

以卟啉类衍生物为光敏剂的光动力疗法的靶点研究进展

张丹丹¹, 李文娜^{1*}, 梅文杰², 黄燮南¹ (1. 遵义医学院珠海校区药理学教研室, 广东 珠海 519041; 2. 广东药学院药学院, 广州 510006)

摘要: 目的 介绍以卟啉类衍生物为光敏剂的光动力学疗法(PDT)的靶点研究进展。方法 从光敏剂的分布特性、活性氧的产生与作用、PDT中细胞凋亡的线粒体途径方面阐明线粒体为卟啉类衍生物光动力反应的主要靶点。结论 卟啉类衍生物作为最常用的光敏剂,能选择性浓集于靶部位产生活性氧,从而导致靶细胞的破坏。目前越来越多报道表明,在PDT中线粒体可能是最主要的靶点。

关键词: 线粒体; 卟啉; 光动力学疗法; 细胞凋亡

中图分类号: R962 文献标志码: 文章编号: 1007-7693(2013)04-0445-05

Studies on the Target of Photodynamic Therapy with Porphyrin Derivatives as Photosensitizer

ZHANG Dandan¹, LI Wenna^{1*}, MEI Wenjie², HUANG Xienan¹ (1. Zunyi Medical College, Zhuhai Campus, Zhuhai 519041, China; 2. Guangdong Pharmaceutical University, School of Pharmacy, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Introduce the studies progress on the target of photodynamic therapy (PDT) with porphyrin derivatives as photosensitizers. **METHODS** This article discussed the evidences of mitochondria as the target site in PDT with three lines of data: the distribution characters of porphyrin derivatives as the photosensitizers in the cell; reactive oxygen species, the mitochondrial pathway for cell apoptosis in PDT. **RESULTS** Porphyrin derivatives as the most common photosensitizers could selectively concentrated at the target cell to produce reactive oxygen species, which lead to the destruction of target cells. **CONCLUSION** About where is the PDT target site in the cell, there is no consensus in the early studies, but increasing studies found that mitochondria may be the main target in PDT.

KEY WORDS: mitochondria; porphyrin; photodynamic therapy; cell apoptosis

光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)是治疗恶性肿瘤的一种正在发展提高中的疗法,其原理是当光敏剂进入患者体内后,能动态地浓集于生长异常的组织,在此,经一定波长的光辐射后,光敏剂发生光动力敏化反应而产生单线态氧等活性物质,导致生物大分子氧化失活,至细胞凋亡而达到治疗目的。阐明一种疗法的作用靶点将有利于推动该疗法的进展。关于PDT作用的靶点,先后曾有研究认为可能是质膜、细胞核和微粒体。而目前有越来越多研究表明,以卟啉类衍生物为光敏剂的PDT其主要靶点为线粒体。

线粒体是细胞有氧呼吸和供能的主要场所,也在启动细胞凋亡信号途径中起中心作用^[1],其结构和功能的损伤将影响细胞各成分的协调并危及细胞生命活动。线粒体内膜向内凹陷形成的线粒体嵴是电子传递的支架,可将氧化反应的能量转变成ATP为细胞供能,在细胞新陈代谢中尤其在能量生成和维持钙离子动态平衡方面发挥重要作用。

线粒体的酶类也参与氧化磷酸化、电子传输及ATP的生产过程^[2]。有报道线粒体表面存在大量外周型地西洋受体,能与多种卟啉类结构结合,从而能使光敏剂定位于线粒体上^[3]。

一般认为,PDT的效果主要取决于3个已知的变量:光敏剂、光和氧。笔者将从卟啉类光敏剂的分布特性、活性氧(ROS)的产生与作用以及细胞凋亡的线粒体途径几个方面来阐明卟啉类-PDT的主要靶点为线粒体。

