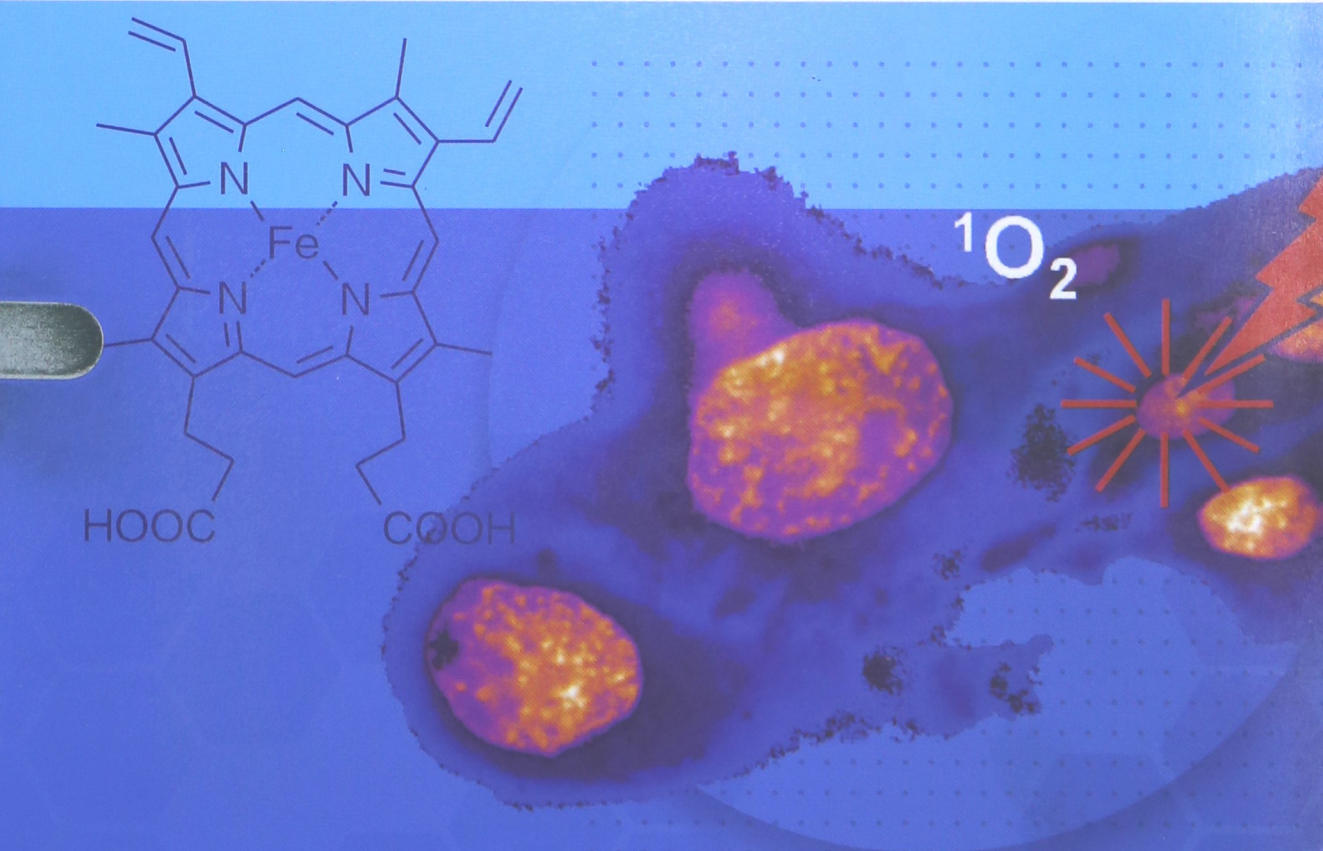


Photodynamic Therapy: Basic Principles and Applications

光动力治疗 基本原理及其应用

丁慧颖 编著



化学工业出版社

014042599

R454.2
03

Photodynamic Therapy: Basic Principles and Applications

光动力治疗 基本原理及其应用

丁慧颖 编著



化学工业出版社

· 北京 ·



北航

C1729106

R454.2
03

01052322

本书分为8章,包含光动力治疗的发展过程、基本理论、实验研究和临床应用等方面的内容,对整个光动力学科进行了普及和介绍,又对其发展和应用进行了总结和展望。本书图文并茂,通过丰富的图片、详细的理论基础与最新实验结论,加深读者对光动力治疗的理解。

本书内容丰富,科学性和实用性较强,适合激光医学、光化学、生物光子学以及相关学科科研人员使用。

图书在版编目(CIP)数据

光动力治疗基本原理及其应用/丁慧颖编著. —北京:化学工业出版社,2014.4

ISBN 978-7-122-19756-6

I. ①光… II. ①丁… III. ①光疗法 IV. ①R454.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第026438号

责任编辑:宋林青

文字编辑:陈雨

责任校对:顾淑云 王静

装帧设计:史利平

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市宇新装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张14¼ 彩插4 字数258千字 2014年7月北京第1版第1次印刷

