



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.011  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.011  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(10):1431-1437.

· 基础研究 ·

## X射线激发 Cu-Cy 介导的光动力对人结肠癌细胞的杀伤作用研究

刘志鹏<sup>1</sup>, 熊力<sup>1</sup>, 欧阳国庆<sup>1</sup>, 陈翔<sup>1</sup>, 周盼<sup>1</sup>, 王昆鹏<sup>1</sup>, 林良武<sup>2</sup>, 黄河<sup>3</sup>, 苗雄鹰<sup>1</sup>, 陈伟<sup>4</sup>, 文宇<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南长沙, 410011; 2. 中南大学粉末冶金学院, 湖南长沙, 410083; 3. 中南大学湘雅医学院 组织学与胚胎学系, 湖南长沙, 410078; 4. 美国德克萨斯州大学物理系, 德克萨斯州阿灵顿, 76019-0059)

### 摘要

**目的:** 探讨 X 射线激发 Cu-Cy 介导的光动力对人结肠癌 SW620 细胞的体外杀伤效应及其作用机制。  
**方法:** 用不同浓度 (0~100 mg/L) Cu-Cy 联合或不联合低剂量 X 线照射处理 SW620 细胞后, 采用 CCK8 法检测并光镜观察细胞的生长活性; JC-1 染色检测线粒体膜电位; AnnexinV FIFC/PI 双染法检测细胞的凋亡率; Western blot 检测凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 及自噬相关蛋白 LC3B、P62 的表达; 透射电镜观察细胞的超微结构。  
**结果:** 与空白对照 SW620 细胞 (0 mg/L Cu-Cy, 无 X 线照射), Cu-Cy 联合 X 线照射处理的 SW620 细胞生长活性明显降低, 并呈一定的浓度依赖性 (部分  $P<0.05$ ), 且细胞凋亡率明显升高、线粒体膜电位下降细胞的比例明显增加、Bax 与 LC3B-II 蛋白表达明显升高, Bcl-2 与 P62 蛋白表达明显降低 (均  $P<0.05$ )、细胞内自噬体增多; 单纯 X 射线照射和单加 Cu-Cy 处理的 SW620 细胞以上指标均无明显改变。  
**结论:** X 线激发 Cu-Cy 介导的光动力能有效抑制人结肠癌 SW620 细胞体外生长活性, 机制可能与其诱导细胞凋亡和自噬有关。

### 关键词

结肠肿瘤; 光动力疗法; 自噬; 细胞凋亡  
中图分类号: R735.3

## Photodynamic killing effect mediated by Cu-Cy under X-ray activation on colon cancer cells and the mechanism

LIU Zhipeng<sup>1</sup>, XIONG Li<sup>1</sup>, OUYANG Guoqing<sup>1</sup>, CHEN Xiang<sup>1</sup>, ZHOU Pan<sup>1</sup>, WANG Kunpeng<sup>1</sup>, LIN Liangwu<sup>2</sup>, HUANG He<sup>3</sup>, MIAO Xiongying<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>4</sup>, WEN Yu<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 2. State Key Laboratory for Powder Metallurgy, Central South University, Changsha 410083, China; 3. Department of Histology and Embryology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410078, China; 4. Department of Physics and the SAVANT Center, the University of Texas at Arlington, Arlington, Texas 76019-0059, USA)

### Abstract

**Objective:** To investigate the photodynamic killing effect mediated by Cu-Cy under X-ray activation on human colon cancer SW620 cells in vitro and the mechanism.

基金项目: 湖南省发改委课题基金资助项目 (201583); 中南大学中央高校专项资金资助项目 (2016zzts537)。

收稿日期: 2016-08-16; 修订日期: 2016-09-20。

作者简介: 刘志鹏, 中南大学湘雅二医院硕士研究生, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 文宇, Email: 1850129046@qq.com

**Methods:** SW620 cells were exposed to different concentrations of Cu-Cy (0–100 mg/L) in combination with or without low dose of X-ray radiation, and then, the cell viability was examined by CCK8 assay and light microscopic observation, mitochondrial membrane potential was detected by JC-1 dye, apoptosis was measured by Annexin V/PI double-staining, the expressions of apoptosis-associated protein Bax and Bcl-2, and autophagy-associated protein LC3B and P62 were determined by Western blot analysis, and cell ultrastructure was observed by transmission electron microscopy.

