

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.11.1259

• 综述 •

华卟啉钠的抗肿瘤作用研究进展

朱冰¹, 李善心¹, 张宏², 张黎^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院药学部, 上海 200433

2. 解放军 77626 部队医院药房, 拉萨 851400

[摘要] 光动力疗法(PDT)是肿瘤治疗的新策略,其关键因素包括光敏剂和匹配的光源。作为新一代高纯度光敏剂,华卟啉钠(DVDMS)具有活性成分明确、含量高、有效剂量低、治疗后避光时间短等特点,安全性也较好。随着其声敏性的发现,DVDMS介导的声动力治疗进一步拓展了其研究和应用范围。研究表明DVDMS有望用于抗肿瘤、抗菌、治疗银屑病、开发治疗诊断试剂等,具有较好的开发和应用前景。本文将对华卟啉钠的抗肿瘤活性及其机制的研究进展进行综述。

[关键词] 华卟啉钠;肿瘤;光动力疗法;声动力疗法

[中图分类号] R 730.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)11-1259-06

Advance on anti-tumor activities of sinoporphyrin sodium

ZHU Bing¹, LI Shan-xin¹, ZHANG Hong², ZHANG Li^{1*}

1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Pharmacy, No. 77626 Hospital of PLA, Lhasa 851400, Tibet Autonomous Region, China

[Abstract] Photodynamic therapy (PDT) is a new oncotherapy method. Photosensitizer and matched-light are the key elements of PDT. As a next generation photosensitizers of high purity, sinoporphyrin sodium (DVDMS) has the characteristics of clear structure and high content, low effective dose, short time avoiding light after treatment and good safety. Due to the discovery of ultrasonic sensitivity of DVDMS, great progresses have been made on the research and application of DVDMS-mediated sonodynamic therapy. Research suggests that DVDMS has potentials to be used for anti-tumor, anti-bacterial, treatment of psoriasis, development of therapeutic diagnostic reagents and so on. This review sums up the anti-tumor activities and mechanisms of DVDMS.

[Key words] sinoporphyrin sodium; neoplasms; photodynamic therapy; sonodynamic therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(11): 1259-1264]

肿瘤传统疗法主要包括手术、放射治疗和化学治疗,与其相比,光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)具有微创性、安全性、良好的靶向性、对多种肿瘤有效以及可重复治疗等特点,已成为肿瘤治疗的一种新策略^[1]。作为PDT的关键因素,光敏剂(photosensitizer)的研发一直是PDT的研究热点。自1996年美国FDA批准Photofrin(加拿大AXCAN公司生产)作为第1个抗癌光敏剂以来,陆续有同类仿制品如俄罗斯的Photogem、德国的Photosan等上市,这些药物介导的PDT在临床肿瘤治疗中取得了良好

的效果。其中Photofrin因其具有安全有效、毒副作用小、可协同、可重复等优点脱颖而出,在食管癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌等数10类肿瘤包括数万例患者的治疗中取得较好的疗效,为中晚期肿瘤患者特别是无法或拒绝采用传统疗法的患者提供了一种可行的治疗手段。但上述光敏剂存在诸多不足:由多种卟啉类衍生物组成,有效成分不明确,无可控的质量标准;在皮肤中存留时间长达数周,易导致皮疹、水泡等皮肤光毒性作用,用药后1个月甚至更长的时间内患者需避免阳光直接照射等^[2]。此外,Photofrin价格昂贵,我

[收稿日期] 2018-06-23 [接受日期] 2018-09-05

[作者简介] 朱冰, 硕士生. E-mail: zhubing@smmu.edu.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162336, E-mail: chyyyckzl@163.com

国临床至今尚未应用;我国首创的血卟啉注射液于2006年在国内上市,但其临床应用效果远不如 Photofrin,而且同样具有皮肤光毒性作用大、有效成分不明等缺点,目前已处于停产状态。因此,开发新型高效低毒、具有我国自主知识产权的光敏剂具有重大意义。

