

磺酸基邻苯二甲酰亚氨甲基酞菁锌 C 对肿瘤的光动力学效应研究*

许建华 孙建成 黄自强(福州 350004 福建医科大学药理教研室)

摘要 目的:研究新型光敏剂磺酸基邻苯二甲酰亚氨甲基酞菁锌 C(ZnPcSP-C)对肿瘤的光动力效应(PDT)。方法:细胞经药物作用 2h,用红光照射后继续培养 24h,以台盼蓝排染法测其 PDT 杀伤作用;荷瘤鼠给药后以红光照射瘤块,1 周后测其抑制瘤率。结果:ZnPcSP-C 对 K₅₆₂、Bel7402 PDT 的 CI₅₀分别为 1.7,2.8 μ g/ml;6mg/kg ip 对 U₁₄ 荷瘤鼠的抑瘤率为 67.2%。结论:ZnPcSP-C 对肿瘤有较强的体内外光动力效应。
关键词 两条性酞菁锌;光动力学治疗;抗肿瘤

Photodynamic therapy of sulfonated phthalimidomethyl Zinc phthalocyanine C on tumors

Xu Jianhua(Xu JH), Sun Jiancheng(Sun JC), Huang Ziqiang(Huang ZQ)(Department of Pharmacology, Fujian Medical University, Fuzhou 350004)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the effect of photodynamic therapy(PDT) of sulfonated phthalimidomethyl zinc phthalocyanine C(ZnPcSP-C) on tumors. **METHODS:** After tumor cells exposed to the drug for 2h were irradiated with red light, then cultured for 24h, the PDT effect of the drug was determined by trypan blue dye exclusion. After administration of the drug, the mice bearing tumor was irradiated with red light, then the inhibitory rate of tumor was determined. **RESULTS:** IC₅₀ of the drugs with PDT on K₅₆₂ and Bel 7402 cell lines were 1.7, 2.8 μ g/ml respectively. U₁₄ cervical carcinoma in mice was inhibited by 67.2% after ip the drug 6mg/kg with PDT. **CONCLUSION:** ZnPcSP-C has a potential effect of PDT on tumors in vitro and vivo.

KEY WORDS hydrophilic-lipophilic phthalocyanine, photodynamic therapy, antitumor

光动力学治疗(photodynamic therapy, PDT)是正在研究和发展的肿瘤治疗新方法,光敏剂是 PDT 抗肿瘤的关键因素。由于酞菁类光敏剂能在一定程度上克服第一代光敏剂血卟啉衍生物的某些缺点^[1],已成为光敏剂研究的热点。1991 年 Paquette^[2]等在水溶性磺化酞菁酞菁环上引入脂溶性的邻苯二甲酰亚氨甲基,

合成了两性酞菁铝,其细胞摄取率较前者显著提高,治疗窗口明显增大。福州大学化学系在此基础上合成了磺酸基邻苯二甲酰亚氨甲基酞菁锌 A、B、C、D、E 5 个具有不同亲水亲脂性的酞菁锌组分,并报道了 D 组分

*福建省科委资助项目,NO:94-2-162

的化学组成与特征及 PDT 效应^[3]。本文首次报道 C 组分对肿瘤的光动力学效应。

1 材料和方法

1.1 药品、试剂和仪器

磺酸基邻苯二甲酰亚氮甲基酞菁锌 C (sulfonated phthalimidomethyl zinc phthalocyanine C, ZnPeSP - C, 福州大学化学系黄金陵、陈耐生教授合成、提供); 血卟啉衍生物 (HPD, 北京医药工业研究所); KDH - B 红光治疗仪 (中科院电子研究所); 光功率计 (中科院物理研究所); 细胞照射光源为 500W 碘钨灯加隔热水槽与红色滤光片 (滤过波长 600 ~ 750nm), 调节光源与照射物的距离, 使照射面光功率符合实验要求。

1.2 细胞株、瘤株与动物

人红白血病 K₅₆₂ 细胞、人肝癌 Bel7402 细胞 (我校肿瘤室保种); 小鼠宫颈癌 U14 (中科院上海药物研究所); 普通级昆明鼠 (我校实验动物中心)。

1.3 体外 PDT 抗癌实验

于微孔板中每孔接种 1.0×10^5 /ml 的细胞悬液 0.18ml, 置 5% CO₂, 37℃ 培养 12h, 给药孔加不同浓度药液 20μl, 每浓度 3 孔, 对照孔加等体积溶剂, 继续培养 2h, 用碘钨灯光源照射 5.4J/cm², 继续培养 24h, 以台盼蓝排染法计数活细胞数, 计算各浓度的细胞存活率 (给药孔活细胞数/对照孔活细胞数 × 100%)。