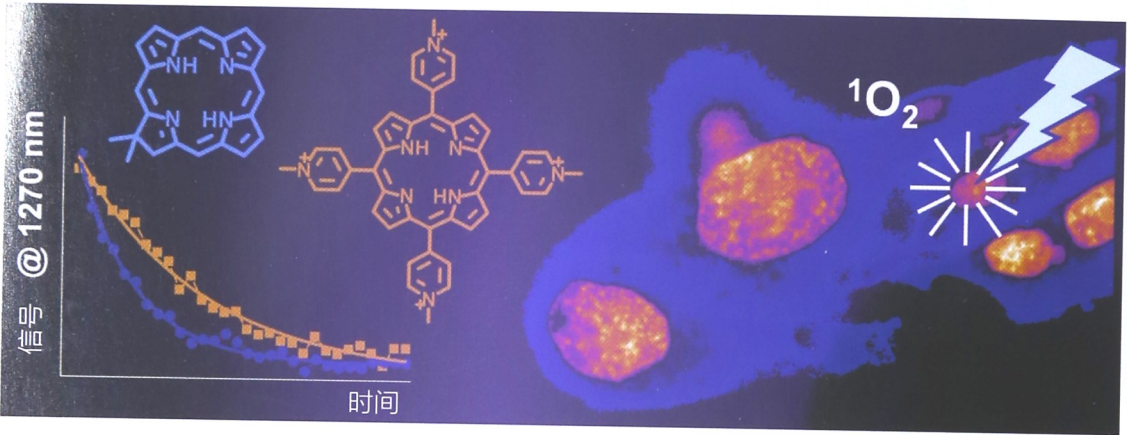
购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

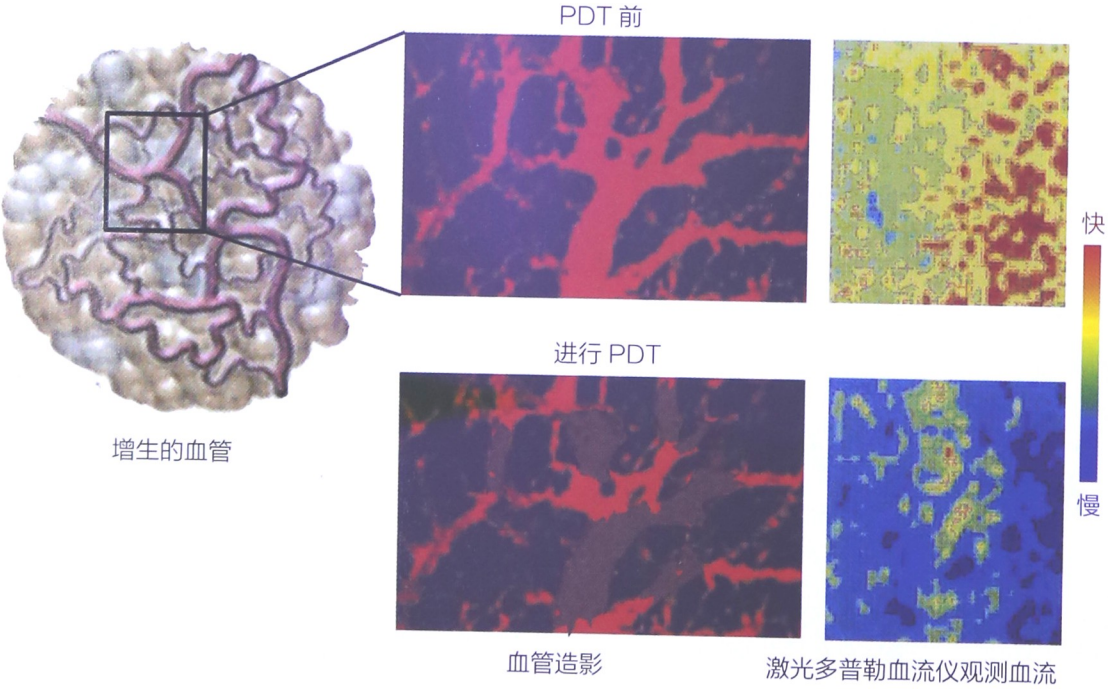
凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:50.00元

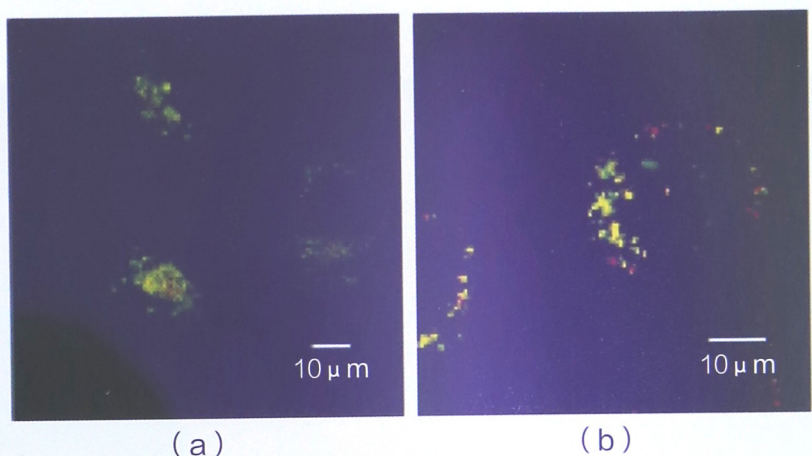
版权所有 违者必究



彩图 2-11 光敏剂 TMPyP（带有正电荷的卟啉化合物，橘黄色）和 Chl（二氢卟吩，蓝色）产生的单重态以及在细胞中的分布^[36]

