

肿瘤的光谱诊断及光动力治疗研究的 现状和前景初析

连少辉 杨士珍 王家平

(中国科学院上海生物化学研究所, 上海 200031)

傅便翔

(国家自然科学基金委员会信息科学部, 北京 100083)

[摘要] 初析肿瘤光谱诊断、光动力治疗的一些现状, 提出利用肿瘤内源性卟啉光动力治疗问题。

[关键词] 光谱诊断, 光动力治疗, 血卟啉, 内源性卟啉

80 年代以来, 肿瘤光谱诊断和光动力治疗在我国发展不平衡, 地区差异较大。如有的研究单位已做深入临床研究, 但有的到 90 年代初还在重复 80 年代的工作, 其中甚至还有级别较高的重点实验室, 这不能不说是一种浪费。本文力图反映这一领域的发展概况, 提出问题, 供参考讨论。

在人类与疾病作斗争的历史上, 肿瘤研究一直占有重要地位, 它已成为医学事业发展的主要动力和多学科研究的课题。肿瘤的诊断和治疗是一项重大而紧迫的医学问题。然而, 由于肿瘤本身是基础生物科学研究中最基本又最有争论的领域之一, 要对肿瘤进行正确诊治, 就必须掌握和应用不同学科的知识技能和方法。当今肿瘤的光谱诊断 (Spectrum Diagnosis) 及光动力治疗 (Photodynamic Therapy, PDT) 研究已成为光学和生物学等多学科交叉的重要课题和研究热点^[1]之一。

1 肿瘤的光谱诊断

激光诱导荧光是诊治肿瘤的重要手段和方法。临床上的光谱诊断研究, 分为用药和不用药两类。

1.1 外加光敏药物方法

在临床研究中, 用得较多的光敏剂是“血卟啉衍生物” (Hematoporphyrin Derivative, HPD), 既可用于诊断, 又可用于治疗肿瘤。其主要原理是将 HPD 注入体内, 经血液循环, 由于 HPD 对肿瘤细胞组织有较高亲和力, 滞留时间较长, 利用滞留细胞组织中的 HPD, 用一定波长光激发 HPD 发荧光, 通过检测可达到诊断和定位肿瘤目的。如果借助一定波长的光 (一般 400—700 nm) 照射滞留在癌变组织中的 HPD, 就会引起一系列光动力效应, 产生

本文于 1997 年 1 月 8 日收到。

单线态氧 ($^1\text{O}_2$) 和某些自由基等活性物质, 以杀死癌细胞组织, 达到治疗目的^[2]。

在临床研究中, 由于注入体内的光敏药物, 经代谢排出体外需较长时间 (至少要 3—4 周), 病人需经较长时间避光, 否则会产生光毒症, 给患者带来痛苦, 也给推广应用带来困难。因此, 研制高效低毒的新光敏剂为人们所重视, 如从 HPD 中分离出某组分, 但目前尚不能解决。

1.2 不外加光敏药物方法

不对患者注入任何光敏药物, 利用肿瘤固有荧光 (Autofluorescence) 直接检测肿瘤本身发光以诊断癌症, 是一种快速无损伤定位早期癌症的新方法。这一方法的临床研究始于 80 年代。我国曾坤等人在 80 年代就将该方法应用于胃癌诊断研究, 他选用氮分子激光作光源, 选择波长 590 nm 作为胃癌的特征峰。与此同时, 日本崎田隆夫选用氩离子激光作光源, 选择波长 570 nm 作胃癌特征峰。此后, 国内外特别是日美英等国家陆续报道了选用不同光源、选择一些波长作为特征峰用来诊断子宫、宫颈、皮肤、食道、口腔等的恶性肿瘤, 其中有氮分子激光 (特征峰选择 420 nm 和 640 nm), 氩离子激光 (630 nm 或 690 nm), 紫外激发光 λ 300 nm (340 nm 或 440 nm), 氮-镉激光 (420 nm), 氩离子激光 (560—600 nm) 等, 都取得了一定临床效果^[3]。

