



双模抗肿瘤光敏剂二氢卟吩 e_6 -偕氟尿嘧啶的合成和生物活性

沈洁, 黄飞, 张星杰, 姚建忠

Synthesis and biological activities of chlorin e_6 -based conjugate of fluorouracil as dual-mode antitumor photosensitizer

SHEN Jie, HUANG Fei, ZHANG Xingjie, YAO Jianzhong

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202306030>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

二氢卟吩 p_6 醚类光敏剂的合成及光动力抗癌活性研究

Design, synthesis and antitumor activities of chlorin p_6 ether derivatives as photosensitizer for photodynamic therapy

药学实践与服务. 2020, 38(1): 52-56 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201907017

二氢卟吩 p_6 -13,15-环酰亚胺类光敏剂的设计合成

Design and synthesis of photosensitizer,13,15-cycloimides chlorin p_6

药学实践与服务. 2017, 35(1): 26-30,35 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.007

正极性驻极体5-氟尿嘧啶贴剂对兔耳瘢痕组织中 I、III 型胶原和 TGF- β 表达的影响

The effects of positive electret 5-FU patch on the expression of type I, III collagens and TGF- β in rabbit ear scar tissue

药学实践与服务. 2019, 37(2): 115-120,145 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.004

抗肿瘤药物纳米粒载体的制备材料、包载药物及修饰方法

Preparation materials, drug loading and modification of nanoparticles as anticancer drug carrier

药学实践与服务. 2018, 36(4): 307-312,350 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.005

靶向肿瘤微环境的紫杉醇前药研究进展

Research progress on tumor-targeting paclitaxel prodrugs

药学实践与服务. 2018, 36(1): 1-8 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.001

UHPLC-MS/MS测定人血浆中尿嘧啶与二氢尿嘧啶的浓度

UHPLC-MS/MS determination of uracil and dihydrouracil in human plasma

药学实践与服务. 2021, 39(4): 348-351, 365 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202102011



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

双模抗肿瘤光敏剂二氢卟吩 e₆-偕氟尿嘧啶的合成和生物活性

沈洁¹, 黄飞², 张星杰², 姚建忠² (1. 江苏省昆山市第一人民医院, 江苏 昆山 215300; 2. 海军军医大学药理学系, 上海 200433)

[摘要] 目的 文献报道氟尿嘧啶(5-Fu)与光敏剂联用具有协同抗肿瘤作用, 笔者设计合成二氢卟吩 e₆(化合物 3)与 5-Fu 经酰肼键偶联的 pH 响应性、光化疗双模抗肿瘤光敏剂(化合物 1), 研究其初步体外光动力抗癌活性及作用机制。方法 首先, 5-Fu 与五硫化二磷于吡啶中回流反应形成 4-硫代-5-氟尿嘧啶, 再和水合肼于甲醇中反应制得 5-氟尿嘧啶-4-肼(化合物 2); 然后, 将脱镁叶绿素 a(化合物 4) 酸碱降解产物 3 经 EDC·HCl 催化缩合形成二氢卟吩 e₆-13¹, 15²-酸酐中间体后, 直接与 2 发生选择性酰化反应, 制得目标化合物 1, 并考察其体外 pH 响应性 5-Fu 释放及对黑素瘤 B16-F10 和肝癌 HepG2 细胞的光动力抗癌活性和作用机制。结果 化合物 1 在微酸(pH 5.0)环境中能有效释放 5-Fu, 24 h 累积释放率可达 60.3%; 其在光照下对黑素瘤 B16-F10 和肝癌 HepG2 细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 0.73 μmol/L 和 0.90 μmol/L, 均显著优于先导物 3 和上市药物他拉泊芬(talaporfin), 且能显著提升肿瘤细胞内活性氧(ROS)水平和诱导肿瘤细胞凋亡, 并阻滞肿瘤细胞周期于 S 期。其结构经紫外、电喷雾质谱、氢谱和元素分析确证。结论 新型双模抗肿瘤光敏剂化合物 1 具有光动力抗癌活性强、治疗指数(暗毒/光毒比)高, 且可在微酸(pH 5.0)环境响应性释放 5-Fu 等优点, 从而实现“单分子”光化疗双重抗肿瘤作用, 值得进一步开发研究。

[关键词] 合成; 光动力治疗; 光敏剂; 二氢卟吩 e₆; 5-氟尿嘧啶; 抗肿瘤

[文章编号] 2097-2024(2024)01-0018-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202306030

Synthesis and biological activities of chlorin e₆-based conjugate of fluorouracil as dual-mode antitumor photosensitizer