1 卟啉类光敏剂的分布特性

卟啉类衍生物作为一种可以特异地富集在肿瘤细胞中并且具有光敏及声敏特性的物质,在PDT和声动力学疗法中发挥着巨大的作用,被广泛应用于肿瘤治疗。

当卟啉类光敏剂进入机体后,能定位于很多细胞器,如线粒体、溶酶体、高尔基体等^[4]。但光敏剂自身的理化性质如极性、所带电荷以及进入细胞的方式均影响其在细胞内的分布,不同的光

基金项目: 贵州省科学技术基金项目(黔科合[2007]2226)

作者简介: 张丹丹,女,硕士生 Tel: (0756)7623384 E-mail: 466354222@qq.com *通信作者: 李文娜,女,博士,副教授 Tel: (0756)7623384 E-mail: lielizabeth@126.com

敏剂亚细胞分布不同。研究表明具有亲脂性和阳离子成分的光敏剂能定位于线粒体^[5], 如脂溶性光敏剂 血卟啉衍生物(HPD)、卟吩姆钠、原卟啉 IX (PpIX)、酞菁 4(Pc4)等能穿透细胞膜, 最终定位于线粒体上。一些阳离子金属卟啉化合物如锰卟啉^[6]、钌卟啉^[7]也能定位于线粒体。而大多数亲水性光敏剂则通过胞吞作用被吸收, 主要定位于核外颗粒, 比如溶酶体。

光敏剂亚细胞定位决定了 PDT 产生光动力损坏的位点和程度, 并决定了细胞死亡的类型。PDT 能导致 3 种主要形式的细胞死亡: 细胞凋亡、细胞坏死和自我吞噬。而最初的 PDT 发生损害的位点将决定细胞死亡启动途径的产生。当光敏剂定位于线粒体能导致直接的细胞损伤—细胞凋亡, 而定位在内质网则导致细胞产生了自我吞噬作用, 定位于膜和溶酶体的光敏剂只能导致细胞的坏死^[8]。另外, 也有研究表明光敏剂定位在线粒体比定位在其他细胞器如溶酶体、内质网更能有效地杀死细胞^[9-10]。

以下对卟啉类化合物中被证明能主要定位于线粒体的具有代表性的光敏剂 PpIX、HPD 和血卟啉甲单醚(HMME)分别进行阐述。

1.1 PpIX

PpIX 是由前体物质氨基乙酰丙酸(5-ALA)在细胞内通过血红素生物合成的途径所产生^[11-12], 而血红素的合成是在线粒体内进行的。PpIX 在线粒体内合成后迁移到细胞质然后结合于细胞膜, 而不是积累在细胞核内^[13]。PpIX 起初主要分布在线粒体和内质网, 两者都是光照射后导致细胞凋亡的初始靶标。但线粒体途径最终导致了细胞凋亡, 包括细胞色素 C 的释放, 半胱天冬酶-9/-3 的裂解, 聚 ADP-核糖聚合酶和 DNA 的片段化等^[14]。

PpIX 对线粒体膜具有较高的亲和力, 可直接诱导细胞色素 C 的释放; 其对线粒体膜受体-PBR(外部苯二氮草受体)具有高亲和力并能促进离子通道受体开放, 迅速诱导细胞凋亡^[15]。在用 PpIX 的前体 ALA 和外源性 PpIX 处理肿瘤细胞的对比实验中, 发现 ALA 组经光照后比后者出现更多的细胞线粒体膜电位去极化, 表明由 ALA 形成的内源性光敏剂 PpIX 能更有效地破坏线粒体功能。研究还发现, 光照后线粒体超微结构发生形态学变化, 如线粒体内嵴减少或消失, 并出现空泡和肿胀等, 进一步证实线粒体是 ALA-PDT 的主

