

光敏剂的转化与创新

刘开宁^{1,2}, 李睿¹, 刘仁发^{1*}, 戴志飞^{1*}¹北京大学未来技术学院生物医学工程系, 北京 100871;²南开大学生命科学学院, 天津 300071

摘要 以光敏剂为基础的光动力疗法已被确定为许多肿瘤、皮肤性疾病、血管性疾病等适应证的安全治疗方式。在近些年的研究中, 卟啉类光敏剂、二氢卟吩类光敏剂等均已投入临床使用, 酞菁类光敏剂、稠环醌类光敏剂等均已开展临床研究。但是, 光动力疗法在临床转化中还面临着诸多问题, 如有限的穿透深度、较低的溶解度、暗毒性、对氧气浓度的高度依赖等, 新型的安全高效的光敏剂亟待被进一步开发, 以实现高度特异性微创治疗。目前, 新型光敏剂的研发主要聚焦于靶向修饰和智能纳米药物递送体系以及可激活/响应型光敏剂、耐乏氧肿瘤微环境的 I 型光敏剂、适应深层实体瘤治疗的光敏剂等。此外, 超声激发的声动力治疗也为光敏剂的临床应用开辟了新思路。随着新型光敏剂的开发与转化, 将会有更多的光敏剂药物被应用于临床实践, 为癌症和其他疾病患者带来福音。

关键词 医用光学; 光敏剂; 光动力疗法; 临床应用

中图分类号 TQ421.7; R454 **文献标志码** A

DOI: 10.3788/CJL231365

1 引言

光动力疗法(PDT)是一种在氧气存在的条件下利用光照激发光敏剂分子发生光敏化反应生成活性氧(ROS)进而破坏病灶实现治疗效果的治疗方法。光动力治疗最早可追溯到1900年。1903年, von Tappeiner^[1]发现卟啉和光照的组合应用对草履虫有致死作用, 猜想该效应是由能量从照射光向化学物质转移造成的。随着激光技术的发展, 围绕光动力学的研究重点从早期的肿瘤荧光定位诊断转向临床疾病治疗。1993年, 加拿大健康保护局批准光动力治疗药物卟吩姆钠(Ptotofrin[®])用于治疗膀胱癌。随后, 光动力疗法因在癌症及其他一些疾病的治疗中具有极大潜力, 迅速成为国内外的研究热点。目前, 光动力疗法已经成为临床上常用的治疗手段, 该方法具有微创/微创性、毒副作用小等优点, 经常被用于痤疮、湿性年龄相关性黄斑变性、银屑病、动脉粥样硬化等皮肤性疾病以及许多浅表病灶的治疗, 同时在头颈部癌症、肺癌、膀胱癌和特定皮肤癌等恶性肿瘤的治疗中发挥着重要作用^[2]。光动力疗法的治疗过程^[3]如图1所示。

光动力疗法的实施包含三个因素: 光敏剂、氧气和光源。光动力疗法的基本原理是: 在氧气存在的条件下, 光敏剂在光的激发下产生ROS, 从而对病灶产生治疗作用。未经激发的光敏剂分子大多数处于能量最低的基态(单重态), 有2个自旋方向相反的电子。当光敏剂在病灶部位富集后, 将目标部位暴露于特定波

长的光下, 光敏剂吸收光子能量后, 一个电子被激发到能量更高的轨道上。这种激发态的光敏剂分子非常不稳定, 被激发的电子倾向于跃迁回更加稳定的基态, 同时将多余的能量以荧光和/或热能的形式耗散掉。当处于激发态的电子的自旋方向发生反转时, 光敏剂分子从激发单重态跨越到激发三重态, 随后, 激发态电子回到低能量状态, 同时以辐射跃迁的形式耗散能量, 产生磷光, 并触发 I 型反应和 II 型反应(图2)。

I 型反应的原理是: 光敏剂分子直接在细胞微环境中与有机分子相互作用, 获得氢原子或电子形成自由基, 随后, 还原态光敏剂分子自氧化产生超氧阴离子自由基(O₂⁻), 超氧阴离子自由基发生歧化或单电子还原产生过氧化氢(H₂O₂), 过氧化氢随后经单电子还原变成强力氧化剂——羟基自由基(HO·), 并引发一连串反应, 导致氧化应激, 最终破坏癌细胞。II 型反应的原理是: 三重态的光敏剂分子将能量转移给分子氧, 将其激发成单线态氧(¹O₂)。大多数已经批准的用于光动力疗法的光敏剂通过 II 型反应产生单线态氧^[3-4]。产生的ROS会导致光敏区蛋白质、脂肪和其他分子发生光损伤, 进而导致肿瘤细胞凋亡或坏死。不同类型的细胞死亡方式取决于光敏剂在细胞内的定位。线粒体损伤可导致细胞凋亡, 细胞膜破坏和完整性丧失可导致细胞坏死, 溶酶体或内质网损伤可引发细胞自噬^[5]。

光敏剂是决定光动力疗法效果的关键因素, 因此, 光敏剂的开发、设计仍是光动力疗法临床应用的

收稿日期: 2023-11-06; 修回日期: 2023-12-08; 录用日期: 2023-12-12; 网络首发日期: 2023-12-22

通信作者: *zhifei.dai@pku.edu.cn; **liurenfa@pku.edu.cn

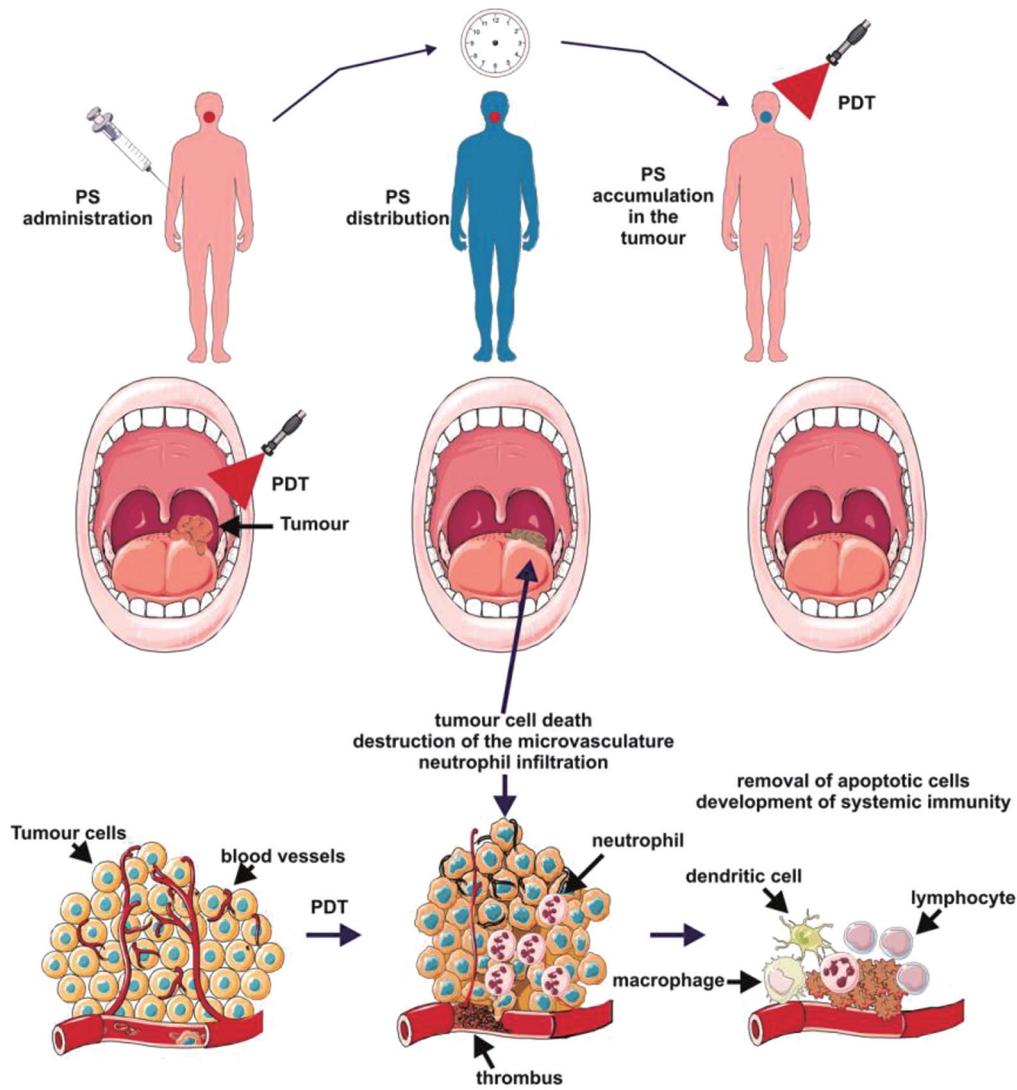


图 1 光动力疗法的治疗过程^[3]

Fig. 1 Treatment process of photodynamic therapy^[3]

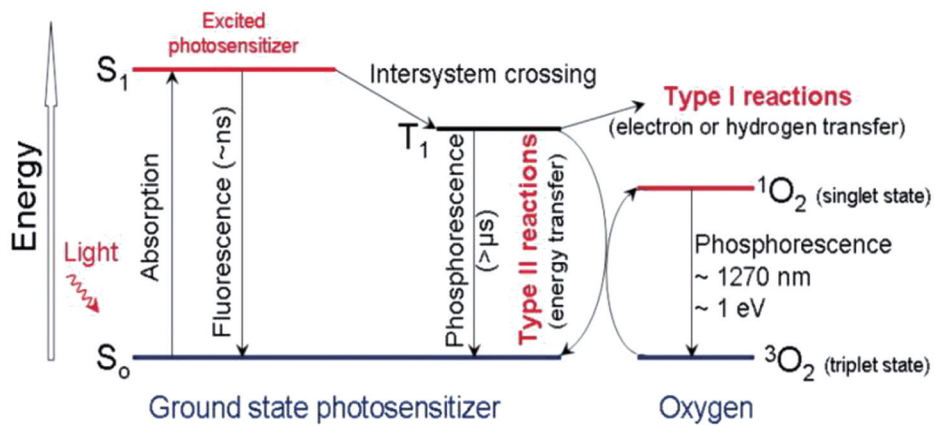


图 2 光动力反应的机理^[3]

Fig. 2 Mechanism of photodynamic reaction^[3]

重点。理想的光敏剂应具有以下特征：1) 是成分组成明确且单一的化合物；2) 在 600~800 nm 之间具有较高的消光系数；3) 无毒副作用，能较快地从正常组织中清除；4) 生产成本低，易于保存，皮肤光毒性低。

本文对目前临床应用和正处于临床试验阶段的光敏剂进行了总结(表 1)，并综述了近些年光敏剂研究的最新进展，以期对未来新型安全高效的光敏剂开发提供指导。

表 1 临床试验/使用的光敏剂
Table 1 Clinically trial/applied photosensitizers

Name	Wavelength /nm	Administration route	Current status
Hemoporphin	532	IV	Approved
Sinoporphyrin sodium	630	IV	Clinical phase III
Verteporphin	689	IV	Approved
Porfimer sodium	630	IV	Approved
Redaporfin	749	IV	Clinical phase II
HPPH	665	IV	Clinical phase II
Temoporfin	652	IV	Approved
Talapophen sodium	664	IV	Approved
Chlorin e6	660	IV	Clinical phase II
Suftalan zinc	670	IV	Clinical phase II
5-ALA	635	Topical	Approved
MAL	635	Topical	Approved
HAL	635	Topical	Approved
Padeliporfin	753	IV	Approved
Akalux	690	IV	Approved
Rostaporfin	664	IV	Clinical phase III
TLD-1433	520	Intravesical	Clinical phase II
Hypericin	590	Topical	Clinical phase II

2 临床应用的光敏剂

在临床实践中,癌前角化皮肤病变和一些非黑色素瘤皮肤癌通常采用光动力疗法进行治疗。此外,对于包括食管癌、肺癌和前列腺癌在内的几种实体肿瘤,

光动力疗法已被证明是一种可行的治疗策略,已被证实安全有效。目前,临床上已经采用的光敏剂种类较少,多为卟啉类光敏剂、二氢卟吩类光敏剂、酞菁类光敏剂和一些其他光敏剂,如图 3 所示。典型临床应用光敏剂的类别及特点总结归纳如表 2 所示。

