

声敏剂的构效关系研究进展^Δ

景姣姣^{1*},王 新¹,李倩玉¹,何玲玲²,刘 彬¹,牛华英^{1,3#}(1.辽宁大学药学院,沈阳 110036;2.沈阳化工大学应用化学学院,沈阳 110142;3.济南大成医药发展有限公司,济南 250100)

中图分类号 O621.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-4000-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.30

摘要 目的:为声敏剂的结构修饰及筛选声动力活性更好的声敏剂提供参考。方法:以“声动力疗法”“声敏剂”“构效关系”“Sonodynamic therapy”“Sonosensitizer”“Structure-activity relationship”等为关键词,组合查询1980年1月—2017年6月在中国知网、万方、维普、Web of Science、PubMed、ScienceDirect、SpringerLink、Wiley Online Library等数据库中的相关文献,对卟啉类衍生物、氧杂蒽类化合物、吩噻嗪类化合物、喹诺酮类药物等声敏剂的构效关系进行综述。结果与结论:共检索到相关文献409篇,其中有效文献38篇。目前研究较多的卟啉类声敏剂包括血卟啉、原卟啉IX、镓卟啉等。而后,经过对其逐步的结构修饰与改造,在保留了卟啉类化合物良好的肿瘤定位和滞留能力的基础上降低了其光毒性,如卟啉类衍生物DCPH-P-Na(I)和锰卟啉等,表明卟啉类衍生物的声动力活性可能取决于侧链结构而不是中心金属配位离子。在荧光素结构中的苯环上引入供电子的—CH₂NR₂基团可降低其声动力活性,而在荧光素结构的苯环上引入硝基、溴、碘等吸电子基团可增强其声动力活性。氧杂蒽类化合物两亲性的提高,可提高其在肿瘤组织中的富集特异性,从而增强其抗肿瘤效果。在吩噻嗪类化合物中,盐酸异丙嗪和盐酸二氧丙嗪的声动力活性强于亚甲蓝,说明在吩噻嗪的3位和7位引入胺基有利于增强其声动力活性。喹诺酮类药物中的盐酸洛美沙星、司帕沙星、水合加替沙星、盐酸环丙沙星和左氧氟沙星均具有声动力活性,在喹诺酮类药物洛美沙星结构上连接聚乙二醇会提高其肿瘤聚集能力。对现有光敏剂进行结构修饰与改造是今后设计与开发声敏剂的一条重要途径。

关键词 声敏剂;卟啉类衍生物;氧杂蒽类化合物;吩噻嗪类化合物;喹诺酮类药物;构效关系

声动力疗法(SDT)是在光动力疗法(PDT)治疗肿瘤的基础上发展起来的非入侵性肿瘤疗法^[1]。SDT利用一定强度和频率的超声波辐照肿瘤部位,结合声敏剂在肿瘤组织能特异富集的特性、超声自身的靶向性及极强的组织穿透性,对肿瘤组织产生不可逆的损伤,从而达到抗肿瘤效应。与传统手术疗法、化学疗法、放射疗法以及PDT比较,SDT有其独特优势,如非入侵性、能选择性定位于深层肿瘤、对正常组织无毒性或毒性较低等^[2]。SDT主要利用超声激活声敏剂,促使其发挥声动力活性以治疗疾病。因此,声敏剂在SDT中扮演着非常重要的角色。声敏剂的选择已成为SDT最为关键的问题。

目前研究者所发现的具有声动力活性的化合物种类繁多,结构差异较大,且研究者大多只是针对某一种化合物的声敏性进行体内外抗肿瘤活性研究,而对声敏剂进行对比研究和构效关系研究进行综合报道的却不多。笔者以“声动力疗法”“声敏剂”“构效关系”“Sonodynamic therapy”“Sonosensitizer”“Structure-activity relationship”等为关键词,组合查询1980年1月—2017年6

月在中国知网、万方、维普、Web of Science、PubMed、ScienceDirect、SpringerLink、Wiley Online Library等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献409篇,其中有效文献38篇。现对卟啉类衍生物、氧杂蒽类化合物、吩噻嗪类化合物、喹诺酮类药物等声敏剂的构效关系进行综述,以期对声敏剂的结构修饰及筛选声动力活性更好的声敏剂提供参考。

