

声动力疗法和声敏剂研究进展

刘彬^a, 孔玉梅^a, 王新^a, 刘冰弥^a, 王丹^a, 王冬晶^a, 王君^{b*} (辽宁大学, a.药学院, b.化学学院, 沈阳 110036)

摘要: 本文综述了声动力疗法(SDT)产生至今, 声敏剂药物研究开发情况。同时对声动力的研究进展进行概述, 分析了声动力治疗肿瘤的研究趋势, 指出 SDT 作为临床治疗肿瘤的新方法, 有着广阔的应用前景。

关键词: 声动力治疗; 声敏剂; 研究; 进展

中图分类号: R73-33; O426.9

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)04-0304-03

Advances in the Research Sonodynamic Therapy and Sonosensitizer

LIU Bin^a, KONG Yumei^a, WANG Xin^a, LIU Bingmi^a, WANG Dan^a, WANG Dongjing^a, WANG Jun^{b*} (Liaoning University, a. Department of Pharmacy, b. Department of Chemistry, Shenyang 110036, China)

ABSTRACT: The article summarized the basic principle of sonodynamic therapy and the development of sonosensitizers. At the same time, the research tendency of sonodynamic tumor treatment is pointed out that the sonodynamic therapy is possible to become a new method for curing tumor clinically.

KEY WORDS: sonodynamic therapy; sonosensitizer; research; advance

目前, 临床使用的药物已达数千种之多, 但仍有数十万种药物没能被批准上市。这些被“枪毙”的案例中包含大量用于癌症化疗的药物, 而它们的共同特点是不仅能杀死实体瘤, 同时对健康组织和器官也有严重的损伤作用。从 20 世纪 70 年代以来, 科研人员一直试图采用改进“药物传递系统(DDS)”来解决这些问题。DDS 的 2 个关键因素是“靶向”和“控释”, 即在确定时间范围内保证药物在作用靶点有较高的浓度, 从而通过减少给药剂量达到降低药品不良反应的目的^[1]。近年来, 超声技术在 DDS 应用方面取得一定进展, 已经被证明同时可以达到“靶向”和“控释”的作用。因此, 超声技术在药物传递、细胞杀伤等许多领域成为研究热点^[2]。笔者从 10 年前就开展了一系列超声损伤生物大分子相关研究, 从分子水平上考察一些具有声敏活性的物质对生物大分子(BSA 和 DNA)的损伤, 以求为进一步研究杀灭肿瘤细胞的方法奠定一定基础^[3-10]。本文拟结合笔者工作的基础上对声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)产生至今, SDT 及声敏剂药物研究现状和发展做一简述与探讨。

1 SDT 概述

SDT 是超声结合临床实践产生的一种新型抗肿瘤方法, 它是借助超声激活癌细胞内富集并长时

间滞留的声敏剂如血卟啉(HP)及其衍生物, 杀伤肿瘤细胞的一种治疗癌症新方法^[11]。与放射疗法和光辐射疗法治疗白血病和实体瘤相比, 超声照射治疗可以聚焦于肿瘤病灶区, 而对正常组织基本没有什么损害, 同时比光辐射有更强的穿透性。由于 SDT 具有相对小的不良反应, 且具有无创的优点, SDT 一经提出立刻受到全世界学者的高度重视。Umamura 等^[11]分别考察了超声结合 HP 在体内外的抗肿瘤效果, 发现 HP 结合超声后对肿瘤细胞的杀伤作用明显强于单纯超声组的细胞杀伤作用。

由于该方法对于治疗肿瘤细胞有较强的针对性以及对正常组织的无创性, 所以对于治疗肿瘤, 特别是组织深层肿瘤有着较好的应用前景。但国外目前还没有关于该法在临床应用的报道, 而国内伊兰茹等^[12]利用超声作为动力源激活 HP 治疗了 2 例男性肝癌患者。其中, 对原发性肝癌患者治疗 1 个月情况后良好; 十二指肠平滑肌肉瘤肝转移患者, 经 2 个月治疗, 肝穿电镜检查显示肿瘤细胞有凋亡, 细胞明显畸形。上述案例有力地证明了 SDT 有望发展成为一种极具应用前景的肿瘤防治新手段, 为 SDT 尽早广泛应用于临床奠定了良好的基础。

