

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.14.012

光动力疗法治疗金黄地鼠创伤性口腔溃疡的实验研究 *

张嘉辉¹ 耿冠男² 苏鑫¹ 马巍¹ 王涛¹ 毕良佳^{1△}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院口腔科 黑龙江哈尔滨 150001;2 哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科 黑龙江哈尔滨 150007)

摘要 目的:探讨以亚甲基蓝为光敏剂的光动力疗法对金黄地鼠创伤性口腔溃疡的治疗效果。**方法:**金黄地鼠随机分成4组:空白对照组、光敏剂组、激光组、光动力组。取直径5 mm的金属棒,加热后置于金黄地鼠颊粘膜上5 s,肉眼可见形成直径约为5 mm的溃疡模型;按分组给予不同处理后,在6小时、24小时、5天、7天,处死制备病理切片,经HE、MASSON染色定性观察中性粒细细胞数量、再生上皮、成纤维细胞、新生血管和胶原纤维情况。**结果:**模型建立24小时后,肉眼及组织病理学观察可见金黄地鼠口腔溃疡模型建立成功。在治疗24小时后,光动力治疗组的中性粒细细胞数量与其他组相比显著增高($P<0.01$)。治疗后第五天和第七天,新生的血管和胶原纤维情况光动力组明显优于空白对照组和光敏剂组($P<0.01$),也多于激光组($P<0.05$),上皮再生情况激光组优于空白对照组和光敏剂组($P<0.01$),光动力组上皮再生也优于空白对照组和光敏剂组($P<0.05$)。成纤维细胞数量各组间无明显差异。**结论:**光动力疗法可加快口腔溃疡的愈合。

关键词:光动力疗法;亚甲基蓝;口腔溃疡

中图分类号:R-33;Q63;R781.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)14-2662-05

Experimental Study of Photodynamic Therapy in the Hamsters Oral Ulcer Therapy*

ZHANG Jia-hui¹, GENG Guan-nan², SU Xin¹, MA Wei¹, WANG Tao¹, BI Liang-jia^{1△}

(1 Department of Stomatology, The Fourth Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150007, China)

ABSTRACT Objective: To investigate oral ulcer-healing process after photodynamic therapy (PDT)mediated by methylene blue dye (MB). **Methods:** Golden hamsters were randomly divided into 4 groups: Control group, Ps group, LLLT group and PDT group. The lesions were made with a heated punch approximately 5 mm in diameter about 5 s and then given different intervention according the group. The animals in each group were killed at 6 hours, 24 hours, 5 days and 7 days and then sections were stained with hematoxylin and eosin (HE) and Masson trichrome (MT) for histological analysis by light microscopy in neutrophils, reepithelization stage, fibroblasts, new vessels and newly formed collagen. **Results:** After establishing oral ulcer model 24 hours, the HE staining showed that the model was successfully built. After 24 hours treating, in PDT group the neutrophils increased significantly compared with that in other groups($P<0.01$). In 5 days and 7 days, the PDT group significantly improve the new vessels and newly formed collagen compared with that in Control group, Ps groups($P<0.01$)and LLLT group($P<0.05$). The LLLT group significantly improved the reepithelization stage compared with that in Control group and Ps groups($P<0.01$) and the PDT group also improved the reepithelization stage compared with that in Control group and Ps groups ($P<0.05$). New fibroblasts did not show significant differences in four groups. **Conclusions:** PDT confers a protective effect against oral ulcer-healing response.

Key words: Photodynamic therapy; Methylene blue; Oral ulcer

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q63; R781.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)14-2662-05

前言

口腔溃疡是较为常见的口腔粘膜溃疡类疾病,病因复杂,局部创伤、免疫因素、遗传因素、全身系统疾病、不良环境等可诱发,发作时疼痛较为剧烈,严重者还会影响饮食、说话;此外还可并发口臭、慢性咽炎、便秘、头痛、头晕、恶心、乏力、烦躁、

发热、淋巴结肿大等全身症状。组织病理学特点为非特异性炎症。其治疗大多为局部止痛、促进愈合,严重者通过全身治疗来延长间歇期,缩短发作期,缓解病情^[1,2]。但由于口腔内的特殊环境,治疗效果并不理想。

光动力疗法(Photodynamic Therapy, PDT)是一种安全无创的治疗方法,当光敏剂与特定靶细胞结合后在特定波长的激发

* 基金项目:国家自然科学基金项目(8160994)