要靶点^[16]。

1.2 HPD

关于 HPD 作用靶点的研究, Hilf 曾作了一个简明的综述^[2], 提供了其主要作用靶点为线粒体的依据。例如, 在早期研究中, 他们把肿瘤细胞的线粒体直接给予 HPD, 可引起细胞色素 C 氧化酶呈剂量依赖性的抑制; 为了在整体情况下证实此效应, 该研究组又把 HPD 给予接种了 R3230AC 瘤株的大鼠, 然后在不同时间点取肿瘤组织制备线粒体, 并给予光照 3 h, 结果发现, 在 HPD 给药后 24, 72 和 96 h, 细胞色素 C 氧化酶的抑制率分别为 81%, 75% 和 72%, 3 个时间点的抑制率十分相似。提示 HPD 可被肿瘤线粒体摄取并保留于该部位。在归纳大量研究资料的基础上, Hilf 认为, 卟啉类光敏剂最初定位在细胞质膜上, 随后进入细胞质, 影响酶的活性。经过 24 h 或更长时间后, 线粒体内膜已浓集了较为疏水的卟啉成分, 而线粒体内膜上的细胞色素 C 氧化酶、F₀F₁ATP 合酶和琥珀酸脱氢酶等, 对单线态氧毒性作用最为敏感。据此, Hilf 认为, 正是由于线粒体的作用才产生细胞毒效应(PDT 对肿瘤的一种治疗作用)。此外, 还有研究发现, HPD-PDT 可通过引起细胞凋亡, 抑制胆管癌细胞的生长, 并也能通过释放细胞色素 C 和激活半胱天冬酶-9 和-3 启动线粒体凋亡通路^[17]。

1.3 HMME

HMME 主要成分为相对疏水性卟啉, 易结合于细胞的线粒体、内质网、高尔基体和溶酶体等多种膜性结构, 由于线粒体内膜上具有丰富的酶及特殊的运输系统, 使其成为最先受到攻击的位点。

在采用荧光显微成像系统和细胞器-细胞荧光强度比值法对细胞内 HMME 进行亚细胞定位的实验结果显示^[18], 光照后线粒体内 HMME 荧光光强降低幅度为 31.1%, 表明在光照后线粒体内的 HMME 含量减少, 这是由于光漂白作用——线粒体内产生的 ROS 能与光敏剂相互作用, 发生自敏光氧化反应, 使反应体系内的光敏剂分子不断被消耗。此实验证明 HMME 主要定位于线粒体。

2 ROS 的产生与作用

ROS 是氧在机体内氧化还原过程中产生的中间产物及其终产物的统称, 主要包括羟自由基($\cdot\text{OH}$)、单线态氧($^1\text{O}_2$)、超氧阴离子(O_2^-)等。研究显示线粒体的结构可以看成两个部分: 分解代谢

产物的引擎(CE)和 ROS 防御系统(RDS)。CE 包含线粒体内外各种参与氧化还原反应的催化酶。在氧化还原反应中 NADH 和 FADH₂ 会依次被辅酶 Q 氧化,附着在线粒体内膜上的酶会催化这个过程,最终在电子传递的过程中,线粒体基质中的 H⁺ 被泵出,形成了内负外正的跨膜电位即电化学梯度。在电化学梯度的推动下,ADP 在 ATP 合酶的作用下经氧化磷酸化生成 ATP。但电子流在电子传递链(ETC)中传递时,呼吸链的底物端和氧端有电子漏出,漏出的电子能与分子氧进行单电子还原反应,生成 O₂⁻[19-20]。线粒体内生成的 O₂⁻很快转变为过氧化氢(H₂O₂),后者通过 Fenton 反应,再转变为高活性的·OH。因此,每个线粒体每天产生的超氧自由基,构成了生物体内 ROS 来源的 95%。

当卟啉类光敏剂进入机体被一定波长的光照射后,卟啉可吸收一个光子的能量产生电子跃迁,卟啉环同氧分子发生作用,环上共用的二价键断裂,使卟啉分子从基态转变为存在期相对较长的三重激发态。受光激发的三重态光敏剂可进行两种形式的反应:①直接与细胞膜或一些生物大分子等底物反应,转移一个氢原子或电子形成自由基或自由基离子,自由基能与组织氧相互作用生成可以杀伤目标细胞的 ROS,此型反应 I 型反应;②将能量直接转移到氧分子上,形成高效的 ¹O₂ 来杀伤目标细胞,此型反应 II 型反应。两种反应同时发生,发生的比率与光敏剂的性质和底物有关,但最终都能生成与光损伤有关的 ROS^[21]。

