

光动力疗法原理 机制与应用

刘 嘉 孙晓菲 / 著

PPDA



云南大学出版社
Yunnan University Press

作者简介

刘嘉，外科学博士，就职于云南省第一人民医院。长期从事肿瘤外科的基础研究与临床工作，特别着力于肿瘤光动力治疗的基础与临床运用的研究，长期追踪光动力治疗的研究进展，对其基本原理、作用机制、临床应用、发展方向有较为全面的掌握和深刻的理解，发表相关论文多篇。

孙晓菲，就职于云南中医药大学，副教授，硕士。中国药理学会、云南省药理学会会员。主要从事药理学及中药药理学的教学和研究，主持云南省科技厅面上项目1项，云南省应用基础研究项目中医联合专项1项、云南省教育厅科学研究基金重点项目1项，云南中医学院院级项目1项；作为编委编写教材一部；在国内外学术刊物上发表论文多篇。

光动力疗法原理 机制与应用

刘 嘉 孙晓菲 / 著



云南大学出版社
Yunnan University Press

图书在版编目 (C I P) 数据

光动力疗法原理机制与应用 / 刘嘉, 孙晓菲著. --
昆明: 云南大学出版社, 2018
ISBN 978-7-5482-3592-7

I. ①光… II. ①刘… ②孙… III. ①光疗法 IV.
① R454.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 001737 号

光动力疗法原理机制与应用

刘嘉 孙晓菲 著

策划编辑: 邓立木

责任编辑: 石 可

装帧设计: 贺 涛

出版发行: 云南大学出版社

印 装: 昆明理焯印务有限公司

开 本: 787 mm × 1092 mm 1/16

印 张: 8.5

字 数: 180 千

版 次: 2018 年 12 月第 1 版

印 次: 2018 年 12 月第 1 次

书 号: ISBN 978-7-5482-3592-7

定 价: 35.00 元

地址: 昆明市一二一大街 182 号 (云南大学东陆校区英华园内)

邮编: 650091

发行电话: 0871-65033244 65031071

网址: <http://www.ynup.com>.

E-mail: market@ynup.com

若发现本书有印装质量问题, 请与印厂联系调换, 联系电话: 0871-64167045。

目 录

第一章 光动力治疗的历史回顾	(1)
第一节 国外的光动力疗法发展史	(1)
第二节 国内的光动力疗法发展史	(9)
本章参考文献	(10)
第二章 光动力治疗肿瘤的机制	(14)
第一节 光动力治疗诱导肿瘤细胞凋亡与坏死	(14)
一、光动力治疗诱导肿瘤细胞凋亡	(14)
(一) 光动力疗法中线粒体途径介导的凋亡途径	(15)
(二) 光动力疗法中的死亡受体途径所介导的细胞凋亡	(16)
(三) 光动力疗法中内质网途径介导的细胞凋亡途径	(17)
二、光动力治疗诱导肿瘤细胞坏死	(17)
第二节 光动力治疗诱导的细胞自噬	(18)
第三节 光动力治疗对血管的损伤作用	(21)
第四节 光动力治疗与抗肿瘤免疫应答	(25)
一、损伤相关的分子模式	(25)
二、光动力治疗诱导的非特异性免疫应答	(27)
(一) 光动力治疗与巨噬细胞	(28)
(二) 光动力治疗与中性粒细胞	(28)
(三) 光动力治疗与自然杀伤细胞	(29)
(四) 光动力治疗与树突状细胞	(29)
三、光动力治疗与获得性免疫	(30)
(一) 光动力治疗活化 CD8 ⁺ T 细胞	(30)
(二) 光动力治疗和 CD4 ⁺ T 细胞	(30)
(三) 光动力治疗与肿瘤抗原	(31)

(四) 光动力治疗与调节性 T 细胞	(31)
本章参考文献	(32)
第三章 光动力治疗基本原理与光敏剂	(43)
第一节 光动力治疗基本原理简述	(43)
第二节 激发光简述	(45)
第三节 光敏剂	(46)
一、卟啉类和卟啉衍生物类光敏剂	(47)
(一) 血卟啉及血卟啉衍生物	(47)
(二) 5-氨基酮戊酸	(50)
(三) 苯并卟啉衍生物单酸环 A	(53)
(四) 间四羟基二氢卟吩	(55)
(五) 单天冬氨酰基二氢卟吩	(57)
(六) 酞菁及萘酞菁	(59)
(七) 得克萨斯卟啉	(64)
(八) 脱镁叶绿酸- α 甲酯	(66)
(九) 锡乙基初紫红素	(67)
(十) 钡细菌脱镁叶绿酸 α	(68)
(十一) 卟啉烯类光敏剂	(68)
二、非卟啉类光敏剂	(69)
(一) 花靛类光敏剂	(70)
1. 金丝桃素	(70)
2. 竹红菌素	(72)
(二) BODIPY 类光敏剂	(75)
三、纳米化光敏剂	(76)
(一) 有机纳米载体	(76)
1. 纳米脂质体	(76)
2. 固体脂质纳米粒	(76)
3. 纳米粒	(77)
4. 纳米胶束	(77)
5. 纳米乳	(77)
6. 药质体	(77)

