

# 光动力治疗药物研究进展

中国医学科学院放射医学研究所(天津,300192) 林善良综述 王荣先 李美佳审校  
中国协和医科大学

**摘要:** 从光动力治疗机理出发,讨论了理想光动力治疗药物应具有理化性质;从药化角度分析了各类光敏剂的相互关系;介绍了第一代、第二代光敏剂及其研究进展,并指出了光敏剂的发展方向。

**关键词:** 光动力治疗 光敏剂

1993年,光动力治疗(PDT)新药光敏素(Photofrin)在加拿大被批准上市,标志着 PDT正式成为除了手术、放疗和化疗之外的第四种成熟的肿瘤治疗方法,同时也掀起医药界寻找第二代 PDT药物的高潮。本文拟对光敏剂及其发展做一简要介绍。

## 1 光敏剂概述

PDT 药物又称光敏剂,是一种本身(或其代谢产物)能选择性浓集于作用部位的化学物质,它(或其代谢产物)在适当波长光的激发下能发生光动力反应而破坏靶细胞。光敏剂是 PDT中的核心物质。

光动力反应主要有两类(图 1): 其一是三线态光敏剂与底物直接作用引发的自由基光氧化反应(Type I); 其二是三线态光敏剂首先与三线态氧分子( $^3O_2$ )作用生成单线态氧( $^1O_2$ ), 然后活泼的 $^1O_2$ 再去氧化底物(Type II)。它们共同的基础是三线态光敏剂,故而三线态光敏剂的量子产率( $\phi_T$ )和寿命( $T_T$ )在很大程度上决定了光敏剂的光敏化力。此外,光敏剂的最大吸收波长( $\lambda_{max}$ )对其光敏化力也有重要影响: $\lambda_{max}$ 在 600~ 800nm 的红光区时最易穿过人体组织,并且 $\lambda_{max}$ 越长,光对人体组织的穿透能力越强,对靶组织的穿透深度越大,而日光对皮肤的光敏副作用越小。光敏剂作用部位的选择性取决于它分布的特异性。

因此,理想的光敏剂应能高效产生长寿的三线态分子, $\lambda_{max}$ 在 800nm左右,同时具有较好的药代动力学和制药学性质,如分布的

特异性。光敏剂的发展就是不断改善、优化这些性能的过程。

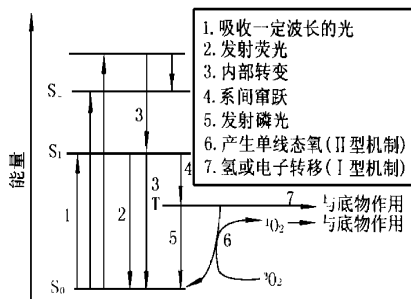


图 1 光敏剂光敏化机理简图

## 2 第一代光敏剂

早在本世纪初,人们就发现了“血卟啉”的光毒效应,1913年, Mayer-Betz F甚至在自己身上注射“血卟啉”证实了这一点。50年代初, Schwartz S发现,在 Mayer-Betz F身上注射产生光毒效应的并不是血卟啉本身(图 2),而是其中的血卟啉寡聚混合物杂质。为了提高血卟啉寡聚混合物的含量,他将“血卟啉”用硫酸和醋酸处理,首次得到血卟啉衍生物(HpD)。HpD对肿瘤组织摄入的选择性明显高于血卟啉,加藤治文用 HpD对 35例肺癌患者进行荧光定位诊断的阳性符合率甚至达到了 94% 以上。1976年, Dougherty TJ等改进了血卟啉衍生物的制备方法,并于 1977~ 1978年间发表了 HpD-PDT的 I II 期临床实验结果,引起医药界很大反响。80年代初, Dougherty TJ等从 HpD中分离出具有较强光生物活性的部分,并称其为光敏素 II。将光敏素 II 进一步纯化,就得到了目前

上市的 PDT 药物光敏素。

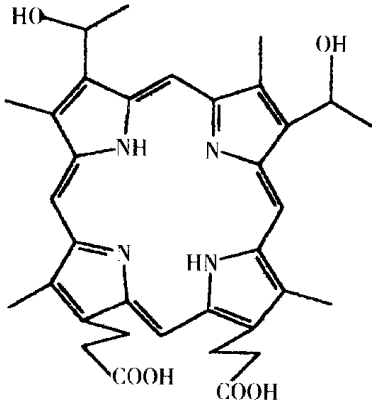


图 2 血卟啉

HpD和光敏素都属于第一代光敏剂,虽然在肿瘤的临床诊断和治疗中都取得了肯定的疗效,但仍有很多不足之处:它们都是复杂的卟啉混合物,组成不定,结构尚有争议;作用光谱也不理想,对 630nm 红光的吸收较差,而 630nm 光照对组织的穿透能力也较差;给药至光照的时间间隔长;皮肤光敏副作用较大,可持续至治疗后六周。由于第一代光敏剂的这些本身固有的不足,人们开始了第二代光敏剂的研究。

