

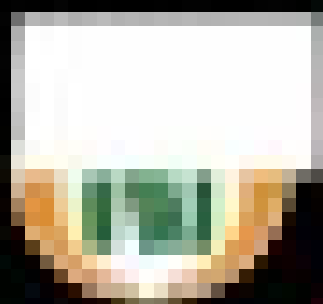
光动力疗法

PHOTODYNAMIC THERAPY

主 编 顾 瑛



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



光动力疗法

PHOTODYNAMIC THERAPY

王 健 主编

中国医药出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

光动力疗法

主 编 顾 瑛

编者名单 (以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|----------------|
| 丁新民 | 中国人民解放军海军总医院 |
| 于常青 | 北京理工大学信息科学技术学院 |
| 马金石 | 中国科学院化学研究所 |
| 王 开 | 中国人民解放军总医院 |
| 王 颖 | 中国人民解放军总医院 |
| 任 杰 | 中国人民解放军总医院 |
| 刘凡光 | 中国人民解放军总医院 |
| 刘爱琴 | 中国人民解放军北京军区总医院 |
| 刘慧龙 | 中国人民解放军北京军区总医院 |
| 李家泽 | 北京理工大学信息科学技术学院 |
| 杨在富 | 军事医学科学院放射医学研究所 |
| 邱海霞 | 中国人民解放军总医院 |
| 陆亚彬 | 中国人民解放军总后勤部门诊部 |
| 陈虹霞 | 中国人民解放军总医院 |
| 顾 瑛 | 中国人民解放军总医院 |
| 黄乃艳 | 中国人民解放军总医院 |
| 蔡 宏 | 中国人民解放军空军总医院 |

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

光动力疗法/顾瑛主编. —北京:人民卫生出版社,2012.9

ISBN 978-7-117-15913-5

I. ①光… II. ①顾… III. ①光疗法 IV. ①R454.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 087064 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

光动力疗法

主 编: 顾 瑛

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 37

字 数: 900 千字

版 次: 2012 年 9 月第 1 版 2012 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15913-5/R · 15914

定 价: 90.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

主编简介

顾瑛,上海市人,医学博士。现任中国人民解放军总医院(301医院)激光医学科主任、主任医师、教授、博士研究生导师。

1976年9月入伍;1977年考入天津医科大学临床医学系,1982年获医学学士学位;1982年任北京军区第263医院住院医师;1985年考入解放军军医进修学院(301医院)攻读康复理疗(激光医学)专业硕士研究生,1988年获医学硕士学位;1988年任解放军总医院激光医学科住院医师;1990年晋升主治医师;1992年晋升副主任医师、副教授;1993年起任激光医学科主任和硕士研究生导师(激光医学专业);1997年攻读解放军军医进修学院内科学专业(心血管病激光治疗研究方向)博士研究生,获医学博士学位;1997年晋升主任医师、教授和博士研究生导师(激光医学专业)。1993年起兼任美国 ARIESE 激光医学中心客座教授;2002年起兼任北京理工大学教授、博导(光学与生命科学专业);2009起兼任南开大学医学院教授、博导(激光医学专业)。



从事激光医学临床应用和相关的基础研究工作近30年,承担国家、军队及国内外合作等科研课题30多项,在激光医学基础研究和临床应用领域多有建树,取得了具有国际和国内领先水平的研究与应用成果,获国家发明奖、国际激光医学会学术奖、中国青年科技奖、求是杰出青年工程奖、军队科技进步奖等各种科技成果和国家专利20多项;在国内外发表学术论文近300篇;主编了我国第一部《激光医学临床诊疗指南》和《激光医学临床技术规范》;培养硕士、博士研究生和博士后50余名。所发明的微血管靶向光动力疗法治疗鲜红斑痣,在国内外开创了光动力疗法治疗良性疾病的先河;研究发明了我国第一个国家化学1.1类光动力治疗新药——海姆泊芬;主持研发了国际首台全固态激光光动力治疗设备,成为国家“863计划”十一五重大成果展项目。在肿瘤、内科、外科、妇科、口腔科等各类良、恶性疾病的激光靶向、微创和无创治疗方面均开展了创新性工作。长期参与激光医疗设备的研发、临床评价和技术审评,荣获全国“三八”红旗手和“巾帼建功”标兵荣誉称号;享受政府特殊津贴;入选国家“百千万人才工程”百千层(一二层);担任全国妇联执委和北京市政协委员。