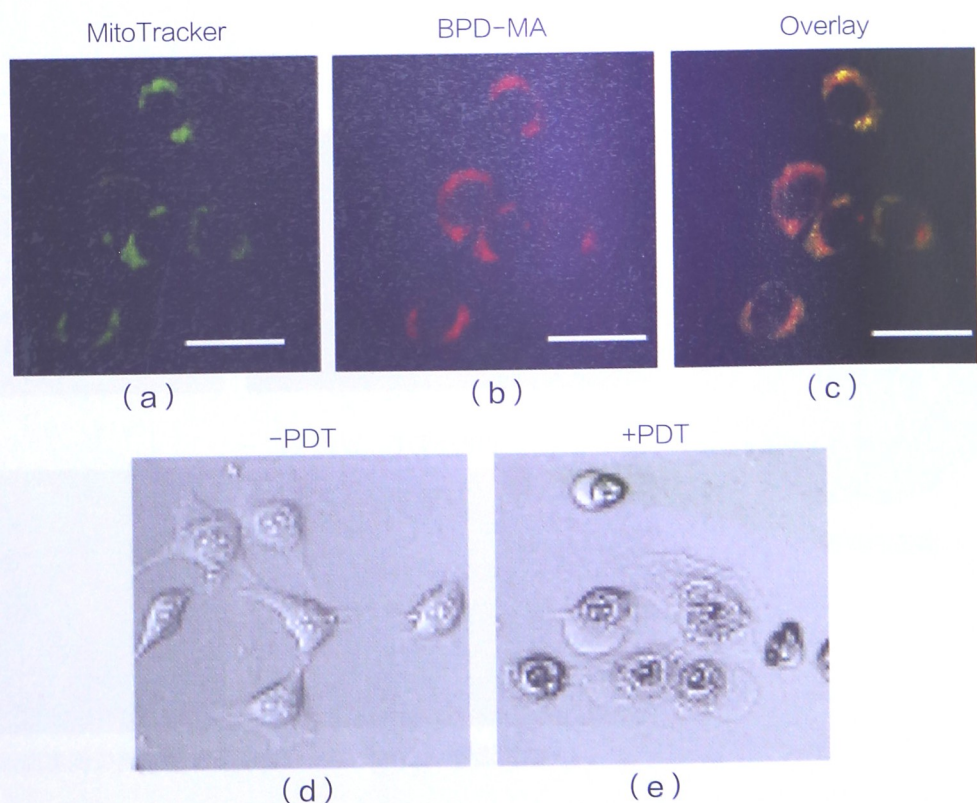


彩图 2-32 光动力治疗的血管效应，在进行 PDT 中或后血管中血流明显减慢，有些血管中出现血栓或完全封闭血管

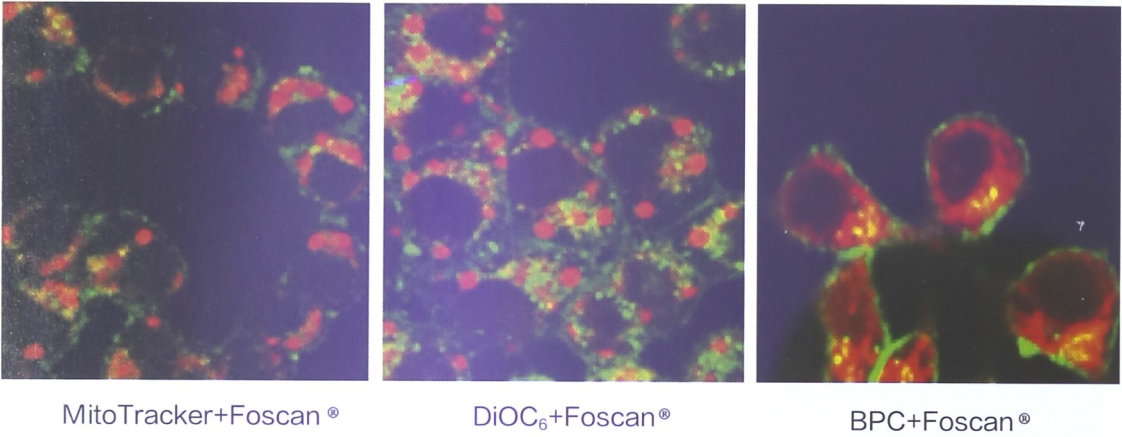


彩图 3-6 PpIX 在 NPC/CNE2 细胞中的亚细胞定位 (PpIX 与细胞共同孵育 9 h 后，在荧光共聚焦显微镜下观测)

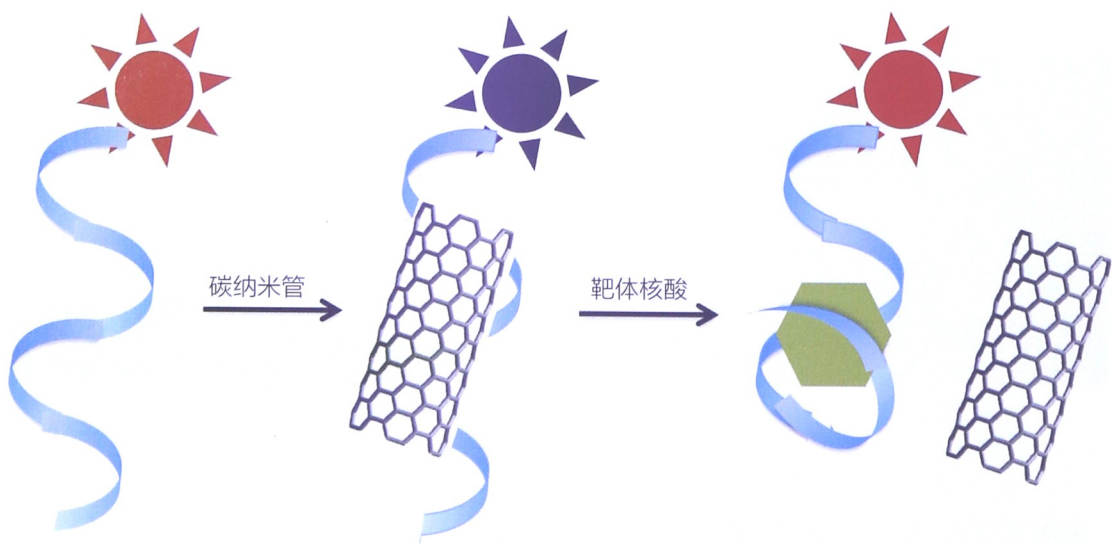
(a) 在线粒体中的定位；(b) 在溶酶体中的定位；绿色为线粒体标记物的荧光，红色为 PpIX 的荧光，黄色为二者重合部位的荧光^[12]



