临床新进展

光动力疗法诱导的免疫反应机制及研究进展

李林蔓　张荷钰　韩　莹

摘　要

光动力疗法（photodynamic therapy，PDT）已成功用于临床多种癌症的治疗及辅助治疗。此种疗法有利于减少癌症的复发，并与其他常规疗法互补，增强疗效。PDT 杀伤肿瘤细胞有三种机制，本文聚焦于 PDT 如何引发体内的抗肿瘤免疫反应。一方面，PDT 通过调节体内的中性粒细胞、补体、巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞、细胞因子等，影响机体的免疫反应。另一方面，肿瘤细胞的低免疫原性使之可逃避机体免疫系统的监视，PDT 诱导的免疫原性细胞死亡使肿瘤细胞质膜发生改变并易于被吞噬，并引发免疫反应的激活，从而消除残留的肿瘤细胞。随着对 PDT 的免疫效应机制及其诱发的免疫原性细胞死亡研究的进一步深入，临床上运用 PDT 治疗肿瘤将会取得更大的进步和发展，应用前景也将更广阔。

关键词　光动力疗法（PDT）；免疫反应；免疫原性细胞死亡（ICD）

1　引言

尽管化疗和放疗等多种治疗肿瘤的方法已取得了进展，但转移癌仍然是癌症患者的主要死亡原因。虽然许多化疗药物可以有效地清除癌细胞，但无法控制癌症的长期发展，许多患者还是会经历癌症的复发[1]。细胞毒性抗癌药物的选择性差，广泛使用会产生免疫抑制的不良反应，并且容易诱导机体细胞产生耐药性。直接切除肿瘤的手术疗效直接，但是其创伤大、易诱发多种并发症、对于细微转移灶难以识别和切除，也存在临床运用的局限性。光动力疗法（photodynamic therapy，PDT）是现代产生的一种非侵入性治疗肿瘤的优势疗法。因其具有毒性小、创伤小、可行性强、选择性高、效率高等优点已成功运用于临床上治疗多种癌症[2]。PDT 的杀瘤机制正受到关注，其中，PDT 诱导机体产生的抗肿瘤免疫反应的机制成为近年来的研究热点，故本文对此作一综述。

作者单位　北京大学口腔医学院・口腔医院，口腔黏膜科，国家口腔医学中心、国家口腔疾病临床医学研究中心，口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室
通讯作者　韩莹
联系方式　010-82195226
电子邮箱　13683375487@163.com
通讯地址　北京市海淀区中关村南大街 22 号，100081
基金项目　北京大学口腔医院临床新技术新疗法项目（项目编号：PKUSSNCT-21A13）

2 PDT 作用机制及临床应用

PDT 通常基于三种成分：分子氧、光敏剂和光[3]。它利用某种局部或全身应用的光敏剂或光敏剂前体成分，利用光敏剂分子在病理组织中积累，通过吸收适当波长的光，启动激活过程，选择性破坏肿瘤细胞。光细胞毒性反应仅发生在病理组织内，即光敏剂分布区域，从而实现选择性破坏[4]。一般认为，PDT 杀伤肿瘤细胞的机制有三种：直接杀伤肿瘤细胞；损伤肿瘤的脉管系统、间接导致肿瘤细胞缺血性死亡；引发体内的抗肿瘤免疫反应。2018 年，诺贝尔生理学或医学奖授予了美国科学家詹姆斯·艾利森和日本科学家本庶佑，表彰他们在免疫监测治疗癌症上的重要贡献[5]。随后，关于 PDT 引发机体免疫效应的研究也再次增多。

5- 氨基 -4- 酮戊酸的光动力疗法（5-Aminolevulinic acid PDT，ALA-PDT）在临床上应用于多种肿瘤疾病的治疗。包括被广泛用于荧光引导下的恶性胶质瘤手术切除[6]，通过肿瘤细胞选择性摄取 ALA，可实现明显的肿瘤边缘的划分，并产生选择性细胞毒性[7]。研究发现，休眠癌细胞中，脂质代谢的增强使 ALA-PDT 的敏感性提高[8]，这种特性有利于减少癌症的复发。ALA-PDT 还可有效地诱导成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤（Adult T-cell leukemia/lymphoma，ATL）中白血病细胞特异性死亡，而不影响正常淋巴细胞[9]，并可以清除化疗后残留的急性 ATL 细胞，表明 ALA-PDT 可以与其他常规疗法互补[10]。并有研究显示，ALA-PDT 联合沙利度胺的治疗相比单独治疗的疗效增强[11]。

