光动力疗法在肿瘤治疗中的研究进展

彭 雨,郑 江,胡志豪,张毓雯,温丽娟
(赣南医科大学药学院,江西 赣州 341000)

摘 要:肿瘤已成为威胁人类健康的重大疾病,手术切除、药物化疗、放射治疗、免疫治疗等手段均存在明显局限性,寻找高效、经济、安全的治疗方法具有重要意义。光动力疗法(Photodynamic therapy,PDT)作为一种新型非侵袭性局部治疗技术,以光、氧和光敏剂(Photosensitizer,PS)为核心要素,凭借疗效显著、毒副作用小等优势,为肿瘤治疗提供了新方向。本文综述了PDT中核心要素光敏剂的三代发展历程及各代特性,阐述了Ⅰ型和Ⅱ型光动力反应机制以及PDT通过直接杀伤肿瘤细胞、破坏肿瘤血管、激活机体抗肿瘤免疫应答实现肿瘤清除的作用机制。同时,总结了纳米技术、脂质体与脂蛋白递送系统、电穿孔联合应用等策略在突破PDT临床应用局限中的研究进展。最后,结合当前研究现状,展望了PDT未来的发展方向,认为随着光敏剂制备工艺优化、智能递送系统研发及多模态联合治疗方案完善,PDT有望在肿瘤综合治疗中发挥更重要作用,为攻克恶性肿瘤提供新的解决方案。

关键词:光动力疗法;肿瘤治疗;光敏剂
中图分类号:R730.5 **文献标志码:**A **文章编号:**2097-7174(2026)10-0953-07
DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.10.010

Research progress of photodynamic therapy in tumor treatment

PENG Yu, ZHENG Jiang, HU Zhihao, ZHANG Yuwen, WEN Lijuan
(School of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Cancer has become a major disease threatening human health. Traditional surgical methods, chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy all have obvious limitations. It is of great significance to explore efficient, economical, and safe treatment methods. As a new non-invasive local treatment technology, photodynamic therapy (PDT) focuses on light, oxygen, and photosensitizers (PS). With its significant efficacy and low toxic side effects, it provides a new direction for tumor treatment. This article systematically reviews the three generations of development of photosensitizers in PDT and their characteristics, elaborates on the mechanisms of type Ⅰ and type Ⅱ photodynamic reactions, and explains the mechanism of PDT in eliminating tumors by directly killing tumor cells, destroying tumor blood vessels, and activating the body's anti-tumor immune response. At the same time, it summarizes the research progress of strategies such as nanotechnology, liposome and lipoprotein delivery systems, and the combined application of electroporation in breaking through the limitations of PDT clinical application. Based on the current research status, the future development directions of PDT are prospected. Believing that with the optimization of photosensitizer preparation processes, the development of intelligent delivery systems, and the improvement of multimodal combined treatment plans, PDT is expected to play a more important role in comprehensive tumor treatment and provide new solutions for conquering malignant tumors.

Key words: Photodynamic therapy; Tumor treatment; Photosensitizer

肿瘤因其高发病率和死亡率以及较低的生存率,已成为威胁人类健康的重要疾病之一。目前,针对肿瘤的临床治疗手段主要包括手术切除、药物化疗、放射治疗、免疫治疗等。然而,这些传统的治疗方式各有其局限性:手术切除虽然有效,但风险较高,对身体造成较大创伤,并可能引发多种并发症;

基金项目:国家自然科学基金项目(82460613);江西省自然科学基金项目(20232BAB206177)
通信作者:温丽娟,女,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:药物分子靶向治疗研究、血脑屏障功能调控的脑部疾病治疗研究。E-mail:nklijuanwen@163.com

药物化疗虽然能够抑制肿瘤细胞的生长，但其选择性较差，在杀死肿瘤细胞的同时也会对正常细胞造成损害，从而影响机体免疫系统并可能导致耐药性问题；放射治疗的风险相对较低，但存在较大的个体差异和明显的不良反应；免疫治疗则具备较强的特异性和相对较低的不良反应，但费用较高、靶向性不足，且可能带来胃肠道的不良反应[1-3]。因此，寻找高效、经济、安全的肿瘤治疗方法很有必要。