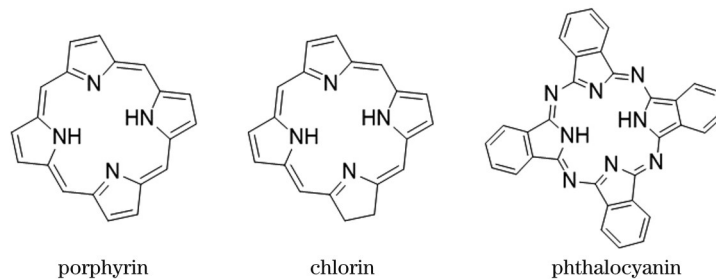


图 3 临床常用光敏剂的结构

Fig. 3 Structure of photosensitizers commonly used in clinic

2.1 卟啉类光敏剂

卟啉类化合物是人们研究最广泛的光敏剂,这类化合物由以次甲基桥连接的 4 个吡咯环和侧链组成。每个卟啉及其衍生物都包含一个由共轭链连接的环状四吡咯结构和一个大空腔,有 22 个 P 电子,其中 18 个电子被认为是共轭的^[6]。卟啉类化合物的原料很丰富(叶绿素的基本骨架都是卟啉),易于合成优秀的衍生物,多齿配位作用及其大环结构特征使之具有许多独特的理化性质和功能。因此,卟啉类光敏剂成为科研

工作人员的重要研究方向^[7]。

目前临床应用的卟啉类光敏剂包括血卟啉衍生物、卟吩姆钠、维替泊芬、海姆泊芬以及 5-氨基酮戊酸及其酯类衍生物等,如图 4 所示。

血卟啉衍生物(HpD)是由水溶性卟啉单体和低聚物组成的复杂混合物^[8-9]。1976 年, Kelly 等^[10]对膀胱癌患者进行了 HpD 的首次临床试验,他们使用 HpD 对 5 名患者进行光动力治疗,以延缓肿瘤的生长。随后,研究人员在原发或继发性皮肤癌^[11]、肺癌^[12-13]、食

表 2 典型临床应用光敏剂的种类和性质

Table 2 Categories and characteristics of photosensitizers for typical clinical applications

Name	Structure	Indication	Advantage and disadvantage
Porfimer sodium	Porphyrin	Bladder cancer, esophageal cancer, and lung cancer	Clear structure, small side effects, and poor light absorption in the near infrared region
Verteporfin		Choroidal neovascularization	
Hemoporfin		Port wine stain	
5-ALA	Porphyrin precursor	Verruca acuminata	Good safety, non-invasive, and poor effect on deep lesions
MAL		Solar keratosis and basal cell carcinoma	
HAL		Bladder cancer diagnosis	
Temoporfin	Chlorin	Head and neck cancer, prostate cancer, and pancreatic cancer	Long maximum absorption wavelength and high molar extinction coefficient
Talapophen sodium		Early lung cancer	
Akalux	Phthalocyanine	Head and neck cancer	High tumor targeting
Padeliporfin	Palladium-coordinated bacterial chlorophyll derivatives	Prostate cancer	Good water solubility, high targeting specificity, fast clearance rate, high safety, causing hematuria and other adverse reactions

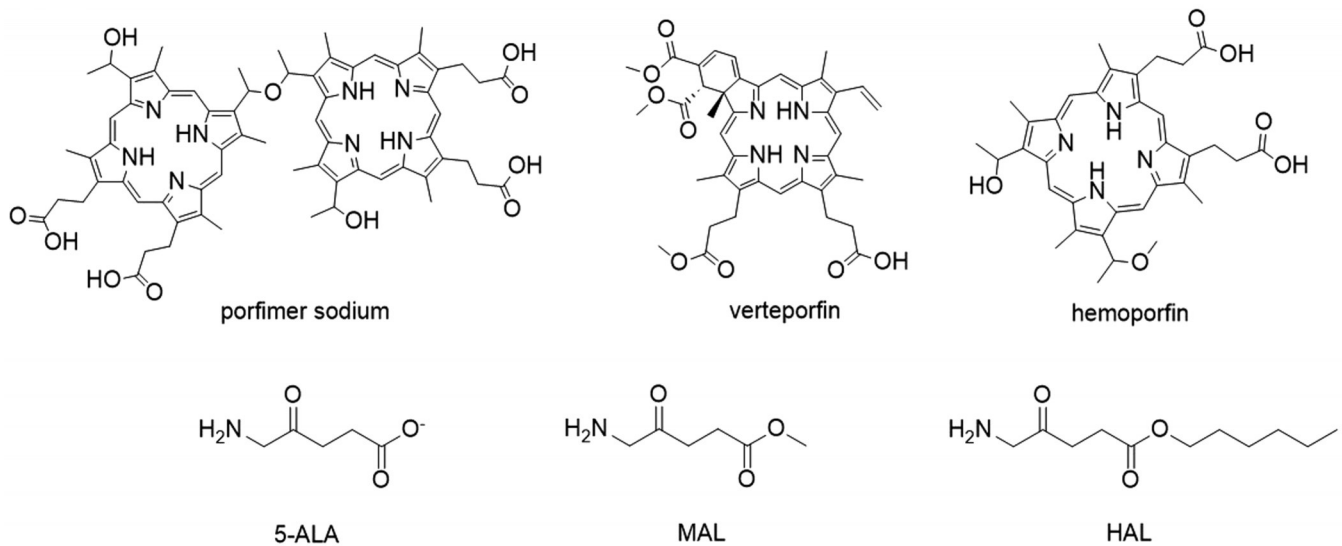


图 4 卟吩姆钠、维替泊芬、海姆泊芬以及 5-氨基酮戊酸及其酯类衍生物的结构

Fig. 4 Structures of porfimer sodium, verteporfin, hemoporfin and 5-ALA and its ester derivatives

管癌^[14]等癌种中进行了 HpD 的光动力治疗临床试验,结果显示,该治疗方法在癌症早期患者中均显示出了较好的治疗效果。光动力疗法因此被推荐用于治疗由于其他并发症而无法手术的早期癌症患者。HpD 的激发波长约为 405 nm,吸光系数为 $0.126 \text{ mL} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \mu\text{g}^{-1}$ 。药代动力学性质研究显示, HpD 在肿瘤和正常组织中的吸收比率 ≥ 10 ,在正常组织中的滞留时间为 24~72 h,主要经肝和胃肠道排泄。HpD 的缺点包括组分不够明确、给药后遇强光会出现日晒斑、皮肤光敏反应以及色素沉着,而且皮肤光敏反应持续时间较长^[15]。

卟吩姆钠 (porfimer sodium), 又称光敏素 II, 是 HpD 纯化后的产物。在 HpD 的早期研究中,受技术所限,研究人员一直不清楚 HpD 的具体组分。后经研究发

现双血卟啉醚 (DHE) 是 HpD 的主要有效成分,其质量占混合物总质量的 45%~50%^[16-17]。光敏素 II 中 DHE 等有效成分的质量分数在 80% 以上。1993 年,卟吩姆钠由加拿大 QLT 公司正式生产。目前,卟吩姆钠已被批准用于治疗膀胱癌、食管癌和肺癌,并成为目前非皮肤实体瘤光动力治疗中最常用的光敏剂。在目前的临床剂量下,卟吩姆钠具有诸多优点,如患者的耐受性良好、水溶性好、不需要增溶辅料。但其依然具有一些缺点,如:1) 卟吩姆钠是由多组分组成的混合物,每种组分在光动力治疗中发挥的作用尚不清楚;2) 卟吩姆钠在 630 nm 处的吸光度低并且在 400~500 nm 处的吸收显著,导致了长时间的皮肤光敏现象,患者术后需要避光 4~6 周;3) 对病变组织的选择性低;4) 有效治疗所需剂

量较高;5) 表观消除半衰期长,平均为 21.5 d^[18-19]。

维替泊芬是临床上第一种被批准用于治疗脉络膜新生血管(CNV)的光敏剂,现已被用于年龄相关性黄斑变性(AMD)、变性近视、脉络膜新生血管、组织胞浆菌病适应证的治疗。基于维替泊芬的光动力治疗对 CNV 的主要靶点被认为是继发于 CNV 的血管闭塞^[20]。维替泊芬以脂质体制剂的形式使用,其优先被过表达低密度脂蛋白受体的细胞(如新生血管内皮细胞)摄取。当用 689 nm 激光激发时,维替泊芬发生光敏化反应,产生单线态氧和游离自由基,造成血管内皮损伤,破坏毛细血管。维替泊芬血浆浓度最大值出现在药物静脉输注结束时,消除半衰期约为 6 h。它的快速摄取和清除增加了新生血管内皮细胞选择性损伤的可能性,同时减小了对视网膜色素上皮(RPE)和视网膜的影响,同时降低了全身光敏现象的风险^[21]。维替泊芬光动力治疗的不良反应是 RPE 损伤和血管闭塞效应,通过调整治疗参数可以减轻这些不良反应。近年来,血管内皮生长因子抑制剂的出现极大地限制了维替泊芬光动力治疗的应用,但维替泊芬光动力治疗仍可用于中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSCR)、脉络膜血管瘤和息肉状脉络膜血管病变(PCV)等疾病的治疗^[22]。

海姆泊芬的化学组分为血卟啉单甲醚(HMME),它是一种组成单一、性质稳定的新型光敏剂,临床上常被用于鲜红斑痣(PWS)的治疗。PWS 表现为一种真皮毛细血管和毛细血管后微静脉的低流量血管畸形。光动力治疗 PWS 时,静脉给药后 HMME 被血管内皮细胞迅速吸收,很少被真皮血管外间质和表皮细胞吸收。给予 532 nm 激光照射后,病变血管内皮细胞被产生的单线态氧破坏,从而选择性地破坏畸形毛细血管网^[23]。HMME 具有在体内分布迅速、清除时间短、避光期短、愈合快、色素沉着轻等优点^[24],适合治疗所

有类型的鲜红斑痣,尤其适合治疗大面积(直径大于 5 cm)病灶。

氨基酮戊酸(5-ALA)是一种内源性非蛋白质氨基酸,是哺乳动物合成血红素、植物合成叶绿素的起始化合物,体内代谢后会生成原卟啉 IX(PpIX)^[25]。PpIX 经 400 nm 左右激光激发时会产生强烈的红色荧光,受红蓝光激发时发生光动力反应产生单线态氧,可据此将其应用于光动力诊疗^[26]。5-ALA 的给药方式为局部敷药,5-ALA 穿透皮肤进入细胞后,在血红素的生物合成中与血红素发生相互作用,选择性地恶性组织中更多地转化为 PpIX。ALA-光动力疗法已被用于治疗基底细胞癌、光化性角化病、痤疮、银屑病、病毒性疣、葡萄酒色斑和一些其他皮肤病^[27]。为了提高增厚的皮肤病灶中的 ALA 和 PpIX 剂量,实现更好的治疗效果,研究人员开发出两种用于光动力诊断和治疗的 ALA 酯类衍生物:ALA 甲酯(MAL)和 ALA 己酯(HAL)。ALA 甲酯和 ALA 己酯在皮肤黏膜中的吸收速率更高,其进入细胞后先去甲酯或去己酯转变为 5-ALA,而后进一步转变为 PpIX^[25]。ALA 甲酯已在欧洲获得临床应用许可,用于其他疗法不适用的面部和头皮基底皮肤癌(BCC)以及薄的或非角化过度和无色素的光化性角化病(AK)^[28]。ALA 己酯在临床上被用于膀胱癌的诊断。

2.2 二氢卟吩类光敏剂

二氢卟吩,即在卟吩的 4 个吡咯核之一的 3,4 位置上结合二个氢原子,使碳原子间的一个双键变成单键,是叶绿素 a 的稳定降解产物之一。二氢卟吩及其衍生物因具有光敏化反应能力强、靶向特异性高以及毒副作用小的优点广受人们关注。但是,较差的水溶性、较低的体内清除率是该类光敏剂的缺点。目前,临床上使用的二氢卟吩类光敏剂包括替莫泊芬(mTHPC)和他拉泊芬钠(NPe6)等,如图 5 所示。