作者简介:张嘉辉(1987-),男,硕士研究生,主要研究方向:光动力治疗,电话:18604512892,E-mail: zjhggn@163.com

△ 通讯作者:毕良佳,电话:13603688826,E-mail: bilingjia@163.com

(收稿日期:2019-01-22 接受日期:2019-02-18)

光照射下,产生单线态氧与自由基等细胞毒素物质作用于靶细胞的治疗方法^[3,4]。已在多种疾病的治疗中取得了良好得效果,包括恶性肿瘤、牙周病、种植体周围炎、皮肤伤口的愈合等^[5,6]。但光动力疗法应用于口腔溃疡的报道却很少,原理也不明确。本实验通过观察光动力疗法对金黄地鼠口腔内创伤性溃疡的治疗效果,以探讨光动力疗法对口腔溃疡愈合的治疗效果以及对早期炎症的影响。

1 材料与方法

1.1 材料和实验动物

本实验选取金黄地鼠(Golden hamster):维通利华,北京。38只,平均质量约为100 g,雌鼠14只,雄鼠24只。饲养室相对湿度40-70%,温度18-29 °C,固体食物及蒸馏水喂养。

光敏剂为1 mg/mL的亚甲基蓝(Methylene blue, MB)溶液购于北京宏大博宇,将溶液配制成浓度为0.3 mg/mL,光源采用波长664 nm红色激光^[7,8]。

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立、治疗及分组 准备含有异氟醚的棉球,放置于密封良好的玻璃箱中,再将实验动物放入玻璃箱中,观察动物至麻醉(时间约3-4分钟),然后取出玻璃箱中动物,固定在动物实验台上。小镊子取出实验动物双侧颊囊内存留的食物和异物,将蒸馏水抽取到注射器中,在动物口腔内放置吸引器,一边吸引一边冲洗动物口腔,冲洗约15秒,轻柔地翻出动物双侧颊囊(自后向前),选择大小合适的小棉球蘸取蒸馏水,擦拭干净动物颊囊黏膜。用吸引器吸净动物口腔内蒸馏水,用温热的空气将动物颊囊黏膜吹干。

平均体重100 g健康的金黄地鼠,6只(雌2只,雄4只),双侧进行口腔溃疡模型的建立,取直径5 mm的金属棒,加热

后置于金黄地鼠颊粘膜上5 s,肉眼可见形成直径约为5 mm的溃疡模型。24 h后将6只建模金黄地鼠处死,切取溃疡部位的粘膜组织进行病理学观察,判断建模是否成功^[9,10]。

建模成功后对32只金黄地鼠双侧口腔粘膜进行溃疡模型制备,共得到64个模型。随机将建模动物分为A空白对照组、B光敏剂组、C激光组、D光动力组组,每组8只金黄地鼠。模型建立后即刻对B组和D组的溃疡周围等距的4到5个点内注射0.3 mg/mL的亚甲基蓝溶剂1 mL,每个点内大约注射0.2 mL亚甲基蓝溶剂,避光孵育10分钟。之后用波长为664 nm的红色激光对C组和D组溃疡部位进行照射3分钟,功率为50 mw、光斑直径5 mm、光斑面积:0.196 cm²,每处溃疡接收的能量密度为:45.9 J/cm²。

1.2.2 组织病理学分析 在模型建立后的6小时、24小时、5天、7天后每组随机选取2只金黄地鼠处死,切取溃疡部位的粘膜组织,包含粘膜全层。0.9%盐水冲洗后,立即用10%甲醛溶液固定切取的组织,进行石蜡包埋,切片约4-5微米,常规HE染色和MASSON染色,光镜下观察。组织病理诊断和分组采取双盲法设计,镜下观察切片并诊断由三名病理科专业医生分别完成,取其均数。

中性粒细胞计数: 在6小时、24小时、5天、7天后在400倍镜下对中性粒细胞进行计数,计划每张HE片子照15张照片,将切片分为1.5 mm到组织表面为浅层,2到3.5 mm为中层,4 mm以下为深层,每层照5张彩照。中性粒细胞数量由两个病理学家分别计算,每层的中性粒细胞的数量为5张彩照的平均值,之后进行求和为中性粒细胞数量。