SHEN Jie¹, HUANG Fei², ZHANG Xingjie², YAO Jianzhong² (1. The First People's Hospital of Kunshan, Kunshan 215300, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To design and synthesize the conjugate (compound 1) of chlorin e₆ (compound 3) with fluorouracil (5-Fu) as novel pH-responsive dual-mode antitumor photosensitizer by acyl hydrazone bond coupling, based on literature reports that combination of 5-Fu and photosensitizer possess synergistic anti-tumor effect, and investigate its photodynamic antitumor activity and mechanism. **Methods** Lead compound 3 was obtained by alkali degradation with 25% KOH-CH₃OH on pheophorbide a (compound 4) which was prepared through acid hydrolysis of chlorophyll a in crude chlorophyll extracts from silkworm excrement. Reflux reaction of 5-Fu with P₂S₅ in pyridine formed crude 4-thio-5-fluorouracil which was followed to react with hydrazine hydrate (N₂H₄·H₂O) in CH₃OH to give 5-fluorouracil-4-hydrazone (compound 2). Then, treatment of compound 3 *i.e.* acid alkali degradation product of chlorophyll a in silkworm excrement with EDC·HCl generated its 17¹- and 15² cyclic anhydride which was followed to directly react with intermediate compound 2 to successfully get title compound 1. In addition, its pH-responsive 5-Fu release and photodynamic antitumor activity and their mechanisms *in vitro* were investigated. **Results** Compound 1 could responsively release 5-Fu at pH 5.0, with a cumulative release rate of 60.3% within 24 h. It exhibited much higher phototoxicity against melanoma B16-F10 and liver cancer HepG2 cells than talaporfin and its precursor compound 3, with IC₅₀ value being 0.73 μmol/L for B16-F10 cells and 0.90 μmol/L for HepG2 cells, respectively. Upon light irradiation, it also could significantly induce cell apoptosis and intracellular ROS level and block cell cycle in S phase. Its structure was confirmed by UV, ¹H-NMR, ESI-MS and elemental analysis data. **Conclusion** The conjugate compound 1 of compound 3 and 5-Fu has the advantages of strong PDT anticancer activity, high therapeutic index (*i.e.* dark toxicity/phototoxicity ratio) and responsively release 5-Fu at pH 5.0 etc. which shows “unimolecular” dual antitumor effects of PDT and chemotherapy and is worthy of further research and development.

[Key words] synthesis; photodynamic therapy; photosensitizer; chlorin e₆; fluorouracil (5-Fu); antitumor

[基金项目] 国家自然科学基金(81172950); 上海市科委重点科技攻关项目(11431920401)

[作者简介] 沈洁, 主管药师, Email: 413121283@qq.com

[通信作者] 姚建忠, 教授, 博士生导师, 研究方向: 抗肿瘤和抗真菌药物研究, Email: yaojz6601@sina.com

光动力治疗(PDT)基于光辐照聚集光敏剂的肿瘤组织,由光敏剂诱发光动力反应形成单线态氧($^1\text{O}_2$)等活性氧(ROS),通过对肿瘤细胞和肿瘤血管的直接杀伤及激活机体系统免疫反应等多种机制发挥抗肿瘤作用^[1-3]。二氢卟吩及菌绿素类光敏剂是 PDT 新药研究的热点^[4-8]。其中,已获批上市的代表药物有他拉泊芬(talaporfin)和帕利泊芬(padeliporfin)等^[9,10]。

光敏剂作为结构非特异性药物,存在缺乏肿瘤靶向性摄入和明确的作用药靶等缺陷。此外,PDT受制于局部治疗,对浸润较深的肿瘤组织,及已发生转移的肿瘤疗效有限。目前,PDT和化疗联用是克服上述缺陷,提高 PDT 疗效最为普遍和有效的策略之一。研究表明,抗代谢化疗药物氟尿嘧啶(5-Fu)与 PDT 联用具有协同抗肿瘤作用^[11-13]。据此,我们设想利用在肿瘤微环境下能响应性断裂的连接基

团(linker)将光敏剂与化疗药物偶联,希望实现二者在肿瘤组织的靶向释放,从而发挥其 PDT 和化疗协同抗肿瘤作用。酰胺键是酸敏感化学键,常被用来连接载体,以药物制备智能药物载体。这种药物载体到达肿瘤细胞的内涵体或溶酶体中时,会发生酸性水解将药物有效释放出来。因此,本文针对肿瘤微环境呈弱酸性的特点,采用药物化学最经典的前药设计策略,以脱镁叶绿素 a(Phorbide a)粗提物经酸碱降解制得的二氢卟吩 e_6 (**3**)^[14] 为先导光敏剂,通过其 15²-羧基与抗肿瘤药物 5-Fu 以酸敏感酰胺键连接,设计合成 pH 响应型光化疗协同抗肿瘤光敏剂二氢卟吩 e_6 -偕氟尿嘧啶(**1**),并考察其体外 PDT 抗肿瘤活性和 pH 响应性 5-Fu 释放,及其对黑色素瘤 B16-F10 和肝癌 HepG2 细胞的光动力抗癌活性及其作用机制,以期获得高效、低毒的 PDT 治癌药物候选药物,合成路线见图 1。