**Results:** In SW620 cells compared with blank control SW620 cells (without Cu-Cy treatment and X-ray radiation), the cell viability was significantly reduced with certain concentration-dependent manner (part  $P < 0.05$ ), and meanwhile, the ratio of cells with decreased mitochondrial membrane potential and the apoptotic rate were significantly increased, the expression levels of Bax and LC3B-II were significantly increased while the expression levels of Bcl-2 and P62 were significantly decreased (all  $P < 0.05$ ), and the intracellular autophagosomes were remarkably increased; all above indexes showed no significant change in those cells that underwent X-ray radiation alone or Cu-Cy treatment alone.

**Conclusion:** The photodynamic action mediated by Cu-Cy under X-ray activation can effectively inhibit the growth and viability of human colon cancer SW620 cells in vitro, and the mechanism may possibly be associated with its inducing apoptosis and autophagy.

**Key words** Colonic Neoplasms; Photochemotherapy; Autophagy; Apoptosis

**CLC number:** R735.3

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤，发病率居世界恶性肿瘤第4位<sup>[1]</sup>，全球每年大约有120万新发病例和超过60万死亡病例，严重威胁人民生命健康<sup>[2]</sup>。特别是对于不可手术切除的晚期结直肠癌患者，5年生存率几乎为0<sup>[3]</sup>，目前治疗手段主要包括全身化学治疗、放射治疗等姑息疗法，这些疗法副作用较大，急待寻找更安全更有效的治疗方法。

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是一种新的肿瘤治疗方法，光敏剂吸收进入肿瘤细胞内，相应波长光的照射肿瘤部位，激发态光敏剂转移能量给氧，产生活性氧自由基 (ROS)，ROS通过氧化作用来破坏细胞结构。当氧化损伤的积累超过一定的阈值时，肿瘤细胞便开始死亡<sup>[4]</sup>。PDT是结直肠癌患者潜在的治疗方案，由于对病变周围组织和细胞几乎无毒副作用，能保持空腔脏器的结构和功能，其优势在于微创、对肿瘤的双重选择性杀伤且可反复多次治疗<sup>[5]</sup>。

光敏剂是PDT的重要要素，传统光敏剂介导光动力由于激发光的穿透深度有限，激光不能传递足够能量激发深部肿瘤组织中光敏剂 (630 nm 波长光穿透深度  $< 0.5$  cm, 700 nm 波长光穿透深度  $< 0.8$  cm)<sup>[6]</sup>，所以PDT主要用于治疗皮肤癌，很少应用于深部肿瘤的治疗。新型铜胺化合物Cu-Cy分子式为  $\text{Cu}_3\text{Cl}(\text{SR})_2(\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$ <sup>[7]</sup>。前

期的体内外实验已证实在低剂量X射线的激发下，Cu-Cy能产生活性氧显著地杀死乳腺癌细胞而没有明显的毒副作用，利用X射线组织穿透能力较强的特点，Cu-Cy是一种具有广泛应用于多种深部肿瘤前景的新型光敏剂<sup>[8]</sup>。

本研究旨在研究新型光敏剂Cu-Cy经X射线激发介导的光动力对结肠癌SW620细胞生长活性影响，进一步探讨其杀伤SW620细胞的可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 主要仪器** X射线放射治疗仪器为美国Faxitron公司MultiRad225；流式细胞仪为BD公司产品，透视电镜为日立公司产品H7700；电泳系统为Bio-Rad公司产品；凝胶成像系统为Alpha Innnotech公司产品。

**1.1.2 主要试剂** 人结肠癌细胞系SW620购自中南大学湘雅医学院细胞中心；铜胺化合物 (Cu-Cy) 由美国德克萨斯州大学陈伟教授合成并惠赠；胎牛血清、PRMI1640培养液购于美国Gibco公司；CCK8试剂盒购于日本同仁公司；AnnexinV FIFC/PI双染试剂盒购于南京凯基生物科技公司；线粒体膜电位检测试剂盒购于碧云天公司； $\beta$ -actin、

Bax、Bcl-2、LC3B、P62单抗为美国CST公司产品;HRP标记的羊抗兔、羊抗鼠IgG抗体购于北京中杉金桥有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养** 人结肠癌细胞系SW620置于37℃、5%CO<sub>2</sub>孵箱中常规培养,培养液为含有10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和50 g/L链霉素的RPMI1640,取对数生长期细胞用于实验。