1.4 体内 PDT 抗癌实验

小鼠接种 U₁₄ 瘤块后 5 ~ 6d, 待瘤长至直径约 0.5cm 时按瘤块大小分层随机分组, ip 一次给药后移至暗室喂养 2d, 用红光治疗仪以 252J/cm² 剂量照射肿瘤部位, 继续于暗室喂养 1 周, 处死小鼠, 剥取瘤块称重, 计算抑瘤率。

2 结果

2.1 体外 PDT 抗癌作用

2.1.1 ZnPeSP - C 的体外 PDT 量效关系: 结果见表 1, ZnPeSP - C 0.2 ~ 10μg/ml 对 K₅₆₂、Bel7402 的 PDT 杀伤作用呈量效关系, 以浓度对细胞存活率的对数值线性回归, 计算 IC₅₀ 分别为: 1.7 和 2.8μg/ml。

2.1.2 ZnPeSP - C 的体外 PDT 时效关系: 药物 10 μg/ml 与 K₅₆₂ 细胞于 37℃ 培养 20, 40, 60, 80, 100 和 120min, 分别取出, 洗去药物, 按上法照光、继续培养、测细胞存活率。各时点的细胞存活率分别为: 63.7%, 57.0%, 18.7%, 15.3%, 16.7% 和 14.6%。由此可见, 药物与细胞接触 60min 以内, PDT 效应呈明显的时效关系, 接触时间超过 60min, PDT 效应未见明显增强, 表明药物与细胞温育 1h, 已被细胞充分摄取, 并达到平衡。

2.2 ZnPeSP - C 的体内 PDT 抗癌作用

表 1 ZnPeSP - C 的体外 PDT 量效关系

细胞株	药物 (μg/ml)	活细胞数 (× 10 ⁴)	细胞存活率 (%)
K ₅₆₂	0	21.3 ± 1.5	100
	0.2	19.7 ± 2.0	92.5
	2.0	8.0 ± 2.0 ^{*1}	37.5
	5.0	2.6 ± 0.6 ^{*1}	12.2
	10.0	0.8 ± 0.7 ^{*1}	3.9
Bel7402	0	23.0 ± 2.6	100
	0.2	20.3 ± 2.0	88.3
	2.0	16.3 ± 1.5 ^{*2}	70.9
	5.0	10.0 ± 1.0 ^{*1}	43.5
	10.0	4.3 ± 1.5 ^{*1}	18.7

注: 与对照组比较, ^{*1}P < 0.01, ^{*2}P < 0.05, 表 2 同

药物对小鼠 U₁₄ 肿瘤模型的 PDT 抗癌作用见表 2, 6mg/kg ip × 1 抑瘤率达到 67.2%, 高于 HPD 16mg/kg, ip 所产生的抑瘤率。

表 2 ZnPeSP - C 对小鼠 U₁₄ 的 PDT 效应

分组	剂量 (mg/kg)	动物数 (d ₈ /d ₁₄)	瘤重 ($\bar{x} \pm s$, g)	抑瘤率 (%)
对照	1	10/10	2.50 ± 0.53	0
ZnPeSP - C	2	10/10	2.35 ± 0.41	6.0
	4	10/8	1.85 ± 0.72	26.0
	6	10/8	0.82 ± 0.63 [*]	67.2
HPD	16	10/10	1.01 ± 0.44 [*]	53.2

3 讨论

第一代光敏剂 HPD 的最大吸收波长 405nm, 位于紫光区 (402 ~ 630nm), 与对组织穿透力强的红光 (650 ~ 700nm) 相悖, 光敏化活性较低。ZnPeSP 系列组分的最大吸收波长为 676nm^[3] 位于红光区, 故在本文条件下 ZnPeSP - C 的 PDT 效应强于 HPD。可见该光敏剂与 HPD 比较, 具有最大吸收波长与临床 PDT 常用的红光相吻合的优势, 值得进一步研究与开发。光敏剂的 PDT 效应还与细胞的摄取量有关, 合适的脂溶性影响细胞的摄取, 故本系列 ZnPeSP 组分所含亲水基团与亲脂基团数目与 PDT 效应的构效关系也值得深入探讨。

参考文献

- 傅乃武, 黄磊, 许慧君, 等. 酞菁类新型光敏剂光动力效应的研究. 中华肿瘤杂志, 1988, 10: 239.
- Paquette B, Boyle RW, Ali H, et al. Sulfonated phthalimidomethyl aluminium phthalocyanine: The effect of hydrophobic substituents on the in vitro phototoxicity of phthalocyanine. Photochem Photobiol, 1991, 53(3): 323.
- 刘尔生, 黄剑东, 戴志飞, 等. 磺酸基邻苯二甲酰亚氮甲基酞菁锌的合成及光动力抗肿瘤活性研究. 无机化学学报, 1997, 13(4): 411.

收稿日期: 1998 - 05 - 31

中国现代应用药学杂志 1998 年 10 月第 15 卷第 5 期