

· 国外期刊文摘 ·

激光光化学治疗: 激光激活抗癌药

哈献文 摘译

有机化合物吸收光子后,能激发轨道上的电子并提高能量水平,引出一系列的化学反应,还能诱发出荧光或把能量直接传递到氧分子形成单态氧和自由基。光动力反应能产生多种类型氧自由基,和进行其他激发状态时的反应类似,如光与DNA结合或与细胞表面蛋白的结合等。近来对蒽环型(anthracyclines)药物如柔毛霉素及阿霉素的研究,发现它们依赖适当的光波长度(313~498nm),可进入激发状态,能够产生更多的氧自由基。酵母(yeast)细胞可被经365nm光照射过的阿霉素光敏化并被杀死;如果没有阿霉素的存在,这种波长的光对酵母细胞并不具有杀伤力。

阿霉素的系列衍生物是最常用于光化学治疗的抗癌剂,在光的作用下它们可以发出荧光,在细胞膜上出现光示踪现象,被激光激活后的阿霉素杀死肿瘤细胞的毒性更高。在以前的研究工作中发现,阿霉素和柔毛霉素一旦被吸收后,马上会出现肿瘤细胞内的脂质过氧化和细胞膜光子示踪现象。即使没有光的存在,这两种药物也可以对心脏组织产生氧化性损害。实验中还看到这类药物被光波激活后,可引出与多种细胞膜蛋白的化学结合。事实上蒽环型类药物并不是太理想的II型光敏剂,不能生产大量的单态氧。这种药物在进入细胞核之前,首先要结合在肿瘤的细胞膜上。

柔毛霉素被吸收后存在细胞浆内,它和肿瘤细胞膜结合的水平,要比存在细胞核内的阿霉素水平高得多。据可靠的资料证实,柔毛霉素在生活的细胞中,执行光激活的主要目标是细胞膜而不是DNA。柔毛霉素和阿霉素被较长时间吸收后,它们在细胞核内的贮存浓度是相等的,但从接触细胞开始,两者向细胞浆内的输送情况却有很大不同。蒽环型类药物经光辐射后,曾试图用于在体外杀伤人类白血病细胞,结果比使用未经激光照射的药量降低20倍。对小鼠的B-16黑色素瘤采用相似的光疗,即采用蒽环型类药物和红光,疗后可使小鼠的中数生存期延长。

有人报道用氩离子激光处理大鼠甲状腺细胞株时,柔毛霉素是个光敏作用很强的制剂。最近Andrreoni等人发现柔毛霉素经氩离子激光照射后,用于处理大鼠的甲状腺癌细胞,它的细胞毒性明显增强;不过细胞接触药物后,造成细胞死亡的因素并不仅仅是单态氧分子。

Saxton等人首先报道人癌细胞与柔毛霉素共同培养时,如果采用无热的氩离子激光激活药物,则杀死癌细胞所需的药量,比不用光照只用抗癌药时,可以降低10倍。阿霉素和柔毛霉素在人肿瘤细胞中可借波长495nm的荧光识别,发出的光峰值为550和580nm。实验室培养的人鳞癌和腺癌细胞株,刚刚开始吸收这两种药物时,甚至当药物还不曾在细胞核中停稳之前,就能看到细胞浆出现的荧光。利用体外MTT检测生命活力的方法,发现柔毛霉素杀死癌细胞的细胞毒性,比杀死正常人的角化上皮细胞时要高出10到100倍。如果已被柔毛霉素敏化过的癌细胞,再用488nm波长600~900J的氩离子激光照射,癌细胞的生活力还要进一步下降2到10倍。药物被吸收2小时后,柔毛霉素在细胞浆内的浓度高,但细胞核内的浓度却较低;与此相比,阿霉素在细胞浆内的浓度则更低,甚至用光照射也不能表现出光激活的作用,这是已被多个研究课题所证实了的。此点正好说明,在细胞内迅速输送的柔毛霉素,是从细胞膜开始,进行由激光激发的脂质过氧化作用,同时也可以看出柔毛霉素是一个高效应的光敏剂。以上的结果清楚表明,肿瘤细胞吸收柔毛霉素后经激光激活,就具有足以直接杀伤或扩大杀伤肿瘤细胞的能力。单用药物或单用激光,肿瘤细胞也会有些反应;然而这两项的综合应用,通过协同或补充作用,它们确实对所有的癌症病例,都大大地增强了肿瘤杀伤力。目前尚不清楚,它是否反映这一切活动,都是通过一种具有很强激发能力的机制(如脂质的过氧化),或是代表通过多种机制达到的一系列目的,举例来说,如一般药物造成的氧化损伤,再加上经激光

