

具有抑炎能力的新型铂(IV)抗肿瘤药物研究进展

李作杰¹ 陈 延¹ 王庆鹏¹ 李大成² 王正平¹ 韩 军¹

(1.聊城大学 生物制药研究院,山东 聊城 252059;2.聊城大学 化学化工学院、
山东省化学储能与新型电池技术重点实验室,山东 聊城 252059)

摘 要 铂(IV)具有稳定性高、毒副作用低、易修饰、可口服、克服铂(II)药物耐药性等优点,在新型铂类药物开发领域具有广阔的发展前景.炎症是肿瘤的重要特征,对铂(IV)进行功能化修饰,使之在抗肿瘤过程中同时表现出抑制肿瘤相关炎症的特征,对提高药物疗效、降低毒副作用具有重要意义,是铂(IV)药物开发的热点,近年来相关研究工作不断涌现.作者结合自己的工作基础,在总结文献基础上对具有炎症抑制能力的新型铂(IV)药物的研究进展进行了综述.主要包括以下方面:(1)具有抑炎能力的小分子铂(IV)药物;(2)基于药物递送系统的抑炎铂(IV)药物.希望该综述的内容对新型铂类药物研发具有借鉴意义及推动作用.

关键词 铂(IV);炎症抑制;环氧酶抑制;抗肿瘤;抗癌

中图分类号 TQ 462

文献标识码 A

0 引言

癌症是威胁人类生命的重要疾病之一,肿瘤治疗是人类面临的巨大挑战^[1,2].目前,肿瘤治疗主要采用手术、化疗及放疗三种手段.化疗疗效显著,具有高效广谱的特点,广泛用于多种癌症特别是晚期癌症的治疗^[3,4].铂类药物是最主要的化疗药物之一,占据重要市场份额,以其为主药或参与配伍的治疗方案占化疗总方案的50%以上.然而,其肿瘤靶向性差、毒副作用强等缺陷,严重影响了其临床疗效^[5,6].因此,对铂类药物的开发是新型化疗抗肿瘤药物研究的重要领域.

铂(IV)作为铂(II)类药物前药,是新型铂类药物研发的热点.与铂(II)类药物相比,铂(IV)不仅保留了铂(II)类药物广谱高效的特点,同时具有稳定性高、毒性低、易于结构修饰等优点.因此对铂(IV)类药物的修饰成为热门的研究领域^[7-9],在其轴向配体中引入不同功能基团是开发多功能铂(IV)类药物的有效策略.

肿瘤与非感染性炎症的关系,是学术界研讨的热门课题.炎症是肿瘤的十大特征之一,在肿瘤的发生、发展及恶化的过程中发挥重要作用.在化疗过程中控制肿瘤相关炎症对于控制肿瘤病程及治愈具有积极作用.鉴于此,作者基于在四价铂领域的工作基础^[10,11],参考国内外相关文献,系统地综述了具有炎症抑制能力的四价铂类药物的研究进展.相关工作主要分为两方面:(1)具有抑炎能力的小分子铂(IV)药物;(2)基于药物递送系统的抑炎铂(IV)药物.期望该综述能够为新型铂类药物的设计研发提供借鉴与思路.

1 具有抑炎能力的小分子铂(IV)药物

铂(IV)具有 d^2sp^3 六配位八面体构型,稳定性优于四配位的平面铂(II),能有效避免血液循环过程中含硫蛋白的络合毒化,从而具有较高的生物利用度及较低毒性^[12-14].铂(IV)类药物经过还原释放的铂(II)片段发挥抗肿瘤能力,该过程在相对酸性及还原性的肿瘤微环境中更易发生,因此铂(IV)类药物具有较好的肿瘤选择性^[15].此外,铂(IV)结构中两个轴向配体易于结构修饰,在其结构中引入具有不同生物活性的功能

收稿日期:2020-03-11

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(21807056);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,副教授,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.

基团是开发多功能新型铂(IV)类抗肿瘤药物的有效策略. 鉴于此, 大量工作将具有炎症抑制能力的结构片段与铂(IV)偶联, 制备了具有炎症抑制能力的铂(IV)小分子化合物.

1.1 非甾体抗炎药偶联铂(IV)药物的研究

非甾体抗炎药(Nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)包括阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、萘普生、萘普酮、双氯芬酸、布洛芬、尼美舒利、罗非昔布、塞来昔布等, 是全球范围内处方量最大的一类药物. NSAIDs 主要通过抑制环氧化酶(Cyclooxygenase, COX), 进而抑制前列腺素合成, 发挥抗炎作用^[16]. 已有大量研究工作表明, NSAIDs 具有抗肿瘤活性^[17], 能有效抑制多种肿瘤细胞(如乳腺癌、肺癌、胃癌、膀胱癌等)增殖. 鉴于此, 大量工作致力于在四价铂轴向配体中引入 NSAIDs, 期望在肿瘤治疗过程中有效抑制肿瘤相关炎症反应, 从而发现药效高、毒副作用低的新型铂(IV)类目标化合物.