1 声敏剂的构效关系研究进展

1.1 卟啉类衍生物

血卟啉(Hp)是从血红蛋白中提取的一种光敏性物质,作为第一代光敏剂广泛应用于光动力癌症治疗中。卟啉类化合物对肿瘤组织的亲和力较高,能在肿瘤组织有效集聚并滞留,但其存在穿透性差、副作用较大的缺点。因此人们对其进行了结构改造。继Yumita N等^[3]新发现超声激活Hp可产生一定抗肿瘤活性之后,卟啉类衍生物作为声敏剂应用于SDT发展迅速,如对卟啉进行结构修饰得到的血卟啉单甲醚(HMME)、原卟啉IX(Pp IX)、镓卟啉(ATX-70)、卟啉-核酸等卟啉-生物分子体系、卟啉-抗癌药物分子体系等卟啉类衍生物^[3-4]。Tsuru H等^[5]研究锰卟啉(DEG)分子生物的体外和体内声动力抗肿瘤活性时发现,与ATX-70比较,DEG几乎没有光毒性,却有更优的抗肿瘤活性^[5-6]。由于DEG的中心配位离子是锰,ATX-70的中心配位离子是镓,而卟啉类衍生物DCPH-P-Na(I)对肿瘤细胞的声毒性较强、光毒性很

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.21402125);辽宁省教育厅科学研究基金资助项目(No. L2016008);辽宁大学“大学生创新创业训练计划”项目(No.X201410140122)

* 硕士研究生。研究方向:药物化学。电话:024-62202469。E-mail:1506222759@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:新药研究与开发。电话:0531-83130536。E-mail:niuhuaying@sohu.com

低,没有金属配位离子^[7-8]。Tsuru H等^[5]认为,卟啉类衍生物的声动力活性可能取决于侧链结构而不是中心金属配位离子,并提出了要进一步对卟啉类衍生物的构效关系进行深入研究的想法。

1.2 氧杂蒽类化合物

氧杂蒽类化合物是一类染料,包括曙红、荧光素(FS)和罗丹明。四碘荧光素(EB)是FS的碘化衍生物,是一种具有较低内在毒性的光敏剂。已有研究证实EB对培养的哺乳细胞表现出显著的光动力损害^[9]。Yumita N等^[10]研究发现,单独使用EB或FS时对S180细胞无损伤,即EB、FS本身无内在毒性;超声照射60 s后,160 μmol/L EB作用于S180细胞所导致的细胞损伤明显高于相同浓度的FS。同时发现,一氧化氮(NO)产量与超声照射时间成正比:超声强度为6.0 W/cm²时,160 μmol/L EB的NO产量高出同浓度FS至少2倍;而在未超声情况下,EB体系中未检测到有NO产生。之前有研究表明,FS不可以作为有效的光敏剂使用,但是EB作为FS碘化衍生物却是有效的光敏剂,尤其是EB结构中碘的重原子效应而导致单线态氧(¹O₂)的产生^[11]。由此笔者认为,EB对S180细胞的声动力损伤强于FS是由于其结构中碘的重原子效应,导致超声后大量活性氧(ROS)产生。Zou M等^[12]对比研究了FS、FS-DA{Bis [N, N-bis (carboxymethyl) aminomethyl] fluorescein}和FS-DA-Fe {Bis [N, N-bis (carboxymethyl) aminomethyl] fluorescein-Ferrous (III)}的声动力活性。结果发现,3个化合物产生ROS能力顺序为FS-DA-Fe>FS>FS-DA。FS-DA-Fe产生ROS的能力要远远强于FS和FS-DA,这是由于FS-DA-Fe在超声的作用下具有声动力效应,而且结构中的Fe³⁺配位金属离子具有声催化活性,从而增加了产生ROS的能力。同样,Wang Z等^[13]和Zou M等^[14]在茜素及其衍生物和甲酚红及其衍生物的声动力活性研究中也发现了类似的结果,即产生ROS能力顺序分别为茜素-DA-Fe>茜素>茜素-DA,甲酚红-DA-Fe>甲酚红>甲酚红-DA。He LL等^[15]在研究曙红B的声动力活性时发现,在FS的苯环上含有硝基和溴取代基团的曙红B的ROS产量要高于荧光素钠,但是ROS种类并没有改变。综合以上结果笔者认为,在FS结构中的苯环上引入供电子的-CH₂NR₂基团在一定程度上降低了ROS的产生,即降低了化合物的声动力活性;而在FS结构的苯环上引入硝基、溴、碘等吸电子基团,将有利于增强化合物的声动力活性。

