

文章编号:1001-5949(2003)06-0382-02

综 述 ·

肿瘤声动力化学疗法的研究进展

王 君,韩建涛,张 杨,刘振荣

[关键词] 肿瘤;声动力化学疗法 [中图分类号] R445.1 [文献标识码] A

声动力化学疗法(Sonodynamic chemistry therapy, SDCT)是近年来出现的治疗肿瘤的新方法^[1]。它是指对肿瘤患者的静脉注射声敏剂,如血卟啉(Hematophyrin,简称 HP)或其它血卟啉衍生物(Hematophyrin derivative,简称 HPD),注射 48 小时内用一定频率和强度的超声波照射肿瘤部位,使聚集在肿瘤部位的声敏剂产生抗肿瘤因子而达到治疗肿瘤的目的^[2]。SDCT 能够选择性地杀伤局部原发和复发的肿瘤细胞。由于声敏剂对肿瘤细胞的聚集性和超声波照射的选择性而对健康组织基本没有损害,故对一些不能手术或需静脉化疗的患者尤为适宜。超声波的穿透能力非常强,一般在 50-100mm,无需借助其它方法就可以照射到人体内的任何部位,而且用于 SDCT 的声敏剂一般光毒性也较小。因此,在寻找出疗效好的声敏剂基础上进一步完善 SDCT,这一新型的肿瘤治疗方法会很快普及。

1 SDCT 治疗肿瘤的机理

SDCT 的机理一直是众多科研人员研究的热点,但至今没有定论。目前基本有两种论点,即单线态氧机理^[3]和声致发光机理^[4]。HP 或 HPD 分子经超声波照射后接受一定的能量,其电子状态由基态的单线态变成了激发态的单线态。激发态的单线态发生项间交换则可变为激发态的三线态,由激发态的三线态变回到原来基态的单线态是自旋禁阻的,因而激发态的三线态状态的寿命是比较长的。如果氧获得这部分能量则会由基态的三线态变成了激发态的单线态,这时的激发态状态的氧分子具有极强的氧化性,它可以从肿瘤细胞夺取电子破坏肿瘤组织达到治疗肿瘤的目的。

声致发光机理,超声波场可以产生直径以 $1\mu\text{m}$ 的空化泡,空化泡增长到一定大小后,在极小空间内因崩溃而将集中起来的声场能量释放出来,瞬间产生高温,可达到几千 K,同时放出光能,激发 HP 或 HPD,促使周围的水分子形成 $\cdot\text{H}$ 和 $\cdot\text{OH}$ 自由基,这些自由基起到了杀死肿瘤细胞的作用。

2 SDCT 治疗肿瘤的发展历史

SDCT 是由日本学者梅村晋一郎(Umemura S)首次于 1989 年国际超声研讨会上提出的^[5]。实验表明,HP 本身无抗肿瘤活性,但被超声波激活后能产生强烈的抗肿瘤效应,并且 HP 能长时间选择性地聚集在肿瘤组织中。此方法提出后立即引起广泛的关注。

1989 年, Yumitani N 等人发现使用超声波照射 S-180 肿瘤细胞具有一定的破坏作用^[6]。随后, Umemura S 等人将 S-180 肿瘤细胞悬浮于加入 HP 二盐酸盐的磷酸盐缓冲溶液中,然后用 $1.27\text{W}/\text{cm}^2$ 强度的超声波照射 1.0min,结果显示细胞数量显著减少。同一年, Umemura S 等人通过实验表明,在 HP 存在下,超声诱导肿瘤细胞坏死要比无 HP 时显著得

多,而单独使用 HP 时却没有发现细胞坏死^[5]。

1990 年 Yumitani N 等人利用 HP 结合超声波对 S-180 的荷瘤鼠进行了抗肿瘤效应的测定^[7],以期找到给药后最佳超声波照射时间。结果表明,给药 24 小时后,单独使用 HP 无抗肿瘤效应,单独使用超声波仅表现出微弱的抗肿瘤效应,两者结合使用的抑瘤率为 74%。同一年, Umemura S 等人对由超声波结合 HP 引起的细胞坏死机理进行了研究,首次提出了细胞坏死的增加可能是由超声波活化 HP 产生单线态氧促成的,即所谓单线态氧抗肿瘤机理^[3]。

1993 年, Umemura S 等人研究了镱-卟啉配合物(ATX-70)对超声波损伤肿瘤的增强效应^[8]。 $80\mu\text{m}$ 的 ATX-70 能将 2.0MHz 超声波所致的空气饱和悬浮液中 S-180 细胞的杀伤率提高 4 倍,而同样浓度的 HP 只能提高 2 倍。这一倍效作用可以被悬浮液中 10mM 的组氨酸完全抑制掉,但不能被 100mM 的甘露醇所抑制,这表明细胞杀伤作用可能是由单线态氧引起的。