3 PDT 对机体免疫反应的影响

免疫反应贯穿在整个肿瘤发生与发展的过程中，早在 1996 年，Korbelik 等使用 PDT 治疗小鼠 EMT6 乳腺肉瘤，正常小鼠（BALB/c 小鼠）得到治愈，而严重联合免疫缺陷的小鼠（scid 小鼠）则相反，在进行 PDT 前 9 天，将 BALB/c 小鼠的脾原始 T 淋巴细胞过继转移到 scid 小鼠中，成功延迟了肿瘤的复发，证明了 PDT 诱导的免疫反应可能对某些肿瘤的治疗至关重要[12]。

3.1 中性粒细胞

中性粒细胞是人体中数量最多的白细胞，在病原体诱发的急性炎症中起核心作用，其关键过程是对血管的黏附和组织的浸润，许多癌症治疗已被发现参与中性粒细胞的激活和组织浸润[13]。早在 1995 年，Krosl 等观察到基于 Photofrin 的 PDT 导致治疗肿瘤中不同细胞群的水平发生显著变化，最明显的是中性粒细胞含量迅速增加，在光照开始后 5 分钟内增加了 200 倍[14]。Cecic 等研究也证实 PDT 治疗肿瘤，会经历局部创伤及引起强烈的宿主反应，可诱导补体激活介导的全身中性粒细胞数量的强烈而持久的增加[15,16]。ALA-PDT 治疗大鼠后，照射肿瘤内和循环中的中性粒细胞数量显著增加，且与治疗效果的提高有关：肿瘤和血液中性粒细胞的增加越多，治疗越有效[17]。Redaporfin-PDT 诱导后 24 小时观察到明显的中性粒细胞升高，该结果与其他使用不同光敏剂的研究结果一致[18]。近年来，一种新技术利用鲁米诺化学发光的活体成像来无创监测 PDT 给药后的中性粒细胞活化，在 Photofrin PDT 治疗的小鼠模型中，鲁米诺产生的化学发光在 PDT 后 1 小时短暂增加，在 PDT 后 4 小时下降，鲁米诺信号的产生可以作为中性粒细胞功能的指标，监测中性粒细胞活化[19]。

3.2 补体

补体可通过调理免疫细胞向肿瘤部位募集，以及直接溶解肿瘤细胞来协调免疫反应[20]。补体 C3 蛋白是急性期反应物，也是肿瘤 PDT 诱导的中性粒细胞增多的主要介质，补体系统的激活在 PDT 后 6 小时达到峰值，且与 PDT 诱导的中性粒细胞增多有关[16]。PDT 治疗后 24 小时血清 C3 水平显著升高，且 PDT 后 1 ～ 3 天，血清中替代补体途径活性明显增加，在宿主小鼠中阻断 C3a 或 C5a 受体会降低 PDT 的疗效，证明了补体作用在 PDT 介导的肿瘤破坏中的重要性[21]。在光敏剂 Photofrin 介导的 PDT 治疗小鼠鳞状细胞癌 SCCVII 后，三种主要的膜结合补体调节蛋白（membrane-bound complement regulatory proteins，mCRPs）的表达均显著降低，即衰变加速因子（decay-accelerating factor，DAF）、补体受体 1 相关蛋白 y（complement-receptor-l-related proteiny，Crry）和保护蛋白的表达降低，表明补体更容易沉积于这些肿瘤细胞表面，并且产生攻击作用[22]。

3.3 巨噬细胞

肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）在 PDT 治疗肿瘤中发挥着复杂但关键的作用，其包括对抗肿瘤生长（M1 型）或