作为全国全军激光医学学科带头人,担任《中国激光医学杂志》主编(2001~至今)、中国光学会常务理事(2006~至今)、中华医学会激光医学分会主委(2003~2010)、中国光学会激光医学专业委员会主委(2008~至今)、全军激光医学专业委员会主委(2000~2010)、北京光学会副理事长(2002~至今)、北京光学会激光医学专业委员会主委(2001~至今)、北京医学会激光医学专业委员会主委(2005~至今);作为中国代表担任:国际激光医学联合会(IMeLaS)常任理事(2009~至今)、亚太激光医学会(APALMS)常任理事(2009~至今)。

前言

光动力疗法是利用光动力反应进行疾病诊断和治疗的一种新技术,也是激光医学三大应用技术之一,其特点是对诊治目标具有选择性,也即靶向性。对光动力反应现象的利用,可追溯到千年以前。然而在光动力疗法基础研究和临床应用方面取得长足的进展,则主要在近二十余年。值得一提的是,目前光动力疗法临床治疗的适应证范围已由恶性肿瘤拓展到越来越多的良性疾病,如血管性病变(鲜红斑痣、老年黄斑变性等)和感染性病变(尖锐湿疣、痤疮等)。我国的激光医学工作者对促进光动力疗法的发展做出了巨大的贡献,早在1990年既开展了新型(血管靶向)光动力疗法治疗鲜红斑痣的基础和临床研究,并于1991年成功应用于临床,现已成为临床治疗鲜红斑痣的最佳方法,也开创了光动力疗法治疗良性疾病先河,开辟和拓展了光动力疗法基础研究新方向和临床应用新领域,使我国在光动力疗法的基础研究、临床应用和光动力药物及激光设备方面独具特色,不再仅仅是跟进和模仿国外技术,步入了国际先进行列。近二十多年来,我国一直是应用光动力疗法治疗良性疾病例数最多的国家,同时早在20世纪80年代也是诊治恶性肿瘤例数最多的国家,为光动力疗法治疗良性和恶性疾病积累了丰富的丰富而宝贵的临床经验。

然而,至今国内外尚缺少全面、系统介绍光动力疗法,特别是涵盖我国研究与应用特色的专著。为此,我们组织了一批从事光动力疗法基础研究与临床应用的老、中、青专家和学者,历时12年,在全面总结我国研究与应用特色的同时,广泛查阅了国外的相关文献,既重视理论研究,又注重实际应用,尽可能全面、系统地反映国内外光动力疗法的基础理论和临床应用研究进展,特别注重介绍近年来光动力疗法在良性疾病治疗方面的新成果。由于激发光源和光敏剂是光动力疗法的两大物质基础,本书也对它们的研究进展和发展方向做了详尽的介绍。

本书是一部从理论到方法,从基础到临床,全面、系统地介绍光动力疗法的专著,可作为激光医学、肿瘤、皮肤、整形美容、生物医学工程、药学和光学等专业研究生的教材,以及上述专业的学生、教师、科研人员和临床医生的参考书。由于光动力疗法涉及面很广,进展又很快,有关文献浩渺,本书作者虽已尽了巨大的努力进行撰写和不断地补充、修改,但因学识和精力的限制,仍有很多遗憾。敬请读者予以斧正。

借此机会,衷心感谢所有同道对本书的出版所给予的关心和支持,更要感谢所有参编者的辛勤劳动和奉献!希望本书的出版,能为光动力疗法在我国规范发展和普及应用助力!