早期研究发现,超声照射可显著增强玫瑰红(RB)的细胞毒性^[6]。RB作为有前景的声敏剂在近几年得到了广泛关注,但是其在肿瘤组织的低集聚能力限制了其临床应用。鉴于两亲性在药物的肿瘤集聚方面发挥着重要作用,所以研究者合成了RB的两亲性衍生物,这些两亲性衍生物在结肠癌小鼠的肿瘤组织中的分布有所

提高,并且发现一系列含羧基和烷基链的RB衍生物在肿瘤组织中可优先聚集^[16]。RBD3是RB的两亲性衍生物之一,S180细胞的体外试验显示,100 μmol/L的RBD3的声动力抗肿瘤活性比同浓度下的RB高出一个数量级。形态学观察表明,RBD3作用于S180细胞并且经超声处理后,出现显著的细胞聚集现象^[17]。RBD3的肿瘤富集特性的增强导致其与肿瘤细胞间亲和力增加,进而促进细胞溶解聚集。Sugita N等^[17]认为,正是由于这种亲和力使得RBD3的声敏性强于RB。RBD2也是RB的两亲性衍生物之一,当其共价结合于脂质微泡表面,这一微泡-RBD2结合物在超声照射下能显著产生大量¹O₂;超声联合此微泡-RBD2结合物,能显著地降低肿瘤的生长率^[18]。笔者认为,通过结构修饰提高声敏剂的两亲性,可提高声敏剂在肿瘤组织中的富集特异性,从而提高其抗肿瘤效果。

1.3 吩噻嗪类化合物

吩噻嗪类化合物为苯并噻嗪的衍生物,分子结构中均含有硫氮杂蒽母核。吩噻嗪类化合物亚甲蓝(MB)已作为光敏剂应用于PDT临床^[19],多种MB结构类似化合物也正在光动力活性实验研究^[20-22]。在此基础上,对吩噻嗪类化合物声动力活性的研究也有关于MB、甲苯胺蓝(TB)、盐酸异丙噻(PMT)和盐酸二氧丙噻(DPZ)的多篇相关报道^[23-25],预示吩噻嗪类化合物具有声动力活性,可能作为声敏剂应用于SDT中。笔者在总结吩噻嗪类药物PMT、DPZ和MB的声动力活性及作用机制时发现,超声激活MB产生ROS的量要远远高于PMT和DPZ,说明在吩噻嗪的3位和7位引入胺基将有利于提高其声动力活性。超声激活MB产生ROS的种类主要是¹O₂和羟自由基(·OH);超声激活PMT产生ROS的种类也主要是¹O₂和·OH,并且以¹O₂为主;超声激活DPZ产生ROS的种类除¹O₂和·OH外,还有其他种类ROS的存在^[27-30],说明取代基的不同对ROS产生的种类也有影响。

1.4 喹诺酮类药物

喹诺酮类药物是一类具有良好声动力活性的化合物^[31]。现已经证实洛美沙星、司帕沙星、加替沙星、环丙沙星和左氧氟沙星均具有声动力活性^[32-35]。Komori C等^[36]研究显示,聚乙二醇化洛美沙星介导的声动力活性取决于分子量的大小。低分子量(小于5 000)的聚乙二醇化洛美沙星会提高声动力导致的细胞损伤,而高分子量(大于20 000)的聚乙二醇化洛美沙星则会抑制声动力活性^[36]。声动力介导的细胞损伤与声空化作用有关^[37],而气穴现象的产生可能受聚乙二醇化洛美沙星的黏度影响。SDT中研究最多的声敏剂卟啉类化合物以其在肿瘤部位的准确集聚而被广泛关注^[7],对于其他声敏剂如RB,也是因为具有较高的肿瘤富集能力被认可^[16]。化合物结构上连接聚乙二醇被认为是提高肿瘤部位集聚的一种方法,尽管这种办法在声敏剂结构改造中只是应

