓度及光敏剂与底物结合的紧密性。在整个过程中, 光敏剂从基态到激发态又回到基态, 起催化剂的作用。足够浓度的组织氧和适当剂量的光照是 PDT 所必需的, 光敏作用不能在组织缺氧的区域发生。

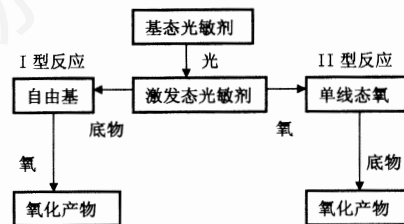


图 2 两种类型的光动力反应^[1]

收稿日期: 2004-12-30 接受日期: 2005-04-13

国家创新基金项目资助(No.03c26213300586)

* 通讯作者。Tel: 0571-87953002, E-mail: gongxg@zju.edu.cn

2 PDT 治疗肿瘤的主要作用机制

目前为止,人们已经知道 PDT 对肿瘤的杀伤主要有 3 种作用机制^[1]。首先, PDT 生成的 ROS 成分特别是单线态氧能够直接杀死肿瘤细胞(诱导细胞凋亡或坏死)。其次, PDT 能够激活机体的抗肿瘤免疫反应。最后, PDT 还能够损伤与肿瘤相关的脉管系统,致使肿瘤缺血性死亡。对于肿瘤的长期控制和治理,所有这些机制都是必需的。

2.1 直接杀伤肿瘤细胞

2.1.1 PDT 诱导肿瘤细胞凋亡或坏死 在光照、组织氧、光敏剂都充足的高剂量 PDT 下,光动力反应生成的 ROS 成分可以直接作用底物,如细胞质膜、线粒体、溶酶体、内质网、高尔基体等,诱导肿瘤细胞的凋亡或坏死。Piette 等^[3]以焦脱镁叶绿酸甲酯(PPME)和金丝桃素(hypericin, HYP)为光敏剂,作用人源结肠癌细胞 HCT-116,研究高剂量 PDT 下癌细胞的死亡机制。膜联蛋白 V 荧光标记磷脂酰丝氨酸外翻和二碘化丙锭(propidium iodide, PI)染色的流式细胞仪检测 PPME-PDT 诱导的癌细胞凋亡或坏死。结果显示,作用 24 h 之后细胞凋亡率达到 20%,细胞坏死率对时间关系趋向稳定(<20%),随光照剂量增加而升高,晚期凋亡率随时间增加而显著增加(从 11%~47%)。细胞凋亡伴随细胞皱缩,核染色质凝集边缘化,凋亡小体形成等形态学上的变化及 DNA 片断化等典型的凋亡特征。有组分不足的低剂量 PDT 则使细胞生长阻滞,低浓度的 HYP 和低剂量的光照作用细胞,存活率高于 80%。低剂量 PDT 主要通过通过对微管的光损伤引起 G₂/M 细胞周期阻滞,凋亡相关蛋白 Bcl-2 在低剂量 PDT 中被磷酸化而阻碍凋亡程序的开启。而高剂量 PDT 不仅对微管系统产生不可逆转的光损伤,还损伤细胞器,因此跨过了细胞生长阻滞,诱导细胞凋亡。

不同光敏剂、光照剂量的 PDT 作用不同类型的细胞通过不同的细胞内信号通路来诱导细胞的凋亡或坏死,因此显得错综复杂。PDT 诱导的细胞凋亡主要有两条信号通路^[4]:(1)死亡受体介导的外部通路;(2)线粒体介导的内部通路。在第一条通路中,来自肿瘤坏死因子(TNF)基因家族的细胞表面死亡受体被激活,通过修饰和折叠活化 caspase 家族中的 caspase-8 前体开启凋亡程序。如在酞菁染料(Pc4)为光敏剂的 PDT 作用人源表皮状癌 A431 细胞试验中, PDT 激活死亡受体 Fas 结合配体 FasL 并与含有死亡结构域的 Fas 关联蛋白 FADD 形成复合物,