细胞培养实验证明 ROS 的作用方式与其浓度密切相关, nmol 水平的 ROS 可促进细胞的增生, μmol 水平的 ROS 可导致细胞凋亡, mmol 水平的 ROS 引起细胞的损伤死亡^[22]。在正常情况下,体内 ROS 的浓度是很低的,ROS 的产生和清除处于动态平衡,是正常的生理过程,此时,ROS 对机体有利而无害。但如 ROS 生成过多则会引起细胞损伤而发生细胞凋亡。

研究表明,ROS 的过多积累可以导致线粒体膨大^[23]。而在光辐射后线粒体中产生高水平的 ROS,造成线粒体肿胀,出现线粒体膜透化作用,即线粒体外膜透化(MOMP)导致多种可溶性膜间蛋白漏出,包括 caspase 激活物-细胞色素 C 和其他凋亡蛋白-凋亡诱导因子(AIF),而线粒体内膜则出现通透性转化。线粒体膜透化作用导致了凋亡因素的释放,主导了线粒体凋亡途径^[24]。

另外,线粒体中的 mtDNA 也极易受到 ROS 的伤害,它编码所有线粒体 tRNA 和核糖体 RNA 以及决定线粒体 CE 特殊功能的蛋白质,而这些蛋白质能为细胞提供 ATP 并维持细胞生存能力。因此,线粒体是卟啉类光敏剂光动力反应 ROS 产生的主要部位,而产生的 ROS 也对线粒体自身造成了损伤。

PDT 的治疗过程主要是基于光诱导形成的 ROS 和后续靶细胞的破坏。在 PDT 反应中,¹O₂ 的激发状态是最重要的中间体。高活性的 ¹O₂ 是 PDT 细胞毒性的关键因子,¹O₂ 能高效地氧化生物分子,诱导细胞凋亡。ROS 的寿命很短,¹O₂ 一旦产生,很快就会和附近的细胞器发生反应或被灭活,极少向周围扩散,致使 PDT 呈现“原位”特征,即 ¹O₂ 生成的区域就是细胞内光敏剂分布区域即是 PDT 的作用位点^[25]。

ROS 可以损伤血管内皮细胞,从而导致屏障功能的破坏,内皮细胞紧密连接消失进一步导致了血管基底膜的暴露。严重的能引起血小板聚集,最终形成血栓,堵塞血管。其次,ROS 具有很强的氧化活性,可以直接作用于膜结构上的不饱和脂肪酸,从而诱发脂质过氧化反应,使膜的流动性降低而脆性增大,质膜通透性增加;另外,ROS 也可与细胞内大分子物质核酸、蛋白质、膜磷脂等共价结合,从而影响这些物质的结构与功能,造成细胞损伤和死亡^[26]。

3 线粒体介导的细胞凋亡反应

PDT 导致细胞凋亡的机制中已有两个通路被确定:死亡受体介导的外源性途径和线粒体介导的内在途径-细胞凋亡^[27]。线粒体介导的细胞凋亡,极大地刺激了线粒体靶向化疗的发展。因此,研究线粒体是否可作为 PDT 的靶标具有重要意义。

通过线粒体途径介导的 PDT 细胞凋亡的特点是:脂质过氧化, Bak 和 Bax/Bcl-xL 的增加, Bid 的减少,细胞膜去极化,细胞色素 C 释放,半胱天冬酶-3 的激活,磷脂酰丝氨酸(PS)的外化等^[28]。

线粒体膜电位去极化是细胞凋亡的早期阶段^[29]。线粒体膜电位是由线粒体膜内外表面电荷分布不对称产生的,是其完成正常生理功能所必须,因此线粒体膜电位是反映线粒体和细胞功能变化的敏感指标。由于 PDT 效应对线粒体内参与氧化磷酸化过程的一些成分产生了作用,导致线粒体内膜膜电位下降或消失,氧化磷酸化解偶联,