根据HE和MASSON染色结果对上皮再生程度、成纤维细胞、新生血管、胶原纤维进行半定量组织学评价,评价方式见下表。

表1 口腔溃疡愈合的半定量组织学评价

Table 1 Semiquantitative histological evaluation of oral ulcer healing

分数 Scale	上皮再生过程 Reepithelialization stage	成纤维细胞 Fibroblasts	新生血管 New vessels	胶原纤维 Collagen
0	伤口边缘增厚 Thickening of cut edges	缺乏 Absent	缺乏 Absent	肉芽组织中缺乏 Absent-granulation tissue
	再生上皮覆盖(<50%) Migration of cells (<50%)	少量见于周围组织 Mild-surrounding tissue	少量见于周围组织 Mild-surrounding tissue	很少量见于肉芽组织 Minimal-granulation tissue
1	再生上皮覆盖(≥ 50%) Migration of cells (≥ 50%)	少量见于肉芽组织 Mild-granulation tissue	少量见于肉芽组织 Mild-granulation tissue	少量见于肉芽组织 Mild-granulation tissue
	单层上皮覆盖 Bridging the excision	中量见于肉芽组织 Moderate-granulation tissue	中量见于肉芽组织 Moderate-granulation tissue	中量见于肉芽组织 Moderate-granulation tissue
2	上皮角化 Keratinization	大量见于肉芽组织 Marked-granulation tissue	大量见于肉芽组织 Marked-granulation tissue	大量见于肉芽组织 Marked-granulation tissue

1.3 统计学分析

用SPSS19.0软件包对数据进行分析。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,在各时间点,组间中性粒细胞计数结果采用多因素方差分析和单因素方差分析。上皮再生程度、成纤维细胞、新生血管、胶原纤维经半定量分析得出的数据应用采用Kruskal-Wallis H检验和Mann-Whitney U检验进行分析。 $P < 0.05$

为差异显著,有统计学意义。

2 结果

2.1 口腔溃疡模型建立

在创伤性溃疡建立4小时后肉眼可观察到模型动物颊部有大小约5 mm的溃疡形成,周围组织充血、水肿,溃疡表面有黄

白色假膜覆盖，并有炎性分泌物渗出。5天左右溃疡开始愈合，此时溃疡面可见肉芽组织形成，创面缩小，红肿消退。7天左右溃疡逐渐愈合（见图1）。24小时后溃疡组织病理学观察见溃疡组

织的上皮细胞充血、水肿，核碎裂、固缩、深染，上皮溶解、坏死脱落形成溃疡，达黏膜下层，有淋巴细胞、浆细胞、单核细胞及中性粒细胞为主的炎性细胞浸润，提示溃疡模型建立成功（见图2）。

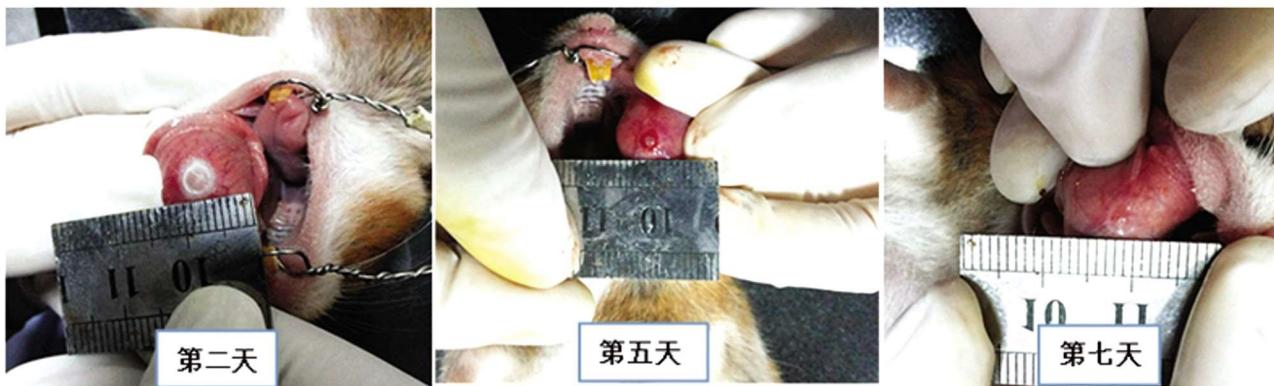


图1 口腔溃疡模型

（苏木精-伊红染色法, 10× 10）

Fig.1 The model of Dental Ulcer

(Hematoxylin-eosin staining, 10× 10)