近年来，光动力疗法（Photodynamic therapy，PDT）作为一种新型的非侵袭性局部治疗手段，疗效显著、毒副作用小，为肿瘤治疗提供有力的新方向[4-6]。光、氧和光敏剂（Photosensitizer，PS）是PDT的3个关键元素，其中PS被认为是最重要的元素。PS是指能够吸收特定波长的光，进而引发光化学或光物理反应的物质。理想的PS应具备高化学纯度、良好的室温稳定性、高效的光化学反应性、高选择性、低成本和易于获取等特性。研究表明，肿瘤细胞能够选择性摄取PS，从而使得PDT能更好地清除肿瘤病灶，提高癌症患者的中位生存期，安全性更佳。此外，PDT作为一种非侵入性的治疗方法，适用于高龄或合并其他疾病的患者[7-9]。

1 光敏剂（PS）概述

1.1 第一代光敏剂（PS） 第一代光敏剂(PS)的分子主要由自然存在的卟啉类化合物组成，包括血卟啉、癌卟啉和二血卟啉酯等。这些化合物在约400 nm波长处具有较强的紫外线吸收能力，但在较长波长的光照下，它们的激发吸收有限[10-12]。水溶性血卟啉衍生物（Hematoporphyrin derivative，HpD）是第一代PS的一种，其成分由血卟啉的单体、二聚体和低聚体组合而成[13-14]。HpD生成单线态氧的效率较低，需要长时间光刺激才能达到有效治疗效果，同时其化学纯度较差。由于HpD在相对较短的波长（630 nm）处有最大吸收能力，导致其组织穿透能力不足。此外，光动力治疗后，PS的长半衰期导致其在皮肤中积累，进而使得皮肤在数周内对光过敏。因此，第一代PS的种种不足之处迫使研究人员着手寻找新型化合物，并推动第二代PS的开发[15-16]。

1.2 第二代光敏剂（PS） 20世纪80年代，研究人员开始关注下一代PS的开发。当时提出数百种具有潜在光敏性的化合物，但只有少数被纳入临床试验。官方批准用于抗癌PDT的物质则更稀少。目前，第二代PS主要包括血卟啉衍生物及合成光敏剂，如5-氨基乙酰丙酸（5-Aminolevulinic acid，5-ALA）、苯并卟啉衍生物、Texaphyrins、硫嘌呤衍生物、氯以及细菌氯素类似物和酞菁等[17-18]。5-ALA作为原卟啉的前体，只有在转化为原卟啉后才能发挥活性，因此其本身或其酯类能够在多个临床应用中以局部或口服的方式使用[19]。相比于第一代PS，第二代PS展现出更高的化学纯度和单线态氧生成率，且在650～800 nm波长范围内具有最佳吸收能力，因而能更有效穿透深层组织。此外，第二代PS通过分子结构优化与靶向修饰，对癌变组织展现出更为精准的识别与富集能力，其在肿瘤/正常组织浓度比例显著提升。同时，这类光敏剂在体内代谢途径明确，可通过肝脏或肾脏等途径迅速清除，有效缩短了皮肤光毒性反应的持续时间，在临床应用中诸如皮肤光毒性反应、光敏性皮炎等不良反应的发生率与严重程度均大幅降低，为光动力疗法的安全化、高效化临床应用提供了更可靠的物质基础。然而，第二代PS主要缺陷是其水溶性较差，这显著限制其静脉给药的可行性，迫使研究人员不断探索新的给药方式。

1.3 第三代光敏剂（PS） 第三代PS的开发旨在合成对肿瘤组织具有更强亲和力的物质，以减少对周围正常组织的损害。这种PS的特点是通过与修饰剂（如纳米颗粒和抗体）进行偶联，从而增强其对肿瘤细胞的选择性[20-21]。这些修饰剂的组合包括第二代光敏剂（PS）与特定受体分子的结合、与低密度脂蛋白的结合、与针对肿瘤细胞特异性抗原的单克隆抗体的结合以及与肿瘤表面标志物（如生长因子受体、转铁蛋白受体或激素）的结合。通过这些偶联方法，PS不仅能增强其对肿瘤细胞的选择性，还能在靶向区域内实现更多积累，从而在追求有效治疗效果的同时，有可能减少药物用量。第三代PS的设计目标是降低脱靶效应，同时优化药物的药代动力学特性和吸收能力，使得PDT效应达到最大化，不良反应最小化。然而，由于其制备过程的控制难度较高、重现性差以及可能引发免疫反应和安全性问题，目前这一技术仍处于研究阶段，尚未在临床上得到应用。

