

综述



平毅(1972.10—), 女, 回族, 硕士, 主任医师, 山西医科大学第二医院妇产科。研究方向为盆底功能障碍性疾病及妇科肿瘤。主持科研项目: 山西省自然科学基金, 山西省科技厅重点攻关专项。社会任职: 《中国性科学》杂志编委、第六届编委会常务编委, 山西省老年学和老年健康学会妇科多学科诊疗委员会主任委员, 中国性科学会妇产科分会常务委员, 中华医学会山西省妇产科专业委员会委员, 中国医师协会山西省妇产科分会常务委员, 中国医师协会山西省妇产科分会盆底学组主任委员。

光动力疗法在宫颈癌治疗中的作用

王 翮, 平 毅*

(山西医科大学第二医院妇产科, 太原 030000)

摘要: 宫颈癌是全世界范围内常见致死癌症之一, 目前宫颈癌治疗以手术联合放化疗为主, 手术治疗带来的生育风险、身体创伤、心理负担及放化疗产生的副作用严重影响着患者的身心健康, 因此不得不探索更好更有效的抗肿瘤方法。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是目前肿瘤辅助手段之一, 具有侵袭性小、低副作用、时空选择性高等优点, 是一种治疗宫颈癌的理想替代方案。目前对于PDT治疗宫颈癌的研究逐渐兴起, 在光敏剂、联合治疗、纳米材料领域成果显著, 体外实验中PDT显示出显著的抗宫颈癌肿瘤细胞作用。从体外走向体内实验, 克服宫颈癌相比体表肿瘤发病位置特殊的困难, 寻找合适的用于PDT临床治疗宫颈癌的方案是目前研究的关键, PDT作为一种优势治疗手段, 用于治疗宫颈癌前景广阔。本文针对目前宫颈癌的治疗现状、PDT治疗肿瘤的优势、PDT用于治疗宫颈癌的研究现状进行阐述, 强调了纳米材料在PDT治疗宫颈癌中的重要性, 旨在为PDT治疗宫颈癌提供新方向和策略。

关键词: 宫颈癌; 光动力疗法; 光敏剂; 联合疗法; 纳米材料

The role of photodynamic therapy in the treatment of cervical cancer

WANG He, PING Yi*

(Obstetrics and Gynecology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract: Cervical cancer is one of the common fatal cancers worldwide. Currently, the treatment of cervical cancer is mainly surgery combined with radiotherapy and chemotherapy. The reproductive risks, physical

收稿日期: 2023-03-14

基金项目: 山西省科技厅重点攻关专项(2022XM23)

第一作者: E-mail: wanghe15829967168@163.com

*通信作者: E-mail: pingyi7110@126.com

trauma, psychological burden, and side effects of radiotherapy and chemotherapy caused by surgical treatment seriously affect the physical and mental health of patients, so it is necessary to explore better and more effective anti-tumor methods. Photodynamic therapy (PDT) is one of the current adjuvant methods for cancer, with the advantages of low invasion, low side effects, and high spatiotemporal selectivity. It is an ideal alternative for the treatment of cervical cancer. At present, research on the treatment of cervical cancer with PDT is gradually emerging, with significant achievements in the fields of photosensitizers, combination therapy, and nanomaterials. PDT has shown significant anti cervical cancer tumor cell effects *in vitro* experiments. From *in vitro* to *in vivo* experiments, overcoming the difficulties of the special location of cervical cancer compared to surface tumors, and finding suitable PS or nanomaterial solutions for PDT clinical treatment of cervical cancer are currently the key to research. As an advantageous treatment method, PDT has broad prospects use in the treatment of cervical cancer. This review elaborates on the current treatment status of cervical cancer, the advantages of PDT in treating tumors, and the research status of PDT in treating cervical cancer. It emphasizes the importance of nanomaterials in PDT treatment of cervical cancer, aiming to provide new directions and strategies for PDT treatment of cervical cancer.