1994 年, Tachibana K 等人又研究了光敏剂卟啉-在超声波激活后对鼠肝组织的作用^[9]。结果发现,超声波激活卟啉-使肝组织损伤深度达 $(57 \pm 0.9)\text{mm}$,而单纯的超声波只能达到 $(30 \pm 0.4)\text{mm}$ 。

1996 年, Yumitani N 等人利用荷 Colon-26 的荷瘤鼠进行抗肿瘤实验^[10],通过对 ATX-70 在血浆、皮肤和肿瘤中的浓度进行测定和分析来寻找 ATX-70 给药后最佳的超声波照射时间,即给药 24 小时后。结果表明,当 ATX-70 剂量为 2.5mg/kg 或更高一些时,照射后 3 天,肿瘤平均减小到不到原来的一半,由此显示了协同抗肿瘤效应。同年, Umemura S 等人使用频率为 2.0MHz 的超声波对 S-180 肿瘤细胞进行体外实验^[11],所使用的声敏剂为脱镁叶绿素 a-酯(Ph-a),当给药剂量为 5.0mg/kg 时,一定强度的超声波可以有效地抑制肿瘤的生长,而单独使用超声波仅表现出微弱的抗肿瘤效应。

1997 年, Yumitani N 等人使用 0.5 和 1.0MHz 两种频率的超声波对移植到小鼠肾部的 Colon-26 肿瘤进行实验^[12],ATX-70 按 2.5mg/kg 于照射前 24 小时给药。结果表明,单独使用 ATX-70 或超声波均不能使肿瘤坏死。随后, Miyoshi N 等人使用频率为 50kHz 的超声波对人的 Leukemia HL-525 细胞进行了研究^[13],发现超声波照射时,低浓度的 ATX-70 就可显著地增加细胞毒性,并提出了产生细胞毒性的机理可能是 ATX-70 产生了瞬间的毒性中间体。

1998 年, Sasaki K 等人对移植到小鼠肾部位的 Walker-256 肿瘤进行了抗肿瘤实验^[14]。此次实验是采用了二次谐波技术进行,使用超声波频率分别为 0.5 和 1.0MHz。实验发现,当超声波强度低于 $8\text{W}/\text{cm}^2$ 或 ATX-70 的浓度低于 1.0mg/kg 时,均不能产生明显的抗肿瘤效应。

[作者单位] 辽宁大学化学科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110036

2000 年, Jin ZH 等人同时使用 SDCT 疗法和 PDCT 疗法对荷瘤鼠进行抗肿瘤实验^[15]。此次实验使用了两种声敏剂, 即 Ph - 126(Pheophorbide a derivative) 和 ATX - 70。实验结果表明, 无论使用那一种声敏剂, SDCT 和 PDCT 疗法结合都可以使抑瘤率达到 92 % - 98 %, 单独使用任何一种疗法则仅为 27 % - 77 %。

近几年, 我国研究人员也对 SDCT 进行了研究。1995 年, 马玉英等人研究了超声激活 HPD 对 S - 180 肿瘤细胞的作用^[16], 发现杀伤率随作用时间的增长和超声波强度的增大而增大。超声频率在 1.8 - 2.0 MHz 之间, 保持一定 HPD 浓度和声强就可取得 95 % 以上的杀伤效果, 为应用于临床提供了必要的依据。

3 影响 SDCT 抗肿瘤效果的因素

目前使用的声敏剂有 HP、HPD、ATX - 70、光卟啉 度 Ph - a 等^[17]。声敏剂的使用量对抑瘤效果有一定的影响, 众多文献一致认为, 随着声敏剂使用量的增加, 抗肿瘤效果也随之增强, 但当声敏剂的用量达到 10 mg/kg 或 200 μg/ml 以上时, 声敏作用不再随着声敏剂用量的增加而明显增大, 只呈缓慢的增长趋势。考虑到副作用, 使用剂量一般不高于 10 mg/kg。因为超声波本身就具有抗肿瘤效应, 因此随着超声波强度的增加, 抗肿瘤效果明显增加。如 Tachibana K 报道^[9], 当用强度分别为 150、300 和 450 mW/cm² 的超声波照射加入声敏剂的细胞时, 细胞的存活率分别为 49.6 %、34.5 % 和 27.4 %, 而对照组细胞存活率分别为 92.9 %、82.3 % 和 77.9 %。Miyoshi N 等人发现^[13], 在 10 - 25 由超声波所引起的细胞溶解随着温度的降低而升高。而 Kessel D 的实验结果却与之相反^[18], 他们发现, 在 5 - 37 时当用 1.94 MHz 的超声波照射鼠白血病 L - 120 细胞时所引起的细胞破坏随着温度的升高而升高。矛盾之处还不能确定是否是由于所使用的超声波频率(分别是 50 kHz 和 1.94 MHz)的不同, 还是由于其它因素所致, 这些还有待于更深入的研究。影响 SDCT 疗法抗肿瘤效果的因素还有许多, 如细胞类型和浓度, 照射条件及超声波场等众多因素, 这些影响还有待于更加详细的探讨和研究。

4 SDCT 的未来发展

SDCT 是结合声敏剂对肿瘤细胞的聚集性和自身极强的穿透能力的特性, 激活声敏剂产生细胞毒性以达到治疗肿瘤的目的, 具有无损伤、渗透力强、疗效明显和不易复发等特点。由于 SDCT 治疗肿瘤的方法优点非常显著, 这一研究已得到各领域研究人员普遍关注。估计未来几年在 SDCT 各方面技术得到完善的基础上会很快成为一种实用价值很高的肿瘤治疗法。开发具有长寿命三线态激发状态, 比 HP 和 HPD 在更短的时间内进入肿瘤细胞和以更快的速度由正常细胞中清除的声敏剂尤为重要。这样不但可以提高疗效, 还可以减少光毒性。今后的重点是研究超声激活声敏剂产生的协同抗肿瘤作用和活化机理, 逐步过渡到临床, 使之成为有效治愈肿瘤的第 5 种疗法。

[参考文献]

- [1] 许德余. 光动力治癌药物的历史、现状、进展、问题和前景[J]. 中国激光医学杂志, 2001, 10(1): 44 - 47.
- [2] 梅村晋一郎, 佐佐木一昭, 等. ガン治疗へ音响化学的アプローチ[J]. 日本化学工业, 1996, 8: 51 - 55.
- [3] Umemura S, Kimura K, et al. Synergistic effect of ultrasound and hematoporphyrin of sarcoma - 180[J]. Jpn J Cancer Res, 1990, 81(9): 962 - 966.
- [4] Carsten E L, Kelly P, et al. Lysis of erythrocytes by exposure to CW ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 1993, 19: 147 - 165.
- [5] Umemura S, Yumita N, et al. Sonochemical activation of hematoporphyrin: a potential modality for cancer treatment [C]. Proc of 1989 IEEE Ultrasonics Symp, New York, 1989, 955 - 960.
- [6] Yumita N, Nishigaki R, et al. Hematoporphyrin as a sensitizer of cell damaging effect of ultrasound[J]. Jpn J Cancer Res, 1989, 80(3): 219 - 222.
- [7] Yumita N, Nishigaki R, et al. Synergistic effect of ultrasound and Hematoporphyrin of Sarcoma 180[J]. Jpn J Cancer Res, 1990, 81(3): 304 - 308.
- [8] Umemura S, Yumita N, et al. Enhancement of ultrasonically induced cell damage by a Gallium - porphyrin complex. Atx - 70[J]. Jpn J Cancer Res, 1993, 84(5): 582 - 588.
- [9] Tachibana K, Kimura K, et al. Enhancement of cell killing of HL - 60 cell by ultrasound in the presence of the photosensitizing drug Photofrin - [J]. Cancer Lett, 1993, 72(3): 195 - 199.
- [10] Yumita N, Sasaki K, et al. Sonodynamically induced antitumor effect of a gallium - porphyrin complex, ATX - 70[J]. Jpn J Cancer Res, 1996, 87(3): 310 - 318.
- [11] Umemura K, Yumita N, et al. Sonodynamically induced antitumor effect of pheophorbide a[J]. Cancer Lett, 1996, 102(1 - 2): 151 - 157.
- [12] Yumita N, Sasaki K, et al. Sonodynamically induced antitumor effect of a gallium - porphyrin complex by focused ultrasound on experimental kidney tumor[J]. Cancer Lett, 1997, 112(1): 79 - 86.
- [13] Miyoshi N, Misik V, et al. Sonodynamic toxicity of gallium - porphyrin analogue ATX - 70 in human leukemia cells[J]. Radiat Res, 1997, 148(1): 43 - 47.
- [14] Sasaki K, Yumita N, et al. Antitumor effect sonodynamically induced by focused ultrasound in combination with Ga - porphyrin complex[J]. Jpn J Cancer Res, 1998, 89(4): 452 - 456.
- [15] Jin ZH, Miyoshi N, et al. Combination effect of photodynamic and sonodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice[J]. J Dermatology, 2000, 27(5): 294 - 306.
- [16] 马玉英, 等. 声化学激活血卟啉对 S180 肿瘤作用的研究[J]. 中国生物医学工程学报, 1995, 14(4): 374 - 377.
- [17] Noboru T, Hiroshi U, et al. Study of the mechanisms of drug excitation in sonodynamic therapy: direct measurement of the acoustic cavitation - induced luminescence of photosensitizers[J]. J Med Ultrasonics, 2000, 27(1): 33 - 34.
- [18] Kessel D, Jeffers R, et al. Modes of photodynamic vs. sonodynamic cytotoxicity[J]. Int J Radiat Bio, 1994, 66(2): 221 - 228.

[收稿日期] 2003 - 01 - 06 [责任编辑] 马兴忠