

钙信号在光动力疗法中的产生及作用

宋勇 孙聃 张苏娟* 郑新亮

(西北大学光子学与光子技术研究所, 西安 710069)

摘要 光动力疗法是基于光敏剂选择性地积聚在肿瘤组织中, 肿瘤接受光照后凋亡或坏死的一种细胞毒性治疗方法。光敏剂的亚细胞定位决定了细胞光敏损伤的初始位置, 线粒体、内质网、细胞膜、溶酶体、细胞骨架等均可成为光敏损伤的靶点。细胞内 Ca^{2+} 作为一个广泛意义上的信号分子, 参与了多种信号转导途径, 在光动力疗法诱导肿瘤细胞凋亡过程中起了重要作用。从光动力疗法造成的亚细胞损伤出发, 探讨了光动力疗法中钙信号的产生机制, 并简要介绍了钙信号在光动力疗法诱导肿瘤细胞凋亡中的作用机制。

关键词 钙信号; 光动力疗法; 光敏剂; 凋亡

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种能诱导肿瘤细胞坏死或凋亡的细胞毒性治疗方法, 其治疗机制通常认为是由于光敏剂选择性地聚集在肿瘤细胞中, 在特定波长的光激发下产生多种活性氧物质(reactive oxygen species, ROS), 如单线态氧($^1\text{O}_2$)、超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基($\cdot\text{OH}$)等, 从而对蛋白质、脂类和核酸等生物大分子产生破坏作用, 引起细胞内亚结构的损伤, 使细胞的结构和功能受到严重影响, 进而引发各种信号途径诱导肿瘤细胞坏死或凋亡, 起到治疗作用。光动力疗法的疗效取决于所用光敏剂、光照条件、组织的氧合状态以及细胞类型等因素, 其中光敏剂的亚细胞定位尤其重要, 因为拥有高光敏剂浓度和局部高氧浓度的细胞结构在光照下将首先被损伤。不同光敏剂的亚细胞定位是不同的, 亲脂性较强的光敏剂主要定位于细胞的各种膜结构(如线粒体、内质网、细胞膜等)^[1,2], 而亲水性较强的光敏剂则主要分布于溶酶体^[3], 其中定位于线粒体的光敏剂是凋亡的快速诱导因子, 单纯定位于细胞膜或溶酶体的光敏剂则与此相反。

Ca^{2+} 作为一个广泛意义上的信号分子, 不仅发挥调节细胞生长、分化、基因表达等作用, 而且参与介导细胞凋亡。在许多光敏剂-PDT 诱导肿瘤细胞凋亡的实验中, 均观察到了 Ca^{2+} 浓度的变化, 证实钙信号在光动力疗法诱导肿瘤细胞凋亡过程中也起着重要作用^[4,5]。本文将对光动力疗法诱导肿瘤细胞凋亡过程中钙信号的产生机制及其在细胞凋亡过程中的作用进行归纳, 为下一步通过调节 Ca^{2+} 浓度来提高 PDT 杀伤效率提供参考。

1 钙信号的产生

在 PDT 诱导肿瘤细胞凋亡过程中, 由于细胞光敏损伤靶点不同, 其损伤特点及后果也不同, 不同损伤靶点通过不同途径介导细胞内钙信号的产生。

1.1 线粒体损伤与钙信号

线粒体在产生能量和维持 Ca^{2+} 动态平衡中发挥着重要作用, 是与细胞死亡关系最为密切的亚细胞结构之一。许多亲脂性的光敏剂定位于线粒体膜上, 在此发挥它的基本作用, 如苯并卟啉衍生物(benzoporphyrin derivative, BPD)、酞青(phthalocyanine, Pc4)及卟啉类等^[1,6,7], 因此线粒体是光动力作用的重要靶点之一。

PDT 对线粒体功能的损伤表现之一是线粒体膜上通透性改变孔道(mitochondria permeability transition pore, MPTP)的开放。光动力作用过程中产生的 ROS 诱发 PTP 开放的方式约为两种: 一是直接与 PTP 作用, 导致其开放, 如: ROS 可以作为凋亡因子直接诱发 PTP 的开放^[8], 也可通过氧化 PTP 上的相应位点, 如同磷酸化一样, 引起蛋白质构象改变, 导致孔道打开^[9]; 二是 ROS 可以通过与 PTP 密切相关的中介物质间接作用于 PTP, 如 Bcl-2 家族的抗凋亡蛋白。与凋亡密切相关的 Bcl-2 家族的抗凋亡蛋白分布在细胞内膜系统, 其中线粒体膜上分布最多, 且线粒体膜上的 Bcl-2 多位于 PTP 处, 具有抑制线粒体通透性变化的

收稿日期: 2007-09-13 接受日期: 2004-11-09

陕西省教育厅专项科研资助项目(No.07JK409 和 No.05JK308)

* 通讯作者。Tel: 029-88303281, Fax: 029-88303336, E-mail:

sujuan_zhang@yahoo.com.cn

能力,并通过此途径抑制细胞凋亡^[10]。一项用 Pc4 进行的 PDT 实验证实, Bcl-2 直接受到 PDT 的作用,因发生裂解和交联而被破坏,使 Bcl-2 明显减少而诱导凋亡发生^[11],提示: PDT 过程中 ROS 可通过破坏 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白间接引起 PTP 开放。PTP 开放后,很多相对分子量小于 1 500 Da 的大分子可以非选择性地进出线粒体,同时线粒体作为细胞内的大容量钙库,PTP 开放也导致线粒体内大量 Ca^{2+} 的释放,升高胞浆内 Ca^{2+} 浓度,从而诱导细胞内钙信号的产生。

光动力作用后,线粒体损伤导致 ATP 合成减少。一方面,光动力作用可通过氧化膜磷脂引起线粒体膜的破裂,使多种线粒体酶,如细胞色素氧化酶、琥珀酸脱氢酶、单胺氧化酶、乳酸脱氢酶、NADH 脱氢酶的活性受抑制,ATP 合成降低 60% 以上^[12];另一方面,光动力作用后,PTP 的开放也会引起线粒体膜去极化,使细胞的能量代谢受损和氧化呼吸链解偶联,导致细胞 ATP 合成减少。PDT 引起的 ATP 缺乏,可导致细胞膜上钙泵活性降低, Ca^{2+} 外排减弱和细胞内钙库主动摄入 Ca^{2+} 减少,引起胞浆中 Ca^{2+} 浓度升高,从而产生钙信号。

1.2 内质网损伤与钙信号

内质网是细胞内钙储备和钙信号转导的主要部位,当前研究认为细胞内的钙稳态主要是通过内质网来实现的。许多光敏剂与细胞温育后定位于内质网,部分光敏剂经过合成后转运最终定位于内质网^[13,14],因此内质网是光动力作用的一个非常重要的损伤靶点。

光动力作用产生的 ROS 可以激活内质网上的 $\text{IP}_3\text{-Ca}^{2+}$ 通道。光动力作用后,内质网上 $\text{IP}_3\text{-Ca}^{2+}$ 通道可直接被氧化激活或被氧化状态的谷胱甘肽及其他的氧化巯基所形成的混合二硫化物调节,使 Ca^{2+} 从内质网中释放^[15],导致胞浆中 Ca^{2+} 浓度升高,产生钙信号;从内质网释放的 Ca^{2+} 也可以在短时间内通过内质网和线粒体之间的某些位置转移至线粒体^[16],导致线粒体内 Ca^{2+} 超负荷和 PTP 的形成,其结果是线粒体中的 Ca^{2+} 和促凋亡蛋白通过 PTP 进入胞浆,导致细胞内产生钙信号,而促凋亡蛋白的释放也会导致晚期钙信号的产生。

光动力作用还可通过破坏内质网上的 Bcl-2 抗凋亡蛋白来诱导细胞内钙信号的产生。尽管人们认为 Bcl-2 主要是在线粒体上起作用,但在某些细胞类型中,它还分布于其它细胞内膜结构,如内质网。Distelhorst 等^[17]和 He 等^[18]的工作表明 Bcl-2 可以抑制 Ca^{2+} 从内质网释放并维持内质网中钙库水平,他们后

来的研究还发现 Bcl-2 可以直接抑制钙离子通过 IP_3 受体通道从内质网释放。这种抑制作用不是由于 IP_3 受体的表达水平或内质网腔内钙离子浓度的改变,而是由于 Bcl-2 与 IP_3 受体之间的相互作用抑制了 IP_3 诱导的离子通道开放引起的^[19]。Xue 等^[11]用 Pc4 进行的 PDT 实验已证实, Bcl-2 直接受到 PDT 的作用,因发生裂解和交联而被破坏,使 Bcl-2 明显减少,提示:在 PDT 过程中,光动力作用可选择性破坏内质网上的 Bcl-2,解除 Bcl-2 对 $\text{IP}_3\text{-Ca}^{2+}$ 通道的抑制作用,导致 Ca^{2+} 通过 $\text{IP}_3\text{-Ca}^{2+}$ 通道从内质网中释放出来,引起胞浆内 Ca^{2+} 浓度升高,从而产生钙信号。

1.3 细胞质膜损伤与钙信号

细胞质膜是光敏剂最先接触的部位,是亲脂性光敏剂的首选位点,而亲水性光敏剂也优先聚集于此,细胞质膜成分因此成为光动力损伤的重要靶点^[2]。广泛的细胞质膜损伤主要引起细胞坏死,原发损伤则通过激活相关信号途径诱导细胞凋亡。

光动力作用可以通过激活磷脂酶来诱导细胞内钙信号的产生。光动力作用后,磷脂酶 C (PLC) 被迅速激活,然后作用于膜磷脂,使磷脂酰肌醇系统 (PI) 降解,细胞内 IP_3 产生增多; IP_3 与内质网上受体结合,激活 $\text{IP}_3\text{-Ca}^{2+}$ 通道使内质网中的 Ca^{2+} 释放,导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,从而产生钙信号^[6]。此外,在 L5178Y 细胞的铝酞青 (ALPc)-PDT 试验中,除观察到 PLC 在 PDT 后迅速被活化外,还观察到磷脂酶 A_2 (PLA_2) 也被迅速活化^[20],提示 PLC 被激活后,导致 IP_3 增多, IP_3 通过活化 PLA_2 ,诱导细胞内钙库释放 Ca^{2+} ,或者光动力作用直接激活 PLA_2 来诱导细胞内钙库释放 Ca^{2+} ,导致细胞内钙信号的产生。

光动力作用还可通过激活细胞质膜表面的死亡受体 (Fas) 来诱导细胞内钙信号的产生。在许多光动力实验中观察到,光动力作用后细胞表面 Fas 及其配体 (FasL) 数量瞬时增加,随之触发细胞凋亡^[21];甚至在 FasL 缺乏时,光动力作用产生的单线态氧也能直接激活 Fas^[22],诱导细胞凋亡,说明 Fas/FasL 系统在 PDT 诱导肿瘤细胞凋亡中有重要作用。有研究认为, Fas 触发的凋亡机制是通过升高 Ca^{2+} 浓度来实现的,如 Oshimi 等^[23]在 T 细胞的研究中证实: Fas 抗原可能激活了细胞中的 PKC,使钙库内 Ca^{2+} 释放,胞浆内 Ca^{2+} 浓度升高,引起钙信号。此外, Fas 激活后,可活化 caspase-8; caspase-8 能把全长 22 kDa 的 Bid 剪切成 15.5 kDa 的 C 端 tBid,活化的 tBid 又可激活促凋亡蛋白 Bax 和 Bak,使它们移位到线粒体膜上,引起线粒

体通透性增加, 导致线粒体内 Ca^{2+} 外泄, 引起细胞内钙信号的产生。

1.4 溶酶体损伤与钙信号

溶酶体是细胞内由一层单位膜包围的膜性细胞器, 内含各种酸性水解酶, 能分解各种内源和外源性的物质。定位于溶酶体的光敏剂在光照射后通过溶酶体酶释放到细胞质引起细胞凋亡, 和其他几种光敏剂相比, 细胞凋亡的过程非常缓慢。

当溶酶体受到光动力作用损伤后, 各种水解酶从溶酶体腔释放进入细胞质中, 直接激活 Bid 和 Bax, 通过线粒体介导细胞内钙信号的产生。在研究溶酶体与细胞凋亡关系的过程中, 一类被称为组织蛋白酶 (cathepsin) 的水解酶引起了研究者的关注, 特别是其中的半胱氨酸类蛋白酶 (如 cathepsin B) 和天冬氨酸类蛋白酶 (如 cathepsin D) 成为研究的焦点。有人猜测 cathepsin B 可能激活了细胞质中的 Bcl-2 家族促凋亡蛋白 Bid, 因为有实验表明 Bid 可以被溶酶体中的水解酶酶切为有活性的片段, 这些片段能够引起纯化的线粒体中细胞色素 c 释放^[24]。因此, 光动力作用过程中, 定位于溶酶体的光敏剂可通过损伤溶酶体, 导致其中的组织蛋白酶和其他水解酶外泄; 组织蛋白酶通过剪切和激活 Bid, 使线粒体膜的通透性增加, 导致线粒体内 Ca^{2+} 外泄, 介导细胞内钙信号的产生。

溶酶体损伤还可间接通过神经酰胺介导线粒体内 Ca^{2+} 的外泄。神经酰胺是由鞘磷脂前体在鞘磷脂酶同功酶家族 (SMases) 作用下产生的, 鞘磷脂酶分布于细胞内不同位点, 酸性鞘磷脂酶 (aSMase) 存在于溶酶体或经过转运储存在细胞外间隙。溶酶体损伤后, 溶酶体中的酸性鞘磷脂酶外泄, 与鞘磷脂前体作用, 产生神经酰胺。Kim 等^[25]研究发现神经酰胺可以通过激活抑癌基因 P53 (P53 是 Bax 的正调节因子, Bcl-2 的负调节因子) 来诱导凋亡。P53 被激活后, 发挥转录调节作用, 抑制 Bcl-2 表达, 启动 Bax 等 P53 下游基因表达; 而 Bcl-2 失活或 Bax 的激活均可使线粒体膜通透性增加, 导致线粒体内 Ca^{2+} 的释放, 进而通过线粒体介导细胞内钙信号的产生。此外, 用神经酰胺处理 HeLa 细胞后发现: 内质网释放 Ca^{2+} , 而后线粒体内 Ca^{2+} 超载, 线粒体肿胀、结构裂解^[26], 说明神经酰胺也可作用于内质网, 诱导内质网中 Ca^{2+} 释放, 导致细胞内钙信号的产生。

1.5 细胞骨架损伤与钙信号

真核细胞的空间结构由细胞骨架维持, 微管、微丝以及中间丝这三种类型的细胞骨架在结构上相

互连接, 彼此协同发挥作用。近年对细胞凋亡信号转导的研究发现: 三种细胞骨架在细胞凋亡过程中变化非常活跃, 其调节细胞内钙离子浓度的作用已受到广泛关注。有研究显示, 细胞骨架是某些光敏剂介导的光动力损伤的重要靶点^[27]。

细胞骨架的光动力损伤可通过 Bcl-2 家族介导细胞内钙信号的产生。在无信号刺激时, Bcl-2 家族的大部分抗凋亡蛋白一般作为细胞器膜的整合蛋白被隔离起来, 而促凋亡蛋白则以非活性的形式定位于细胞质中或细胞骨架上。当细胞受到光动力作用刺激后, 定位于细胞骨架上的促凋亡蛋白被光动力作用产生的 ROS 直接激活, 或者通过某些蛋白酶被间接激活, Bax 表达上调^[10], 并从细胞质移位到细胞器的膜结构上, 如线粒体、内质网等, 与膜上和膜内的抗凋亡蛋白相互作用, 使抗凋亡蛋白丧失对细胞凋亡的抑制活性, 引起细胞器膜的通透性增加, 从而导致 Ca^{2+} 从钙库中释放出来, 产生钙信号。

此外, Haldar 等^[28]的研究表明: 当具有高有丝分裂指数的肿瘤细胞的微管结构失去稳定性时, 引起 Bcl-2 磷酸化, 导致 Bcl-2 与 Bax 结合能力下降。因此, 在光动力作用过程中, 细胞骨架受到光敏损伤后, 细胞骨架失去稳定性, 引起 Bcl-2 磷酸化; Bcl-2 的磷酸化抑制其抗凋亡活性, 同时并释放 Bax 的促凋亡活性, 使线粒体、内质网等通透性增加, 引起其内部促凋亡因子和 Ca^{2+} 的释放, 胞浆中 Ca^{2+} 浓度升高, 导致细胞内钙信号的产生。但目前关于细胞骨架在光动力疗法诱导肿瘤细胞凋亡过程中的作用研究较少, 尚缺乏这方面的直接证据。

2 钙信号的作用

光动力作用后, 不同的细胞原发损伤可通过多种途径诱发细胞内钙信号产生, 而后钙信号又通过多种病理过程引起肿瘤细胞凋亡。钙信号介导肿瘤细胞凋亡的病理损害作用主要有:

(1) 促使细胞能量耗竭: 光动力作用后, 细胞内高浓度的 Ca^{2+} 主要通过两种方式促使细胞能量耗竭: 一是抑制细胞内 ATP 合成, 如 Ca^{2+} 与线粒体膜有效结合, 阻断线粒体电子转移, 抑制 ATP 产生; 二是加速 ATP 消耗, 如胞浆 Ca^{2+} 浓度升高可增加膜上 Ca^{2+} -ATP 酶的活性, 加速 ATP 耗竭。细胞内 ATP 的减少, 使 ATP 依赖性细胞活动受到抑制, 最终导致细胞因能源耗竭而凋亡。

(2) 增加自由基生成: 细胞质内 Ca^{2+} 浓度升高可激

活磷脂酶(尤其是PLA₂),导致膜磷脂降解,花生四烯酸堆积^[29],随后通过环氧化酶和脂氧化酶的氧化途径产生大量自由基;细胞内Ca²⁺浓度升高能使黄嘌呤脱氢酶转化成黄嘌呤氧化酶,进而氧化黄嘌呤及次黄嘌呤形成尿酸,同时伴随O₂形成;细胞内Ca²⁺浓度升高刺激一氧化氮合酶生成,产生大量一氧化氮(NO),它与O₂结合可生成过氧亚硝基(ONOO⁻),后者可直接损伤靶细胞,或通过分解为具有很大细胞毒性的·OH和NO₂自由基对靶细胞产生损伤作用^[30];细胞内Ca²⁺浓度的升高,导致线粒体跨膜电位(Δψ_m)的耗散,而一旦Δψ_m耗散,线粒体呼吸链解偶联,进一步产生大量ROS。后者可直接损伤大分子或通过链式反应使自由基从一个分子传递到另一个分子,导致对细胞结构的广泛破坏而引起细胞死亡。

(3)损伤细胞功能:细胞质中游离Ca²⁺可与细胞膜内侧结合,激活K⁺通道,直接影响细胞膜特异性通透性;胞浆内Ca²⁺浓度的升高导致线粒体钙超载,引起线粒体膜去极化,并导致线粒体内形成磷酸钙沉淀,从而更加严重地损伤线粒体功能;过量的Ca²⁺激活内质网的磷脂酶,引起内质网膜的降解;Ca²⁺可以激活蛋白酶(如calpain),蛋白酶又进一步激活或修饰细胞骨架蛋白和某些蛋白激酶,导致细胞骨架的降解。钙信号引起的细胞器功能损伤,导致细胞功能紊乱,加重细胞毒作用,诱发细胞凋亡。

(4)介导或促进DNA损伤:胞浆中Ca²⁺浓度的升高能激活细胞核上的ATP/钙调素-依赖性Ca²⁺摄取系统,使核内Ca²⁺浓度升高,并导致核酸内切酶活化和DNA断裂,如细胞核内Ca²⁺浓度的升高可通过激活Ca²⁺/Mg²⁺依赖性核酸内切酶,导致核小体间DNA(180~200 bp)断裂。尽管负责高分子量DNA大片段断裂(50~300 kb出现于核小体间DNA断裂之前)的核酸酶似乎不依赖于Ca²⁺,但Ca²⁺浓度升高可能通过某些机制(如组蛋白1重新分布和拓扑异构酶II活化)而影响染色体结构,使之出现解折叠、扭转张力减低和超螺旋构象改变,而使DNA易于被核酸酶降解。此外,主要定位于细胞核外的核酸酶DNase I也具有Ca²⁺依赖性,活化后能从细胞质进入细胞核,降解DNA条带。

3 小结

以上的研究表明,光动力作用可通过损伤线粒

体、内质网、细胞膜、溶酶体、细胞骨架诱导细胞内产生钙信号,从而诱导肿瘤细胞凋亡。目前,光动力疗法对肿瘤细胞的杀伤效率还不理想,治疗后还会发现残存的肿瘤细胞,其可能原因之一是:细胞内Ca²⁺浓度的升高激活了细胞内的多种酶系统,既能诱导细胞凋亡,也能同时激活细胞内的保护机制,导致一些肿瘤细胞可能在光动力损伤后得到及时修复,从而影响了光动力疗法的损伤效果,但目前对钙信号所激活的细胞自身保护机制了解不多。相信,随着对光动力疗法中钙信号转导机制的深入研究和阐明,将来可以通过抑制Ca²⁺激活的细胞保护机制来提高PDT的杀伤效率,使光动力疗法在肿瘤治疗中发挥更大作用。

参考文献(References)

- [1] Theodossiou TA et al. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, **38**: 1946
- [2] Kessel D et al. *J Photochem Photobiol B*, 1995, **28**: 13
- [3] Kessel D et al. *J Photochem Photobiol B*, 1998, **42**: 89
- [4] Grebenová D et al. *J Photochem Photobiol B*, 2003, **69**: 71
- [5] Thong PSP et al. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B*, 2005, **231**: 315
- [6] Peng Q et al. *Ultrastruct Pathol*, 1996, **20**: 109
- [7] Lu Z et al. *Free Radic Biol Med*, 2006, **41**: 1590
- [8] 曾娅莉等. *国际检验医学杂志*, 2006, **27**: 543
- [9] Ding WX et al. *Hepatology*, 2000, **32**: 547
- [10] 周彦娇等. *中国运动医学杂志*, 2005, **24**: 746
- [11] Xue LY et al. *Oncogene*, 2001, **20**: 3420
- [12] Klein SD et al. *Arch Biochem Biophys*, 1997, **348**: 313
- [13] Granville DJ et al. *Cell Calcium*, 2001, **30**: 343
- [14] Patricia SPT et al. *J Photochem Photobiol B*, 2006, **82**: 1
- [15] Ermak G et al. *Mol Immunol*, 2002, **38**: 713
- [16] 杨福愉等. *生物膜*, 北京: 科学出版社, 2005, 314
- [17] Distelhorst CW et al. *Cell Calcium*, 1996, **19**: 473
- [18] He H et al. *J Cell Biol*, 1997, **138**: 1219
- [19] Chen R et al. *J Cell Biol*, 2004, **166**: 193
- [20] Agarwal ML et al. *Cancer Res*, 1993, **53**: 5897
- [21] Tan KH et al. *Exp Cell Res*, 2003, **284**: 283
- [22] Zhuang S et al. *Exp Cell Res*, 1999, **250**: 203
- [23] Oshimi Y et al. *J Immunol*, 1995, **154**: 599
- [24] Stoka V et al. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 3149
- [25] Kim SS et al. *Oncogene*, 2002, **21**: 2020
- [26] Rizzuto R et al. *Oncogene*, 2003, **22**: 8619
- [27] Villanueva A et al. *Anticancer Drug Des*, 1996, **11**: 89
- [28] Haldar S et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 4507
- [29] Hendrickx N et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **337**: 928
- [30] 胡野等. *细胞凋亡的分子医学*, 北京: 军事医学科学出版社, 2002, 144

Generation and Regulation Mechanism of Calcium Signal in Photodynamic Therapy

Yong Song, Dan Sun, Su-Juan Zhang*, Xin-Liang Zheng

(*Institute of Photonics & Photon-Technology, Northwest University, Xi'an 710069, China*)

Abstract Photodynamic therapy (PDT) is a novel and promising treatment for cancer. Based on injection of a photosensitizer, followed by exposing the cancer to high dosage of light at an appropriate wavelength, then photosensitizer accumulated in cancer initiates photodynamic reaction to destroy the cancer. Subcellular distribution of different photosensitizers is different, any organelle can be the target of photosensitizer, such as mitochondria, endoplasmic reticulum, plasma membrane, lysosome, cytoskeleton and so on. Organelles accumulated photosensitizers would be firstly destroyed when illumination. As an important signal molecule, calcium signal is involved in the cellular signal transduction procedure and plays an important role in PDT-induced apoptosis. In this study, the generation mechanism of calcium signal was explored from the damnifications of subcellular, and then the regulation mechanism of calcium signal in apoptosis induced by PDT was elucidated concisely.

Key words calcium signal; photodynamic therapy; photosensitizer; apoptosis

Received: September 13, 2007 Accepted: November 9, 2007

This work was supported by the Special Scientific Research of Shanxi Educational Committee (No.07JK409 and No.05JK308)

*Corresponding author. Tel: 86-29-88303281, Fax: 86-29-88303336, E-mail: sujuan_zhang@yahoo.com.cn