

卟啉类抗肿瘤药物的研究现状及作用机制[△]

武晓博*, 谭青龙, 朱英, 张学俊*(中北大学理学院, 太原 030051)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1609-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.28

摘要 目的:为新型卟啉类抗肿瘤药物研究提供参考。方法:结合1998—2011年来国内外的相关文献,依照分子体系组成或结构的不同,将卟啉类抗肿瘤药物分为结构修饰型卟啉、扩环型卟啉、卟啉-生物分子体系、卟啉-药物分子体系,简述了其研究现状及作用机制。结果与结论:用O、S、Se等杂原子替换卟啉中心核上的N原子后的结构修饰型卟啉可增加卟啉的分子亲水性,增强其对红外光的吸收,进而提高其生物利用度和穿透力;扩环型卟啉具有独特的生物活性和光电性质优势;将肽链、糖基、核苷酸等具有分子识别功能的物质与卟啉分子相连得到的卟啉-生物分子体系,不仅可以提高卟啉分子对肿瘤组织的选择性及穿透性,而且对改善其溶解性、降低其毒副作用也有着积极作用;以卟啉为先导药物,与传统的抗肿瘤药物键合得到的卟啉-药物分子体系有一定的被动靶向抗肿瘤作用,如卟啉-铂体系、卟啉-硼体系、卟啉-蒽醌体系、卟啉-喹啉体系、卟啉-吡啶体系等都是卟啉介导抗肿瘤药物的研究方向。

关键词 卟啉类;抗肿瘤药物;分类;作用机制

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的常见疾病和多发病,传统的治疗方法包括手术、放疗、化疗等。采用高效的、毒副作用小的抗肿瘤药物治疗恶性肿瘤一直是医学界所期望实现的目标^[1]。常用于临床治疗的抗肿瘤类药物如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、顺铂或卡铂等,其在杀灭肿瘤细胞的同时对正常组织也会造成损伤。卟啉类化合物对肿瘤组织有特殊的亲和力,能够在肿瘤组织中集聚并滞留,是抗肿瘤药物最活跃的研究领域之一。但天然卟啉类化合物成分复杂、穿透性较差,无法满足临床需要,需对其进行结构修饰。近来研究^[2-3]表明,将卟啉类化合物与生物分子或传统的抗肿瘤药物分子键连后,化合物表现出良好的药理活性,这为解决抗肿瘤药物靶向性差、毒副作用高等问题提供了新的思路。人们围绕卟啉介导其他传统抗肿瘤药物方面做了大量的研究工作,取得了实质性进展。具体包括:(1)增强药物的溶解性;(2)提高了药物的靶向性。本文就1998—2011年来卟啉类抗肿瘤药物的国内外研究作一综述,为相关研究提供借鉴。

1 卟啉及其衍生物

光动力疗法是近年来迅速发展起来的一种新型的肿瘤治疗方法^[4],利用肿瘤组织对光敏剂的特异性吸收,通过一定波长的光波进行照射,在氧气存在下,产生相应的化学和生物反应,达到杀死肿瘤细胞的目的。在光动力治疗中,寻找合适的光敏剂是其核心问题^[5]。

卟啉类化合物能够在光和氧的作用下,产生单线态氧,对肿瘤细胞实行有效杀伤。其衍生物以血红素、细胞色素等形式广泛存在于生物体内,具有良好的生物相容性,是首选的光敏剂。血卟啉及其衍生物^[6]是最早用于临床的抗肿瘤光敏剂。随着研究的不断深入,其存在的不足也日益凸显出来,如成分复杂、选择性差、毒副作用大等。许多学者开始转向对其

结构进行修饰,或者合成新型的卟啉分子,以期得到性能更优的光敏药物。四苯基卟啉^[7]是一种易于合成且性能优异的光敏剂,因而围绕新型卟啉类光敏剂的研发多以其为母体,具体实施方法包括对其中心核、间位或β位进行结构修饰,以及卟啉分子的扩环等。

