

# 具有光动力学活性的四价铂类 抗肿瘤药物的研究进展<sup>①</sup>

李国帅 王庆鹏 刘治芳 李大成 韩 军

(聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059)

**摘 要** 光动力学疗法作为一种新型肿瘤治疗手段,在临床上具有广阔的应用前景.近年来基于四价铂类化合物的光动力学治疗药物发展十分迅速,相关研究众多,已取得了许多杰出成果,是一个充满活力的热点研究领域.相关工作主要集中在两方面:(1)将光敏基团引入小分子四价铂,开发具有光动力学活性的新型小分子化合物.(2)将四价铂化合物负载于具有不同性质的药物递送系统,制成具有光动力学活性的纳米药物.四价铂光动力学治疗药物具有独特抗肿瘤机制及高生物活性,对克服铂类药物耐药性具有重要意义.基于此,作者在四价铂领域的工作基础,参考国内外文献系统综述了具有光动力学活性的四价铂类药物的研究进展,并对其发展趋势作了展望.

**关键词** 四价铂;光动力学治疗;抗肿瘤;光敏剂;药物递送体系;前药

**中图分类号** TQ462

**文献标识码** A

## 0 引言

光动力学治疗(PDT)是一种联合光敏剂及相应光源,通过区域光动力学反应选择性地作用于病变组织,并控制药物释放的方法.PDT疗法逐渐成为继手术、放疗和化疗之外的第四种肿瘤治疗方法,在临床癌症治疗中具有巨大优势及广阔的应用前景<sup>[1]</sup>.PDT疗法具有肿瘤选择性强、毒副作用低的特点,在美、法、德、英和日本等国家已正式被列为食道癌、肺癌等的主要治疗手段之一.光敏剂药物的研究工作得到广泛开展,目前已经发展了血卟啉衍生物、ALA、mTHPC、苯卟啉衍生物等高效药物用于浅表肿瘤治疗,然而这远不能满足临床对光敏剂药物的迫切需求.对新型光动力学治疗药物的开发是抗肿瘤药物研发的热点.

铂类药物作为最成功的金属类药物,在肿瘤治疗中占据重要地位,具有高效、广谱、疗效显著等特点<sup>[2-5]</sup>.然而,随着二价铂类药物临床应用的日益广泛,生物利用度低、靶向性差、毒副作用强、易产生耐药性等缺陷严重影响了其临床疗效<sup>[6]</sup>.四价铂化合物作为二价铂药物的前药,保留了传统二价铂药物广谱高效的生物活性,且具备许多独特优势<sup>[7]</sup>.目前已有多个综述深入介绍了其发展现状<sup>[8-13]</sup>,四价铂具有发展成为新一代铂类抗癌药物的潜力.近年来,将四价铂类药物通过结构改进制成具有光动力学活性的药物,并应用于PDT肿瘤疗法取得了许多突破性进展,有望发展出具有临床应用前景的光动力学铂类药物<sup>[14,15]</sup>.

鉴于此,作者基于在四价铂领域的工作基础<sup>[16-18]</sup>,参考国内外相关文献,系统地综述了具有光动力学活性的四价铂类药物研究进展.相关研究工作主要包括两方面:(1)在小分子四价铂结构中引入光敏基团,开发具有光动力学活性的新结构小分子化合物;(2)将四价铂化合物负载于具有不同性质的药物递送

① 收稿日期:2018-03-05

基金项目:国家自然科学基金资助课题(81703357);山东省自然科学基金项目(ZR2017BH092,ZR2014HL105);聊城大学博士基金项目(318051635);山东省抗体制药协同创新中心开放课题(CIC-AD1835,CIC-AD1836);山东省泰山学者研究基金资助

通讯作者:王庆鹏,男,汉族,博士,讲师,研究方向:新型抗肿瘤药物设计制备及机理研究等,E-mail:lywqp@126.com.

系统,制成具有光动力学活性的纳米药物,并展望了其发展趋势与前景.期望该综述能够为新型具有光动力学活性的铂类药物设计研发提供借鉴与思路.

## 1 小分子光敏四价铂类药物

### 1.1 小分子光敏四价铂的作用机制

光敏四价铂对肿瘤组织具有特异靶向性.药物通过血液循环在肿瘤组织中有有效富集,对肿瘤部位的选择性照射,可有效激活病灶部位的四价铂药物发生光解并释放二价铂,而对周围正常组织的毒副作用较低(图1)<sup>[19]</sup>.二价铂配合物经水解形成化学性质活泼的水合物,进一步去质子化,并与细胞核中 DNA 双链上的鸟嘌呤(Guanine)、腺嘌呤(Adenine)结构中咪唑 N7 氮原子通过共价键结合,形成 Pt-DNA 结合产物,引起 DNA 双螺旋解旋、变形和异化,从而引发细胞凋亡,或者通过阻断 DNA 的正常生理功能而诱发细胞的死亡,达到治疗癌症的目的.光敏四价铂药物光解释放的二价铂配合物与 DNA 作用迅速,更易与 DNA 双链形成交联产物,可有效避免 DNA 的自我修复,作用机理与经典二价铂类药物存在显著差异,对于克服临床铂类药物的耐药性具有重要意义<sup>[20,21]</sup>.

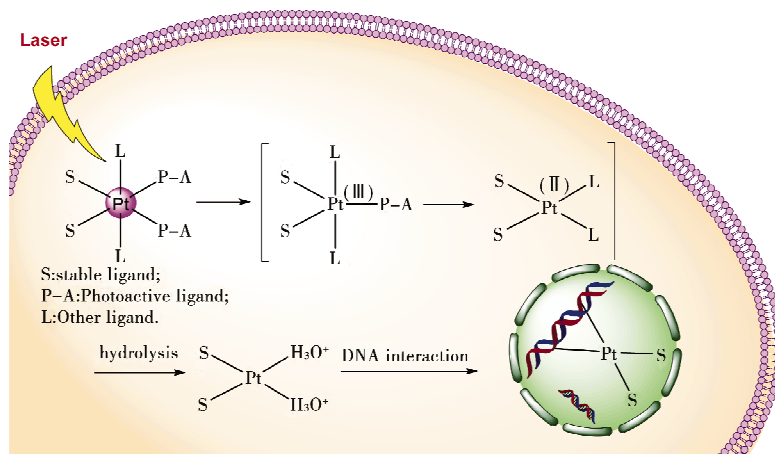


图1 小分子光敏四价铂的作用机制示意图

光敏四价铂药物光解释放的二价铂配合物与 DNA 作用迅速,更易与 DNA 双链形成交联产物,可有效避免 DNA 的自我修复,作用机理与经典二价铂类药物存在显著差异,对于克服临床铂类药物的耐药性具有重要意义<sup>[20,21]</sup>.

### 1.2 碘基四价铂配合物

含碘基横向配体的四价铂化合物,在光照条件下容易发生分解脱除碘基,并释放二价铂化合物,具有光敏性.碘代四价铂化合物作为第一代光敏四价铂类小分子药物得到了研究.

轴向配体为氯原子的二碘代四价铂 1(图 2)在波长为 375 nm 的光照条件下分解并与 DNA 发生不可逆共价结合<sup>[22]</sup>,发挥抗肿瘤作用.其结构中引入了乙二胺基二齿配体,这保证了光解释放的二价铂配合物的顺式构型,避免了反式二价铂的生成.然而,稳定性研究表明,四个卤素配体的存在使得四价铂化合物 1 稳定性较差,易自动分解,半衰期短,因而无法用于进一步研究.为了提高该类四价铂化合物的稳定性,有工作分别以羟基、乙酰氧基替换氯轴向配体,制备的化合物 2 和 3(图 2)稳定性有所增强<sup>[23]</sup>,在避光条件下半衰期分别达到 6.6 和 46.8 h,以 375 nm 的光照射,化合物在短时间内发生光解,半衰期分别缩短 24 和 53 倍.以磺酸甲酯为配体的化合物 4(图 2)的稳定性进一步增强,半衰期达到 72 小时,该光敏四价铂化合物的光引发是其发挥 DNA 键合并发挥抗癌作用的必需步骤<sup>[24]</sup>. 1D-和 2D-NMR 测试显示,该系列化合物的光解性质存在差异,乙酰基化合物 3 的光还原产物与 DNA 的嵌合物量最多.化合物 2 在光照条件下对膀胱癌细胞 TCCSUP 的活性较避光条件下提高 35%,化合物 3 提高 22%,活性显著增强.尽管如此,碘代四价铂药物的弱稳定性仍然是其发展的关键制约因素.此外,该类化合物存在另外一个严重缺陷,横向配体中两个碘基配体的存在使其还原电势较低,抗还原能力较差,血液中无法保持稳定,极易被谷胱甘肽(GSH)、N-乙酰半胱氨酸、抗坏血酸等还原性物质快速还原为二价铂配合物.上述缺陷阻碍了碘代四价铂化合物作为光敏剂药物的研究应用.