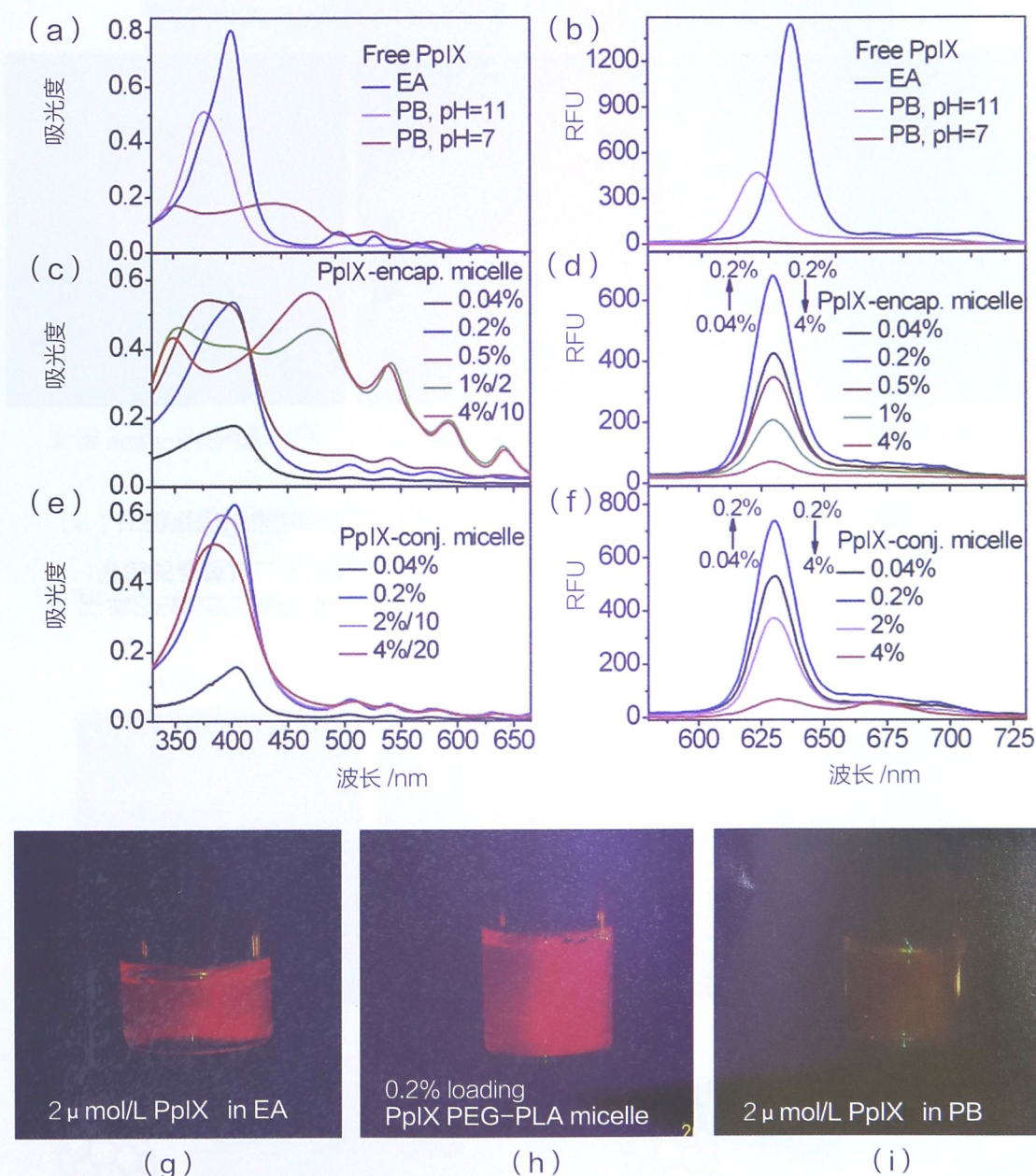
彩图 3-8 在 KLN205 细胞中，BPD-MA 的亚细胞定位和 PDT 引起细胞死亡^[21]
(a) MitoTracker 在细胞中的荧光；(b) BPD-MA 在细胞中的荧光；(c) 二者荧光的重叠图；(d) 光动力前正常的 KLN205 细胞；(e) 光动力后 KLN205 细胞核破裂，细胞膜不完整，细胞死亡



彩图 3-14 Foscan® 和细胞器标记物在 MCF-7 细胞中的共同定位
 红色为 Foscan® 的荧光，绿色为细胞器标记物的荧光，黄色为二者重叠的荧光；
 MitoTracker 为线粒体标记物，DiOC₆ 为内质网标记物，BPC 为高尔基体标记物^[36]

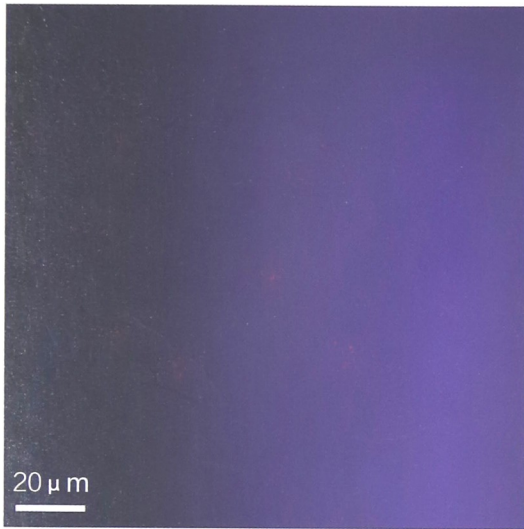


彩图 3-34 核酸适体激活光敏剂体系的示意图,核酸适体(蓝色),靶体核酸(绿色)