1.1 结构修饰型卟啉

用O、S、Se等杂原子替换卟啉中心核上的N原子,即可称为对卟啉中心核的修饰^[8]。研究显示,对卟啉环中心核的修饰可使卟啉的吸光范围红移至630~690 nm波长区域^[9],这对于改善卟啉类抗肿瘤光敏药物在可见光区吸收较少、穿透力弱等缺陷有着重要的意义。Pushpan SK等^[10]通过磺化反应合成了首例阴离子水溶性的核修饰卟啉。相对于结构类似的普通卟啉,该类核修饰卟啉的吸收和发射光谱谱带有着预期的红移。之后围绕核修饰卟啉展开了许多卓有成效的工作,不断有新的功能型核修饰卟啉被设计合成出来。

何永志等^[11]针对四苯基卟啉类化合物激发波长短、穿透能力差等缺点,设计合成了8种萘基卟啉化合物,并采用MTT法对所合成化合物进行体外抗肺腺癌细胞活性筛选。其中,2种化合物活性最高,表现出明显的剂量效应关系;且当药物浓度达到800 μmol/L时,对癌细胞抑制率高达80%左右。判断药物分子是否具有生理活性的前提是看该药物分子能否与生物体内靶分子发生相互作用。郭灿城等^[12]合成了具有吡咯烷结构的卟啉化合物TBPPH₂,通过研究其与牛血清白蛋白(BSA)的相互作用,发现其能与BSA形成配合物,且配合物的解离常数 $K_B=5.13 \times 10^5$ L/mol,说明二者结合牢固,也即表明其具有成为抗肿瘤药物的潜力。黄齐茂等^[13]以β-硝基卟啉为原料合成了6种新型的β-二酚取代卟啉,并采用琼脂糖凝胶电泳的方法对新化合物与DNA的相互作用进行了研究,结果表明该系列卟啉对pBR322质粒DNA有良好的切割作用,具有很好的应用前景。

研发组成一定结构明确、功能独特的卟啉类化合物,增加卟啉的分子亲水性,增强其对红外光的吸收,以提高其生物利用度和穿透力,是对卟啉进行结构修饰的主要目的。

1.2 扩环型卟啉

△ 基金项目:山西省自然科学基金资助(No.2011011022-4)

* 硕士研究生。研究方向:抗肿瘤药物合成。电话:0351-3923197。E-mail:wuxiaobo87@163.com

通信作者:副教授,硕士研究生导师,博士。电话:0351-3923197。研究方向:有机合成。E-mail:zhangxuejun@nuc.edu.cn

扩环型卟啉分子以其独特的生物活性和光电性质很早就引起人们的关注。由于共轭体系的增大,扩环型卟啉分子的最大吸收波长相较于普通的卟啉分子有着较大的红移。许多扩环型卟啉分子有望在医药领域尤其在抗肿瘤药物领域发挥作用^[14]。

2 卟啉与其他分子键连

将卟啉分子与其他分子通过化学键相连,以期获得效力更强、靶向性更好的抗肿瘤药物,成为近年来卟啉化学研究的一个新热点。

2.1 卟啉-生物分子体系

将肽链、糖基、核苷酸等具有分子识别功能的物质与卟啉分子相连,不仅可以提高卟啉分子对肿瘤组织的选择性及穿透性,而且对改善其溶解性、降低其毒副作用也有着积极作用。许多学者在这方面进行了研究,并已取得了一定进展。

酶具有高度的专一性,源自构成酶的蛋白质只对特定顺序的核苷酸序列进行识别,并与之结合。受此启发,将卟啉分子与一定结构的肽链或氨基酸分子相连,即可增加肿瘤组织对其的特异性吸收。Wang HM等^[15]成功地将卟啉与氨基酸键合在一起,得到了卟啉-氨基酸衍生物,对其性能进行测试发现,在避光条件下,卟啉-氨基酸衍生物浓度为 6×10^{-6} mol/L下培养24 h的肿瘤细胞存活率仍高于90%;在低浓度(1×10^{-6} mol/L)下光照1 h,则仅有10%的肿瘤细胞能够存活。说明该化合物光敏性良好且无毒,是一种潜在的抗肿瘤药物。