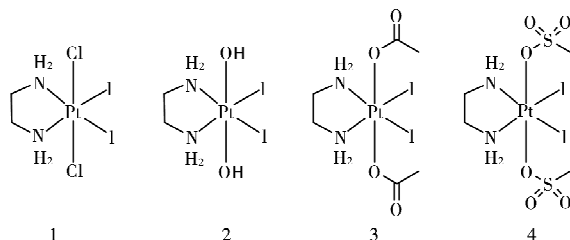


图2 碘基光敏四价铂配合物 1-4

### 1.3 叠氮四价铂配合物

具有叠氮横向配体的四价铂化合物在光照条件下易发生光解,而在避光条件下保持稳定.与碘代四价铂相比其血液稳定性也显著提高,在生理条件下,不受还原性蛋白、氨基酸及抗坏血酸等影响,是一类极具

开发潜力的光敏铂类药物<sup>[25]</sup>. 因此,近年来有许多工作致力于叠氮四价铂化合物的开发,成为光敏四价铂药物研究的热点,显示出巨大的发展潜力.

具有顺式和反式构象的叠氮四价铂化合物 5-8(图 3)在光照条件下均表现出与顺铂相当的抗肿瘤活性,且对正常细胞的毒性较低,在黑暗条件下保持稳定. 与反式二价铂不同,具有反式构象的化合物 6 对角质蛋白细胞 HaCaT 的毒性( $IC_{50} = 156 \mu M$ )与顺铂( $IC_{50} = 144 \mu M$ )相当,且溶解性强于顺式构象化合物 5. 从结构角度分析,反式构型的化合物的两个叠氮基团处于线性位置,其 LMCT 跃迁能量降低,利于组织穿透性较强的长波长光对其进行激发,其光化学性质更符合光动力学治疗的要求,在红光照射下迅速光解,与 DNA 结合,发挥抗肿瘤作用<sup>[26-28]</sup>.

为了进一步开发具有高活性的光敏四价铂化合物,有工作以吡啶基、噻唑基、甲氨基等大稳定基团替换氨基设计了一系列化合物 9a-c 和 10a-b(图 3)<sup>[29-32]</sup>. 具有单吡啶配体的化合物 9a<sup>[33]</sup>在黑暗条件下性质稳定无抗肿瘤活性,且耐 GSH 还原,具有良好的组织、血液稳定性. 对光照敏感,光照下对癌细胞 A2780 的活性显著强于参考药物顺铂、反铂,对顺铂耐药细胞株 A2780cisR 的活性达顺铂的 15 倍,有效克服了耐药性. 机制研究表明,化合物 9a 的主要作用靶点是 DNA,但是作用机制不同于顺铂及反铂,其光解产物具有强 DNA 结合能力,易与 DNA 形成交联产物,大位阻吡啶基的引入可有效降低 DNA 对自身损伤的修复能力,对克服二价铂耐药性具有重要意义. 具有甲胺基横向配体的化合物 9b 和 10b 活性较具有氨基配体的化合物 9a 和 10a 更强,在光激发条件下对 A2780、OE19、A2780cis 显示高活性( $IC_{50} \leq 10.1 \mu M$ ),且能够克服顺铂耐药性. 具有大位阻配体的双吡啶四价铂 9c 也具有优异活性,但对耐药细胞株的抑制作用弱于化合物 9b 和 10b<sup>[30]</sup>. 机理研究发现,化合物 9b、10b 在光照条件下能快速光解并与 DNA 有效结合形成单齿或双齿螯合物,降低了 DNA 对损伤的自我修复,这可能是其克服顺铂耐药性的主要原因<sup>[29,31]</sup>.

四价铂具有易修饰的特征,可根据药物设计需要在其轴向配体中引入不同功能基团,制备功能多样的四价铂化合物,这极大地降低了铂类药物的修饰难度,提高了结构优化效率,同时丰富了铂类药物的多样性. 在光敏铂类药物轴向上修饰不同功能的配体制备的多功能光敏铂类药物,是新型光敏铂类药物研发的热点方向.

根据沃伯格效应阐释,肿瘤细胞为了满足无限增殖的能量需求,在其表面过表达多种糖转运蛋白<sup>[34,35]</sup>. Guanidinoglycosides 是肿瘤细胞膜表面的多糖蛋白可识别的底物,在光敏四价铂轴向配体上以 Guanidinoglycosides 修饰得到的化合物 11(图 4)<sup>[36]</sup>具有肿瘤靶向性,在肿瘤细胞中的富集水平显著高于正常细胞,明显优于母体化合物 9c. 药物的细胞摄入量及活性与癌细胞表面多糖蛋白的表达程度相关,在多糖蛋白高表达的 SK-MEL-28 细胞中的富集水平高于非高表达细胞系 DU-145,且活性较高.

氮氧自由基具有毒性低、膜渗透能力强、抗氧化活性显著等优点,对多种癌细胞系具有抑制活性,能够影响肿瘤细胞的氧化还原信号介导通路. 含氮氧自由基的四价铂药物 12(Pt-TEMPO)(图 4)<sup>[37]</sup>在黑暗条件下细胞毒性弱,但在蓝色光活化下活性提高 8 倍以上. 机理探究表明,四价铂分解释放的二价铂、氮氧自由基和叠氮基协同发挥强抗肿瘤活性,对 A2780 的细胞毒性与临床光敏药物氯丙嗪相当,活性优于顺铂.

整合素是一种介导细胞和胞外环境的异聚体跨膜糖蛋白,通常在肿瘤细胞中过度表达,参与肿瘤血管的生成及肿瘤的转移等过程. RGD 是一种整合素靶向蛋白,可被整合素  $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$  选择性识别,在肿瘤的靶向治疗中具有非常广阔的应用前景. 在二吡啶二叠氮四价铂的轴向引入靶向基团 cRGD 制备的化合物 13(图 4)<sup>[38]</sup>能够被整合素  $\alpha_v\beta_3$  识别并跨膜进入细胞,在  $\alpha_v\beta_3$  高表达的 SK-MEL-28 中的富集水平显著高于非整合素高表达癌细胞 DU145,有效增强了药物的靶向能力. 光照下对 SK-MEL-28 的半抑制浓度为  $9.9 \mu M$ ,优于参考药物.

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是肿瘤治疗的重要靶酶,在多种肿瘤细胞内过度表达. HDAC 能导致组蛋白去乙酰化作用的增强,抑制细胞的分化及凋亡,促进细胞癌变增殖. HDAC 抑制剂(HDACi)的开发成为发掘新抗肿瘤药物的热点领域,对多种肿瘤及实体瘤具有良好的治疗作用,且对肿瘤细胞具有高靶向

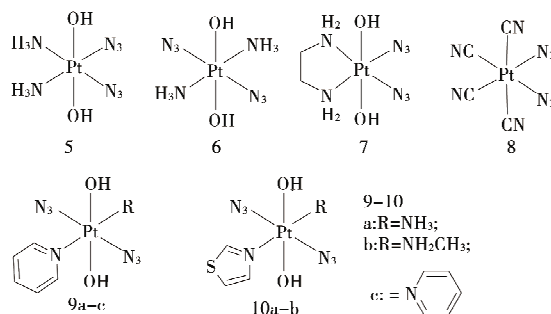


图 3 叠氮光敏四价铂化合物 5-10

性. 将 HDACi 辛二酰二异羟肟酸引入叠氮四价铂制备的化合物 14(图 4)在紫外光照条件下的抗肿瘤作用较黑暗条件下显著增强. 其作用机制与 HDAC 抑制有关, 引起组蛋白乙酰化水平升高, 并与光敏铂药物发挥协同作用<sup>[39]</sup>. 该化合物对 A2780 和 A2780cisR 的活性强于顺铂, 具有克服铂类药物耐药性的能力.