方起程团队对 Photofrin 进行了系统研究,从20多个卟啉类衍生物中筛选得到光敏活性较强的3个卟啉二聚体盐异构体,并最终选择了产率较高、较易纯化、水溶性较大的华卟啉钠(sinoporphyrin sodium, DVDMS; 结构式见图1);与 Photofrin 相比, DVDMS 有效成分明确,含量高达98%,质量标准可控,有效剂量仅为 Photofrin 的1/10,治疗后避光时间预计缩短为3~7 d,相关研究成果获得国家发明专利(专利号:CN102030765B)^[2-3]。2014年 Liu 课题组报道, DVDMS 介导的声动力治疗(sonodynamic

therapy, SDT)对多种肿瘤具有抑制作用^[4-6]。在声光领域对 PDT 和 SDT 杀伤肿瘤细胞机制的研究发现,两者分别通过特有的方式产生类似的活性氧类物质(reactive oxygen species, ROS),进而通过诱导肿瘤细胞自噬、凋亡和坏死等途径发挥抗肿瘤作用。作为 DVDMS 介导的 PDT (DVDMS-PDT) 的补充, DVDMS 介导的 SDT (DVDMS-SDT) 进一步拓展了其研究和应用范围。近年来,关于 DVDMS 的研究和报道越来越多,主要集中在抗肿瘤作用方面,另外部分研究表明 DVDMS 对银屑病^[7-8]、耐药菌^[9]等的治疗也具有较好的效果;安全性研究也表明, DVDMS 在比格犬和 SD 大鼠体内具有良好的安全性^[10-11]。目前 DVDMS 已获取化学药品注册分类1.1类新药临床研究批件,进入 I 期临床试验阶段。本文将对 DVDMS 的抗肿瘤作用及其机制的研究进展进行综述。

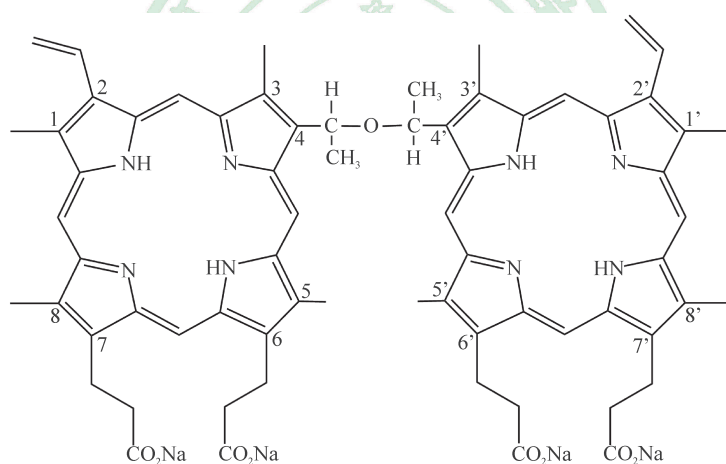


图1 DVDMS 化学结构式

Fig 1 Chemical structural formula of sinoporphyrin sodium (DVDMS)

1 DVDMS-PDT

PDT 治疗肿瘤主要有以下3种机制:(1)通过产生的 ROS 直接杀死肿瘤细胞;(2)通过作用于肿瘤组织的血管造成血液凝滞、血管闭合,减少肿瘤营养物质的供应,从而导致肿瘤坏死;(3)激活自身免疫系统,通过免疫细胞杀伤肿瘤细胞。研究表明, DVDMS-PDT 对乳腺癌、食管癌、肝癌等多种肿瘤细胞和移植瘤均显示出良好的抗肿瘤效果。

Shi 等^[12]通过克隆形成、MTT 细胞毒性和异种移植瘤实验对 DVDMS-PDT 的体外和体内抗

肿瘤作用进行了临床前研究,结果显示 DVDMS-PDT (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 30 mW/cm^2 , 180 s) 对乳腺癌 MCF-7、肝癌 HepG2、肾癌 Ketr3 和肺癌 H460 细胞的克隆形成抑制效果良好,抑制率均高于 85.5%; MTT 实验对 11 种人类肿瘤细胞进行了测试, DVDMS-PDT 组的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})为 0.1~1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 阳性药 Photofrin-PDT 组的 IC_{50} 为 0.3~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 同样条件下 DVDMS 的效果强于 Photofrin; 异种移植瘤实验采用人食管癌 CaEs-17 细胞和肝癌 HepG2 细胞,同样实验条件下 DVDMS-PDT (2 mg/kg) 的肿瘤抑制率高达