顾瑛

2012年4月26日



目 录

绪 论

第一节 光动力疗法的概念与特点	1
第二节 光动力疗法的历史回顾	2
第三节 光动力疗法的发展现状	4

第一篇 光动力疗法基础

第一章 光学基础	11
第一节 光学发展简史	11
第二节 光的波动性	15
第三节 光的量子性	29
第四节 光的吸收、散射和色散	35
第五节 几何光学基础	39
第六节 光源	46
第二章 激光基础	55
第一节 激光发展简史	55
第二节 激光基本原理与特性	58
第三节 常用激光技术	78
第三章 医用激光器和导光系统	90
第一节 医用激光器	90
第二节 医用激光导光系统	123
第四章 生物组织的光学特性	137
第一节 引言	137
第二节 生物组织的光学特性参数及其描述	137
第三节 组织光学特性参数的测量	140
第四节 生物组织内的光传输模型	141
第五节 一些生物组织的光学特性	143

第五章 光动力治疗的原理	152
第一节 光敏化作用	152
第二节 光动力治疗	169
第六章 激光剂量学	174
第一节 激光医学中的光辐射量	174
第二节 光辐射测量仪器	180
第三节 光动力疗法剂量学	196
第七章 医用激光防护	200
第一节 激光辐射眼损伤	200
第二节 激光辐射皮肤损伤	204
第三节 激光器危害控制	207
第四节 激光辐射损伤防护	212
第八章 光动力反应原理与生物学效应	224
第一节 光动力疗法的生物效应	224
第二节 光动力效应的影响因素	229
第三节 光动力疗法的作用特点	240
第九章 光动力反应的量效关系	244
第一节 概述	244
第二节 光在生物组织中的分布	244
第三节 光敏剂的生物组织分布	248
第四节 氧在生物组织中的分布	251
第五节 综合的光动力剂量	254
第六节 生物组织的反应及光动力阈值	255

第二篇 光 敏 剂

第十章 光敏剂概述	258
第一节 历史	258
第二节 第一代光敏剂	259
第三节 第二代光敏剂	262
第十一章 苯并卟啉衍生物单酸环 A	265
第一节 制备	265
第二节 理化特性	266
第三节 药效学	268
第四节 毒理学	270
第五节 药物代谢	271
第六节 临床应用	271
第七节 副作用	271
第十二章 5-氨基乙酰丙酸	273
第一节 药物化学	273

目 录

第二节	药物组织分布特点	275
第三节	生物学效应	275
第四节	临床应用	276
第十三章	血卟啉单甲醚	278
第一节	药物化学	278
第二节	药物代谢与组织分布	279
第三节	生物学效应	280
第四节	临床应用	282
第十四章	竹红菌素	284
第一节	来源、结构和一般性质	284
第二节	竹红菌素的衍生物	286
第三节	竹红菌素的光动力性质	292
第四节	分子水平的研究	293
第五节	细胞水平的研究	294
第六节	竹红菌素作为 PDT 的光敏剂	294
第十五章	用于光动力治疗的其他光敏剂	297
第一节	叶绿素	297
第二节	酞菁类	303
第三节	藻红蛋白	306
第四节	卟啉异构体	310
第五节	连接生物分子的卟啉光敏剂	311
第六节	稠环醌	314
第七节	占吨类染料	316
第八节	菁染料	318
第九节	三元杂环芳香族阳离子染料	319

第三篇 光动力诊断(荧光诊断)

第十六章	荧光诊断概述	321
第十七章	荧光诊断基础	324
第一节	原子光谱与量子理论初步	324
第二节	分子光谱和分子能量级	329
第三节	分子荧光光谱	336
第四节	荧光参量	342
第五节	荧光和分子结构关系	352
第十八章	荧光诊断用光敏剂和检测系统	361
第一节	荧光诊断用光敏剂	361
第二节	荧光诊断检测系统	363
第十九章	荧光诊断方法与应用	374
第一节	荧光诊断方法	374