促进肿瘤生长（M2 型）两种表型。M2 型巨噬细胞通过释放有利于促进血管生成和剩余癌细胞存活、增殖的因子在肿瘤复发中发挥作用；PDT 后，M2 型巨噬细胞被选择性破坏，并在随后的炎症反应中被新入侵的 M1 型巨噬细胞取代，M1 型巨噬细胞发出信号，然后动员产生各种炎症介质和调理素，向 T 淋巴细胞呈递肿瘤抗原，促进 PDT 的治疗效果[23]。除了中性粒细胞之外，Krosl 等还观察到 PDT 后 2 小时分离的 TAMs 的杀伤瘤活性显著增加[14]。

3.4 树突状细胞

树突状细胞（dendritic cells，DCs）是有最高的抗原提呈潜力的抗原提呈细胞（antigen presenting cell，APC），并具有更强的初始 T 细胞激活诱导的能力[24]。Jalili 等发现经 PDT 处理的未成熟树突状细胞可转变为成熟的树突状细胞，吞噬被杀死的肿瘤细胞，并产生大量 IL−12，刺激 T 细胞和自然杀伤细胞产生细胞毒性，产生有效的抗肿瘤反应[25]。应用 ALA−PDT 后 24 小时，在肿瘤部位观察到树突状细胞数量明显增加[26]，并且诱导 DC 成熟，CD83 和共刺激分子的上调，刺激 T 细胞活性的增加，以及热休克蛋白 70 的上调[27]。

3.5 淋巴细胞

Korbelik 等人首先阐述了将正常小鼠的脾原始 T 淋巴细胞转移到免疫缺陷的小鼠中，经过 PDT 治疗后，肿瘤的复发率明显下降，并报道了 $CD8^+$T 细胞的缺失比 $CD4^+$T 细胞的缺失对疗效的损害更为明显，这一事实可能表明，在 PDT 的光毒性作用下，主要负责清除癌细胞的是细胞毒性T淋巴细胞[12,28]，即 $CD8^+$T 淋巴细胞是 PDT 介导的抗肿瘤免疫反应的主要免疫效应细胞。Kabingu 等人首次证明了在 PDT 治疗下 $CD8^+$T 细胞可特异性浸润治疗区域之外生长的肿瘤，并表明对远程 EMT6 肿瘤的作用取决于 NK 细胞，而不是 $CD4^+$T 细胞[29]。运用抗 $CD8^+$ 抗体耗竭小鼠体内的细胞毒性 T 淋巴细胞，结果显示抗肿瘤作用降低，表明 $CD8^+$T 细胞群对于有效的 PDT 反应至关重要[30]。在 Photofrin PDT 后 6 天检测到肿瘤引流淋巴结中记忆性 T 细胞的数量几乎翻倍[31]。尽管如此，另一项研究表明，在 ALA−PDT 后，记忆性 T 细胞在小鼠的肿瘤和脾脏中激活并积累，主要为中枢记忆细胞（$CD44^{high}$ $CD62^{low}$ 表型）[32]。除辅助性 T 淋巴细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞外，PDT 还诱导外周血中 Treg 和 NK 细胞的数量进一步增加[33]。

3.6 细胞因子

PDT 时受损细胞释放趋化因子、细胞因子和其他免疫原性蛋白质，能够创造炎症和免疫活性环境，这种微环境有利于募集炎症细胞。有研究显示，ALA−PDT 后检测到治疗区域内 IL−8、粒细胞 − 巨噬细胞集落刺激因子（GM−CSF）和 IL−6 升高。IL−8 是一种作用于粒细胞（PMN）的趋化因子，GM−CSF 是一种刺激免疫系统的生长因子，与组织中肥大细胞的浸润有关，IL−6 是一种促炎症细胞因子，能够吸引 PMN 和淋巴细胞[34]。PDT 治疗后血浆中 IL−6 浓度增加[35]，同样，食管鳞状细胞癌患者在 Photofrin PDT 治疗 7 天后血清 IL−6 水平显著增加（约 18 倍）[36]。还有研究表明，PDT 结束治疗后不久，肿瘤周围炎性细胞中免疫刺激性 IL−23、IL−22、IL−17 和干扰素 γ（IFN−γ）的表达增加，其中 IFN−γ 具有肿瘤抑制作用[37]。