### 3 第二代光敏剂

光敏剂为结构非特异性药物,药效(光敏化力)与其三维空间结构关系不大,主要取决于它的理化性质  $\phi_T$ 、 $T_f$  和  $\lambda_{max}$  等。尤其是其  $\lambda_{max}$ 。第二代光敏剂(图 3)种类较多,结构各异,不管是有意识的获得,还是偶然发现,从药物化学角度看,它们都是从血卟啉优化而来:有的由血卟啉母体骨架卟吩大环经电子等排所得,如 C 和 N 互换,  $\beta, \beta'$  位 -C=C 还原或加成,吡咯基的变换等;有的来自其母体骨架上取代基的变换,如中介位 R<sub>3, 6, 9, 12</sub> 用芳基取代等;有的采取剖裂、拼合、潜伏化等优化方法获得。第二代光敏剂较 HpD 光敏素在性能上有了很大提高,它们的组成和结构明确,  $\lambda_{max}$  红移,往往摩尔消光系数( $\epsilon$ )增大,

药代动力学性能也有很大提高,  $\lambda_{max}$  红移是第二代光敏剂发展的重点。下面从药化角度以优化方式的不同,对第二代光敏剂分别进行简要介绍。

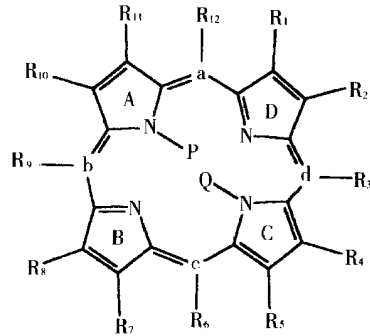


图 3 第二代光敏剂母体骨架

#### 3.1 中介位 C 的电子等排

酞菁类是此类优化的典型代表,它是将卟啉中的 a b c d 中介位的 C 全用 N 替换得到的。酞菁类对光和热较卟吩化合物稳定得多,并且  $\lambda_{max}$  红移,  $\epsilon$  也增大。酞菁的  $\lambda_{max} > 650\text{nm}$ , 酞菁的  $\lambda_{max} > 780\text{nm}$ , 且二者的  $\epsilon > 10^5 \text{ mol/L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ , 而对自然光的吸收非常弱,因此皮肤光敏副作用也小。Daziano 等<sup>[1]</sup>发现,铝酞菁 (AlPc) 能选择性地杀死白血病细胞而不影响正常细胞。小鼠动物实验表明,三磺酸铝酞菁 (AlPcS<sub>3</sub>) 在体内清除速度快,光毒反应低,瘤 正常组织特征的荧光强度差别显著。据文献报道,氯化四磺酸铝酞菁 (AlCl-PcS<sub>4</sub>, 图 4) 对小鼠 S180 实体瘤的抑制率达 84.84%。

酞菁类是近年来研究得较多的一类光敏剂。此外,也可将卟啉中 a b c d 中的一个 C 用 N 或 O 替换, N 替换时,虽然  $\lambda_{max}$  红移不显著,但  $\epsilon$  大大增强;还可将 C 用 -C=C 代替,得到 Porphycenes。Nonell 等<sup>[2]</sup>合成了 Tetraphenylporphycene (图 5), 其  $\lambda_{max} = 659\text{nm}$ ,  $\log \epsilon = 4.70$ , 单线态氧量子产率  $\phi(^1\text{O}_2)$  约为 0.25, 具有良好的药代动力学性质,而毒性较小。Abels 等<sup>[3]</sup>报道, 9-Acetoxy-

2, 7, 12, 17-tetrakis-( $\beta$ -methoxyethyl)-Porphycene在静脉注射后 30秒即浓集于肿瘤组织,随后迅速下降,在给药 12小时后,全部排出体外;给药后,仅光照 1分钟,就能产生很强的肿瘤光灭活作用。目前,有些 Porphycenes 化合物已进入临床研究阶段。