第二节 荧光诊断的应用	376
-------------------	-----

第四篇 光动力疗法治疗肿瘤

第二十章 光动力疗法治疗皮肤肿瘤	384
第一节 光动力疗法治疗基底细胞癌	385
第二节 光动力疗法治疗鳞状细胞癌	387
第三节 光动力疗法治疗 Bowen 病	388
第四节 光动力疗法治疗卡波西肉瘤	389
第五节 光动力疗法治疗皮肤转移癌	390
第六节 光动力疗法治疗恶性黑色素瘤	391
第七节 光动力疗法治疗皮肤恶性肿瘤操作方法	392
第二十一章 光动力疗法治疗面部口腔部恶性肿瘤	395
第一节 光动力疗法治疗舌癌	395
第二节 光动力疗法治疗唇癌	397
第三节 光动力疗法治疗口腔癌及操作方法	397
第二十二章 光动力疗法治疗外阴生殖器恶性肿瘤	399
第一节 光动力疗法治疗阴茎癌	399
第二节 光动力疗法治疗女性生殖器肿瘤	401
第二十三章 光动力疗法治疗支气管肺癌	406
第一节 概述	406
第二节 病理	407
第三节 临床表现	409
第四节 肺癌的常规治疗	411
第五节 肺癌的光动力治疗	417
第二十四章 光动力疗法治疗消化道恶性肿瘤	423
第一节 光动力疗法治疗食道癌	423
第二节 光动力疗法治疗胃癌	426
第三节 光动力疗法治疗贲门癌	428
第四节 光动力疗法治疗大肠癌	430
第五节 光动力治疗消化道恶性肿瘤疗效评价及影响因素	433
第二十五章 光动力疗法治疗膀胱癌	437
第一节 概述	437
第二节 膀胱癌的病理学基础	438
第三节 膀胱癌的临床表现	440
第四节 膀胱癌的诊断	440
第五节 膀胱癌的常规治疗	441
第六节 膀胱癌的光动力疗法	441
第二十六章 体外光动力疗法在骨髓净化中的应用	446
第一节 概念	446

第二节 作用机制	446
第三节 治疗方法	447
第四节 临床前及临床研究、治疗现状	448
第二十七章 介入性光动力学治疗肿瘤在临床中的应用	450
第一节 概念	450
第二节 适用范围	450
第三节 临床应用	451
第四节 展望	452
第二十八章 光动力疗法治疗光化性角化病	454
第一节 定义	454
第二节 病因	454
第三节 临床表现	454
第四节 组织病理	454
第五节 诊断及鉴别诊断	455
第六节 常规治疗	455
第七节 光动力学疗法	455
第五篇 光动力疗法治疗非肿瘤疾病	
第二十九章 光动力疗法治疗鲜红斑痣	460
第一节 概述	460
第二节 临床表现和分型	461
第三节 皮肤的组织结构与鲜红斑痣的病理改变	461
第四节 光动力疗法治疗鲜红斑痣的基本原理	463
第五节 光动力疗法作用后的组织形态改变及影响因素	464
第六节 光动力疗法对鲜红斑痣病灶血流量的作用	470
第七节 临床疗效评价	471
第八节 治疗方法	475
第三十章 光动力疗法治疗年龄相关性黄斑变性	478
第一节 病因	478
第二节 发病机制	481
第三节 病理学变化	481
第四节 临床表现	484
第五节 治疗	488
第六节 光动力疗法治疗年龄相关性黄斑变性	492
第三十一章 光动力疗法治疗银屑病	501
第一节 定义	501
第二节 流行病学	501
第三节 病因及发病机制	501
第四节 临床表现	502