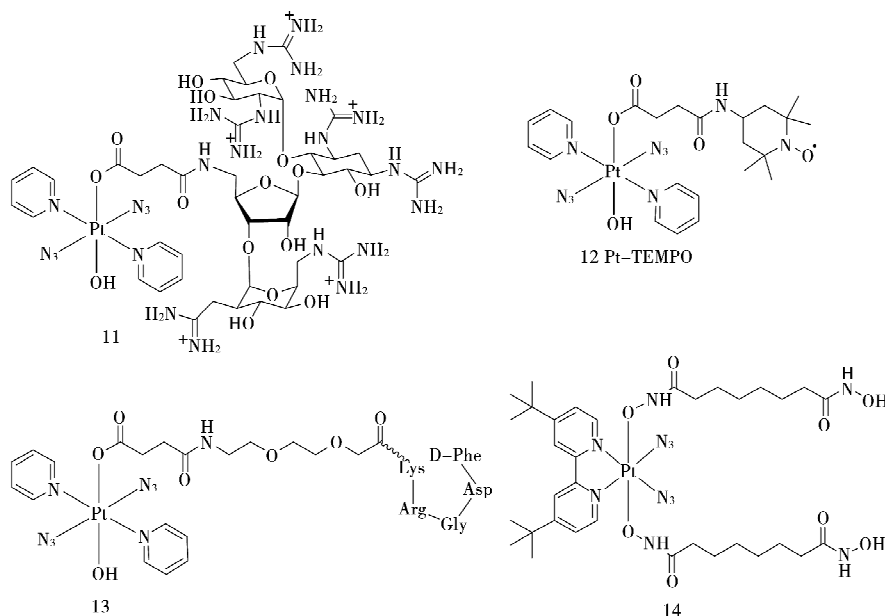


图 4 含有不同功能基的叠氮光敏四价铂化合物 11-14

#### 1.4 含金属配体的四价铂配合物

将其它金属与铂联合制备双金属化合物对于设计结构新型、作用机制特异的四价铂化合物具有重要价值<sup>[40]</sup>. 卟啉钆是一种极具开发潜力的光敏抗癌药物, 在生理条件下促进肿瘤细胞中活性氧(ROS)的产生, 并杀死癌细胞. 在四价铂轴向上引入卟啉钆的化合物 15(图 5)<sup>[41,42]</sup>具有光敏性, 光照射能够促进其结构中二价铂的释放, 对 A2780 及 A2780cisR 均具有强抑制效果. 光照下化合物 15 与 DNA 的结合量是避光条件下的 8.5 倍, 这表明该类卟啉钆联合四价铂药物具有开发为光敏铂类药物的潜力. 其结构中双金属配合物不但保持了两种金属各自的抗肿瘤优势, 同时发挥了协同作用, 为开发新结构光敏四价铂开辟了新方向.

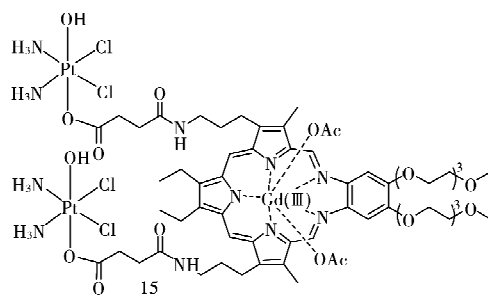


图 5 含金属配体的光敏四价铂化合物 15

对小分子光敏四价铂的开发是四价铂类药物发展的重要方向. 对光敏四价铂的功能化修饰为光敏铂类药物的发展开拓了新方向, 有望开发出性质稳定、毒副作用低、靶向性更佳的首选分子, 为临床铂类药物的的发展提供了新突破, 为光动力学治疗提供新候选药物.

## 2 具有光敏活性的四价铂类纳米药物

严重的系统毒副作用和耐药性是目铂类药物发展面临的主要障碍. 基于纳米载体的抗癌药物递送系统具有改善药效、降低毒副作用、避免细胞摄取相关耐药性的潜力<sup>[43]</sup>. 肿瘤组织的高通透和滞留效应(EPR 效应)使得肿瘤细胞具有通透性强、淋巴清除率低、静脉回流慢等特点, 纳米药物易避开正常组织而聚集于肿瘤组织, 肿瘤靶向性较强<sup>[44]</sup>. 此外, 纳米药物能绕开肾脏清除途径, 降低系统毒性. 因此, 将小分子药物负载于不同纳米载药系统制成相应纳米药物是改善药物药理学性质的有效策略<sup>[45]</sup>. 四价铂是纳米载药系统的理想负载药物, 近年来, 四价铂纳米药物的相关研究得到了广泛开展, 并取得了诸多成果<sup>[46]</sup>. 对具有光动力学活性的四价铂类药物递送体系的开发已经成为活跃的研究领域.

### 2.1 基于常规纳米载药系统的药物

将具有不同功能的光敏四价铂负载于生物相容性高分子材料或蛋白制成的纳米药物递送系统, 在抗肿瘤方面表现优异.

mPEG-b-PCL-b-PLL 是一种生物相容性好的可降解高分子材料. 将含有吡啶基的叠氮四价铂化合物与其偶联制成单体 16(图 6), 进而通过自组装形成的亲水纳米药物在 286 nm 紫外光照射条件下对 Hep G2 细胞株的  $IC_{50}$  值达  $0.28 \mu\text{M}$ , 活性是参考药物顺铂的 100 倍以上. 该纳米粒的形成降低了铂类药物与 HSA 的结合率, 从而减少了药物被还原蛋白还原并毒化失活的可能性, 提高了药效. 以氨基对四价铂结构中的吡啶基进行替换制备的纳米药物活性降低 44 倍, 这可能与大位阻吡啶基团对 DNA 修复机制的阻断效应有关. 实验证实, 光引发对于该类纳米药物生物活性的发挥至关重要, 黑暗条件下其活性降低 120 倍以上<sup>[47]</sup>.

斑蝥素是存在于昆虫中的天然活性成分, 是一类有效的蛋白质磷酸酶 2A(PP2A)抑制剂, 能调节细胞过程的磷酸化/去磷酸化步骤, 具有抗肿瘤活性, 主要用于肝癌、肺癌、乳腺癌及宫颈癌等的治疗<sup>[48,49]</sup>. 将去甲基斑蝥素修饰的光敏四价铂与生物相容性佳的材料 mPEG-b-P(LA-co-MPD)通过自组装制备的纳米粒 17(图 6)稳定性较四价铂母体分子显著提高, 血液半衰期延长, 同时药物能够通过肿瘤细胞 EPR 效应内吞进入细胞, 提高生物利用度. 作用机制研究发现, 纳米药物 17 在细胞内缓慢释放光敏四价铂药物, 在紫外光照射条件下四价铂发生光解, 生成二价铂及去甲基斑蝥素, 二价铂与 DNA 键连并破坏其正常生理功能, 同时去甲基斑蝥素有效抑制了 PP2A 酶的活性, 降低了 DNA 的自我修复, 二者协同发挥强抗肿瘤作用. 紫外光照射是药物 17 发挥作用的必要条件. 光照射条件下其对肿瘤细胞 HeLa 的体外抑制活性优于参考药物奥沙利铂, 而对正常细胞 L929 的毒性较低. 体内活性研究发现, 纳米药物 17 对 H22 荷瘤小鼠的体内抑制活性优于二价铂, 且表现出较低的毒副作用<sup>[50]</sup>.

水凝胶具有高柔性及水溶性, 有着应用于药物递送系统的潜力<sup>[51,52]</sup>. 多巴胺(DA)是一类神经递质, 是肌肉粘附蛋白的重要组成, 对于肿瘤的血管生长具有抑制作用<sup>[53,54]</sup>. 含有多巴胺配体的光敏四价铂 Pt-DA 通过硼酸酯键与水凝胶  $G_4K^+B$  键连形成 Pt- $G_4K^+B$  凝胶 18(图 6), 有效提高了单体四价铂 Pt-DA 的水溶性. 活性测试研究发现, 凝胶 18 在 465 nm 蓝光照条件下能够快速解离释放二价铂, 具有高抗肿瘤活性, 对癌细胞 A2780cis 活性达  $3 \mu\text{M}$ , 显著优于分子单体 Pt-DA( $74 \mu\text{M}$ )及参考药物顺铂. 此外, Pt- $G_4K^+B$  凝胶材料显著提高了铂类药物的肿瘤靶向性, 对肿瘤细胞的选择性是正常细胞的 18 倍以上, 降低了药物毒性. 水凝胶四价铂的高活性及高肿瘤靶向性为其在肿瘤光动力学治疗中的应用提供了可能性<sup>[55]</sup>.