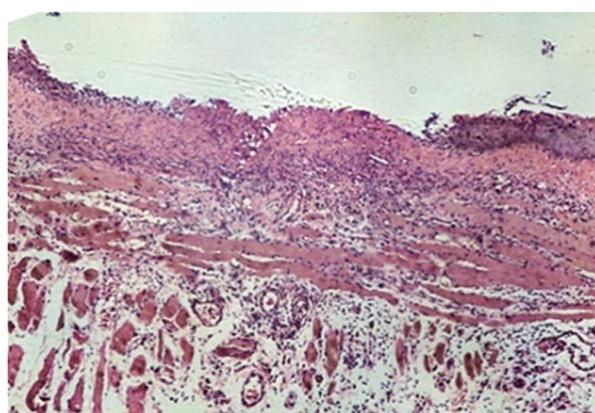


图2 口腔溃疡模型建立 24 小时后组织病理情况

（苏木精-伊红染色法, 10× 10）

Fig.2 Dental ulcer after 24 hours of healing in Hamsters

(Hematoxylin-eosin staining, 10× 10)

2.2 口腔溃疡模型建立 24 小时、5 天、7 天口腔溃疡愈合的半定量组织学结果

在溃疡模型建立 24 小时后通过 HS 染色可观察到光动力组的中性粒细胞数量明显多于其他三组，而上皮再生程度、成纤维细胞、新生血管、胶原纤维四组间无明显差异。在 6 小时、5 天、7 天后，各组间中性粒细胞数量无明显差异。（苏木精-伊红染色, 400 倍镜下）（见图 3）。

口腔溃疡模型建立第 5 天，通过 HE 染色可观察到光动力治疗组在新生肉芽组织周围存在大量的新生血管和胶原纤维，上皮再生大于 50%，伤口处无出血。激光治疗组在新生肉芽组织周围可见中量的新生血管和胶原纤维，上皮再生大于 50%，伤口处有少量出血。空白对照组和单纯光敏剂组在新生肉芽组织周围可见少量新生血管和胶原纤维，上皮再生小于 50%，并可见伤口处仍有较多出血。各组中成纤维细胞较少，无明显差异。（苏木精-伊红染色, 100 倍镜下）（见图 4）。通过 MASSON 染色可观察到光动力治疗组中存在大量的胶原纤维，排列较为整齐、连续。激光治疗组在新生肉芽组织中量的胶原纤维。空白对照组和单纯光敏剂组在新生肉芽组织周围可见少量的胶原纤维。（MASSON 染色, 100 倍镜下）（见图 5）。

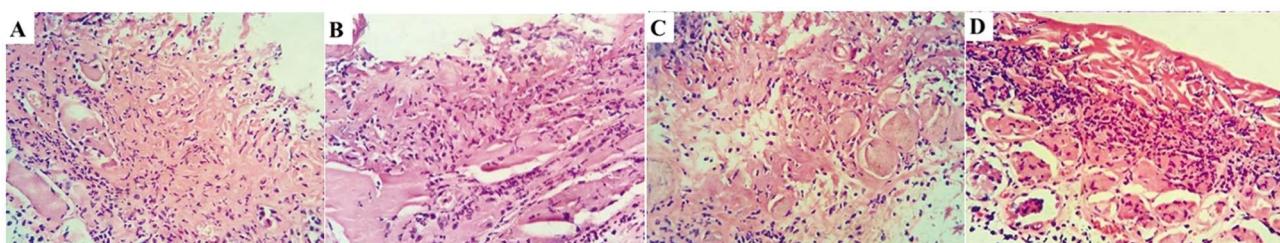


图3 口腔溃疡模型建立 24 小时

(A) 空白对照组 (B) 单纯光敏剂组 (C) 激光治疗组 (D) 光动力治疗组
（苏木精-伊红染色法, 40× 10）

Fig.3 Dental ulcer after 24 hours of healing in Hamsters

(A) The control group. (B) The drug group. (C) The laser group. (D) The PDT group.
(Hematoxylin-eosin staining, 40× 10)

