

[研究快报]

Corrole 光敏剂在光动力治疗中的重原子效应

刘海洋^{1,2}, 郭平叶¹, 江柏荣², 应晓³,
廖世军¹, 麦乃歧⁴, 张启光²

(1. 华南理工大学化学系, 广州 510641; 2. 香港科技大学化学系, 香港;
3. 华南理工大学应用物理系, 广州 510641; 4. 香港浸会大学生物系, 香港)

关键词 Corrole; 光敏剂; 鼻咽癌; 光动力治疗; 重原子效应

中图分类号 O644.12 文献标识码 A 文章编号 0251-0790(2006)07-1363-03

光动力治疗 (Photodynamic Therapy, PDT) 是通过光辐照破坏吸收光敏剂后的肿瘤组织治疗癌症的一种光学疗法. 在 PDT 过程中 (图 1), 光敏剂利用光能将三线态的氧 ($^3\text{O}_2$) 转变成单线态的氧 ($^1\text{O}_2$), 使细胞发生氧化损伤, 最后导致癌细胞的凋亡 (Apoptosis) 或坏死 (Necrosis)^[1]. Photofrin 是最早获得美国医管局批准应用于临床的 PDT 药物^[2], 它是由血卟啉经过酸化处理后得到的一个混合物.

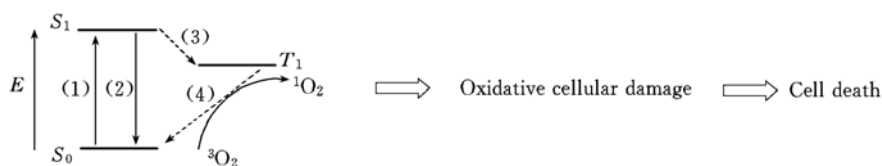


Fig. 1 Simplified diagram for the PDT process

(1) Absorption; (2) fluorescence; (3) intersystem crossing; (4) energy transfer.

近 20 年来, 多吡咯大环化合物如卟啉和酞菁等一直是第二代 PDT 药物研发的重点^[2,3]. Corrole 是一类由 4 个吡咯通过 3 个亚甲基相连形成的具有 18- π 电子共轭结构的大环化合物, 结构上与卟啉很相似 (图 2).

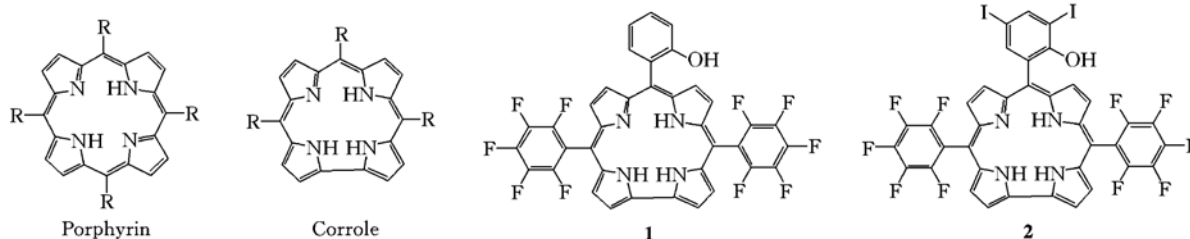


Fig. 2 Molecular structures of porphyrin, corrole and its derivatives 1 and 2

由于近年来在合成方面的一些突破性进展^[4], Corrole 大环很快成了卟啉化学的研究热点^[5]. 虽然已有文献提及 Corrole 在 PDT 方面具有潜在应用前景^[6], 并且已发现 Corrole 可以抑制癌细胞的生长和转移^[7], 但对 Corrole 的 PDT 研究仍然有待开展.

最近, 我们合成了一系列 Corrole 衍生物, 经过鼻咽癌 (Nasopharyngeal carcinoma, NPC) 细胞的体外 PDT 试验后, 筛选出了一个具有优良 PDT 活性的 Corrole 光敏剂 **1** (图 2)^[8]. 本文报道该类 Corrole 光敏剂在 PDT 中的重原子效应.

收稿日期: 2006-02-13.

基金项目: 国家自然科学基金 (批准号: 20476034)、香港研究资助局项目 (批准号: CA03/04SC01, HKBU2052/02M) 和教育部留学回国人员科研启动基金 (批准号: 2004527) 资助.