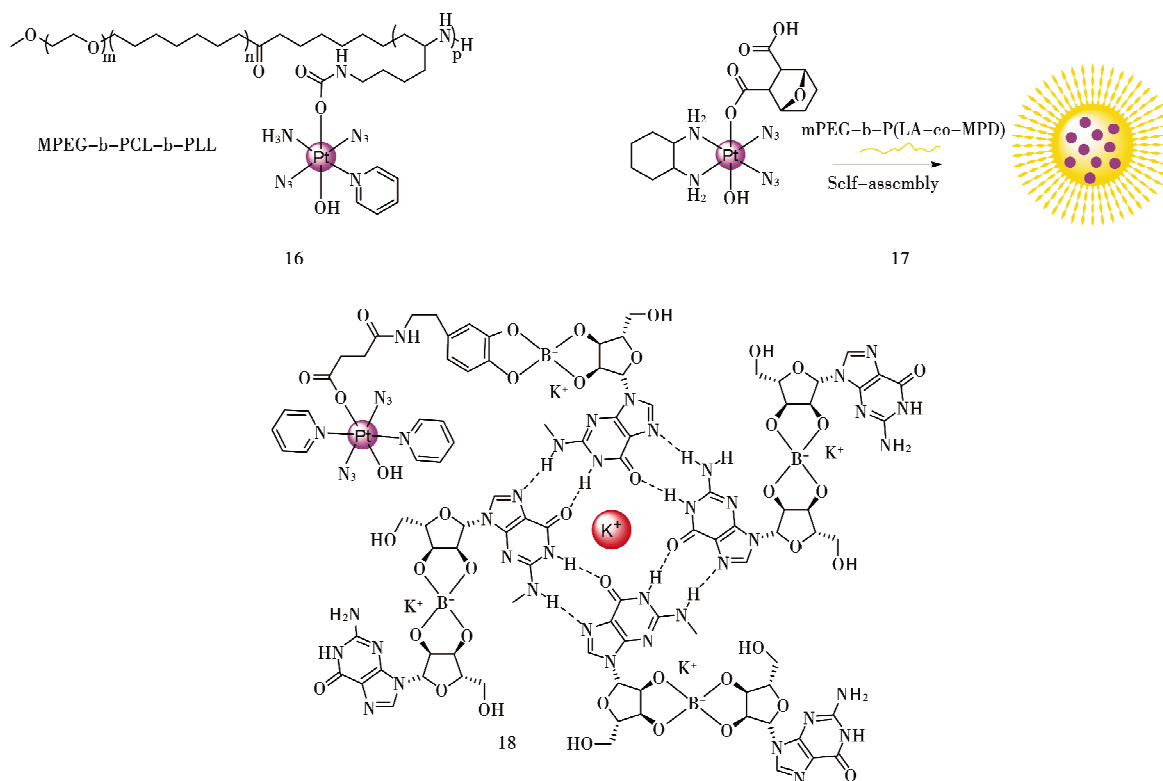


图 6 基于常规纳米载药系统的药物 16-18

人血清白蛋白(HSA)是血液中含最丰富的蛋白,以其为原料制成的纳米粒与人体具有优良的生物相容性,且HSA表面含有大量游离氨基及巯基基团,便于化学修饰,具有载药量大的优势.将具有光敏活性的二吡啶叠氮四价铂化合物与HSA纳米粒表面的氨基通过共价键连,进一步以巯基为反应位点连接具有凋亡特异性检测功能的凋亡传感肽荧光探针Cy5-acpCGDEVDAAK-Qsy21,制备的HSA四价铂纳米粒19(图7)具有优良生物活性.对A2780及顺铂耐药细胞株A2780cis的活性显著优于母体四价铂分子.机理研究表明,纳米药物19具有光控释放的特征,黑暗条件下稳定性强,光照致其表面的四价铂光解转化为二价铂,激活caspase-3信号通路,切断凋亡传感肽并切除Cy5的猝灭基团Qsy21,从而引起Cy5的显著荧光发射.该荧光反应特性为抗肿瘤药物凋亡诱导机制的研究提供了新方法.多功能HSA纳米粒19的成功设计为可控释放四价铂药物的研发及药物实时检测提供了新借鉴与思路<sup>[56]</sup>.

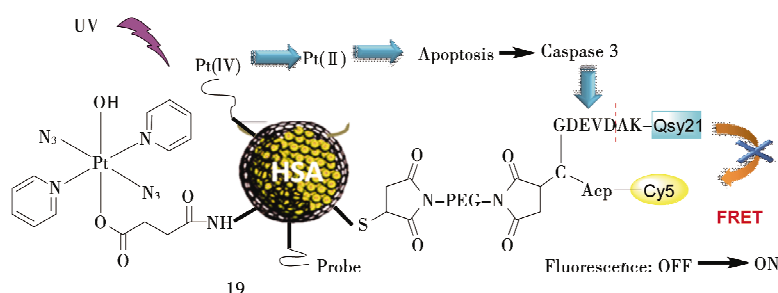


图7 基于常规纳米载药系统的药物19

2.2 基于UCNPs纳米载药系统的药物

2.2.1 UCNPs负载Pt(IV)纳米药物.光敏四价铂小分子以及光敏四价铂纳米药物发展迅速,并展现出卓越的体内及体外抗肿瘤效果<sup>[57]</sup>,然而该类化合物需要短波紫外光激发,紫外光较弱的组织穿透性严重制约了该类药物的应用范围,阻碍了其在人体深部肿瘤治疗中的应用潜力.上转换发光材料(UCNPs)的研究开发为该问题的解决提供了有效途径<sup>[58,59]</sup>.UCNPs多由含氟化合物,如 $YF_3$ 等,与稀土离子按比例掺杂制成,能够将近红外光(NIR)上转为短波长的紫外可见光,且具有良好的光稳定性、热稳定性和低毒性等特征.以该材料为载体负载目标光敏铂化合物制成的纳米药物,能够吸收近红外光,通过多重能量转换释放短波紫外可见光,进而激发光敏四价铂的光解反应,发挥药效.UCNPs材料的发展为光敏四价铂药物的开发开辟了新领域<sup>[60]</sup>.

## 2.2 基于UCNPs纳米载药系统的药物

2.2.1 UCNPs负载Pt(IV)纳米药物.光敏四价铂小分子以及光敏四价铂纳米药物发展迅速,并展现出卓越的体内及体外抗肿瘤效果<sup>[57]</sup>,然而该类化合物需要短波紫外光激发,紫外光较弱的组织穿透性严重制约了该类药物的应用范围,阻碍了其在人体深部肿瘤治疗中的应用潜力.上转换发光材料(UCNPs)的研究开发为该问题的解决提供了有效途径<sup>[58,59]</sup>.UCNPs多由含氟化合物,如 $YF_3$ 等,与稀土离子按比例掺杂制成,能够将近红外光(NIR)上转为短波长的紫外可见光,且具有良好的光稳定性、热稳定性和低毒性等特征.以该材料为载体负载目标光敏铂化合物制成的纳米药物,能够吸收近红外光,通过多重能量转换释放短波紫外可见光,进而激发光敏四价铂的光解反应,发挥药效.UCNPs材料的发展为光敏四价铂药物的开发开辟了新领域<sup>[60]</sup>.

将二碘代四价铂通过共价键与二氧化硅包覆的UCNPs材料键连制备的纳米材料20(图8)在980 nm近红外光照射下(980 nm激发光对碘基四价铂稳定性不产生影响),辐射高能量紫外光引发碘代四价铂的光敏反应,释放二价铂,与DNA发生不可逆键合,诱导细胞凋亡.活性研究表明,纳米药物20在光照30 min,循环5次条件下对肿瘤细胞的增殖抑制活性显著优于黑暗对照组<sup>[61]</sup>.然而,该四价铂纳米粒无法解决碘代四价铂稳定性差的缺陷.具有二叠氮配体的二吡啶四价铂通过酰胺键与核壳结构的UCNPs( $NaYF_4:Yb^{3+}/Tm^{3+}@NaGdF_4:Yb^{3+}$ )表面的聚乙烯亚胺键连制备的纳米药物稳定性显著提高,再对其外层以单层PEG涂覆以有效降低宿主免疫系统的免疫原性和抗原性,最终制得纳米药物21(图8).活性研究表明,在红外光照射下,纳米粒21能够辐射紫外光,高效作用于光敏四价铂,引起光解释放二价铂,发挥抗肿瘤性质.该纳米药物具有优异的体外及体内抗肿瘤活性,荷瘤小鼠经纳米药物21给药处理后,NIR照射组的肿瘤抑制活性强于紫外光照射组,这可能得益于NIR较强的组织穿透能力.此外,该类材料可用于上转换发光(UCL)/磁共振(MR)/计算机断层摄影(CT)三重成像诊断,具有作为多模成像剂和抗癌剂的发展潜力,值得进一步深入研究与开发.

以二氧化硅包覆的UCNPs材料替换纳米药物19的HSA载体制备的纳米粒22(图8),能够以980 nm红外光为激发光,释放高细胞毒性二价铂配合物,并激活荧光效应.用MTT法检测其对A2780和耐药细胞A2780cis的抗癌活性发现,纳米药物22在黑暗条件下活性较低,光照条件下对A2780活性显著,对耐药细胞株A2780cis活性无下降,能有效克服二价铂药物耐药性.此外,与19类似,凋亡传感肽荧光探针的引入使得该纳米药物具有用作潜在的肿瘤造影剂的潜力<sup>[62]</sup>.掺杂磁共振元素Gd制备的新型UCNPs材料具有用作多模成像(光学/MR/PET-SPECT)探针的潜力.将四价铂 $[Pt(NH_3)_2(Cl)_2(O_2CCH_2CH_2CO_2H)_2]$ 与生物相容性材料DSPE-PEG(2000)-NH<sub>2</sub>通过共价酯键键连制得高分子单体,以其对UCNPs材料进行包覆制备的纳米四价铂药物能够吸收近红外光,上转发射紫外光.光谱学研究发现,该纳米药物递送系统具有光敏成像能力.此外,紫外光加速了四价铂还原释放二价铂,有助于四价铂的

抗肿瘤作用的发挥<sup>[63]</sup>.