(二) 无机纳米载体	(77)
1. Fe_3O_4 纳米粒子	(77)
2. 介孔二氧化硅纳米粒子	(78)
3. 碳纳米管	(78)
四、双光子吸收光敏剂	(79)
本章参考文献	(80)
第四章 光动力治疗肿瘤的临床应用	(94)
第一节 皮肤肿瘤	(94)
一、基底细胞癌	(94)
二、光化性角化病	(95)
三、皮肤原位癌	(97)
四、鳞状细胞癌	(98)
第二节 肺部肿瘤	(99)
一、早期非小细胞肺癌	(100)
(一) X 线隐匿性支气管源性非小细胞肺癌	(100)
(二) 早期支气管非小细胞肺癌	(101)
二、进展期非小细胞肺癌	(103)
第三节 消化系统肿瘤	(105)
一、巴雷特食管与食管癌	(105)
二、胃 癌	(106)
三、结直肠肿瘤及癌前病变	(107)
四、胆管癌	(108)
第四节 泌尿系统肿瘤	(109)
一、膀胱癌	(109)
二、前列腺癌	(110)
第五节 脑部肿瘤	(111)
第六节 头颈部肿瘤	(113)
第七节 妇科肿瘤	(115)
第八节 乳腺癌	(116)
本章参考文献	(117)

第一章 光动力治疗的历史回顾

第一节 国外的光动力治疗发展史

早在 4000 多年以前，为了治疗白癜风，古代埃及人就采用了口服及外用某些特殊植物（如补骨脂 *Psoralea corylifolia* Linn 和大阿米芹 *Ammi majus*）后再晒太阳这样的方法。现代医学证实这些植物内含具有光敏作用的补骨脂素（Psoralen）。补骨脂素经注射或内服后用长波紫外线或日光照射，可使被照射处的皮肤红肿、色素增加，这是人类使用光动力法治疗疾病最早的记录。

目前为业内所公认的对光敏作用的发现及对光动力治疗（Photodynamic therapy, PDT）的系统研究则是始于距今 100 多年前的 19 世纪末期。1888 年，德国慕尼黑大学的学者 Marcacci 发现光照下的奎宁对青蛙卵、植物的致毒作用明显增强。遗憾的是，他没有认识到这一发现的意义，也未对此现象展开进一步的研究。1894 年，Oscar Raab 考入德国慕尼黑大学医学院，在实验药理学系主任 Von Tappeiner 教授的指导下开展抗虐新药的研究。在进行吡啶橙对草履虫的致毒性实验时，他发现在不同的光照强度下吡啶橙对草履虫表现出不同的毒性：光照强度大时吡啶橙的毒性更大，可以迅速杀死草履虫；而单纯使用吡啶橙而没有光照时草履虫则不会被杀死。他推测这一现象可能类似于植物通过叶绿素来吸收光能那样，是光的能量转移给了吡啶橙而导致了这样的结果。在 1900 年发表的论文中，Oscar Raab 首次提出光与化学物质结合能够诱导细胞死亡。^[1]这篇论文被认为是光动力治疗的开山之作。同年，Von Tappeiner 教授在另一篇论文中预测荧光物质有着潜在的应用价值，且将在以后的医学应用中得到发挥。^[2]由此针对光动力治疗体系的系统研究正式开启。两年后，Tappeiner 用伊红（Eosin）对面部基底细胞癌的患者进行治疗，他用 1% 的伊红溶液涂抹患处并经太阳光或汞灯照射，6 名患者中的 4 名得到痊愈且在 1 年内无复发。该方法对寻常狼疮和生殖系统的治疗也取得了一定的疗效。^[3]1902 年，Ledoux-Lebardis 研究曙红对草履虫的

光敏杀伤作用时，发现在实验中使用敞口烧瓶对草履虫的杀伤效果好于使用密闭烧瓶，由此推测氧可能是完成光动力治疗的先决条件；1904年，Tappeiner 研究发现光敏物质与光结合这一治疗方式具有氧依赖性，并首次提出用“光动力效应（photodynamic effect）”一词来描述这种氧依赖性的光敏化现象。^[4]并于1907年证明了氧是光动力治疗产生毒性的关键物质，光敏效应需要氧的存在。^[5]自此光动力治疗（photodynamics therapy, PDT）这一新疗法在概念上得到了完善。