**1.2.2 CCK8法检测细胞生长活性** 将培养的SW620细胞用0.25%胰蛋白酶消化、吹打,制成单细胞悬液,调整细胞密度为 $2 \times 10^4$ 个/mL,以每孔200 μL接种于96孔板上,24 h后吸除原培养液。用含有10%胎牛血清的完全培养基将Cu-Cy配成浓度为0、6.25、12.5、25、50、100 mg/L,分别取100 μL加入96孔板中,每个浓度设置4个复孔,严格避光培养4 h。X线照射前更换新鲜的RPMI 1640完全培养,使细胞接受的X线照射能量为:0、2 Gy,标准电压为160 kV,每次输出量2 Gy。继续培养24 h,各孔加入CCK8溶液10 μL,继续避光培养1 h后终止培养,用酶联免疫标记分析仪在450 nm波长处测定各孔的吸光度,按以下公式计算细胞存活率:细胞存活率=(空白对照组OD值-实验组OD值)/空白对照组OD值 $\times 100\%$ 。整个实验操作在严格避光中进行。

**1.2.3 JC-1染色结合流式细胞仪观察SW620细胞线粒体电位** 6孔培养板中设置各组,同上处理后继续培养3 h,弃培养液后以冷PBS液洗2次,收集细胞。然后800 r/min离心5 min,弃上清,将沉淀的细胞用1 mL buffer溶液轻轻重悬,各组加入1 μL JC-1溶液反应15 min,800 r/min离心5 min,弃上清,加500 μL PBS轻轻重悬细胞。上机行流式细胞仪检测,激发波长为488 nm,发射波长为520 nm。

**1.2.4 电镜观察** 将SW620细胞以 $2 \times 10^5$ 细胞/孔的密度接种于6孔板内,培养过夜,PDT处理4 h后,用不含EDTA的胰酶消化细胞,后离心,弃上清,再加入3%戊二醛固定凝块,4℃过夜。1%锇酸室温下再固定2 h。梯度乙醇、丙醇梯度脱水后,树脂包埋超薄切片,经醋酸铀、枸橼酸铅染色后用电镜观察。

**1.2.5 AnnexinV FIFC/PI双染法结合流式细胞仪检测Cu-Cy-PDT诱导的SW620细胞凋亡** 将SW620细胞接种于6孔培养板中培养过夜,PDT

处理后继续避光培养24 h后收集SW620细胞。将细胞培养液吸出,置于一合适离心管内。用PBS洗涤贴壁细胞1次后,将PBS吸出亦置于离心管内。用0.25%胰酶(不含EDTA)消化细胞。细胞消化下来后,同样置于上步中收集的细胞培养液的离心管中,然后1 500 r/min离心5 min,弃上清,PBS重悬细胞并计数。取 $10^5$ 左右重悬的细胞,1 500 r/min离心5 min,弃上清,加入195 μL AnnexinV FIFC结合液及5 μL AnnexinV FIFC。室温下避光静置10 min。1 500 r/min离心5 min,弃上清,加入190 μL AnnexinV FIFC结合液及10 μL PI染色液,轻轻混匀,冰浴避光放置。随即行流式细胞仪检测,AnnexinV FIFC为绿色荧光,PI为红色荧光。

**1.2.6 Western blot检测凋亡相关蛋白Bax、Bcl-2及自噬相关蛋白LC3B、P62表达** 将SW620细胞接种于6孔培养板中培养过夜,PDT干预24 h后细胞,加入200 μL RIPA裂解液,冰浴30 min,4℃下,12 000 r/min离心5 min,将离心后的上清液分装转移到0.5 mL预冷离心管中,按照BCA蛋白定量试剂盒的使用说明操作,测定蛋白浓度,加入等体积的上样缓冲液SDS(5 $\times$ ),煮沸变性10 min后,分装-80℃保存。总蛋白经12%聚丙烯酰胺凝胶分离后,转移到PVDF膜,用含5%脱脂奶粉的TBST封闭。加一抗4℃反应过夜,TBST漂洗3次,每次15 min,再加HRP标记的相应二抗,TBST洗3次。最后采用ECL发光及显影。

## 1.3 统计学处理

以上实验重复3次,结果采用SPSS 19.0进行单因素方差分析,所有结果用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 X射线激发Cu-Cy介导的光动力对SW620细胞的杀伤作用

单纯低剂量X射线照射和单加光敏剂对SW620细胞均无明显的杀伤作用;不同光敏剂浓度实验组(25、50、100 mg/L)在低剂量X线的照射的作用下细胞存活率分别为( $55.74 \pm 4.59$ )%、( $17.03 \pm 0.03$ )%、( $5.17 \pm 0.11$ )%,浓度越高杀伤作用越明显,呈浓度依赖性(部分 $P < 0.05$ )。浓度达到一定光剂量时曲线进入平台期,即达到所能产生的最大抑制率(图1)。