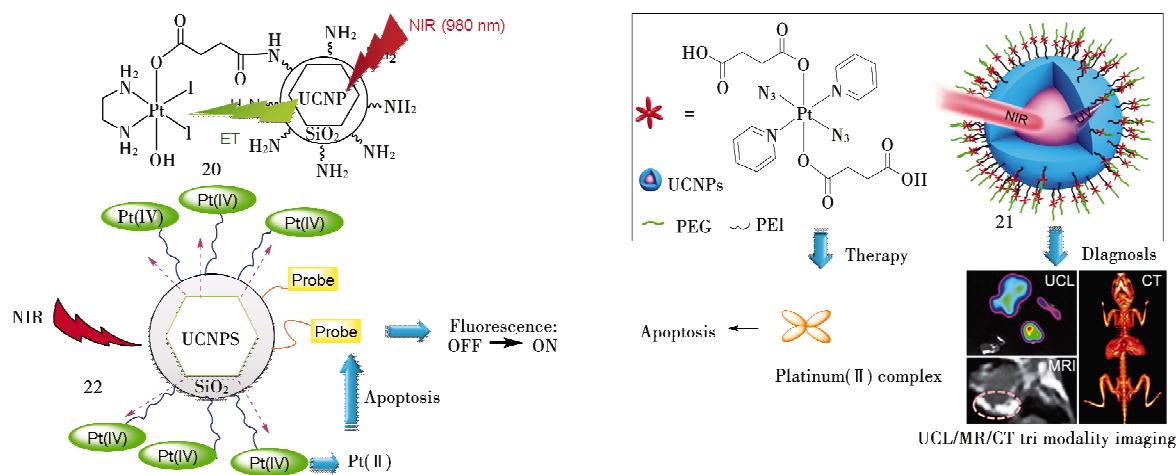


图 8 UCNP-Pt(IV) 纳米药物 20-22

将四价铂负载于纳米药物递送系统,制成光敏四价铂纳米药物对于提高药效、降低毒性、提高靶向性具有重要意义,制得深入研究.

2.2.2 UCNP<sub>s</sub> 负载 Pt(IV) 与其他药物共递送纳米药物. 随着对肿瘤化疗研究的不断深入,单一药物疗法已经远不足以解决现有临床问题. 多药联合用药,发挥协同作用,加强疗效,并克服肿瘤细胞对单一药物的耐药性,已成为近现代肿瘤化疗的主要方式. 药物共递送系统,依靠同一药物载体将两种药物同时递送至肿瘤组织或细胞,促进两种药物发挥协同药效,抗肿瘤效果较单一药物递送系统更具优势. 以 Yb 掺杂的 UCNP<sub>s</sub> 材料为母核,外部以二氧化硅包结制得多孔材料,将阿霉素(DOX)嵌入多空结构,在材料外表面以光敏四价铂为桥链连接孔径封堵基团  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD),制备了药物共递送系统 UCNP<sub>s</sub>@mSiO<sub>2</sub>-DPP-DOX@CD 纳米颗粒 23(图 9)<sup>[64]</sup>. 该纳米颗粒在 808 nm 光源照射下上转发射 365 nm 紫外光,促使叠氮四价铂光解并释放二价铂配合物,同时有效脱除封堵基团  $\beta$ -CD,启动了 DOX 的释放过程. 二价铂及 DOX 发挥协同抗肿瘤作用,对鼠源肝癌细胞系 H22 荷瘤小鼠的体内抗肿瘤活性测试发现,在 808 nm 光照射条件下,23 的肿瘤抑制活性显著优于黑暗对照组以及 365 nm 紫外照射组,这证实了高组织穿透性红外光激发对抗肿瘤的活性发挥具有重要影响. 将非光敏四价铂 24 与光敏剂二氢卟吩 e6(Ce6)共同载入片状纳米结构中制备的 Ce6-Pt(IV)/LDH NPs 25(图 9)可通过肿瘤细胞 EPR 效应内吞进入细胞,在肿瘤细胞中的富集水平显著高于二价铂. 进入细胞后,该纳米药物能缓慢释放四价铂单体分子及 Ce6. 650 nm 光照能够有效激发 Ce6 产生 ROS,与四价铂还原释放的二价铂发挥协同抗肿瘤作用,对 A2780、A549 及顺铂耐药细胞株 A2780cisR、A549cisR 的 IC<sub>50</sub> 值均低于 0.21  $\mu$ M,优于参考药物顺铂,并克服了顺铂耐药性. 细胞周期实验表明,该纳米药物能够选择性将细胞阻滞在 G2/M 和 S 期. 光照对活性的增强具有重要意义,黑暗对照组的活性降低 10 倍以上<sup>[65]</sup>. 将 UCNP<sub>s</sub> 材料表面以感光片段罗丹明 B(RB)以及四价铂 24 修饰,制备的高载药量纳米药物递送系统 PEG/RB-Pt(IV)-UCNP<sub>s</sub> 26(图 9)具有高载药性能,对四价铂和 RB 的载药量分别达到 6.8 wt% 和 4.0 wt%. 该纳米粒将 RB 及四价铂前药同时递送至癌细胞,在 808 nm 光源照射条件下,UCNP<sub>s</sub> 上转辐射出的短波光能够刺激 RB 产生 ROS,作用于线粒体,诱导细胞启动凋亡机制;同时四价铂经还原释放二价铂并引起 DNA 损伤. 二者协同发挥强抗肿瘤性质. 25 在 808 nm 光照条件下对卵巢癌细胞 A2780 及顺铂耐药细胞 A2780cisR 均具有优于顺铂的活性. 此外,该纳米材料具有成像能力,可用于近红外照射条件下肿瘤的荧光成像<sup>[66]</sup>.

UCNP<sub>s</sub> 四价铂纳米药物较常规纳米载药系统具有独特优势,能够接收组织穿透性强的长波红外光照射,上转辐射紫外光,激活光敏剂片段,进而发挥出更强的抗肿瘤活性. 该类药物递送系统具有深远的研究意义以及应用前景,有待进一步的研究与开发.

### 2.3 基于光热转换纳米载药系统的药物

光热疗法(Photothermal therapy, PTT)作为一种新型的肿瘤治疗技术,对肿瘤具有高效的消除能力,而对正常组织毒性低,近年来受到了广泛关注,有望在临床发挥重要作用. 在过去的十余年中,许多光热转

换材料广泛用于光热治疗研究中,随着纳米技术和纳米材料的不断革新,光热试剂的性能和种类也得到不断发展.近年来,Au 纳米颗粒、Pd 纳米片、氧化石墨烯、碳纳米管等功能性光热纳米药物载体的成功开发,实现了化疗与光热治疗的有效结合<sup>[67]</sup>.基于光热转换纳米载药系统的四价铂纳米药物的研究开发得到了初步开展,并取得了优秀成果.