该复合物联结 caspase-8 前体修饰折叠活化 caspase-8 前体为 caspase-8,进而引起促凋亡蛋白 Bid、Bax、Bak 活化及细胞色素 c 释放等一系列反应开启凋亡程序。第二条通路则破坏线粒体功能,引起细胞色素 c 释放。细胞色素 c 在胞质中结合凋亡蛋白酶活化因子-1(Apaf-1),募集并活化凋亡启动者 caspase-9。两条通路均通过对 caspase-8 或 caspase-9 的活化,引起一系列 caspases (caspase-3、caspase-6、caspase-7)的活化,裂解细胞核内的多聚 ADP 核糖多聚酶(PARP)、核纤层蛋白(lamins)、DNA 修复酶(DNA-PK)等,最后致使细胞发生凋亡。但是,由于受作用细胞类型、光敏剂及其在细胞内外的定位、光照剂量等不同,不同 PDT 显示了不同的细胞内信号通路。定位于细胞膜的光敏剂通常开启死亡受体通路,但也有研究报道,某些此类光敏剂也可以开启内部通路。大多数的光敏剂瞄准线粒体,线粒体功能的破坏可以诱导体内体外迅速的细胞凋亡,但也有些光敏剂定位于其他细胞器,比如溶酶体、内质网、高尔基体等,它们的损伤可能可以通过各种方式被传递到线粒体。

Caspase 在不同类型 PDT 中的作用也不尽相同。死亡受体通路中, caspase-8 的活化先于细胞色素 c 的释放,对于诱导细胞凋亡起主要作用。而在以苯并卟啉衍生物单环 A(BPD-MA)和 HYP 为光敏剂的 PDT 作用人宫颈癌细胞(HeLa)的试验中, caspase-8 的活化并不是早期事件,发生在 caspase-3、caspase-6、caspase-7 活化后,显示 caspase-8 在其中不起主要作用。Piette 等^[3]也发现, PPME-PDT 并非通过募集 Fas、TNF α 或相关的死亡受体、细胞表面蛋白等这些需要活化 caspase-8 来诱导凋亡的信号通路,而可能是由 caspase-9 来开启凋亡。Pc4 作用 caspase-3 基因缺陷型人源乳腺癌细胞 MCF-7v 和转染了人源 caspase-3 前体基因的细胞 MCF-7c3 的 PDT 试验显示,尽管在作用前期 MCF-7c3 对 PDT 更敏感,但从整个过程来看,细胞杀伤效果并没有因为 caspase-3 前体基因的存在而受影响。小鼠肿瘤模型体内试验也表明,最后的结果不依赖 caspase-3 前体的存在。这些结果说明, caspase-3 在这个 PDT 中不起主要作用,有其他更关键的因子在该 PDT 诱导的凋亡后期起作用^[5]。

类似地,凋亡相关蛋白 Bcl-2 家族在不同的 PDT 中也显示不同的变化。Bcl-2 家族根据不同作用分为两大类: Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1 和

A1 具有抗凋亡功能, 而 Bax、Bak、Bok、Bid、Bim、Bik/Nbk、Bad、Bcl-xs、Bmf、Hrk、Noxa 和 Puma 是促凋亡的。早在 1996 年 He 等^[6]就发现, 在中国仓鼠卵巢细胞(CHO)中过量表达人源 Bcl-2 可加强对 PDT 诱导的凋亡的抑制。随后的研究还发现 Bcl-2 和 Bcl-x1 的过量表达不能阻止细胞色素 c 的释放, 却可以阻止一些 caspase 的活化。Bax/Bcl-2 值被普遍认为是促凋亡或抑制凋亡的主要决定因素。定位于线粒体的光敏剂介导的 PDT 可能通过直接光损伤 Bcl-2 减少其表达水平, 从而增大 Bax/Bcl-2 值。Bid 也可被溶酶体蛋白酶裂解, 可能是定位于溶酶体的光敏剂 PDT 的一种潜在机制。尽管其中有些蛋白质在 PDT 中的作用还没有得到研究, 但已经有很多报道了不同 PDT 试验中 Bcl-2、Bax 水平的不同变化。