激发使药物转化,或是与膜蛋白以及其他大分子进行化学结合。

目前,激光光纤组织间照射疗法,也正逐步地被人们所接受,成为一个更精确、更少创伤的,处理失去手术机会或复发瘤的替代疗法。综合应用瘤内注入化疗药物和激光光纤组织间照射,用光纤发出的光能来激活药物,将获得药效的最好发挥。有一些研究人员已证实如柔毛霉素、阿霉素和顺铂都是在细胞内能被光或热能激活的可选用药物。葱环型类药物的优点是它们具有作为抗癌药和光敏剂的双重作用。由于它们本身就是无需光、热激活就有抗癌作用的化学药,使用这种药物时,采用光化学疗法可提高

肿瘤的反应率。具体的步骤是先给病人输入可耐受的大剂量抗癌药,然后再通过激光的光纤照射,如是可获得最佳的姑息效果;另一种情况是临床上只用较小量的抗癌药,但借用激光激活药物来提高疗效,如是可相对地减少全身的毒性反应。根据一些临床前研究和最近的临床实验结果,人们相信抗癌药加激光的光化学疗法,将会很快地成为受人欢迎的治疗复发瘤的新方法。

["Laser photodynamic therapy: Photochemical activation of anthracyclines" Seminars in Surgical Oncology 11: 283~289 July/August 1995]

美国临床肿瘤学会(A SCO)未来 3 年的年会

时间与地点

5 月 18~ 21, 1996 费城

5 月 17~ 20, 1997 丹佛市

5 月 6~ 19, 1998 洛杉矶

1996 年部分重要的国际肿瘤会议:

Jan. 17~ 20 瑞士, 洛桑

“癌和细胞周期”

联系地址: 美国癌症研究协会(AACR) Public Ledger Bldg, Suite 816S Independence Mail West, Philadelphia, PA. 19106-3483 USA

March 12~ 15

“第 9 届 NCI-EORTC 治疗癌症新药学术讨论会”

联系地址: EORTC, New Drug Development Office, Free University Hospital, PO Box 7057, NL-1007 MB, Amsterdam, The Netherlands

March 21~ 24

“外科肿瘤学会年会”

联系地址: James T. Slawny, Executive Director, SSO, 85 W. Algonquin Rd Suite 550, Arlington Heights, IL 60005, USA

April 20~ 24 华盛顿

“美国癌症研究协会第 87 届年会”

联系地址: AACR, Public Ledger Bldg, Suite 816, 150 S Independence Mail West,

Philadelphia, PA 19106-3483, USA

May 4~ 9 奥兰多

“美国泌尿协会(AUA)年会”

联系地址: AUA, 1120 N. Charles St Baltimore, MD 21201, USA

May 18~ 21 费城

“美国临床肿瘤学会(A SCO)第 32 届年会”

联系地址: ASCO, 435 N. Michigan Ave., Suite 1717, Chicago, IL 60611; USA

October 19~ 23 乔治亚湖, 纽约

“程序性细胞死亡”

联系地址: AACR, Public Ledger Bldg, Suite 816, 150 S Independence Mail West, Philadelphia, PA 19106-3483, USA

October 27~ November 1 洛杉矶

“美国放射治疗和肿瘤学学会(ASTRO), 第 38 届年会”

联系地址: ASTRO, 1891 Preston White Dr., Reston, VA 22091, USA

November 9~ 11 菲尼克斯

“A SCO 秋季教育大会”

联系地址: ASCO, 435 North Michigan Ave., Suite 1717, Chicago, IL 60611, USA

December 6~ 10 奥兰多, 佛罗里达

“美国血液学学会(A SH)第 38 届年会”

联系地址: A SH, 1101 Connecticut Ave NW, Suite 700, Washington, DC 20036, USA

(哈献文 供稿)