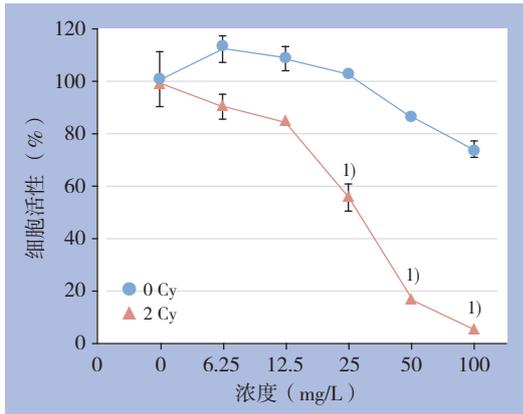


图 1 X 射线激发 Cu-Cy 介导的光动力对细胞活性的影响  
1) 与空白对照组比较,  $P < 0.05$

Figure 1 Effect of photodynamic action mediated by Cu-Cy under X-ray radiation on cell viability 1)  $P < 0.05$  vs. blank control group

## 2.2 X 射线激发 Cu-Cy 介导的光动力作用对 SW620 细胞形态的影响

单纯低剂量 X 射线照射细胞与正常培养的 SW620 细胞形态学无差异, 呈梭形生长, 生长状态良好。光动力干预后细胞变圆, 体积变小, 折光性减弱, 细胞间隙增大, 细胞中出现明显的空泡样变, 同时伴有细胞膜破裂, 部分细胞坏死, 随着 Cu-Cy 浓度的增加, 细胞凋亡、坏死加剧 (图 2)。

## 2.3 X 射线激发 Cu-Cy 介导的光动力对 SW620 细胞凋亡的影响

单纯 X 射线照射组的细胞凋亡率为 17.20%, 而光动力处理组随着 Cu-Cy 浓度的增加, 细胞凋亡率明显上升。其中 Cu-Cy 浓度为 50 mg/L 处理组的细胞凋亡率达到了 80.74%, 是一个有效的杀伤剂量。另外, 所有光动力处理组细胞的细胞坏死率都很低, 即在此剂量的 X 线激发下, 细胞死亡的主要模式是细胞凋亡 (图 3)。

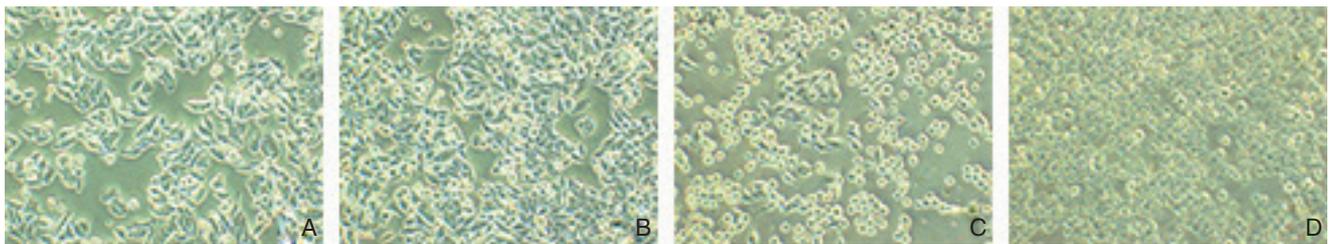


图 2 Cu-Cy 介导的光动力对细胞形态的影响 (×200) A: 空白对照组; B: 单纯 X 线照射组; C: 25 mg/L Cu-Cy+X 线照射组; D: 100 mg/L Cu-Cy+X 线照射组

Figure 2 Morphological change of the cells induced by Cu-Cy mediated photodynamic action (×200) A: Blank control group; B: X-ray radiation alone group; C: 25 mg/L Cu-Cy+ X-ray radiation group; D: 100 mg/L Cu-Cy+ X-ray radiation group