第五节 组织病理	504
第六节 鉴别诊断	505
第七节 预防及传统治疗	506
第八节 光动力疗法治疗银屑病	508
第三十二章 光动力疗法治疗寻常性痤疮	513
第一节 定义	513
第二节 流行病学	513
第三节 病因及发病机制	513
第四节 临床表现	514
第五节 诊断及鉴别诊断	514
第六节 预防及常规治疗现状治疗	515
第七节 光动力疗法治疗寻常性痤疮	515
第三十三章 光动力疗法治疗类风湿关节炎	519
第一节 概述	519
第二节 常规治疗现状	522
第三节 光动力疗法治疗类风湿关节炎	525
第三十四章 光动力疗法治疗细菌和病毒性疾病	531
第一节 概述	531
第二节 光动力抗菌治疗	532
第三节 光动力抗病毒治疗	535
第四节 尚待解决的问题与展望	537
第三十五章 光动力疗法治疗真菌感染	540
第一节 真菌的特性	540
第二节 抗真菌治疗的现状	541
第三节 光动力疗法治疗真菌病	541
第四节 结论和展望	544
第三十六章 光动力疗法治疗消化道黏膜血管性疾病	546
第一节 光动力疗法治疗胃窦血管扩张症	546
第二节 放射治疗引起的消化道炎症并出血	547
第三节 光动力疗法治疗消化道黏膜血管性疾病评价及影响因素	548
第三十七章 光动力疗法治疗动脉粥样硬化	550
第一节 病因	550
第二节 病理变化	551
第三节 发病机制	552
第四节 临床表现	554
第五节 常规治疗	554
第六节 光动力疗法治疗动脉粥样硬化的原理	556
第七节 光动力疗法治疗动脉粥样硬化的实验和临床研究	557
第八节 展望	558

第三十八章 光动力疗法防治血管成形术后再狭窄	560
第一节 再狭窄的发生机制	560
第二节 再狭窄的临床表现	562
第三节 再狭窄的常规治疗	562
第四节 光动力疗法抑制再狭窄的作用机制	564
第五节 光动力疗法抑制再狭窄的实验研究	564
第六节 展望	566
第三十九章 光动力疗法治疗增生性瘢痕	568
第一节 概述	568
第二节 常规治疗现状	571
第三节 光动力疗法治疗增生性瘢痕	576

绪论

第一节 光动力疗法的概念与特点

一、光动力疗法的概念

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 原称光辐射疗法 (photoradiation therapy, PRT)、光化学疗法 (photochemical therapy, PCT), 它是利用光动力反应进行疾病诊断和治疗的一种新技术。光动力诊断在临床上通常被称为荧光诊断。

光动力反应的基本过程: 生物组织中的内源性或外源性光敏物质受到相应波长 (可见光、近红外光或紫外光) 光照时, 吸收光子能量, 由基态变成激发态, 处于激发态的光敏物质很不稳定, 迅速经过物理退激或化学退激过程释放出能量而返回基态, 其物理退激过程可以产生荧光, 通过分析荧光光谱能进行疾病的诊断; 其化学退激过程可以生成大量活性氧, 其中最主要的是单线态氧, 活性氧能与多种生物大分子相互作用, 损伤细胞结构或影响细胞功能, 因而产生治疗作用。

在光动力反应体系中, 物理退激与化学退激是同时存在而又相互竞争的两个反应过程。荧光诊断利用光动力反应过程中相对简单的物理过程, 而光动力治疗则是利用其相当复杂的光化学-生物学过程, 它的初级反应是光化学反应, 它的次级反应大多属于生物化学反应的范畴, 随后发生的是一系列生物学反应。