1925年，为了治疗银屑病，美国医生 Goeckerman 发明了以他本人命名的戈克曼疗法，即外用煤焦油联合高压水银蒸汽灯光疗法。具体方法为：每日用2%~5%的煤焦油软膏涂抹患处2次，次日沐浴后用亚红斑量（照射后皮肤接近出现而不出现红斑的量）中波紫外线照射。如此反复，持续3~4周。该方法的疗效明显优于单用煤焦油软膏或单用紫外线照射疗法。1953年，英格拉姆（Ingram）改良了戈克曼疗法，他用地蒽酚（Dithranol）替代煤焦油，用紫外线照射后取得了好的效果。

早期的光敏剂（吡啶橙、伊红、煤焦油、地蒽酚、3-甲氧基补骨脂素、5-甲氧基补骨脂素、8-甲氧基补骨脂素等）主要用于治疗皮肤病，并有明确的疗效。但药物副作用也比较明显。如内服时有恶心、呕吐、腹泻、厌食等胃肠道反应；治疗过程中被误涂于正常皮肤，可引起皮肤红肿、水疱等严重副反应，经过光照后可以出现皮肤老化、色素沉着等；部分光敏剂被报道可能诱发皮肤恶性肿瘤。例如“8-甲氧基补骨脂素（花椒毒素）+紫外线辐射”“5-甲氧基补骨脂素+紫外线辐射”“地蒽酚”在世界卫生组织国际癌症研究机构公布的致癌物清单中分别被划分为1类、2A类及3类致癌物。有鉴于此，找到安全有效、副作用小的光敏剂对光动力治疗的重要性就不言而喻。而卟啉类化合物就很好地扮演了这个重要的角色。该类物质的发现、提纯、合成对光动力治疗产生了巨大的促进作用。

卟啉类化合物普遍存在于自然界中，它们是由四个吡咯核形成闭合的十六元环为基础结构的复杂含氮化合物。天然卟啉主要存在于叶绿素与血红素中，在生命活动中起着不可替代的作用。发现卟啉的时间约在发现光敏现象之前半个多世纪。早在1841年，Scherer 在研究血液成分时就发现，用浓硫酸处理干血粉可以得到某种不含铁的沉淀物，这种黑红色的沉淀物就是人类最早发现的卟啉类化合物。26年后，学者 Thudichum 观察到这种沉淀物具有荧光属性；到了1871年，该化合物被学者 Hoppe-Seyler 命名为血卟啉（hematoporphyrin, Hp），^[6]但有了名字的它仍默默地站在医学和生物学的大门之外。直到在被发现的70年之后，血卟啉终于走进了医学生物学的世界中。

1911年 Walter Hausmann 率先对血卟啉的生物作用进行了研究。他发现血卟

啉和光照联用可以杀死草履虫，并用小鼠进行了体内外血卟啉的光敏实验。在体外实验中，涂抹血卟啉后，小鼠光照区的皮肤出现红肿现象；在体内实验中，他将注射较大剂量（10mg）血卟啉的小鼠避光饲养，注射小剂量（2mg）血卟啉的小鼠进行日光照射。前一组未出现任何的症状。后一组小鼠的皮肤则出现了红斑、浮肿和甚至坏死。^[7]

就在同一时期还进行了史上的第一例人体光敏反应实验，让人敬佩的是该实验的研究者与实验对象为同一人：1912年，Oscar Raab的校友，勇敢的Meyer-Betz医生给自己注射了200mg血卟啉后将前臂暴露于阳光下，结果光照区域的皮肤发生了疼痛、肿胀和溃疡。并且在数天后进行野外锻炼时，阳光照射仍导致了暴露在外的面部、手部皮肤的肿胀和灼伤，不同于一般太阳光灼伤的快速恢复，以上症状持续了数月之久。^[8]关于卟啉定位于恶性肿瘤的首次报道来自于法国医生Albert Policard，1924年，他用Woods灯对注射了血卟啉的实验大鼠肿瘤进行照射，在瘤体上观察到血卟啉特征性的红色荧光，而且瘤体上的荧光要明显强于周围组织，对这一现象最有可能的解释是由于卟啉富集于肿瘤所致。^[9]1942年，Auler和Banzer给肿瘤患者皮下和肌肉注射血卟啉后用紫外线照射后观察到原发肿瘤、转移瘤、转移淋巴结都出现了红色荧光，而用阳光照射可引发对肿瘤的杀伤，这是首次针对光敏作用对肿瘤杀伤作用的报道。^[10]

随着时间的推移，更多的卟啉内化合物被发现和提纯，包括粪卟啉（stercoporphyrin）、原卟啉（protoporphyrin）、尿卟啉（uroporphyrin）和血卟啉锌（zinc hematoporphyrin）等。为了进一步研究卟啉化合物对肿瘤定位特性以及其在肿瘤诊疗中的作用，Figge和Weiland在1948年用多种卟啉化合物作了动物对照实验，对240只已移植肿瘤的实验组小鼠和50只没有肿瘤的对照组小鼠注射了一系列的卟啉，实验观察到在实验组小鼠中，不同的卟啉均可富集于各种类型的肿瘤中，在注射卟啉后的24~48h内可观察到特征性荧光，并可持续10~14d；而在对照组小鼠的对应部位中却没有观察到上述现象。^[11]1951年Manganniello观察到一些非肿瘤组织，如网膜、胎儿和胎盘、淋巴结、愈合中的伤口也会富集卟啉。他还对3例头颈部恶性肿瘤患者进行了血卟啉荧光定位作用的研究，但结果均为阴性。这次失败被归因于给予患者的光敏剂总剂量太小（30~120mg）。由此也提出了光敏剂的剂量效应的问题。^[12]