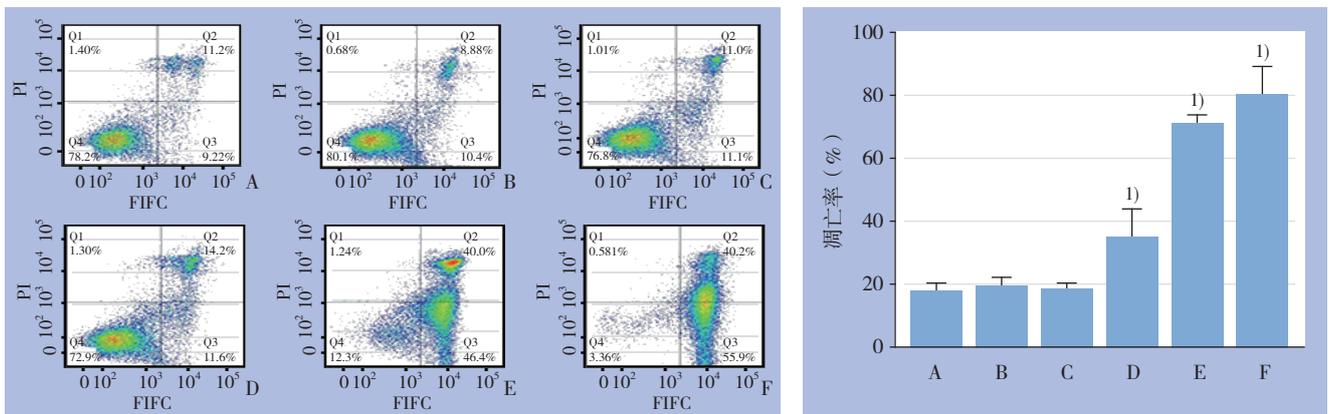


图 3 X 射线激发 Cu-Cy 介导的光动力对细胞凋亡率的影响 A: 空白对照组; B: 单纯 X 射线照射组; C: 单纯 50 mg/L Cu-Cy 处理组; D: 25 mg/L Cu-Cy+X 线照射组; E: 50 mg/L Cu-Cy+X 线照射组; F: 100 mg/L Cu-Cy+X 线照射组  
1) 与空白对照组比较,  $P < 0.05$

Figure 3 Effect of photodynamic action mediated by Cu-Cy under X-ray radiation on cell apoptosis A: Blank control group; B: X-ray radiation alone group; C: 50 mg/L Cu-Cy alone treatment group; D: 25 mg/L Cu-Cy+X-ray radiation group; E: 50 mg/L Cu-Cy+X-ray radiation group; F: 100 mg/L Cu-Cy+X-ray radiation group 1)  $P < 0.05$  vs. blank control group

### 2.4 X 射线激发 Cu-Cy 介导的光动力对 SW620 细胞线粒体电位的影响

经 50、100 mg/L 的 Cu-Cy 介导光动力处理后, 线粒体膜电位下降细胞的比例升高 (图 4), 空白对照组的线粒体膜电位下降细胞的比例 (9.55 ± 0.35) %,

25、100 mg/L 的 Cu-Cy 介导光动力处理组分别为 (32.43 ± 0.42) %、(49.82 ± 1.26) %, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 单纯 X 射线照射组为 (10.87 ± 0.29) %, 与空白对照组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

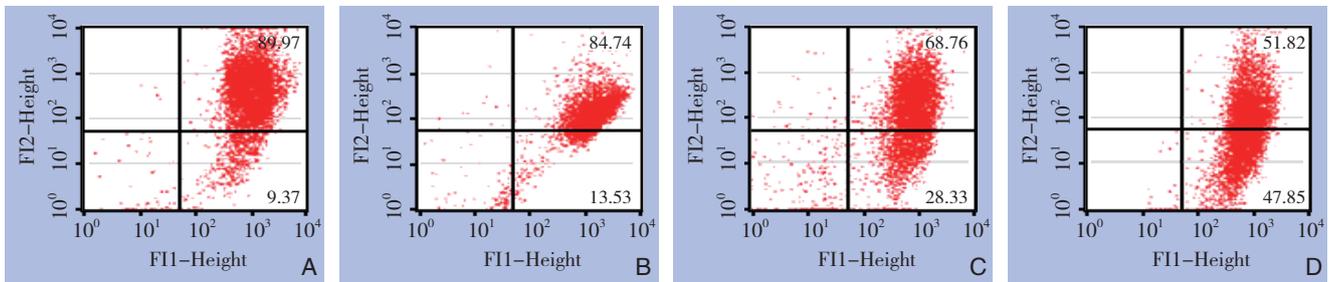


图 4 Cu-Cy 介导光动力处理后 SW620 细胞 JC-1 染色结果 A: 空白对照组; B: 单纯 X 射线照射组; C: 25 mg/L Cu-Cy+X 射线照射组; D: 100 mg/L Cu-Cy+X 射线照射组

Figure 4 Results of JC-1 dye of SW620 cells after Cu-Cy mediated photodynamic treatment A: Blank control group; B: X-ray radiation alone group; C: 25 mg/L Cu-Cy+X-ray radiation group; D: 100 mg/L Cu-Cy+X-ray radiation group