光动力反应的定义: 光动力反应是由可见光、近红外光或紫外光所驱动的, 通过生物组织中激发态光敏物质的退激而引发的一系列物理、化学和生物学过程。

二、光动力疗法的特点

(一) 组织选择性好

组织选择效应是指 PDT 能在光照区域内较特异地作用于靶组织、靶细胞的现象。这是光动力疗法最突出的优点, 可以最大限度地减少重要器官的功能丧失。例如: 鲜红斑痣是一种真皮浅层毛细血管网扩张畸形, PDT 在去除病变毛细血管网时可以不损伤其上的表皮层和其下的真皮深层, 因此不会遗留瘢痕; 采用放疗和热疗方法治疗膀胱黏膜的多灶性肿瘤时, 由于导致肌层纤维化, 经常发生膀胱容量和顺应性降低的并发症, 但采用 PDT 治疗可以避免这种情况。因此 PDT 特别适用于重要器官的高精度治疗。

(二) 作用表浅

人体组织的光透射性较差。对大多数组织而言,PDT 的有效作用深度很难超过 10mm。因此,PDT 的主要临床适应证是一些靶组织为“薄层”结构的疾病,如皮肤、黏膜的浅表肿瘤、鲜红斑痣、视网膜黄斑变性、动脉粥样硬化和牛皮癣等疾病。对于深部肿瘤或瘤体较大的肿瘤,必须通过特殊的照射方法加以解决。

(三) 对微血管组织的损伤作用强

血管内皮细胞直接接触血流,细胞表面积大,对光敏剂吸收迅速,在光动力反应中消耗的光敏剂和氧可以得到快速补充,血液中产生的单线态氧也可以直接损伤内皮细胞膜,所以 PDT 对微血管组织的选择性好、作用强。因此 PDT 特别适用于微血管疾病的治疗,如鲜红斑痣、视网膜黄斑变性、食道静脉曲张栓塞治疗后遗留的微血管等疾病;同时也适用于通过破坏微血管可以实现治疗目的的疾病,如肿瘤。

(四) 是一种局部治疗方法

PDT 的治疗作用仅限于光照范围内,故只适用于病变范围局限的疾病。例如,PDT 具有抗病毒作用,但它只能用于局部病毒感染,如乳头状瘤。

(五) 全身副反应少

由于 PDT 是一种局部治疗方法,无明显的全身副反应,所以特别适用于一般情况差、不能耐受其他治疗方法的患者,并且可以多次重复使用。

第二节 光动力疗法的历史回顾

一、光动力疗法的发展简史

从临床医学的角度纵观光动力疗法的发展历史,大致可以分为四个阶段:

(一) 现象探索阶段(20 世纪 40 年代以前)

尽管早在 4000 年前古埃及人就通过口服含光敏剂的植物后照光来治疗白癜风,但有关光动力疗法的科学探索则始于 20 世纪初。在 20 世纪的前四十余年中,人们通过对某些染料(丫啶橙、伊红等)和粗品血卟啉(Hp)的研究,发现了光动力疗法中的一些重要现象、作用和基本规律,为现代光动力疗法奠定了基础。此后,光动力疗法的发展更主要的则是技术方面的突破、应用方法的改进和作用对象的拓展。这一时期的重要事件有:

1841 年,Scherer 用浓硫酸处理干血粉得到不含铁的带色产物,后来被 Hoppe-Seyler 称为血卟啉(haematoporphyrin, Hp)。

1900 年,Raab 发现丫啶橙(acridine orange)染色使草履虫发生光敏致死现象。

1904 年,Tappeine 首次提出光动力作用(photodynamic effect)的概念。

1913 年,Meyer-Betz 在给自己注射 200mg Hp 后,发生了强烈的光过敏反应,这一症状持续了几个月。这是人类首次观察到 Hp 导致人体皮肤的光敏现象。

1924 年,Policard 首次在肿瘤组织中观察到 Hp 的荧光。

1942 年,Auter 和 Figge 给大鼠注射 Hp 后,观察到 Hp 能优先在肿瘤组织等新生组织中富集,当用紫外光照射时肿瘤区产生橘红色荧光,当用日光照射时可以损伤肿瘤组织。这是人类首次发现 Hp 对肿瘤组织光敏杀伤作用。

(二) 肿瘤诊断阶段(20 世纪 50~60 年代)