糖基的引入可以提高分子的亲水性,且有利于与肿瘤细胞结合^[16],能够提高药物分子的性能,这为卟啉类抗肿瘤药物的修饰提供了新的思路。糖基卟啉也一度被认为是最有前景的抗肿瘤药物分子之一。人们对糖基卟啉做了大量的研究工作,合成了一系列糖基化的卟啉分子,研究了糖基种类、数目、位置、构型等^[17-19]对分子性能的影响。

除了肽链与糖基外,向卟啉分子中引入核苷,以得到对DNA分子选择性切割的药物分子,也是当前研究的热点之一。江国防等^[20]设计合成了2种胞嘧啶核苷卟啉化合物,并用荧光光谱法考察了其与人血清白蛋白(BSA)的相互作用,结果显示这2种胞嘧啶核苷卟啉均能与BSA发生配合反应,且具有很高的结合常数(K_f 值分别为 5.49×10^3 、 3.04×10^3 L/mol),预示其具有潜在的药用价值。

2.2 卟啉-药物分子体系

传统抗肿瘤物,如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氮芥、顺铂或卡铂等,虽然对肿瘤组织有较好的抑制作用,却普遍存在选择性不高的缺点。卟啉类化合物对肿瘤组织具有特殊的亲和力,如血卟啉衍生物在肿瘤组织中的吸收量为正常组织中的10倍,滞留时间长达数天,而在正常组织中仅几小时即被代谢出体外^[21]。以卟啉为先导药物,与传统的抗肿瘤药物键合,可为新型卟啉类抗肿瘤药物的研究开辟广阔的空间。

甲氨蝶呤通过抑制二氢叶酸还原酶来阻断肿瘤细胞DNA的生物合成。延玺等^[22]将甲氨蝶呤与四羟基苯基卟啉键合,得到卟啉-甲氨蝶呤衍生物,并以甲氨蝶呤为对照组进行了动物实验:在甲氨蝶呤治疗的小鼠中,死亡率高达80%,抑瘤率为79.35%;而在相同剂量下,该卟啉-甲氨蝶呤衍生物的治疗组中只有30%的死亡率,抑瘤率保持在75.82%。卟啉的介导作用,使甲氨蝶呤在肿瘤组织中产生特异性分布,有效抑制了肿瘤细胞的生长,同时减小了对正常组织的损伤。

5-氟尿嘧啶服药有效剂量与中毒剂量相当,治疗的同时会对正常组织产生强烈的毒副作用。将5-氟尿嘧啶与卟啉分子键合,利用卟啉分子对肿瘤组织的亲和性,可提高药物分子抗肿瘤活性并降低对机体的损害。李雅等^[23]设计合成了4种新型卟啉-5-氟尿嘧啶类化合物,其抗癌活性实验结果表明,此类化合物对肿瘤细胞均有不同程度的抑制作用,其中一种化合物的抑瘤率达到55.66%。

卟啉-氮芥体系也是人们研究较多的方向之一。陈志龙等^[24]以紫染色法测定卟啉氮芥对人体肝癌细胞的光动力抑制作用,结果显示卟啉氮芥($5 \mu\text{g/ml}$ 培养1 h)虽对人体肝癌细胞SMMC7721增殖无明显影响,却可抑制肿瘤细胞的DNA的合成,这种抑制作用与激光能量呈剂量依赖性。使用卟啉氮芥时,相比于成分复杂的血卟啉衍生物更易控制且无需避光;相比于单独使用氮芥化学疗法起效更快,应用前景良好。2011年,王志伟等^[25]以羟基取代的卟啉为原料,合成了5个新型的卟啉-氮芥二聚体,在避光条件下进行细胞毒性试验,发现肿瘤细胞存活率为81%~85%,正常细胞存活率为89%~95%,表明卟啉-氮芥二聚体对肿瘤细胞的损伤明显强于对正常细胞的损伤;细胞吸附实验发现,卟啉-氮芥二聚体在肿瘤细胞中的浓度高于在正常细胞中的浓度,表明在卟啉的靶向性介导下,药物分子富集于肿瘤组织中,选择性地杀伤肿瘤细胞。

