



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.03

文章编号: 2095-1264(2022)05-0569-08

叶绿素类光敏剂在光动力抗肿瘤中的研究进展

黄细香^{1,2,3}, 吕应年^{1,2,3}, 戚 怡^{3*}

(¹广东医科大学药学院, 广东 湛江, 524023; ²南方海洋科学与工程广东省实验室, 广东 湛江, 510000;

³广东医科大学海洋医药研究院, 广东 湛江, 524023)

摘要: 光动力疗法(PDT)是一种多学科交叉融合发展起来的肿瘤治疗方法,光敏剂(PS)是光动力疗法中的重要作用因素。其中,叶绿素类光敏剂包含叶绿素及其衍生物,具有优良的光物理性质,是一类很有临床应用前景的光敏剂,目前针对叶绿素类光敏剂的基础研究及临床应用研究也正在开展。本文拟就八大叶绿素类光敏剂的特征、临床应用及研究进展进行综述。

关键词: 光动力疗法; 叶绿素; 光敏剂

中图分类号: R730.59 **文献标识码:** A

Research progress of chlorophyll photosensitizers in photodynamic antitumor

HUANG Xixiang^{1,2,3}, LÜ Yingnian^{1,2,3}, QI Yi^{3*}

(¹School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Zhanjiang, 524023, Guangdong, China; ²Southern Marine Science and Engineering Guangdong Laboratory, Zhanjiang, 510000, Guangdong, China; ³Research Institute of Marine Drug, Guangdong Medical University, Zhanjiang, 524023, Guangdong, China)

Abstract: Photodynamic therapy (PDT) is a multidisciplinary tumor treatment method, while photosensitizer (PS) is an important factor in photodynamic therapy. Chlorophyll photosensitizer, including chlorophyll and its derivatives, has excellent photophysical properties, so it is a kind of photosensitizer with promising clinical application. At present, the basic research and clinical application of chlorophyll photosensitizer are being carried out. In this article, we mainly reviewed the characteristics, clinical application and research progress of eight chlorophyll photosensitizers.

Keywords: Photodynamic therapy; Chlorophyll; Photosensitizers

前言

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种新兴的非侵入性治疗方式,主要通过光敏剂在特定的光照条件下产生大量单线态氧(reactive oxygen species, ROS)来杀死肿瘤细胞或微生物,从而发挥治疗作用^[1]。由于PDT具有高度选择性和细胞非侵入性的特点,因此比传统治疗方法(手术、放疗、化

疗)副作用小^[2]。目前,PDT已应用于皮肤癌、鳞状细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌及其他许多癌症的预防和治疗。PDT的三个基本要素是光敏剂、光和氧,其中光敏剂是基础,在PDT中起着不可或缺的作用,而叶绿素类光敏剂在PDT中展现出了出色的疗效。本文主要通过查阅有关叶绿素类光敏剂的文献,对该类光敏剂的特征、临床应用、存在的不足及优化方法等进行综述。

作者简介:黄细香,女,硕士研究生,研究方向:抗肿瘤海洋药物。

*通信作者:戚怡,女,博士,助理研究员,研究方向:海洋医药和保健食品产业化。

1 PDT 的机制

将光敏剂注入治疗部位后,采用特定波长的光进行照射,可产生大量 ROS。ROS 具有较高的生物毒性,可使细胞或生物分子的形态和生物学功能发生改变,从而导致组织病变和坏死。

根据 ROS 的类型,PDT 可分为 I 型和 II 型(图 1)。其中,I 型是指激发态的光敏剂发生电子转移反应,获得电子形成自由基阴离子,而自由基阴离子与氧气反应可生成超氧自由基阴离子(superoxide radical anion, $O_2^{\cdot-}$), $O_2^{\cdot-}$ 发生歧化或单电子还原反应产生具有广泛氧化损伤的羟基自由基($HO\cdot$)。II 型是指激发的单重态光敏剂通过“系统间交叉”过程形成一个更稳定的激发三重态,可以将能量转移到分子氧,从而产生单重态氧(1O_2), 1O_2 与邻近癌组织相互作用可诱导细胞凋亡、坏死和自噬相关的细胞死亡,并且还参与许多其它生物学现象,例如膜破坏过程、代谢羟基化、DNA 氧化损伤、致癌等,它们都对生物分子具有损伤作用,最终发挥基因毒性、病毒杀伤和细胞毒性等作用^[3]。

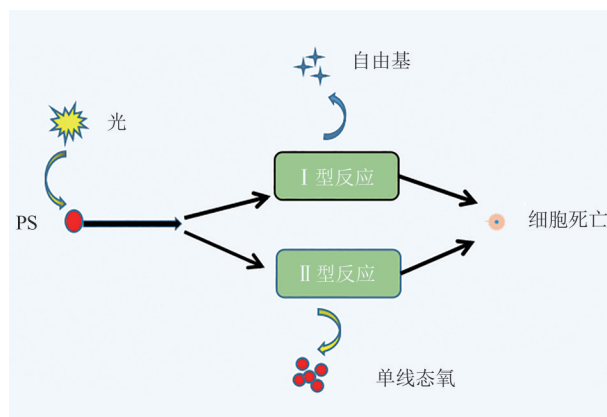


图 1 PDT 的反应机制图

Fig. 1 The mechanism of photodynamic therapy

2 光敏剂

光敏剂是 PDT 的基础。PDT 通过在血液中注入光敏剂,利用光敏剂与肿瘤组织的高度亲和力,使其在肿瘤部位产生较高积累后,在病变部位给予适当波长照射,光敏剂吸收光子而发生能级跃迁至激发态。被激发的光敏剂把能量输送给氧气,产生大量 ROS 来诱导肿瘤细胞凋亡、坏死或自噬,从而杀死肿瘤细胞,达到治疗目的^[4]。理想的光敏剂应化

学纯度高,在药物配方和生理环境中可溶且稳定,具有光活性和光稳定性,无暗毒性,可在肿瘤组织中特异性蓄积并迅速从体内排出,且在光治疗窗口(600 ~ 800 nm)具有最强吸收,在 400 ~ 600 nm 处具有最小吸收^[5]。PDT 中使用的光敏剂可以分为卟啉衍生物、叶绿素衍生物和合成化合物。按发现时间的先后也可分为第一代光敏剂、第二代光敏剂、第三代光敏剂及第四代光敏剂^[6]。第一代光敏剂主要是卟啉及其衍生物,特别是血卟啉衍生物,构成了第一代光敏剂,于 20 世纪 70 年代开始使用,它们是天然存在的化合物,ROS 产量高,但光稳定性低。为了克服某些限制,如难溶、光学性质不理想等,其他结构如血卟啉和氯的衍生物开始进入研究者的视野,即第二代光敏剂。而纳米技术的发展为新一代光敏剂的产生提供了新的可能性和可行性。纳米结构的直径约 100 nm,大部分生物分子之间的相互作用都发生在纳米结构中。光敏剂与纳米结构的结合为其在纳米医学中的应用铺平了道路,也使其实现了多功能的可能性,包括靶向选择性治疗肿瘤,以及细胞内传递效率和选择性方面的改善,这就是第三代光敏剂,如无机纳米粒子(nanoparticle, NP)、胶束和囊泡、脂质体等。第四代光敏剂与多孔载体的使用有关,其中包括介孔二氧化硅和金属有机骨架,这些结构可以包含大量敏化剂分子^[7]。

叶绿素类光敏剂是第二代光敏剂,在 PDT 中具有出色的疗效。本篇综述主要在查阅大量相关文献的基础上对四-间羟基苯基二氢卟吩(temporfin, mTHPC)、对溴苯基-胺-甲基焦氧卟啉-a(p-bromo-phenylhydrazon-methyl pyropheophorbide-a, BPMppa)、叶绿素-a(chlorophyll-a, Chl-a)、脱镁叶绿素-a(pheophorbide a, PheoA)、焦脱镁叶绿素-a(pyropheophorbide-a, Ppa)、焦脱镁叶绿素-a 己醚(2-[1-hexyloxyethyl]-2-divinyl pyropheophorbide-a, HPPH)、二氢卟吩 e6(chlorin e6, Ce6)、单-天冬酰胺基二氢卟吩-e6(N-aspartyl chlorin e6, NPe6)八大叶绿素类光敏剂进行总结。

3 叶绿素类光敏剂

3.1 mTHPC mTHPC 的医药产品名称为 Foscan[®],是一种经过临床批准的有效光敏剂^[8]。mTHPC 是一种基于二氢卟吩的第二代光敏剂,组织穿透能力强,具有很好的光动力治疗效果,临床

常应用于非转移性(T1N0)皮肤鳞状细胞癌^[9]、头颈肿瘤^[10]、基底细胞癌^[11]、前列腺癌^[12]、胰腺癌^[13]和胆管癌^[14]等。mTHPC在T₁N₀期皮肤鳞状细胞癌中取得了较好的疗效,患者静脉注射mTHPC后再进行光照即可完成PDT治疗。由于该疗法大大降低了复发率,对患者的容貌影响较小,且技术简单,广为患者接受。然而,mTHPC极低的水溶性、在亲水性介质中的聚集和有限的肿瘤特异性限制了其在临床上的应用。为了解决这些问题,研究者对mTHPC制剂封装形式与纳米技术的结合进行了大量研究,例如将mTHPC载入纳米材料,制成纳米颗粒^[15]、脂质体^[16]及高分子胶束^[17]等。

3.2 BPMppa BPMppa是叶绿素-a的衍生物,其摩尔消光系数达 1.8×10^5 ,最大吸收波长达680 nm,然而其水溶性差,易聚集^[18]。为了改善BPMppa的性质,研究者们通过 π - π 堆积作用将BPMppa负载到石墨烯上,得到了水溶性较好和吸收波长更大(683 nm)的G-BPMppa。G-BPMppa的¹O₂量子产率($\Phi\Delta=60.55\%$)与游离BPMppa($\Phi\Delta=29.2\%$)相比显著增加。G-BPMppa还可增强其自身在细胞内的摄取和较高的¹O₂产率,使其在光照后具有与PBMppa同等的效果,且暗毒性低。进一步对G-BPMppa PDT后的细胞形态变化进行观察,结果显示G-BPMppa可以有效诱导细胞损伤和促进细胞凋亡。此外,研究者通过特异性光化学方法发现,G-BPMppa介导的PDT过程的光化学机制是I型和II型光动力反应同时发生,其中II型反应可能在G-BPMppa诱导的PDT过程中发挥主要作用^[19]。

3.3 Chl-a Chl-a是一种两亲性卟啉,属于天然光敏剂,具有出色的光合作用能力,在660 nm处具有高消光系数和高单线态氧产率^[20]。Chl-a是一种成分恒定的纯化合物,具有三线态氧产率高、形成¹O₂的有效能量能够转移等优点^[21]。然而其在水中溶解度低、易聚集。为了改善其水溶性,Semeraro等^[22]将其加入到不同的改性环糊精中,形成稳定的水溶性超分子配合物;Rizzi等^[23]将其包埋在杂化纳米粒中以及将MCM-41家族高度有序的介孔二氧化硅纳米颗粒(宽100 nm、平均孔径约4 nm)用作Chl-a的载体^[24]。

3.4 PheoA PheoA是第二代光敏剂,属于阴离子卟啉衍生物,是植物细胞中Chl-a的分解产物。PheoA毒性低、单线态氧产率高,在660 nm处具有

最大吸收。在前列腺癌、口腔鳞状细胞癌、白血病、肝癌、黑色素瘤的PDT中表现出较大的潜力。在治疗前列腺癌时,PheoA通过阻碍ras家族蛋白的GDP-GTP交换来抑制前列腺癌细胞的生长。而在治疗口腔鳞状细胞癌时,PheoA则通过诱导ER应激来触发细胞凋亡。然而,由于PheoA水溶性差和肿瘤特异性靶向能力不足,在杀死肿瘤细胞的同时也会对正常组织细胞造成损伤而产生毒副作用。为了改善这一不足,许多研究者在PheoA的基础上进行了优化。Zhang等^[25]设计合成了一种智能可转化肽单体(GRGDLGRL-KLVFF-GGK-PheoA),可在疏水作用下自主组装形成NPs,通过GRGDLGRL肽特异性靶向肿瘤细胞表面的整合素 $\alpha v \beta 6$ 蛋白,并在KLVFF肽的作用下在肿瘤细胞表面转化为纳米纤维(nanofibril, NF)。NFs的形成提高了光敏剂的光热转换效率、ROS生成量和在肿瘤组织中的蓄积量,从而提高了光敏剂的生物利用度。Zhao等^[26]将PheoA与双氨基喹啉(bisaminoquinoline, BAQ)进行共轭连接得到共轭物PBC,PBC在中性条件下可以自主组装形成PBC NPs,延长了药物的体内循环时间,提高了药物治疗浓度。此外,PBC NPs会优先进入肿瘤组织的溶酶体,在溶酶体中形成NFs,破坏其功能结构,产生治疗活性。而在光照条件下,PBC NPs中的PheoA可产生大量ROS杀死肿瘤细胞,从而发挥PDT疗效,并且形成的NFs可使PheoA在肿瘤中处于较稳定的环境,能够较长期地在肿瘤部位积累,进而实现一次给药后的多次光照治疗。Lee等^[27]将化疗药物替拉扎明(tirapazamine, TPZ)和PheoA通过自主组装共同包载在明胶纳米粒(TPZ-Pba-NPs)中,光照时PheoA消耗氧气生成ROS,从而发挥PDT疗效;与此同时,氧气的缺乏使TPZ从NPs中释放出来,产生化疗疗效,与PDT发挥协同治疗作用。此外,向荷瘤小鼠尾静脉注射TPZ-Pba-NPs后,其血药浓度和肿瘤组织中的蓄积量成倍提高。Zhao等^[28]合成了近红外触发的上转换纳米颗粒(upconverting nanoparticle, UCNP),并在其表面用叶酸-聚乙二醇-聚天冬氨酸脲-二氢硫辛酸(FA-PEAH)聚合物链进行共轭修饰,最后将所得的共轭物与PheoA通过脲连接剂进行连接,得到FA-PEAH-UCNPs-PheoA。FA-PEAH-UCNPs-PheoA通过FA的修饰显著增加了PheoA在细胞内的摄取率,并且使PheoA PDT的激发波长扩展到近红外区域,有效提

高了 PheoA 的治疗效率。

3.5 Ppa Ppa 是由叶绿素-a 去甲氧羰基、植物醇和镁(Mg)反应生成的物质,是一种很有前途的光敏剂,具有良好的化学特性,可吸收波长 650 nm 以上的光,具有较高的单线态氧产率,且皮肤毒性低^[29]。在原位或非小细胞微浸润性支气管癌的治疗中有着良好的疗效^[30]。但 Ppa 的疏水性导致其在肿瘤部位的蓄积能力不足,严重限制了其在 PDT 中的应用。研究人员通过大量研究,开发出许多能够弥补这一不足的 Ppa 衍生物。Liu 等^[31]将 Ppa 与叶酸通过 PEG 连接在一起形成偶联物 Pyro-PEG1K-FA,表现出了出色的肿瘤富集性,并且能够以大大减少的剂量根除皮下肿瘤;Wang 等^[32]将 Ppa 与肿瘤归巢肽配体结合,优化了 Ppa 的物理性质,改善了 Ppa 的肿瘤富集性和肿瘤选择性;Zhang 等^[33]设计并制备了糖树胶和 Ppa 功能化的 HA(HA-Ppa-Dendron),使其具有更长的血液循环时间和更高的肿瘤蓄积率;Adriouach 等^[34]将一种具有自组装特性的新型聚乙二醇角鲨烯(SQ-PEG)衍生物与 Ppa 的超分子组装通过纳米沉淀得到纳米结构 SQ-PEG,使 Ppa 具有了 99.99% 的荧光自淬灭,在 $5.0 \text{ J} \cdot \text{cm}^{-2}$ 的弱光下显示出优异的光毒性作用。

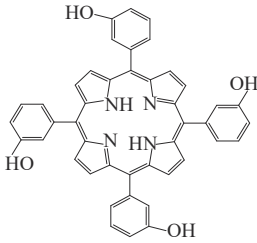
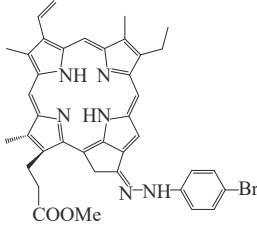
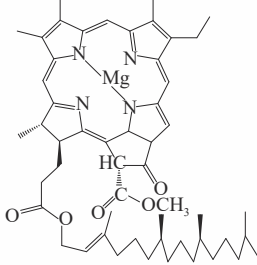
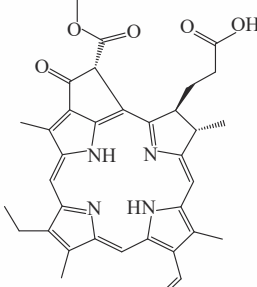
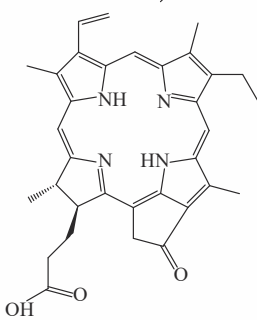
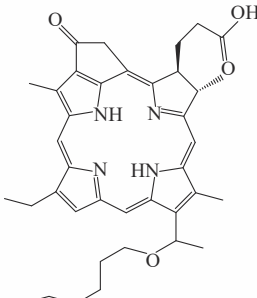
3.6 HPPH HPPH 的商标名为光氯,是一种具有广泛临床应用前景的分子,在体内外均有良好的治疗效果^[35]。HPPH 是一种基于二氢卟吩的分子,具有强疏水性(logP=5.6),属于第二代光敏剂,具有较高的肿瘤累积水平、良好的光物理特性和低皮肤光敏性,在 Barrett 食道癌、阻塞性食道癌、非小细胞肺癌、基底细胞癌、口腔癌及喉癌的治疗中展现出理想的效果^[36]。与早期 PDT 用于治疗喉癌的光敏剂卟吩姆钠(porphimer sodium, Photofrin®)和 Foscan®相比,HPPH 的皮肤光敏性持续时间更短。采用 Photofrin®和 Foscan®进行 PDT 后,患者需要避光 30~90 天,而 HPPH 治疗后只需避光几天,并且 HPPH 具有更加优良的光物理和药代动力学特性^[37]。然而,HPPH 的高疏水性也为其临床应用带来了巨大阻碍,为了解决这一问题,研究者进行了多方努力。Reichard 等^[38]将 HPPH 包载在由磷脂 DC₈PC 在聚乙二醇的存在下转变形成的囊泡(stable vesicle, LNP)中,得到了结构稳定、有效载荷能力高的聚乙二醇化脂质 LNP₁₀-HPPH 和 LNP₂₀-HPPH,促进了 HPPH 在肿瘤组织中的摄取。Zhang 等^[39]在 HPPH

的不同外围位置(17 或 20)与 Gd(Ⅲ)-氨基苄基-DTPA(Gd(Ⅱ)DTPA)或 Gd(Ⅲ)-氨基乙酰胺基-DOTA(Gd(Ⅱ)DOTA)进行偶联,并对相应的偶联物进行体外 PDT 疗效研究,结果发现将水溶性 Gd(Ⅲ)-氨基乙酰胺基-DOTA 连接在 HPPH 的 17 位获得的 HPPH-17-17Gd(Ⅲ)DOTA 在肿瘤的核磁共振成像和荧光成像中展现出了极大的潜能,其在肿瘤中的保存时间也显著延长。

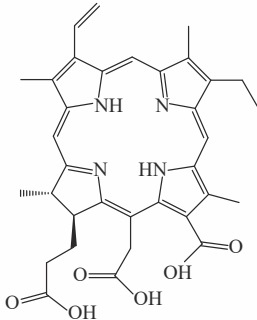
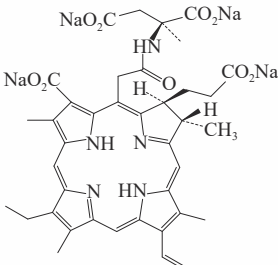
3.7 Ce6 Ce6 可以通过脱镁叶绿素合成得到,与脱镁叶绿素有着相似的生物活性,单线态氧产率高,属于第二代光敏剂,在近红外光下能够渗透深层组织并进行荧光成像,在 PDT 中有着广泛的临床实用性^[40],主要用于头颈肿瘤、早期肺癌及局部皮肤癌等的治疗。尽管 Ce6 是一种强光敏剂,但在肿瘤组织中特异性积累量低、水溶性差、在靶组织中的清除时间短等特点,也给其临床应用带来了诸多问题^[41]。为了解决这些问题,研究者在 Ce6 的基础上进行了多项改造。Nishie 等^[42]将 Ce6 和葡萄糖共轭偶联得到了共轭物 G-chlorin e6,进一步体外研究发现,与日本临床使用的第二代光敏剂他拉泊芬钠(talaporfin sodium, TS)相比,G-chlorin e6 在 PDT 中的抗肿瘤作用是 TS 的 9 000~34 000 倍,在细胞内的累积量是 TS 的 70~190 倍,并且在食管癌细胞中具有更高的特异性累积。除此之外,还有研究者将 Ce6 制成了脂质体^[43]、E6 糖缀合物^[44]、NPs^[45]、胶束^[46]等。

3.8 NPe6 NPe6 的商品名为 Laserphyrin,是一种来源于叶绿素的亲水氯剂,具有优异的体外和体内光敏性,属于第二代光敏剂。NPe6 的化学纯度高,在 664 nm 处具有很强的吸收能力。NPe6 在日本已被获批用于多种恶性肿瘤的临床治疗,如肺癌、脑肿瘤、食管癌和胆管癌等^[47]。NPe6 激光穿透组织的深度比 Photofrin®所用的 630 nm 激光更深,皮肤光毒性更低,且在体内可迅速降解,具有出色的抗肿瘤活性^[48],尤其对早期肺癌患者具有更加优异的抗肿瘤作用和更高的安全性。然而,NPe6 只能用于局部治疗,不适用于检测或治疗深层组织的肿瘤。为了优化其在 PDT 中的疗效,Ishizumi 等^[49]在 NPe6 四吡咯环的中心引入一个带配位键的金原子,得到了一种新型光敏剂 Au-NPe6,其中的金原子起着 X 射线拦截器的作用,可以检测到更深层的肿瘤组织。

表 1 八大叶绿素光敏剂汇总表
 Tab.1 Summary of eight chlorophyll photosensitizers

名称	结构	优缺点
四-间羟基苯基二氢卟吩(mTHPC)		优点:组织穿透能力强 缺点:易于聚集,其聚集形式的光活性较低,并可与血清蛋白牢固结合 临床应用: T_1N_0 期皮肤鳞状细胞癌、鼻咽癌、基底细胞癌、前列腺癌、胰腺癌和胆管癌等
对溴苯基-脲-甲基焦氧卟啉-a (BPMppa)		优点:摩尔消光系数高,有较大的吸收波长 缺点:水溶性差,易聚集 临床应用前景:用于深层肿瘤治疗
叶绿素-a(Chl-a)		优点:在 660 nm 处具有高消光系数,单线态氧产率高 缺点:水溶性差,易聚集
脱镁叶绿酸 a(Pheoa)		优点:毒性低,单线态氧产率高 缺点:水溶性差,肿瘤特异性靶向能力不足 临床应用前景:前列腺癌、口腔鳞状细胞癌、白血病、肝癌、黑色素瘤
焦脱镁叶绿素-a(Ppa)		优点:单线态氧产率高,皮肤毒性低 缺点:在肿瘤部位的累积能力不足 临床应用前景:原位或非小细胞微浸润性支气管癌
焦脱镁叶绿酸 a 己醚(HPPH)		优点:具有更高的肿瘤累积水平,更佳的光物理特性和温和的皮肤光敏性 缺点:水溶性差 临床应用前景:Barrett 食管癌、阻塞性食管癌、非小细胞肺癌、基底细胞癌、口腔癌和喉癌

续表1

名称	结构	优缺点
二氢卟吩 e6 (Ce6)		优点:单线态氧产率高。 缺点:缺乏肿瘤选择性,水溶性差,从靶组织清除时间短,组织穿透深度不足 临床应用前景:头颈肿瘤、早期肺癌及局部皮肤癌等
单-天冬酰胺基二氢卟吩-e6 (NPe6)		优点:组织穿透能力强,皮肤毒性低 缺点:只能用于局部治疗,不适用于检测或治疗组织深处的肿瘤 临床应用前景:胆管癌、骨肉瘤

4 展望

叶绿素类光敏剂具有优异的 PDT 光敏剂所必需的光物理特性和光化学特性,且由于特殊的分子结构,使研究者对其进行修饰时具有足够的灵活性,从而使其在 PDT 中得以进一步发展,但仍存在一些不足之处,例如溶解度低、穿透能力弱及靶向能力不足等,为其在 PDT 中的应用产生了巨大阻碍。针对这些问题,研究人员进行了大量研究并提出了相关策略。对于叶绿素类光敏剂溶解度低的问题,可以通过化学修饰(如连接助溶性基团)和剂型改造来进行改善;关于穿透能力弱的不足,可以通过化学修饰或与其他治疗方式结合(如 PDT 和声动力疗法联合治疗)进行改进;而对于靶向性不足,则可以通过采用肿瘤特异性靶向分子(如肿瘤特异性抗体和肿瘤靶向物质)对其进行修饰来改善等。

在未来的研究中,也许可以将叶绿素类光敏剂与人工智能相结合,如将光敏剂装载在可根据不同光敏剂发射不同波段光源的纳米机器人中,利用其智能导向作用将光敏剂输送至需要治疗的病灶部位,使光敏剂能够更加精准地靶向肿瘤部位。同时,外界可以通过纳米机器人携带的标记物实时观察药物的所在位置,当纳米机器人将光敏剂输送到治疗部位时,外界可人为控制纳米机器人发射特定波段光源,激发光敏剂,从而产生治疗作用。这不仅可以在很大程度上减轻药物的毒副作用,也避免

了治疗过程中将光纤作为光源探入治疗部位,增加了患者对治疗的顺应性,特别是深层组织肿瘤患者。

综上所述,叶绿素类光敏剂是一类具有较大潜力的光敏剂。相信随着科学技术的发展,叶绿素类光敏剂一定能够充分发挥其在光动力抗肿瘤治疗中的潜力。

参考文献

- [1] CHILAKAMARTHI U, GIRIBABU L. Photodynamic therapy: past, present and future [J]. *Chem Rec*, 2017, 17(8): 775-802. DOI: 10.1002/tcr.201600121.
- [2] NGUYEN V N, YAN Y X, ZHAO J Z, et al. Heavy-atom-free photosensitizers: from molecular design to applications in the photodynamic therapy of cancer [J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(1): 207-220. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00606.
- [3] YI C X, YU Z H, REN Q, et al. Nanoscale ZnO-based photosensitizers for photodynamic therapy [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 30: 101694. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101694.
- [4] JIN F G, WANG H W, LI Q, et al. Clinical application of photodynamic therapy for malignant airway tumors in China [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(1): 181-190. DOI: 10.1111/1759-7714.13223.
- [5] CHEN D, SONG M R, HUANG J L, et al. Photocyanine: a novel and effective phthalocyanine-based photosensitizer for cancer treatment [J]. *J Innov Opt Health Sci*, 2020, 13(3): 2030009. DOI: 10.1142/s1793545820300098.
- [6] SONG C F, XU W, WU H K, et al. Photodynamic therapy induces autophagy-mediated cell death in human colorectal cancer cells via activation of the ROS/JNK signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 938. DOI: 10.1038/s41419-020-03136-y.

- [7] ESCUDERO A, CARRILLO-CARRIÓN C, CASTILLEJOS M C, et al. Photodynamic therapy: photosensitizers and nanostructures [J]. *Mater Chem Front*, 2021, 5(10): 3788–3812. DOI: 10.1039/d0qm00922a.
- [8] SENGE M O, BRANDT J C. Temoporfin (foscan®), 5, 10, 15, 20-Tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin—A second-generation photosensitizer [J]. *Photochem Photobiol*, 2011, 87(6): 1240–1296. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2011.00986.x.
- [9] JERJES W, YOUSIF A A, HAMDOON Z, et al. Non-metastatic cutaneous squamous cell carcinoma treated with photodynamic therapy using intravenous mTHPC [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 28: 172–176. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.08.004.
- [10] LANGE C, BEDNARSKI P J. Evaluation for synergistic effects by combinations of photodynamic therapy (PDT) with temoporfin (mTHPC) and Pt (II) complexes carboplatin, cisplatin or oxaliplatin in a set of five human cancer cell lines [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3183. DOI: 10.3390/ijms19103183.
- [11] BAAS P, SAARNAK A E, OPPELAAR H, et al. Photodynamic therapy with meta-tetrahydroxyphenylchlorin for basal cell carcinoma: a phase I / II study [J]. *Br J Dermatol*, 2001, 145(1): 75–78. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04284.x.
- [12] MOORE C M, NATHAN T R, LEES W R, et al. Photodynamic therapy using meso Tetra hydroxy phenyl chlorin (mTHPC) in early prostate cancer [J]. *Lasers Surg Med*, 2006, 38(5): 356–363. DOI: 10.1002/lsm.20275.
- [13] BOWN S G, ROGOWSKA A Z, WHITELOW D E, et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas [J]. *Gut*, 2002, 50(4): 549–557. DOI: 10.1136/gut.50.4.549.
- [14] KNIEBÜHLER G, PONGRATZ T, BETZ C S, et al. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma using low dose mTHPC (Foscan®) [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2013, 10(3): 220–228. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.12.005.
- [15] BŒUF-MURAILLE G, RIGAUX G, CALLEWAERT M, et al. Evaluation of mTHPC-loaded PLGA nanoparticles for *in vitro* photodynamic therapy on C6 glioma cell line [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 25: 448–455. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.01.026.
- [16] ALI S, AMIN M U, ALI M Y, et al. Wavelength dependent photo-cytotoxicity to ovarian carcinoma cells using temoporfin loaded tetraether liposomes as efficient drug delivery system [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 150: 50–65. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.03.008.
- [17] LIU Y N, FENS M H A M, CAPOMACCIO R B, et al. Correlation between *in vitro* stability and pharmacokinetics of poly (ϵ -caprolactone)-based micelles loaded with a photosensitizer [J]. *J Control Release*, 2020, 328: 942–951. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.10.040.
- [18] 谭广慧. 叶绿素类光敏剂的制备及其光动力抗肿瘤生物活性研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨师范大学, 2019. 73–83.
- [19] ZHANG H Y, CHENG J J, LI W T, et al. Facile synthesis of a highly water-soluble graphene conjugated chlorophyll—a photosensitizer composite for improved photodynamic therapy *in vitro* [J]. *New J Chem*, 2017, 41(18): 10069–10082. DOI: 10.1039/c7nj01696d.
- [20] KRASNOVSKY A A, NEVEROV K V, SYU E, et al. Photo-physical studies of pheophorbide a and pheophytin a. Phorescence and photosensitized singlet oxygen luminescence [J]. *J Photochem Photobiol B*, 1990, 5(2): 245–254. DOI: 10.1016/1011-1344(90)80009-m.
- [21] ZENKEVICH E, SAGUN E, KNYUKSHTO V, et al. Photo-physical and photochemical properties of potential porphyrin and chlorin photosensitizers for PDT [J]. *J Photochem Photobiol B Biol*, 1996, 33(2): 171–180. DOI: 10.1016/1011-1344(95)07241-1.
- [22] SEMERARO P, CHIMIENTI G, ALTAMURA E, et al. Chlorophyll a in cyclodextrin supramolecular complexes as a natural photosensitizer for photodynamic therapy (PDT) applications [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 85: 47–56. DOI: 10.1016/j.msec.2017.12.012.
- [23] RIZZI V, VURRO D, PLACIDO T, et al. Gold-chlorophyll a-hybrid nanoparticles and chlorophyll a/cetyltrimethylammonium chloride self-assembled-suprastructures as novel carriers for chlorophyll a delivery in water medium: Photoactivity and photostability [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 161: 555–562. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.11.009.
- [24] RIZZI V, GUBITOSA J, FINI P, et al. A comprehensive investigation of amino grafted mesoporous silica nanoparticles supramolecular assemblies to host photoactive chlorophyll a in aqueous solution [J]. *J Photochem Photobiol A Chem*, 2019, 377: 149–158. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2019.03.041.
- [25] ZHANG Z Q, WANG K X, LIU M T, et al. Phototherapeutic effect of transformable peptides containing pheophorbide a on colorectal cancer [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 1608–1619. DOI: 10.1080/10717544.2022.2075987.
- [26] MA Z, LIN K, TANG M H, et al. A pH-driven small-molecule nanotransformer hijacks lysosomes and overcomes autophagy-induced resistance in cancer [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61(35): e202204567. DOI: 10.1002/anie.202204567.
- [27] LEE D, JANG S Y, KWON S, et al. Optimized combination of photodynamic therapy and chemotherapy using gelatin nanoparticles containing tirapazamine and pheophorbide A [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(9): 10812–10821. DOI: 10.1021/acsami.1c02316.
- [28] ZHAO L L, CHOI J, LU Y, et al. NIR photoregulated theranostic system based on hexagonal-phase upconverting nanoparticles for tumor-targeted photodynamic therapy and fluorescence imaging [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(12): 2332. DOI: 10.3390/nano10122332.
- [29] STAMATI I, KUIMOVA M K, LION M, et al. Novel photosensitisers derived from pyropheophorbide-a: uptake by cells and photodynamic efficiency *in vitro* [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2010, 9(7): 1033. DOI: 10.1039/c0pp00038h.
- [30] DHILLON S S, DEMMY T L, YENDAMURI S, et al. A phase I study of light dose for photodynamic therapy using 2-[1-hexyloxyethyl]-2 devinyl pyropheophorbide-a for the treatment of non-small cell carcinoma *in situ* or non-small cell microinvasive bronchogenic carcinoma: a dose ranging study [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(2): 234–241. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.10.020.
- [31] LIU Q, WANG J, LI S, et al. Folate-targeted polyethylene glycol-modified photosensitizers for photodynamic therapy [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(6): 2102–2111. DOI: 10.1016/j.xphs.2019.01.014.