彩图 3-38 PpIX 的吸收光谱 [(a)、(c)、(e)], 荧光光谱 [(b)、(d)、(f)] 和荧光图像 [(g)、(h)、(i)]

溶液中 PpIX 不同存在形态的吸收 (a) 和荧光 (b); 直接包裹在 PEG-PLA 胶束中的 PpIX 的吸收 (c) 和荧光 (d); 化学键连到 PEG-PLA 胶束中的 PpIX 的吸收 (e) 和荧光 (f); PpIX 在不同溶液中荧光图像 [(g)、(h)、(i)]; (a) 和 (b) 中 $[PpIX] = 8 \mu\text{mol/L}$; (c)、(d)、(e)、(f) 中胶束浓度为 2 mg/mL, (c) 和 (e) 中 “/” 后数字为胶束溶液稀释倍数; 荧光光谱的激发波长为 404 nm; 荧光图像中的激发波长为 532 nm



PpIX 孵育 4h



PpIX 胶束孵育 4h

彩图 3-39 H2009 细胞分别与 PpIX 溶液和 PpIX 胶束溶液（调节 PpIX 为相同浓度）孵育 4 h 后，荧光共聚焦显微镜下的图像

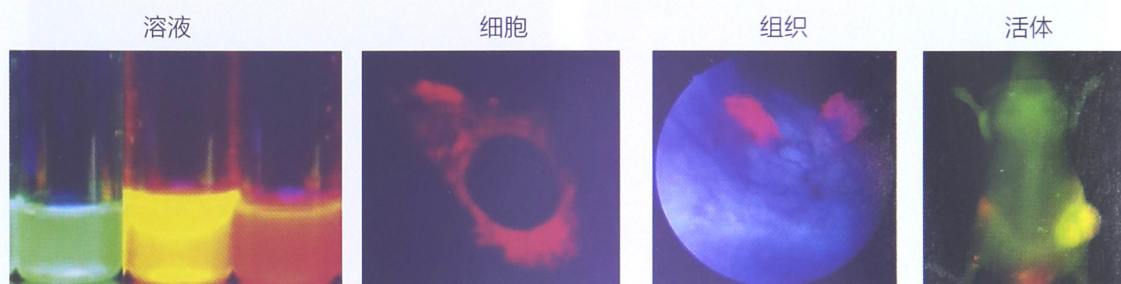
PDT 前



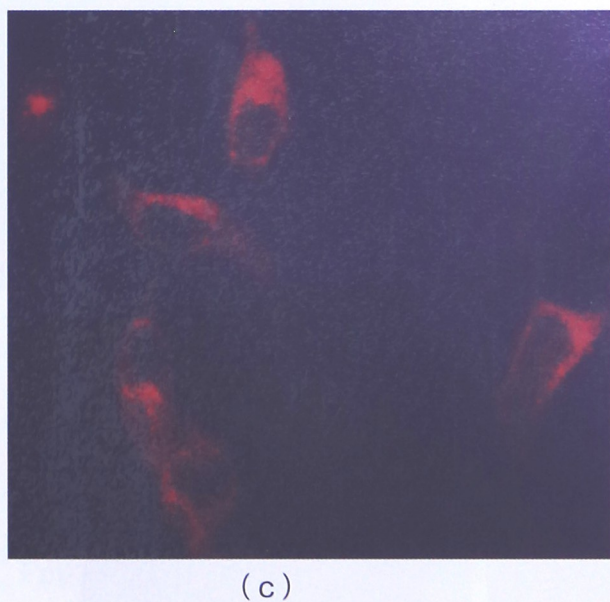
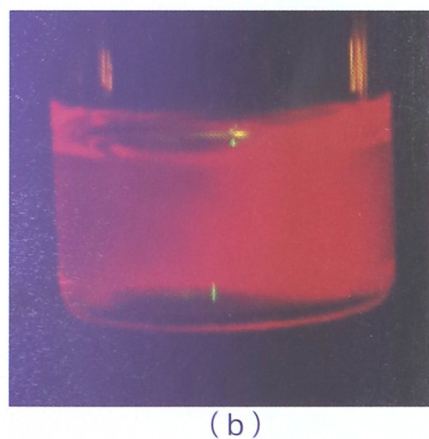
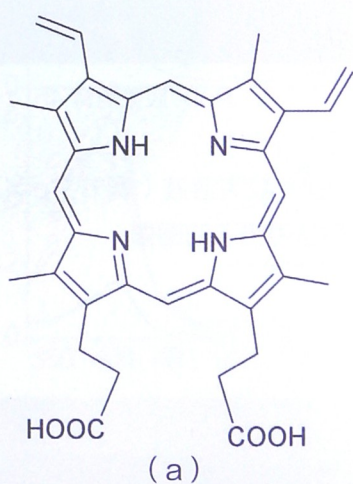
1 次 PDT 后



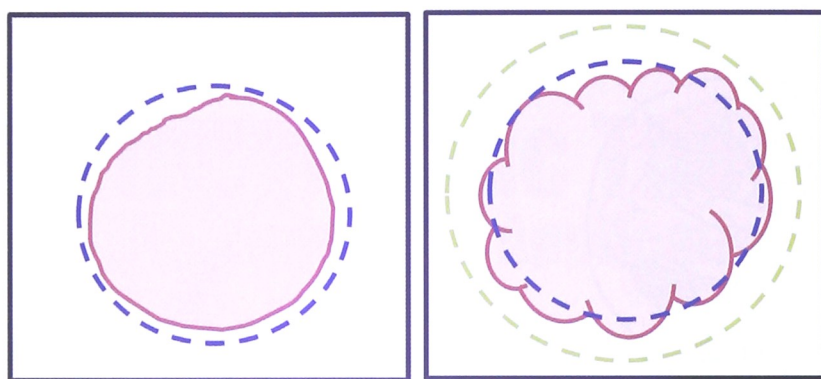
彩图 5-6 光动力治疗前后的鲜红斑痣患者



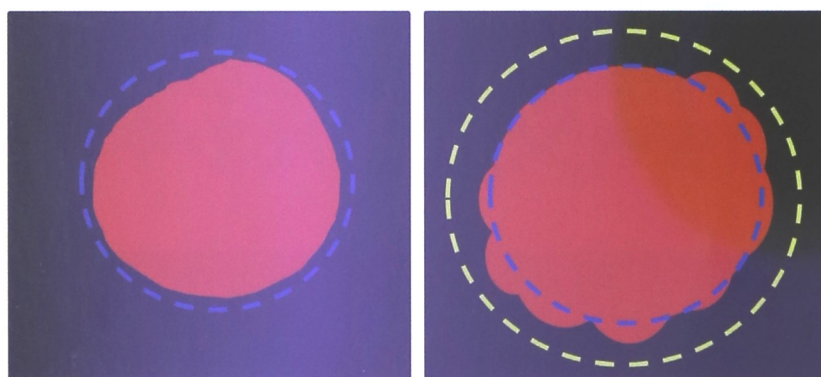
彩图 6-2 通过荧光成像观测到的不同样品



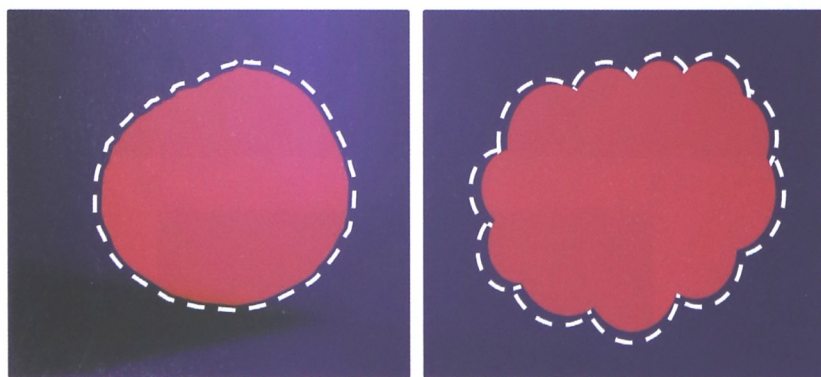
彩图 6-5 (a) PpIX 的分子结构; (b) PpIX 在 DMSO 溶液中的荧光; (c) 通过荧光共聚焦显微镜观测到的 PpIX 在 H2009 肺癌细胞中的荧光; (d) 通过膀胱镜观测到的 PpIX 在膀胱癌中的荧光 (蓝光激发)



(a)



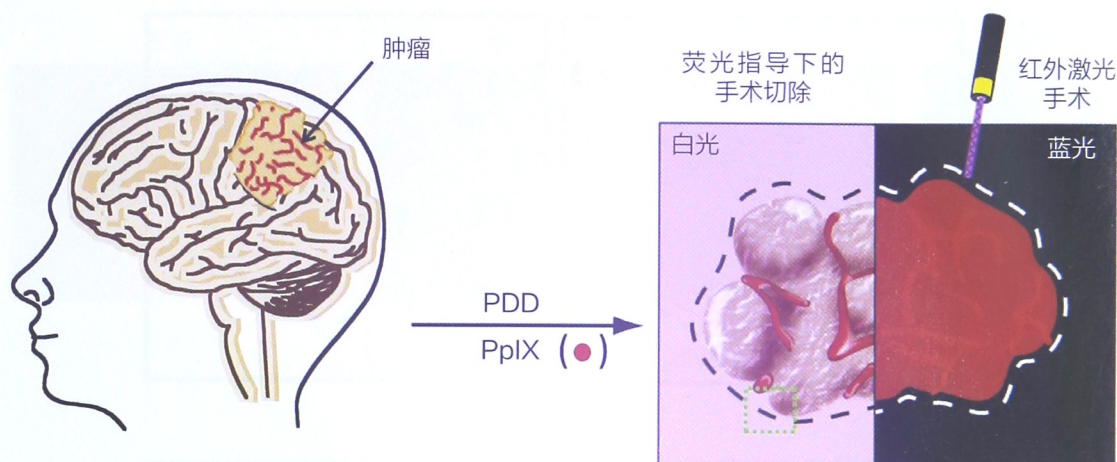
(b)



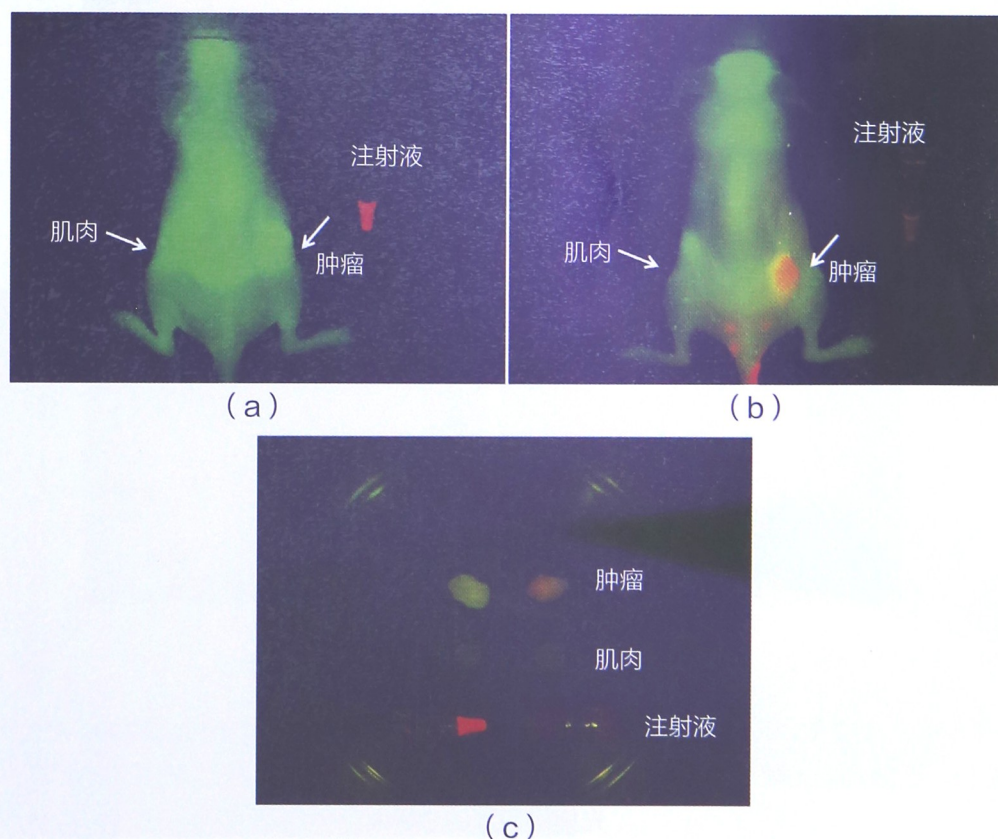
(c)

彩图 6-6 对形状规则和形状不规则的肿瘤进行传统手术和荧光指导切除术的对比示意图。红色代表光敏剂的荧光；蓝色和绿色圈代表手术切除的边界；白色边界代表荧光指导切除的边界

(a) 传统手术，对形状规则的肿瘤可以很容易的进行完全切除（蓝色圈），而边界不清晰的肿瘤要想完全切除肿瘤必须切除很多正常组织（绿色圈），否则肿瘤切除不完全（蓝色圈）；(b) 光敏剂很容易富集在肿瘤部位，在合适光源激发下显示荧光，与正常组织区分开来；(c) 荧光指导下对肿瘤进行完全切除（白色圈）



彩图 6-8 光敏剂荧光指导下的对脑部肿瘤进行手术的示意图。经蓝光激发后，PpIX 在肿瘤处呈现红色荧光，与正常组织有明显界限，指导切除脑部肿瘤



彩图 7-2 荷瘤小鼠的近红外成像。绿色代表动物的自体荧光，红色代表近红外染料 ICG 的荧光，绿色和红色叠加呈现黄色
(a) 注射液为 ICG，静脉注射 24h 后的成像；(b) 注射液为纳米颗粒包裹的 ICG，静脉注射 24h 后的成像；(c) 离体肿瘤和正常肌肉组织的荧光

前言

FOREWORD

光动力治疗是一种创伤小、选择性好的由光诱导光敏药物进行治疗的全新治疗模式。目前我国肿瘤等恶性疾病的发病率有逐年上升的趋势，疾病的诊断和治疗一直是人们关注的焦点，光动力治疗以其自身独特的优势成为医生和患者除手术、化疗和放疗以外的可供选择的治疗方法，在临床治疗中已经成功解决众多患者的痛苦，提高了病人的生活质量。

光动力治疗是一门新兴的交叉学科，涉及化学、物理、医学、生物学、电子工程学等领域的内容，它为各个学科的研究人员提供了很多机遇，同时需要各个学科的研究人员进行更多的交流与合作，才能更好地促进光动力治疗的发展和应用。本书旨在面向各个背景的读者，以科普介绍为主，同时在最短时间内介绍给读者当今世界上光动力治疗发展的前沿。

本书以众多文献材料和相关书籍为基础，结合笔者在光动力治疗领域近十年的工作总结，经过一年多时间编撰而成，内容包含了光动力治疗的发展过程、基本理论、实验研究和临床应用等方面的内容，对整个光动力学科进行了普及和介绍，又对其发展和应用进行了总结和展望。本书主要由丁慧颖完成各章的编写，逯海在收集内容、绘制图表和修改方面提供了许多帮助。

由于时间和水平有限，书中疏漏和不妥之处，敬请读者批评指正。

丁慧颖
2013年11月

目录

CONTENTS

第 1 章 光动力治疗发展史	1
1.1 光是古老的治疗工具	1
1.2 光敏化作用的发现	4
1.3 卟啉类化合物的涌现促进了光动力治疗的发展	6
1.4 光动力治疗成熟临床应用阶段	9
1.5 光动力疗法在我国的发展	10
参考文献	12
第 2 章 光动力治疗机理	14
2.1 光物理基本过程	14
2.1.1 辐射和非辐射途径	15
2.1.2 光敏化作用和猝灭作用	15
2.2 光化学反应	16
2.3 光动力过程的基本原理	19
2.3.1 光动力过程的化学机理	19
2.3.2 光动力治疗的生物学机理	50
2.4 光动力治疗的选择性	58
2.4.1 靶体对光敏剂的选择性	58
2.4.2 光照射靶体的定位性	61
2.4.3 增强靶体对 PDT 的生物学效应	61
2.5 光动力治疗的剂量	62
2.5.1 直接剂量	62
2.5.2 生物效应剂量	63
2.5.3 显式剂量	63
2.5.4 隐式剂量	65
参考文献	66

第 3 章 光敏剂 75

3.1 卟啉类和卟啉衍生物类光敏剂.....	76
3.1.1 血卟啉及其衍生物.....	79
3.1.2 5-氨基酮戊酸和原卟啉 IX	82
3.1.3 苯并卟啉衍生物单酸.....	86
3.1.4 德克萨斯卟啉.....	89
3.1.5 锡红紫素.....	90
3.1.6 金属卟啉和中心杂原子卟啉.....	90
3.1.7 间四羟基二氢卟吩.....	91
3.1.8 单天冬胺酰基卟吩.....	92
3.1.9 焦脱镁叶绿素衍生物.....	93
3.1.10 钌菌绿素	94
3.1.11 酞菁和萘酞菁	95
3.1.12 Porphycene 类光敏剂	96
3.2 非卟啉类光敏剂.....	97
3.2.1 阳离子型光敏剂.....	97
3.2.2 醌类光敏剂.....	98
3.2.3 姜黄素	101
3.2.4 BODIPY 类光敏剂	102
3.3 我国特色的光敏剂	102
3.3.1 竹红菌素	103
3.3.2 血卟啉单甲醚	104
3.3.3 蚕沙提取物	105
3.4 靶向选择性修饰的光敏剂	106
3.4.1 对 pH 敏感的光敏剂	107
3.4.2 靶体选择性基团修饰的光敏剂	108
3.4.3 酶或生物分子激活的光敏剂	109
3.5 载体运输的光敏剂	113
3.5.1 有机纳米微粒运输的光敏剂	114
3.5.2 无机纳米颗粒运输的光敏剂	118
3.6 双光子吸收光敏剂	118
3.7 光敏剂的光漂白	122
3.8 未来的光敏剂	127

参考文献	127
------	-----

第4章 光 136

4.1 常见的光源	136
4.1.1 常见光的分类和作用	137
4.1.2 弧光灯（氙或汞灯）、白炽灯（钨灯）	137
4.1.3 激光的原理和激光器	140
4.1.4 与光敏剂匹配的光动力治疗光源	144
4.2 光与组织的相互作用	147
4.3 波长与穿透深度	148
4.4 光传输	150
4.5 激光的剂量	151
4.6 未来新型 PDT 光源	152
4.7 激光安全	153
参考文献	154

第5章 光动力治疗在临床中的应用 155

5.1 光动力治疗恶性肿瘤	157
5.1.1 皮肤癌	158
5.1.2 消化道肿瘤	161
5.1.3 呼吸系统肿瘤	167
5.1.4 泌尿系统肿瘤	168
5.1.5 妇科肿瘤	170
5.1.6 头颈癌	170
5.1.7 脑部肿瘤	171
5.2 光动力治疗非肿瘤疾病	172
5.2.1 良性血管类疾病	172
5.2.2 皮肤疾病	175
5.2.3 自身免疫性疾病（风湿性关节炎）	178
5.3 光动力治疗在应用中的优势和不足	178
5.3.1 光动力治疗在临床应用中的优势	179
5.3.2 光动力治疗在临床应用中的副作用	180
参考文献	181

第 6 章 光动力诊断 185

6.1 荧光成像中的荧光团	187
6.1.1 内源荧光团	187
6.1.2 外源荧光团	188
6.2 光动力诊断	194
6.2.1 光动力诊断的发展过程	194
6.2.2 内源光敏剂 PpIX 光动力诊断	195
6.2.3 光动力诊断检测疾病和荧光指导的切除术	196
6.3 光动力诊断的发展前景	200
参考文献	201

第 7 章 光动力疗法与其他疗法联用 204

7.1 成像技术与光动力治疗联用	204
7.2 光动力治疗与手术联用	208
7.3 光动力治疗与化疗联用	209
7.4 光动力治疗与放疗联用	210
7.5 光动力治疗与免疫疗法联用	211
参考文献	212

第 8 章 光动力治疗的未来 215

8.1 光动力治疗机理的完善	215
8.2 新型光敏剂	216
8.3 新型光源	217
8.4 光动力治疗的实时监控	217
8.5 个性化光动力治疗方案	217



第1章

光动力治疗发展史

1.1 光是古老的治疗工具

光与生物的生存密不可分，人类社会的早期，即原始采集、狩猎时代，人类已经朦胧地意识到太阳光对自然界和人类活动的重要性。直到进入新石器时代，即人类能够进行有目的性的生产（农业和畜牧业）以后，才意识到太阳对生产劳动的直接利害关系，人类才感觉到自己的劳动成果受到太阳的制约，从而促使人类较多地认识太阳、思考太阳，按照太阳活动来安排生产劳动，并逐渐形成了对太阳的崇拜。原始人类还不能客观科学地认识太阳，以为太阳具有能使万物复苏、生长、开花、结果的神奇力量，甚至视为丰产的主要赐予者。从时间上看，人类所塑造出的最早的神是太阳神，最早的崇拜形式是太阳崇拜。在远古时代一些事物之所以受到崇敬，不仅因为它是伟大的，而且因为它是古老的和遥远的。

人类在意识到太阳与生产活动密切相关的同时，逐渐发现太阳光还可以治疗疾病。太阳光作为一种天然的工具来治疗疾病，当时主要利用了太阳光的杀菌和保健作用。追溯到 5000 年前，古埃及、印度和中国已经开始利用太阳光治疗或辅助治疗一些疾病。经过远古时代不断的积累，希腊医生希罗多德（Herodotus）就指出了日光浴疗法（heliotherapy）在帮助病人恢复健康方面所发挥的作用。古希腊人希波克拉底（Hippocrated）和奥芮培锡阿斯（Oribasius）提出用太阳光治疗疾病，包括治疗水肿以及腹部和肾脏的疾病。公元前 3 世纪左右，古罗马在浴场中都要设日光浴室，在享受日光带来温暖的同时，也在不知不觉中增强了身体的健康。公元 150 年左右，外科医生安彻罗西表述了对日光浴疗法的观点