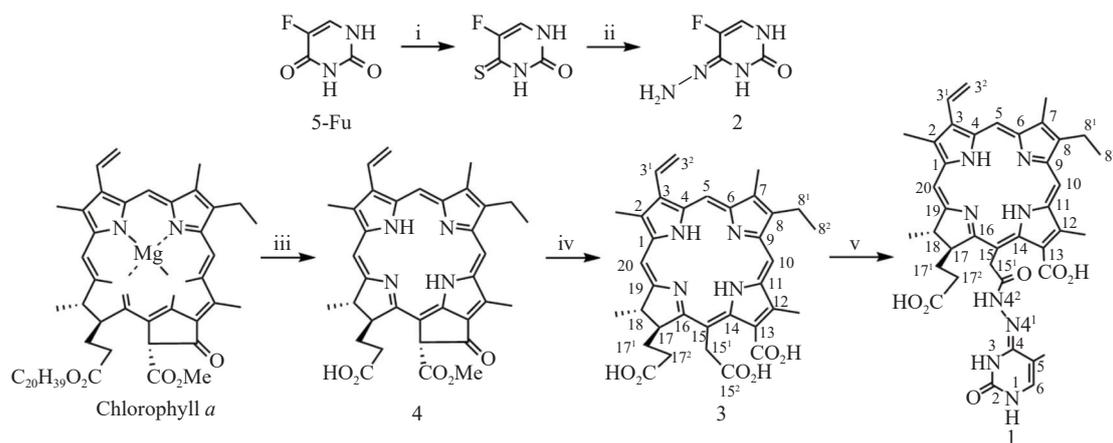


图 1 二氢卟吩 e_6 -偕氟尿嘧啶光敏剂(**1**)的合成路线

试剂和反应条件:(i)五硫化二磷,吡啶,回流 12 h;(ii)水合肼,甲醇,室温 2 h;(iii)浓盐酸,乙醚,4 °C 30 min;(iv)25% 氢氧化钾甲醇液,回流 30 min;(v)a. EDC·HCl, N,N-二甲基甲酰胺,室温 8 h;b. 二异丙基乙胺, 2, N,N-二甲基甲酰胺,室温 12 h。

1 化学合成

1.1 仪器与试剂

用 Bruker MSL-600 型核磁共振仪测定 ^1H NMR, CD_3OD 为溶剂;用 API-3000 LC-MS 型电喷雾质谱仪测定质谱(ESI-MS);用岛津 UV-160 型紫外分光光度计测定 UV 吸收谱;用日立 F-7000 荧光分光光度计测定荧光发射谱;用 Shimadzu LC-20AD HPLC 仪测定化合物 **1** 的相对纯度及其 5-Fu 的体外释放。色谱柱型号为 Waters Xterra C_{18} 柱,流动相:乙腈-0.3% 乙酸水溶液(80:20);流速:1.0 ml/min;检测波长:400 nm(化合物 **1** 的相对纯度)或 254 nm(5-Fu 释放);柱温:30 °C;进样量:20 μl 。柱色谱分离用 TELEDYNE ISCO 的快速制备色谱 Combi Flash[®] Rf^+ 仪,硅胶 H 作为固定相。PDT 抗癌活性测试使用

BWT 半导体激光仪(北京凯普林,波长为 660 nm);用流式细胞仪(BD Accuri C6, 美国)(激发波长:488 nm,发射波长:525 nm)检测受试肿瘤细胞样品的 ROS 水平、细胞凋亡率和细胞周期阻滞。

二氢卟吩 e_6 (**3**)按照文献[14]的方法制备;其它实验用材料和化学试剂均为市售商品。

1.2 4²-N-(二氢卟吩 e_6 -15²-酰基)-5-氟尿嘧啶-4-脲(**1**)的合成

取氟尿嘧啶(0.2 g, 1.563 mmol)溶于无水吡啶(10 ml),加入五硫化二磷(0.298 g, 1.563 mmol),加热回流 12 h。反应完毕,减压回收溶剂,残物加乙酸乙酯溶解(100 ml),用 0.1 mol/L HCl 洗涤(50 ml×2),无水 Na_2SO_4 干燥,减压除去溶剂得 4-硫代-5-氟尿嘧啶粗品。上述 4-硫代-5-氟尿嘧啶粗品加甲