2 光动力治疗的反应机制

光动力反应密切依赖于细胞内的氧分子，其反应机制主要包括以下2种：

2.1 Ⅰ型光动力反应机制 PS进入细胞内部后，

会在特定波长光照射下被激发，发生从单线态基本能态S_0到激发态单线态S_1的转变。在这一过程中，PS吸收光能，变为高能状态，随后其激发态能够与生物分子进行能量传递，这种能量传递可能导致氢原子或电子在PS与癌变组织之间进行转移[22-23]。这一机制不仅促进活性物质产生，还引发离子生成，其中包括阳离子和阴离子自由基。此外，PS在激发后与氧分子相互作用，可以形成超氧阴离子自由基，从而进一步催化生成活性氧（Reactive oxygen species，ROS）。ROS的出现则会在细胞内诱发氧化应激现象，这一过程对癌细胞造成显著损伤，最终导致癌细胞死亡。因此，利用PS的激发及能量转移机制，可以有效产生ROS，并通过这一途径引发强烈的氧化应激反应，从而实现对癌细胞的有效杀伤[24-25]。

2.2　Ⅱ型光动力反应机制　PS分子与氧分子之间可能会发生直接的能量转移现象，这一过程之所以能够实现，是因为两者具有相同自旋态。在PS经历从基态到激发三线态T_1转变后，其能量便能直接转移至处于基态的氧分子，进而生成具有强烈氧化性的激发态氧粒子，即单线态氧[26]。绝大多数有机化合物普遍存在于基本的单线态中，而氧分子的独特之处在于其基态为三线态，并且当这一状态被激发后，能够转变为单线态氧。通过这种方式，激发的PS不会破坏有机细胞的结构，而是专门与细胞质中溶解的氧分子进行反应[27]。

2种机制的相对贡献受到多种因素的影响，包括氧气浓度、组织的介电常数、pH值以及光敏剂的分子结构等。在PDT的2种核心机制中，Ⅱ型机制对治疗效率的贡献最为显著；而当靶部位氧气逐渐耗尽时，Ⅰ型机制则会启动并发挥主导作用。高活性氧的产生会对PS作用区域内的蛋白质、脂质及其他分子造成光损伤，最终导致肿瘤细胞在凋亡、坏死过程中直接死亡。不同类型的细胞死亡机制之间的相互作用则与光敏剂在细胞内的特定位置密切相关。线粒体损伤可能引发肿瘤细胞凋亡，而细胞膜的破坏及完整性丧失则可能导致肿瘤细胞的坏死，溶酶体或内质网的损伤则可能诱导肿瘤细胞自噬[28]。

3　光动力治疗肿瘤的作用机制

PDT涉及对PS的光激活过程。在这一过程中，PS分子能够选择性地进入肿瘤细胞，并通过光照射将能量传递给PS，从而使其激活。激活后的PS将分子氧激发到单线态或三线态。在单线态下，能量会以热量或光的形式释放；而在三线态下，能量则能生成细胞致死所需的ROS。这些ROS分子会迅速与大分子发生反应，特别是那些含有不饱和双键的蛋白质、不饱和脂肪酸和胆固醇，进而导致细胞内膜结构的破坏。最终，这些反应可能会影响细胞的各种细胞器，如线粒体、溶酶体和内质网，引发细胞坏死、凋亡、局部缺血（因肿瘤血管阻塞）及免疫反应的激活。此外，单线态氧的扩散距离相对较短，约为0.02～1.00 μm，且其寿命有限，通常在0.04～4.00 μs，这一特性使其可有效实现局部肿瘤的消融，同时降低对邻近正常组织的损伤风险。

3.1　直接杀死肿瘤细胞　PDT杀死肿瘤细胞的机制，主要源于ROS对细胞膜或细胞器（包括线粒体、高尔基体、内质网等）中的脂质、氨基酸和蛋白质的氧化作用，这一过程会引起细胞凋亡、细胞坏死和细胞自噬，最终导致细胞产生不可逆转损伤。Oleinick N L等[29]发现，PS会在多个重要的细胞内结构中定位，包括线粒体、内质网、溶酶体和细胞质膜。在不同的光激活位点，PS会引发不同反应，最终诱导细胞程序性死亡（如凋亡）或细胞坏死。PDT在诱导细胞凋亡方面具有独特优势，而细胞凋亡过程引发的组织炎症反应相对轻微，这使得所需PS的剂量可远低于诱导细胞坏死的阈值，进而在抗肿瘤治疗中实现高效且低炎症的治疗效果。在PDT作用环境下，细胞的早期损伤主要由单线态氧介导的氧化反应所引发，Bcl-2蛋白是这一过程中的关键分子靶点。作为经典的抗凋亡蛋白，Bcl-2主要定位于线粒体并发挥调控作用，同时也可在内质网与细胞核膜上被诱导表达。当Bcl-2蛋白发生裂解后，不仅其抗凋亡功能会完全丧失，还会产生具有促凋亡活性的蛋白片段，进一步推动细胞凋亡进程。值得注意的是，细胞的初始损伤程度可通过引入ROS清除剂得到一定程度缓解。若细胞无法完成自我修复，后续凋亡进程则会受到半胱天冬氨酸蛋白酶caspases（核心凋亡效应蛋白酶）、Bcl-2家族其他成员及多种凋亡相关酶的协同调控。此外，当细胞膜遭受严重损伤时，细胞坏死也会成为细胞死亡的另一重要途径。

PDT诱导的细胞凋亡有效性说明其在靶向放射治疗或化学治疗恶性肿瘤方面具有潜力，其中一个重要原因是PDT所引发的细胞死亡并不依赖于*p53*

肿瘤抑制基因的产物。*p53*基因是肿瘤中最常见的突变基因之一，该基因发生突变后，会使肿瘤细胞对电离辐射、化疗药物等DNA损伤剂产生明显抗性。在细胞受到外界应激刺激时，野生型*p53*基因的表达水平会显著上调，进而诱导细胞周期停滞，为受损DNA的修复留出时间；若损伤无法修复，则会启动细胞凋亡程序以清除异常细胞。然而，一旦*p53*基因发生缺失或突变，其调控细胞周期与凋亡的功能便会丧失，携带受损DNA的细胞可逃脱监控并无限增殖，最终导致肿瘤发生发展。传统抗肿瘤疗法（如电离辐射）的作用机制以直接造成DNA损伤为主，其治疗效果高度依赖野生型*p53*基因的正常表达。与之形成鲜明对比的是，已有研究证实，PDT能够在*p53*基因缺失或突变的肿瘤细胞中有效诱导细胞凋亡，这表明该疗法的抗肿瘤作用不依赖于*p53*基因的功能状态[30]。PDT通过独立于正常*p53*基因表达的机制，直接靶向抗凋亡蛋白（如Bcl-2家族成员），并对线粒体造成直接损伤，从而绕过p53的抑制步骤，并进一步促使细胞进入凋亡过程。

3.2 血管破坏 在特定波长的光照射下，PS能够产生ROS，并与内皮细胞及血管壁发生相互作用。这些反应可引发一系列生化变化，包括血小板聚集、血栓素释放、白细胞黏附以及血管的渗透性和收缩性增加，最终导致血栓形成，进而阻碍肿瘤细胞的营养供给。因此，在进行PDT治疗后，常常能够观察到微血管塌陷并伴随严重且持续的肿瘤缺氧现象。例如，PDT与光敏纤维蛋白结合后，通过抑制一氧化氮的合成与释放、引起血管渗漏、促进白细胞黏附及血栓形成等机制，导致血管收缩，而这些反应都与血小板的激活及血栓素的释放密切相关。此外，有研究表明，使用血栓素抑制剂和阿司匹林能显著降低肿瘤对PDT治疗的反应，而给予一氧化氮合酶抑制剂或一氧化氮清除剂则可增强肿瘤的治愈效果[31-32]。在正常微血管研究中，低通量率处理导致PDT正常微血管灌注停止，而高通量处理则不会产生微血管灌注停滞的现象[33-34]。相比之下，无论采用高灌注率还是低灌注率，肿瘤微血管在PDT处理后均未观察到灌注或氧合的显著差异，但2种处理方式下肿瘤体积均显著减小。这些结果表明，正常微血管与肿瘤微血管在PDT反应过程中存在显著区别。

3.3 炎症和免疫反应 PDT治疗后诱导的特异性免疫已在各种动物模型中得到证实。在肿瘤细胞发生初步损伤后，细胞的片段会被巨噬细胞或树突状细胞吞噬，这些免疫细胞作为抗原呈递细胞，能够被辅助T淋巴细胞所识别。经过这一过程，最终会生成能够识别肿瘤特异性抗原的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞，从而使机体的免疫反应得以迅速扩展和激活。因此，虽然PDT的作用是局部性的，但其所具有的系统性效应却可以产生深远影响[35]。然而，无论是在免疫正常的小鼠与严重免疫缺陷的裸鼠中，PDT对肿瘤的短期反应表现相似，但在严重免疫缺陷的小鼠中，肿瘤的长期复发率却显著增加[36]。通过将健康小鼠的骨髓移植到免疫缺陷小鼠体内，能够有效逆转这种免疫效应的影响。

Zhang Y等[35]采用血管光动力疗法（Veinarterey-photodynamic therapy，VPDT）开展实验，对经VPDT治愈的小鼠血清进行深度分析，结果发现该血清具有多样的免疫调节活性。将处理过的血清应用于CT26细胞并接种至小鼠体内，结果显示肿瘤细胞的生长速度明显减慢，同时大量白细胞，特别是T细胞，被有效引导至肿瘤部位。此外，VPDT治愈的小鼠在攻击其他类型小鼠肿瘤细胞（如4T1乳腺肿瘤细胞和EMT6细胞）时，展现出不同程度的抵抗力，进一步支持该疗法在免疫调节方面的潜力。

4 光动力疗法（PDT）在肿瘤治疗中的应用

PDT在肿瘤学领域的应用已久，众多肿瘤患者受益。PDT已被确立为治疗浅表恶性肿瘤（如非黑素瘤皮肤癌）的有效手段，随着科研技术的不断进步，逐渐扩展到更深层次的实质性恶性肿瘤治疗中。如今，PDT在早期及晚期深层实质恶性肿瘤的诊断和治疗中的应用越来越广泛。然而，激光治疗肿瘤面临一些局限性，这些局限性包括光敏剂的特性、光在组织中的穿透深度以及组织氧水平等，这些因素对PDT的治疗效果产生显著影响。近年来，研究人员积极探索多种方法，以克服传统PDT所面临的各种挑战。

4.1 基于纳米技术的PDT 纳米粒是指粒径在1～100 nm的亚微观颗粒，这些微小颗粒在药物递送领域扮演重要角色。纳米粒被广泛应用于药物靶向递送，特别是在PDT中，通过纳米粒的介入，克服传统PS在生物利用度、肿瘤靶向性及光穿透深度等方面的局限性。这些纳米粒能够将药物精准送往靶组织，显著提高治疗效果。同时，由于纳米粒的靶向性增强，光动力治疗的选择性也得以提升，

使其能更有效聚焦于特定受体，提高抗肿瘤治疗的成功率，并减少对周围正常组织的损害。值得一提的是，PS可以通过共价和非共价的方式封装或固定在这些纳米载体上，从而进一步增强疗效。综上所述，纳米粒在PDT中的应用不仅有效提升治疗的选择性和有效性，还成功克服传统PS局限性，推动抗癌治疗发展[37-38]。

大多数PS是水环境中自聚集的高度疏水性物质，其聚合过程显著降低PDT的效率。因此，PS必须以单体形式存在，以便维持其有效的光动力活性。通过将PS与纳米粒子结合，可以相对完整保留PS的单体结构。在PDT中，应用聚合物纳米颗粒，例如胶束，可以将更多PS分子靶向递送至肿瘤区域，从而避免PS在到达目标肿瘤组织之前被降解[39]。疏水卟啉的生物利用度通过与亲水性聚合物分子形成共价连接而提高。

同时，无机材料也可以用于制备PS的共轭物，采用金属纳米颗粒作为药物递送载体能够进一步提高PS在PDT中的选择性[40]。光敏剂与稳定的硅纳米颗粒结合后，能被肿瘤细胞吸收，并在人体内降解为易排出的硅酸[41]。

4.2　脂质体和脂蛋白的应用　脂质体是一种由磷脂双分子层构成的囊泡，其独特的结构使其在药物传递领域展现出显著优势。研究表明[42]，脂质体能够将PS靶向传递到肿瘤组织，这一过程得益于肿瘤微环境的高通透性以及滞留（Enhanced permeability and retention，EPR）效应。通过实验证实，脂质体的设计不仅提高PS的光敏传递效率，还大幅增强药物的治疗效果。值得注意的是，药物HpD在首次装载入小单室脂质体进行研究时，其光动力效应得到显著提升，这为PS的临床应用提供了新思路[43]。此外，采用非共价结合策略将PS与低密度脂蛋白（Low-density lipoprotein，LDL）受体相结合，可进一步增强PS对肿瘤细胞的靶向递送效率，为提升光动力治疗的精准性与有效性提供新思路，显示出良好的临床转化应用前景[44]。尽管脂质体苯并卟啉衍生物单酸已在瑞士和美国获得批准用以治疗肿瘤及视网膜黄斑变性，但其合成过程复杂且成本较高，这在一定程度上限制了其在临床上的广泛应用。因此，尽管脂质体作为PS递送系统在PDT中表现出良好的靶向性和疗效，但其高昂的生产成本依然是推广应用的主要障碍[45]。

4.3　电穿孔联合PDT　电穿孔（Electroporation，EP）是一种利用电脉冲诱导细胞膜可逆或不可逆孔洞的技术。利用可逆的EP变体，可以显著提升细胞膜的通透性，从而促进药物的输送或基因转染。在强电场作用下，细胞膜内脂质发生结构变化并重组，瞬间形成亲水性“孔道”，为外源性分子跨膜运输创造条件。基于这一原理发展的肿瘤治疗技术被称为电化疗（Electrochemotherapy，ECT），该技术通过脉冲电场临时破坏细胞膜完整性，能在肿瘤组织内实现药物的高效富集，同时降低对正常组织的非特异性损伤，减少不良反应。Zhang H等[46]研究发现，将EP与Ce6、AlPcS4等酞菁类光敏剂联合使用时，可显著增强EP-PDT程序对肿瘤细胞的细胞毒性。

5　结论和展望

综上，传统肿瘤治疗手段受限于创伤大、靶向性差、不良反应显著等问题，而以光、氧、光敏剂为核心的PDT凭借非侵袭性、高安全性、低毒副作用的独特优势，成为肿瘤治疗领域极具潜力的新兴技术。PS作为PDT的核心要素，历经三代迭代不断优化性能，从第一代卟啉类化合物的低效率、强光敏性，到第二代光敏剂的高单线态氧生成率、深组织穿透性，再到第三代靶向修饰光敏剂的高肿瘤亲和力，逐步克服了前代产品的应用短板，为PDT的疗效提升奠定了物质基础。其作用机制主要依赖Ⅰ型和Ⅱ型光动力反应产生活性氧，通过直接杀伤肿瘤细胞、破坏肿瘤血管供血、激活机体抗肿瘤免疫应答的协同作用，实现对肿瘤的精准清除，且该疗法不依赖*p53*基因功能，对耐药肿瘤细胞同样具有杀伤效果。目前，PDT已在浅表肿瘤治疗中取得明确疗效，并通过纳米载体递送、脂质体包封、电穿孔联合等策略，不断突破深层肿瘤治疗的技术瓶颈。未来，随着第三代光敏剂制备工艺的成熟、智能靶向递送系统的研发、多模态联合治疗方案的优化以及个体化精准治疗模式的构建，光动力疗法有望进一步突破现有应用局限，在肿瘤综合治疗体系中占据更重要地位，为攻克恶性肿瘤提供新的解决方案。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献：

[1] O′Donnell J S, Teng M W L, Smyth M J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(3): 151-167.

[2] Riley R S, June C H, Langer R, et al. Delivery technolo-

gies for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019,18(3):175-196.

[3] Sanmamed M F, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. Cell,2018,175(2):313-326.

[4] Hou Y J, Yang X X, Liu R Q, et al. Pathological mechanism of photodynamic therapy and photothermal therapy based on nanoparticles[J]. Int J Nanomedicine,2020,15: 6827-6838.

[5] Li C,Zhang W,Liu S,et al. Mitochondria-targeting organic nanoparticles for enhanced photodynamic/photothermal therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(27): 30077-30084.

[6] Li X, Lovell J F, Yoon J, et al. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol,2020,17(11):657-674.

[7] Lietke S, Schmutzer M, Schwartz C, et al. Interstitial photodynamic therapy using 5-ALA for malignant glioma recurrences[J]. Cancers,2021,13(8):1767.

[8] Boen M, Brownell J, Patel P, et al. The role of photodynamic therapy in acne: an evidence-based review[J]. Am J Clin Dermatol,2017,18(3):311-321.

[9] Gadzhimagomedova Z, Zolotukhin P, Kit O, et al. Nanocomposites for X-ray photodynamic therapy[J]. Int J Mol Sci,2020,21(11):4004.

[10] Grandi V, Sessa M, Pisano L, et al. Photodynamic therapy with topical photosensitizers in mucosal and semimucosal areas: review from a dermatologic perspective[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2018,23:119-131.

[11] Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future[J]. Chem Rec, 2017, 17(8): 775-802.

[12] Kessel D. Photodynamic therapy: a brief history[J]. J Clin Med,2019,8(10):1581.

[13] Ren G, Li Y, Ping C, et al. Docetaxel prodrug and hematoporphyrin co-assembled nanoparticles for anti-tumor combination of chemotherapy and photodynamic therapy[J]. Drug Deliv,2022,29(1):3358-3369.

[14] Suvorov N, Pogorilyy V, Diachkova E, et al. Derivatives of natural chlorophylls as agents for antimicrobial photodynamic therapy[J]. Int J Mol Sci,2021,22(12):6392.

[15] Abrahamse H, Hamblin M R. New photosensitizers for photodynamic therapy[J]. Biochem J, 2016, 473(4): 347-364.

[16] Zhang J, Jiang C, Figueiró Longo J P, et al. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2018,8(2):137-146.

[17] Huang L, Asghar S, Zhu T, et al. Advances in chlorin-based photodynamic therapy with nanoparticle delivery system for cancer treatment[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2021,18(10):1473-1500.

[18] Kostiv U, Patsula V, Noculak A, et al. Phthalocyanine-conjugated upconversion $NaYF_4$: Yb^{3+}/Er^{3+} @SiO_2 nanospheres for NIR-triggered photodynamic therapy in a tumor mouse model[J]. ChemMedChem, 2017, 12(24): 2066-2073.

[19] Quirk B, Olasz E, Kumar S, et al. Photodynamic therapy for benign cutaneous neurofibromas using aminolevulinic acid topical application and 633 nm red light illumination[J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg, 2021, 39(6):411-417.

[20] Alzeibak R, Mishchenko T A, Shilyagina N Y, et al. Targeting immunogenic cancer cell death by photodynamic therapy: past, present and future[J]. J Immunother Cancer,2021,9(1):e001926.

[21] Plekhova N, Shevchenko O, Korshunova O, et al. Development of novel tetrapyrrole structure photosensitizers for cancer photodynamic therapy [J]. Bioengineering (Basel),2022,9(2):82.

[22] Kong C, Chen X. combined photodynamic and photothermal therapy and immunotherapy for cancer treatment: a review[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 6427-6446.

[23] Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy-mechanisms, photosensitizers and combinations [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1098-1107.

[24] Li L, Rashidi L H, Yao M, et al. CuS nanoagents for photodynamic and photothermal therapies: Phenomena and possible mechanisms[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017,19:5-14.

[25] Wang Q, Suo Y, Wang X, et al. Study on the mechanism of photodynamic therapy mediated by 5-aminoketovalerate in human ovarian cancer cell line[J]. Lasers Med Sci,2021,36(9):1873-1881.

[26] Younis M R, He G, Qu J, et al. Inorganic nanomaterials with intrinsic singlet oxygen generation for photodynamic therapy [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(21): e2102587.

[27] Blacha-Grzechnik A. New approach in the application of conjugated polymers: the light-activated source of versatile singlet oxygen molecule[J]. Materials (Basel), 2021,14(5):1098.

[28] Zou Z, Chang H, Li H, et al. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy[J].

Apoptosis，2017，22(11)：1321-1335.

[29] Oleinick N L，Morris R L，Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy：what，where，why，and how [J]. Photochem Photobiol Sci，2002，1(1)：1-21.

[30] Anand S，Rollakanti K R，Brankov N，et al. Fluorouracil enhances photodynamic therapy of squamous cell carcinoma *via* a p53-independent mechanism that increases protoporphyrin IX levels and tumor cell death [J]. Mol Cancer Ther，2017，16(6)：1092-1101.

[31] Shi L，Liu P，Wu J，et al. The effectiveness and safety of X-PDT for cutaneous squamous cell carcinoma and melanoma [J]. Nanomedicine (Lond)，2019，14(15)：2027-2043.

[32] Szlasa W，Szewczyk A，Drąg-Zalesińska M，et al. Mechanisms of curcumin-based photodynamic therapy and its effects in combination with electroporation：an *in vitro* and molecular dynamics study [J]. Bioelectrochemistry，2021，140：107806.

[33] Sitnik T M，Hampton J A，Henderson B W. Reduction of tumour oxygenation during and after photodynamic therapy *in vivo*：effects of fluence rate [J]. Br J Cancer，1998，77(9)：1386-1394.

[34] Busch T M，Xing X，Yu G，et al. Fluence rate-dependent intratumor heterogeneity in physiologic and cytotoxic responses to Photofrin photodynamic therapy [J]. Photochem Photobiol Sci，2009，8(12)：1683-1693.

[35] Zhang Y，Cheung Y K，Ng D K P，et al. Enhancement of innate and adaptive anti-tumor immunity by serum obtained from vascular photodynamic therapy-cured BALB/c mouse [J]. Cancer Immunol Immunother，2021，70(11)：3217-3233.

[36] Hsu M A，Okamura S M，De Magalhaes Filho C D，et al. Cancer-targeted photoimmunotherapy induces antitumor immunity and can be augmented by anti-PD-1 therapy for durable anticancer responses in an immunologically active murine tumor model [J]. Cancer Immunol Immunother，2023，72(1)：151-168.

[37] Zheng Y，Li Z，Chen H，et al. Nanoparticle-based drug delivery systems for controllable photodynamic cancer therapy [J]. Eur J Pharm Sci，2020，144：105213.

[38] Yakavets I，Millard M，Zorin V，et al. Current state of the nanoscale delivery systems for temoporfin-based photodynamic therapy：Advanced delivery strategies [J]. J Control Release，2019，304：268-287.

[39] Deng Y，Wang X，Liu Y，et al. Dual-light triggered metabolizable nano-micelles for selective tumor-targeted photodynamic/hyperthermia therapy [J]. Acta Biomater，2021，119：323-336.

[40] He Y，Gao Q，Lv C，et al. Improved photothermal therapy of brain cancer cells and photogeneration of reactive oxygen species by biotin conjugated gold photoactive nanoparticles [J]. J Photochem Photobiol B Biol，2021，215：112102.

[41] Er Ö，Colak S G，Ocakoglu K，et al. Selective photokilling of human pancreatic cancer cells using cetuximab-targeted mesoporous silica nanoparticles for delivery of zinc phthalocyanine [J]. Molecules，2018，23(11)：2749.

[42] Li P，Li J，Cheng J，et al. Hypoxia-responsive liposome enhances intracellular delivery of photosensitizer for effective photodynamic therapy [J]. J Control Release，2025，377：277-287.

[43] Cozzani I，Jori G，Bertoloni G，et al. Efficient photosensitization of malignant human cells *in vitro* by liposome-bound porphyrins [J]. Chem Biol Interact，1985，53(1/2)：131-143.

[44] Reddi E. Role of delivery vehicles for photosensitizers in the photodynamic therapy of tumours [J]. J Photochem Photobiol B Biol，1997，37(3)：189-195.

[45] Li R，Chen Z，Dai Z，et al. Nanotechnology assisted photo- and sonodynamic therapy for overcoming drug resistance [J]. Cancer Biol Med，2021，18(2)：388-400.

[46] Zhang H，Liu K，Xue Z，et al. High-voltage pulsed electric field plus photodynamic therapy kills breast cancer cells by triggering apoptosis [J]. Am J Transl Res，2018，10(2)：334-351.

（收稿：2025-12-09）（修回：2026-02-03）

（责任编辑：何明）