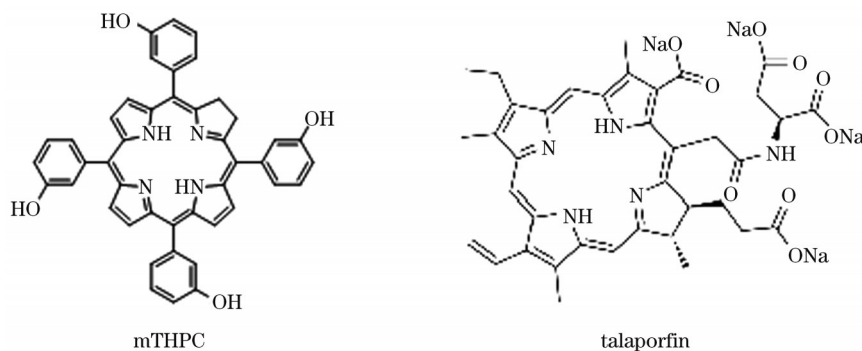


图 5 替莫泊芬(左)和他拉泊芬钠(右)的结构

Fig. 5 Structures of mTHPC (left) and talaporfin (right)

替莫泊芬(mTHPC)可作为一种化学纯的化合物进行制备,它在肿瘤组织中的浓度相较于正常组织高出 14 倍。mTHPC 的最大吸收波长为 652 nm,发生光敏化反应的效率高(荧光量子产率约为 20%),因此仅需较少的用药量、较短的治疗时间和较低的光照剂量便

可实现治疗所需的光动力反应。其相较于光敏素 II 对肿瘤的光毒性更高,皮肤光毒性持续时间更短,所有的皮肤光敏现象都发生在给药后第一周内接触阳光照射的病例中^[29]。mTHPC 在临床上被用于头颈部鳞状细胞癌的治疗。

他拉泊芬钠 (NPe6) 属于叶绿素 a 降解产物衍生物, 临床上被应用于不能接受手术等根治性治疗或有必要保留肺功能而不能接受其他治疗方法的早期肺癌患者。他拉泊芬钠的最大吸收波长为 664 nm, 具有高度的水溶性和较短的半衰期。该分子包含 4 个羧基, 具有较多的阴离子电荷, 这使得它能够更快地从体内清除。他拉泊芬钠在体内主要与白蛋白结合, 并主要通过胆汁排泄实现体内清除。胆管插管后 48 h, 胆汁、尿液和粪便中放射性标记他拉泊芬钠的排泄率分别为给药剂量的 84.6%、0.5% 和 1.0%。人体和大鼠代谢的体内药代动力学研究表明, 他拉泊芬钠几乎没有参与体内代谢, 安全性高^[30]。

2.3 酞菁类光敏剂

酞菁(PCs)是由 4 个氮原子连接的异吡啶环组成的芳香族杂环。酞菁类光敏剂因具有较高的最大吸收波长 (>670 nm) 和高的消光系数 (>1×10⁵ mol·L⁻¹·cm⁻¹) 而在光动力治疗应用中具有许多优势。除了在光治疗窗口具有强吸收外, 酞菁在太阳光光强较高的波长区段 (400~600 nm) 表现为低吸收或无吸收, 因而降低了日光引起的皮肤光敏程度。此外, 通过引入中心金属以及轴向、周边和非周边取代基, 酞菁类化合物的化学结构很容易被修饰, 这些变化使得酞菁具有容易调节的物理和化学性质、药代动力学和生物体内分布性质^[31]。目前, 临床用酞菁类光敏剂包括 Photosens[®] 和 Akalux, 如图 6 所示。

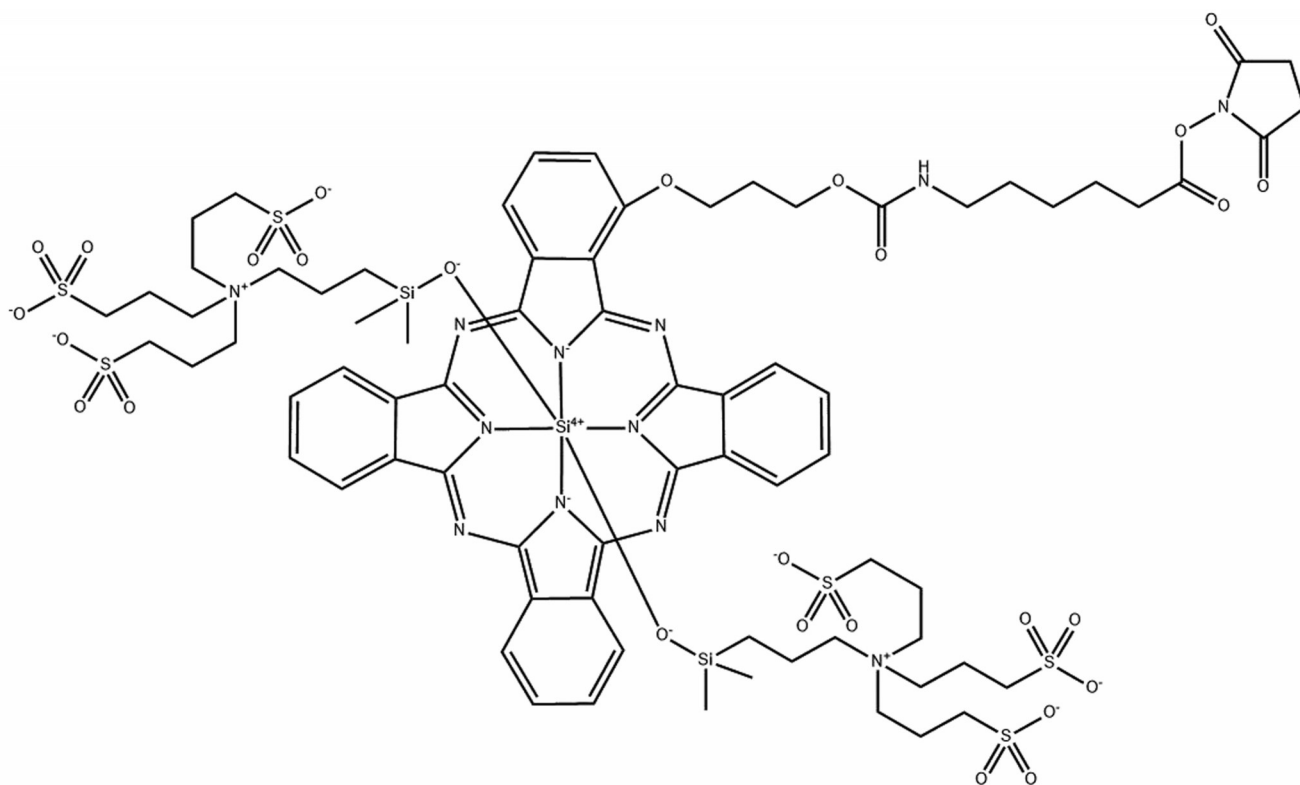


图 6 Photosens[®](左)和 IRDye700DX(右)的结构

Fig.6 Structures of Photosens[®](left) and IRDye700DX(right)

Photosens[®]是磺化酞菁铝钠盐 (AlPcS) 的蒸馏水溶液, 在 675 nm 处有最大吸收。Photosens[®]由 NIOPIC 莫斯科研究和生产协会开发并实现商品化, 对不同组织类型和不同阶段的各种癌症都非常有效, 如鳞状细胞皮肤癌、乳腺癌、口咽癌、肺癌、眼睑相关肿瘤、膀胱癌和宫颈癌等。它还可用于治疗严重的化脓性伤口、营养性溃疡以及其他一些非恶性疾病。Photosens[®]临床使用时采取静脉注射的方式给药, 给药剂量为 0.5~2.0 mg/kg。然而, 皮肤光敏现象是该药物的一个严重副作用, 患者应在治疗后 6~10 周内避光^[32]。

Akalux 是由西妥昔单抗与 IRDye700DX (简称为 IR700) 构成的抗体偶联药物, 可靶向表皮生长因子受

体。光免疫疗法是一种新兴的肿瘤靶向光疗法, 将光动力治疗和抗体治疗相结合, 不仅可以利用抗体介导的靶向递送实现高度肿瘤特异性, 还可以诱导肿瘤坏死和免疫原性细胞死亡, 从而导致局部、全身先天性免疫应答和获得性免疫应答。Akalux 可对肿瘤进行光免疫治疗: 利用西妥昔单抗提供靶向性, 利用 IR700 实现肿瘤杀伤, 如图 7 所示。2020 年 9 月, 日本批准 Akalux 用于治疗头颈部恶性肿瘤, 同时局部复发的头颈部鳞状上皮癌的国际 III 期临床试验正在进行中^[33]。

2.4 其他光敏剂药物

近年来, 叶绿素和细菌叶绿素的衍生物同样受到了人们的关注。帕利泊芬是一种水溶性的、与钆配位

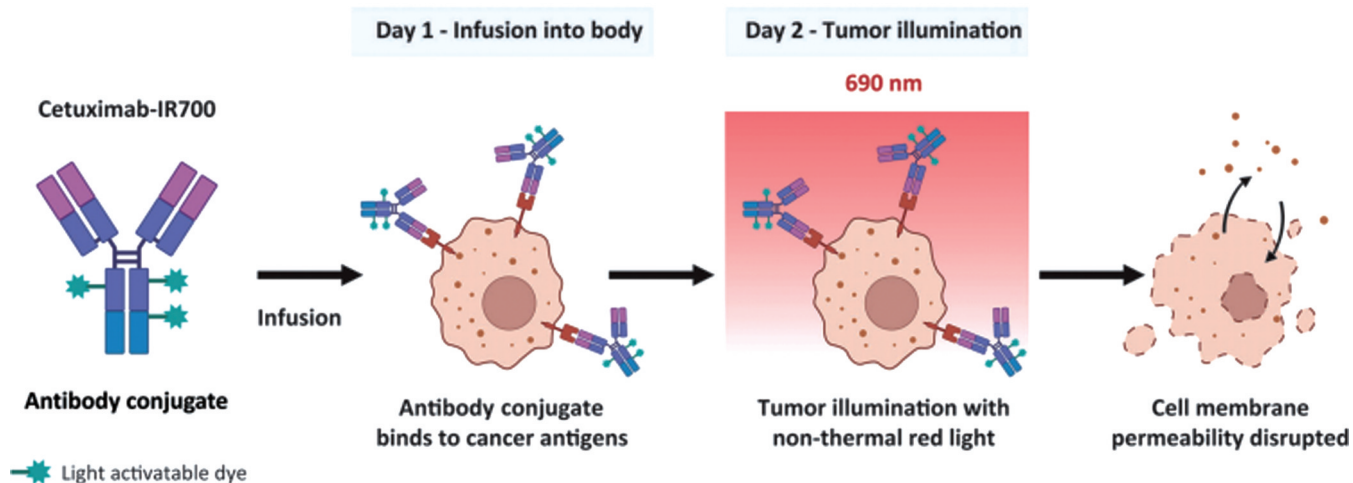


图 7 肿瘤靶向抗体与光敏剂结合。体内给药后,用非热性红光(690 nm)照射肿瘤,实现由破坏细胞膜完整性的生物物理过程介导的抗癌活性^[33]

Fig. 7 Combination of tumor-targeted antibody and photosensitizer. After *in vivo* administration, irradiate the tumor with non-thermal red light (690 nm), resulting in anticancer activity mediated by biophysical processes that disrupt cell membrane integrity^[33]

的细菌叶绿素衍生物,已在欧洲批准上市,用于前列腺癌的治疗。作为血管靶向光动力治疗^[34]的光敏剂,帕利泊芬通过血液循环直接靶向富集于前列腺癌细胞,并在癌细胞内经 753 nm 激光激发,产生大量的 ROS,诱导肿瘤细胞凋亡或坏死。这种光动力反应导致病灶部位血管闭塞,促使肿瘤消融。临床前药代动力学性质研究显示,帕利泊芬静脉给药后仅存在于血液循环中,即使在高剂量下也会被限制在血管系统中,而且能够迅速地被肝脏和肾脏系统清除^[35]。帕利泊芬在组织中被快速清除的性质可能与引入的牛磺酸基团有关。牛磺酸是细胞液中的 β-氨基酸,广泛分布于哺乳动物的肝脏中,参与肝脏的解毒过程。在解毒过程中,牛磺酸与肝脏中的不同分子结合可以增加药物的水溶性,