在 20 世纪 50 年代,人们开始将光动力反应用于肿瘤的早期诊断,称之为肿瘤荧光定位诊断(tumor-photolocalization),标志着光动力疗法开始进入了临床实用阶段。同期还研制开发出卟啉衍生物(HpD)。这是人类在光敏剂研究方面取得的最关键进展,对于 PDT 的发展和普及产生了至关重要的促进作用。此期对肿瘤的光动力治疗也进行了初步探索,但由于是采用普通光作为光动力反应的激发光源,强度不够,波长也不匹配,始终未能取得重大突破。这一时期的重要事件有:

1955 年,Rassmussen-Taxdal 给 11 例肿瘤患者静脉注射总剂量为 500~1000mg 的 Hp,其中 8 例患者的肿瘤组织中见橘红色荧光。这是光动力反应首次用于人体癌症的光动力诊断。

1956 年前后,Schwartz 用冰醋酸-硫酸处理市售的 Hp 二盐酸盐,制备得到一种复杂的混合卟啉制剂,将其称之为血卟啉醋酸硫酸盐,后来被称为血卟啉衍生物(haematoporphyrin derivatives, HpD),并观察到 HpD 在肿瘤组织的荧光定位特性显著好于 Hp。HpD 至今仍然是临床上使用的主要光敏剂之一。

1959 年,Lipson 在其硕士论文中首次报告 HpD 的肿瘤荧光定位诊断特性和光动力杀伤作用显著优于 Hp。

1961 年和 1964 年,Lipson 先后报告 50 例支气管肺癌和食道癌患者的 HpD 诊断结果,阳性符合率在 80%以上,并首次提出“荧光内镜诊断”的概念。

1966 年,Lipson 首先提出了利用 HpD 的光敏化作用来治疗肿瘤的设想,并给一位乳腺癌患者进行了光动力治疗,注射 HpD 数小时后,用白光照射胸壁上的转移乳腺癌,发现肿瘤部分坏死。但此研究结果未能引起人们的关注。

1968 年,Gregorie 等报告了对 226 例肿瘤患者的诊断结果,恶性肿瘤 173 例(包括乳腺癌、宫颈癌、喉癌、肺癌、基底细胞癌、皮肤鳞癌、食道癌、黑色素瘤和视网膜母细胞瘤等),其中有 132 例可以看到典型的橘红色荧光,阳性符合率为 76.3%。

(三) 肿瘤治疗阶段(20 世纪 70~80 年代)

1960 年世界第一台红宝石激光器问世,到 70 年代已有多种激光器用于临床医疗中。由于激光的单色性好、强度高,故可以更有效地激发光动力反应。激光器的出现不仅改善了光动力治疗的效果,同时也极大地激发起人们对光动力疗法的研究热情,以至于在 70 年代末至 80 年代形成了肿瘤光动力疗法的研究高潮,使光动力疗法成为继手术、放射治疗和化学治疗之后治疗肿瘤的又一重要手段。这一时期的重要事件有:

1972 年,Diamond 等在《柳叶刀》杂志报道用光照注射过血卟啉的实验动物,导致肿瘤组织坏死。光动力治疗此时才真正引起人们的注意。

1974 年,Tomson 将荷瘤小鼠腹腔注射丫啶橙,用 488nm 波长的氩离子激光照射,除观察到肿瘤特异性荧光外,也发现光动力治疗具有明显的抑制肿瘤作用。这是激光首次用于光动力疗法。

1974 年和 1975 年,美国的 Dougherty 在《北大西洋公约组织癌症研究所杂志》上连续报道以 HpD 为光敏剂结合红光照射,对乳腺癌、子宫癌、基底细胞癌、鳞状上皮癌等十几种癌症进行治疗,收到良好效果。这些研究结果极大促进了 PDT 的发展,Dougherty 也因此被公认为是肿瘤光动力治疗的先驱者。

1980 年以后,日本东京医科大学早田一博、加藤等人报道用染料激光器作为治疗光源,