·综 述·

卟吩姆钠治疗肿瘤的临床研究进展

石催催[1]，常新驰[1]，赵宇晗[1]，郑静波[2]，曾训庭[1]*，倪　娜[1]*
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 上海瀛科隆医药开发有限公司，上海 200437）

摘要：光动力疗法（PDT）因其不良反应低、具有选择性等优势逐步成为临床肿瘤治疗的重要疗法。卟吩姆钠（porfimer sodium，Photofrin）是首个获批的光动力药物，在膀胱癌、肺癌和宫颈癌等方面的疗效引起关注，本文主要综述卟吩姆钠 -PDT 用于临床肿瘤治疗的研究进展。

关键词：光动力疗法（PDT）；卟吩姆钠；癌症
中图分类号：R979.1；R73　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）04-0285-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.04.013

Clinical research progress of porfimer sodium for cancer treatment

SHI Cui-cui[1], CHANG Xin-chi[1], ZHAO Yu-han[1], ZHENG Jing-bo[2], ZENG Xun-ting[1]*, NI Na[1]*
(1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437;
2. Shanghai Clinical Research Organization for Medicines, Shanghai 200437, China)

Abstract: Due to less side effects and higher selectivity, the photodynamic therapy（PDT） gradually becomes an important treatment of cancer. The porfimer sodium（Photofrin） is the first approved photodynamic drug in bladder cancer, lung cancer and cervical cancer so on. This article reviews the clinical progress of porfimer sodium-PDT in cancer treatment.

Key words: photodynamic therapy（PDT）; porfimer sodium; cancer

2012 年全球约有 1 410 万新发癌症病例和 820 万癌症相关的死亡病例[1-2]，近年数据显示，中国每年约有 429 万新发癌症病例和 281 万死亡病例[3-4]。目前常规的肿瘤治疗方法包括手术、化疗、放疗和免疫治疗等，常规疗法虽然可以治疗肿瘤且一定程度上可控制肿瘤复发，但仍可能诱发全身毒性、损伤正常组织。光动力疗法（PDT）具有可选择性杀死肿瘤细胞、减少复发、避免正常组织损伤、可单用也可与其他疗法联用、提高患者生活质量等优势[5-6]，正逐渐成为临床治疗肿瘤的重要方法。PDT 的要素主要包括光敏剂、光源以及活性氧，一方面 PDT 通过具有细胞毒性的活性氧诱导肿瘤细胞凋亡和坏死，从而直接杀死肿瘤细胞；另一方面通过作用于肿瘤组织的微血管造成血管闭合，使肿瘤组织内养分及营养物资枯竭，导致肿瘤组织坏死；或通过激活肿瘤部位的炎性反应和免疫反应，从而损伤并清除肿瘤细胞[6-8]。近几年临床研究结果表明，PDT 对膀胱癌、肺癌、胃癌、宫颈癌、食管癌、结肠癌和鼻咽癌等均具有一定的治疗效果[9]。本文主要综述卟吩姆钠（porfimer sodium，Photofrin）-PDT 用于临床肿瘤治疗的研究进展。

1　药物代谢动力学

一项对疾病状态及性别对卟吩姆钠药物代谢动力学影响的研究，共纳入 24 例健康志愿者及 5 例 Barrett 食管患者[10]，研究结果显示，健康女性零点时

收稿日期：2018-01-02；**修回日期：**2018-02-07
作者简介：石催催，硕士研究生，研究方向：临床药学。
通信作者：曾训庭，博士，研究方向：临床药学，长期从事药物临床研究工作。
倪　娜，硕士，研究方向：药物化学与临床药学，长期从事药物临床研究工作。

间至可测定浓度值时间点的药时曲线下面积（$AUC_{0\text{-last}}$）为 2 150（μg·h）/ml、从零点时间至无穷大时间的药时曲线下面积（$AUC_{0\text{-}\infty}$）为 2 578（μg·h）/ml、达峰时间（t_{max}）约为 1.5 h；健康男性分别为 1 811（μg·h）/ml、2 155（μg·h）/ml 和 0.2 h；患者分别为 1 782 μg·h/ml、1 937 μg·h/ml 和 2.4 h；健康志愿者分别为 1 988 μg·h/ml、2 375 μg·h/ml 和 0.9 h。提示，疾病状态和性别对药物代谢具有一定的影响，尤其对 t_{max} 的影响显著（$P < 0.05$）。