4 PDT 诱导的免疫原性细胞死亡

4.1 肿瘤低免疫原性形成免疫逃避

肿瘤微环境存在多种免疫抑制途径，阻碍免疫细胞介导抗肿瘤免疫[54]，其中就包括肿瘤细胞的低免疫原性，即缺乏强免疫原性抗原，免疫系统无法有效识别，难以通过刺激特定的抗原提呈细胞，使之活化、增殖和分化，引发机体产生特定的免疫应答。一些“冷肿瘤”具有肿瘤抗原缺失、抗原递呈缺陷、T 细胞活化缺失等特征，与 T 细胞浸润缺失有关[55]。PD−L1 在肿瘤细胞表面高表达，可与活化的 T 细胞表面的 PD−1 结合，导致 T 细胞被抑制，从而使癌细胞逃脱抗肿瘤免疫[56]。肿瘤浸润淋巴细胞时产生的 IFN−γ 可诱导肿瘤细胞上的免疫抑制分子 PD−L1 上调，即使肿瘤表达足够的免疫原性抗原，免疫检测也取决于主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）呈现抗原的能力，失去 MHC 表达或获得抗原呈递缺陷的肿瘤可能逃避肿瘤特异性 T 细胞介导的免疫清除，研究发现约 20% ～ 60% 的常见实体恶性肿瘤中发现 MHC Ⅰ类分子下调，除 MHC 改变外，还发现人类肿瘤中抗原提呈机制的组成部分在转录及转录后水平失调[38]。此外，宿主对某些肿瘤抗原的免疫应答可导致肿瘤细胞表面抗原的减弱或丢失，这种现象被称为抗原调变（antigenmodulation）。因此，肿瘤细胞的低免疫原性使之可逃避机体免疫

系统的监视，得以在体内迅速成长和增殖。

4.2 PDT 诱导的免疫原性细胞死亡机制

近年来，产生了免疫原性细胞死亡（immunogenic cell death，ICD）的新概念，光动力疗法是一种公认的可以引起免疫原性细胞死亡，从而诱导有效的抗肿瘤免疫反应的癌症治疗方法[39]。ICD 是一种凋亡模式，凋亡使质膜发生改变并易于被吞噬，释放“吃我”信号，以及抑制“不要吃我”信号[40]。ICD 能诱导趋化因子释放，能够招募中性粒细胞，从而消除残留的肿瘤细胞[4]。在吉杰等的研究中，在 5-ALA 介导下，PDT 可诱导 ICD，促进 DC 的成熟，包括形态成熟（树突增大和溶酶体增加）、表型成熟（MHC-II、DC80 和 CD86 的表达上调），和功能成熟（增强分泌 IFN-γ 和 IL-12 的能力，并诱导 T 细胞增殖）[41,42]。ICD 的特点是释放危险相关分子模式（damage associated molecular patterns，DAMPs），DAMPs 由抗原呈递细胞识别，如树突状细胞，随后激活肿瘤特异性 T 细胞反应，通过与模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）结合，引发免疫反应的激活[4]。DAMPs 包括钙网蛋白（calreticulin，CRT）、高迁移率族蛋白 B1（high mobility group protein Bl，HMGB1）、热休克蛋白（heat shock protein，HSP）70/90 和 ATP[43]。CRT 正常情况下位于内质网（endoplasmic reticulum，ER）内，具有重要的免疫功能[44]。CRT 作为 ICD 的标记物及一种“吃我”的信号，在毒性应激期间从细胞内转移到细胞表面，刺激树突状细胞的抗原呈递功能，帮助呈递肿瘤抗原[45,46]。HSP70 和 HSP90 的释放可以增加细胞的免疫原性[5]。HSP 暴露在细胞表面作为信号吸引吞噬细胞将自身吞噬和激活 NK 细胞[1]。重组 HSP70（rHSP70）可刺激单核细胞产生细胞因子，促进 NK 细胞增殖，增强细胞毒性，并与未成熟树突状细胞结合，诱导其成熟，使 CD40、CD86 和 CD83 表达增加[47]，从而向 $CD8^+$T 细胞传递信号[48]。HMGB1 是一种 DNA 结合蛋白，可介导免疫反应[49]，通过与不同的表面受体结合，如 HMGB1 和 TLR4 之间的相互作用，刺激 APC 产生促炎性细胞因子[50,51]。在 ICD 晚期，HMGB1 释放发生，吸引 DC 细胞和巨噬细胞，进行识别后，这些细胞成熟并激活 T 细胞[5]。