口腔溃疡模型建立第 7 天，通过 HE 染色可观察到光动力治疗组在新生肉芽组织周围存在大量新生血管和胶原纤维，再

生上皮完全覆盖创口，乳头层没有完全形成。激光治疗组在新生肉芽组织周围可见大量的新生血管和中量的胶原纤维，再生

上皮完全覆盖创口,乳头层没有完全形成。空白对照组和单纯光敏剂组在新生肉芽组织周围可见中量新生血管和胶原纤维,

上皮再生大于50%,但未完全覆盖创口。各组中可见中量成纤维细胞,无明显差异。(苏木精-伊红染色,100倍镜下)(见图6)。

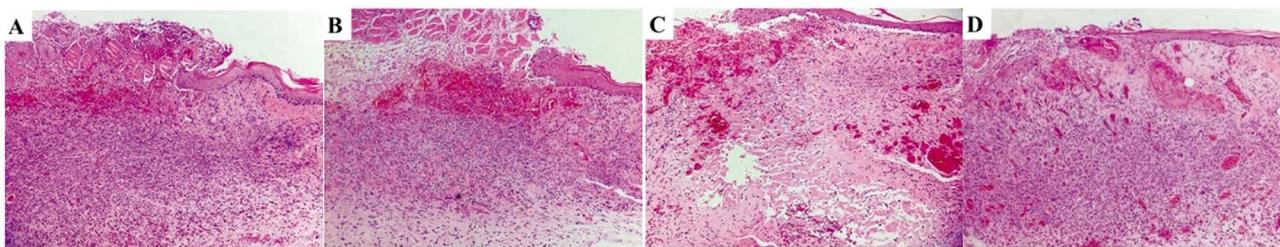


图4 口腔溃疡模型建立第5天

(A) 空白对照组。(B)单纯光敏剂组。(C)激光治疗组。(D)光动力治疗组。
(苏木精-伊红染色法,10× 10)

Fig.4 5 days after surgery

(A) The control group. (B)The drug group. (C)The laser group. (D)The PDT group.
(Hematoxylin-eosin staining, 10× 10)

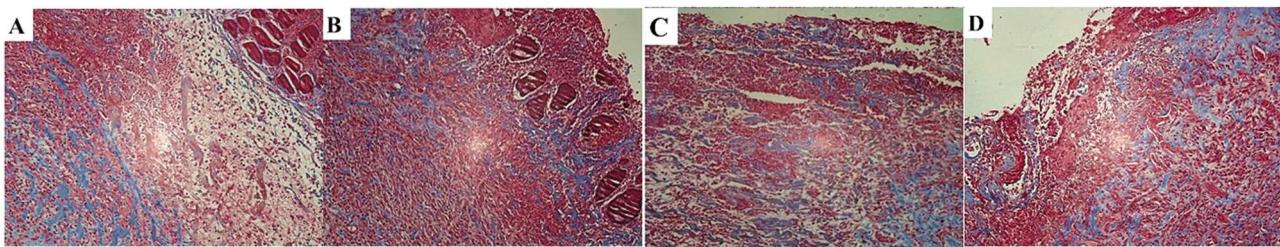


图5 口腔溃疡模型建立第5天

(A)空白对照组。(B)单纯光敏剂组。(C)激光治疗组。(D)光动力治疗组。
(Masson 染色, 10× 10)

Fig.5 5 days after surgery

(A)The control group.(B)The drug group.(C)The laser group. (D)The PDT group.
(Masson trichrome, 10× 10)

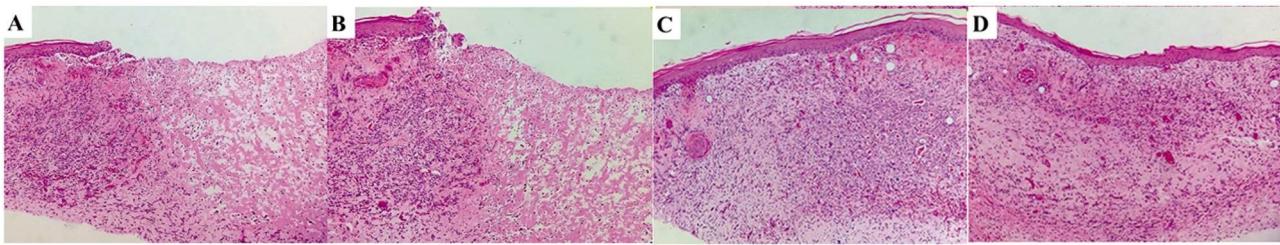


图6 口腔溃疡模型建立第7天

(A)空白对照组。(B)单纯光敏剂组。(C)激光治疗组。(D)光动力治疗组。
(苏木精-伊红染色法,10× 10)