Pereira 等[11] 开展的一项单、多次给药后药物代谢动力学研究共纳入 19 例患者。单、多次给药组的 $AUC_{0\text{-last}}$ 分别为 2 309.4 和 2 649.2 μg·h/ml，$AUC_{0\text{-}\infty}$ 分别为 2 937.4 和 3 937.6 μg·h/ml，提示，多次给药后患者体内出现轻微但未影响患者安全性的药物蓄积。

2 临床疗效

1993 年加拿大批准卟吩姆钠 -PDT 用于膀胱癌的治疗，1994 年日本批准其用于胃癌、食管癌、早期肺癌和宫颈癌等的治疗，1996 年美国批准本品用于食管癌、肺癌的临床治疗。包括加拿大、日本、美国在内的多个国家已完成的多项临床研究也证明本品在膀胱癌、食管癌、胆管癌和结直肠癌等多个适应证的有效性。

一项纳入 12 例膀胱癌患者的研究，静脉滴注卟吩姆钠（2 mg/kg）48 h 后行 PDT 治疗，给药后 4 ～ 6 周避自然光及红外线照射，结果显示，完全有效及明显有效的病例共 10 例，占总例数的 83.3%[9]。

Yano 等[12] 针对 25 例放化疗治疗失败的食管鳞状细胞癌患者静脉滴注卟吩姆钠（2 mg/kg），给药后 48 h 后行 PDT 治疗。2 年随访患者的完全缓解（CR）率为 76%（19 例），其中 11 例未出现肿瘤进展或复发，治疗后 1 年和 3 年的无进展生存（PFS）率分别为 48% 和 40%、总生存（OS）率分别为 80% 和 38.4%。林文杰等[13] 纳入 32 例食管癌患者，静脉滴注卟吩姆钠（2 mg/kg），给药后 48 及 72 h 后行 PDT 治疗。研究结果显示，PDT 治疗后无吞咽困难患者比率较治疗前提高 62.5%（20 例），患者的食管梗阻情况改善较为显著，且患者治疗后 1 个月 CR 率为 0、部分缓解（PR）率为 81.2%，即总体有效率达 81.2%，且无严重并发症发生。

Wagner 等[14] 报道的一项针对胆管癌的长期随访研究中，对照组为给予根治手术治疗的胆管癌患者，试验组则辅以卟吩姆钠 -PDT。研究结果显示，试验组和对照组术后 1 年、3 年和 5 年的 OS 率分别为 86% 对 74%、57% 对 41%、43% 对 29%，试验组的 OS 率均高于对照组。Pereira 等[15] 给予晚期胆管癌患者（$n = 36$）卟吩姆钠 -PDT 的研究结果显示，在治疗后第 28 天及 3 个月时，患者血清中胆红素水平较基线值均明显减少（$P < 0.05$），肿瘤标记物 CA19-9 水平降低或维持率为 67%，癌胚抗原（CEA）水平的降低率为 60%，患者生活质量评分基本保持稳定。有 23 例患者完成治疗前后的肿瘤评估，其中 1 例疾病缓解（4%），11 例（48%）病情稳定，11 例（48%）疾病进展；PDT 治疗后 30 d 内无患者死亡或进展，中位生存期为 12 个月。提示，卟吩姆钠 -PDT 在不影响患者生存质量的情况下，可治疗晚期胆管癌并延长患者生存期。

Sun 等[16] 对 23 例接受卟吩姆钠 -PDT 治疗（PDT 组）与 30 例接受放化疗（对照组）的晚期结直肠癌患者进行研究，研究结果显示，PDT 组及对照组的 OS 率分别为 69.57% 对 40%（$P < 0.05$）、生存时间分别为 6.23 对 3.01 个月（$P < 0.05$）、住院时间分别为 13.47 对 19.72 d（$P < 0.05$）；治疗前两组患者出现便血、排便习惯改变、肠道刺激和不完全性肠梗阻等症状的患者人数相似，治疗后，两组数量均减少，但 PDT 组的减少率明显高于对照组（$P < 0.05$）。Pereira 等[15] 对纳入的 12 例中晚期结直肠癌患者行卟吩姆钠 -PDT，结果显示，CR 率为 8.3%（1 例），PR 率为 66.7%（8 例），总有效率达 75%（9 例）；经 PDT 治疗后出现便血、排便习惯改变、肠道刺激和不完全性肠梗阻等症状均有所缓解，缓解率分别为 80%、100%、50%。