### 2.5 透射电镜观察细胞的超微结构

电镜是观察细胞自噬的方法之一, 利用电镜手段发现 X 射线激发 Cu-Cy 介导的光动力作用结肠癌细胞 SW620 后 4 h, 细胞内的自噬体明显增加 (图 5)。

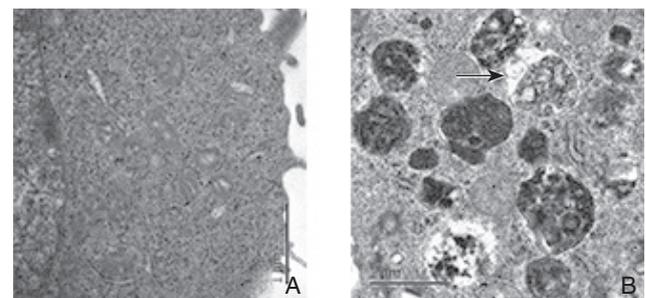


图 5 透射电镜观察 SW620 细胞超微结构 (×20 000) A: 空白对照组; B: 50 mg/L Cu-Cy+X 射线照射组 (箭头示自噬体)

### 2.6 凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 及自噬相关蛋白 LC3B、P62 表达

以  $\beta$ -actin 为内参基因, 空白对照组、单纯 X 射线照射组 Bax、Bcl-2、LC3B-II/LC3B-I、P62 的值无统计学差异 (均  $P > 0.05$ ), 而上述蛋白表达水平在 25、50、100 mg/L Cu-Cy 介导的光动力处理组, 与空白对照组比较, 均有统计学差异 (均  $P < 0.05$ ) (图 6)。

Figure 5 Ultrastructure observation of SW620 cells under transmission electron microscope (×20 000) A: Blank control group; B: 50 mg/L Cu-Cy+X-ray radiation group (arrow showing the autophagosomes)

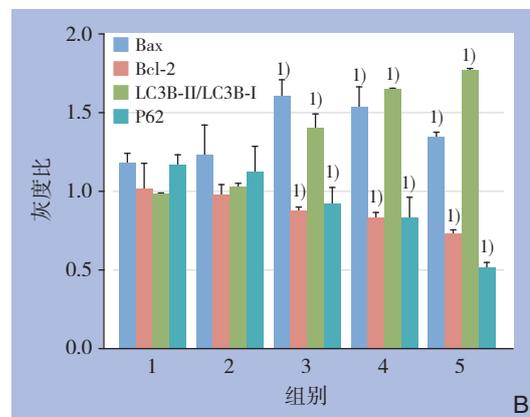
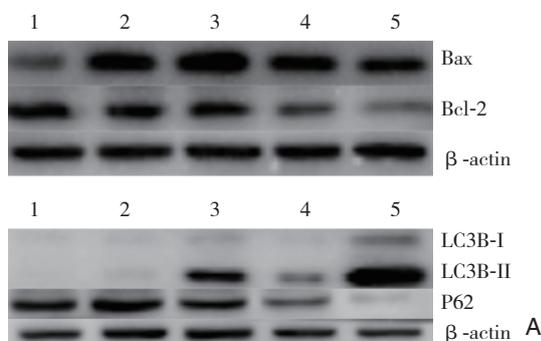


图 6 Western blot 检测 Bax、Bcl-2、LC3B、P62 蛋白表达 1: 空白对照组; 2: 单纯 X 射线照射组; 3: 25 mg/L Cu-Cy+X 射线照射组; 4: 50 mg/L Cu-Cy+X 射线照射组; 5: 100 mg/L Cu-Cy+X 射线照射组 1) 与空白对照组比较,  $P < 0.05$

Figure 6 The protein expression levels of Bax, Bcl-2, LC3B and P62 detected by Western blot analysis 1: Blank control group; 2: X-ray radiation alone group; 3: 25 mg/L Cu-Cy+X-ray radiation group; 4: 50 mg/L Cu-Cy+X-ray radiation group; 5: 100 mg/L Cu-Cy+X-ray radiation group 1)  $P < 0.05$  vs. blank control group

### 3 讨论

传统光敏剂介导的PDT由于激发光的穿透深度有限,主要用于治疗体表肿瘤,应用于深部癌症的治疗受限,因此新型光敏剂的的研发具有重要意义。铜胺化合物Cu-Cy是目前报道的第一个能通过X线激发的光敏剂,区别于增加乏氧细胞对放射的敏感性的放疗增敏剂<sup>[9]</sup>,低剂量X射线激发Cu-Cy能产生活性氧显著地杀死乳腺癌细胞而没有明显的毒副作用。本课题研究新型Cu-Cy光敏剂经X射线激发介导光动力对结直肠癌细胞SW620增殖抑制,进一步探讨杀伤肿瘤细胞的可能机制。