联系人简介: 刘海洋 (1965 年出生), 男, 博士, 副教授, 主要从事大环化合物与化学生物学研究. E-mail: chhyliu@scut.edu.cn;

张启光 (1947 年出生), 男, 博士, 教授, 主要从事有机与生物无机化学研究. E-mail: chang@ust.hk

1 实验部分

1.1 试剂 Corrole 衍生物 **1** 和 **2** 按文献[4]的方法利用 5-(五氟苯基)-二吡咯烷烃与相应的羟基苯甲醛在酸性条件下缩合,再经由 DDQ 氧化得到,产率均在 8% 左右。

1.2 PDT 实验 Corrole 光敏剂对 NPC (HONE-1) 的体外光细胞毒性 (Photocytotoxicity) 和暗细胞毒性 (Dark cytotoxicity) 采用 MTT 法进行分析^[9]。

2 结果与讨论

华南地区是 NPC 疾病的高发区,故我们选用了人类 NPC (HONE-1) 细胞株作为 Corrole 光敏剂的 PDT 研究对象。Corrole 衍生物 **1** 和 **2** 是非水溶性的,使用时须先配制其 DMSO 溶液,再依浓度要求用微量注射器吸取相应量的药液转移到 NPC 细胞培养皿中 (1×10^4 cells/well)。当 Corrole 光敏剂 **1** 和 **2** 的浓度达到 $2 \mu\text{mol/L}$ 时,它们对 NPC 的暗细胞毒性均小于 15%,即对 NPC 没有显著的暗细胞毒性。

图 3 是 Corrole 光敏剂 **1** 和 **2** 对 NPC 的光细胞毒性随光敏剂浓度的变化情况。实验中使用的光源是 300 W 的卤光灯,并经过隔热和允许波长大于 515 nm 的光通过的滤光片进行过滤。光细胞毒性在细胞用 PDT 处理后 24 h 进行测定。实验结果显示,当 Corrole 光敏剂 **1** 的浓度为 $0.5 \mu\text{mol/L}$ 时,其光细胞毒性已经达到约 90%。说明 Corrole 衍生物 **1** 对 NPC 具有良好的 PDT 活性。共聚焦荧光显微镜方法分析结果显示,Corrole 光敏剂 **1** 被 NPC 细胞吸收后主要分布在线粒体上,利用该光敏剂进行 PDT 后 NPC 细胞是通过凋亡的途径被破坏的^[8]。

在 PDT 过程中单线激发态的光敏剂要经由系统间交互作用 (Intersystem Crossing, ISC) 转变成三线激发态后才能将能量传递给氧分子 (图 1)。而分子从单线到三线激发态之间的电子跃迁是自旋禁阻的。分子不同自旋多重态之间的跃迁效率可以通过旋-轨偶合作用来提高^[10]。要增强旋-轨偶合可以给分子连接上一个重原子 (内重原子效应)^[11],或者将分子置于含重原子的环境中 (外重原子效应)^[12,13]。Gorman 等^[14]证明利用重原子效应可以使氮桥联二吡咯光敏剂的 PDT 效率提高 1 000 倍。

为了探索重原子效应对 Corrole 光敏剂 PDT 效果的影响,我们合成了光敏剂 **2** (图 2)。分子 **2** 除周边带羟基的苯环上取代了两个碘重原子外,其分子结构与光敏剂 **1** 完全相同。光敏剂 **1** 和 **2** 在二氯甲烷中的紫外-可见光谱吸收峰位置和摩尔消光系数均很接近,薄层色谱也显示两者的极性也非常接近。

NPC 细胞对它们的吸收程度应该是相近的。然而,光敏剂 **2** 对 NPC 细胞的 PDT 活性急剧下降,在 $2 \mu\text{mol/L}$ 浓度范围内几乎没有明显的 PDT 活性 (图 3)。这可能是由于光敏剂 **2** 在 PDT 中产生单线态氧的能力因碘的重原子效应下降所致。

荧光光谱显示,光敏剂 **1** 在 650 nm 处有很强的荧光峰 (图 4),而光敏剂 **2** 的荧光量子产率则大幅度减弱。可见,虽然光敏剂 **2** 的 $S_1 - T_1$ ISC 增强了,但从 PDT 结果看其单线态氧的量子产率反而下降了。卟啉类 PDT 光敏剂吡咯环的氮原子被硒取代后也观察到类似现象^[15]。这可能是由于重原子效应缩短了光敏剂三线激发态的寿命所引起的^[12]。已报道的研究结果表明,多卤代卟啉光敏剂卤素取代的位置和数量可以影响其在有机溶剂中单线态氧的量子产率^[16]。

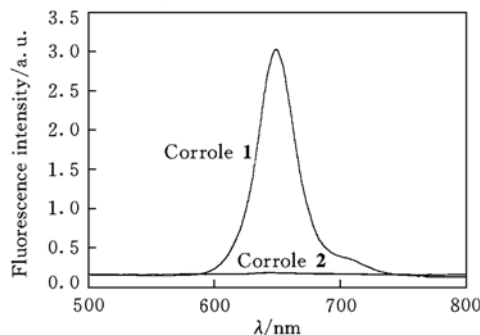


Fig. 4 Fluorescence spectra of corrole photosensitizer **1** and **2**

$\lambda_{\text{ex}} = 410 \text{ nm}$, in CH_2Cl_2 , $[\text{Corrole}] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$.