醇(10 ml)溶解,于 0 °C 下滴加 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.316 g, 6.252 mmol),室温继续搅拌 2 h。反应完毕,减压抽滤, P_2O_5 真空干燥得固体化合物 5-氟尿嘧啶-4-脲(2)中间体,直接用于下步反应。取二氢卟吩 e_6 (0.1 g, 0.168 mmol)溶于无水 DMF(10 ml),加 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.035 g, 0.183 mmol),室温搅拌反应 6 h 后再加入中间体 2(0.031 g, 0.218 mmol),继续搅拌 36 h。反应完毕,反应液加入 10 倍体积量乙酸乙酯,饱和 NaCl 水溶液洗涤(50 ml×3),无水 Na_2SO_4 干燥,减压回收溶剂所得固体经快速制备色谱梯度洗脱分离纯化(流动相为二氯甲烷/甲醇/甲酸=15:1:0.1~8:1:0.1)得黑色固体 1 纯品 0.048 g,产率 39.6%。UV-vis λ_{max} (MeOH, nm) (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$): 660 (3.15×10^4), 510 (0.82×10^4), 402 (8.13×10^4)。 1H -NMR (600 MHz, CD_3OD , δ , ppm): 9.79 (s, 1H, 10-CH), 9.73 (s, 1H, 5-CH), 9.07 (s, 1H, 20-CH), 8.19 (dd, $J =$

18.0, 12.0 Hz, 1H, 3¹-CH), 7.29 (s, 1H, 5-Fu 的 6-CH), 6.38 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, 3²-CH_B), 6.15 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, 3²-CH_A), 5.35 (s, 2H, 15¹-CH₂), 4.65 (m, 2H, 17-CH 和 18-CH), 3.84 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 8¹-CH₂), 3.63 (s, 3H, 12-CH₃), 3.53 (s, 3H, 2-CH₃), 3.30 (s, 3H, 7-CH₃), 2.3~2.0 (m, 4H, 17¹-CH₂ 和 17²-CH₂), 1.76 (m, 6H, 18-CH₃ 和 8²-CH₃)。MS (ESI⁺) m/z : 723.63 (M+H)⁺ (100%)。元素分析 ($C_{38}H_{39}N_8O_6F$, %) 计算值: C 63.16, H 5.40, N 15.48; 实测值: C 63.34, H 5.38, N 15.43。HPLC 测定纯度: 95.2%。

2 体外光理化性质和光生物活性

2.1 化合物 1 的紫外吸收谱和荧光发射谱

分别测定目标化合物 1 及其先导化合物二氢卟吩 e_6 (3)的甲醇溶液(10 $\mu mol/L$)在 300~800 nm 处的紫外吸收谱和激发波长为 400 nm 的荧光发射光谱,结果见图 2。

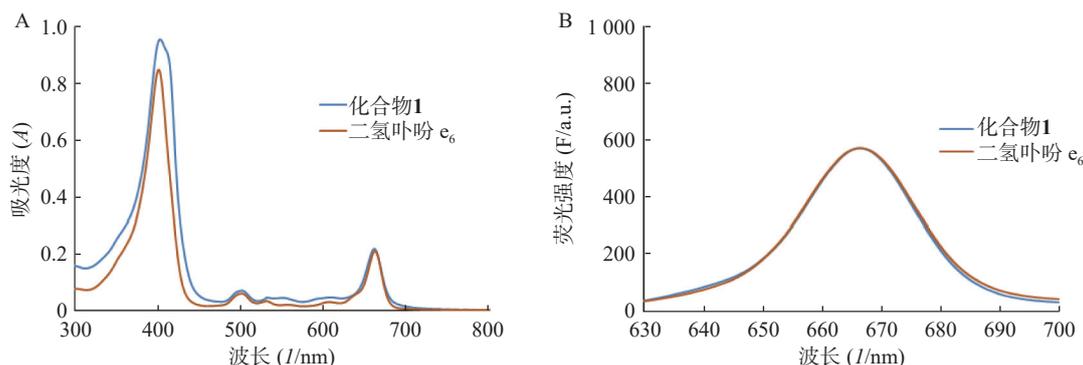


图 2 化合物 1 甲醇液(10 $\mu mol/L$)的紫外吸收谱和荧光发射谱($\lambda_{Ex}=400$ nm)

A. 紫外吸收谱; B. 荧光发射谱

2.2 化合物 1 的体外 pH 响应性 5-Fu 释放

分别配制浓度为 50 $\mu mol/L$ 的化合物 1 的 HOAc-NaOAc 缓冲液(pH 5.0)和 PBS 溶液(10 ml),并于 0.5、1.0、3.0、6.0、12、24 h 时分别取样(500 μl)。其中,HOAc-NaOAc 缓冲液(pH 5.0)组取样液用 0.1 mol/L 氢氧化钠水溶液迅速调节 pH 值至 7.4。每份取样液加 PBS 稀释至原溶液 1/3 浓度,微孔滤膜(孔径 0.22 μm)过滤,HPLC 进样检测;实验重复 3 次。根据 5-Fu 的 HPLC 峰面积-浓度标准曲线分析计算,绘制目标化合物 1 于弱酸(pH 5.0)中的 5-Fu 体外释放量-时间曲线,结果见图 3。