2.1.2 PDT 引起的其他细胞内信号机制 PDT 还可以上调胞质中钙离子 $[Ca^{2+}]_i$ 的浓度^[7,8], 激活一些脂类代谢(包括磷脂酰特异性磷脂酶 C、神经酰胺、磷脂酶 A₂ 和花生四烯酸), 影响谷胱甘肽 S 转移酶^[9]和酪氨酸激酶的活性, 引起胞内环核苷(cAMP、cGMP 和 NO)、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、周期素依赖的蛋白激酶(CDK)、转录因子(包括 AP-1、NF- κ B)、胞内蛋白(包括亚铁血红素加氧酶、葡萄糖调控蛋白、热激蛋白、抗氧化酶、凋亡调控蛋白、群集素、P53、细胞介素、血管生成调节因子)等的水平变化。其中很多因子活性和代谢水平的变化都有助于进一步诱导细胞死亡, 也有一部分起保护细胞和抵抗凋亡的作用(表 1)^[4,10]。因此, 深入研究肿瘤 PDT 的细胞内信号机制有助于在细胞和分子水平上调节 PDT 功效而达到加强抗癌效果的目的。

2.2 PDT 激活抗肿瘤免疫反应

尽管 PDT 主要通过生成 ROS 成分特别是单线态氧来直接杀伤肿瘤细胞, 但对于彻底治愈或长期控制肿瘤, PDT 激活的抗肿瘤免疫反应则显得更加重要。1996 年, Korbek 等^[11]用正常的 Balb/c 小鼠和免疫缺陷的小鼠比较了 PDT 对肿瘤的长时效应, 发现肿瘤的复发更多发生在免疫缺陷的小鼠中。在从有免疫活性的 Balb/C 小鼠中移植了骨髓后, 肿瘤复发率显著降低。说明 PDT 通过直接作用机制杀灭大多数肿瘤细胞后, 仍需要免疫反应去清除剩余的癌细胞。

组织学研究显示, PDT 处理可以引起实体瘤强烈的急性炎症反应, 淋巴细胞、巨噬细胞、嗜中

表 1 PDT 引起的部分细胞内因子变化及其对凋亡的影响^[4,10]

$[Ca^{2+}]_i$		上调	促凋亡
谷胱甘肽 S 转移酶		下调	抗凋亡
胞内脂类	神经磷脂酶	上调	促凋亡
	神经酰胺	上调	促凋亡
环核苷	cAMP	上调	抗凋亡
	NO	上调	抗凋亡
MAPK	SAPK、p38	活化	促凋亡
	ERK	活化	抗凋亡
转录因子	NF- κ B	活化	抗凋亡
	AP-1	上调	仍不清楚
胞内蛋白	亚铁血红素加氧酶	上调	抗凋亡
	葡萄糖调控蛋白	上调	仍不清楚
	热激蛋白	上调	抗凋亡
	Mn-SOD	上调	抗凋亡
	群集素	上调	仍不清楚
	P53	上调	仍不清楚
	细胞介素	上调	促凋亡
	血管生成调节因子	上调	抗凋亡

性粒细胞等大量迅速的渗入肿瘤组织。嗜中性粒细胞被认为在 PDT 激活的抗肿瘤免疫反应中起主要作用。Cecic 等^[12]对小鼠肿瘤模型的光敏素(photofrin)-PDT 试验显示, PDT 引起强烈的急性炎症反应, 主要表征为外周血嗜中性粒细胞水平显著上升, 这种显著上升通过从贮藏池召集和加速前体在骨髓中的成熟实现。用事先阻断功能的方法, 发现嗜中性粒细胞水平的上升伴随很多调质的活动。除了直接调质——补体成分外, 在补体成分的激活下, 还有很多间接调质水平上升, 包括 IL-1B、IL-6、IL-10、TNF α 、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和角化细胞化学引诱剂(KC)、凝血噁烷、前列腺素、白细胞三烯、组胺、凝结因子等。嗜中性粒细胞的趋化性可以被各种调质的相互协同作用扩大, 从而吸引更多的免疫细胞到炎症或组织损伤部位。