90%，肿瘤抑制效果与 Photofrin-PDT (20 mg/kg) 相当。与 Photofrin 相比，DVDMS 在抗肿瘤方面具有剂量优势。

有研究小组就 DVDMS-PDT 对小鼠乳腺癌细胞 4T1、人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的抗肿瘤作用进行了详细研究。Wang 等^[13]和胡建敏^[14]通过体内实验研究了 DVDMS-PDT 对高转移乳腺癌细胞 4T1 的增殖和转移抑制作用，结果显示，DVDMS-PDT 具有较强的光毒性，扫描电镜和共聚焦显微镜观察可见 DVDMS-PDT 处理后 4T1 细胞发生萎缩、表面微绒毛变形和 F-肌动蛋白 (F-actin) 微丝紊乱；与对照组和阳性药物 Photofrin 组相比，DVDMS-PDT 抑制了 4T1 细胞的增殖和转移，并延长了荷瘤小鼠的生存期；但加入 ROS 清除剂 *N*-乙酰半胱氨酸后，DVDMS-PDT 对 4T1 细胞的光毒性被明显抑制。Wu 等^[15]研究显示，DVDMS-PDT 可通过产生 ROS 引发人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 早期细胞凋亡反应和 F-actin 微丝解体，进而抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移。Xiong 等^[16]在上述研究的基础上进一步对 2 种 PDT 治疗策略进行比较，结果显示单次给药后短时间内多次光照较长时间多次给药后多次光照具有更好的抗肿瘤效应，这为 DVDMS-PDT 的临床应用提供了重要依据；进一步研究发现，DVDMS-PDT 可通过降低增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达、诱导凋亡、抑制肺转移和新生血管生成，有效抑制乳腺癌细胞 4T1 的增殖。

Hu 等^[17]评价了 DVDMS-PDT 对食管癌 Eca-109 细胞的抑制作用。MTT 实验结果显示，5 $\mu\text{g/mL}$ 、10 J/cm^2 条件下 DVDMS-PDT 处理组 Eca-109 细胞的活性约为 50%，其细胞光毒性强于 Photofrin-PDT 阳性药组 (80%)；机制研究结果显示，Eca-109 细胞的最大摄入量约在给药后 3 h，且 DVDMS 在细胞内多分布于线粒体中；DVDMS-PDT 可通过生成大量 ROS 引起 DNA 损伤和线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 改变，进而产生光毒性。

吕海燕^[18]对 DVDMS 进行了初步的临床前研究，结果显示，DVDMS-PDT 对结肠癌细胞 HT29 和 LOVO、胶质瘤细胞 U251、肝癌细胞 SMMC-7721 和 BEL-7402，以及胃癌细胞

MGC-803 等多种肿瘤细胞具有较好的生长抑制作用；且 DVDMS-PDT 剂量较低时主要以诱导细胞凋亡为主，高剂量时则以诱导细胞坏死为主。姜智焕等^[19]对比了 Photofrin 和 DVDMS 对肺癌细胞 H460、肝癌细胞 HepG2、胃癌细胞 BGC823 和肾癌细胞 Ketr3 细胞的生长抑制作用，Photofrin 对上述 4 种肿瘤细胞的 IC_{50} 为 $(1.359 \pm 3.277) \mu\text{g/mL}$ ，而 DVDMS 则为 $(0.207 \pm 0.584) \mu\text{g/mL}$ ，其对肿瘤细胞的杀伤效果为前者的 4~11 倍；体内研究发现，DVDMS-PDT 对小鼠肉瘤 S180、H460 细胞移植瘤具有较好的肿瘤生长抑制作用，而且激光照射部位的毒性反应弱于 Photofrin。