线粒体膜通透性增加以及转运复合孔开放,使位于线粒体内的一些原先不能自由通过线粒体膜的分子释放到细胞质内,如细胞色素 C、凋亡诱导因子、SMAC 和 caspase 等,从而启动了细胞凋亡的产生^[30]。在凋亡启动后,很多光敏剂诱导的光反应中都能见到细胞色素 C 的释放,导致了不可逆性细胞蛋白结构、信号转导或转录功能的障碍^[31]。

当线粒体被光化学反应损伤后, Bcl-2 基因被激活。Bcl-2 家族蛋白是细胞凋亡的关键基因,在很多情况下其促凋亡的成员 Bax 对细胞色素 C 从线粒体中释放是必要的^[32]。此外, Bax 蛋白的动态分布在光照后由均匀分布状态转变为不均匀分布,且最终定位于线粒体上,参与了凋亡的启动。研究还发现,结合到线粒体上的光敏剂能释放一些凋亡诱导因子,这些凋亡诱导因子能和细胞色素 C 结合并活化 caspase-9,后者又能激活 caspase-3, caspase 的级联反应在细胞凋亡的执行阶段发挥着关键作用^[33]。

因此,从线粒体介导的细胞凋亡机制以及前文提到的光敏剂定位在线粒体才能导致直接的细胞损伤-细胞凋亡,可以推断在光动力反应过程中,只有定位于线粒体的光敏剂才能介导光动力通过特殊的信号途径来诱导细胞凋亡。

REFERENCES

[1] LU Y, JIAO R, CHEN X, et al. Methylene blue-mediated photodynamic therapy induces mitochondria-dependent apoptosis in HeLa cell [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 105(6): 1451-1460.

[2] HILF R. Mitochondria are targets of photodynamic therapy [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39(1): 85-89.

[3] SHAO H X, LIU R, WU Q, et al. Role of photosensitizer in photodynamic therapy [J]. *Med Recapit(医学综述)*, 2008, 14(22): 3404-3407.

[4] ALI-SEYED M, BHUVANESWARI R, SOO K C, et al. Photolon™-photosensitization induces apoptosis via ROS-mediated cross-talk between mitochondria and lysosomes [J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(4): 821-831.

[5] MICHAEL BÖRSCH. Targeting cytochrome C oxidase in mitochondria with Pt(II)-porphyrins for Photodynamic Therapy[C]//DAVID H. KESSEL. *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy X IX*. San Francisco, SPIE, 2010: 75510G-75510G-11.

[6] KEIR S T, DEWHIRST M W, KIRKPATRICK J P, et al. Cellular redox modulator, ortho Mn(III) meso-tetrakis(N-n-hexylpyridinium-2-yl)porphyrin, MnTnHex-2-PyP(5+) in the treatment of brain tumors [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2011, 11(2): 202-212.

[7] MEI W J, WEI X Y, LI W N, et al. Cytotoxic and DNA-binding properties of two ruthenium porphyrin

complexes [J]. *Transition Met Chem*, 2008, 33(8): 1033-1058.

[8] MROZ P, YAROSLAVSKY A, KHARKWAL G B, et al. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer [J]. *Cancers*, 2011, 3(2): 2516-2539.

[9] MROZ P, BHAUMIK J, DOGUTAN D K, et al. Imidazole metalloporphyrins as photosensitizers for photodynamic therapy: role of molecular charge, central metal and hydroxyl radical production [J]. *Cancer Lett*, 2009, 282(1): 63-76.

[10] QUIOGUE G, SAGGU S, HUNG H I, et al. Signaling from lysosomes enhances mitochondria-mediated photodynamic therapy in cancer cells [J]. *Proc Soc Photo Opt Instrum Eng*, 2009, 7380(73800C): 1-8.