2 关于肿瘤发光机理研究

关于肿瘤的发光, 早在 1924 年 Plicard 和 1934 年 Körbler 等就已观察到, 并认为与其内源卟啉 (Endoporphyrins) 有关。此后, 又有一些研究者陆续报道某些卟啉及前体对肿瘤细胞组织有选择性亲和及滞留作用。

80 年代以来, 利用肿瘤固有荧光诊断癌症偏重于临床研究, 只是停留在为寻找肿瘤特征峰和寻找判别函数, 缺乏对癌的发光机理研究。实验性唯象研究往往不能揭示发色团的存在、环境特性及相互作用变化, 影响临床的深入研究。Robert 等人曾观察到动物的多种肿瘤的特征峰都位于 590—600 nm 之间, 认为可能是来自肿瘤内的内源卟啉发光。复旦大学杨远龙和中山大学李文冲等则认为, 恶性肿瘤发光可能是来源于血红蛋白 (Hemoglobin) 的分解产物, 即内源卟啉的发光。与上述不同的是, 1985 年以来上海生化所从生化分析入手, 从事存在于人体内的卟啉和肿瘤组织抽提物研究, 观察到卟啉 (porphyrins) 在肿瘤中的存在; 用模拟实验方法, 观察到在波长 337 nm, 365 nm 和 405 nm 光作用下, 原卟啉 IX (protoporphyrin IX) 与蛋白质结合物的发光, 与临床诊断所选择的癌固有荧光特征峰基本相同, 而单独的原卟啉 IX 则不完全相同^[4], 从而用实验验证的方法阐明了肿瘤的发光问题。也就是说, 肿瘤的发光与其内源性卟啉发光有关, 但并非卟啉单一发光, 可能是肿瘤细胞组织中的发光物质与其内源性卟啉之间的敏化荧光。该发光物质也有可能是肿瘤特异发光物质。这一结果颇有意义, 为研究肿瘤的发光机理积累了有益资料, 得到国内外同行重视。

3 值得重视的研究课题

肿瘤光谱诊断、光动力治疗以及肿瘤固有荧光发光机理的探索研究, 给肿瘤诊断提供了新的思路。能否开创利用人体内源卟啉光动力治疗癌症是值得重视的研究课题, 其主要依据如下^[5]:

(1) 激光-血卟啉诊断癌症及机理研究的启示。注入人体卟啉对肿瘤细胞组织具有亲和、滞留作用,在光作用下通过对肿瘤细胞组织内卟啉发光检测达到诊断定位肿瘤目的。在光作用下,肿瘤细胞组织内的卟啉产生一系列光动力效应引起细胞凋亡达到治疗目的。

(2) 血卟啉衍生物 (HPD) 在癌细胞内的动态分布机理。Nelson 等认为,癌细胞组织对 HPD 的摄取依赖于下述两个主要方面:(A) 癌细胞组织本身的固有特性,如 LDL 受体细胞间隙液的 pH 等影响而变化;(B) HPD 光敏药物的特性。以 Lipson 方法合成的 HPD 是一种卟啉化合物,从这化合物中分离出四种主要组分,四种组分的化合物为 HP (血卟啉),HVD (羟乙基乙烯基卟啉),HPD (血卟啉磺酸盐) 和 PP (原卟啉 LX)。这些化合物的荧光强度大致如下:PP>HPD>HP>HVE,而每克肿瘤的滞留量为 PP>HPD>HVD>HP。

以上关系显示 PP 不同于 HVP、HP 和 HPD,每克肿瘤组织中的滞留量或发出的荧光强度及光敏能力,都大于、强于或优于其它卟啉化合物,因此 PP 很有可能在光动力治疗中起主导作用。

(3) 关于人体内的卟啉化合物。卟啉是生命活动的重要物质,与人体关系较密切的有三种:粪卟啉 (Coproporphyrin, CP),尿卟啉 (Uroporphyrin, UP) 和原卟啉 (protoporphyrin, PP)。在正常人体血液中发现有少量原卟啉,它的含量是每 100 ml 红血球中有 15—40 μ g,一般不超过 30 μ g,但病理情况血液每 100 ml 红血球中原卟啉可达 600 μ g。