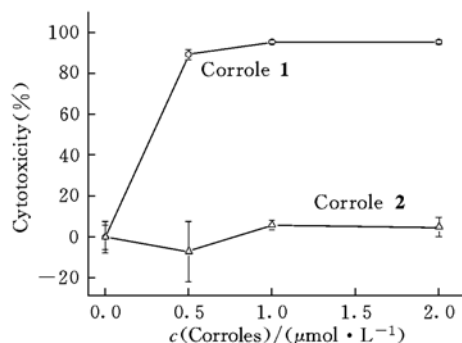


Fig. 3 Photocytotoxicity of corroles

Data are expressed as mean \pm SD ($n=3$);

light dose: 40 J/cm^2 .

在光敏剂 **1** 的基础上,目前我们正在合成各种不同结构的单卤代和多卤代 Corrole 光敏剂,系统地研究重原子效应对这类光敏剂 PDT 活性及其物

理化学特性的影响.

参 考 文 献

- [1] Oleinick N. L. , Morris R. L. , Belichenko I. . Photochem. Photobiol. Sci. [J], 2002, **1**(1): 1—21
- [2] MacDonald I. J. , Dougherty T. J. . J. Porphyr. Phthalocyanines[J], 2001, **5**(2): 105—129
- [3] Wang Y. , He Q. Y. , Sun R. W. Y. *et al.* . Cancer Res. [J], 2005, **65**(24): 11553—11564
- [4] Gryko D. T. , Koszarna B. . Org. Biomol. Chem. [J], 2003, **1**(2): 350—357
- [5] Liu H. Y. , Lai T. S. , Yeung L. L. *et al.* . Org. Lett. [J], 2003, **5**(5): 617—620
- [6] Ventura B. , Degli Esposti A. , Koszarna B. *et al.* . New J. Chem. [J], 2005, **29**(12): 1559—1566
- [7] Aviezer D. , Cotton S. , David M. *et al.* . Cancer Res. [J], 2000, **60**(11): 2973—2980
- [8] CHANG Chi-Kwong(张启光), KONG Pak-Wing(江柏荣), LIU Hai-Yang(刘海洋) *et al.* . Proc. SPIE(国际光学工程学会进展) [C], SPIE: Bellingham WA USA, 2006, **6139**: 268
- [9] Mak N. K. , Li K. M. , Leung W. N. *et al.* . Biochem. Pharmacol. [J], 2004, **68**: 2387—2396
- [10] Lower S. K. , El-Sayed M. A. . Chem. Rev. [J], 1966, **66**: 199—241
- [11] Yuster P. , Weisman S. I. . J. Chem. Phys. [J], 1949, **17**: 1182—1188
- [12] Koziar J. C. , Cowan D. O. . Acc. Chem. Res. [J], 1978, **11**: 334—341
- [13] WU Ya-Lan(吴娅兰), LI Long-Di(李隆弟), LIU Jia-Ming(刘佳铭) *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J], 2005, **26**(1): 49—51
- [14] Gorman A. , Killoran J. , O'Shea C. *et al.* . J. Am. Chem. Soc. [J], 2004, **126**: 10619—10631
- [15] You Y. J. , Gibson S. L. , Hilf R. *et al.* . J. Med. Chem. [J], 2003, **46**: 3734—3747
- [16] Azenha E. G. , Serra A. C. , Pineiro M. *et al.* . Chem. Phys. [J], 2002, **280**: 177—190

Heavy-atom Effect of Corrole Photosensitizer for Photodynamic Therapy

LIU Hai-Yang^{1,2*}, GUO Ping-Ye¹, KONG Pak-Wing², YING Xiao³,
LIAO Shi-Jun¹, MAK Nai-Ki⁴, CHANG Chi-Kwong^{2*}

- (1. Department of Chemistry, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China;
2. Department of Chemistry, Hong Kong University of Science & Technology, Hong Kong, China;
3. Department of Applied Physics, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China;
4. Department of Biology, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, China)

Abstract 10-(2-Hydroxyphenyl)-5,15-bis(pentafluorophenyl) corrole(**1**) was found to have a remarkable photocytotoxicity on nasopharyngeal carcinoma(NPC) cell line(Chang C. K. *et al.* , Proc SPIE, 2006, Vol. 6139, p268). To explore the heavy-atom effect on corrole photosensitizer, an exact analogue of corrole **1** with the modification of two heavy iodine atoms on its 10-phenyl group, 10-(2-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-5,15-bis(pentafluorophenyl) corrole(**2**), were synthesized. Surprisingly, the photocytotoxicity of corrole **2** on NPC cell dropped sharply as compared to corrole **1**. It exhibited no significant PDT cytotoxicity even if its concentration reached 2 $\mu\text{mol/L}$. This may be caused by the lowering of its singlet oxygen quantum yield in PDT, although the intersystem crossing of corrole **2** could be enhanced by iodine heavy-atom effect as indicated by the strong decrease of its fluorescence emission.

Keywords Corrole; Photosensitizer; Nasopharyngeal carcinoma; Photodynamic therapy; Heavy-atom effect
(Ed. : S, I)