多形核白细胞(polymorphonuclear leukocytes, PMNs)是第一个运送到受伤组织的细胞, 在对损伤组织的体液免疫中起重要的作用。这种作用通过释放各种酶、化学介质和有活性的活性氧自由基来执行。活化的 PMNs 释放的活性氧自由基可以干扰各种膜蛋白功能、诱导细胞质膜巯基氧化、脂类氧化和 DNA 羟基化等引起组织损伤。PMNs 从血管移入受伤组织的第一步主要取决于内皮细胞上细胞黏附

分子-1(ICAM-1)和 PMNs 上它的配体 Mac-1(单克隆抗体 CD11b/CD18)的结合,并可被很多化学增活剂初次激活,伴随细胞介素的生成。活化的 PMNs 本身也可以生成化学增活剂(如白细胞三烯 LTB_4),吸引更多的 PMNs 进入炎症或受伤组织。Kobayashi 等^[13]对 PDT 影响 PMNs 上 Mac-1 表达和 LTB_4 生成的研究显示, PDT 前 LTB_4 维持低水平,且没有 Mac-1 的表达, PDT 处理后 PMNs 上 Mac-1 的表达是原来的 3 倍并有大量的 LTB_4 生成。这些结果表明, PDT 能够激活 PMNs 上调 Mac-1 的表达和 LTB_4 的生成,从而使更多的 PMNs 渗入肿瘤组织,加速了肿瘤的毁灭。

2.3 PDT 对肿瘤组织脉管系统的损伤

肿瘤细胞的活力依靠血管供应的大量营养,而血管的形成和维持也依赖肿瘤细胞生成的生长因子。因此,瞄准并损伤肿瘤脉管系统是一种很有前景的治疗肿瘤的手段。目前已经有研究报道 PDT 能引起肿瘤组织脉管系统的崩溃,从而导致严重的组织缺氧和缺血性坏死。早在 1989 年, Henderson 等^[14]就发现用光敏素-PDT 作用小鼠纤维肉瘤模型,可以引起肿瘤脉管系统的停工,减少对肿瘤组织氧的供应。随后,在一种焦脱镁叶绿酸-a 的衍生物光敏剂 MV6401 的临床前试验中发现 PDT 处理可以引起两阶段的血管反应:首先发生瞬时反应,引起血管收缩。几小时之后,发生另一个长时反应,此反应以血栓形成为特征,并可被肝磷脂抑制。这些血管效应可以抑制或延缓肿瘤的生长。血卟啉衍生物(HPD)、BPD-MA 等其他光敏剂的类似研究显示同样的血管收缩、血栓形成以及抑制肿瘤生长的效果。另外,阻断肿瘤和其周围健康组织的微循环可能也是 PDT 抑制肿瘤的重要因素之一^[13]。

对 PDT 损伤肿瘤脉管系统的研究催生了新的疗法:抗血管光动力疗法(antiangiogenic-PDT)。这种疗法是指在注入光敏剂后 15 min 内即进行激光照射,是一种很有效的治疗癌症的方法。Takeuchi 等^[15]和 Ichikawa 等^[16]用聚阳离子脂质体(polycation liposomes, PCLs)包裹 BPD-MA 和 Visudyne(脂质体 BPD-MA 的商品名)为光敏剂进行的小鼠肿瘤模型抗血管 PDT 试验显示,光激活 BPD-MA 引起对新生血管内皮的损伤,促使血管收缩和血栓形成,血小板聚集导致血管阻塞,具有比传统 PDT 更好的抑制肿瘤效果。