[11] SCHNEIDER-YIN X, KURMANAVICIENE A, ROTH M, et al. Hypericin and 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX induce enhanced phototoxicity in human endometrial cancer cells with non-coherent white light [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2009, 6(1): 12-18.

[12] LEE J B, CHOI J Y, CHUN J S, et al. Relationship of protoporphyrin IX synthesis to photodynamic effects by 5-aminolaevulinic acid and its esters on various cell lines derived from the skin [J]. *Br J Dermatol*, 2008, 159(1): 61-67.

[13] TADA-OIKAWA S, OIKAWA S, HIRAYAMA J, et al. DNA damage and apoptosis induced by photosensitization of 5,10,15,20-tetrakis(N-methyl-4-pyridyl)-21H,23H-porphyrin via singlet oxygen generation [J]. *Photochem Photobiol*, 2009, 85(6): 1391-1399.

[14] SHAHZIDI S, CUNDERLIKOVÁ B, WIEDIOCHA A, et al. Simultaneously targeting mitochondria and endoplasmic reticulum by photodynamic therapy induces apoptosis in human lymphoma cells [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2011, 10(11): 1773-1782.

[15] ZAWACKA-PANKAU J, KRACHULEC J, GRULKOWSKI I, et al. The p53-mediated cytotoxicity of photodynamic therapy of cancer: Recent advances [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 232(3): 487-497.

[16] JI Z Y, FAN T L, ZHAO L Q, et al. Effects of subcellular localization pattern of PpIX on photodynamic efficiency in esophageal cancer cells [J]. *World Chin J Digestology(世界华人消化杂志)*, 2009, 17(16): 1602-1608.

[17] CAO L Q, XUE P, LU H W, et al. Hematoporphyrin derivative-mediated photodynamic therapy inhibits tumor growth in human cholangiocarcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(12): 1190-1197.

[18] DAI W D, ZENG J, LI X S, et al. Mechanism of photodynamic effect-induced mitochondrial damage of target cell [J]. *J Shanxi Med Univ(山西医科大学学报)*, 2009, 40(1): 13-38.

[19] JASTROCH M, DIVAKARUNI A S, MOOKERJEE S, et al. Mitochondrial proton and electron leaks [J]. *Essays Biochem*, 2010, 47(1): 53-67.

[20] STARKOV A A. The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling [J]. *Annal New York Acad Sci*, 2008(1147): 37-52.

[21] CHIAVIELLO A, POSTIGLIONE I, PALUMBO G. Targets and mechanisms of photodynamic therapy in lung cancer cells: a brief overview [J]. *Cancers*, 2011, 3(1): 1014-1041.

[22] LIU H, LIU Y X. Cell apoptosis and reactive oxygen [J]. *Mod Oncol(现代肿瘤医学)*, 2008, 16(10): 1830-1832.

[23] LAROSCHE I, CHOUMAR A, FROMENTY B, et al. Prolonged ethanol administration depletes mitochondrial DNA in MnSOD-overexpressing transgenic mice, but not in their wild type littermates [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 234(3): 326-338.