2.3 化合物 1 的体外光动力抗癌活性

2.3.1 细胞孵育

参照文献 [6-8] 的方法进行。

2.3.2 细胞暗毒性测试

参照文献 [6-8] 的方法,每孔 5×10^3 个 B16-F10

细胞或 HepG2 细胞悬液(100 μl)接种于 96 孔板上,加入等体积上述细胞培养液孵育 24 h;更换含不同浓度待测物的培养液(DMSO 浓度小于 1%, 100 μl),继续避光孵育 48 h;再更换含 10%(V/V) CCK-8(Beyotime, 中国)的 RPMI 1640 基础培养基(100 μl),继续培养 1.5 h,然后用 Varioskan Flash 全

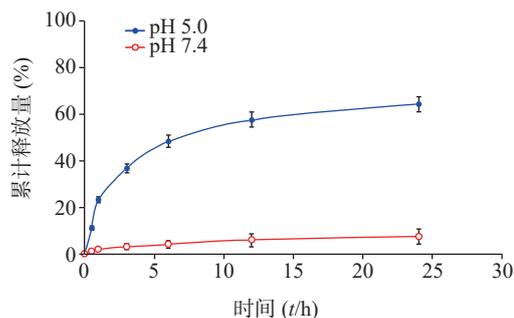


图 3 化合物 1 的体外 pH 响应性 5-Fu 累积释放量-时间曲线 ($n=3$)

波长酶标仪(Thermo)于波长 450 nm 处测定每孔的吸光度值,计算各浓度对应的细胞存活率,并拟合得到待测物的肿瘤细胞半数抑制浓度即 IC₅₀ 值。

2.3.3 细胞光毒性测试

每孔 5×10³ 个 B16-F10 细胞或 HepG2 细胞悬液(100 μl)接种于 96 孔板上,加入等体积细胞培养液孵育 24 h;更换含不同浓度待测物的细胞培养液(DMSO 浓度小于 1%, 100 μl),继续避光孵育 24 h;

再更换新鲜培养液(100 μl),以波长为 660 nm 的激光辐照受试细胞样品(光照剂量为 10 J/cm²),继续孵育 24 h。最后按“2.3.2”项下 CCK-8 法测定各待测物的肿瘤细胞 IC₅₀ 值。

2.3.4 实验结果

以临床光敏药物他拉泊芬为阳性对照,化合物 **1** 及其先导化合物 **3** 对肿瘤细胞株的体外 PDT 抗癌活性结果见表 1。

表 1 目标化合物 **1** 的体外光动力抗癌活性 (IC₅₀, μmol/L)

化合物	B16-F10细胞		暗毒/光毒比	HepG2细胞		暗毒/光毒比
	暗毒性	光毒性		暗毒性	光毒性	
化合物 1	46.84±8.46 ^{*,ΔΔΔ}	0.73±0.16 ^{**,ΔΔΔ}	64.2	50.80±6.45 ^{*,#,ΔΔΔ}	0.90±0.22 ^{**,ΔΔΔ}	56.4
二氢卟吩 e ₆	69.72±4.69	3.36±0.59	20.8	70.38±10.9	2.75±0.41	25.6
他拉泊芬	254.8±18.8	11.31±3.88	22.5	176.4±28.4	15.47±5.07	11.4
5-Fu	35.80±6.68	NT ^a	—	39.16±2.7	NT ^a	—

NT^a: 未测定; *P < 0.05, **P < 0.01, 与二氢卟吩 e₆组比较; #P < 0.05, 与 5-Fu 组比较; ΔΔΔP < 0.001, 与他拉泊芬组比较。

2.4 化合物 **1** 介导的 PDT 对肿瘤细胞内 ROS 水平的影响

操作步骤如下: a. 每孔 3 × 10⁵ 个 B16-F10 细胞悬液(2 ml)接种 6 孔板上,按“2.3.1”项条件避光孵育 24 h; b. 分别更换含一定浓度化合物 **1** 或他拉泊芬的新鲜培养液(DMSO 浓度小于 1%, 2 ml),继续避光孵育 24 h; c. 加入 10 mmol/L DCFH-DA ROS 荧光检测探针(Beyotime, 1.5 μl),吹打混匀,继续避光孵育 20 min; d. PBS 洗涤 3 次,再加新鲜培养液(2 ml),以 660 nm 波长的激光辐照(光剂量 10 J/cm²)细胞样品,继续避光孵育 20 min; e. 收集每孔细胞样品,用流式细胞仪检测各孔细胞 ROS 水平,结果见图 4。

2.5 化合物 **1** 介导的 PDT 对肿瘤细胞凋亡的影响

按“2.4”项下操作方法,仅从步骤 c 开始,更换新鲜培养液(2 ml),用 660 nm 波长的激光辐照(光剂量 10 J/cm²)细胞样品,继续避光孵育 20 min; d. 以 1 500 r/min 离心(5 min)细胞样品, PBS 洗涤,再以 1 000 r/min 离心(5 min)后获取细胞样品; e. 按 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(Beyotime)操作流程操作,结果见图 5。