用于富勒烯^[38]。Komori C等^[36]认为,聚乙二醇化洛美沙星因其较低毒性和在超声照射下显著的抗肿瘤疗效将可能作为有前景的声敏剂用于深部肿瘤的治疗。

2 结语

与PDT比较,SDT对于深部肿瘤治疗具有其独特优势,并且对正常组织无毒或毒性较低及对肿瘤组织有一定选择性。开发新型声敏剂是将SDT应用于临床的关键之处。由于SDT是在PDT的基础上建立和发展起来的一种新方法,因此SDT研究中所用的声敏剂绝大部分来源于光敏剂。如目前研究较多的卟啉类声敏剂包括Hp、PpIX、ATX-70、亲水性的二氯卟吩衍生物(如ATX-S10)和光卟啉等^[6-7]。而后,经过对其逐步的结构修饰与改造,在保留了卟啉类化合物良好的肿瘤定位和滞留能力的基础上降低了其光毒性,如DCPH-P-Na(I)和DEG等。

结合近年来研究结果可知,卟啉类衍生物的声动力活性可能取决于侧链结构而不是中心金属配位离子。在氧杂蒽类化合物的苯环上引入吸电子基团,将有利于增强化合物的声动力活性,而在苯环上引入供电子基团会降低化合物的声动力活性。在吩噻嗪类化合物的3位和7位引入胺基将有利于提高其声动力活性。氧杂蒽类化合物两亲性的提高可增加其在肿瘤细胞中的特异性富集,从而提高其抗肿瘤效果。洛美沙星结构上连接聚乙二醇会提高其肿瘤聚集能力,从而增强声动力抗肿瘤活性。

尽管关于SDT及声敏剂的研究在过去十多年里取得一定成果,但是已发现的声敏剂仍存在诸多局限,如潜在的皮肤敏感性与光毒性,不易溶于水而很快地从体内清除,生物分布随意导致其难以准确到达目标肿瘤,使得肿瘤部位的药物浓度不足而影响治疗效果。对现有光敏剂进行结构修饰与改造是今后设计与开发声敏剂的一条重要途径。

参考文献

[1] Yumita N, Nishigaki R, Umemura K, *et al.* Hematoporphyrin as a sensitizer of cell-damaging effect of ultrasound[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1989, 80(3):219-222.

[2] Umemura SI, Yumita N, Nishigaki R, *et al.* Mechanism of cell damage by ultrasound in combination with hematoporphyrin[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1990, 81(9):962-966.

[3] Chen H, Zhou X, Gao Y, *et al.* Recent progress in development of new sonosensitizers for sonodynamic cancer therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(4):502-509.

[4] 武晓博,谭青龙,朱英,等.卟啉类抗肿瘤药物的研究现状及作用机制[J].*中国药房*,2013,24(17):1609-1611.

[5] Tsuru H, Shibaguchi H, Kuroki M, *et al.* Tumor growth inhibition by sonodynamic therapy using a novel sonosensitizer[J]. *Free Radical Bio Med*, 2012, 53(3):464-472.

[6] Rosenthal I, Sostaric JZ, Riesz P. Sonodynamic therapy: a

review of the synergistic effects of drugs and ultrasound [J]. *Ultrason Sonochem*, 2004, 11(6):349-363.

[7] Kuroki M, Hachimine K, Abe H, *et al.* Sonodynamic therapy of cancer using novel sonosensitizers[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(6A):3673-3678.

[8] Hachimine K, Shibaguchi H, Kuroki M, *et al.* Sonodynamic therapy of cancer using a novel porphyrin derivative, DCPH-P-Na(I), which is devoid of photosensitivity[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(6):916-920.