1955年，Rassmussen-Taxdal对多名拟行良性肿瘤或恶性肿瘤切除的患者进行了血卟啉荧光定位试验，他选用了较大剂量（500~1000mg）的血卟啉在术前通过静脉注射的方式给药。结果，在恶性肿瘤中结肠腺癌、直肠腺癌、乳腺癌、阴茎鳞癌、舌鳞癌观察到特定的红色荧光，前列腺癌没有观察到荧光。3例良性肿瘤中只有在嗅叶沟脑膜瘤观察到荧光，而乳腺纤维瘤和颈髓室管膜瘤没能观察

到。实验中肿瘤的荧光强度与血卟啉的用量成正比，如使用较高的血卟啉剂量还可分别透过皮肤、肠壁直接检测出乳腺癌或结肠癌。他们由此认为卟啉富集于肿瘤的特性有助于肿瘤的诊断并在确定手术切除范围方面有一定的应用前景。^[13]

血卟啉特有的荧光反应使之可能成为肿瘤诊断的一种新方法，可是这种新的诊断方法在实际运用中却有极大的局限性：只有在大剂量使用时才能发挥诊断作用，但这会导致正常组织曝光时产生很严重的光毒反应，而小剂量使用又没有荧光诊断效果。如何在控制副作用的前提下发挥血卟啉作用成为一个新的课题。1955年，Schwartz等^[14]发现，以往研究中所使用的血卟啉是一种卟啉混合物，虽然可以将其提纯，但纯化后的血卟啉对肿瘤定位作用很弱，而提纯后残存的部分反而表现出对肿瘤组织有很强的亲和力。于是Schwartz将粗品血卟啉用1:15的冰醋酸~浓硫酸混合液进行处理，再用3%的乙酸钠中和后得到一种混合卟啉制剂，这种混合制剂表现出很好的光敏特性：在诊断方面该物质对肿瘤组织的荧光定位能力显著优于血卟啉；在杀伤效应方面，该物质对曝光的实验小鼠可以产生从轻微的皮肤刺激直至死亡的不同程度的光动力杀伤作用，而给药后避光的实验小鼠则无上述反应发生。研究者进一步观察到这种物质的光毒反应严重程度与给药量和光照的剂量、给药间隔、光照间隔、光照时间相关。这就使得在保证有效性的前提下，光动力诊断与治疗过程的可控性能够实现。这种重要的混合卟啉制剂后来被命名为血卟啉衍生物（Hematoporphyrin derivative, HpD）。并被多个国家和地区获批使用并商业化量产。直至今日，血卟啉衍生物仍在临床工作中继续发挥作用。

Schwartz的实验为光动力诊疗的临床应用打下了良好的基础，在他的建议下，来自梅奥诊所（Mayo Clinic）的Lipson，展开了针对HpD的一系列研究工作。20世纪60年代早期，他和Baldes通过动物移植瘤证明，小剂量的HpD比血卟啉有更好的肿瘤定位作用，在肿瘤组织与正常组织区分度上也有更好的表现，进一步证明了HpD在肿瘤定位中的作用。^[15]

成功的动物模型实验为进一步的人体临床实验打下基础。1961年，Lipson^[16]的团队开展了HpD用于人体癌症检测的研究。他们借助内窥镜技术先后对15例疑是支气管肺癌和食管癌的患者进行HpD的荧光定位检测实验。患者按2 mg/kg的剂量静脉注射HpD，3 h后行内窥镜检查（白光观察后用蓝-紫光激发）。15例患者中的14例经病理学鉴定为恶性，而其中的10例HpD荧光检测呈阳性，阳性符合率高于70%。良性病变未能激发出荧光，有1例出现皮肤光敏反应。研究首次证明将HpD荧光定位这种方法用于临床癌症检测是具备可行性的。^[17]1964年，为进一步验证这种可行性，Lipson把病例数扩展到了50例，其中25例适用支气管镜，16例适用食管镜，9例双镜联用。为减少皮肤光敏反应