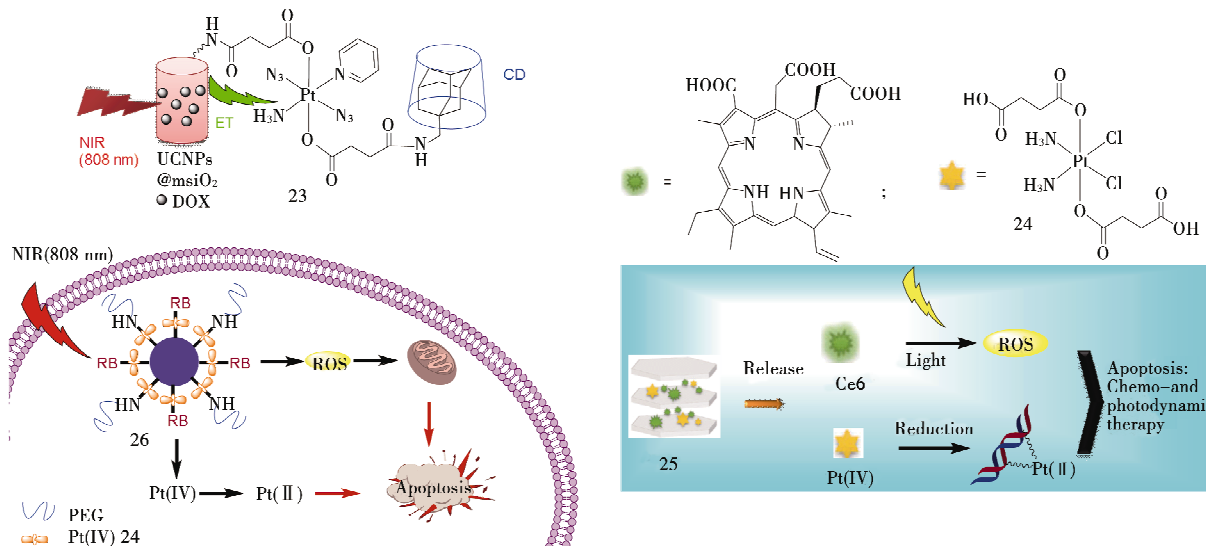


图9 UCNPs 负载 Pt(IV) 与其他药物共递送纳米药物 23-26

CuS NPs 作为一类有效的光热转换材料具有成本低、毒性低、制备工艺简单、热稳定性强、光热转换率高等优点.将四价铂 24 负载于具有纳米结构的 CuS NPs 表面,以 PEG-叶酸(FA) 进一步修饰制备了纳米药物 27(图 10).FA 受体在多种肿瘤细胞表面过度表达,是抗肿瘤药物开发的重要靶点,纳米粒表面的 FA 修饰有效促进了药物与肿瘤细胞的靶向结合.在肿瘤细胞内,还原性蛋白 GSH 等能够将四价铂有效还原为二价铂(释放率 >84.4%),作用于 DNA;同时,在红外光照射下 CuS NPs 进行高效光热转换(转化率达 32.1%),对肿瘤细胞造成杀伤.该纳米药物的 PTT-化疗双重诱导凋亡机制发挥协同作用,体外及体内活性均优于参考药物顺铂、四价铂单体及单一 CuS NPs PTT 疗法<sup>[68]</sup>.

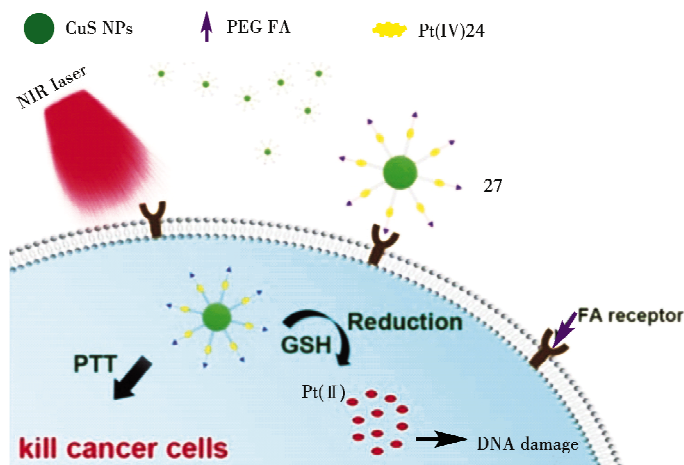


图10 CuS NPs-Pt(IV) 纳米药物 27

氧化石墨烯有着比表面积大、光热转化效率高的特点,具有应用于药物递送系统的潜力.以四臂 PEG 连接四价铂 28 及细胞凋亡荧光探针,将其负载于氧化石墨烯表面制成了纳米药物 PEG-NGO-Pt 29(图 11).氧化石墨烯药物递送系统通过细胞内吞将四价铂有效载入肿瘤细胞,发生还原并作用于 DNA.同时,NIR 光照条件下,氧化石墨烯将光能高效转化为热能,与铂类药物发挥协同抗肿瘤作用.纳米药物 29 的抗肿瘤活性显著优于单独使用铂类药物或光热疗法.药物的协同作用机制打开肿瘤细胞的 caspas 3 通路,诱导凋亡,引起凋亡荧光探针发出荧光,可用于肿瘤成像检测<sup>[69]</sup>.氧化石墨烯四价铂纳米药物具有高效、系统毒性低、肿瘤靶向性强等特点,值得进一步研究.

Au 纳米材料相对惰性、生物相容性佳、光学性质独特.将 Au 负载于 Pd 纳米片表面形成的核/壳纳米片 Pd@Au 是一种优良的光热转换材料,性能优越,具有载药量高、性质稳定的特点<sup>[70]</sup>.用 HS-PEG-NH<sub>2</sub> 作为连接臂连接四价铂 24,对纳米片表面进行修饰制备的纳米药物 Pd@Au-PEG-Pt 30(图 12)发挥 PTT-化疗双作用模式,对 S180 荷瘤小鼠的体内肿瘤抑制实验发现,该药物能够在肿瘤部位高效积累,红

外光照射组的活性优异,显著优于黑暗对照组以及 Pd@Au 光热治疗组. Pd@Au 纳米片的光热效应诱导细胞凋亡,同时能够促进四价铂还原释放二价铂并作用于 DNA,二者发挥协同作用<sup>[71]</sup>. 聚苯乙烯-马来酸交替共聚物 (PSMA) 包被多孔金纳米粒形成的 Au@PSMA 纳米粒具有较好的生物相容性及独特的光学特性. 能够吸收近红外光,并产生光热效应. 并且, Au@PSMA 在 808 nm 光激发条件下,辐射出 1230 nm 发射光,具有荧光发射特性,可以用于药物成像检测. 在该纳米粒表面键连四价铂化合物制备的纳米药物活性优于单独使用铂类药物及光热疗法<sup>[72]</sup>. 金-四价铂纳米药物系统具有高光热转化率、优良的载药特性以及高体内外抗肿瘤性质,是一类极具发展潜力的 PTT-化疗双作用机制纳米药物.

基于光热转换纳米载药系统的四价铂类纳米药物同时发挥 PTT 疗法的抗癌活性及四价铂的化疗活性,具有良好的协同效果,并发挥优秀抗肿瘤活性. 该类纳米药物的发展为光动力学四价铂药物的研究开发开辟了新领域,具有深入开发价值.

### 3 结语

综上所述,具有光动力学活性的四价铂类药物的研究开发备受关注,发展迅速,表现出独特的抗肿瘤性质,并取得了许多重要成果. 多种高效、低毒、靶向性强的光敏四价铂类药物得到研究与报道,显示了该类药物巨大的发展潜力及广阔的应用前景. 此外,鉴于光动力学疗法的快速发展及其在增强肿瘤靶向性、降低毒副作用方面的独特优势,可以预见在未来相当长的时间内对具有光动力学活性的四价铂类药物的研发依然是抗肿瘤药物研究的重要领域,并将愈受重视. 光敏四价铂类药物面临的挑战及发展方向可能包括以下四方面:(1) 铂类药物的毒副作用及耐药性弊端是其临床应用中的凸显问题,光敏四价铂类药物的发展为该问题的解决开辟了新思路. 如何开发出药理学性质优于临床二价铂类药物的先导化合物是以后工作的重点,这也是光敏四价铂类药物能否突破瓶颈,最终走向临床的关键.(2) 对小分子光敏四价铂进行结构优化,特别是对轴向配体的功能化修饰,制备光动力学性质及药理学性质优异的小分子化合物,是科研工作者们努力的重要方向.(3) 随着纳米药物递送系统的不断发展,对新型光敏四价铂纳米药物的开发是未来发展的重要趋势. UCNPs 材料与光敏铂类药物的联合对光敏四价铂纳米药物的发展起到推动作用,将是光敏铂类纳米药物研究的热点.(4) 将四价铂药物负载于光热转换材料制备的集 PTT 及化疗于一体的四价铂纳米药物具有良好的协同抗肿瘤机制,对提高抗肿瘤活性、克服耐药性具有重要意义,极具发展潜力. 我们相信,随着对具有光动力学活性的四价铂类抗肿瘤药物研究的不断深入,其发展必将更加快速,并开发出高效、低毒、耐药性低的新颖铂类先导药物,为人类阻击癌症做出卓越贡献.