- [24] WU S, XING D. Mechanism of mitochondrial membrane permeabilization during apoptosis under photofrin-mediated photodynamic therapy [J]. J Xray Sci Technol, 2012, 20(3): 363-372.
- [25] SIBRIAN-VAZQUEZ M, JENSEN T J, VICENTE M G. Porphyrin-retinamides: synthesis and cellular studies [J]. Bioconjug Chem, 2007, 18(4): 1185-1193.
- [26] LIU Q H, XIAO L N, LI X Y, et al. Molecular mechanisms of the killing effects on Ehrlich ascites tumor cells by sonochemical-activated protoporphyrin IX [J]. Acta Zoolog Sin (动物学报), 2008, 54(5): 846-854.
- [27] LEI W, XIE J, HOU Y, et al. Mitochondria-targeting properties and photodynamic activities of porphyrin derivatives bearing cationic pendant [J]. J Photochem Photobiol B, 2010, 98(2): 167-171.
- [28] AMO T, KAWANISHI N, UCHIDA M, et al. Mechanism of cell death by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic action and its enhancement by ferrochelatase inhibitors in human histiocytic lymphoma cell line U937 [J]. Cell Biochem Funct, 2009, 27(8): 503-515.
- [29] NOWAK-STEPNIEWSKA A, WIKTORSKA K, MAMECKI M, et al. Cytotoxicity of PP(Arg)(2)- and Hp(Arg)(2)-mediated photodynamic therapy and early stage of apoptosis induction in prostate carcinoma in vitro [J]. Acta Biochim Pol, 2011, 58(4): 497-505.
- [30] FURRE I E, MøLLER M T, SHAHZIDI S, et al. Involvement of both caspase-dependent and independent pathways in apoptotic induction by hexaminolevulinate-mediated photodynamic therapy in human lymphoma cells [J]. Apoptosis, 2006, 11(11): 2031-2042.
- [31] LAI J C, LO P C, NG D K, et al. BAM-SiPc, a novel agent for photodynamic therapy, induces apoptosis in human hepatocarcinoma HepG2 cells by a direct mitochondrial action [J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5(4): 413-418.
- [32] WU S, ZHOU F, ZHANG Z, et al. Bax is essential for Drp1-mediated mitochondrial fission but not for mitochondrial outer membrane permeabilization caused by photodynamic therapy [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(2): 530-541.
- [33] CHWILKOWSKA A, KULBACKA J, SACZKO J. Death of tumor cells. Photodynamic reaction in apoptosis induction in cancer cells [J]. Pol Merkuri Lekarski, 2011, 30(175): 45-48.
- 收稿日期: 2012-06-21

Chou-Talalay 在抗肿瘤联合用药中的研究应用概况

王士群^{1,2}, 朱宇珍¹, 郑学宝^{2*} (1.广东医学院药理学教研室, 广东 湛江 524023; 2.广东天然药物研究与开发重点实验室, 广东 湛江 524023)

摘要: 联合用药已经广泛地运用于多种疾病的治疗过程中, 如抗菌、抗病毒、抗肿瘤等治疗领域。然而, 目前为止国内外学者关于联合用药后疗效的评价标准仍没有达成一致, 尤其是药物协同作用的评价。Chou-Talalay 是目前被广泛认可的药物协同作用定量分析方法。本文针对抗肿瘤研究领域, 对该法的研究应用概况作一综述, 为合理用药的研究提供线索和参考。

关键词: Chou-Talalay; 抗肿瘤; 联合用药; 定量分析

中图分类号: R285.6; R979 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2013)04-0449-05

Study and Application of Chou-Talalay Method for Anti-tumor Drug Combination

WANG Shiqun^{1,2}, ZHU Yuzhen¹, ZHENG Xuebao^{2*} (1. Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China; 2. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China)

ABSTRACT: Drug combination has been widely used in the therapeutic process of many serious illness, such as anti-bacterial, anti-viral and anti-tumor therapeutic, etc. However, so far the domestic and overseas scholars about evaluation standards of the curative effects have not arrived at any agreement yet, especially the synergistic effect of drug combination. Chou-Talalay method is now generally accepted as synergy quantitative analysis method for drug combination. Aiming at the anti-tumor research field, we comprehensively reviewed the method to lay a good basis for the rational use of drugs.

KEY WORDS: Chou-Talalay method; anti-tumor; drug combination; quantitative analysis

肿瘤是导致人类死亡的一个主要原因。世界卫生组织 2010 年肿瘤患者死亡率调查报告显示, 全

球每年有 760 多万人被肿瘤夺去生命。根据近年文献报道, 对于长期给予单一药物治疗的肿瘤患

作者简介: 王士群, 男, 硕士生 Tel: (0759)2388405 E-mail: xuebaozheng@163.com

E-mail: 731560548@qq.com *通信作者: 郑学宝, 男, 博士, 教授, 博导 Tel: