

## ·药物与临床·

# 光敏剂及其临床应用进展

王 晶, 潘勇华, 王旭明, 刘建飞(第二军医大学, 上海 200433)

**摘要 目的:**介绍光动力治疗方法及光敏剂近年来的发展状况。**方法:**参阅国内外文献资料,加以归纳综述。**结果:**与传统方法相比证明光动力疗法最大的优点就是其高效性和安全性。**结论:**随着对日光敏感性降低的新一代光敏剂的出现和连续输出的长波长激光器的完善, PDT 将越来越成为造福人类的有力工具。

**关键词** 光动力治疗(PDT); 光动力药物; 光敏剂; 单线态氧; 肿瘤; 鲜红斑痣(PWS); 动脉粥样硬化

中图分类号: R81 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2002) 02- 0067- 04

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是当前国际上正在发展的一种新技术,它是利用光敏剂的光动力反应产生细胞毒素,作用于靶组织,产生组织效应的治疗方法。近年来广泛用于多器官,多部位的肿瘤及非癌症状的治疗,取得了一定的疗效。现综合国内外有关资料,叙述如下。

### 1 PDT 的历史

PDT 的研究源于本世纪初, Von Tapperiner 发现光动力反应对氧有依赖性,并报道用曙红作光敏剂治疗皮肤肿瘤、湿疣及狼疮。此后有不少学者对光动力学反应进行了研究,并提取和纯化出血卟啉及血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivative, HPD)等光敏剂。

1975年, Dougherty 等报道用HPD和过滤的可见光治疗动物肿瘤,获得长期存活。Dougherty 等人的工作标志着现代临床 PDT 的开始。之后,临床 PDT 的研究得到广泛开展,所治疗的肿瘤涉及膀胱、肺、头颈部、脑、血液、子宫、消化道等多个系统和部位,并且在其它病征的治疗方面也取得了长足的进步。PDT 已开始用于血管畸形、病毒感染等多种疾病的治疗。

### 2 PDT 的作用机制

PDT 的作用机制目前没有一个统一的看法,一般可从化学机制和生物机制两方面来解释其机理。

化学机制主要包括 I 型反应和 II 型反应<sup>[1,2]</sup>。由于光敏剂在各种组织内的半衰期不同,经过一定时间,使得肿瘤组织中光敏剂的浓度高于其周围正常组织。在特定的波长下,光敏剂吸收光能后,迅速形成短寿命的单线态,经过系统内交联,跨跃到寿命较长的三线态。在 I 型反应中,光敏剂的三线态与底物发生电子转移,生成的光敏剂的自由基与周围的氧发生能量传递,产生各种氧化物。II 型机制是

光将能量直接转移给氧,形成单线态氧;产生的单线态氧直接作用于细胞膜及胞内膜结构上的不饱和脂肪酸,发生氧化反应,形成脂质过氧化物,破坏了膜的正常结构和功能,从而影响细胞对正常生理活性物质的摄取。电镜下可见线粒体皱缩、胞膜空泡形成、膜通透性增加和细胞肿胀<sup>[3]</sup>。此外,产生的单线态氧还可能加速 RNA 聚合酶的降解,使酶活性降低,从而影响转录<sup>[4]</sup>。

生物机制是以化学机制为基础的。研究表明:光动力治疗可以直接杀伤肿瘤细胞。另外,也可对微血管产生作用,造成血管完全封闭,使肿瘤组织因缺氧和营养枯竭而坏死<sup>[5]</sup>。同时,一些初步实验表明:PDT 杀死肿瘤组织的机制还有免疫系统的参与作用,可使存活细胞产生新的抗原,能引起对肿瘤的免疫反应。

### 3 PDT 的激发光源

#### 3.1 非相干光

一般非相干光的方向性、单色性差、强度低、能量不足,较少应用于临床。但我国也有用非相干光——红光结合 PDT 治疗鲜红斑痣和体表恶性肿瘤获得良好疗效的临床实例<sup>[6,7]</sup>。

#### 3.2 激光

一般激光的单色性、相干性好、功率大、发散角小、容易耦合于赖以传输的光导纤维。目前临床多采用波长在 630nm 附近的激光,包括氩离子泵浦染料激光(630nm,脉冲输出)、铜蒸气激光(578nm,脉冲输出)、金蒸气激光(627.8nm,脉冲输出)、倍频 YAG 泵浦染料脉冲激光, He-Ne 激光(630nm,连续输出),在日本有用准分子激光泵浦染料激光。630nm 的激光适合于 HPD 类的光敏剂;而 670nm 以上的激光则更适合于新一代的光敏剂,其穿透人体组织的能力更强,具备对更深层组织的治疗作用。

由于 X 射线在人体组织中的穿透性极好,用 X 射线作为荧光光源激发对 X 射线敏感的药物而发出荧光,可同时治疗原位癌和已向深部浸润或远端转移的肿瘤<sup>[8]</sup>。

#### 4 PDT 的光敏剂

1994 年,光动力治疗用新药光敏素 II (profrin II) 在加拿大已被批准上市,标志着 PDT 正式成为手术、放疗、化疗之外的第 4 种成熟的肿瘤治疗方法,同时也掀起了医药界寻找第 2 代 PDT 药物的高潮。

PDT 使用的理想光敏剂的原则为:①对机体无副作用,安全;②肿瘤选择性摄入高,有极强的聚集性,从癌组织排泄缓慢,而从正常组织迅速排泄;③光敏化力强,三线态寿命长且产量高。下文将对光敏剂及其发展做一简要介绍。

##### 4.1 第 1 代光动力药物

最早正式用于 PDT 的光敏剂是血卟啉衍生物。20 世纪 80 年代初,在对 HPD 化学组成的研究和对肿瘤生物活性成分的分离鉴定后,国外研制了光敏素 II,我国研制成功了与光敏素 II 相似的 YHPD 以及化学组成稳定的癌光敏(PSD-007)。HPD 及光敏素 II 这一类光敏剂,作为第 1 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,但仍有很多的不足之处: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 的红光的吸收较差,且组织穿透能力也较差;给药至光照的时间间隔长;排泄缓慢,易发生光毒反应,用药前需进行皮试,用药后需避光,护理 4wk 以上,否则可至日光性皮炎,严重者可见剥脱性皮炎,因此使治疗受到限制。

由于第 1 代光敏剂本身固有的不足,人们开始了第 2 代光敏剂的研究。

##### 4.2 第 2 代光动力药物

第 2 代光疗药物总的来讲,都具有单一组分,明确的分子结构,最大吸收波长红移,吸收系数比第 1 代高出一个数量级,且具有更高的单线态氧量子产率,在治疗剂量下的副作用也小于第 1 代。

这些第 2 代光动力药物大多为卟啉类化合物的衍生物,如:取代苯基卟吩或二氢卟吩、叶绿素 a 降解衍生物、苯并卟啉等;其他还有金属酞菁、竹红菌素类以及生物体内合成卟啉的起始化合物  $\delta$ -氨基乙酰丙酸(ALA)等。这类药物在体内排泄快,光毒反应小,患者用药后仅需避光 1d。对病人血、尿常规及肝功能无明显影响。它们的特征吸收峰位于

红光区,作用波长长,穿透深。但随之发现:当其抗肿瘤作用增大同时,邻近正常组织的光毒作用也随之增大。

90 年代以来,卟啉周边引入极性基团,引起了人们的注意。由于增大了极性,改善了水溶性,不但易于配药,更重要的是提高了肿瘤组织的蓄积和选择性摄入,光动力作用得以加强,副作用降低。第二军医大学在这方面的研究和开发上作了大量卓有成效的工作。我国目前已在进行临床研究的有血卟啉单甲醚(hemato porphyrin monomethyl ether, HMME),是一种纯化的单体卟啉,激发波长为 630nm,选择性光动力作用明显,体内代谢清除速度快,避光时间明显短于 HPD,副反应小,是一种很有希望的新光敏剂<sup>[9]</sup>。

可以预见,在未来几年之内,会有更多新一代光动力治疗药物投放市场,以连接单克隆体为代表的第 3 代光动力治疗药物的开发,已初见端倪。

#### 5 PDT 的临床应用

##### 5.1 恶性肿瘤的治疗<sup>[10,11]</sup>

从 1976 年,美国 Rosuell Park 癌症研究所的 Dongherty 应用 PDT 治疗皮肤癌,开始了 PDT 对体表肿瘤的治疗。在体表肿瘤治疗取得了良好效果的基础上,又开展了腔内恶性肿瘤的治疗。90 年代初,加拿大、日本、美国和荷兰等国相继将 PDT 确定为肿瘤疗法。

PDT 疗法的研究是针对恶性肿瘤的,除了肝、脾、肾一般不能作 PDT 外,多种恶性肿瘤都能有效,而且可以多次重复应用而不耐受,不影响机体整体健康。PDT 可以用于治疗口腔、耳、鼻、眼、子宫、支气管、食道、胃、结肠、直肠、膀胱癌,以及骨、脑肿瘤。对于早期的原位恶性肿瘤可以根治,中晚期肿瘤也可作姑息手段,改善症状,延长生命。

**5.1.1 体表肿瘤** PDT 治疗早期体表恶性肿瘤,临床操作简便,预后良好。对位于面部和颈部的恶性肿瘤,PDT 可使患者免除外貌被损的痛苦。此外,PDT 对乳腺癌皮肤转移、子宫癌、口腔癌等亦有良好的治疗效果。

**5.1.2 膀胱癌** 据统计,PDT 治疗表浅膀胱癌的总有效率为 70%~100%,用 PDT 整膀胱辐照来预防经尿道切除的表浅膀胱癌的复发亦有明显的效果。47 例反复治疗无效的患者用 PDT 治疗后,追踪 3~12mo,97.8% 得到近期治愈。

**5.1.3 支气管肺癌** PDT 适用于治疗不能手术的早期中央型和仅侵及粘膜表面的肺癌。美国曾用 5

年时间对 170 个患者的 370 个支气管病灶进行了光敏素 II - PDT 疗效和安全性考察,对闭塞性和粘膜病灶的有效率分别为 75% 和 78%,且重复使用 PDT 治疗可提高疗效。PDT 还可以减少肺切除范围,以尽可能保留其功能。

**5.1.4 胃肠道癌** PDT 是治疗体积小于 1cm 的早期胃肠道恶性肿瘤首选方法。对于体积大的晚期胃肠道肿瘤,可合并手术疗法以缩小手术范围,或合并用于放射疗法,更多的是用于其它疗法无效的患者的姑息疗法,可使大部分患者的病情得到缓解。

**5.1.5 眼内肿瘤** ①虹膜黑色素瘤: Tse 等用 HPD 作光敏剂,用 630nm 光经角膜照射( $1080\text{J}\cdot\text{cm}^{-2}$ )治疗 1 例虹膜黑色素瘤,效果满意。若采用新一代光敏剂作治疗,光照量可进一步减少,在 675nm 波长下,可完全控制肿瘤生长又不引起明显的眼光敏毒性。②脉络膜黑色素瘤: 以 HPD 为光敏剂,总的看来,较小的或含色素较少的肿瘤治疗效果较好,大的肿瘤只表现为暂时性生长停止。治疗产生的并发症,主要有一过性玻璃体炎和渗出性、自限性视网膜剥离。③视网膜母细胞瘤: Minei 等于 1986 年报道用 HPD 加氩激光治疗 5 例视网膜母细胞瘤,单独以 PDT 治疗,组织学证实肿瘤坏死厚度 6mm。

PDT 在眼内肿瘤治疗的临床应用还比较局限。新的光敏剂不断出现及其光敏毒性不断降低,为其临床应用创造了条件,可使 PDT 成为眼内肿瘤治疗的常用手段或辅助措施。

## 5.2 非癌适应症的治疗

**5.2.1 鲜红斑痣** 鲜红斑痣 (port wine stains, PWS) 为常见多发病,常因严重的损害患者容貌而造成心理、生活及工作的影响。PWS 的病理基础是先天性皮肤浅层毛细血管网的畸形扩张。其它方法治疗效果均不佳或无效或形成疤痕,而光动力治疗中,由于大量光敏物质贮存于血管的基质内,在受到光激活后引起血管系统破坏阻塞,导致病变部位缺血缺氧坏死,促使 PWS 部位皮肤浅层畸形扩张的毛细血管阻塞而达到褪色的目的。PDT 治疗 PWS 是自 1991 年来用于临床的一项激光新技术,它以其高度的选择性,独特的无瘢痕褪色,稳定可靠的疗效、广泛的适用范围和安全简便的操作已逐渐成为目前 PWS 临床治疗的重要方法。顾瑛<sup>[12]</sup> 等对 21 例鲜红斑痣患者的 26 个病灶应用 HMME 为光敏剂,进行治疗均达明显褪色;其中达完全和近完全褪色的为 18/26,疗效与病变分型有关,呈现: 粉红型疗效最好,4 例均达 II 级以上;紫红型次之,II 级以

上疗效占 2/3; 增厚型较低,II 级以上占 1/20。以 HMME 为光敏剂,急性和长期毒性均低于 HPD 和 PSD-007,且结痂趋势减轻。李峻亨<sup>[9]</sup> 等自 1991 年起经大量实验和临床探索,并结合几十例临床病例,最长随访五年以上,认为效果确切,无复发,若无意外,不留疤痕。

## 5.2.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种多发病,而 As 斑块对光敏剂有特异的吸收和滞留作用,可使 PDT 通过以下环节,发挥作用<sup>[13,14]</sup>: ①对平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 发挥细胞毒作用,促进其凋亡,从而达到抑制其迁移和增殖的目的; ②促进血管壁的适应性重构,抑制其痉挛,从而避免管腔狭窄; ③保护内皮结构,解除了对内皮细胞的抑制,使内皮细胞得到修复,维持内皮结构完整。

国产新型光敏剂 HMME 是一种单体卟啉,纯度达 99% W,具有机体清除快,毒副作用低的特点。如能证明 As 斑块对其具有足够的亲和性,且 PDT 效应可行,将为临床治疗 As 及相关疾病开辟新途径<sup>[15]</sup>。

## 5.2.3 视网膜黄斑变性

视网膜黄斑变性是由于血管在黄斑异常生长造成的,这些血管脆且易膨胀,渗出血液和组织液使视网膜脱落。据统计在美国大约有 100 万 65 岁以上的患者患有不同程度的黄斑变性。对于这种疾病, PDT 是较有效的临床方法,治疗后不久,病人视力就会得到显著提高,其效果较现有的治疗方法为优。

## 5.2.4 局部细菌感染

当局部感染部位有限时,光动力疗效非常好。比如治疗创伤感染及牙龈感染,目前牙科医生要花费几个小时刮去牙龈中的病菌,光动力治疗可以使牙科医生注射适量光敏剂到牙龈中,再进行光照,几分钟病菌就会被杀死,病人只要简单地漱口就行了。美国国防部正在资助有关部门,开发用光动力治疗对战争外伤进行快速杀菌。一般来讲,使用抗生素治疗外伤至少要 24h 才能见效,而光动力疗法可大大缩短其时间,提高治疗效果<sup>[16]</sup>。

PDT 对某些病毒亦有效。对乳头状瘤病毒、艾滋病病毒的研究均在进行。PDT 治疗牛皮癣报道已久,目前 ALA-20% 霜剂可局部用药,使用更为方便。艾滋病容易并发的 Kaposi 氏肉瘤,化疗、放疗、免疫及手术治疗效果均不佳,而 PDT 有效且可重复应用<sup>[9]</sup>。在白血病中,淋巴瘤患者的自家骨髓移植中亦有用 PDT 作骨髓净化的例子<sup>[17]</sup>。

## 6 展望

PDT 作为一种创伤小的新型方法, 随着对日光敏感性降低的新一代光敏剂的出现和连续输出的长波长激光器的完善, PDT 将可用于消灭更大范围的肿瘤。PDT 可以治愈早期肿瘤和控制晚期肿瘤发展, 为恶性肿瘤的治疗或辅助治疗提供了一条新的途径。

在可以预见的将来, 无论对化学还是生命科学而言, 光敏剂的研究都将是重要的研究领域; 而光动力治疗的方法, 将越来越成为造福人类的有力工具, “光到病除”的日子将为期不远了。

### 参考文献:

- [1] Henderson BW, Dougherty TJ, How does photodynamic therapy work? [J]. Photochem Photobiol, 1992, 55(1): 145.
- [2] Hampton JA, Selman SH. Mechanisms of cell killing in photodynamic therapy using a novel in vivo drug/in vitro light culture system[J]. Photochem Photobiol, 1992, 56(2): 235.
- [3] Allison AC, Magnus IA, Young MR. Role of lysosomes and of cell membranes in photosensitization[J]. Nature, 1966, 209(26): 874.
- [4] 龚秀兰. HPD 加光照对细胞核转录活性的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 1990, 12(6): 414.
- [5] Fingar VH, Siegel KA, Wieman TJ, et al. The effects of thromboxane inhibitors on the microvascular and tumor response to photodynamic therapy[J]. Photochem Photobiol, 1993, 58(3): 393.
- [6] 欧阳天祥, 陈夷, 邢新, 等. 非相干光-红光结合光动力疗法治疗葡萄酒色斑[J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1998, 14

- (3): 163.
- [7] 陈夷, 杨红, 谢企良. GLH 红光光疗仪加血卟啉治疗体表恶性肿瘤 18 例观察[J]. 第二军医大学学报, 1989, 10(5): 496.
- [8] 李晖, 谢树森. 采用 X 射线间接激励光敏剂的光动力疗法新设想[J]. 中国激光医学杂志, 1997, 6(2): 63.
- [9] 李峻亨. 光动力疗法发展近况[J]. 基础医学与临床, 1997, 17(3): 167.
- [10] 许德余. 肿瘤光动力疗法[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996, 167, 191, 197, 208, 215.
- [11] 金学民. 眼内肿瘤及新生血管的光动力学治疗[J]. 眼科研究, 1999, 17(3): 231.
- [12] 顾瑛, 李峻亨, 王开. 血卟啉甲醚用于光动力疗法治疗鲜红斑痣的初步临床研究[J]. 中国激光医学杂志, 1996, 5(4): 201.
- [13] Statius van Eps RG, Adili F, Watkins MT, et al. Photodynamic therapy of extracellular matrix stimulates endothelial cell growth by inactivation of matrix-associated transforming growth factor-beta[J]. Lab Invest, 1997, 76(2): 257.
- [14] Statius van Eps RG, Adili F, LaMuraglia GM, et al. Photodynamic therapy inactivates cell-associated basic fibroblast growth factor: a silent way of vascular smooth muscle cell eradication[J]. Cardiovasc Res, 1997, 35(2): 334.
- [15] 关澄宇, 刘凡光, 顾瑛等. 光动力疗法在动脉粥样硬化治疗中的应用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8(1): 72.
- [16] 王天宇, 马金石. 光到病除——介绍光动力疗法[J]. 自然杂志, 2000, 22(5): 276.
- [17] 高春记. 光动力疗法在自体骨髓移植体外净化中的研究进展[J]. 解放军医学情报, 1994, 8(2): 66.

收稿日期: 2001-11-27

## 纳络酮的临床新用途

姜秀云<sup>1</sup> 张石德<sup>2</sup> (1. 德州市人民医院急诊科, 山东德州 253014; 2. 德州泰康药业有限公司医药分公司 山东德州 253000)

**摘要** 本文在查阅纳络酮有关资料的基础上, 对其临床新用途作一综述。

**关键词** 纳络酮; 新应用; 中毒急救

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)02-0070-04

盐酸纳络酮(naloxone hydrochloride 简称为纳络酮, NXL), 化学名烯丙羟吗啡酮, 为羟二氢吗啡酮的衍生物, 是阿片受体特异性拮抗剂。1960年由Fishman首先人工合成, 1963年应用于临床, 国内1983年人工合成, 1986年开始应用纳络酮以对抗吗啡类药物为主的静脉复合麻醉的呼吸抑制和催醒, 以后逐步扩大临床应用。在治疗酒精、镇静安眠药

和海洛因中毒等方面已取得丰富的临床经验, 此外亦广泛应用于休克、心肺脑复苏、中毒、神经系统疾病、肝昏迷等, 取得了较好的治疗效果。本文就纳络酮的临床新用途作一综述。

### 1 抗休克

在休克时, 机体处于应激状态, 垂体分泌内啡肽增加,  $\beta$ -内啡肽(EP)抑制前列腺素和儿茶酚胺的