不同的光敏剂、不同光照剂量的PDT作用于不同类型的细胞,通过不同的细胞内信号通路来诱导细胞凋亡或坏死<sup>[10]</sup>。细胞凋亡的产生主要有两种途径:死亡受体介导的外源性通路和线粒体介导的内源性通路<sup>[11-12]</sup>。Bcl-2家族是细胞凋亡重要的一类调节蛋白,抗凋亡蛋白Bcl-2和凋亡促进蛋白Bax是功能相反的凋亡调控蛋白,形成二聚体共同发挥凋亡的调节作用,调节线粒体细胞凋亡相关物质释放。Bax占优势时细胞存活,Bcl-2占优势时细胞死亡,因此,Bax/Bcl-2之比值是决定细胞生存或凋亡的关键因素<sup>[13-14]</sup>。利用Western blot检测Bcl-2家族蛋白结果显示:Cu-Cy介导的PDT作用SW620细胞后Bcl-2蛋白水平显著低于对照组,且随光敏剂作用浓度增加而降低。Bax/Bcl-2比值显著高于对照组,因此推测Cu-Cy介导的PDT作用SW620细胞凋亡可能是通过降低Bcl-2蛋白表达水平和上调Bax蛋白表达水平,从而上调Bax/Bcl-2来实现的。

近年另一种细胞死亡机制自噬越来越受关注,细胞自噬有促进细胞生存和诱导细胞死亡的双重作用,细胞通过自噬清除光化学发损伤的细胞器以及有害物质,使细胞在应激环境下的生存,自噬起到保护作用,自噬也可以引起细胞自噬性死亡,也称为II型程序性细胞死亡<sup>[15-17]</sup>。在光动力治疗中,Andrzejak等<sup>[18]</sup>发现抑制自噬相关基因ATG7表达,可增强光动力对1c1c7细胞杀伤效果,相反,Xue等<sup>[19]</sup>发现,而在光动力治疗中,抑制自噬相关基因ATG7表达,可减弱光动力对MCF-7细胞杀伤。

X射线激活Cu-Cy介导的光动力作用SW620细胞4 h后,电镜发现细胞内的双层膜结构包裹细胞质成分的自噬体明显增加。本研究的Western blot检测自噬相关蛋白结果显示,Cu-Cy介导PDT可显

著抑制SW620细胞中P62蛋白表达,细胞发生自噬时的标志是LC3B-I向LC3B-II转化,LC3B-II/LC3B-I的比值反映自噬水平,结果显示LC3B-II表达水平随光敏剂浓度的增高而增多。因此,Cu-Cy介导PDT除了能够引起细胞的凋亡外,还可以造成细胞的自噬。

自噬与凋亡关系密切,存在着许多重叠的部分。Bauvy等<sup>[20]</sup>发现,自噬抑制剂3-MA的存在促进直肠癌细胞HT-29舒林酸硫化物干预后细胞凋亡产生。而另有一些观点则认为凋亡发调节通路的Bcl-2起到抗凋亡的作用,同时也可抑制自噬的特异性因子Beclin-1,自噬受到抑制<sup>[21]</sup>。Cu-Cy介导的光动力中自噬与凋亡的联系以及自噬在细胞生存和死亡中作用仍然存在着很多不明之处,因此,需要进一步的相关研究阐明。

### 参考文献

- [1] Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2005, 365(9454):153-165.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [3] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组,中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组,中国抗癌协会大肠癌专业委员会,等. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V 2013)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(8):780-788.  
Gastrointestinal Surgery Group of Surgery Branch of Chinese Medical Association, Colorectal Anal Surgery Group of Surgery Branch of Chinese Medical Association, Specialized Committee of Colorectal Cancer of Chinese Anti-cancer Association, et al. Guidelines for diagnosis and integrated therapy of liver metastases of colorectal cancer (V 2013)[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2013, 16(8):780-788.
- [4] 苗雄鹰, 文字, 刘忠涛, 等. 光动力治疗在各类恶性肿瘤病人姑息治疗中的应用探讨[J]. 激光生物学报, 2013, 22(2):114-118.  
Miao XY, Wen Y, Liu ZT, et al. A Discussion on Application of Photodynamic Therapy as a Palliative Treatment for Various Kinds of Malignancies[J]. ACTA Laser Biology Sinica, 2013, 22(2):114-118.
- [5] Wei MF, Chen MW, Chen KC, et al. Autophagy promotes resistance to photodynamic therapy-induced apoptosis selectively in colorectal cancer stem-like cells[J]. Autophagy, 2014, 10(7):1179-1192.
- [6] Whitehurst C, Pantelides ML, Moore JV, et al. In vivo laser light distribution in human prostatic carcinoma[J]. J Urol, 1994,

- 151(5):1411-1415.
- [7] Ma L, Chen W, Schatte G, et al. A new Cu-cysteamine complex: structure and optical properties[J]. *J Mater Chem*, 2014, 2(21):4239-4246.
- [8] Ma L, Zou X, Chen W. A new X-ray activated nanoparticle photosensitizer for cancer treatment[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(8):1501-1508.
- [9] Borchiellini D, Etienne-Grimaldi MC, Thariat J, et al. The impact of pharmacogenetics on radiation therapy outcome in cancer patients. A focus on DNA damage response genes[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6):737-759.
- [10] Mroz P, Yaroslavsky A, Kharkwal GB, et al. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2011, 3(2):2516-2539.
- [11] Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis[J]. *Science*, 1998, 281(5381):1309-1312.
- [12] 陈键, 刘田雨, 俞伟, 等. 甘草素对人乳腺癌MCF-7细胞增殖、凋亡及自噬的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(11):1466-1470.
- Chen J, Liu TY, Yu W, et al. Effects of liquiritigenin on growth, apoptosis and autophagy of human breast carcinoma MCF-7 cells[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(11):1466-1470.
- [13] Srivastava M, Ahmad N, Gupta S, et al. Involvement of Bcl-2 and Bax in photodynamic therapy-mediated apoptosis. Antisense Bcl-2 oligonucleotide sensitizes RIF 1 cells to photodynamic therapy apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(18):15481-15488.
- [14] 郑光明, 郑起, 阎钧, 等. 凋亡调控蛋白Bcl-2和Bax及p53在结肠癌组织中的表达和意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2013, 16(11):841-845.
- Zheng GM, Zheng Q, Tan J, et al. Expression and significance of Bcl-2 and Bax and p53 in colon cancer[J]. *Chinese Journal of*
- Current Advances in General Surgery*, 2013, 16(11):841-845.
- [15] Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(9):709-730.
- [16] Codogno P, Meijer AJ. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(12 Suppl 2):1509-1518.
- [17] White E, Dipaola RS. The double-edged sword of autophagy modulation in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(17):5308-5316.
- [18] Andrzejak M, Price M, Kessel DH. Apoptotic and autophagic responses to photodynamic therapy in 1c1c7 murine hepatoma cells[J]. *Autophagy*, 2011, 7(9):979-984.
- [19] Xue LY, Chiu SM, Oleinick NL. Atg7 deficiency increases resistance of MCF-7 human breast cancer cells to photodynamic therapy[J]. *Autophagy*, 2010, 6(2):248-255.
- [20] Bauvy C, Gane P, Arico S, et al. Autophagy delays sulindac sulfide-induced apoptosis in the human intestinal colon cancer cell line HT-29[J]. *Exp Cell Res*, 2001, 268(2):139-149.
- [21] Booth LA, Tavallai S, Hamed HA, et al. The role of cell signalling in the crosstalk between autophagy and apoptosis[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(3):549-555.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 刘志鹏, 熊力, 欧阳国庆, 等. X射线激发Cu-Cy介导的光动力对人结肠癌细胞的杀伤作用研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(10):1431-1437. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.011

Cite this article as: Liu ZP, Xiong L, Ouyang GQ, et al. Photodynamic killing effect mediated by Cu-Cy under X-ray activation on colon cancer cells and the mechanism[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(10):1431-1437. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.011

## 《中国普通外科杂志》影响因子等学术指标居本学科期刊前列

2016年中国科技论文统计结果发布会于2016年10月12日在北京召开,从会议发布的2016年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)报告显示,我刊的三大指标分别是:核心总被引频次2226、核心影响因子1.074、综合评价总分60.74,均位于本系列22本期刊的前五,分别为第2、5、5名;位于1985种中国科技核心统计源期刊中300、203、263名,其他指标如即年指标、他引率、引用刊数、扩散因子、权威因子、被引半衰期等均位于1985种中国科技核心统计源期刊前列。这表明了中国普通外科杂志的学术影响水平在本学科领域的领先地位。

中国普通外科杂志编辑部