2.6 化合物 **1** 介导的 PDT 对肿瘤细胞周期的阻滞作用

按“2.5”项下操作方法,仅在 e 步骤中,换以细胞周期阻滞检测试剂盒(Beyotime)的操作流程,每份细胞样品中分别加入染色缓冲液(300 μl)、RNase A(6 μl)和碘化丙啶染色液(15 μl),轻轻混

匀,避光孵育 20 min 后,用流式细胞仪进行细胞周期阻滞检测,结果见图 6。

3 结果与讨论

按文献^[14]方法制得的二氢卟吩 e₆(**3**)为先导化合物,经 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)于无水 DMF 中催化分子内脱水缩合制得二氢卟吩 e₆-13¹,15²-酸酐活泼中间体^[15],然后直接与中间体 **2** 发生酰化反应成功合成得到了光化疗双模抗肿瘤光敏剂二氢卟吩 e₆-偕氟尿嘧啶(**1**),反应收率达 39.6%,其结构经 UV、ESI-MS、¹H NMR 及元素分析确证。

化合物 **1** 在甲醇中最大紫外吸收波长和荧光发射波长(激发波长: 400 nm)分别为 660 nm 和 670 nm,与先导物 **3** 相一致,表明先导物 **3** 以酰胺键偶联 5-Fu 后,并没有改变其作为光敏剂特有的紫外吸收和荧光发射光谱等光物理特性。此外,化合物 **1** 在弱酸(pH 5.0)条件下,能有效释放 5-Fu, 24 h 内累积释放率可达 60.3%;但在 pH 7.4 的条件下较为稳定, 24 h 内 5-Fu 累积释放率仅为 5%。

体外 PDT 抗癌活性测试结果显示,化合物 **1** 对 B16-F10 和 HepG2 细胞株的光毒活性和暗毒/光毒比(治疗指数)均显著优于先导物二氢卟吩 e₆(**3**)(P < 0.005)和他拉泊芬(P < 0.001),其 IC₅₀ 值分别达 0.73 μmol/L 和 0.90 μmol/L。