3 影响 PDT 作用的因素

单线态氧在生物系统中的半衰期小于 $0.04 \mu s$,作用半径小于 $0.02 \mu m$, ROS 成分反应活性高且半衰期短。因此,只有最接近 ROS 产生的区域即光敏剂定位区域的细胞才被 PDT 直接作用。对细胞的光毒性程度和损伤范围由多方面因素决定,包括使用的光敏剂类型、它在细胞内外的定位和积累、药物和光照剂量的控制、光影响率、组织氧的浓度、光照和给药间隔时间的控制等。所有这些因素相互作用,相互依赖。

3.1 光敏剂因素

光敏剂对肿瘤的选择性定位和积累是决定 PDT 功效的一个很重要的因素。早期的光敏剂大多是卟啉类衍生物(如 HPD、光敏素),存在很多不足之处,比如对皮肤的长时光毒性、对肿瘤组织的低选择性等。因此,研究者们开始寻找更理想的光敏剂,第二、第三代光敏剂相继得到研发。第二代光敏剂显著地减少了在体内的残留时间和对皮肤的光毒性,已经广泛的应用于临床试验和治疗中,如 5-氨基酮戊酸(5-ALA)、Pc4、BPD-MA、HYP^[17,18]等。而以脂质体、高分子聚合微粒包裹,结合抗体靶向定位等为特征的第三代光敏剂也已经开始进行体外细胞和体内动物模型的试验。以脂质体光敏素为光敏剂的 PDT 在人源胃癌动物模型试验中显示了比传统光敏素更好的疗效^[19]。Zhang 等^[20]用高分子聚合体微粒包裹阳离子枝状卟啉得到了在体外试验中效果更好的光敏剂。单克隆抗体(MAbs)结合感光剂可以使其特异性靶向定位抗体相关的肿瘤组织,但要使足够的感光剂联结到 MAbs 上而不改变其生物学活性,并克服大分子穿越体内各种屏障的困难还有很多问题需要解决^[21]。另外,对亚细胞结构的选择定位也影响 PDT 的功效,线粒体被认为是光损伤最有效的亚细胞靶子^[22]。Friberg 等^[23]还发现肿瘤组织对光敏剂的摄入量与其内部 pH 值有关。光敏剂与细胞内微环境中一些生物大分子的作用也是研发新型光敏剂应该考虑的因素之一^[24]。

3.2 光照和给药间隔时间的控制

光敏剂的注入和光照之间的时间间隔,也是一个影响 PDT 功效的重要因素。当间隔时间比较短($\leq 15 \text{ min}$),光敏剂主要积累于血管中,导致血流的减少和血栓的形成,造成对肿瘤细胞的间接杀伤。相反的,由于血管系统相对较慢的渗漏和扩散,当给药和光照间隔较长时($\geq 4 \text{ h}$),光敏剂才主要积累于肿瘤血管外的细胞。在给药和光照之间执

行不同的时间间隔通过不同的作用机制杀灭肿瘤细胞。因此改进 PDT 的方案使其对血管和细胞都达到最优化的损伤显得尤为重要。有报道显示, 具有多重时间间隔和分步给药的 PDT 方案比单剂量方案——抗血管 PDT 或抗肿瘤细胞 PDT 有更好的治疗效果。

3.3 组织氧的浓度

另一个可能限制杀伤肿瘤细胞效果的因素是 PDT 瞄准的组织中是否含有丰富的氧。从 PDT 对组织微血管系统的瞬间作用起, 就有可能因为光动力反应消耗氧而出现氧短缺的现象。有研究报道, 在光敏剂得到光照后, 组织中的氧压会迅速和显著的下降。组织氧的减少会限制反应从而影响 PDT 的杀伤效果。采用多次分步光照的 PDT 方案, 允许组织的再氧化, 可以克服这个问题。

4 小结

通过长期的研究, 人们已经知道, PDT 主要通过三大作用机制来杀伤目标肿瘤组织, 并对其细胞内信号机制有了一定的了解。另外, Uzdensky 等^[25]对亚致死剂量 PDT 抑制癌细胞贴壁的研究显示, PDT 可能还具有抑制肿瘤转移扩散的作用。但是, 有关 PDT 杀伤肿瘤的细胞和分子水平的作用机制还有待更深入的研究。作为一种新兴的疗法, PDT 在治疗肿瘤上有很多潜在的优势, 现代光纤系统和激光技术可以使足够剂量的光准确定位到身体的几