发生, 给药剂量被调整为 1.5 mg/kg, 并辅以检查后 3 ~ 10d 的避光生活。在术后病检确诊的 40 例恶性病例中有 32 例被检测出特征性荧光, 阳性符合率达到 80%; 未检测出荧光的 8 例恶性病例中有 2 例是因为出血而未能完成检测所致。总共 8 例良性病变均未能检测出荧光。另有 2 例为病检结果良恶难定也未能检测到荧光, 假阳性率为 0%。实验结果再次验证了 HpD 荧光定位在临床癌症检测中的意义, 据此, Lipson 首次提出“荧光内镜诊断”这一新概念。^[18]在 Lipson 取得斐然成果的同时, 更多的科学家也进入这个研究领域, 他们的成果也促进了学科的进一步发展。在 Graye 的研究中, 34 例颈部和阴道的恶性病灶有 33 例检测到荧光; 但令人意外的是 23 例良性病灶中有 13 例也观察到激发荧光。这个结果看似是挑战了之前的研究成果, 但进一步的研究发现这些“非正常”发光的病灶存在严重的发育异常——HpD 荧光的诊断价值从侧面得到再次验证。^[19]1968 年, Gregorie 对 226 例恶性肿瘤患者进行 HpD 荧光诊断实验, 其中恶性肿瘤共 173 例, 涵盖了喉癌、肺癌、宫颈癌、乳腺癌、食管癌、视网膜母细胞瘤、皮肤鳞状细胞癌、黑色素瘤、基底细胞癌等临床常见恶性肿瘤。其中的 132 例可以观察到特征性荧光。^[20]

随着时间的推移, 对 HpD 荧光诊断的研究也在向更精细的方向发展, 仅仅对恶性肿瘤作出诊断已不能满足研究者的好奇心, 同时新发明的仪器设备也为满足他们的好奇心提供了助力。在 Graye 报告他的“非正常”发现 10 余年后, HpD 荧光在诊断早期肿瘤中的应用前景在行业内得到关注。1979 年, Cortese^[21]等率先报道了 HpD 在早期支气管肺癌定位诊断中的作用。他们使用了一种新的光电血卟啉荧光检测器联合纤支镜来探测 HpD 荧光。有趣的是, 当观察到一个黏膜未见异常的区域时, 仪器发出了指示血卟啉荧光的音频信号, 这些区域之后被病理诊断证明为原位癌。同年, Profio^[22]将氩离子激光(波长 405 nm)引入 HpD 荧光探测, 新系统可以检测厚度小于 0.1mm 的肿瘤, 也使得对隐匿性支气管肺癌的荧光诊断更为精准。激光这一重要的激发光源也正式登上光动力诊疗历史的舞台。

1982 年, 日本学者早田^[23]也发表了氩离子激光 - HpD 荧光系统在肺癌诊断的实验结果: 16 例肺癌与 1 例重度非典型鳞状化生患者按 2 ~ 4 mg/kg 的剂量给予 HpD, 48 h 后用氩离子激光照射。结果在重度非典型鳞状化生和 13 例肺癌中都观察到了激发荧光。需要指出的是在阳性结果中, 有 1 例为隐匿性肺癌, 2 例为气管受侵, 同重度非典型鳞状化生一样, 这些病例是很难通过常规纤支镜检查发现的。3 例阴性结果是因为肿瘤被血液、坏死组织或正常黏膜遮蔽, 未能得到有效的光照所致。

在 20 世纪 70 年代之前, 针对光动力作用的研究主要集中在肿瘤的荧光定位

诊断方面。随着相关研究的进展深入,针对光动力效应的治疗作用也得到更多的关注与投入,并在20世纪70年代之后成为研究的重点。1972年,Diamond^[24]进行了一项研究,用加入血卟啉的培养基培养出的神经胶质瘤细胞,在白光照射50 min后,神经胶质瘤细胞全部死亡。给皮下种植神经胶质瘤的实验小鼠注射血卟啉后24 h,经光照后瘤体明显缩小,并在后续的10~20d内出现明显的生长抑制,但光不能到达的深部肿瘤则继续生长。组织病理学检测发现,光照区域内的肿瘤发生了凝固性坏死。而单用光照或单用血卟啉进行处理时不会产生杀伤作用。作者认为光动力疗法为脑肿瘤和其他对现有治疗方法耐受的肿瘤提供了新的治疗途径。这篇论文被公认为在光动力治疗发展史上有着重要的意义,因为这是业内首次提出联合卟啉类化合物的肿瘤定位和光毒作用的特性可以有效地治疗肿瘤。