体外 PDT 抗癌机制研究提示,化合物 **1** 介导的 PDT 能显著提升 B16-F10 细胞内 ROS 水平和诱导

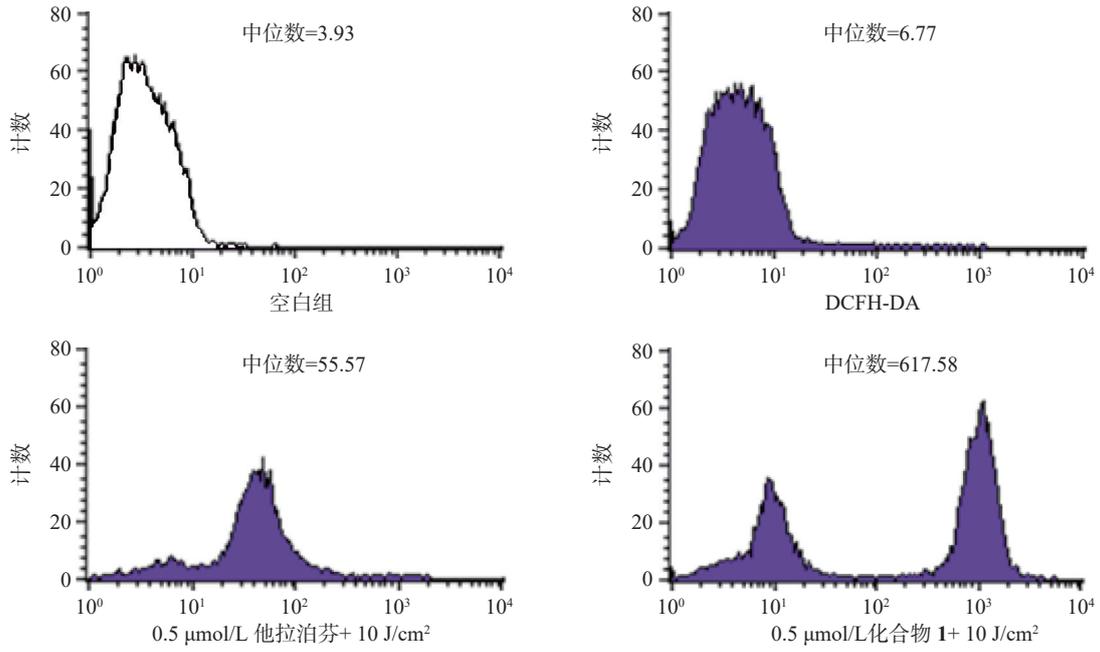


图4 目标化合物1诱导B16-F10细胞产生活性氧的水平

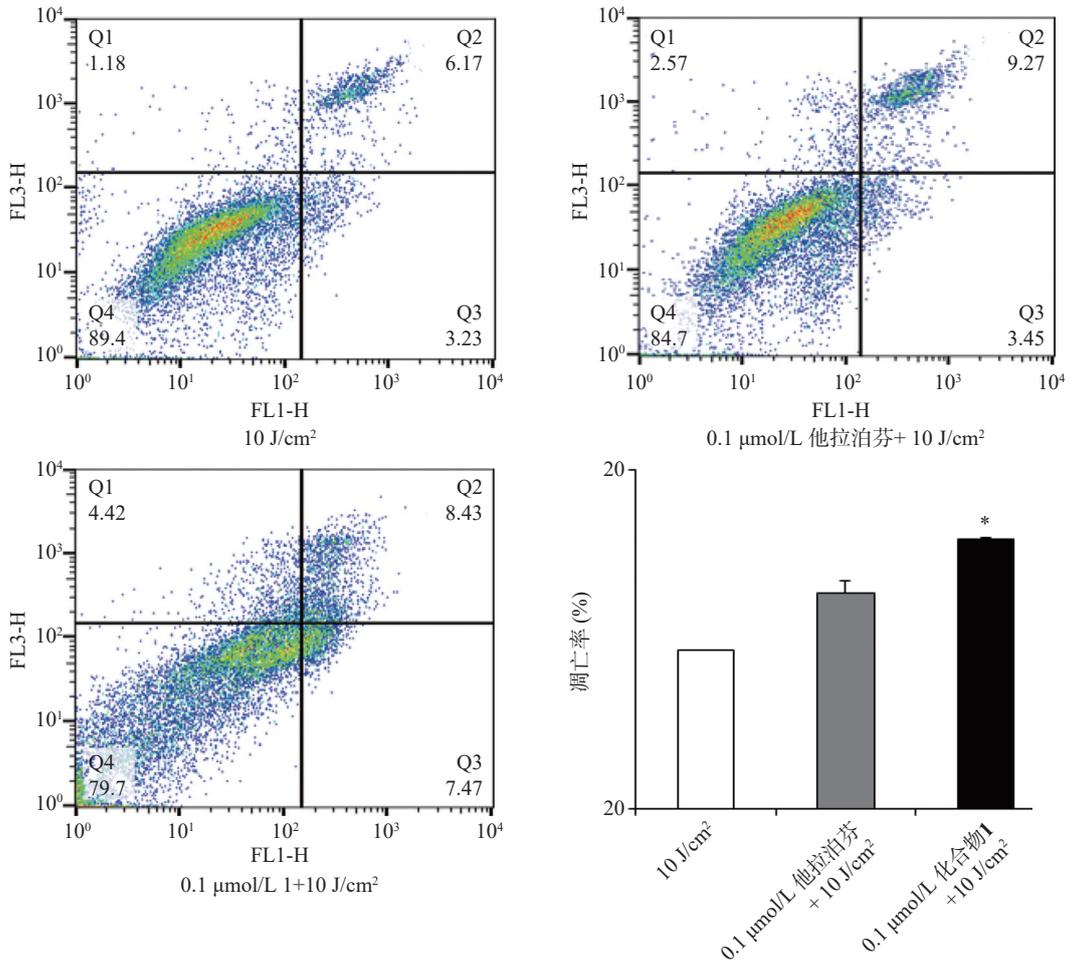


图5 目标化合物1诱导B16-F10细胞凋亡

*P<0.05, 与 10 J/cm² 比较。

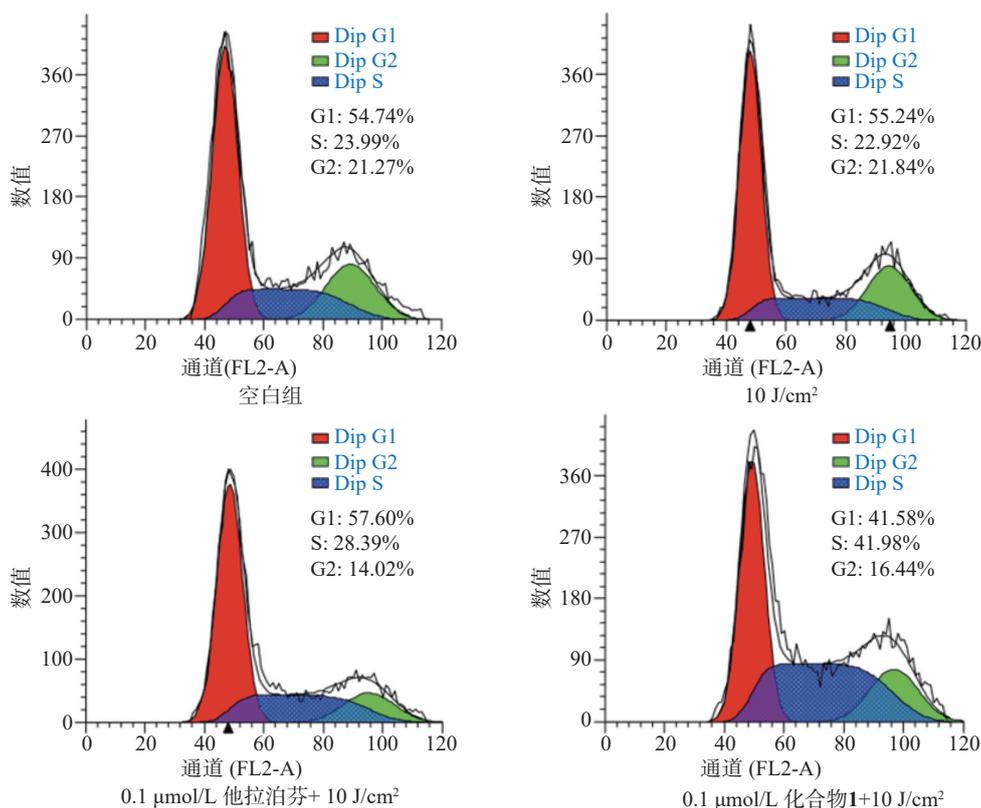


图6 目标化合物1对B16-F10细胞周期的阻滞作用

B16-F10 细胞凋亡, 并阻滞肿瘤细胞周期于 S 期。

总之, 二氢卟吩 e₆-偕氟尿嘧啶 (1) 具有 PDT 抗癌活性强、治疗指数 (暗毒/光毒比) 高且可在肿瘤弱酸环境中有效释放 5-Fu 等优点, 从而实现“单分子”光化疗协同抗肿瘤作用, 值得进一步开发研究。

【参考文献】

- [1] AGOSTINIS P, BERG K, CENGEL K A, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 250-281.
- [2] ABRAHAMSE H, HAMBLIN M R. New photosensitizers for photodynamic therapy[J]. *Biochem J*, 2016, 473(4): 347-364.
- [3] DOUGHERTY T J. An update on photodynamic therapy applications[J]. *J Clin Laser Med Surg*, 2002, 20(1): 3-7.
- [4] DROGAT N, GADY C, GRANET R, et al. Design and synthesis of water-soluble polyaminated chlorins and bacteriochlorins - with near-infrared absorption[J]. *Dyes Pigments*, 2013, 98(3): 609-614.
- [5] 刘明辉, 刘俊宏, 韩贵焱, 等. 二氢卟吩 p6-13, 15-环酞亚胺类光敏剂的设计合成 [J]. *药学实践杂志*, 2017, 35(1): 26-30,35.
- [6] MENG Z, YU B, HAN G Y, et al. Chlorin p6-based water-soluble amino acid derivatives as potent photosensitizers for photodynamic therapy[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(10): 4999-5010.