除上述几种体系外,卟啉-铂体系、卟啉-硼体系、卟啉-葱醌体系、卟啉-吡啶体系、卟啉-咪唑体系等都是卟啉介导抗肿瘤药物的研究方向。

3 结语

研发高效、低副作用的卟啉类抗肿瘤药物,尤其是键合了传统抗肿瘤药物分子的卟啉衍生物,具有广阔的发展前景。结合卟啉在肿瘤组织中集聚的原因,深入探讨卟啉-抗肿瘤药物分子与肿瘤细胞的作用机制,发挥卟啉的先导作用,提高抗肿瘤药物的选择性,降低药物毒性,丰富抗肿瘤药物体系,将对筛选来源更广、性能更佳的抗肿瘤药物做出积极贡献。

参考文献

- [1] 李霞. 抗癌药物研究的新进展[J]. 中国药房, 2001, 12(7): 429.
- [2] 金晓敏, 吴健. 卟啉类光敏药物的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2002, 12(1): 52.
- [3] 惠扬, 马静, 陶敏莉, 等. 双重作用机制卟啉靶向给药体系的研究进展[J]. 化学通报: 印刷版, 2007, 70(11): 812.
- [4] Allison R, Moghissi K, Downie G, et al. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancer[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2011, 8(3): 231.
- [5] 陈靖京. 卟啉类光敏抗肿瘤化合物评价[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011: 1.
- [6] 刘仲荣, 杨慧兰. 皮肤病光动力疗法系列讲座: 二: 光敏剂的研究进展[J]. 中国美容医学, 2009, 18(4): 547.
- [7] 宋斌, 王亮, 杨家祥. 一系列功能性四苯基卟啉衍生物的合成及表征[J]. 安徽大学学报: 自然科学版, 2011, 35(2): 89.
- [8] Yedukondalu M, Ravikanth M. Core-modified porphyrin based assemblies[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2011, 255(5/6): 547.
- [9] You Y, Gibson SL, Detty MR. Phototoxicity of a core-

聚乳酸及其共聚物脑靶向载药纳米粒的研究进展

蒋伟*, 朱宏[#](南京工业大学材料学院, 南京 210009)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1611-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.29

摘要 目的:综述聚乳酸及其共聚物(PLA/PLGA)脑靶向载药纳米粒(NP)的研究进展。方法:查阅2005—2012年来国内外有关文献,对PLA/PLGA脑靶向载药NP的作用机制、制备方法、功能分子的连接方式、体外体内作用效果评价方法进行综述。结果与结论:受体介导入脑是目前最为成熟的脑靶向给药机制,鼻腔给药也是一种有效的入脑机制;脂溶性载药NP和水溶性载药NP的制备分别采用乳化溶剂挥发法和复乳法;而溶剂扩散法可加快微球的形成,用于制备粒径较小的NP;功能分子主要利用其上的巯基、氨基、羧基或马来酰亚胺等活性基团与PLA或PLGA对应基团进行共价结合,或利用生物素-亲和素体系脑靶向递药;体外效果评价常用大鼠脑微血管内皮细胞(BMVEC)单层培养模型及BMVEC-星形胶质细胞共培养模型;体内效果评价常用荧光显微镜和活体荧光成像、放射自显影法,前者用于考察以荧光素和香豆素等荧光染料标记的脑靶向NP,后者用于以¹²⁵I、³H、¹⁴C等放射性核素标记的脑靶向NP。提高脑靶向的靶向效率、提高载药量、减少PLA/PLGA的用量、改善PLA/PLGA纳米粒体内降解性能和增加稳定性,是今后脑靶向PLA/PLGA载药NP研究的重点方向。

关键词 聚乳酸;共聚物;载药纳米粒;脑靶向;给药系统;血脑屏障

近年来,中枢神经系统疾病发病率不断升高,特别是脑肿瘤和神经退行性疾病发病率及死亡率持续上升。随着生物技术的发展,生化药物在治疗脑部疾病方面发挥着越来越重要的作用,但由于血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)的存在,98%小分子化合物和几乎所有大分子都不能进入脑病变部位,限制了其对脑病的治疗^[1]。聚乳酸及其共聚物(PLA/PLGA)是经美国FDA批准作为注射用微球、微囊及组织埋植