Key Words: cervical cancer; photodynamic therapy; photosensitizer; combination therapy; nanometer material

宫颈癌是女性常见癌症之一。国家癌症中心对2020年包含180个国家在内的全球癌症数据库进行统计分析, 结果显示, 2020年全球宫颈癌粗发病率为15.6/10万人, 粗死亡率为8.8/10万人; 根据世界卫生组织的数据, 全球每年新增病例53万, 约有25万女性因宫颈癌死亡, 其中发展中国家死亡人数约占80%^[1,2]。虽然一级及二级预防被认为可完全预防宫颈癌, 但宫颈癌疫苗的短缺、疫苗覆盖率低、老年女性未接种、宫颈癌预防知识未全面普及、宫颈癌筛查工作区域性限制等问题使得世界范围内宫颈癌的发病率并未得到有效降低, 宫颈癌已成为全球区域性健康差距最大的疾病^[3]。宫颈癌手术治疗会对患者造成侵入性损害, 增加育龄期女性的生育风险, 而辅助放化疗可引起全身副作用。因此, 寻求一种能够规避传统治疗方法缺陷的新型治疗手段势在必行。已有研究证明, 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)能够增强癌症治疗疗效、提高患者的生存质量、极大降低治疗副作用, 有望成为一种治疗宫颈癌的代替疗法, 而其研究难点在于需要克服光敏剂具有高疏水性和缺乏靶标特异性等缺点。国内外学者对新型应用于宫颈癌的光敏剂进行广泛研究, 有学者尝试通过联合免疫靶点或药物提升PDT疗效, 还有很多研究人员对聚合物纳米颗粒进行了

深入的研究, 以增强PDT治疗效果并减少癌症治疗的副作用^[4]。现对PDT治疗宫颈癌的优势及研究现状进行综述, 为寻求治疗宫颈癌的新方向提供依据。

1 宫颈癌的治疗现状

浸润性宫颈癌的常见治疗手段是手术结合放化疗, 治疗类型取决于疾病的进展阶段、个人情况、生育意愿等因素, 治疗标准遵循国际妇产科联合会的指南^[2,5]。对于早期宫颈癌, 手术治疗临床治愈率高, 可根据诊疗标准联合放化疗, 5年生存率达92%, 晚期宫颈癌主要使用铂类药物进行联合放化疗, 尽可能为手术创造条件^[6]。因此, 一旦罹患宫颈癌, 患者将受到手术创伤及放化疗损害。其中, 宫颈癌根治性手术治疗可以快速切除病灶, 但是其带来的宫颈结构破坏、宫颈机能不全增加了术后保留生育功能患者的流产、早产、胎膜早破等生育风险。另外, 放化疗能够延长患者生存期、提高患者生存质量, 但是对正常细胞和组织的无差别损害无法避免。而且化疗后出现的恶心、呕吐、食欲不振、口腔溃疡、脱发、口腔炎症、感染、轻微割伤或损伤后出血/瘀伤以及呼吸短促等短期副作用, 永久性腹、背部或腿部疼痛、排尿困难等长期副作用使得很多患者痛苦

不堪。越来越多的宫颈癌患者开始寻求高疗效、低损伤、生育保护的治疗方法。

2 PDT治疗肿瘤的优势

PDT的主要元素是光敏剂、适当波长的光和分子氧,当光将光敏剂激发,光敏剂与组织中存在的氧相互作用,通过I型或II型机制来产生高细胞毒性的活性氧(reactive oxygen, ROS),单线态氧响应活性氧后诱导细胞凋亡或坏死,刺激强大的炎症免疫反应以及破坏肿瘤微脉管系统从而达到在非接触情况下杀死癌细胞,具有高精度并且可降低长期复发率。PDT通常不会引起出血,不需要麻醉且没有全身副作用,可重复治疗而没有肿瘤耐药性,同时其连续治疗的时间间隔较短。PDT由于创伤小且有效针对病变区域,被认为是可以广泛应用于肿瘤治疗的理想治疗手段。

3 PDT治疗宫颈癌的研究现状

3.1 光敏剂应用于PDT治疗宫颈癌

目前PDT进步和临床应用的关键障碍在于缺乏具有所需性质的理想光敏剂。理想的光敏剂应具有以下关键特征:(1)是纯化合物且足以与分子氧反应并诱导ROS产生;(2)在红色至近红外光谱区域(650~800 nm)呈现强烈的吸收峰;(3)呈现出大量的三重态量子产率,ROS在照射时产生良好的结果;(4)在正常组织中清除速度较快,无暗毒性;(5)呈现良好的溶解性和生物相容性。

用于女性下生殖道疾病治疗的第一代光敏剂大多为混合卟啉,但是其缺点众多,如光毒性严重、穿透性低、排泄缓慢等。第二代最常见的光敏剂有氨基酮戊酸(aminolevulinic acid, ALA)及其酯类药物、氨基酮戊酸甲酯(aminoketone methyl valerate, MAL)和氨基己糖酮戊酸(aminohexose ketovalerate, HAL)等,表现出光敏期更短、产生更多ROS、对病变组织选择性更高等优势。一项关于局部MAL-PDT的研究发现,1位33岁患宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) III级的患者经过MAL-PDT治疗两次,术后达到HPV完全消除且病灶6个月未复发^[7]。另一篇文章报道了47例CIN I级患者局部使用HAL栓剂,结果显示,HAL-PDT组57%的患者在PDT治疗后6个月

CIN病变消退,而联合对照组只有25%^[8]。目前国内,ALA-PDT作为第二代光敏剂在治疗宫颈鳞状上皮内瘤变、外阴上皮内瘤变、外阴硬化性苔和尖锐湿疣中被广泛认可^[9]。一项回顾性分析证实,ALA-PDT是能够安全有效用于CIN的治疗方法,但持续高危型人乳头瘤病毒感染的患者敏感性较低,治疗效果欠佳^[10]。目前第二代光敏剂展现出良好的临床效果。

PDT治疗宫颈癌目前仍处于探索阶段。一项回顾性研究发现,28例早期宫颈癌患者在PDT治疗3个月后复发率为8.95%,PDT在早期宫颈癌中疗效好且安全性高,另外,在早期宫颈癌锥切术后追加PDT治疗疗效可观^[11,12]。早期宫颈癌较浅表,但非早期宫颈癌病变区域面积大、侵袭深的特点为PDT治疗增加了阻碍,深部组织癌细胞竞争性耗氧会大大降低光敏剂的效能,因此寻求能满足在深部组织与分子氧结合或克服缺氧环境的光敏剂是关键。尽管最新的临床及临床前实验证明了PDT治疗宫颈癌的巨大潜力,且有大量候选光敏剂,但是PDT治疗宫颈癌想要正式进入临床,需要明确光敏剂的安全可控的剂量范围,并改进光源诱导深层组织光毒性和受限皮肤的递送策略,以及增强激活特异性免疫的能力,所以想要达到完全根除宫颈癌的目标,还需进一步研究。克服光敏剂的毒性作用、增加特异性并提高其生物利用度始终是需要解决的一系列问题。

3.2 PDT联合疗法治疗宫颈癌

目前,基因联合PDT治疗宫颈癌被广泛研究。Liu等^[13]制备了氰基丙烯酸酯-烷基链-四苯基乙烯醚基酚/二油酰磷脂酰乙醇胺(tetraphenylethenethiophene modified cyanoacrylate-alkyl-chains-macrocyclic polyamine triazole-[12]aneN₃-4/Dioleic phosphatidylethanolamine, TTC-L-M-4/DOPE)用于转移siRNA(p53),呈现出较好的基因沉默效果。同时,在HeLa细胞系中的实验证明,p53基因治疗结合PDT大大提高了肿瘤治疗的疗效。此外,将TTC-L-M-4/DOPE/p53皮下注射到HeLa原位荷瘤小鼠中,在光照下TTC-L-M-4能够有效产生ROS,在注射后24 h再照射30 min,显示出比其他组更有效的抑瘤能力。Tang等^[14]基于相同的设计原理提出了一种在HEK293T细胞系中进行基因递

送的光敏剂, 显著增强了PDT对癌细胞的杀伤效果。此外, Zhou等^[15]合成了PDT药物磷酸三丁酯-金(tributyl phosphate-Au, TBP-Au), 以避免抗氧化系统在宫颈癌症中过度表达的缺陷。其中主要的抗氧化系统是硫氧还蛋白还原酶及天然底物硫氧还酶, 通过刺激ROS的产生诱导细胞凋亡。在动物实验中, TBP-Au与PDT的协同治疗在HeLa荷瘤裸鼠中显示出准确治疗宫颈癌的能力。此外, 大麻二酚在直肠癌和乳腺癌PDT治疗中, 表现出完全抑制癌灶及控制扩散的作用, 且大量实验证明PDT联合大麻二酚可能是增强PDT的有效方法^[16], 大麻二酚联合PDT治疗宫颈癌的研究也是新方向。PDT联合基因、药物的研究成果为提高宫颈癌的治疗提供了思路, 但是此方法在有效刺激ROS生成同时无法克服后续治疗组织缺氧的缺陷。

3.3 纳米材料应用于PDT治疗宫颈癌

3.3.1 纳米材料在PDT治疗肿瘤的优势

实体瘤中的缺氧环境显著降低了PDT的治疗效果, 因此, 需研究出能够克服肿瘤细胞内的酸性环境, 并且在能够持续产生O₂的同时可高度抑制癌细胞对O₂的消耗的方法^[17]。光敏剂通过分子设计可以保证高ROS产量, 但当光敏剂分散在水生生物缓冲液中时, 会出现各种不可避免的问题, 如溶解性差或被极性溶剂破坏, 因而不能达到实际应用中的高ROS产量。纳米颗粒的制备不仅是克服光敏剂疏水性和生物相容性问题的简单方法, 也是提高ROS产量的策略之一。其中生物相容性聚合物、碳材料、金属、二氧化硅和半导体基纳米材料已被积极开发为PDT治疗癌症的光敏剂, 与经典的有机光敏剂相比, 这些纳米材料具有许多优点: (1)消光系数大, 可提高光敏化效能; (2)能够使靶配体和官能团偶联, 易于表面修饰, 提高肿瘤选择性; (3)纳米级尺寸, 表面体积比大; (4)具有较高的通透性和保留性效应, 能够增加在实体瘤组织中的积累; (5)能够更有效地将光敏剂与化学药物和成像方式相结合, 实现针对癌症的引导治疗。

3.3.2 纳米材料对PDT治疗宫颈癌的促进作用

纳米材料可以增加药物相容性从而促进PDT治疗宫颈癌的效果。Do等^[18]研究发现, 多功能纤维素纳米晶体与叶酸杂交可靶向作用于肿瘤细

胞, 表现出优异的药物负荷能力, 促进药物释放, 证实多功能纤维素纳米晶体作为药物载体具有增加PDT疗效的潜力。张贵阳等^[19]设计的聚乙二醇/壳聚糖/亚甲基蓝-转铁蛋白纳米生物相容性药物载体在靶向选择癌细胞方面具有显著的优势, 能够使光敏剂有效积累在癌细胞内部, 达到最小副作用的同时提高PDT的治疗效果。

纳米材料通过靶向宫颈癌细胞的特异性受体也可提高PDT的疗效。Wen等^[20]合成了特异性靶向HeLa细胞的纳米粒子FFM1, 该粒子通过识别在HeLa细胞中过表达的FA受体, 在靶向成像和PDT杀伤HeLa细胞方面表现出卓越的能力。Ha等^[21]成功开发了光动力治疗/冷大气等离子体联合疗法, 通过自组装方法引入癌症靶向配体(即HA和EAE7)用于宫颈癌细胞的HER3/CD44的主动靶向和被动靶向机制, 在宫颈癌上皮细胞中有效积累, 聚合物纳米颗粒增强了PDT对宫颈癌的治疗效果。

靶向作用于宫颈癌细胞的细胞器也可以有效促进PDT。Jiang等^[22]设计出一种简单的聚集诱导发光体IQ-TPA, 可靶向线粒体, 它具有明亮的双光子荧光, 使得PDT能够更深地穿透肿瘤。另外, Huang等^[23]研究发现, 单一的氢氧化二钛纳米材料在PDT治疗宫颈癌中不仅可以持续产生O₂, 而且可以通过将磷酸化蛋白结合到癌细胞表面的同时高度抑制癌细胞线粒体呼吸, 氢氧化二钛Ce6不仅使肿瘤缺氧得到高度缓解, 而且可以将足够的O₂转化为单线态氧, 从而提高PDT效率。此外, 在808 nm激光照射下, 氢氧化二钛Ce6还可以将光转化为热能, 通过光热治疗杀死宫颈癌细胞。另外, 细胞核也被认为是纳米材料结合PDT抗肿瘤治疗的理想靶点, 因为细胞核中的DNA和某些酶是癌症细胞恶性增殖的主要原因。Wang等^[24]开发了一种核靶向纳米材料MeTPAE, 不仅可以与组蛋白脱乙酰相互作用抑制HeLa细胞的增殖, 还可以通过PDT精确地破坏端粒和核酸, 为PDT有效治疗宫颈癌提供了新的机会。

纳米材料可以直接充当光敏剂。通常, PDT中使用的大多数纳米材料都可以用作载体来加载有机光敏剂或能量传感器, 以通过能量转移过程激发光敏剂。研究发现, 某些具有独特光学性质的纳米材料可以被设计为具有固有特性的直接光