Fig.6 7 days after surgery

(A)The control group.(B)The drug group.(C)The PDT group.
(Hematoxylin-eosin staining, 10× 10)

2.3 统计学分析

溃疡治疗后24小时:光动力治疗组中性粒细胞数量与其他组相比显著增高($**P<0.01$),其余时间点各组间无明显差异。

在治疗第5天后,光动力治疗组与激光治疗组再生上皮愈合超过50%,与空白对照组和光敏剂组相比,激光组中再生上皮愈合最佳($P<0.01$),再生血管与胶原纤维数量在光动力组中数量最多($P<0.01$)。在手术7天后。空白对照组和光敏剂组

再生上皮未完全覆盖伤口,而激光组和光动力组再生上皮覆盖了溃疡表面,并出现不同程度角化($P<0.05$)。再生血管与胶原纤维数量在光动力组中数量最多($P<0.01$)。各组间新生成纤维细胞无明显差异。其余时间各组无明显差异。

3 讨论

光动力疗法作为一种新兴的安全、无创的治疗方法,目前已应用于非黑素瘤皮肤癌,痤疮,光化性唇炎,皮肤利什曼病

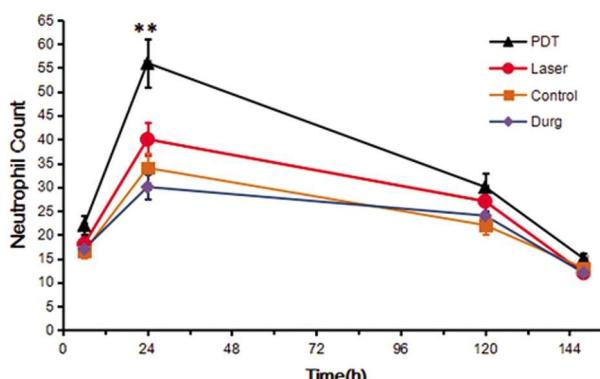


图 7 光动力组在 24 小时后中性粒细胞数量显著高于其他组
(**P<0.01)

Fig.7 Neutrophil count significantly elevated in the wound biopsies at day 24 hours treated with PDT compared with other groups
(**P<0.01)

以及一些慢性伤口的治疗^[11,12]。通过本实验可以观察到光动力疗法可以促进动物口腔溃疡的上皮再生、血管及胶原纤维生成,而且在炎症初期相对于其他组可以观察到明显的中性粒细

胞浸润。本实验采用光敏剂为 0.3 mg/mL 的亚甲基蓝(Methylene blue, MB),溃疡模型建立后,用波长为 664 nm 红光进行照射 3 分钟,功率为 50 mw、光斑直径 5 mm、光斑面积:0.196 cm²,每处溃疡接收的能量密度为:45.9 J/cm²。亚甲基蓝是一种低毒性吩噻嗪类光敏剂,应用于医学已有 100 多年历史^[13]。与其他光敏剂比较 0.3 mg/mL 浓度的亚甲基蓝接收能量在 20 J/cm² 到 50 J/cm² 的时候对中性粒细胞形态影响较小并且无微血管损伤^[14,15]。在伤口愈合过程中,急性炎症通常表现为水肿和血管外的中性粒细胞聚集,而慢性炎症常以单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的出现为特征。目前研究认为如果在急性炎症期有较好的组织修复是有利于伤口愈合的,因为慢性和持续性炎症的伤口,往往易被微生物污染,拖延愈合^[16-18]。在炎症初期,受 TNF-α 激活的中性粒细胞是第一个到达病变组织的免疫细胞,之后髓样细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞等也会聚集,导致 CD8+T 细胞的活化,这有助于消除受损的细胞和组织。有研究表明 PDT 可诱导局部急性炎症反应,影响中性粒细胞的活化,从而激活免疫系统促进机体的生理过程发生变化,这有利于溃疡的愈合^[19-21]。