从而促进了肝脏对药物的清除^[36]。临床研究结果表明,帕利泊芬血管靶向光动力治疗不会引起皮肤光敏现象等问题,安全性较高。

3 正在临床试验中的光敏剂

随着人们对光动力治疗的研究不断深入,越来越多的光敏剂被研究人员开发出来。现阶段有许多光敏剂已进入临床试验阶段,如酞菁类福大赛因、稠环醌类金丝桃素、金属配位紫红素衍生物罗培泊芬、卟啉类华卟啉钠、二氢卟吩衍生物焦叶绿酸 a 己醚、钌吡啶类配合物 TLD-1433、菌绿素衍生物类 redaporfin 等,如图 8 所示。典型的处于临床试验阶段的光敏剂的类别及特点总结归纳列于表 3 中。

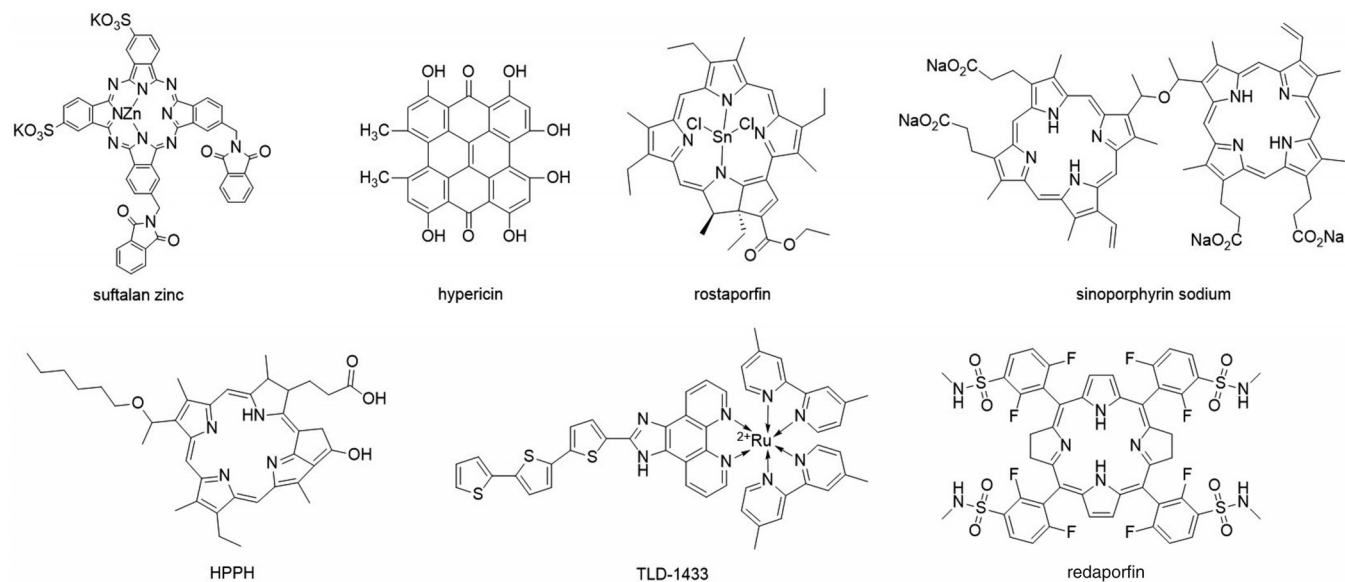


图 8 福大赛因、金丝桃素、罗培泊芬、华卟啉钠、焦叶绿酸 a 己醚、TLD-1433、redaporfin 的结构

Fig. 8 Structures of suftalan zinc, hypericin, rostoporfin, sinoporphyrin sodium, HPPH, TLD-1433, and redaporfin

表 3 临床试验中典型光敏剂的种类和性质

Table 3 Categories and characteristics of typical photosensitizers in clinical trials

Name	Structure	Indication	Advantage and disadvantage
Suitalan zinc	Phthalocyanine	Esophagus cancer	Amphiphilic properties, high singlet oxygen yield, causing adverse reactions such as abnormal liver and kidney function
Hypericin	Viscous cycloquinone	Cutaneous T-cell lymphoma	Poor solubility and high singlet oxygen yield
Rostaporfin	Tin-coordinated anthrapurpurin derivatives	Metastatic breast cancer and Kaposi's sarcoma	Long maximum absorption wavelength, having skin phototoxicity
Sinoporphyrin sodium	Porphyrin	Esophagus cancer	Clear active ingredient, good water solubility, and small toxic side effects
HPPH	Chlorin	Oral squamous cell carcinoma	Long maximum absorption wavelength, small toxic side effects, short time of avoiding light, causing adverse reactions such as retrosternal pain

福大赛因是二(磺酸钾)-二邻苯二甲酰亚胺甲基酞菁锌($ZnPcS_2P_2$)的4种异构体的混合物,由福州大学陈耐生等人开发^[31]。福大赛因的最大吸收波长为670 nm。该药物具有两亲性,有利于其在循环系统中的运输以及被肿瘤细胞摄取;同时,其单线态氧的量子产率高,达到相同疗效仅需卟吩姆钠剂量的十分之一^[37]。福大赛因于2008年获原国家食品药品监督管理局(现为国家市场监督管理总局)批准进行I期临床试验,目前正在进行食管癌II期临床试验。

金丝桃素是一种主要存在于贯叶连翘属植物中的次生代谢物,属于稠环醌类光敏剂,具有治疗疾病的重大潜力。金丝桃素的最大吸收波段位于590 nm,其具有高的单线态氧和ROS量子产率。作为一种高效的天然光敏剂,金丝桃素在光动力治疗和光动力诊断方面,特别是在癌症和细菌感染的治疗方面,显示出了巨大潜力。然而,金丝桃素的溶解性较差,极大地限制了其药理作用。因此,研究人员对金丝桃素进行了一些结构修饰,并开发出了各种金丝桃素的药物递送体系来改善金丝桃素的溶解性。最近,一项临床试验表明,金丝桃素-光动力疗法对真菌样皮肤T细胞淋巴瘤具有良好的疗效和安全性,该研究已经推进到临床III期试验阶段^[38]。

罗培泊芬是一种金属锡配位的紫红素衍生物,络合了两个氯配体的金属锡,相较于没有络合金属的紫红素能够产生更强的光敏化反应。罗培泊芬的最大吸收波段位于664 nm,不溶于水,临床应用时需要将其制作成适合静脉输液的等渗脂性乳剂。罗培泊芬目前正在进行转移性乳腺癌的临床III期研究,结果表明,乳腺癌患者在接受光动力疗法治疗后的至少6个月的随访期内,治疗完全有效率为92%,部分有效率为8%,小于0.5 cm的病灶完全缓解^[39]。

华卟啉钠是对光敏素进行了系统研究后筛选出的产率较高、较易纯化的卟啉类光敏剂。与光敏素II

相比,华卟啉钠的有效成分明确,质量分数高达98%,水溶性好,暗毒性低且光毒性强,有效剂量仅为光敏素II的十分之一,治疗后避光时间预计缩短为3~7 d。华卟啉钠的最大吸收波长是630 nm,以静脉注射的方式给药。适应证为晚期实体瘤、晚期食管癌、根治性放疗或放疗后局部病灶残留或完全缓解后局部复发的原发性食管癌。目前,华卟啉钠的临床I期研究已完成,II期和III期临床试验正在进行中^[40]。

焦叶绿酸a己醚(HPPH)是海正药业在研的1.1类新药光敏剂,属于二氢卟吩衍生物。HPPH的最大吸收波长位于665 nm,具有结构单一、暗毒性小、避光时间短等优点。HPPH在治疗口腔鳞状细胞癌方面的研究已经推进到临床II期^[41]。钆吡啶类配合物TLD-1433是第一个基于钆的进入临床试验的光敏剂,目前正在进行临床II期试验,通过膀胱内灌注治疗非肌肉浸润性膀胱癌。Redaporfin是一类新型在研菌绿素衍生物类光敏剂,具有较好的光稳定性,与氧分子之间能够实现较大的电荷转移相互作用。Redaporfin的最大吸收波长位于749 nm处,临床上以静脉注射的方式给药,目前对于头颈部肿瘤的治疗正在进行临床II期试验^[42]。

4 光敏剂的创新

近年来,与其他技术相结合的新型安全高效的光敏剂不断被开发出来。随着纳米技术的飞速发展,纳米药物递送载体越来越多地被应用于光动力治疗。同时,对病变部位具有精准靶向功能的新型光敏剂、可激活和响应型光敏剂、耐乏氧肿瘤微环境的I型光敏剂、适应深层实体瘤治疗的光敏剂正在被不断开发,以期实现人为可控的精准、高效的光动力治疗。同时,光动力治疗与其他治疗方法的联合应用受到了人们越来越多的关注。除此之外,声动力治疗作为光敏剂的衍生应用,因具有更大的穿透深度而被广泛

关注。

4.1 纳米技术在光动力治疗中的应用

传统的光敏剂具有低水溶性和组织/细胞特异性,从而降低了光动力疗法的效率。近些年来,纳米技术飞速发展,依赖光敏剂的光动力疗法与纳米技术相结合成为主流趋势。将光敏剂药物封装入纳米颗粒不仅能够改善光敏剂的溶解性和稳定性^[43],还可以通过高渗透长滞留(EPR)效应实现对肿瘤的被动靶向。在光动力治疗前/中,利用纳米载氧平台在肿瘤微环境中原位补充分子氧可以有效降低乏氧对光动力治疗的抑制作用^[44-45]。使用聚合物纳米粒子,例如脂质体、胶束、碳纳米材料和金纳米颗粒等,可以将更多的光敏剂分子定向输送到肿瘤区域,并且可以防止光敏剂在到达目标肿瘤组织之前降解^[46-47]。

脂质体是一种较为成熟的将光敏剂靶向递送至肿瘤组织的系统,基于EPR效应可将负载的光敏剂药物递送至肿瘤组织。第一种采用脂质体作为药物递送载体的光敏剂是HpD。研究表明,采用脂质体递送HpD进行光动力治疗可以实现更好的治疗效果。维替泊芬的脂质体制剂Visudyne已被FDA(美国食品药品监督管理局)批准为治疗湿性AMD的药物。除了脂质体递送系统外,脂蛋白递送系统也广为人们研究。由于肿瘤细胞表面存在大量的低密度脂蛋白受体,将光敏剂与低密度脂蛋白结合也是有益的。几项研究表明,与光敏剂本身相比,光敏剂在给药前与低密度脂蛋白非共价键合会使光动力治疗效率提高^[48-49]。

利用智能纳米递送体系实现更精准的靶向光动力治疗受到了人们的关注。汪贻广团队^[50]基于pH超敏

感(UPS)纳米技术平台,建立了一系列不同pH转变点的纳米光敏剂药物(ANPS)库,将细胞内早期内涵体-晚期内涵体-溶酶体通路根据细微的pH差异划分为10个阶段,将光敏剂chlorin e6精准靶向递送至特定阶段的内涵体。结果显示:相较晚期内涵体和溶酶体靶向的纳米颗粒,早期内涵体靶向的纳米颗粒产生的ROS可有效激活磷脂酶C信号转导,进而高效诱发Gasdermin-E介导的细胞焦亡。该纳米技术平台的使用使得体外和体内的抑瘤效果分别提升40倍和20倍,在多种皮下/原位肿瘤模型上实现了安全高效的肿瘤治疗。

4.2 新型靶向光敏剂

除纳米递送系统之外,靶向光敏剂的研究也展现出广阔的前景。对光敏剂进行表面修饰后结合抗体、多肽和适配体等活性靶向部分^[51],可以显著提高光敏剂药物的靶向特异性,降低对机体非靶向正常组织器官的毒副作用。

碳酸酐酶IX(CAIX)被认为是侵袭性乳腺癌生存不良和远处转移的标志物,其在正常组织中的高度限制表达、在肿瘤部位的特异性过度表达使其成为一个潜在的治疗靶点。Kim团队^[52]设计了一种乙酰唑胺(AZ)偶联的BODIPY光敏剂(AZ-BPS),AZ-BPS利用AZ与CAIX的高亲和力实现对过度表达CAIX的侵袭性癌细胞的靶向性,成功结合了抗血管生成治疗和光动力治疗的优点,减轻了缺氧对光动力治疗的影响(如图9所示)。与BPS(BODIPY光敏剂)相比,AZ-BPS增强了异种移植小鼠肿瘤再生模型的体内疗效,对乳腺癌患者的临床样本也实现了很好的治疗效果。