1975年,Roswell Park肿瘤研究所的Thomas Dougherty博士首次报道了应用“HpD+红光照射”成功治愈动物模型的乳腺癌种植瘤。移植乳腺癌肿瘤的小鼠按2.5~5.0 mg/kg注射HpD;移植Walker256肉瘤或7,12-二甲基苯并蒽醌(7,12-Dimethylbenzanthracene,DMBA)诱发的乳腺癌荷瘤大鼠按5~15 mg/kg注射HpD,每隔1 h用红光照射一次,连续治疗5d。持续追踪观察2个月以上。结果显示,48%的动物肿瘤被评价为治愈,而单用HpD或红光则无效,更低的HpD剂量或光照剂量也不能引起肿瘤缩小。^[25]同年,英国圣玛丽医院(St Marys Hospital)泌尿外科医生Kelly等通过胸腺切除、注射抗胸腺细胞血清和X射线照射等方式制备了十一只免疫抑制小鼠,将不同分化程度的人膀胱癌细胞和用作对比的人正常膀胱细胞分别种植于小鼠皮下。行HpD-PDT后肿瘤结节出现溃疡和坏死,肿瘤周围正常皮肤水肿明显。但种植正常膀胱细胞的小鼠模型对HpD-PDT仅有轻微反应,有的甚至完全没有受损伤。实验表明光动力治疗对靶细胞有一定的选择性,并提示光动力疗法可应用于膀胱浅表性移行细胞癌的治疗。^[26]有了成功的动物实验基础,接下来科学家们把研究引入临床。1976年,Kelly又对5例接受过经尿道肿瘤切除术和膀胱全切除术的膀胱癌复发患者进行HpD-PDT治疗。发现在所选治疗HpD剂量下,虽然正常组织中也可观察到血卟啉衍生物的荧光,但该荧光还是优先定位于恶性肿瘤及癌前病变上皮中。对这些区域用水银蒸气灯照射30 min,48 h后观察光照区肿瘤发生坏死,而非光照区没有变化。作者因此认为,HpD-PDT可作为膀胱癌诊断和治疗的辅助手段。^[27]1978年,Dougherty^[28]报道了PDT治疗多例、多病灶、多类型恶性肿瘤的研究结果。25例癌症患者共113个原发或继发皮肤癌病灶。原发癌病灶包括鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)、基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)和黑色素瘤(melanoma);转移性肿瘤来源于乳腺、结肠和子宫内膜原发肿瘤的转移病灶。所

有病例均经常规治疗并判定为无效。治疗方法为给予 HpD 后 24 ~ 168 h, 用氩弧光进行照射治疗。治疗后, 98 个癌病灶完全消失, 13 个部分反应, 只有 2 个病灶治疗无效。治疗后的不良反应包括皮肤的红斑、红肿、水肿等, 严重时发生局部皮肤坏死。若延长治疗后避光时间, 则可有效降低这些不良反应。这是首次在人体上成功验证了 PDT 对恶性肿瘤, 包括对传统方法无效的各种恶性肿瘤的有效性。Dougherty 的这项研究被认为是 PDT 用于癌症临床治疗的重大成果。在之后研究中, Dougherty 的研究团队对血卟啉衍生物进行了纯化, 得到了较大分子量、活性成分较高的组分——Photofrin II, 这是包含了卟啉单体、二聚体、多聚体的化合物。他们为之申请了专利将其发展成为第一个光敏药物商品——卟吩姆钠 (porfimer sodium, Photofrin[®])。业内习惯上把 HpD 与 Photofrin[®] 称为第一代光敏剂。这些研究结果极大地促进了光动力治疗的发展, 从而也奠定了 Dougherty 在肿瘤光动力治疗领域先驱者的地位。

在早期的研究中, HpD 结合内窥镜检查对膀胱癌、食管癌、胃癌、肺癌等恶性肿瘤的荧光定位诊断作用已得到确认。随着光敏剂及激发光源 (主要是激光光源)、内镜技术的发展进步, 相关的光动力治疗也自然而然地优先引入这些疾病的治疗中, 并取得令人兴奋的结果。1982 年, Hayata 为 13 例晚期肺癌和 1 例重度非典型鳞状化生患者进行 HpD-PDT 治疗, 患者按 2.5 ~ 4 mg/kg 剂量静脉注射 HpD 后用波长 630 nm, 90 ~ 400MW 的红光激发。其中 1 例 74 岁拒绝手术的鳞状细胞癌患者, 在接受治疗后肿瘤消失并获得 16 个月的无病生存期, 另外 12 例中心型肺癌患者也均获得局部疗效。1 例重度不典型鳞状化生患者得到完全治愈。^[29]在 Kelly 报道了用 HpD-PDT 治疗膀胱癌数年后, 也出现更多针对转移性膀胱癌 PDT 治疗的研究成果。1983 年, Ohi 等报道了用膀胱镜介导 PDT 成功地治疗 11 例膀胱表浅肿瘤。^[30]同年, Tsuchiya 用氩离子激光紫外光照射和氩离子激光红光对 8 例膀胱癌患者进行治疗, 所有病例均实现了病灶荧光定位和病变评估。其中用氩离子红光激光照射的 6 例得到完全缓解, 并经 6 ~ 18 个月随访无复发。^[31]1985 年, Schumaker 等^[32]报道 PDT 治疗 14 例膀胱原位癌, 其中 11 例治愈, 随访 26 个月未见复发。Benson 报道用 630 nm 氩离子红光激光 PDT 治疗 10 例弥漫性、耐药膀胱移行细胞癌, 6 例完全缓解, 但对 T2 期的病变效果不佳。^[33]1987 年, Prout 等^[34]用 HpD-PDT 治疗了 19 例浅表性膀胱移行细胞癌患者。在治疗 3 个月后进行评估, 其中 9 例 (47%) 达到完全根除, 余下 10 例患者共 50 个肿瘤灶被消除了 37 个。这 10 例患者中除 1 例外, 那些没有被消除的肿瘤也有明显的缩小。1984 年, Mc Caughan 等^[35]确认了 PDT 治疗食管癌的有效性。治疗 5 例阻塞性食管癌患者的所有肿瘤病灶均对 PDT 有反应, 病情都得到缓解, 其中 2 例患者在治疗后 11 个月依然可以进食。Hayata 等报道了用 PDT 治疗那些拒绝手