[9] Tanielian C. Photooxygénations sensibilisées par les colorants[J]. *Biochimie*, 1986, 68(6):797-806.

[10] Yumita N, Kawabata K, Sasaki K, *et al.* Sonodynamic effect of erythrosin B on sarcoma 180 cells in vitro[J]. *Ultrason Sonochem*, 2002, 9(5):259-265.

[11] Gandin E, Lion Y, Vorst AVD. Quantum yield of singlet oxygen production by xanthene derivatives[J]. *Photochem Photobiol*, 1983, 37(3):271-278.

[12] Zou M, Zhang L, Wang J, *et al.* Investigation on interaction and sonodynamic damage of fluorescein derivants to bovine serum albumin (BSA) under ultrasonic irradiation [J]. *Spectrochim Acta A*, 2013, 110(6):364-376.

[13] Wang Z, Gao J, Wang J, *et al.* Spectroscopic study on the sonodynamic and sonocatalytic damage of anthraquinone derivants to bovine serum albumin under ultrasonic irradiation[J]. *J Lumin*, 2012, 132(3):818-825.

[14] Zou M, Li Y, Wang J, *et al.* Sonodynamic and sonocatalytic damage of BSA molecules by Cresol Red, Cresol Red-DA and Cresol Red-DA-Fe under ultrasonic irradiation[J]. *Ultrason Sonochem*, 2013, 20(2):685-695.

[15] He LL, Wu XX, Wang YX, *et al.* Spectroscopic investigation on the sonodynamic damage to protein in the presence of eosine B[J]. *Ultrason Sonochem*, 2015, doi: 10.1016/j.ultrsonch.2015.02.002.

[16] Sugita N, Kawabata K, Sasaki K, *et al.* Synthesis of amphiphilic derivatives of rose bengal and their tumor accumulation[J]. *Bioconjugate Chem*, 2007, 18(3):866-873.

[17] Sugita N, Iwase Y, Yumita N, *et al.* Sonodynamically induced cell damage using rose bengal derivative[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(9):3361-3366.

[18] Nomikou N, Fowley C, Byrne NM, *et al.* Microbubble-sonosensitiser conjugates as therapeutics in sonodynamic therapy[J]. *Chem Commun*, 2012, 48(67):8332-8334.

[19] Tardivo JP, Giglio AD, Oliveira CSD, *et al.* Methylene blue in photodynamic therapy: from basic mechanisms to clinical applications[J]. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2005, 2(3):175-191.

[20] Gorman SA, Bell AL, Griffiths J, *et al.* The synthesis and properties of unsymmetrical 3, 7-diaminophenothiazin-5-ium iodide salts: potential photosensitisers for photodynamic therapy[J]. *Dyes Pigments*, 2006, 71(2):153-160.

[21] Mellish KJ, Cox RD, Vernon DI, *et al.* In vitro photody-

中药的抗焦虑作用机制研究进展[△]

付治凤*, 王博龙, 李 伟, 陈春林[#](宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-4003-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.31

摘要 为中药治疗焦虑症的开发和应用提供参考。方法:以“中药”“抗焦虑”“作用机制”“Traditional Chinese medicine”“Anti-anxiety”“Therapeutic mechanism”等为关键词,组合查询1985年1月—2017年3月在中国知网、万方、维普、PubMed等数据库中的相关文献,对中药抗焦虑作用机制研究成果进行综述。结果与结论:共检索到相关文献386篇,其中有效文献47篇。中药通过降低单胺类神经递质水平、调节 γ -氨基丁酸及其受体的功能、抑制兴奋性谷氨酸毒性、抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进、调节免疫功能、调节一氧化氮和一氧化氮合酶水平、调节脑源性神经营养因子功能、降低神经肽Y水平等机制来发挥抗焦虑症作用。目前对中药抗焦虑作用机制的研究还不够完善,表现在中药作用机制复杂多样,尚无统一定论;研究深度不够,仅停留在某种递质、免疫因子和神经肽等的表达量上,而没有进一步阐述这种量变与其相关受体、亚型或者基因等的关联性;没有动物实验和临床试验相结合的研究,今后可从这些方面进行深入研究。