- [32] WANG F, TAN S, HONG Z. cRGDFK (cRGD) conjugated pyropheophorbide-a (Pyro), a new tumour photodynamic agent, is highly accumulated and specific in tumour cell killing [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v16. DOI: 10.1093/annonc/mdz238.054.
- [33] ZHANG X Q, WU Y H, LI Z Q, et al. Glycodendron/pyropheophorbide-a (Ppa)-functionalized hyaluronic acid as a nanosystem for tumor photodynamic therapy [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 247: 116749. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116749.
- [34] ADRIOUACH S, VOROBIEV V, TREFALT G, et al. Squale-ene-PEG: pyropheophorbide-a nanoconstructs for tumor ther-anostics [J]. *Nanomedicine*, 2019, 15(1): 243–251. DOI: 10.1016/j.nano.2018.09.013.
- [35] BATTOGTOKH G, GOTOV O, SUBRAHMANYAM N, et al. GRP78-targeted HPMA copolymer-photosensitizer conjugate for hyperthermia-induced enhanced uptake and cytotoxicity in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Macromol Biosci*, 2019, 19(7): e1900032. DOI: 10.1002/mabi.201900032.
- [36] CHEN L, ZHANG X, CAO Q Q, et al. Development and appli-cation of a physiologically based pharmacokinetic model for HPPH in rats and extrapolate to humans [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 129: 68–78. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.12.014.
- [37] SHAFIRSTEIN G, RIGUAL N R, ARSHAD H, et al. Photody-namic therapy with 3-(1'-hexyloxyethyl) pyropheophorbide-a for early-stage cancer of the larynx: phase Ib study [J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): E377–E383. DOI: 10.1002/hed.24003.
- [38] VIARD M, REICHARD H, SHAPIRO B A, et al. Design and biological activity of novel stealth polymeric lipid nanoparti-cles for enhanced delivery of hydrophobic photodynamic thera-py drugs [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(7): 2295–2305. DOI: 10.1016/j.nano.2018.07.006.
- [39] ZHANG S Q, CHERUKU R R, DUKH M, et al. The structures of Gd(III) chelates conjugated at the periphery of 3-(1'-hexy-loxy)ethyl-3-devinylpyropheophorbide-a (HPPH) have a sig-nificant impact on the imaging and therapy of cancer [J]. *ChemMedChem*, 2020, 15(21): 2058–2070. DOI: 10.1002/cmdc.202000449.
- [40] DONG Y, LI G Z, WANG L, et al. Anti-tumor evaluation of a novel methoxyphenyl substituted chlorin photosensitizer for photodynamic therapy [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2020, 211: 112015. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112015.
- [41] JEONG Y I, CHA B, LEE H L, et al. Simple nanophotosensi-tizer fabrication using water-soluble chitosan for photodynamic therapy in gastrointestinal cancer cells [J]. *Int J Pharm*, 2017, 532(1): 194–203. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.128.
- [42] NISHIE H, KATAOKA H, YANO S, et al. Excellent antitumor effects for gastrointestinal cancers using photodynamic therapy with a novel glucose conjugated chlorin e6 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(4): 1204–1209. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.171.
- [43] SZURKO A, RAMS-BARON M, MONTFORTS F P, et al. Photodynamic performance of amphiphilic chlorin e6 deriva-tives with appropriate properties: a comparison between differ-ent-type liposomes as delivery systems [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 30: 101799. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101799.
- [44] KUZMINA N S, OTVAGIN V F, KRYLOVA L V, et al. Syn-thesis and antiproliferative activity of new chlorin e6 glycocon-jugates [J]. *Mendelev Commun*, 2020, 30(2): 159–161. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.03.009.
- [45] KIM Y J, LEE H I, KIM J K, et al. Peptide 18-4/chlorin e6-conjugated polyhedral oligomeric silsesquioxane nanoparticles for targeted photodynamic therapy of breast cancer [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 189: 110829. DOI: 10.1016/j.col-surf.2020.110829.
- [46] GJUROSKI I, GIROUSI E, MEYER C, et al. Evaluation of polyvinylpyrrolidone and block copolymer micelle encapsula-tion of serine chlorin e6 and chlorin e4 on their reactivity towards albumin and transferrin and their cell uptake [J]. *J Control Release*, 2019, 316: 150–167. DOI: 10.1016/j.jcon-rel.2019.10.010.
- [47] OSAKI T, KAWASE Y, ISEKI H, et al. Effects of photodynamic therapy with talaporfin sodium on squamous cell carcinoma and sarcoma cells [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 18: 213–220. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.02.007.
- [48] NAKAGAWA H, MATSUMIYA T, SAKAKI H, et al. Expres-sion of vascular endothelial growth factor by photodynamic therapy with mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) in oral squa-mous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2007, 43(6): 544–550. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.03.020.
- [49] ISHIZUMI T, AIZAWA K, TSUCHIDA T, et al. Spectrometric characteristics and tumor-affinity of a novel photosensitizer: mono-l-aspartyl aurochlorin e6 (Au-NPe6) [J]. *Photodiagno-sis Photodyn Ther*, 2004, 1(4): 295–301. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00002-5.

收稿日期: 2022-05-05 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 黄细香, 吕应年, 戚怡. 叶绿素类光敏剂在光动力抗肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤药 学, 2022, 12(5): 569–576. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.03.

Cite this article as: HUANG Xixiang, LÜ Yingnian, QI Yi. Research progress of chlorophyll photosensitizers in photodynamic antitumor [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(5): 569–576. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.03.