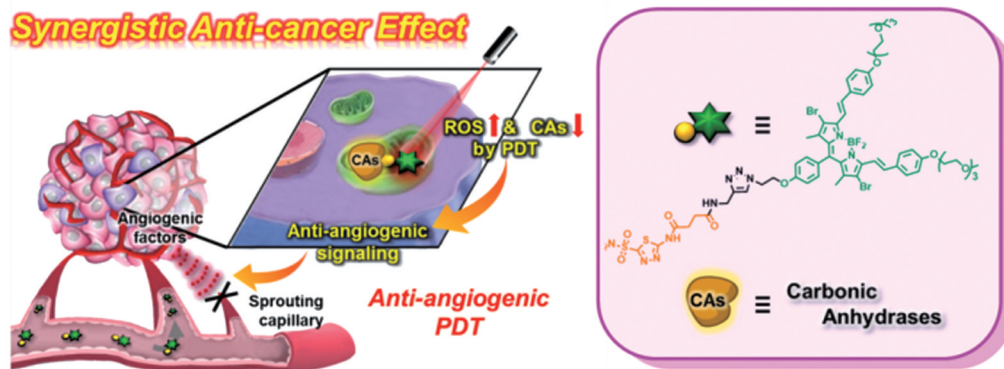


图9 AZ-BPS靶向CAIX的协同抗癌作用示意图^[52]

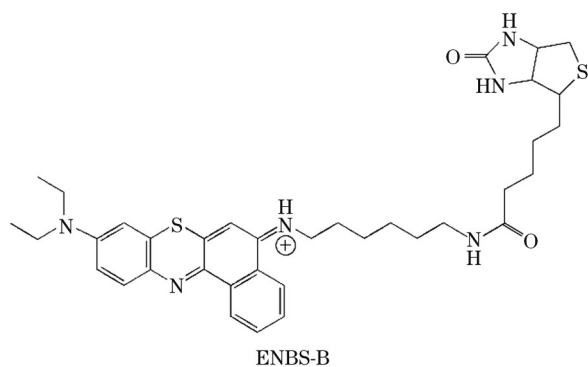
Fig. 9 Schematic diagram of synergistic anticancer effects of AZ-BPS targeting CAIX^[52]

生物素受体在大多数肿瘤细胞表面是过表达的。彭孝军课题组将生物素作为靶基团引入光敏剂分子中,合成了能够靶向生物素受体阳性肿瘤的光敏剂ENBS-B(如图10所示)。受益于生物素配体的靶向能力,ENBS-B在癌细胞中的细胞摄取率比在正常细胞中高87倍^[53]。实验结果表明,即使在乏氧环境下(O_2 的体积分数为2%),ENBS-B也能通过I型反应机制

产生大量的 $O_2^{\cdot-}$,并通过超氧化物歧化酶(SOD)介导的级联反应将部分 $O_2^{\cdot-}$ 转化为高生物毒性的 $OH\cdot$ 。这些自由基能够协同破坏细胞内的溶酶体,从而触发肿瘤细胞凋亡,表现出强大的低氧光动力治疗效果。

4.3 可激活的响应型光敏剂

近年来,还有一些研究人员着眼于可激活的响应型新型光敏剂设计,以实现更加精准可控的光动力反



ENBS-B

图 10 ENBS-B 的结构

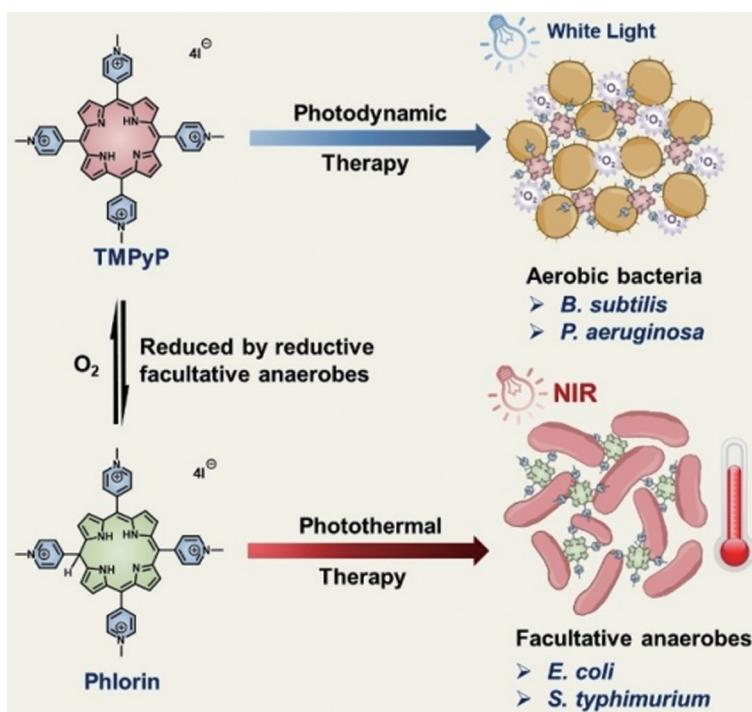
Fig. 10 Structure of ENBS-B

应。张希教授团队^[54]设计合成了具有良好近红外光热

转换性质的 5,10,15,20-四(4-N-甲基吡啶基)卟啉(简称“TMPyP”),该化合物在乏氧环境下会被还原性兼性厌氧菌还原为卟啉,而在有氧环境下依旧表现为光敏剂。基于此细菌响应型卟啉,该团队实现了自适应的光动力/光热抗菌(如图 11 所示),其在不同环境下均展现出了优异的抗菌效果。

4.4 耐乏氧肿瘤微环境的 I 型光敏剂

现有的大多数光动力疗法都是基于 II 型光敏化反应进行的,这种反应高度依赖于 O_2 水平,并且涉及大量的 O_2 消耗。然而,缺氧($[O_2] < 7 \mu\text{mol/L}$)是实体瘤微环境的一大特征。光动力治疗介导的氧消耗和微血管损坏都进一步加剧了肿瘤部位的缺氧,最终导致治疗效果不佳。

图 11 细菌响应卟啉 TMPyP 的适应性光动力和光热治疗示意图^[54]Fig. 11 Schematic diagram of adaptive photodynamic and photothermal therapy of TMPyP in response to bacteria^[54]

激发态光敏剂的电子回到基态时发生 I 型反应的光敏剂被称为 I 型光敏剂。在光激发下, I 型光敏剂的激发态电子可以转移到氧分子从而产生超氧阴离子,后者在超氧化物歧化酶的参与下发生歧化反应释放氧气,因此为克服肿瘤缺氧提供了一种高效的解决方案。黄剑东团队^[4, 55]设计合成了一种含有奋乃静基团的多功能硅酞菁衍生物(PcAF), PcAF 可在水相溶液中通过自组装过程形成稳定均一的 NanoPcAF(如图 12 所示)。NanoPcAF 表现出了高效 I 型光敏化能力,可以产生大量的超氧阴离子自由基。在乏氧环境下, NanoPcAF 产生的超氧阴离子自由基相较于光敏剂亚甲基蓝(MB)多 3.4 倍。在临床前模型研究中,全身给药后, NanoPcAF 表现出良好的肿瘤蓄积,而且在光动力治疗过程中和治疗后未观察到明显的

毒性。

4.5 适应深层实体瘤治疗的光敏剂

近红外光激发可以实现更大的穿透深度,但是传统的近红外光敏化方法存在转化效率低、分子设计困难等问题。鉴于此,邓人仁团队^[56]开发了一种简便的镧系-三重态敏化方法,该方法通过将有机光敏剂偶联到镧系元素纳米颗粒上实现高性能的近红外光敏化(如图 13 所示)。这种方法可以在超低的近红外辐射下高效地产生 ROS,在肿瘤及感染性疾病等领域具有较高的应用价值。与传统的光动力疗法相比,该光动力疗法所用光敏剂可治疗的疾病组织深度和治疗效率都有非常显著的提高(对比了 40 余种临床和科研用光敏剂)。

针对部分高效光敏剂吸收波长较短而具有近红外

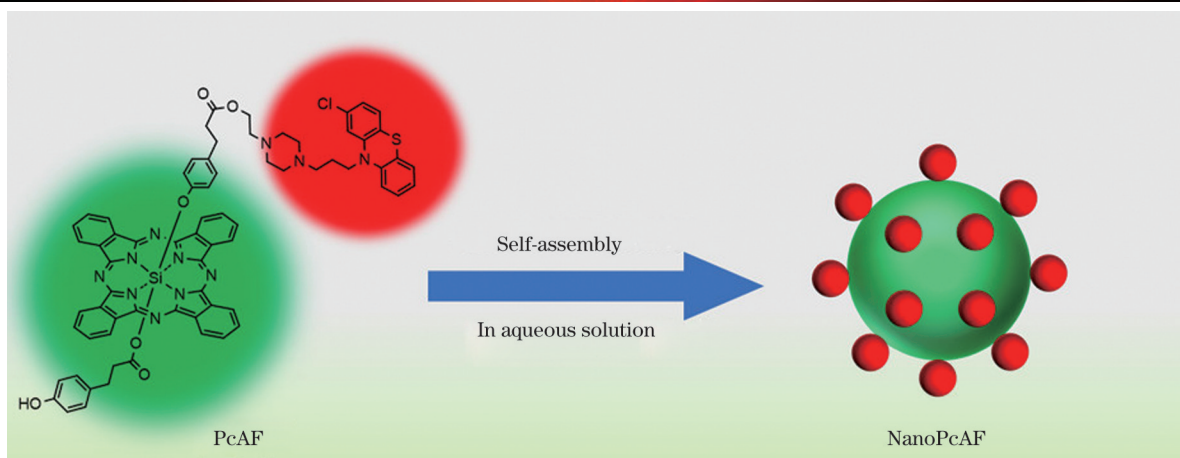


图 12 PcAF 的化学结构及其自组装形成 NanoPcAF^[55]

Fig. 12 Chemical structure of PcAF and its self-assembly to form NanoPcAF^[55]

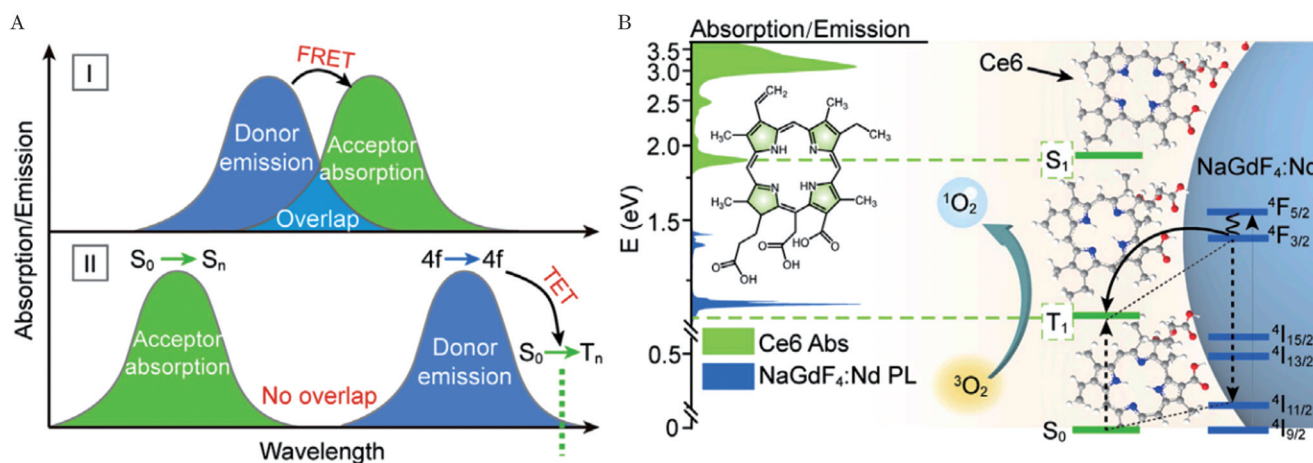


图 13 镧系-三重态能量转移示意图^[56]

Fig. 13 Schematic illustration of lanthanide-triplet energy transfer^[56] (Spectral diagrams in image A showing: (I) Förster resonance energy transfer (FRET) through overlapped donor emission and acceptor absorption; (II) direct lanthanide-triplet energy transfer (TET) from a 4f excited state of a lanthanide ion and a triplet state of an organic phosphor. Schematic illustration B displays the proposed direct triplet sensitization process in a NaGdF₄:Nd-Ce6 hybrid system. Note that the absorption (Abs) of Ce6 and the photoluminescence (PL) of NaGdF₄:Nd show no spectral overlap)