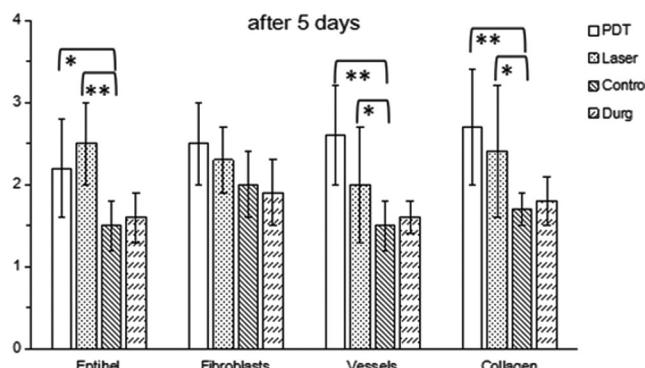


图 8 对各个组不同时间再生上皮、成纤维细胞、再生血管、胶原纤维半定量分析 (**P<0.01, *P<0.05)

Fig.8 Results of the semiquantitative analysis of histological evaluation of healing dental ulcer of Reepithelialization stage, Fibroblasts, New vessels, Collagen in different time

此外我们通过 HE 染色观察到光动力治疗组和激光治疗组上皮再生速度优于其他两组,并在第 7 天完全覆盖伤口。而 Masson 显示光动力治疗组和激光治疗组的胶原纤维量优于另外两组,但光动力组的新生胶原纤维排列更为整齐、连续。同时我们在光动力治疗组中发现新生血管数量显著多于其他三组,这可能与其在炎症早期产生大量中性粒细胞,而一部分中性粒细胞并没有死亡或者被单核细胞和巨噬细胞吞噬,而是穿过伤口进入内皮下间隙分解受损的血管和开辟新生血管形成通道相关^[22]。

通过本实验可以观察到光动力疗法能够有效促进口腔溃疡的愈合,这或许会为我们治疗口腔溃疡提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Vaillant L, Samimi M. Aphthous ulcers and oral ulcerations[J]. Presse Medicale, 2016, 45(2): 215-26
- [2] Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN, et al. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review [J]. Head Neck Pathol, 2019, 13(1): 91-102
- [3] Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, et al. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide[J]. Dermatol Surg, 2016, 42(7): 804-827
- [4] Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN, et al. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review [J]. Head Neck Pathol, 2019, 13(1): 91-102
- [5] Aniogo EC, Plackal Adimuriyil George B, Abrahamse H. The role of photodynamic therapy on multidrug resistant breast cancer[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 91
- [6] Mansoori B, Mohammadi A, Amin Doustvandi M, et al. Photodynamic therapy for cancer: Role of natural products [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 26: 395-404
- [7] Zhang C, Wang J, Chou A, et al. Photodynamic therapy induces antifibrotic alterations in primary human vocal fold fibroblasts[J]. Laryngoscope, 2018, 128(9): E323-E331
- [8] Ghorbani J, Rahban D, Aghamiri S, et al. Photosensitizers in antibacterial photodynamic therapy: an overview [J]. Laser Ther, 2018, 27(4): 293-302
- [9] 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 口腔溃疡模型制备规范(草案)起草说明 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 163-165
- [10] 孙晓爽, 何虹, 刘巍, 等. 常见口腔黏膜病动物模型研究进展[J]. 口腔医学, 2018, 38(4)

(下转第 2619 页)