此外，用于其他癌症治疗的研究也陆续见有报道，例如，卟吩姆钠 -PDT 治疗晚期梗阻性支气管肺癌 [17] 的总有效率为 86%(24/28 例)，治疗胃癌的总有效率为 100%(24/24 例)[18]，治疗宫颈癌的总有效率为 94%(17/18 例)[19]，治疗鼻咽癌的总有效率为 75%(20/27 例)[20]，治疗舌癌 [21] 及恶性脑胶质瘤 [22] 的有效率分别为 85.7%(12/14) 和 88.9%(16/18)。通过数据统计结果可看出，卟吩姆钠 -PDT 在肺癌、胃癌和鼻咽癌等多癌种均具有良好的治疗效果。

3 临床安全性

卟吩姆钠 -PDT 治疗的常见不良反应为光敏反应、皮疹、色素沉着、发热以及谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高、白细胞增多和血清总蛋白降低等，肺癌患者主要出现咳嗽、咳痰、咳血、呼吸困难、咽喉痛等，胃癌患者主要出现恶心、呕吐等不良反应 [23]。

用于食管癌的安全性评价也有相关报道，Yano 等 [12] 的研究发现，卟吩姆钠 -PDT 治疗食管鳞状细胞癌的常见不良反应包括胸痛 (61%)、咽痛 (17%)、吞咽困难 (39%)、发热 (48%) 以及光敏反应 (32%)、胃肠道出血 (4%) 等，其中 11 例发热患者均为轻度且快速缓解，1 例患者在接受治疗 33 d 后出现 3 级以上的胃肠道出血并死亡，其余不良反应均为轻度或中度。此外也有研究发现，食管癌患者 (10%) 出现恶心、呕吐等中度局部刺激症状，但经对症治疗后症状缓解 [24]。

Pereira 等 [15] 针对胆管癌的研究中，36 例晚期胆管癌患者行卟吩姆钠 -PDT 治疗后 1 个月内，未出现 4 级及以上不良反应，未出现与治疗有关的死亡。给药 1 个月内出现的不良反应大多为 1 级或 2 级，17 例 (47%) 出现经内镜逆行性胰胆管造影术导致的短暂性腹痛；5 例 (14%) 出现严重感染，经抗生素治疗后恢复；4 例 (11%) 出现轻度光敏反应并全部恢复。Wagner 等 [14] 针对卟吩姆钠 -PD 姑息性治疗胆管癌的研究结果显示，卟吩姆钠 -PDT 可降低不良事件发生率并延长患者的生存期。

李黎波等 [9] 研究发现，卟吩姆钠 -PDT 用于膀胱癌治疗后患者不良反应较轻且并发症少。李黎波等 [20] 还发现卟吩姆钠 -PDT 治疗鼻咽癌患者多会出现轻度咽喉部疼痛，少数患有会出现严重的咽喉肿痛。此外，治疗舌癌患者的不良反应为轻度，少数患者出现局部肿痛 [21]。上述研究患者均未出现骨髓抑制及肝肾毒性、心电图及胸片检测未见明显变化。

4 总结及展望

卟吩姆钠作为首个获批的 PDT 药物，因其良好的治疗效果及安全性，现已在加拿大、日本等多个国家或地区批准上市，且分别于 2004 年、2007 年在中国台湾和香港地区批准上市。与其他治疗方法相比，卟吩姆钠 -PDT 治疗具有创伤小、毒性低、不良反应少等明显优势 [16]。然而，作为第一代光敏剂，卟吩姆钠存在着一些有待克服的问题，如组成不明确、患者避光时间长、组织选择性差等 [25-26]，为克服以上缺点，国内外竞相研发第二代和第三代光敏剂，我国也开发了二氢卟吩类光敏剂 CDHS801、叶绿酸 e_4 和 f [27]、多替泊芬、血卟啉醚酯和华卟啉钠等，上述产品目前均处于临床前研发或 I 期或 II 期临床研究 [28]。综上所述，卟吩姆钠 -PDT 作为一种新型且有效的临床肿瘤治疗方法，对临床抗肿瘤治疗具有重要的价值及意义，也为光敏剂的进一步研究及开发提供了重要参考。

参考文献：

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al*. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.

[3] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, *et al*. Cancer Statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132

[4] 中国肿瘤临床与康复杂志编辑部. 2017 年中国最新癌症数据[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(6): 760-760.

[5] 姜庆. 光动力疗法在膀胱癌治疗中的研究进展[J]. 局解手术学杂志, 2006, 15(5): 284-284.