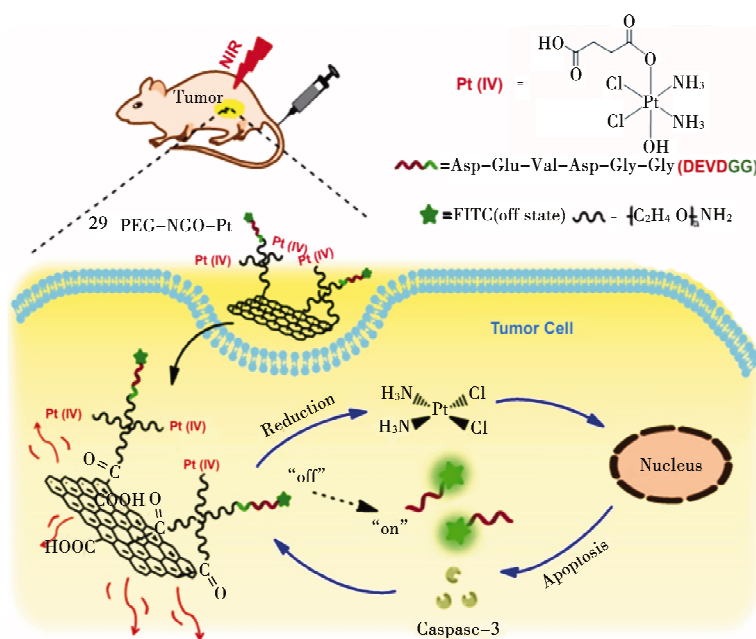


图 11 氧化石墨烯-Pt(IV) 纳米药物 29

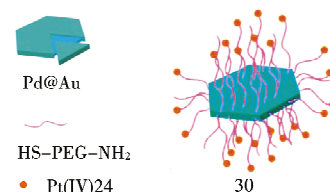


图 12 Au-Pt(IV) 纳米药物 30

### 参 考 文 献

- [1] Dolmans D E, Fukumura D, Jain R K. Photodynamic therapy for cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3: 380-387.
- [2] Wong E, Christen M G. Current status of platinum-based antitumor drugs[J]. Chem Rev, 1999, 99: 2451-2466.
- [3] Wheate N J, Walker S, Craig G E, et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials[J]. Dalton Trans, 2009, 2009: 1-13.

- 2010,39,8113-8127.
- [4] Yang M, Pang R F, Jia X, et al. DNA interaction of dioxycyclobutenedione-(1,2-cyclohexanediamine) platinum(II) complex with potential anticancer activity[J]. *J Inorg Biochem*, 2005, 99: 376-382.
- [5] 叶青松, 楼丽广, 刘伟平, 等. 铂类抗肿瘤药物靶向给药的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43: 1521-1529.
- [6] Johnstone T C, Suntharalingam K, Lippard S J. The next generation of platinum drugs: Targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs[J]. *Chem Rev*, 2016, 116: 3436-3486.
- [7] Venkatesh V, Sadler P J. Platinum(IV) prodrugs[J]. *Met Ions Life Sci*, 2018, 18: 69-108.
- [8] Schreiber-Brynzak E, Pichler V, Heffeter P, et al. Behavior of platinum(IV) complexes in models of tumor hypoxia: cytotoxicity, compound distribution and accumulation[J]. *Metallomics*, 2016, 8(4): 422-433.
- [9] McCormick M C, Schult F A, Baik M II. Glassy carbon electrodes deliver unpredictable reduction potentials for platinum(IV) antitumor prodrugs[J]. *Polyhedron*, 2016, 103: 28-34.
- [10] Shi Y, Liu S A, Kerwood D J, et al. Pt(IV) complexes as prodrugs for cisplatin[J]. *J Inorg Biochem*, 2012, 107(1): 6-14.
- [11] Lippert B, Miguel P J S. More of a misunderstanding than a real mismatch? Platinum and its affinity for aqua, hydroxido, and oxido ligands[J]. *Coord Chem Rev*, 2016, 327-328: 333-348.
- [12] Misić M M, Jakovljević V L, Bugarcic Z D, et al. Platinum complexes-induced cardiotoxicity of isolated, perfused rat heart: Comparison of Pt(II) and Pt(IV) analogues versus cisplatin[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15(3): 261-268.
- [13] Tan X X, Li G S, Wang Q P, et al. Small molecular platinum(IV) compounds as antitumor agents[J]. *Prog Chem*, 2018, 30(6): 831-846.
- [14] Ciesinski K L, Franz K J. Keys for unlocking photolabile metal-containing cages[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 814-824.
- [15] Berners-Price S J. Activating platinum anticancer complexes with visible light[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 804-805.
- [16] Ma J, Wang Q P, Huang Z L, et al. Glycosylated platinum(IV) complexes as substrates for glucose transporters (GLUTs) and organic cation transporters (OCTs) exhibited cancer targeting and human serum albumin binding properties for drug delivery[J]. *J Med Chem*, 2017, 60: 5736-5748.
- [17] Wang Q P, Huang Z L, Ma J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of a series of new glycosylated platinum(IV) complexes as antitumor agents[J]. *Dalton Trans*, 2016, 45: 10366-10374.
- [18] Ma J, Wang Q P, Yang X D, et al. Glycosylated platinum(IV) prodrugs demonstrated significant therapeutic efficacy in cancer cells and minimized side-effects[J]. *Dalton Trans*, 2016, 45: 11830-11838.
- [19] Vernooij R R, Joshi T, Horbury M D, et al. Spectroscopic studies on photoinduced reactions of the anticancer prodrug, trans, trans, trans-[Pt(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>][J]. *Chem*, 2018, doi:10.1002/chem.201705349.
- [20] Bednarski P J, Grünert R, Zielki M, et al. Light-activated destruction of cancer cell nuclei by platinum diazide complexes[J]. *Chem Biol*, 2006, 13: 61-67.
- [21] Ronconi L, Sadler P J. Photoreaction pathways for the anticancer complex trans, trans, trans-[Pt(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>][J]. *Dalton Trans*, 2011, 40: 262-268.
- [22] Kratochwil N A, Bednarski P J, Mrozek II, et al. Photolysis of an iodoplatinum(IV) diamine complex to cytotoxic species by visible light[J]. *Anti-Cancer Drug Des*, 1996, 11: 155-171.
- [23] Kratochwil N A, Zabel M, Range K J, et al. Synthesis and X-ray crystal structure of trans, cis-[Pt(OAc)2I2(en)]: A novel type of cisplatin analog that can be photolyzed by visible light to DNA-binding and cytotoxic species *in vitro*[J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 2499-2507.
- [24] Kratochwil N A, Parkinson J A, Bednarski P J, et al. Nucleotide platination induced by visible light[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 1460-1463.
- [25] Vogler A, Kern A, Hüttermann J. Photochemical reductive trans-elimination from trans-diazidotetracyanoplatinate(IV)[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1978, 17: 524-525.
- [26] Mackay F S, Woods J A, Moseley H, et al. A photoactivated trans-diammine platinum complex as cytotoxic as cisplatin[J]. *Chem Eur J*, 2006, 12: 3155-3161.
- [27] Müller P, Schröder B, Parkinson J A, et al. Nucleotide crossLinking induced by photoreactions of platinum(IV)-azide complexes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 335-339.
- [28] Kasparkova J, Mackay F S, Brabec V, et al. Formation of platinated GG cross-links on DNA by photoactivation of a platinum(IV) azide complex[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2003, 8: 741-745.
- [29] Zhao Y, Woods J A, Farrer N J, et al. Diazido mixed-amine platinum(IV) anticancer complexes activatable by visible-light form novel DNA adducts[J]. *Chem Eur J*, 2013, 19: 9578-9591.
- [30] Pracharova J, Zerkankova L, Stepankova J, et al. Interactions of DNA with a new platinum(IV) azide dipyridine complex activated by UVA and visible light: Relationship to toxicity in tumor cells[J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25: 1099-1111.
- [31] Zhao Y, Farrer N J, Li H, et al. De novo generation of singlet oxygen and ammine ligands by photoactivation of a platinum anticancer