2 SDT 机制

近年来, 国内外学者对 SDT 杀伤肿瘤的作用

基金项目: 辽宁省教育厅自然科学基金资助项目(2008247); 辽宁大学“211工程”三期建设资助项目

作者简介: 刘彬, 女, 副教授

Tel: 13940550329

E-mail: liubinzhao@163.com

*通信作者: 王君, 男, 博士, 教授

Tel: (024)81917150 E-mail: wangjun890@126.com

机制开展了多学科的研究工作,并取得了一定的成果,但到目前为止仍没有一个明确的结论。大家普遍公认的 SDT 机制主要有 2 种论点:一种是单线态氧机制^[13];另一种是超声空化机制^[14]。

Hachimine 等^[13]开发了一种卟啉新衍生物 DCPH-P-Na(I),在体外实验研究中发现,DCPH-P-Na(I)对肿瘤细胞的声毒性很强。为了进一步探讨 SDT 抗肿瘤效应的机制,向反应体系中加入单线态氧和 $\cdot\text{OH}$ 的共同净化剂组氨酸及 $\cdot\text{OH}$ 清除剂甘露醇,发现 DCPH-P-Na(I)对肿瘤细胞的声毒性随组氨酸加入受到抑制,而甘露醇的加入对其声毒性没有明显作用。从而初步推断以 DCPH-P-Na(I)为声敏剂,SDT 杀伤肿瘤的作用主要是因为单线态氧的产生。此外,Huang 等^[15]在研究超声增强喹诺酮类抗生素抑菌效果的同时,探讨了 SDT 杀菌机制。通过向体系中加入 $\cdot\text{OH}$ 清除剂甘露醇,分别考察了单独超声和超声联合 HP 对细胞杀伤效果,发现两者无明显区别,这也进一步支持了单线态氧是杀伤肿瘤细胞主要因素的推断。

超声空化一般认为可分为 2 个阶段^[14],首先是超声所致高压下微泡的形成及扩张;其次是微泡的突然破碎过程。通常在微泡破碎时会导致大量活性氧的产生,通过它们与靶细胞的结合发挥细胞不良反应;此外,微泡破碎的激烈过程也有助于原本吸附在肿瘤细胞表面的药物进入胞内,发挥其自身药理活性,从而加速肿瘤细胞的死亡。

3 声敏剂的发展

声敏剂的选择已成为当前 SDT 领域中最为关键的问题,声敏剂品种的研发直接影响到 SDT 能否在临床广泛推广和应用。目前已报道的声敏剂有以下几种:

3.1 卟啉及其衍生物

声敏剂是在卟啉及其衍生物(HP 及 HPD)等光敏剂基础上发展起来的,如最近 Kuroki 等^[16]报道了 4 种新型卟啉衍生物声敏剂,分别是光卟啉(Photofrin II);卟啉镓配合物(ATX-70);亲水性的二氯卟吩衍生物(ATX-S10)及最新合成的没有光敏性的卟啉衍生物(DCPH-P-Na(I))。它们自身都没有抗肿瘤活性,但经超声照射激活后均表现出一定的抗肿瘤活性,且比单独超声照射肿瘤细胞的作用更明显,其机制以单线态氧作用为主。在此,需要特别强调的是 DCPH-P-Na(I),不仅对多种来自不同组

织的肿瘤细胞都有明显的抑制作用,而且自身几乎没有光毒性,为将来更多的开发没有光毒性仅有声毒性的优良声敏剂指明了方向,同时为 SDT 早日广泛应用到临床奠定了良好基础。

3.2 抗癌药物作为声敏剂

超声亦可增强一些抗癌药物和化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用,如阿霉素、顺铂、环磷酰胺、两性霉素 B、5-氟尿嘧啶、四碘四氯荧光素衍生物(RBD3)、阿糖胞苷、丝裂霉素 C^[17-19]等在超声照射下的声敏作用均已得到证实。单纯超声组细胞毒现象多不明显,当添加阿霉素后细胞毒作用明显增强,但是与顺铂和丝裂霉素 C 不同,阿霉素促进超声对细胞损伤作用与照射时间、超声频率、 $0.4\text{ kW}\cdot\text{m}^{-2}$ 低频超声条件下水中 $\cdot\text{OH}$ 多少等有关,而不随着阿霉素用量增加而增加。研究显示超声使阿霉素在细胞内的蓄积增多,这或许可以用来解释为什么药物与超声结合后起到增效作用。Mohamed 等^[18]研究了超声照射下(0.8 MHz , $1\sim 3\text{ W}\cdot\text{m}^{-2}$),体内 5-氟尿嘧啶对埃利希氏腹水癌细胞杀伤情况,结果表明:肿瘤细胞生长受到抑制,同时细胞质内的多个细胞器和液泡受到严重损伤,而浓缩及凋亡细胞的数量大大增加。