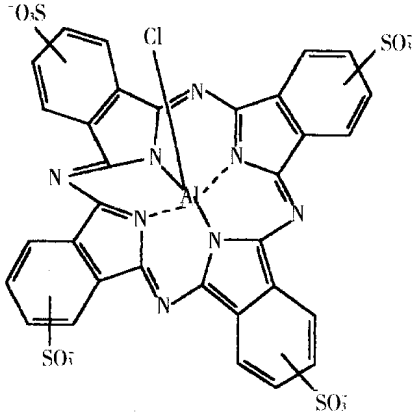


图 4 AlCl<sub>3</sub>-PcS<sub>4</sub>

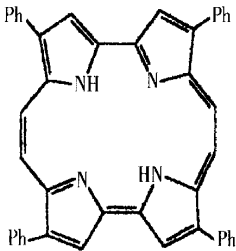


图 5 Tetraphenylporphycene

### 3.2 卟吩上吡咯基的变换

此类变换目前主要有两种,一为吡咯基位置异构的 Carba porphyrins (又称 *N*-confused porphyrins),其  $\lambda_{max}$  有较大红移,但合成尚有困难;另一为吡咯基 A B C D 之一由其它六元环取代的化合物,此类中有些化合物的  $\lambda_{max}$  也有较大红移,且合成较为容易,但尚未见有关光活性的报道。

### 3.3 $\beta, \beta'$ 位 -C=C 的还原、加成

这一类变换目前研究得很多,尤其是还原操作,并且一般都能得到性能优良的光敏剂。 $\beta, \beta'$ 位 -C=C 经还原,得到 Chlorins 和 Bacteriochlorins,它们的  $\lambda_{max}$  一般大于 650nm,  $\epsilon$  较大,药代动力学性质也较好,且毒

性小,是最有前景的新型光敏剂之一。如目前正处于临床试验阶段的光敏剂单天门冬酰胺二氢卟吩  $\epsilon$  (MACE, 图 6),其  $\lambda_{max} = 654\text{nm}$ ,  $\log \epsilon \approx 4.60$ ,  $\phi(^1\text{O}_2)$  约为 0.77<sup>[4]</sup>。

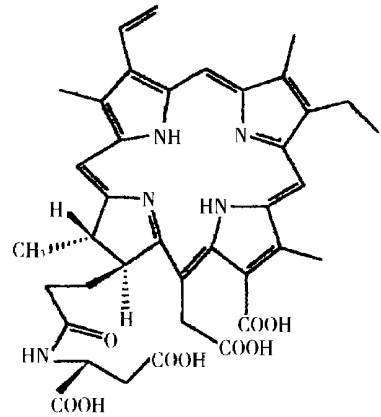


图 6 Monoaspartyl Chlorin  $\epsilon$  (MACE)

经加成得到的新型光敏剂也显示了较好的前景,如 BPDM A<sup>[5]</sup> (也属 Chlorins, 图 7), 其  $\lambda_{max} = 690\text{nm}$ ,  $\epsilon \approx 33\,000\text{mol/L}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ,  $\tau \geq 25\text{ns}$ , 并且具有很高的  $\phi_T$  和  $\phi(^1\text{O}_2)$ 。BPDM A 静脉给药至光照的时间间隔也大大缩短,最佳时间间隔为给药后 30~150分钟,并且治疗后能迅速排出体外,皮肤光敏作用大为降低,只需避光 3~5天即可。BPDM A 目前正处于各种疾病的 III 期临床试验。

### 3.4 母体骨架上取代基的变换

研究较多的是中介位上芳基取代的化合物,称中介四芳基取代卟吩。这类化合物易于合成,均未见  $\lambda_{max}$  红移,并且一般毒性较大,从而难以成为理想的光敏剂。

取代基  $R_n$ , 一般仅起助色团的作用,而非起生色团的作用。增加取代基的共轭程度,一般  $\lambda_{max}$  难以红移,其中只有  $\beta, \beta'$  位四萘并卟啉的  $\lambda_{max}$  红移,达 701nm,这点值得深入研究。当取代基的位阻增大至使卟啉平面扭曲时,显示了  $\lambda_{max}$  红移。如当  $R_n$  全为 Ph 时,由于空间位阻太大,使卟啉大环扭曲,此时  $\lambda_{max}$  为 724nm<sup>[6]</sup>; 当血卟啉的  $R_{3,6,9,12}$  为 Ph-,  $R_Q$  为 -CH<sub>3</sub>, 其余  $R_n$  为 H 时,  $\lambda_{max}$  为 676nm。对