5 总结与展望

PDT 由于其自身优势已成功运用在临床上，用于多种肿瘤的治疗，对于 PDT 的免疫效应的研究，尤其是对 PDT 诱导的免疫原性细胞死亡的研究，也成为近年来的研究热点。但是目前，多数研究还局限于体外实验和动物实验中，PDT 诱导的免疫原性细胞死亡的机制也尚未完全研究清楚。有研究表明，PDT 的治疗效果受光敏剂、光照强度、光照时间等影响，从而使 PDT 诱发的免疫效应也受此影响。阻碍 PDT 临床应用的一个方面是光敏剂的选择性差，为了改善这一点，近年来引入了一种新的方法，通过将光敏剂与纳米体结合来靶向 PDT，提高抗癌效率[52]。此外，由于活性氧簇（reactive oxygen species，ROS）不可持续生成以及光敏剂在肿瘤中的不均匀分布，使 PDT 的治疗效果受到限制，因此，开发了一种“可持续活性氧发生器”（sustainable ROS generator，SRG）用于抗肿瘤治疗[53]。目前，将 PDT 联合其他治疗方法，如 PDT 与光热疗法的联合、PDT 与化学疗法的联合、PDT 与免疫查点抑制剂的联合、PDT 与免疫佐剂的联合等，证实了可进一步加强免疫应答，取得更佳的治疗效果。总而言之，随着对 PDT 的免疫效应机制以及其诱发的免疫原性细胞死亡研究的进一步深入，临床上运用 PDT 治疗肿瘤将会取得更大的进步和发展，应用前景也将更广阔。

参考文献

[1] Showalter A, Limaye A, Oyer JL, et al. Cytokines in immunogenic cell death:Applications for cancer immunotherapy[J]. Cytokine. 2017; 97:123-132.

[2] Shi X, Zhang CY, Gao J, et al. Recent advances in photodynamic therapy for cancer and infectious diseases[J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2019; 11(5):e1560.

[3] Rodrigues MC, Vieira LG, Horst FH, et al. Photodynamic therapy mediated by aluminium-phthalocyanine nanoemulsion eliminates primary tumors and pulmonary metastases in a murine 4T1 breast adenocarcinoma model[J]. J Photochem Photobiol B. 2020; 204:111808.

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

[5] Alzeibak R, Mishchenko TA, 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.

[6] Golla C, Bilal M, Dwucet A, et al. Photodynamic Therapy Combined with Bcl-2/Bcl-xL Inhibition Increases the Noxa/Mcl-1 Ratio Independent of Usp9X and Synergistically Enhances Apoptosis in Glioblastoma[J]. Cancers (Basel). 2021; 13(16) :4123.

[7] Kast RE, Michael AP, Sardi I, et al. A New Treatment Opportunity for DIPG and Diffuse Midline Gliomas:5-ALA Augmented Irradiation, the 5aai Regimen[J]. Brain Sci. 2020; 10(1):51.

[8] Nakayama T, Sano T, Oshimo Y, et al. Enhanced lipid metabolism induces the sensitivity of dormant cancer cells to 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy[J]. Sci Rep. 2021; 11(1):7290.

[9] Oka T, Matsuoka KI, Utsunomiya A. Sensitive Photodynamic Detection of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma and Specific Leukemic Cell Death Induced by Photodynamic Therapy:Current Status in Hematopoietic Malignancies[J]. Cancers (Basel). 2020; 12(2) :335.

[10] Sando Y, Matsuoka KI, Sumii Y, et al. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy can target aggressive adult T cell leukemia/lymphoma resistant to conventional chemotherapy[J]. Sci Rep. 2020; 10(1):17237.