关键词 中药;焦虑症;作用机制

- namic activity of a series of methylene blue analogues[J]. *Photochem Photobiol*, 2002, 75(4): 392-397.
- [22] Wainwright M, Meegan K, Loughran C, et al. Phenothiazinium photosensitisers, part VI: photobactericidal asymmetric derivatives[J]. *Dyes Pigments*, 2009, 82(3): 387-391.
- [23] 王君, 张媛媛, 张蕾, 等. 超声波照射激活亚甲基蓝(MB)声动力损伤牛血清白蛋白(BSA)[J]. *应用化学*, 2008, 25(12): 1399-1403.
- [24] Komori C, Okada K, Kawamura K, et al. The sonodynamic antitumor effect of methylene blue on sarcoma 180 cells in vitro[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(6): 2411-2416.
- [25] Xiang J, Xia X, Jiang Y, et al. Apoptosis of ovarian cancer cells induced by methylene blue-mediated sonodynamic action[J]. *Ultrasonics*, 2011, 51(3): 390-395.
- [26] Wang J, Guo Y, Liu B, et al. Spectroscopic analyses on interaction of bovine serum albumin (BSA) with toluidine blue (TB) and its sonodynamic damage under ultrasonic irradiation[J]. *J Lumin*, 2011, 131(2): 231-237.
- [27] He LL, Wang X, Liu B, et al. Study on the sonodynamic activity and mechanism of promethazine hydrochloride by multi-spectroscopic techniques[J]. *Spectrochim Acta A*, 2011, 81(1): 698-705.
- [28] He LL, Wang X, Liu B, et al. Spectroscopic investigation on the synergistic effects of ultrasound and dioxopromethazine hydrochloride on protein[J]. *J Fluoresc*, 2011, 21(5): 1847-1856.
- [29] He LL, Wang X, Wu XX, et al. Protein damage and reactive oxygen species generation induced by the synergistic effects of ultrasound and methylene blue[J]. *Spectrochim Acta A*, 2015, doi: 10.1016/j.saa.2014.06.121.
- [30] 何玲玲. 吩噻嗪类药物与蛋白质相互作用及其声动力活性的光谱法研究[D]. 沈阳: 东北大学, 2012.
- [31] 刘彬, 孔玉梅, 王新, 等. 声动力疗法和声敏剂研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(4): 304-306.
- [32] Huang D, Okada K, Komori C, et al. Enhanced antitumor activity of ultrasonic irradiation in the presence of new quinolone antibiotics in vitro[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(10): 845-849.
- [33] Liu B, Wang J, Wang X, et al. Spectrometric studies on the sonodynamic damage of protein in the presence of levofloxacin[J]. *J Fluoresc*, 2010, 20(5): 985-992.
- [34] Liu B, Wang DJ, Wang X, et al. Spectroscopic investigation on protein damage by ciprofloxacin under ultrasonic irradiation[J]. *Spectrochim Acta A*, 2011, 78(2): 712-717.
- [35] Liu B, Wang DJ, Liu BM, et al. The influence of ultrasound on the fluoroquinolones antibacterial activity[J]. *Ultrason Sonochem*, 2011, 18(5): 1052-1056.
- [36] Komori C, Okada K, Kawamura K, et al. Sonodynamic effects of lomefloxacin derivatives conjugated with methoxy polyethylene glycol on sarcoma 180 cells[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(1): 243-248.
- [37] Suslick KS. Sonochemistry[J]. *Science*, 1990, 247(4949): 1439-1445.
- [38] Tabata Y, Murakami Y, Ikada Y. Photodynamic effect of polyethylene glycol-modified fullerene on tumor[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88(11): 1108-1116.

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81560584)

* 硕士研究生。研究方向: 神经药理学。电话: 0795-3201098。

E-mail: 17879518661@163.com

[#] 通信作者: 讲师, 博士。研究方向: 神经药理学。电话: 0795-3201098。E-mail: chen Chunlinyexy@163.com

(收稿日期: 2016-11-18 修回日期: 2017-08-15)

(编辑: 余庆华)