术或无法手术的浅表性食管癌和非浅表性食管癌及早期胃癌患者的疗效，有 4 例食管癌患者达到完全缓解，其中 3 例联用了放疗。16 例早期胃癌患者中，4 例单用 PDT 治疗达到完全缓解。其余的 12 例经 PDT 治疗后进行了手术切除，其中的 5 例也达到完全缓解。^[36]1985 年，Kato^[37]等报道了应用血卟啉衍生物（HPD）光动力疗法（PDT）治疗肺癌 100 例，其中 19 例为早期肺癌（Ia 期），I 期 16 例，II 期 11 例，III 期 38 例，IV 期 16 例。作者认为，在满足下列条件时，PDT 可以完全治愈早期肺癌：第一，内窥镜可见；第二，黏膜下肿瘤侵犯应限于支气管软骨内；第三，Hp 的剂量应在 2.5 ~ 5 mg/kg 范围内；第四，在浅表肿瘤的情况下，光剂量应大于 180 J/cm²。在晚期肺癌患者中，PDT 是治疗局部病变的有效方法。某些情况下，PDT 与外科可以增加手术适应证或减少切除范围。

经过全球科学家数十年的努力，有关 PDT 获得了大量的研究成果，推动了光动力治疗从研究向应用的发展。

20 世纪 80 年代末，为推动 Photofrin[®] 早日用于临床治疗，加拿大的 QLT 公司（Quadra Logic Technologies Phototherapeutics Inc）联合美国 Lederle 实验室开展 Photofrin[®] 的临床前研究。终于在 1993 年，加拿大健康保护局（The Health Protection Bureau of Canada）批准 Photofrin[®]（商品名为卟吩姆钠）商品化，限用于膀胱癌的临床治疗，这是全球首个获得批准的光动力治疗药物。1995 年，美国食品与药品监督管理局（U. S. Food and Drug Administration, FDA）也批准 Photofrin[®] 用于梗阻性食管的治疗。此后英、法、德等欧洲国家与日本、中国等国也相继批准了用光动力疗法来治疗一些癌症，如肺癌、食管癌、胃癌、膀胱癌和头颈部癌等。至此，光动力疗法正式确立了其在临床应用中的地位。与光动力治疗相关的研究也大量展开，新一代的光敏药物也不断被研发。1999 年美国 FDA 批准 DUSA 制药公司研发的 Levulan[®]（5 - Aminolevulinic acid hydrochloride, 5-ALA, 5 - 氨基酮戊酸）用于治疗面部或头皮光化角化病。2000 年，FDA 又批准了 Visudyne[®]（Verteporfin, BPD-MA, 苯并卟啉衍生物单酸环 A, 维替泊芬）用于治疗老年黄斑变性（AMD）等新生血管类眼科疾病。2001 年挪威 PhotoCure 公司研制的 Metvix[®]（5 - Methyl aminolevulinic acid, 5-ALA - 甲酯）在瑞典上市，用于光化角化病和基底细胞癌的光动力治疗；Foscan[®]（temoporfin, 商品名替莫泊芬）在欧洲上市被用于治疗头颈癌。2004 年 Hexvix[®]（5 - hexaminolevulinic acid, 5 - ALA - 己酯）首先在瑞典上市，并于 2005 年被欧盟批准在其他 26 个国家上市，用于膀胱癌诊断。随着这些二代的光敏药物的出现，光动力治疗取得了很大成果。但在发展过程中新的问题、新的要求也不断地被发现和提出。例如怎样才能使 PDT 的疗效更高、如何解决亲脂性光敏剂在体内的输送、用什么方法进一步降低 PDT 治疗的副作用等等。这些问题也推动了光动力治疗研究的继续深入。

以光敏剂的发展为例,靶向选择修饰的光敏剂,与各种纳米载体相结合的光敏剂、高效的双光子光敏剂等都是当前研究的热点。与此同时,新的激发光源也在不断的开发中,如半导体二极管激光器、有机发光二极管、超辐射发光二极管等光源也已投入使用或在研发当中。诊疗手段方面,PDT与手术、放疗、化疗、免疫治疗的联合应用;与CT、MRI、PET等医学影像学技术的联合应用方面的研究也取得可喜的进展。