- [7] ZHANG X J, MENG Z, MA Z Q, et al. Design and synthesis of novel water-soluble amino acid derivatives of chlorin p6 ethers as photosensitizer[J]. *Chinese Chem Lett*, 2019, 30(1): 247-249.
- [8] 马福家, 孟志, 张星杰, 等. 二氢卟吩 p6 醚类光敏剂的合成及光动力抗癌活性研究 [J]. *药学实践杂志*, 2020, 38(1): 52-56.
- [9] 张丹萍, 陈志龙, 杨晓霞, 等. 光动力药物的研究与开发 [J]. *药学进展*, 2007, 31(12): 529-535.
- [10] 闵祥燕, 曹宁, 严懿嘉, 等. 光动力新药帕利泊芬研究进展 [J]. *药学进展*, 2019, 43(3): 231-237.
- [11] TAHMASEBI H, KHOSHGARD K, SAZGARNIA A, et al. Enhancing the efficiency of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy using 5-fluorouracil on human melanoma cells[J]. *Photodiagn Photodyn*, 2016, 13: 297-302.
- [12] ZHAO H Y, YIN R, WANG Y, et al. Modulating mitochondrial morphology enhances antitumor effect of 5-ALA-mediated photodynamic therapy both in vitro and in vivo[J]. *J Photoch Photobio B*, 2017, 176: 81-91.
- [13] ZHANG L L, JI Z J, ZHANG J, et al. Photodynamic therapy enhances skin cancer chemotherapy effects through autophagy regulation[J]. *Photodiagn Photodyn*, 2019, 28: 159-165.
- [14] 姚建忠, 沈卫镛, 陈文晖, 等. 二氢卟吩 e₆ 的合成及其光敏化力和肿瘤光生物活性 [J]. *中国医药工业杂志*, 2000, 31(5): 215-217.
- [15] CHEN H, WARUNA JINADASA R G, JIAO L J, et al. Chlorin 131: 152-anhydride: a key intermediate in conjugation reactions of chlorin e₆[J]. *Eur J Org Chem*, 2015, 2015(17): 3661-3665.

【收稿日期】 2023-06-14 【修回日期】 2023-11-07
【本文编辑】 崔俐俊