敏剂,而且,在光照射下直接生成单线态氧,这些无机纳米材料中不掺入传统的有机光敏剂就可以有效地实现高单线态氧量子产率^[25]。其中,二氢卟吩E6偶联透明质酸纳米光敏剂通过CD44受体介导的途径来控制ROS生成和PDT的功效,成为PDT治疗宫颈癌的有前途的纳米光敏剂(nanophotosensitizers, NPS)。另外,Alimu等^[26]采用亚甲蓝和二氢卟吩E6两种有机染料采用薄膜分散法制备了一种可由近红外激光器激发的新型NPS,具有球形纳米结构和优异的水溶性,其在413 nm/670 nm处出现吸收峰,在697 nm处出现荧光峰,表现出更好的稳定性、更强的荧光强度和更高的单线态氧生成能力,并且表现出低细胞毒性、高光毒性和高ROS生产能力,经过有效的细胞内化,制备的亚甲蓝-二氢卟吩E6在体外表现出优异的促进肿瘤细胞凋亡的能力。亚甲蓝-二氢卟吩E6有希望成为PDT治疗宫颈癌的NPS。Yang等^[27]研究发现,甲氧基聚乙二醇、二氢卟吩E6和苯硼酸频哪醇酯组成的纳米光敏剂在体外对HeLa细胞表现出显著的光毒性和促ROS生成作用,且在动物实验中肿瘤组织通过光照射显示出比其他组织更强的荧光强度,表明纳米光敏剂对肿瘤组织中的氧化应激具有敏感性。因此,无机纳米材料作为NPS也是有效促进PDT治疗宫颈癌的新方法。

4 总结

常规的侵入性治疗会给宫颈癌患者带来严重的副作用及生育影响,对于复发患者需要反复手术并补充放化疗,给患者造成严重的身体、精神及经济负担,也给医疗系统增添了压力。PDT是一种非常特殊的非侵入性局部治疗方法,具有副作用少、愈合时间短、没有疤痕且适合重复给药的特点,拥有根除宫颈癌癌灶的潜力^[28]。最新的PDT治疗宫颈癌的临床试验显示出巨大的治疗潜力,但目前仍有改进的余地,其中包括临床试验调试合适剂量、细化光源输送、诱导深层组织光毒性、提高光敏性以及增强激活特定免疫反应等^[29]。新型光敏剂的研究成果广泛,不断进行实验验证进而克服肿瘤微环境中的缺氧状态对于提高PDT效率至关重要,开发基于纳米结构的混合系

统可以使PDT效率达到质的提升,然而,纳米材料向临床转化的过程较困难,需要更多的研究和开发,如何精确控制由纳米材料引起的光物理变化是重难点。此外,需要增加纳米材料的稳定性,使得它们正确地被触发并且保持足够的稳定性。PDT是通过光照射激活的,使用它来治疗光未触及的深部组织或转移性肿瘤仍有困难,单独的光疗法达不到完全去除肿瘤的效果时,能否通过联合基因、药物等方法以解决该问题需要进一步探索。另外,纳米材料的各种组分中的毒性作用也是需要着重研究的部分,需证实其在人体器官中的长期影响。此外,从实验室转移到大型工厂制备纳米材料聚合物需要很长时间,因而在经济效益方面还有待考量。虽然仍需考虑多个因素并进行大量研究,但结合纳米材料的PDT可能是治疗宫颈癌最具潜力的选择。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版). 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 474-489
- [3] Hull R, Mbele M, Makhafa T, et al. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2058-2074
- [4] Sun Y, Hu H, Zhao N, et al. Multifunctional polycationic photosensitizer conjugates with rich hydroxyl groups for versatile water-soluble photodynamic therapy nanoplateforms. *Biomaterials*, 2017, 117: 77-91
- [5] Chao X, Song X, Wu H, et al. Selection of treatment regimens for recurrent cervical cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 618485
- [6] Viale PH. The american cancer society's facts & figures: 2020 edition. *J Adv Pract Oncol*, 2020, 11(2): 135-136
- [7] de Castro CA, Lombardi W, Stringasci MD, et al. High-risk HPV clearance and CIN 3 treated with MAL-PDT: a case report. *Photodiagnosis Photodynamic Ther*, 2020, 31: 101937
- [8] Hillemanns P, Petry KU, Soergel P, et al. Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med*, 2014, 46(6): 456-461