乎任何一个部位。二级管激光技术又使治疗工具变得便捷、可靠和相对廉价。通过对 PDT 作用机制的深入研究, 将有助于开发更理想的光敏剂药物、寻找最优化的治疗方案以及在细胞和分子水平上增强 PDT 功效, 使其在肿瘤治疗中发挥更大的作用。

参考文献 (References)

- [1] Dolmans DE *et al. Nat Rev Cancer*, 2003, **3**: 380
- [2] Brown SB *et al. Lancet Oncol*, 2004, **5**: 497
- [3] Piette J *et al. Biochem Pharmacol*, 2003, **66**: 1651
- [4] Almeida RD *et al. Biochim Biophys Acta*, 2004, **1704**: 59
- [5] Whitacre CM *et al. Cancer Lett*, 2002, **179**: 43
- [6] He J *et al. Photochem Photobiol*, 1996, **64**: 845
- [7] Zhou Z *et al. Biochim Biophys Acta*, 2003, **1593**: 191
- [8] Ding X *et al. Cancer Lett*, 2004, **216**: 43
- [9] Du HY *et al. Cancer Lett*, 2004, **207**: 175
- [10] Oleinick NL *et al. Photochem Photobiol Sci*, 2002, **1**: 1
- [11] Korbelik M *et al. Cancer Res*, 1996, **56**: 5647
- [12] Cecic I *et al. Cancer Lett*, 2002, **183**: 43
- [13] Kobayashi W *et al. Oral Oncol*, 2004, **40**: 506
- [14] Henderson B *et al. Photochem Photobiol*, 1989, **49**: 299
- [15] Takeuchi Y *et al. J Control Release*, 2004, **97**: 231
- [16] Ichikawa K *et al. Cancer Lett*, 2004, **205**: 39
- [17] Fukuda H *et al. Int J Biochem Cell Biol*, 2005, **37**: 272
- [18] Agostinis P *et al. Int J Biochem Cell Biol*, 2002, **34**: 221
- [19] Igarashi A *et al. Toxicol Lett*, 2003, **145**: 133
- [20] Zhang GD *et al. J Control Release*, 2003, **93**: 141
- [21] Van Dongen GA *et al. Adv Drug Deliv Rev*, 2004, **56**: 31
- [22] Morgan J *et al. Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **49**: 71
- [23] Friberg EG *et al. Cancer Lett*, 2003, **195**: 73
- [24] Lang K *et al. Coord Chem Rev*, 2004, **248**: 321
- [25] Uzdensky A *et al. Biochim Biophys Acta*, 2004, **1670**: 1

The Anti-cancer Mechanism and Influence Factors of Photodynamic Therapy

Shen-Feng Zhang, Xing-Guo Gong*

(College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract It has been more than 25 years since photodynamic therapy (PDT) was proposed as a useful tool in oncology, but the approach is only now being used more widely in the clinic. Several photosensitising drugs have now been approved for clinical use in some countries. Studies about the new photosensitizers' synthesis, action mechanism and trials *in vitro/in vivo* have been developed rapidly and have achieved a lot in recent years. Here, based on the basic photodynamic principle, The article reviewed latest achievements in the study of anti-cancer mechanism especially in cell level and influence factors of PDT. The deeper understanding in the mechanism of PDT will help us to look for new ways, which can enhance the efficacy of PDT and push PDT to be a mainstream therapy in near future.

Key words photodynamic therapy (PDT); singlet oxygen; photosensitizer; apoptosis; signal pathway

Received: December 30, 2004 Accepted: April 13, 2005

This work was supported by the National Innovation Fund (No.03c26213300586)

*Corresponding author. Tel: 86-571-87953002, E-mail: gongxg@zju.edu.cn