吸收的光敏剂的 ROS 产率又比较低的问题,研究人员提出了双光子激发光动力策略。具有短波长吸收的光敏剂吸收两个近红外光子(约为光敏剂吸收波长的两倍)后被激发产生 ROS,为深层病灶的治疗提供了可能。李峻柏团队^[57]发现大黄素(Emo)是一种很有前景的双光子激发光敏剂,其具有较大的双光子吸收截面(TPAC: 380.9 GM)和高单线态氧(¹O₂)量子产率(31.9%)。当与人血清白蛋白(HSA)共组装时,形成的 Emo/HSA 纳米颗粒(E/H NPs)具有巨大的 TPAC (4.02×10⁷ GM)和理想的 ¹O₂ 生成能力,显示出了优异的双光子激发-光动力治疗(TPE-PDT)效果,如图 14 所示。体内实验表明,E/H NPs 在肿瘤部位显示出更长的滞留时间,在 800 nm 飞秒脉冲激光激发下以极低的剂量(0.2 mg/kg)使肿瘤消融。Karges 等^[58-59]设计了一种基于钌和聚吡啶复合物的光敏剂,并在二维单层细胞、三维细胞球以及皮下肿瘤模型中验证了它的

TPE-PDT 效果。将光敏剂注入小鼠体内 1 h 后,采用 800 nm 光(50 mW, 1 kHz, 35 fs 脉宽, 5 s/mm)对体积为 80 mm³ 的皮下肿瘤进行光动力治疗。结果显示,800 nm 光对肿瘤生长的抑制效果很好,甚至要好于 500 nm 光(60 min, 10.0 mW/cm², 36 J/cm²)辐照的单光子光动力治疗效果。

4.6 光敏剂与其他药物联合治疗

随着光动力治疗的成熟和推广,为实现更好的治疗效果和更低的毒副作用,光动力治疗与现存其他疗法如化疗或免疫疗法的联用开始受到人们关注。Ossendorp 团队^[60]对基于 bremachlorin 的光动力治疗与治疗性的合成长肽疫苗(SLP)进行联合用药研究,结果显示,联合治疗可以有效根除肿瘤,并且,对原发性肿瘤的联合治疗导致了远端继发瘤的消除,治愈的小鼠全部免受肿瘤复发。这表明联合治疗成功诱发了小鼠全身系统性抗肿瘤免疫应答反应。Simone 团

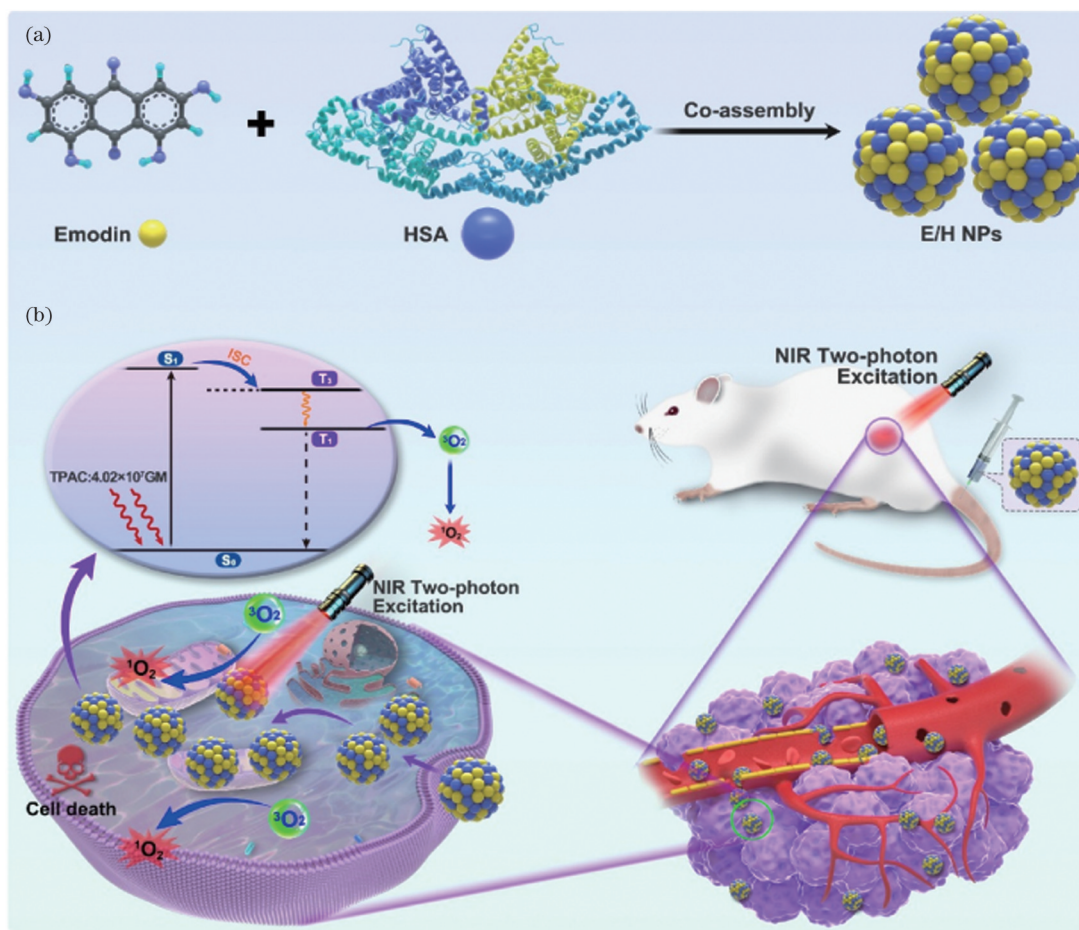


图 14 大黄素纳米药物协同组装高效双光子激发光动力抗癌的示意图^[57]。(a)利用协同组装策略制备 Emo/HSA 纳米颗粒;(b) Emo/HSA 纳米颗粒介导的高效双光子激发光动力抗癌

Fig. 14 Schematic illustrations of co-assembly of emodin nano-drugs for efficient anti-cancer TPE-PDT^[57]. (a) Preparation of Emo/HSA NPs by co-assembly strategy; (b) Emo/HSA NPs mediated efficient anti-cancer TPE-PDT

队^[61]将卟吩姆钠光动力治疗与质子放射疗法相结合用于治疗恶性胸膜间皮瘤。联合治疗显示出出色的局部控制率和总体存活率,且患者耐受性良好,可显著减少放射治疗的毒性。其他一些研究小组同样证实光动力疗法能够提高化学药物治疗和电离辐射治疗的疗效^[62-63]。与此同时,光动力治疗与基因治疗、siRNA 治疗等的联合应用也受到了研究人员的关注^[64-65]。

4.7 光敏剂的衍生应用:声动力治疗

声动力治疗(SDT)是一种由光动力治疗衍生而来的新型的无创治疗模式,涉及低强度超声和声敏剂的结合,近年来受到人们的广泛关注。声动力治疗与传统的光动力疗法原理类似:在氧气存在的情况下,通过超声激活声敏剂产生 ROS,对病变部位进行治疗(如图 15 所示)。目前常用的声敏剂本质上多为光敏剂,一些有机分子(卟啉衍生物、孟加拉玫瑰红、菁染料、天然产物)、无机纳米材料(TiO₂、ZnO、Fe₃O₄、MnWO_x 和黑磷)及其杂化材料已经被用于声动力治疗抗癌研究中^[66]。与光不同,超声具有很强的组织穿透能力,在软组织中的穿透深度超过 10 cm(光对组织的最大穿透深度仅在毫米尺度),因此声动力治疗可以有

效克服光动力治疗的主要局限性^[67]。自 20 世纪 80 年代末以来,声动力治疗已经成为一种很有前景的癌症治疗方式。

多种已被批准用于临床应用的光敏剂也正在进行与声动力治疗相关的临床试验,包括华卟啉钠和 5-ALA。华卟啉钠临床使用时所需的超声频率为 1 MHz,占空比为 30%,治疗时间为 15 min,适应证为动脉粥样硬化、外周动脉疾病、心血管疾病,目前正在临床 II 期试验。5-ALA 临床使用时所需的超声频率为 1 MHz,声强为 2.65 W/cm²,治疗时间为 16 min,适应证为高级别胶质瘤,正在进行临床 I 期试验。

也有多项研究将声动力疗法与其他疗法相结合,以实现更好的治疗效果。例如, Yue 等^[68]设计了一种基于声敏剂增强的、无创的声动力治疗与抗 PD-L1 检查点阻断免疫治疗(1 MHz, 1.5 W/cm², 50% 占空比)相结合的肿瘤治疗方案(如图 16 所示)。海姆泊芬作为声敏剂,咪喹莫特(R837)作为 Toll 样受体激动剂,将二者装载到 FDA 批准的脂质体上制备成纳米颗粒 HMME/R837@Lip。研究人员在 4T1 和 CT26 小鼠模

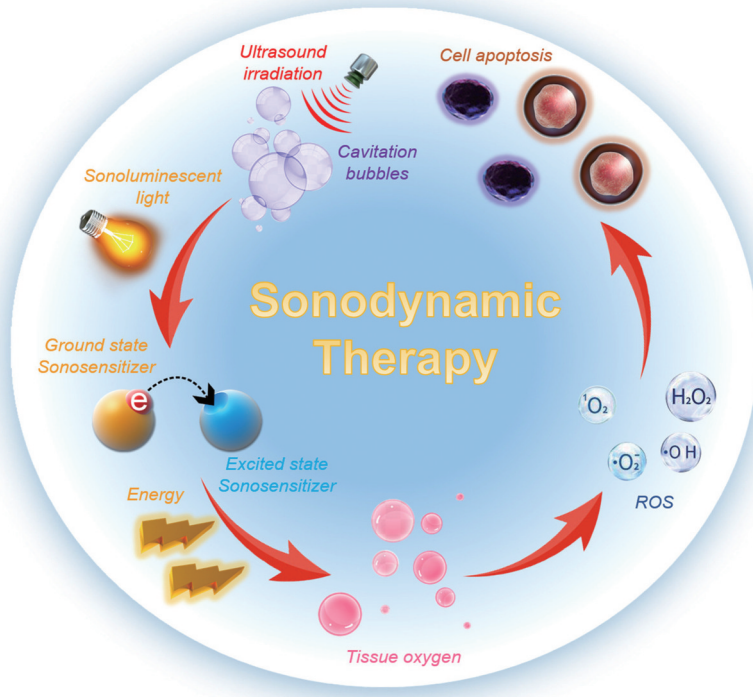


图 15 声动力治疗示意图^[67]

Fig. 15 Schematic diagram of sonodynamic therapy^[67]