Journal of Neuroscience, 2018; 2304-2317

- [21] Herbison, Moenter. Depolarising and hyperpolarising actions of GABA(A) receptor activation on gonadotrophin-releasing hormone neurones: towards an emerging consensus [J]. Journal of Neuroendocrinology, 2011, 23: 557-569
- [22] Tian, Al-Odaini, Wang, et al. KiSS1 gene as a novel mediator of TGFbeta-mediated cell invasion in triple negative breast cancer [J]. Cell Signal, 2018, 42: 1-10
- [23] Ouyang, Pan, Tai, et al. Transcriptomic changes associated with DKK4 overexpression in pancreatic cancer cells detected by RNA-Seq[J]. Tumour Biol, 2016, 37: 10827-10838
- [24] Chen, Weiss. Alternative splicing in cancer: implications for biology and therapy[J]. Oncogene, 2015, 34: 1
- [25] Hayflick, Moorhead. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. Exp Cell Res, 1961, 25: 585-621
- [26] Dong, Wei, Zhang, et al. Regulatory RNA binding proteins contribute to the transcriptome-wide splicing alterations in human cellular senescence[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10: 1489-1505
- [27] Luo, Fan. Insight into the regulatory mechanism of VEGFA isoforms in p53 mutant breast cancer: can it be substantiated with solely in vitro studies?[J]. Journal of thoracic disease, 2018, 10: 567
- [28] Siegfried, Bonomi, Ghigna, et al. Regulation of the Ras-MAPK and PI3K-mTOR Signalling Pathways by Alternative Splicing in Cancer
- [29] International Journal of Cell Biology, 2013, (2013-9-3), 2013, 2013: 568931
- [30] Adesso, Calabretta, Barbagallo, et al. Gemcitabine triggers a pro-survival response in pancreatic cancer cells through activation of the MNK2/eIF4E pathway[J]. Oncogene, 2013, 32: 2848-2857
- [31] Zhou, Wang, Li, et al. Splicing factor SRSF1 promotes gliomagenesis via oncogenic splice-switching of MYO1B [J]. J Clin Invest, 2018 [Epub ahead of print]
- [32] Sheng, Zhao, Zhao, et al. SRSF1 modulates PTPMT1 alternative splicing to regulate lung cancer cell radioresistance[J]. EBioMedicine, 2018[Epub ahead of print]
- [33] Romero, Ortiz-Estevez, Muniategui, et al. Comparison of RNA-seq and microarray platforms for splice event detection using a cross-platform algorithm[J]. BMC Genomics, 2018, 19: 703
- [34] Aznarez, Nomakuchi, Tetenbaum-Novatt, et al. Mechanism of Non-sense-Mediated mRNA Decay Stimulation by Splicing Factor SRSF1 [J]. Cell reports, 2018, 23: 2186-2198
- [35] Gonçalves, Jordan. Posttranscriptional Regulation of Splicing Factor SRSF1 and Its Role in Cancer Cell Biology[J]. BioMed research international, 2015, 2015[Epub ahead of print]
- [36] Sollier, Stork, Garcia-Rubio, et al. Transcription-coupled nucleotide excision repair factors promote R-loop-induced genome instability[J]. Molecular cell, 2014, 56: 777-785

(上接第 2666 页)

- [11] Nesi-Reis V, Lera-Nonose DSSL, Oyama J, et al. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2018, 21: 294-305
- [12] Li Y, Wang B, Xiao Y, et al. Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: A systematic review[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 25: 17-22
- [13] Schultz E W, Krueger, Pillich J, et al. (1928). Inactivation of *Staphylococcus* bacteriophage by methylene blue [J]. Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 1928: 100-101
- [14] Tanaka M, Kinoshita M, Yoshihara Y, et al. Optimal photosensitizers for photodynamic therapy of infections should kill bacteria but spare neutrophils[J]. Photochem Photobiol, 2012, 88(1): 227-32
- [15] Tanaka M1, Mroz P, Dai T, et al. Linezolid and vancomycin decrease the therapeutic effect of methylene blue-photodynamic therapy in a mouse model of MRSA bacterial arthritis [J]. Photochem Photobiol, 2013, 89(3): 679-82
- [16] Y Chiu, T Huang, C Chiu, et al. Analgesic and antiinflammatory activities of the aqueous extract from plectranthus amboinicus (Lour.) spreng both in vitro and In vivo [J]. Evidence-Based Complementary Altern, 2012, 2012: 508137
- [17] JK Kundu, Y Surh. Emerging avenues linking inflammation and cancer[J]. Free Radical Biol Med, 2012, 52 (9): 2013-2037
- [18] R Medzhitov. Overview Essay Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame[J]. Cell, 2010, 140(6): 771-776
- [19] F Anzengruber, P Avci, LF De Freitas, et al. T-cell mediated anti-tumor immunity after photodynamic therapy: why does it not always work and how can we improve it?[J]. Photochem Photobiol Sci, 2015, 14(8):1492-1509
- [20] A Bennewitz, M Prinz, U Wollina, et al. Photodynamic therapy to improve wound healing in acute and chronic wounds: tricyclic dye combined with low level 810 nm diode laser irradiation[J]. Kosmet. Medizin, 2013, 34 (5): 208-215
- [21] Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes [J]. Curr Opin Microbiol, 2016, 33: 67-73
- [22] Jing Wang, Mokarram Hossain, Ajitha Thanabalasuriar, et al. Visualizing the function and fate of neutrophils in sterile injury and repair [J]. Science, 2017, 358(6359): 111-116