[11] Zduniak K, Gdesz-Birula K, Woźniak M, et al. The Assessment of the Combined Treatment of 5-ALA Mediated Photodynamic Therapy and Thalidomide on 4T1 Breast Carcinoma and 2H11 Endothelial Cell Line[J]. Molecules. 2020; 25(21) :5184.

[12] Korbelik M, Krosl G, Krosl J, et al. The role of host lymphoid populations in the response of mouse EMT6 tumor to photodynamic therapy[J]. Cancer Res. 1996; 56(24):5647-5652.

[13] Chu D, Dong X, Shi X, et al. Neutrophil-Based Drug Delivery Systems[J]. Adv Mater. 2018; 30(22):e1706245.

[14] Krosl G, Korbelik M, Dougherty GJ. Induction of immune cell infiltration into murine SCCVII tumour by photofrin-based photodynamic therapy[J]. Br J Cancer. 1995; 71(3):549-555.

[15] Cecic I, Parkins CS, Korbelik M. Induction of systemic neutrophil response in mice by photodynamic therapy of solid tumors[J]. Photochem Photobiol. 2001; 74(5):712-720.

[16] Cecic I, Stott B, Korbelik M. Acute phase response-associated systemic neutrophil mobilization in mice bearing tumors treated by photodynamic therapy[J]. Int Immunopharmacol. 2006; 6(8):1259-1266.

[17] De Bruijn H S, Sluiter W, Van Der Ploeg-Van Den Heuvel A, et al. Evidence for a bystander role of neutrophils in the response to systemic 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006; 22(5):238-246.

[18] Lobo ACS, Gomes-da-Silva LC, Rodrigues-Santos P, et al. Immune Responses after Vascular Photodynamic Therapy with Redaporfin[J]. J Clin Med. 2019; 9(1) :104.

[19] Davis RW 4th, Snyder E, Miller J, et al. Luminol Chemiluminescence Reports Photodynamic Therapy-Generated Neutrophil Activity In Vivo and Serves as a Biomarker of Therapeutic Efficacy[J]. Photochem Photobiol. 2019; 95(1):430-438.

[20] Mamidi S, Höne S, Kirschfink M. The complement system in cancer:Ambivalence between tumour destruction and promotion[J]. Immunobiology. 2017; 222(1):45-54.

[21] Cecic I, Serrano K, Gyongyossy-Issa M, et al. Characteristics of complement activation in mice bearing Lewis lung carcinomas treated by photodynamic therapy[J]. Cancer Lett. 2005; 225(2):215-223.

[22] Korbelik M, Cecic I. Complement activation cascade and its regulation:relevance for the response of solid tumors to photodynamic therapy[J]. J Photochem Photobiol B. 2008; 93(1):53-59.

[23] Korbelik M, Hamblin MR. The impact of macrophage-cancer cell interaction on the efficacy of photodynamic therapy[J]. Photochem Photobiol Sci. 2015; 14(8):1403-1409.

[24] Audiger C, Rahman MJ, Yun TJ, et al. The Importance of Dendritic Cells in Maintaining Immune Tolerance[J]. J Immunol. 2017; 198(6):2223-2231.

[25] Jalili A, Makowski M, Switaj T, et al. Effective photoimmunotherapy of murine colon carcinoma induced by the combination of photodynamic therapy and dendritic cells[J]. Clin Cancer Res. 2004; 10(13):4498-4508.

[26] Wang H, Li J, Lv T, et al. Therapeutic and immune effects of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy on UVB-induced squamous cell carcinomas in hairless mice[J]. Exp Dermatol. 2013; 22(5):362-3363

[27] Etminan N, Peters C, Lakbir D, et al. Heat-shock protein

70-dependent dendritic cell activation by 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic treatment of human glioblastoma spheroids in vitro[J]. Br J Cancer. 2011; 105(7):961-969.

[28] Korbelik M, Cecic I. Contribution of myeloid and lymphoid host cells to the curative outcome of mouse sarcoma treatment by photodynamic therapy[J]. Cancer Lett. 1999; 137(1):91-98.

[29] Kabingu E, Vaughan L, Owczarczak B, et al. $CD8^+$ T cell-mediated control of distant tumours following local photodynamic therapy is independent of $CD4^+$ T cells and dependent on natural killer cells[J]. Br J Cancer. 2007; 96(12):1839-1848.