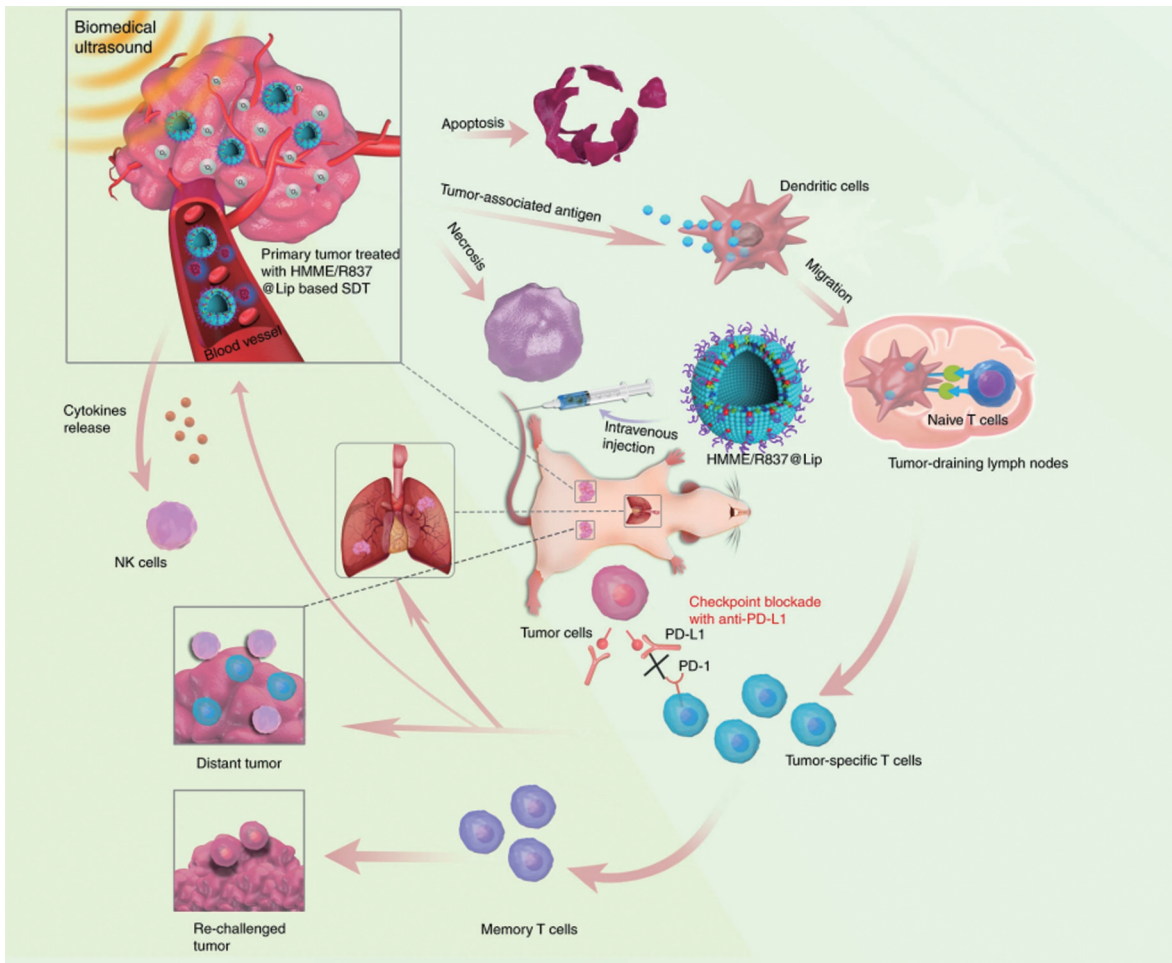


图 16 纳米声敏剂 SDT 和免疫治疗协同治疗的设计原理^[68]

Fig. 16 Design principle of synergistic therapy of nano sonosensitizer SDT and immunotherapy^[68]

型上证明了 HMME/R837@Lip 具有延迟肿瘤滞留性的高肿瘤积聚现象。HMME 介导的声动力疗法实现了原发性肿瘤治疗, 抗 PD-L1 免疫治疗实现了肺转移抑制, 从而增强了整体治疗效果。

大多数已报道的声敏剂也是光敏剂, 因此治疗带来的皮肤光敏性仍然是声动力治疗中需要解决的问题。虽然声动力治疗解决了与光动力治疗相关的低光穿透性问题, 但实际的治疗效率仍受到肿瘤缺氧的阻碍, 载氧材料、在肿瘤微环境 (TME) 中原位生成分子氧等提高肿瘤局部分子氧水平的策略正在被探索。更加安全高效的、有更高 ROS 产生能力的, 特别是只能在肿瘤微环境中被激活的声敏剂仍亟待研究人员开发。此外, 将声动力治疗与最初为非癌症疾病开发的药物联合使用, 可能会在肿瘤治疗中起到抑制肿瘤生成的作用。为了实现更好的临床治疗效果, 声动力治疗仍有许多因素需要被进一步调整优化^[66]。

5 结束语

自从 1900 年人们首次认识到光敏化现象以来, 经过一代代研究人员的努力, 人们已经理解了光动力效应的原理, 认可了光动力治疗在皮肤病、恶性肿瘤等疾病中的应用。随着新理论的发现以及新技术的发展, 人们对光敏剂分子的组分、结构愈发了解, 逐渐能够设计合成出化学组成明确、ROS 量子产率高、摩尔消光系数高、皮肤光敏性低、体内循环时间短、特异性针对病变部位血管或其他组织的新型光敏剂。同时, 光动力疗法剂量学的研究使得临床实践中精确量化光动力剂量, 并根据患者的个体差异进行剂量的实时调整和优化成为可能。在建立治疗剂量与疗效评估之间的定量关系后, 光动力治疗将获得更为广泛的临床应用^[69-70]。

现阶段, 卟啉类光敏剂是应用最为广泛的类别, 二氢卟吩类光敏剂、稠环醌类光敏剂、酞菁类光敏剂等或已实现临床应用或正在进行临床试验。研究人员对新型光敏剂的研究仍在不断推进, 如: 构建脂质体、脂蛋白等新型纳米药物递送体系, 实现更好的光敏剂递送效果; 开发修饰靶标基团或可激活的响应型光敏剂, 实现更精准可控的光动力治疗; 开发耐乏氧肿瘤微环境的 I 型光敏剂, 减轻光动力疗法对肿瘤部位氧气浓度的依赖; 开发钌系-三重态敏化方法, 提出双光子激发光动力策略等, 拓展了光动力疗法在深层实体瘤治疗中的应用。同时, 光动力疗法与现存其他治疗方式如化学疗法、免疫疗法的联合应用以及光敏剂的衍生应用——声动力疗法, 在深层实体瘤及其他疾病的治疗上都在不断摸索和前进。相信随着科研人员的不断探索, 未来会有更多高效率、低毒副作用的光敏剂药物服务于人类生命健康事业。

参 考 文 献

- [1] von Tappeiner H. Ueber die Wirkung fluorescirender Substanzen auf Fermente und Toxine[J]. Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 1903, 36(3): 3035-3038.
- [2] Chen J, Keltner L, Christophersen J, et al. New technology for deep light distribution in tissue for phototherapy[J]. Cancer Journal, 2002, 8(2): 154-163.
- [3] Agostinis P, Berg K, Cengel K A, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2011, 61(4): 250-281.
- [4] Chen W L, Wang Z H, Tian M Y, et al. Integration of TADF photosensitizer as "electron pump" and BSA as "electron reservoir" for boosting type I photodynamic therapy[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(14): 8130-8140.
- [5] Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy: mechanisms, photosensitizers and combinations[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 106: 1098-1107.
- [6] Rajora M A, Lou J W H, Zheng G. Advancing porphyrin's biomedical utility via supramolecular chemistry[J]. Chemical Society Reviews, 2017, 46(21): 6433-6469.
- [7] 张力, 蒋建勤. 卟啉类光敏剂的研究进展[J]. 云南化工, 2018, 45(11): 1-6.
Zhang L, Jiang J Q. Research progress of porphyrin photosensitizers [J]. Yunnan Chemical Technology, 2018, 45(11): 1-6.
- [8] Lipson R L, Baldes E J, Olsen A M. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection[J]. Journal of the National Cancer Institute, 1961, 26: 1-11.
- [9] Lipson R L, Baldes E J, Olsen A M. Hematoporphyrin derivative: a new aid for endoscopic detection of malignant disease[J]. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1961, 42(5): 623-629.
- [10] Kelly J F, Snell M E. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder[J]. The Journal of Urology, 1976, 115(2): 150-151.
- [11] Dougherty T J, Kaufman J E, Goldfarb A, et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors[J]. Cancer Research, 1978, 38(8): 2628-2635.
- [12] Balchum O J, Doiron D R, Huth G C. Photoradiation therapy of endobronchial lung cancers employing the photodynamic action of hematoporphyrin derivative[J]. Lasers in Surgery and Medicine, 1984, 4(1): 13-30.
- [13] Hayata Y, Kato H, Konaka C, et al. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer[J]. Chest, 1982, 81(3): 269-277.
- [14] McCaughan J S, Jr, Hicks W, Laufman L, et al. Palliation of esophageal malignancy with photoradiation therapy[J]. Cancer, 1984, 54(12): 2905-2910.
- [15] 韩方莉, 吴碧琼, 熊俊, 等. 血卟啉衍生物 (HPD) 对激光诊治恶性肿瘤的应用[J]. 应用激光, 1996, 16(2): 93-94.
Han F L, Wu B Q, Xiong J, et al. Application of hematoporphyrin derivatives (HPD) in laser diagnosis and treatment of malignant tumors[J]. Applied Laser, 1996, 16(2): 93-94.
- [16] Dougherty T J, Potter W R, Weishaupt K R. The structure of the active component of hematoporphyrin derivative[J]. Progress in Clinical and Biological Research, 1984, 170: 301-314.
- [17] Dougherty T J. Hematoporphyrin as a photosensitizer of tumors[J]. Photochemistry and Photobiology, 1983, 38(3): 377-379.
- [18] Dougherty T J, Cooper M T, Mang T S. Cutaneous phototoxic occurrences in patients receiving Photofrin®[J]. Lasers in Surgery and Medicine, 1990, 10(5): 485-488.
- [19] Dolmans D E J G J, Fukumura D, Jain R K. Photodynamic therapy for cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2003, 3: 380-387.
- [20] Renno R Z, Miller J W. Photosensitizer delivery for photodynamic therapy of choroidal neovascularization[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 52(1): 63-78.
- [21] Keam S J, Scott L J, Curran M P. Verteporfin: a review of its use in the management of subfoveal choroidal neovascularisation[J].