Figge 等认为,卟啉对肿瘤细胞组织有较高亲和并能滞留在其中。癌固有荧光发光机理研究表明,临床诊断所选择的癌固有荧光特征峰与癌细胞组织中滞留的卟啉发光有关,这在一定程度上揭示了癌细胞组织不仅对外源卟啉,而且对人体内固有的内源卟啉也有滞留作用。

综上所述,在不注入外源光敏药物情况下,依靠人体内源性卟啉在癌细胞组织中的聚滞作用,进行光动力治癌的可能性是存在的。这是一项很有意义的开创性工作,有待进一步深入进行基础和临床研究。

4 结束语

肿瘤光谱诊断和光动力治疗的药物、光技术、临床和机理研究还在不断深入进行,特别是机理方面还有待进一步深入,要有更多投入。

(1) 为克服 HPD 在光物理、光化学及生物学方面存在的缺点,一些光敏药物相继出现,如 HPD 的部分纯化产物,photofrin, photofrin II 和 BHPD。血卟啉类单甲醚 (PSD),酞花青 (PC) 类光敏剂的四磺酸酞菁 (TSPC) 及其金属元素螯合物 (Me^{++} -TSPC), 锌酞菁脂质体 (Zn-pc-h) 等,已被研究及应用。新的光敏剂提高了疗效,毒性降低,但仍存在着一定问题,如 photofrin 疗效增加一倍,副作用少,然而在肝脏内排泄慢,因此目前国内外临床上仍用 HPD。

(2) 在光技术方面,半导体激光器、激光传导系统、光纤镜、成像、控制及自动显示技术的发展,都为肿瘤光诊治的研究注入了新的活力。

(3) 癌是细胞性疾病,光动力效应只是治癌有效手段之一。人们还在不断寻找选择性作用于不同靶细胞 (肿瘤组织) 的光敏物质,如光免疫疗法、脂质包容法、抗癌药物引入光敏

剂法等。单靠光动力治疗往往很难根治肿瘤,而合并应用一些其它疗法是提高光动力治疗疗效的一个重要途径。

(4) 中医中药是中华民族几千年来与疾病,包括肿瘤疾病作斗争总结出来的医学,为国际医学界高度重视。从中草药提取物中研制低毒、高效具有抗癌性光敏药物是有可能的,如黄连素、大黄酸、大黄素等都具有一定光敏性和抗肿瘤作用,也值得重视。

本文作者还有中国科学院安徽光机所邓玉妹、王振亚和中国科技大学施朝淑。

参 考 文 献

- [1] Zhang J Z. et al. Femtosecond studies of HPD in solution effect of phand solvent on the excited state dynamics. Photochem. Photobio., 1994, **60** (4): 301.
- [2] Novikov A V. Laser-induced-fluorescence line narrowing of native porphyrins in animal tissue. Photochem. Photobio., 1994, **59** (3): 12.
- [3] 曾坤等. 电子·光子与癌的信息. 自然杂志, 1990, **12** (7): 522.
- [4] 连少辉, 杨士珍等. 卟啉-蛋白敏化荧光研究. 光谱与光谱分析, 1994, **14** (1): 33.
- [5] Nelson, S J. Biological studies on the main fraction of HPD. Cancer Res., 1987, **47** (2): 1027.

A PRELIMINARY ANALYSIS OF THE PRESENT STATUS AND PROSPECT OF STUDY ON SPECTRUM DIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY OF TUMORS

Lian Shaohui Yang Shizhen Wang Jiaping

(Shanghai Institute of Biochemistry, CAS, Shanghai 200031)

Fu Bianxiang

(Department of Information Sciences, NSFC, Beijing 100083)

Abstract The present status of the spectrum diagnosis and photodynamic therapy of tumors are preliminarily analysed. The problem of photodynamic therapy with edouporphyrins in tumors is proposed.

Key work spectrum diagnosis, photodynamic therapy, hemoporphyrins, edouporphyrins