3.3 非甾体类抗炎药作为声敏剂

喹诺酮类化合物属于是非甾体类抗炎药,自 1962 年问世以来,经 40 年的发展,已经成为一大类广泛应用于临床的广谱、高效、低毒性的抗感染治疗药物。随着 SDT 研究的深入,人们尝试着把具有光敏性的喹诺酮类药物应用到 SDT 中,努力开发声敏剂的品种。Komori^[20]和 Huan 等^[21]分别研究了洛美沙星及司帕沙星、加替沙星、环丙沙星、左氧氟沙星等喹诺酮类药物在超声照射下对 S180 细胞的杀伤作用。实验结果表明,在 $2\text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ 条件下超声照射 30 或 60 s,肿瘤细胞死亡率明显高于单独超声组。其中司帕沙星协同抗肿瘤效果具有剂量依赖性,在进一步的机制考察中发现,肿瘤细胞的损伤与超声照射过程中产生大量单线态氧有关。

3.4 其它声敏剂

Arthur 等^[22]首次将 SDT 应用到膀胱癌细胞的研究中,考察了不同超声照射时间下,多柔比星对人类 3 种膀胱癌细胞(TCC-SUP、T24 和 RT4)的不良反应。实验结果显示,超声明显增强了多柔比星对膀胱癌细胞不良反应,为将来膀胱癌的治疗奠定了理论基础。此外,还有人研究赤藓红 B 结合超声

后对 S180 细胞杀伤情况的改变,发现细胞杀伤速率提高了 4~5 倍^[23];笔者所在课题组经过多年的实验摸索,发现 TiO_2 ^[6]、吡啶橙^[3]等也都有声敏性,并进一步研究了与超声照射结合后对生物大分子(BSA 和 DNA)的损伤情况,结果显示其损伤强度明显大于单纯超声组和单独用药组,说明它们也是良好的声敏剂,可以为声敏剂进一步开发拓宽思路。

4 SDT 展望

SDT 因借助于超声的穿透性,对深部肿瘤的治疗无需借助内镜,而且超声治疗装置简单,造价低,声敏剂的光毒性较小,从而该治疗的不良反应小,有广阔的应用前景。但 SDT 离临床还有一定的距离,如目前还没有一套接近人体的实验模型,没有研制出适宜临床应用的聚焦超声声源,没有成熟的成像手段与临床应用相配合等。但是这并不影响这一疗法具有广阔的应用前景,今后的研究工作重点仍然是:①寻找光毒性小而声敏性强的新一代声敏剂;②研制安全可靠、适合于临床使用的小型便携式超声装置;③开发新型靶向性声敏剂如肿瘤特异性抗原靶向、受体靶向、基因靶向等,提高声动力诊断准确率。相信在不久的将来,通过国内外研究人员的努力,临床将诞生一系列以 SDT 为中心的新型治疗肿瘤的方法。