第二节 国内的光动力治疗发展史

祖国医药博大精深,我们的祖先很早就认识到晒太阳具有强身健体,防病治病的功效。但近代中国由于受政治、社会等各种因素的影响,各项科学技术发展均晚于西方发达国家。我国的系统光动力治疗开始于20世纪70年代,在学习研究外国文献的基础上,我们研究人员结合本国国情,利用伞形科当归属(*Angelica*)植物药白芷加上紫外线照射对银屑病进行临床研究。王保战^[38]对50例银屑病患者予口服白芷冲剂后两小时进行紫外线的照射,并在照射过程中辅以外用白芷酊擦剂,有24例得到完全治愈,7例基本治愈,取得较好的近期疗效。周继铭^[39]等对白芷治疗银屑病的有效成分进行了分离鉴定,在国内成功地分离出欧芹属素乙(imperatorin)、异欧芹属素乙(isoimperatorin)、别欧芹素属乙(imperatorin)等有效成分。并在后续的研究中对包含以上三种在内的多种呋喃香豆素光素活性进行检测。^[40]1981年,北京制药工业研究所、同仁医院、北京光电技术研究所密切协作,成功地研制出血卟琳及其钠盐(HpD),命名为血卟琳钠。上海第二军医大学以HpD为基础研制出了癌光啉(PsD-007),其主要血卟琳单甲醚(HMD)、血卟琳二甲醚(DMD),甲氧基乙基-乙烯基次卟琳(MVD),^[41]并在后来的研究中提取了高纯度的血卟琳单甲醚(Hematoporphyrinmonomethyl Ether, HMME)。万象义等在同时期从子囊菌纲、肉座菌科竹红菌中首次分离出竹红菌素(hypocrellin)。^[42]此外我国研究人员还开发了蚕沙提取物、二甲基卟吩(diphenyl-2,3-dihydroxychlorin, DPCOH)等光敏剂。

同样,我国在PDT治疗方面的研究较美国、日本等国起步稍迟,但进步较快。1981年7月北京同仁医院应用北京工业制药研究所研制的HpD和北京市光电子技术研究所提供的激光器,诊治1例左下脸基底细胞癌患者获得成功,开创了国内PDT应用的先例。同年北京成立了“北京地区PDT治疗协作组”,共有8家医院参加,在1982年8月至1984年12月期间共采用PDT治疗各种肿瘤患者421例,总有效率达86.7%。PDT诊治肿瘤曾被列为我国“六五”“七五”科技

重点攻关项目。国家投入了大量人力物力，从药物、设备、基础到临床做了大量研究，得到了举世瞩目的成就，同时也加快了 PDT 专业队伍的建设及相关人才的培养，极大地促进了我国 PDT 事业的发展和普及。目前我国已成为开展 PDT 病例数最多的国家。目前，我国在光敏剂开发、相关基础研究和临床应用等方面已形成自己的特色，某些领域已走在世界前列。^[43]

本章参考文献

[1] Raab O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien [J]. Z Biol, 1900, 39: 524 – 546.

[2] Von Tappciner H. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O. Raab Muench [J]. Med Wochensche, 1900, 47: 5.

[3] Tappeiner H. Therapeutische: versuche mit fluoreszierenden stoffen [J]. Muench Med Wochenschr, 1903, 47. : 2042 – 2044.

[4] Von Tappciner H, Jodbauer A. Über die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozuan und Enzyme [J]. Dtsch Arch Klin Med, 1904, 80: 427 – 487.

[5] Von Tappciner H, Jodbauer A. Die Sensibilisierende Wirkung Fluoreszierender Substanzer: Gesamte Untersuchungen über Die photodynamische Erscheinung. F. C. W. Vogel. Leipzig. 1907. 5.

[6] Hoppe-Syler F. Med chem untersuchungen Eberhard-Karls-Universitst. Berlin. 1871.

[7] Hausman W. Die sensibilisierende wirkung des hematoporphyrins. Biochem Z. 1911; 30: 276 – 316.

[8] Meyer-Betz, F. Untersuchungen über die biologische photodynamische Wirkung des Hematoporphyrins und anderer Derivative des Blu und Galenafarbstoffs [J]. Deutsch Arch. Klin Med, 1913. 112: 476 – 503.

[9] Policard A. Studes sur les aspects offerts par des tumeur experimentales examinee a la lumiere de woods [J]. CR Soc Biol 1924; 91: 1423 – 1428.

[10] Auler H, Banzer G. Untersuchungen über die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren [J]. Zeitschrift Für Krebsforschung, 1942, 53 (2): 65 – 68.

[11] Figge F H, Weiland G S, Manganiello L O. Studies on cancer detection and therapy; the affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissue for porphyrins, metalloporphyrins, and radioactive zinc hematoporphyrin [J]. Anatomical Record-advances in Integrative Anatomy & Evolutionary Biology, 1948, 101 (4): 657.