[6] 董虹, 武瑞雪, 刘佳琦, 等. 肿瘤的光动力治疗研究进展[J].

中国药科大学学报, 2016, 47(4): 377-387.
[7] 方起程. 癌症光动力治疗和新抗癌光敏剂华卟啉钠[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(13): 1540-1545.
[8] Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(5): 380-387.
[9] 李黎波, 罗荣城, 廖旺军, 等. 内镜下卟吩姆钠-光动力学疗法治疗恶性肿瘤的临床研究[J]. 中国激光医学杂志, 2007, 16(1): 27-30.
[10] Houle JM, Clervoix N, Bain S, *et al*. Lack of effect of sex and disease state on the pharmacokinetics of porfimer sodium[J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(9): 923-930.
[11] Pereira SP, Ayaru L, Ackroyd R, *et al*. The pharmacokinetics and safety of porfimer after repeated administration 30-45 days apart to patients undergoing photodynamic therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(6): 821-827.
[12] Yano T, Muto M, Minashi K, *et al*. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase Ⅱ study[J]. Int J Cancer, 2012, 131(5): 1228-1234.
[13] 林文杰, 陈俊辉, 王少彬, 等. Photofrin 光动力治疗食管癌近期疗效观察[J]. 医药产业资讯, 2005, 2(11): 15, 56.
[14] Wagner A, Wiedmann M, Tannapfel A, *et al*. Neoadjuvant down-sizing of hilar cholangiocarcinoma with photodynamic therapy—long-term outcome of a phase Ⅱ pilot study[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 26619-26628.
[15] Pereira SP, Aithal GP, Ragunath K, *et al*. Safety and long term efficacy of porfimer sodium photodynamic therapy in locally advanced biliary tract carcinoma[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2012, 9(4): 287-292.
[16] Sun BO, Li W, Liu N. Curative effect of the recent Photofrin photodynamic adjuvant treatment on young patients with advanced colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 11(3): 2071-2074.
[17] 李黎波, 周瑾, 罗宇玲, 等. Photofrin 光动力治疗晚期梗阻性支气管肺癌[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(11): 954-956.
[18] Mimura S, Ito Y, Nagayo T, *et al*. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin Ⅱ and excimer dye laser for early gastric cancer[J]. Lasers Surg Med, 1996, 19(2): 168-172.
[19] Park YK, Park CH. Clinical efficacy of photodynamic therapy[J]. Obstet Gynecol Sci, 2016, 59(6): 479-488.
[20] 李黎波, 罗荣城, 张鸣江, 等. Photofrin 光动力治疗晚期鼻咽癌疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(11): 837-839.
[21] 李黎波, 谢剑明, 陈锦章, 等. Photofrin 光动力治疗舌癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(12): 1119-1122.
[22] 杨志林, 贝伟红, 柯以铨, 等. 光敏素 Photofrin 光动力学治疗恶性脑胶质瘤[J]. 中华神经医学杂志, 2003, 2(1): 23-24.
[23] 药智网. Photofrin®日本药品说明书[EB/OL]. [2017-12-15]. https://db.yaozh.com/Search?typeid=8446&content=卟吩姆钠.
[24] 李黎波, 罗荣城, 廖旺军, 等. Photofrin 光动力治疗晚期肿瘤近期疗效观察[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(12): 1341-1343.
[25] 刘仲荣, 杨慧兰. 皮肤病光动力疗法系列讲座(二)——光敏剂的研究进展[J]. 中国美容医学, 2009, 18(4): 547-550.
[26] 胡继辉, 王倩倩, 张勇, 等. 个体化精准抗癌光动力疗法综述[J]. 中国医疗设备, 2016, 31(6): 19-23, 35.
[27] 杜立环, 陈刚, 叶烈夫, 等. 光动力学治疗肿瘤的研究进展[J]. 创伤与急诊电子杂志, 2016, 4(2): 106-109.
[28] 王颖, 顾瑛. 肿瘤靶向光动力疗法的临床研究与应用新进展[J]. 中国激光医学杂志, 2017, 26(5): 279-287.

（责任编辑：赵绪韬）

更正说明

《世界临床药物》2017 年 6 月刊总第 38 卷第 424 页，综述《lipid Ⅱ抑制剂 teixobactin 的开发进展》，作者：朱正焱，樊钱永，沈舜义*，补充基金项目：上海市 2015 年度“科技创新行动计划”生物医药领域科技支撑项目（编号：15431902500）。

特此

2018 年 3 月 19 日