REFERENCES

- TACHIBANA K, FERIL J L, IAKED-DANTSUJI Y. Sonodynamic therapy [J]. *Ultrasonics*, 2008, 48(2): 253-259.
- FRENKEL V. Ultrasound mediated delivery of drugs and genes to solid tumors [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(10): 1193-1208.
- WANG J, ZHANG Y Y, GUO Y, et al. Interaction of bovine serum albumin with acridine orange and its sonodynamic damage under ultrasonic irradiation [J]. *Dyes and Pigments*, 2009, 80(2): 271-278.
- WANG J, DING N, ZHANG Z H, et al. Sonocatalytic damage of BSA under ultrasonic irradiation by mixed $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$ powder [J]. *J Chem Technol Biotechnol*, 2009, 84(4): 538-546.
- WANG J, WANG X F, XIONG D Z, et al. Investigation on damage of DNA molecules under irradiation of low frequency ultrasound in the presence of hematoporphyrin-gallium (HP-Ga) complex [J]. *Ultrason Sonochem*, 2008, 15(5): 761-767.
- WANG J, WU J, ZHANG Z H, et al. Sonocatalytic damage of bovine serum albumin (BSA) in the presence of nanometer anatase titanium dioxide (TiO_2) [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2006, 32(1): 147-152.
- WANG J, WANG Y F, GAO J, et al. Investigation on damage of BSA molecules under irradiation of low frequency ultrasound in the presence of FeIII-tartrate complexes [J]. *Ultrason Sonochem*, 2009, 16(1): 41-49.
- WANG J, ZHAO H D, ZHANG Z H, et al. Ultrasonic damage of bovine serum albumin in the presence of titanium dioxide [J]. *Chin J Inorganic Chem(无机化学学报)*, 2007, 23(3): 439-444.
- WANG J, XIONG D Z, ZHANG Z H, et al. Damage of deoxyribonucleic acid under high frequency ultrasonic irradiation in the presence of hematoporphyrin-ga Complex [J]. *Chin J Inorganic Chem(无机化学学报)*, 2007, 23(3): 479-483.
- WANG J, ZHAO H D, ZHANG Z H, et al. Damage of bovine serum albumin under irradiation of high frequency ultrasound in the presence of porphyrin-ga [J]. *Chin J Inorganic Chem(无机化学学报)*, 2006, 22 (9): 1605-1609.
- UMEMURA S, YUMITA N. Sonochemical activation of hematoporphyrin: a potential modality for cancer treatment [C]. New York: Proc of 1989 IEEE Ultrasonics Symp, 1989: 955-960.
- YI L R, ZHANG C L. Care during ultrasmmmd combining with hemoporphgrin therapy for liver cancer [J]. *Acta Acad Med CPAPF(武警医学院学报)*, 2002, 11(2): 117.
- HACHIMINE K, SHIBAGUCHI H, KUROKI M, et al. Sonodynamic therapy of cancer using a novel porphyrin derivative, DCPH-P-Na(I), which is devoid of photosensitivity [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(6): 916-920.
- YUMITA N, OKUYAMA N, SASAKI K, et al. Sonodynamic therapy on chemically induced mammary tumor: Pharmacokinetics, tissue distribution and sonodynamically induced antitumor effect of porfimer sodium [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(9): 765-769.
- HUANG D, OKADA K, KOMORI C. Enhanced antitumor activity of ultrasonic irradiation in the presence of new quinolone antibiotics *in vitro* [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(10): 845-849.
- KUROKI M, HACHIMINE K, ABE H, et al. Sonodynamic therapy of cancer using novel sonosensitizers [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(6A): 3673-3677.
- PAN H X, MA X P, LI M Z, et al. Ultrasound assistant chemotherapy may be a novel modality for solid tumors [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(4): 526-527.
- SUGITA N, KAWABATA K, SASAKI K, et al. Synthesis of amphiphilic derivatives of rose bengal and their tumor accumulation. [J]. *Bioconjug Chem*, 2007, 18(3): 866-873.
- ROSENTHAL I, SOSTARIC J Z, RIESZ P. Sonodynamic therapy-a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound [J]. *Ultrason Sonochem*, 2004, 11(6): 349-363.
- KOMORI C, OKADA K, KAWAMURA K, et al. Sonodynamic effects of lomefloxacin derivatives conjugated with methoxy polyethylene glycol on sarcoma 180 cells [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(1): 243-248.
- HUANG D, OKADA K, KOMORI C, et al. Enhanced antitumor activity of ultrasonic irradiation in the presence of new quinolone antibiotics *in vitro* [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(10): 845-849.
- ARTHUR C, THOMAS F, SU L J, et al. The effect of ultrasonic irradiation on doxorubicin-induced cytotoxicity in three human bladder cancer cell lines [J]. *Ultrasonics*, 2007, 46(1): 68-73.
- YUMITA N, KAWABATA K, SASAKI K. Sonodynamic effect of erythrosin B on sarcoma 180 cells *in vitro* [J]. *Ultrason Sonochem*, 2002, 9(5): 259-265.

收稿日期: 2009-07-27