- [9] Qiu L, Li J, Chen F, et al. Chinese expert consensus on the clinical applications of aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in female lower genital tract diseases (2022). *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 39: 102993
- [10] Hu Y, Li Y, Xu Y, et al. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical high-grade squamous intraepithelial lesions. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 39: 103037
- [11] Afanasiev MS, Dushkin AD, Grishacheva TG, et al. Photodynamic therapy for early-stage cervical cancer treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 37: 102620
- [12] Kim M, Choi MC, Lee C, et al. Long-term outcomes of photodynamic therapy for a positive resection margin after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 37: 102639
- [13] Liu XY, Yang JB, Wu CY, et al. [12]aneN₃-Conjugated AIEgens with two-photon imaging properties for synergistic gene/photodynamic therapy *in vitro* and *in vivo*. *J Mater Chem B*, 2022, 10(6): 945-957
- [14] Tang F, Liu JY, Wu CY, et al. Two-photon near-infrared AIE luminogens as multifunctional gene carriers for cancer theranostics. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(20): 23384-23395
- [15] Zou H, Zhang J, Wu C, et al. Making aggregation-induced emission luminogen more valuable by gold: enhancing anticancer efficacy by suppressing thioredoxin reductase activity. *ACS Nano*, 2021, 15(5): 9176-9185
- [16] Razlog R, Kruger CA, Abrahamse H. Enhancement of conventional and photodynamic therapy for treatment of cervical cancer with cannabidiol. *Integr Cancer Ther*, 2022, 21: 153473542210927
- [17] Zhang M, Liu X, Mao Y, et al. Oxygen-generating hydrogels overcome tumor hypoxia to enhance photodynamic/gas synergistic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(24): 27551-27563
- [18] Do TTA, Grijalvo S, Imae T, et al. A nanocellulose-based platform towards targeted chemo-photodynamic/photothermal cancer therapy. *Carbohydr Polym*, 2021, 270: 118366
- [19] 张贵阳, 贾叙东, 裘锴. 自组装壳聚糖-亚甲基蓝纳米载体用于靶向光动力治疗宫颈癌细胞[C]. 中国化学会 2017全国高分子学术论文报告会, 2017: 22-23
- [20] Wen D, Zhang X, Ding L, et al. Folic acid functionalized aggregation-induced emission nanoparticles for tumor cell targeted imaging and photodynamic therapy. *RSC Adv*, 2022, 12(8): 4484-4489
- [21] Ha JH, Kim YJ. Photodynamic and cold atmospheric plasma combination therapy using polymeric nanoparticles for the synergistic treatment of cervical cancer. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1172
- [22] Jiang M, Kwok RTK, Li X, et al. A simple mitochondrial targeting AIEgen for image-guided two-photon excited photodynamic therapy. *J Mater Chem B*, 2018, 6(17): 2557-2565
- [23] Huang WQ, Wang F, Shen AZ, et al. Single nanosheet can sustainably generate oxygen and inhibit respiration simultaneously in cancer cells. *Mater Horiz*, 2021, 8(2): 597-605
- [24] Wang K, Liu L, Mao D, et al. A nuclear-targeted AIE photosensitizer for enzyme inhibition and photosensitization in cancer cell ablation. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61(15): e202114600
- [25] Vankayala R, Kuo CL, Sagadevan A, et al. Morphology dependent photosensitization and formation of singlet oxygen (¹Δ_g) by gold and silver nanoparticles and its application in cancer treatment. *J Mater Chem B*, 2013, 1(35): 4379-4387
- [26] Alimu G, Yan T, Zhu L, et al. Liposomes loaded with dual clinical photosensitizers for enhanced photodynamic therapy of cervical cancer. *RSC Adv*, 2023, 13(6): 3459-3467
- [27] Yang JI, Lee HL, Choi SH, et al. Reactive oxygen species-sensitive nanophotosensitizers of methoxy poly(ethylene glycol)-chlorin e6/phenyl boronic acid pinacol ester conjugates having diselenide linkages for photodynamic therapy of cervical cancer cells. *Materials (Basel)*, 2021, 15(1): 138-139
- [28] Chizenga EP, Chandran R, Abrahamse H. Photodynamic therapy of cervical cancer by eradication of cervical cancer cells and cervical cancer stem cells. *Oncotarget*, 2019, 10(43): 4380-4396
- [29] Jain RK, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(11): 653-664