剂的载体材料,是制备纳米粒(Nanoparticles, NP)药物载体常用的高分子材料之一。在脑靶向载药NP方面,PLA/PLGA由于其良好的生物相容性和生物可降解性,是最为常用的制备材料。目前,脑靶向给药系统正引起越来越多的关注,且已成为靶向给药系统研究的前沿领域之一。为此,本文介绍了BBB的结构和脑靶向递送药物入脑机制,简介了目前PLA/PLGA载药NP的主要制备方法、脑靶向功能分子与载药NP的

- modified porphyrin and induction of apoptosis[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2006, 85(3): 155.
- [10] Pushpan SK, Narayanan JS, Srinivasan A, *et al.* One pot synthesis of core modified expanded porphyrins[J]. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39(50): 9 249.
- [11] 何永志, 刘东志, 周雪琴. 卟啉衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 天津理工大学学报, 2008, 24(4): 54.
- [12] 郭灿城, 李和平, 张晓兵, 等. meso-5, 10, 15, 20-四[4-(*N*-吡咯烷基)苯基]卟啉的合成及对牛血清白蛋白的作用[J]. 高等学校化学学报, 2003, 24(2): 282.
- [13] 黄齐茂, 李志远, 肖欣, 等. 新型β-二酮卟啉光敏剂合成及其与DNA作用[J]. 有机化学, 2010, 30(1): 79.
- [14] 陈芳军. 大环卟啉化合物的合成与性质研究[D]. 长沙: 中南大学, 2009: 5.
- [15] Wang HM, Jiang JQ, Xiao JH, *et al.* Porphyrin with amino acid moieties: a tumor photosensitizer[J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 172(2): 154.
- [16] 于祚维, 何绪军, 刘天军. 葡萄糖卟啉化合物的合成[J]. 国际生物医学工程杂志, 2011, 34(3): 158.
- [17] Csik G, Balog E, Voszka I, *et al.* Glycosylated derivatives of tetraphenyl porphyrin: photophysical characterization, self-aggregation and membrane binding[J]. *J Photochem Photobiol B*, 1998, 44(3): 216.
- [18] Davoust E, Granet R, Krausz P, *et al.* Synthesis of glycosyl strapped porphyrins[J]. *Tetrahedron Letters*, 1999, 40(13): 2 513.
- [19] 张沛, 张淑芬. 光动力疗法用糖基光敏剂的研究进展[J]. 有机化学, 2010, 30(6): 775.
- [20] 江国防, 高峰, 张满生, 等. 胞嘧啶核苷键联卟啉的合成及其与牛血清白蛋白的相互作用[J]. 高等学校化学学报, 2009, 30(9): 1 724.
- [21] 王莉. 超声激活血卟啉对三种不同腹水瘤细胞膜形态结构及其流动性的影响[D]. 西安: 陕西师范大学, 2007: 4.
- [22] 延玺, 吴福丽, 鲁礼林, 等. 卟啉介导抗癌药物研究[J]. 化学学报, 2003, 61(5): 721.
- [23] 李雅, 王晓梅, 韩士田, 等. 新型金属卟啉-5-氟尿嘧啶化合物的合成及抗癌活性[J]. 应用化学, 2009, 26(3): 316.
- [24] 陈志龙, 张黎明, 孙结, 等. 卟啉氮芥对人肝癌细胞SMMC7721的光动力杀伤作用[J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(3): 271.
- [25] 王志伟, 郭灿城, 田蜜, 等. 异环磷酸酰胺氮芥卟啉二聚体的合成及生物活性[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(8): 1 761.

* 硕士研究生。研究方向: 纳米生物材料。电话: 025-83587231。E-mail: Jiang8wei5@126.com

[#] 通信作者: 教授, 硕士。研究方向: 纳米生物材料。电话: 025-83587231。E-mail: hzhu@njut.edu.cn

(收稿日期: 2012-07-24 修回日期: 2012-09-12)