[30] Hendrzak-Henion JA, Knisely TL, Cincotta L, et al. Role of the immune system in mediating the antitumor effect of benzophenothiazine photodynamic therapy[J]. Photochem Photobiol. 1999; 69(5):575-581.

[31] Korbelik M, Sun J, Posakony JJ. Interaction between photodynamic therapy and BCG immunotherapy responsible for the reduced recurrence of treated mouse tumors[J]. Photochem Photobiol. 2001; 73(4):403-409.

[32] Li Z, Wang C, Deng H, et al. Robust Photodynamic Therapy Using 5-ALA-Incorporated Nanocomplexes Cures Metastatic Melanoma through Priming of CD4(+) CD8(+) Double Positive T Cells[J]. Adv Sci (Weinh). 2019; 6(5):1802057.

[33] Theodoraki MN, Lorenz K, Lotfi R, et al. Influence of photodynamic therapy on peripheral immune cell populations and cytokine concentrations in head and neck cancer[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017; 19:194-201.

[34] Prignano F, Lotti T, Spallanzani A, et al. Sequential effects of photodynamic treatment of basal cell carcinoma[J]. J Cutan Pathol. 2009; 36(4):409-416.

[35] Pucelik B, Arnaut LG, Dąbrowski JM. Lipophilicity of Bacteriochlorin-Based Photosensitizers as a Determinant for PDT Optimization through the Modulation of the Inflammatory Mediators[J]. J Clin Med. 2019;9(1):8.

[36] Reginato E, Lindenmann J, Langner C, et al. Photodynamic therapy downregulates the function of regulatory T cells in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Photochem Photobiol Sci. 2014; 13(9):1281-1289.

[37] Pellegrini C, Orlandi A, Costanza G, et al. Expression of IL-23/Th17-related cytokines in basal cell carcinoma and in the response to medical treatments[J]. PLoS One. 2017; 12(8):e0183415.

[38] Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy[J]. Clin Cancer Res. 2015; 21(4):687-692.

[39] Morais JAV, Almeida LR, Rodrigues MC, et al. The induction of immunogenic cell death by photodynamic therapy in B16F10 cells in vitro is effected by the concentration of the photosensitizer[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021; 35:102392.

[40] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death[J]. Nat Med. 2007; 13(1):54-61.

[41] Wang X, Ji J, Zhang H, et al. Stimulation of dendritic cells by DAMPs in ALA-PDT treated SCC tumor cells[J]. Oncotarget. 2015; 6(42):44688-44702.

[42] Ji J, Fan Z, Zhou F, et al. Improvement of DC vaccine with ALA-PDT induced immunogenic apoptotic cells for skin squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget. 2015; 6(19):17135-17146.

[43] Yang PM, Hsieh YY, Du JL, et al. Sequential Interferon β-Cisplatin Treatment Enhances the Surface Exposure of Calreticulin in Cancer Cells via an Interferon Regulatory Factor 1-Dependent Manner[J]. Biomolecules. 2020; 10(4):643.

[44] Gold LI, Eggleton P, Sweetwyne MT, et al. Calreticulin: non-endoplasmic reticulum functions in physiology and disease[J]. Faseb j. 2010; 24(3):665-683.

[45] Seelige R, Searles S, Bui JD. Mechanisms regulating immune surveillance of cellular stress in cancer[J]. Cell Mol Life Sci. 2018; 75(2):225-240.

[46] Li W, Yang J, Luo L, et al. Targeting photodynamic and photothermal therapy to the endoplasmic reticulum enhances immunogenic cancer cell death[J]. Nat Commun. 2019; 10(1):3349.

[47] Kuppner M C, Gastpar R, Gelwer S, et al. The role of heat shock protein (hsp70) in dendritic cell maturation:hsp70 induces the maturation of immature dendritic cells but reduces DC differentiation from monocyte precursors[J]. Eur J Immunol. 2001; 31(5):1602-1609.

[48] Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity[J]. Nat Rev Cancer. 2006; 6(7):535-545.

（下转 255 页）