尽管 DVDMS-PDT 在肿瘤治疗方面表现出良好的效果，为进一步增强疗效，有研究人员开始通过构建纳米石墨烯氧化物递药系统对肿瘤进行诊断和治疗。石墨烯氧化物 (graphene oxide, GO) 是石墨烯的氧化形式，具有比表面积大、水溶性好、表面易修饰、生物相容性好等优点，而且 GO 自身具有较高的近红外吸收能力^[20]，有利于增强 DVDMS-PDT 的抗肿瘤效果。GO 的近红外线吸收能力强，载药量大，是光热疗法 (photothermal therapy, PTT) 的良好递药系统。Huang 等^[21]研究了 GO-聚乙二醇-DVDMS (GO-PEG-DVDMS) 聚合物对人肝癌细胞 HepG2 的抑制能力，结果表明 GO-PEG-DVDMS 可发挥 PDT 和 PTT 协同作用，对 HepG2 细胞具有良好的抑制效果。Yan 等^[22]制备了一种新型的 GO-PEG-DVDMS 光治疗诊断试剂，提升了 DVDMS 的荧光强度；通过研究该新型试剂对增强光学成像引导下 PDT 体内外抗肿瘤 (恶性胶质瘤细胞 U87MG 及荷瘤小鼠) 效果的影响，发现 GO-PEG-DVDMS 可通过分子内电荷转移增强 DVDMS 的荧光强度；与 DVDMS 实验组比较，GO-PEG 载体可增强组织穿透性和 EPR 效应 (enhanced permeability and retention effect)，增加 DVDMS 在肿瘤组织的累积，进而增强 PDT 的治疗效果；静脉注射 GO-PEG-DVDMS (相当于 DVDMS 2 mg/kg) 后光照 (50 J/cm^2)，体内肿瘤清除率为 100%，未见肿瘤复发、体质量下降等不良反应。此外，Yan 等^[23]还对 GO-PEG-DVDMS 的光学和光声二重成像引导下 PDT 和 PTT 协同治疗肿瘤 (肺癌细胞 PC9 及荷瘤小鼠) 作用进行了研究，结果显示，DVDMS 可增强 GO

对近红外线的吸收,提高其光声学成像和 PTT 作用;与 PDT (630 nm 光照)或 PTT (800 nm 光照)单独处理组相比,GO-PEG-DVDMS 的治疗效应提升;静脉注射 GO-PEG-DVDMS (相当于 GO-PEG 1 mg/kg、DVDMS 2 mg/kg)后光照 (50 J/cm^2),PC9 荷瘤小鼠体内肿瘤细胞清除率为 100%。结果提示纳米递药系统运载可增加细胞对 DVDMS 的摄取,增强 DVDMS-PDT 的抗肿瘤作用,与相关影像学技术结合有望开发成新型肿瘤治疗诊断一体化试剂。

上述结果表明,DVDMS-PDT 在体外和体内实验中对多种肿瘤细胞均表现出生长抑制作用,有望用于多种肿瘤的治疗,尤其是结肠癌、乳腺癌、肺癌和肝癌。其具体机制可能包括以下几个方面:在 630 nm 激发光作用下,DVDMS 产生 ROS,导致细胞形态和结构发生变化,如细胞萎缩、表面微绒毛变形、F-actin 微丝紊乱,抑制细胞的迁移;引起 DNA 损伤和线粒体膜电位改变;通过相关通路抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡、坏死和自噬,损伤肿瘤微血管并抑制新生血管生成。部分研究结果显示 DVDMS 相比 Photofrin 具有明显的剂量优势,而且 DVDMS-PDT 的毒性效应弱于 Photofrin,提示 DVDMS 有望成为一种新的抗肿瘤光敏剂。由于光的穿透能力较差,PDT 应用主要集中在人体表面浅层肿瘤治疗,肺呼吸道、胃肠道、颅内、膀胱等部位的肿瘤治疗需借助光导纤维、内镜等其他介入技术,对深部、中晚期肿瘤治疗有一定困难。

2 DVDMS-SDT

1989年,日本学者 Yumita 等^[24]首次报道利用超声激活血卟啉的抗肿瘤作用,并称之为 SDT。源于 PDT 的 SDT 具有其独特的优势,即超声方向性好、穿透性强、可聚焦于特定部位等,因而可将能量精确聚焦于深层的肿瘤组织,激发该位点的声敏剂并产生细胞毒性,以非侵入的方式抑制和杀伤深层的肿瘤组织和细胞。SDT 无需借助内镜,操作简便,对正常组织毒副作用小,有望克服目前 PDT 在深部、中晚期肿瘤治疗等应用中存在的困难。目前认为 SDT 治疗肿瘤的机制主要是通过超声作用产生的物理效应(如热效应、机械效应、空化效应)和生化效应(如 ROS、自由基等)及其

混合作用,而细胞对 SDT 的应答受细胞种类、实验条件、超声辐射量、声敏剂类型及其在细胞内的定位等的影响。研究显示,在适当频率和功率的超声激发下,细胞对 DVDMS 的摄取增强,可通过 SDT 作用产生细胞毒性^[4-6,25-26]。