- complex[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 13633-13637.
- [32] Vernooij R R, Joshi T, Shaili E, et al. Comprehensive vibrational spectroscopic investigation of trans, trans, trans-[Pt(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>], a Pt(IV) diazido anticancer prodrug candidate[J]. *Inorg Chem*, 2016, 55: 5983-5992.
- [33] Mackay F S, Woods J A, Heringova P, et al. A potent cytotoxic photoactivated platinum complex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 20743-20748.
- [34] Vander Heiden M G, Cantley L C, Thompson C B. Understanding the Warburg effect; the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324: 1029-1033.
- [35] 孙彬, 刘敏, 赵世振, 等. 吡嗪酮类(1,3)-β-D-葡聚糖合成酶抑制剂的三维定量构效关系研究[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2016, 29(3): 38-43.
- [36] Shaili E, Fernandez-Gimenez M, Rodriguez-Astor S, et al. A photoactivatable platinum(IV) anticancer complex conjugated to the RNA ligand guanidinoneomycin[J]. *Chem Eur J*, 2015, 21: 18474-18486.
- [37] Venkatesh V, Wedge C J, Romero-Canelon I, et al. Spin-labelled photo-cytotoxic diazido platinum(IV) anticancer complex[J]. *Dalton Trans*, 2016, 45: 13034-13037.
- [38] Gandioso A, Shaili E, Massaguer A, et al. An integrin-targeted photoactivatable Pt(IV) complex as a selective anticancer pro-drug: synthesis and photoactivation studies[J]. *Chem Commun*, 2015, 51: 9169-9172.
- [39] Kasparikova J, Kostrhunova II, Novakova O, et al. A photoactivatable platinum(IV) complex targeting genomic DNA and histone deacetylases[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 14478-14482.
- [40] Ma L, Ma R, Wang Z, et al. Heterodinuclear Pt(IV)-Ru(II) anticancer prodrugs to combat both drug resistance and tumor metastasis[J]. *Chem Comm*, 2016, 52: 10735-10738.
- [41] Thiabaud G, Arambula J F, Siddik Z II, et al. Photoinduced reduction of Pt(IV) within an anti-proliferative Pt(IV)-texaphyrin conjugate[J]. *Chem*, 2014, 20: 8942-8947.
- [42] Sessler J L, Arambula J, Siddik Z H, et al. Texaphyrin-Pt(IV) conjugates and compositions for use in overcoming platinum resistance [P]. WO, 2015/191797A1, 2015-12-17.
- [43] Oberoi H S, Nukolova N V, Kabanov A V, et al. Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65: 1667-1685.
- [44] Maeda H, Wu J, Sawa T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutic: a review[J]. *J Control Release*, 2000, 65: 271-284.
- [45] Maeda H, Daruwalla J. Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 71(3): 409-419.
- [46] Wang X Y, Wang X H, Guo Z J. Functionalization of Platinum Complexes for Biomedical Applications[J]. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 2622-2631.
- [47] Song II Q, Kang X, Sun J, et al. Nanoparticle delivery of sterically hindered platinum(IV) prodrugs shows 100 times higher potency than that of cisplatin upon light activation[J]. *Chem Commun*, 2016, 52: 2281-2283.
- [48] Reithofer M R, Valiahd S M, Galanski M, et al. Novel endothall-containing platinum(IV) complexes: Synthesis, characterization, and cytotoxic activity[J]. *Chem Biodiversity*, 2008, 5: 2160-2170.
- [49] Zhou D, Cong Y, Qi Y, et al. Overcoming tumor resistance to cisplatin through micelle-mediated combination chemotherapy[J]. *Biomater Sci*, 2015, 3: 182-191.
- [50] Cong Y W, Wang Z G, He S S, et al. Multifunctional single-drug loaded nanoparticles for enhanced cancer treatment with low toxicity in vivo[J]. *RSC Adv*, 2016, 6: 20366-20373.
- [51] Shen W J, Luan J B, Cao L P, et al. Thermogelling polymer-platinum(IV) conjugates for long-term delivery of cisplatin[J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16: 105-115.
- [52] Sokolov A Y, Schaefer III II F. Ground and excited state properties of photoactive platinum(IV) diazido complexes: Theoretical considerations[J]. *Dalton Trans*, 2011, 40: 7571-7582.
- [53] Hong S, Yang K, Kang B, et al. Hyaluronic acid catechol: A biopolymer exhibiting a pH-dependent adhesive or cohesive property for human neural stem cell engineering[J]. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 1774-1780.
- [54] Li H, Jia Y, Wang A, et al. Self-assembly of hierarchical nanostructures from dopamine and polyoxometalate for oral drug delivery[J]. *Chem Eur J*, 2014, 20: 499-504.
- [55] Venkatesh V, Mishra N K, Romero-Canelon I, et al. Supramolecular photoactivatable anticancer hydrogels[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 5656-5659.
- [56] Li X, Mu J, Liu F, et al. Human transport protein carrier for controlled photoactivation of antitumor prodrug and real-time intracellular tumor imaging[J]. *J Bioconjugate Chem*, 2015, 26: 955-961.
- [57] Westendorf A F, Woods J A, Korpis K, et al. trans, trans, trans-[Pt(IV)(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OII)<sub>2</sub>(py)(NII<sub>3</sub>)]: A light-activated antitumor platinum complex that kills human cancer cells by an apoptosis-independent mechanism[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11: 1894-1904.

- [58] Zhou J, Liu Z, Li F Y. Upconversion nanophosphors for small-animal imaging[J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 1323-1349.
- [59] Arguinzoniz A G, Ruggiero E, Habtemariam A, et al. Light harvesting and photoemission by nanoparticles for photodynamic therapy [J]. *Part Part Syst Charact*, 2014, 31: 46-75.
- [60] Passaro V M N, Notte M L. Optimizing SOI slot waveguide fabrication tolerances and strip-slot coupling for very efficient optical sensing[J]. *Sensors*, 2012, 12(3): 2436-2455.
- [61] Perfahl S, Natile M M, Mohamad H S, et al. Photoactivation of diiodido-Pt(IV) complexes coupled to upconverting nanoparticles[J]. *Mol Pharmaceutics*, 2016, 13: 2346-2362.
- [62] Min Y Z, Li J M, Liu F, et al. Near-infrared light-mediated photoactivation of a platinum antitumor prodrug and simultaneous cellular apoptosis imaging by upconversion-luminescent nanoparticles[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 1012-1016.
- [63] Ruggiero E, Hernandez-Gil J, Mareque-Rivas J C, et al. Near infrared activation of an anticancer Pt(IV) complex by Tm-doped upconversion nanoparticles[J]. *Chem Commun*, 2015, 51: 2091-2094.
- [64] Dai Y L, Bi H T, Deng X R, et al. 808 nm Near-infrared light controlled dual-drug release and cancer therapy in vivo by upconversion mesoporous silica nanostructures[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 2086-2095.
- [65] Wang Z G, Ma R, Yan L, et al. Combined chemotherapy and photodynamic therapy using a nanohybrid based on layered double hydroxides to conquer cisplatin resistance[J]. *Chem Commun*, 2015, 51: 11587-11590.
- [66] Ai F J, Sun T Y, Xu Z F, et al. An upconversion nanoplatform for simultaneous photodynamic therapy and Pt chemotherapy to combat cisplatin resistance[J]. *Dalton Trans*, 2016, 45: 13052-13060.
- [67] Chen R, Wang J J, Qiao H Z. Organic photothermal conversion materials and their application in photothermal therapy[J]. *Prog Chem*, 2017, 29(2/3): 329-336.
- [68] Bi H T, Dai Y L, Xu J T, et al. CuS-Pt(IV)-PEG-FA nanoparticles for targeted photothermal and chemotherapy[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 5938-5946.
- [69] Li J W, Lv Z L, Li Y L, et al. A theranostic prodrug delivery system based on Pt(IV) conjugated nano-graphene oxide with synergistic effect to enhance the therapeutic efficacy of Pt drug[J]. *Biomaterials*, 2015, 51: 12-21.
- [70] Chen M, Wu B, Yang J, et al. Small adsorbate-assisted shape control of Pd and Pt nanocrystals[J]. *Adv Mater*, 2012, 24: 862-879.
- [71] Shi S G, Chen X L, Wei J P, et al. Platinum(IV) prodrug conjugated Pd@Au nanoplates for chemotherapy and photothermal therapy [J]. *Nanoscale*, 2016, 8: 5706-5713.
- [72] Huang C C, Liu T M. Controlled Au-polymer nanostructures for multiphoton imaging, prodrug Delivery, and chemo-photothermal therapy platforms[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 25259-25269.

## Research Progress of Photodynamic Active Platinum(IV) Complexes as Antitumor Drugs

LI Guo-shuai WANG Qing-peng LIU Zhi-fang HAN Jun WANG Bing-quan

(Institute of BioPharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

**Abstract** Photodynamic therapy as a new strategy for cancer treatment exerts broad application prospect in clinic. The investigation on photosensitive platinum(IV) agents develops rapidly and has become an active and hot topic in medicinal field. A great deal of efforts has been devoted to this area, and many remarkable results were achieved in recent years. The current work was mainly focused on the following two aspects: (1) Photosensitive groups were incorporated to platinum(IV) scaffold to construct small molecular photodynamic active platinum(IV) compounds with effective pharmacological properties. (2) The platinum(IV) compounds were loaded to various drug delivery systems to prepare photodynamic platinum(IV) nanoparticles. The photodynamic active platinum(IV) drugs displayed high antitumor activities and unique active mechanism which was distinct to that of the classical platinum drugs. This serial drugs showed great competence in overcoming drug resistance of platinum(II) drugs. Herein, combining with authors' researches and referring to the works from literatures, the research progress of photodynamic active platinum(IV) complexes as antitumor drugs are systematically reviewed in this article, and the perspectives of the foreseeable future of photodynamic active platinum(IV) agents as medicinal drugs are also presented.

**Key words** platinum(IV); photodynamic therapy; antitumor; photosensitive drug; drug delivery; prodrug