- Drugs, 2003, 63(22): 2521-2554.
- [22] Battaglia Parodi M, La Spina C, Berchicci L, et al. Photosensitizers and photodynamic therapy: verteporfin[J]. *Developments in Ophthalmology*, 2016, 55: 330-336.
- [23] 于丽, 李晓原. 第二代光敏剂血卟啉单甲醚及其临床应用研究进展[J]. *生物医学工程与临床*, 2005, 9(6): 365-368.
Yu L, Li X Y. Advances in the second generation of photosensitizer hematoporphyrin monomethyl ether and its clinical applications[J]. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2005, 9(6): 365-368.
- [24] 顾瑛, 李峻亨, 王开, 等. 血卟啉甲醚用于光动力疗法治疗鲜红斑痣的初步临床研究[J]. *中国激光医学杂志*, 1996, 5(4): 17-20.
Gu Y, Li J H, Wang K, et al. Preliminary clinical observation of HMME in PDT for PWS[J]. *Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery*, 1996, 5(4): 17-20.
- [25] 蒋捷, 邹健, 朱杏楣, 等. 光动力诊疗中的 5-氨基酮戊酸及酯类衍生物的研究进展[J]. *激光生物学报*, 2019, 28(4): 289-295.
Jiang J, Zou J, Chu E S M, et al. Research progress of 5-aminolevulinic acid and its esters in photodynamic diagnosis and therapy[J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2019, 28(4): 289-295.
- [26] Stringasci M D, Ciol H, Romano R A, et al. MAL-associated methyl nicotinate for topical PDT improvement[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 2020, 213: 112071.
- [27] Fan L L, Yin R, Lan T, et al. Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2018, 24: 82-87.
- [28] Morton C A. Methyl aminolevulinate (Metvix) photodynamic therapy-practical pearls[J]. *The Journal of Dermatological Treatment*, 2003, 14(Suppl 3): 23-26.
- [29] Grosjean P, Savary J F, Wagnières G, et al. Tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin clinical photodynamic therapy of early bronchial and oesophageal cancers[J]. *Lasers in Medical Science*, 1996, 11(4): 227-235.
- [30] Wang S, Bromley E, Xu L, et al. Talaporfin sodium[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2010, 11(1): 133-140.
- [31] Liu M, Li C H. Recent advances in activatable organic photosensitizers for specific photodynamic therapy[J]. *ChemPlusChem*, 2020, 85(5): 948-957.
- [32] Jiang Z, Shao J W, Yang T T, et al. Pharmaceutical development, composition and quantitative analysis of phthalocyanine as the photosensitizer for cancer photodynamic therapy[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2014, 87: 98-104.
- [33] Cognetti D M, Johnson J M, Curry J M, et al. Phase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Head & Neck*, 2021, 43(12): 3875-3887.
- [34] 陈瑞杰, 牛延辉, 陈天龙, 等. 血管靶向光动力疗法中窄带光血管图像混合配准算法[J]. *激光与光电子学进展*, 2022, 59(6): 0617020.
Chen R J, Niu Y H, Chen T L, et al. Hybrid registration method of narrow-band blood vessel image for vascular targeted photodynamic therapy[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2022, 59(6): 0617020.
- [35] Azzouzi A R, Barret E, Bennet J, et al. TOOKAD® Soluble focal therapy: pooled analysis of three phase II studies assessing the minimally invasive ablation of localized prostate cancer[J]. *World Journal of Urology*, 2015, 33(7): 945-953.
- [36] 闵祥燕, 曹宁, 严懿嘉, 等. 光动力新药帕利泊芬研究进展[J]. *药学进展*, 2019, 43(3): 231-237.
Min X Y, Cao N, Yan Y J, et al. Research progress in new photodynamic therapy with padeliporfin[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2019, 43(3): 231-237.
- [37] Zheng X, Cui X G, Yu H D, et al. Development of a quantitative method for four photocyanine isomers using differential ion mobility and tandem mass spectrometry and its application in a preliminary pharmacokinetics investigation[J]. *Journal of Chromatography A*, 2018, 1577: 109-119.
- [38] Wu J J, Zhang J, Xia C Y, et al. Hypericin: a natural anthraquinone as promising therapeutic agent[J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154654.
- [39] Karges J. Clinical development of metal complexes as photosensitizers for photodynamic therapy of cancer[J]. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 2022, 61(5): e202112236.
- [40] 朱冰, 李善心, 张宏, 等. 华卟啉钠的抗肿瘤作用研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(11): 1259-1264.
Zhu B, Li S X, Zhang H, et al. Advance on anti-tumor activities of sinoporphyrin sodium[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2018, 39(11): 1259-1264.
- [41] Nava H R, Allamaneni S S, Dougherty T J, et al. Photodynamic therapy (PDT) using HPPH for the treatment of precancerous lesions associated with Barrett's esophagus[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2011, 43(7): 705-712.
- [42] Arnaut L G, Pereira M M, Dąbrowski J M, et al. Photodynamic therapy efficacy enhanced by dynamics: the role of charge transfer and photostability in the selection of photosensitizers[J]. *Chemistry*, 2014, 20(18): 5346-5357.
- [43] Yang H Y, Liu R F, Xu Y X, et al. Photosensitizer nanoparticles boost photodynamic therapy for pancreatic cancer treatment[J]. *Nano-Micro Letters*, 2021, 13(1): 35.
- [44] Li X S, Kwon N, Guo T, et al. Innovative strategies for hypoxic-tumor photodynamic therapy[J]. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 2018, 57(36): 11522-11531.
- [45] Xu Y X, Liu R F, Yang H Y, et al. Enhancing photodynamic therapy efficacy against cancer metastasis by ultrasound-mediated oxygen microbubble destruction to boost tumor-targeted delivery of oxygen and renal-clearable photosensitizer micelles[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(22): 25197-25208.
- [46] Hong E J, Choi D G, Shim M S. Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2016, 6(4): 297-307.
- [47] Li X S, Lovell J F, Yoon J, et al. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2020, 17: 657-674.
- [48] Mazière J C, Morlière P, Santus R. The role of the low density lipoprotein receptor pathway in the delivery of lipophilic photosensitizers in the photodynamic therapy of tumours[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 1991, 8(4): 351-360.
- [49] Luiza Andreazza N, Vevert-Bizet C, Bourg-Heckly G, et al. Berberine as a photosensitizing agent for antitumoral photodynamic therapy: insights into its association to low density lipoproteins[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 510(1): 240-249.
- [50] Chen B L, Yan Y, Yang Y, et al. A pyroptosis nanotuner for cancer therapy[J]. *Nature Nanotechnology*, 2022, 17: 788-798.
- [51] Paszko E, Ehrhardt C, Senge M O, et al. Nanodrug applications in photodynamic therapy[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2011, 8(1): 14-29.
- [52] Jung H S, Han J Y, Shi H, et al. Overcoming the limits of hypoxia in photodynamic therapy: a carbonic anhydrase IX-targeted approach[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(22): 7595-7602.
- [53] 杨宇鑫, 赵学泽, 樊江莉, 等. 光动力治疗中提高光敏剂靶向性的研究进展[J]. *化工学报*, 2021, 72(1): 1-13.
Yang Y X, Zhao X Z, Fan J L, et al. Research progress on improving the tumor-targeting of photosensitizers in photodynamic therapy[J]. *CIESC Journal*, 2021, 72(1): 1-13.
- [54] Hu H, Wang H, Yang Y C, et al. A bacteria-responsive porphyrin for adaptable photodynamic/photothermal therapy[J]. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 2022, 61(23): e202200799.
- [55] Zhao Y Y, Zhang L, Chen Z X, et al. Nanostructured phthalocyanine assemblies with efficient synergistic effect of type I photoreaction and photothermal action to overcome tumor hypoxia in photodynamic therapy[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2021, 143(34): 13980-13989.

- [56] Zheng B Z, Zhong D N, Xie T T, et al. Near-infrared photosensitization via direct triplet energy transfer from lanthanide nanoparticles[J]. *Chem*, 2021, 7(6): 1615-1625.
- [57] Liu Y L, Zhao J, Xu X, et al. Emodin-based nanoarchitectonics with giant two-photon absorption for enhanced photodynamic therapy[J]. *Angewandte Chemie*, 2023, 135(33): e202308019.
- [58] Karges J, Kuang S, Maschietto F, et al. Rationally designed ruthenium complexes for 1- and 2-photon photodynamic therapy[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 3262.
- [59] 王少伟, 雷铭. 双光子激发光动力治疗研究进展[J]. *中国激光*, 2022, 49(15): 1507101.
Wang S W, Lei M. Recent advances in two-photon excited photodynamic therapy[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2022, 49(15): 1507101.
- [60] Kleinovink J W, van Driel P B, Snoeks T J, et al. Combination of photodynamic therapy and specific immunotherapy efficiently eradicates established tumors[J]. *Clinical Cancer Research*, 2016, 22(6): 1459-1468.
- [61] Rice S R, Li Y R, Busch T M, et al. A novel prospective study assessing the combination of photodynamic therapy and proton radiation therapy: safety and outcomes when treating malignant pleural mesothelioma[J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2019, 95(1): 411-418.
- [62] Pigula M, Huang H C, Mallidi S, et al. Size-dependent tumor response to photodynamic therapy and irinotecan monotherapies revealed by longitudinal ultrasound monitoring in an orthotopic pancreatic cancer model[J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2019, 95(1): 378-386.
- [63] Broekgaarden M, Rizvi I, Bulin A L, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy augments immediate and prolonged oxaliplatin efficacy in metastatic pancreatic cancer organoids[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(16): 13009-13022.
- [64] Zhang M J, Weng Y H, Cao Z Y, et al. ROS-activatable siRNA-engineered polyplex for NIR-triggered synergistic cancer treatment [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(29): 32289-32300.
- [65] Zhao R R, Liang X L, Zhao B, et al. Ultrasound assisted gene and photodynamic synergistic therapy with multifunctional FOXA1-siRNA loaded porphyrin microbubbles for enhancing therapeutic efficacy for breast cancer[J]. *Biomaterials*, 2018, 173: 58-70.
- [66] Son S, Kim J H, Wang X W, et al. Multifunctional sonosensitizers in sonodynamic cancer therapy[J]. *Chemical Society Reviews*, 2020, 49(11): 3244-3261.
- [67] Ouyang J, Tang Z M, Farokhzad N, et al. Ultrasound mediated therapy: recent progress and challenges in nanoscience[J]. *Nano Today*, 2020, 35: 100949.
- [68] Yue W W, Chen L, Yu L D, et al. Checkpoint blockade and nanosonosensitizer-augmented noninvasive sonodynamic therapy combination reduces tumour growth and metastases in mice[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 2025.
- [69] Zhu T C. Dosimetry in pleural photodynamic therapy[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2012, 10 (Suppl 2): S60-S64.
- [70] 李步洪, 谢树森, WILSON Brian C. 光动力学疗法剂量学的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36(6): 676-683.
Li B H, Xie S S, Wilson B C. Advances in photodynamic therapy dosimetry[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2009, 36 (6): 676-683.

Translation and Innovation of Photosensitizers

Liu Kaining^{1,2}, Li Rui¹, Liu Renfa^{1**}, Dai Zhifei^{1*}

¹Department of Biomedical Engineering, College of Future Technology, Peking University, Beijing 100871, China;

²College of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract

Significance Photodynamic therapy (PDT) is a novel treatment for superficial skin diseases and tumors. The basic treatment involves administering a photosensitizing agent through intravenous injection or other methods, and then stimulating the lesion with a specific wavelength of light. This photodynamic reaction, facilitated by the photosensitizing agent, effectively cures the lesion. PDT uses the photodynamic effect for diagnosing and treating diseases. Its mechanism is based on a photosensitization reaction accompanied by biological effects that includes the participation of oxygen molecules. This process involves irradiating a laser of a specific wavelength to excite a photosensitizer that has been absorbed by tissues, causing it to enter an excited state. Then the photosensitizer in the excited state transfers energy to the surrounding oxygen, resulting in the generation of highly active singlet oxygen. This singlet oxygen undergoes an oxidative reaction with adjacent biological macromolecules, inducing cytotoxicity, and ultimately, causing cell damage and death. Over the past 20 years, PDT has emerged and developed as a new treatment technology for diseases such as esophageal cancer, lung cancer, condyloma acuminatum, acne, and nevus.

Compared to traditional tumor therapies such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy, PDT offers unique and irreplaceable advantages. It is non-resistant, allowing for repeated treatment. PDT exhibits high therapeutic selectivity towards the lesion, causing little to no damage to healthy tissues, and has only a few toxic side effects. Consequently, PDT is especially suitable for elderly and frail patients who are unable to undergo surgical resection or chemotherapy. In particular, for patients with advanced tumors who have not responded effectively to or are at risk with traditional treatments, PDT is an extremely ideal treatment option.

Different types of molecules can be used as photosensitizers; however, many of them face challenges in clinical application, including limited penetration depth, low solubility, dark toxicity, and a high dependence on oxygen concentration. Therefore, more efficient and safer photosensitizers need to be further studied and developed. Currently, the focus of research and development of novel photosensitizers lies in target modification and smart nanomedicine delivery systems to achieve minimally invasive and specific therapy. An excellent photosensitizer should be capable of achieving precise lesion killing at low doses while having a minimal effect on other parts of the body. In the context of PDT, the application of novel photosensitizers is undoubtedly a key factor in further

improving the therapeutic effect.

Progress The earliest photosensitizers used in PDT were hematoporphyrin derivatives, with the main component being dihematoporphyrin ether (DHE). Sodium porphyrinum, marketed by Canadian company QLT (Quadra Logic Technologies Phototherapeutics Inc.), has received approval for the treatment of bladder, esophageal, and lung cancers. It has become the most frequently used photosensitizer in the PDT of non-cutaneous solid tumors. However, it still has certain disadvantages, such as long-lasting skin photosensitivity and low selectivity for lesion tissues. Subsequently, a wider variety of photosensitizers have been developed for treating various diseases (Table 1). There have been many studies on both traditional and novel photosensitizers. Porphyrins, chlorins, phthalocyanines, and bacteriochlorin derivatives have been employed as photosensitizers in clinical use (Table 2). Viscous cycloquinone and metal-ligand anthrapurpurin derivatives have entered the clinical research stage as photosensitizers (Table 3). Meanwhile, research focusing on the development of new photosensitizers is also in full swing. Researchers are developing photosensitizers on the nano platform and achieving better drug delivery effects through surface modifications of the photosensitizer. They are also aiming to achieve more accurate PDT through the design of activatable and responsive photosensitizers. Furthermore, they are attempting to overcome the oxygen-depleted microenvironments at tumor sites by developing novel type I photosensitizers and creating photosensitizers more suitable for the treatment of deep solid tumors. Additionally, the combination of PDT with other drugs or therapies, to achieve a better therapeutic effect and reduce drug toxicity and side effects, has also garnered researchers' interest. Sonodynamic therapy, a derivative of PDT, exhibits higher therapeutic efficiency for deep lesions due to its superior tissue penetration ability. Research on acoustic sensitizer and sonodynamic therapy is also underway.

Conclusions and Prospects PDT is playing an increasingly important role in the treatment of many superficial lesions and cancers. The development of photosensitizers with better treatment effects and fewer toxic side effects has been receiving extensive attention. Researchers have made significant efforts in developing more delicately designed photosensitizers. Many photosensitizers with excellent properties, such as high reactive oxygen quantum yield, high molar extinction coefficient, high maximum absorption wavelength, high targeting ability, low *in vivo* toxicity, and rapid *in vivo* clearance, have been advanced to clinical research. Simultaneously, more photosensitizers have received marketing approval, benefiting patients. The development of photosensitizers has advanced the diagnosis and precise regulation of diseases, contributing to the development of precision medicine. With the continuous development of novel photosensitizers, PDT will play a greater role in multiple indications and bring benefits to a larger number of patients.

Key words medical optics; photosensitizer; photodynamic therapy; clinical application