DVDMS 的声敏性首次报道于 2014 年,研究者先后通过体内外实验研究了 DVDMS-SDT 对肉瘤、食管癌、白血病、结肠癌的抑制作用,结果显示 DVDMS-SDT 对多种肿瘤细胞和移植瘤显示出良好的抗肿瘤效果^[4-6,25]。Li 等^[4]采用小鼠肉瘤 S180 细胞移植模型,尾静脉注射 DVDMS 后活体成像,证明了 DVDMS 可选择性富集在肿瘤组织;超声激发 DVDMS 后产生协同作用,可抑制肿瘤的生长和转移(肌肉和胸骨侵袭)。Xiong 等^[25]研究了 DVDMS 联合多次 SDT 对肉瘤 S180 细胞的抑制作用,结果显示 DVDMS 给药后多次超声处理对肿瘤的抑制作用增强;分析其机制发现 DVDMS-SDT 可降低血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 PCNA 表达水平,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖和体内肿瘤微血管系统构建,从而引起肿瘤组织坏死。

Wang 等^[6]研究表明,DVDMS 被食管癌 Eca-109 细胞摄入后主要分布在线粒体内,被超声激发后产生大量的 ROS,导致细胞色素 C 的释放和凋亡蛋白激活,引发线粒体依赖的凋亡反应,扫描电镜下可见 DVDMS-SDT 处理后细胞发生相对严重的损伤。Wang 等^[26]还评价了 DVDMS-SDT 联合微泡造影剂 SonoVue 对结肠癌 CT26 细胞的抗肿瘤效应,结果显示 SDT-SonoVue 可增强细胞膜的通透性,促进细胞摄取 DVDMS,增强 DVDMS-SDT 的抗肿瘤效应。Hu 等^[5]以白血病细胞 K562 和 U937,以及 ICR 小鼠的外周血单核细胞与脾淋巴细胞为模型,研究发现与正常细胞和组织比较 DVDMS 可被肿瘤细胞快速摄取,并选择性在肿瘤组织累积;在合适的条件下,DVDMS 可增强超声对细胞的损伤作用。

上述研究表明,DVDMS 可选择性富集于肿瘤组织中,经超声处理后在靶向部位产生大量 ROS,进而产生剂量依赖性细胞毒性,抑制肿瘤细胞的增殖和转移;联用微泡造影剂或对靶向部位进行多次超声处理可增强 DVDMS 的利用率和抗肿瘤作用;DVDMS-SDT 对正常细胞毒性很

小。DVDMS 有望作为新的声敏剂用于肿瘤细胞的 SDT。

3 DVDMS 的其他研究

除了 DVDMS 介导的 PDT 和 SDT, 还有研究人员对 DVDMS 介导的 PDT+SDT、放射治疗增敏抗肿瘤作用进行了研究。

Liu 等^[27]初步评价了 DVDMS 联合 SDT 和 PDT 的抗肿瘤效果, 乳腺癌细胞 4T1、MDA-MB-231、MCF-7 体外细胞毒性实验结果显示, SPDT (DVDMS+超声+激光) 或 PSDT (DVDMS+激光+超声) 组对 3 种细胞的生长和迁移抑制作用均优于 SDT 和 PDT 组; 4T1 荷瘤小鼠体内实验结果显示, SPDT 或 PSDT 可增强 DVDMS 的肿瘤生长抑制和肺转移抑制作用; 初步机制研究表明, SPDT 或 PSDT 可增加 ROS 的生成, 而超声可产生空化作用, 增加细胞膜的通透性, 有助于增强 DVDMS 的治疗效果。SPDT 或 PSDT 可以产生协同抗肿瘤作用, 增加 DVDMS 的利用率并增强其抗肿瘤作用, 值得深入研究。

李晖和谢树森^[28]研究提出, X 射线敏感的荧光药物被 X 射线激发后产生适合波长的荧光, 可取代 PDT 治疗中的激光来激发光敏剂, 从而产生治疗作用。X 射线在人体组织中穿透性好, 其对人体组织的作用和影响已十分清楚, 该设想有望克服 PDT 技术中激光穿透能力有限的缺点, 可用于原发性癌和已向深部浸润或远端转移的肿瘤的治疗。与之类似, 李晓龙^[29]初步探究了 DVDMS 对 H22 肝癌移植瘤小鼠的放射治疗增敏作用, 荷瘤小鼠尾静脉注射 DVDMS 后避光并进行放射治疗; 结果显示 DVDMS 联合放射治疗组小鼠的肿瘤体积和质量均低于其他组, 生存期明显延长, 生存状态、活动度较好。在避光情况下单独研究 DVDMS 的放射治疗增敏作用为 DVDMS 的研究提供了新思路, 有必要对 DVDMS+PDT/SDT+放射治疗等方案的抗肿瘤效果进行探究。

4 小 结

DVDMS 为我国具有自主知识产权的新一代高纯度光敏剂, 在一定程度上克服了现在临床应用的光敏剂成分复杂、无可控质量标准、避光时间长等不足, 其具有纯度高、质量可控、水溶性好、

暗毒性低而光毒性强、易产业化等优势。上述诸多研究表明, DVDMS-PDT 和 DVDMS-SDT 对多种肿瘤具有抑制作用, 且安全性良好; 而 SDT 和 PDT 联合使用将进一步降低其毒副作用, 扩展其应用范围和适应证。目前关于 PDT 和 SDT 机制的研究尚不明确; SDT 虽然在无创、安全性等方面具有特殊的优势, 但对其疗效的干扰因素要多于 PDT, 很难保证临床应用中取得相对一致的疗效, 因而在 SDT 临床应用前需反复试验, 探索超声和生物组织作用的最佳声学参数。随着研究的深入, DVDMS 有望开发成高效低毒的肿瘤治疗、诊断试剂, 造福广大肿瘤患者。

[参 考 文 献]

- [1] AGOSTINIS P, BERG K, CENGEL K A, FOSTER T H, GIROTTI A W, GOLLNICK S O, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 250-281.
- [2] 方起程. 癌症光动力治疗和新抗癌光敏剂华卟啉钠[J]. 中国新药杂志, 2014, 23: 1540-1545.
- [3] 方起程, 杨栋. 以醚键结合的卟啉二聚体盐及其制造方法: CN102030765B[P]. 2012-08-29.
- [4] LI C F, ZHANG K, WANG P, HU J M, LIU Q H, WANG X B. Sonodynamic antitumor effect of a novel sonosensitizer on S180 solid tumor[J]. Biopharm Drug Dispos, 2014, 35: 50-59.
- [5] HU J, WANG X, ZHANG K, WANG P, SU X, LI Y, et al. Sinoporphyrin sodium: a novel sensitizer in sonodynamic therapy[J]. Anticancer Drugs, 2014, 25: 174-182.
- [6] WANG X, WANG H, ZHANG S, WANG P, ZHANG K, LIU Q. Sinoporphyrin sodium, a novel sensitizer, triggers mitochondrial-dependent apoptosis in ECA-109 cells via production of reactive oxygen species[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 3077-3090.
- [7] 刘汉清, 张晶旋, 魏金峰, 靳洪涛, 王爱平. 华卟啉钠光动力疗法对细胞异常增殖影响的体内、外实验研究[J]. 中国皮肤性病杂志, 2016, 30: 20-24.
- [8] 刘汉清, 姜智焕, 吴文涛, 魏金峰, 靳洪涛, 王爱平. 华卟啉钠的光漂白性质研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2016, 28: 81-90.
- [9] MAI B, WANG X, LIU Q, LEUNG A W, WANG X, XU C, et al. The antibacterial effect of sinoporphyrin sodium photodynamic therapy on *Staphylococcus aureus* planktonic and biofilm cultures[J]. Lasers Surg Med, 2016, 48: 400-408.
- [10] LIN N, LI C, WANG Z, ZHANG J, YE X, GAO W, et al. A safety study of a novel photosensitizer, sinoporphyrin sodium, for photodynamic therapy in Beagle dogs[J]. Photochem Photobiol Sci, 2015, 14: 815-832.

- [11] SHI R, LIN X, ZHANG J, JIN H, WANG A, WEI J. Safety evaluation of repeated intravenous infusion of sinoporphyrin with and without PDT in rats[J]. Photochem Photobiol Sci, 2016, 15: 1366-1376.
- [12] SHI R, LI C, JIANG Z, LI W, WANG A, WEI J. Preclinical study of antineoplastic sinoporphyrin sodium-PDT via *in vitro* and *in vivo* models[J/OL]. Molecules, 2017, 22: 112. doi: 10.3390/molecules22010112.
- [13] WANG X, HU J, WANG P, ZHANG S, LIU Y, XIONG W, et al. Analysis of the *in vivo* and *in vitro* effects of photodynamic therapy on breast cancer by using a sensitizer, sinoporphyrin sodium[J]. Theranostics, 2015, 5: 772-786.
- [14] 胡建敏. 新型光敏剂华卟啉钠介导的光动力疗法对小鼠乳腺癌抗肿瘤效应研究[D]. 西安:陕西师范大学, 2015.
- [15] WU L, WANG X, LIU Q, WINGNANG LEUNG A, WANG P, XU C. Sinoporphyrin sodium mediated photodynamic therapy inhibits the migration associated with collapse of F-actin filaments cytoskeleton in MDA-MB-231 cells[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2016, 13: 58-65.
- [16] XIONG W, WANG X, HU J, LIU Y, LIU Q, WANG P. Comparative study of two kinds of repeated photodynamic therapy strategies in breast cancer by using a sensitizer, sinoporphyrin sodium[J]. J Photochem Photobiol B, 2016, 160: 299-305.
- [17] HU J, WANG X, LIU Q, ZHANG K, XIONG W, XU C, et al. Antitumor effect of sinoporphyrin sodium-mediated photodynamic therapy on human esophageal cancer Eca-109 cells[J]. Photochem Photobiol, 2014, 90: 1404-1412.
- [18] 吕海燕. 新型光敏剂以醚键结合的卟啉二聚体盐(DVDMS-2)的初步临床前研究[D]. 厦门:厦门大学, 2012.
- [19] 姜智换,史蕤,李超,王爱平. 华卟啉钠介导的光动力疗法在体外和体内对肿瘤生长的抑制作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2013, 25: 163-167.
- [20] CHUNG C, KIM Y K, SHIN D, RYOO S R, HONG B H, MIN D H. Biomedical applications of graphene and graphene oxide[J]. Acc Chem Res, 2013, 46: 2211-2224.
- [21] HUANG C, CHU C C, ZHANG J, GAO H Y, LIU G. First Sino-German Symposium on "Singlet molecular oxygen and photodynamic effects": antitumor effect of sinoporphyrin sodium loaded graphene oxide on human liver cancer HepG2 cells[J]. Photon Lasers Med, 2015, 4: 365-368.
- [22] YAN X, NIU G, LIN J, JIN A J, HU H, TANG Y, et al. Enhanced fluorescence imaging guided photodynamic therapy of sinoporphyrin sodium loaded graphene oxide[J]. Biomaterials, 2015, 42: 94-102.
- [23] YAN X, HU H, LIN J, JIN A J, NIU G, ZHANG S, et al. Optical and photoacoustic dual-modality imaging guided synergistic photodynamic/photothermal therapies[J]. Nanoscale, 2015, 7: 2520-2526.
- [24] YUMITA N, NISHIGAKI R, UMEMURA K, UMEMURA S. Hematoporphyrin as a sensitizer of cell-damaging effect of ultrasound[J]. Jpn J Cancer Res, 1989, 80: 219-222.
- [25] XIONG W, WANG P, HU J, JIA Y, WU L, CHEN X, et al. A new sensitizer DVDMS combined with multiple focused ultrasound treatments: an effective antitumor strategy[J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 17485. doi: 10.1038/srep17485.
- [26] WANG H, WANG P, LI L, ZHANG K, WANG X, LIU Q. Microbubbles enhance the antitumor effects of sinoporphyrin sodium mediated sonodynamic therapy both *in vitro* and *in vivo*[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11: 1401-1409.
- [27] LIU Y, WANG P, LIU Q, WANG X. Sinoporphyrin sodium triggered sono-photodynamic effects on breast cancer both *in vitro* and *in vivo*[J]. Ultrason Sonochem, 2016, 31: 437-448.
- [28] 李晖,谢树森. 采用 X 射线间接激励光敏剂的光动力学疗法新设想[J]. 中国激光医学杂志, 1997, 6: 63-65.
- [29] 李晓龙. 初步探究华卟啉钠的放疗增敏作用[D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.

[本文编辑] 曾奇峰