此类化合物的研究目前还不多。

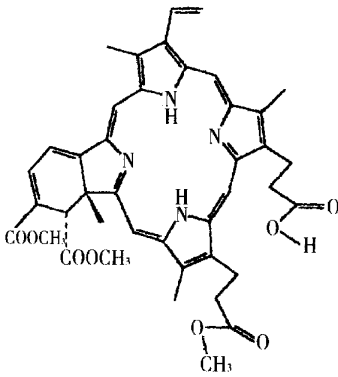


图 7 BPDMA

### 3.5 其它

近年来,利用药物的潜伏化原理、剖裂和拼合方法也找到了一些性能优良的光敏剂。 $\delta$ -aminolevulinic acid (ALA)就是利用潜伏化原理得到的第二代光敏剂,它是在体内经酶的作用生物合成 PpIX后才发挥作用。ALA结构简单,易于合成,临床可用于治疗膀胱癌<sup>[7]</sup>、牛皮癣<sup>[8]</sup>、日光性角化病<sup>[9]</sup>等疾病,通过酯化、酰胺化,可克服其生物利用度低的缺陷,具有较好前景。美国 Dusa pharmaceutical 公司用其进行 III 期临床实验,治疗颜面部及头皮的癌前病变光化性角化病,得到阳性结果。

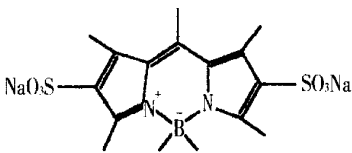


图 8 PMPDS-BF<sub>2</sub>

剖裂和拼合的方法用得相对较少。二羟乙基乙烯基次卟啉醚 (DV E)就是两个卟啉的拼合,显示了较好活性,且毒性较低。值得注意的是,近年出现的一类三环类光敏剂,它们由卟啉剖裂而来,且有吡啶橙、亚甲基蓝等光敏剂的三环结构。这类光敏剂结构简单,易于工业规模生产,对光和热稳定,往往有强荧光,值得深入研究。如 PMPDS-BF<sub>2</sub>(图 8),据报道,它在体外培养的人卵巢癌细胞、动物模

型及人身上都显示了较好活性<sup>[10]</sup>。

第二代光敏剂克服了光敏素的种种不足,有望成为新的法定 PDT 药物,但光敏剂发展至今,其对作用部位分布的特异性仍未取得令人满意的效果。为了提高光敏剂对作用部位的特异性分布,人们将其与特异性分布的导向基团联结,取得了较好效果。Severin 等<sup>[11]</sup>报道,酞菁与  $\alpha$  胎儿球蛋白的联结物对人肿瘤细胞较酞菁本身具有高得多的选择性毒性,如 AlPc 联结物为 AlPc 本身的 1 000 倍,CoPc 联结物较其本身也高 50 倍,但这种联结较困难。光敏剂本身特异性分布的发展也显示了较好前景。据 Faustino 等<sup>[12]</sup>报道,一卟啉二聚体 (D<sub>1</sub>)具有很高的肿瘤亲和性,在瘤及其周围正常组织中的浓度比达 100~ 140。此类光敏剂的分布机理值得深入研究。提高光敏剂分布的特异性,不仅有利于 PDT 药物的发展,对于独立的荧光定位诊断药物的开发也具有重要意义。

### 参 考 文 献

- 1 Daziano JP et al. J Photochem Photobiol, B1998; 43(2): 128- 135
- 2 Nonell S et al. Tetrahedron Lett, 1995; 36 3405
- 3 Abels C et al. J Photochem Photobiol, B1997; 40(3): 305- 312
- 4 Spikes JD et al. Photochem Photobiol, B Biol, 1993; 17 135
- 5 Aveline B et al. Photochem Photobiol, 1994; 59 328
- 6 Barkigia KM et al. J Am Chem Soc, 1993; 115: 3627
- 7 Manie-Ange D et al. Proc SPIE-Int Soc Opt Eng, 1997; 3191 210- 213
- 8 Collins P et al. Br J Dermatol, 1997; 137(5): 743- 749
- 9 Fink-Puches R et al. J Photochem Photobiol, B1997; 41(1-2): 145- 151
- 10 Lee-R M et al. U S 5446157, 1995
- 11 Severin SE et al. Biochem Mol Biol Int, 1997; 43(5): 1081- 1089
- 12 Faustino MAF et al. Photochem Photobiol, 1997; 66(4): 405- 412

(收稿日期: 1994-04-10)