阿司匹林是经典的 NSAIDs, 从发现至今已沿用百年^[18]. 大量研究发现, 阿司匹林能显著降低肿瘤发生率、延缓恶性肿瘤病程、减少肿瘤远端转移的发生风险, 降低肿瘤死亡率^[19,20]. 中国科学技术大学刘扬中教授及佐治亚大学 S. Dhar 教授课题组分别将阿司匹林引入铂(IV)制备了化合物 1-Asplatin(图 1), 并对其抗肿瘤活性、毒性及作用机制进行了深入研究. 该化合物抗肿瘤活性显著, 其体外细胞毒性高达顺铂 10 倍以上, 且有效克服顺铂耐药性, 耐药细胞株 A549R 对其耐药因子为 1.11, 显著低于顺铂(5.38)^[21,22]. 阿司匹林基团的引入提高了铂类药物在肿瘤细胞及 DNA 中的富集水平, 显著高于参考药物顺铂. 抗肿瘤机制研究发现, 化合物 1 抑制 COX-1 及 COX-2 的活性, 同时刺激巨噬细胞上调白介素 10(IL-10)、下调白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 抑制 NO 产生, 从而有效抑制肿瘤相关炎症反应^[23,24]. 并且在降低耳毒性方面也表现出优良的活性, 具有进一步研究的价值.

芳基丙酸类是一种重要的 NSAIDs 药物^[25,26]. 布洛芬四价铂衍生物 2a-b(图 1)显示出显著的肿瘤抑制活性, 尤其是具有顺铂母核的化合物 2a 对结肠癌细胞 HCT116 及乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的半抑制浓度达纳摩尔^[27]. 含有萘普生及酮洛芬铂(IV)结构的化合物 3 和 4(图 1)^[28]表现出独特的抗肿瘤活性, 萘普生化合物 3 对乳腺肿瘤细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 的体外细胞毒性分别是顺铂的 3 和 13 倍. 酮洛芬衍生物 4(图 1)对化疗耐药恶性胸膜间皮瘤(MPM)细胞的抑制活性较顺铂提高近 10 倍, 其活性与亲脂性增强直接相关. 有趣的是, 该研究表明化合物 3 和 4 的肿瘤抑制能力与 COX 抑制无直接相关性, 而是通过 NSAIDs 片段激活非甾体类抗炎药活化基因 NAG-1(转化生长因子 β 超家族成员)进而促进肿瘤细胞凋亡^[29], 与铂(IV)片段协同发挥抗肿瘤作用. 类似结果也出现在吲哚美辛铂(IV)化合物 5a-b 中, 吲哚美辛具有强于布洛芬的显著 COX 抑制能力, 然而在 COX 高表达的乳腺癌细胞中富集水平并未有显著提高, 活性低于布洛芬衍生物 2a-b. 因此, NSAIDs 偶联的铂(IV)药物除了能够通过 COX 抑制相关途径, 还有其他多种潜在作用机制引起肿瘤细胞凋亡.

肿瘤迁移是肿瘤恶化并导致患者死亡的主要原因之一^[30,31]. 肿瘤浸润和迁移的发生与上皮-间质转化因子(EMT)密切相关^[32], 其激活将释放基质金属蛋白酶(MMPs), 从而降解修饰细胞外基质(ECM), 促进上层细胞从周围组织中脱离. 基于 NSAIDs 依托度酸和卡洛芬设计的铂(IV)化合物 6 和 7(图 2)^[33]具有抑制

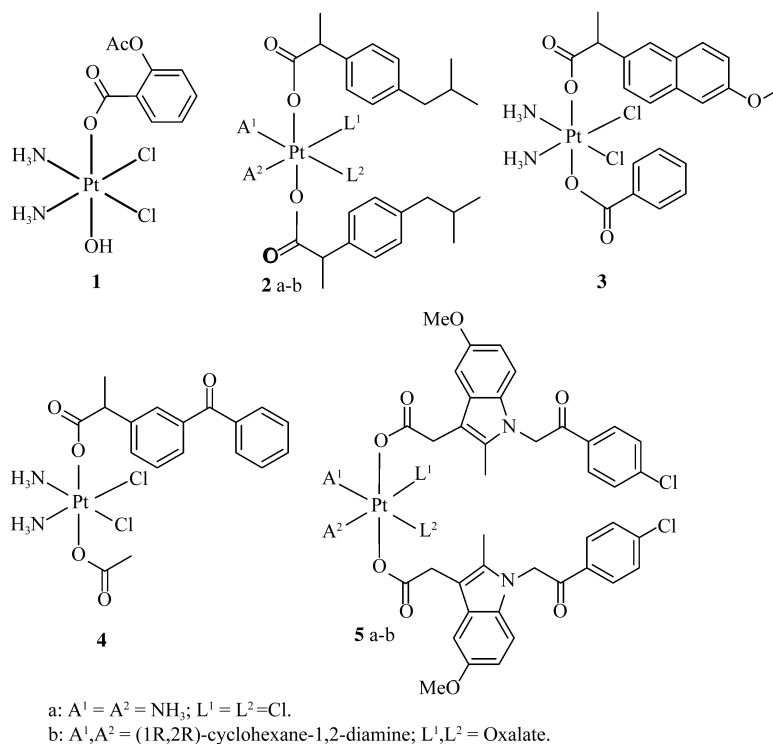


图 1 环氧化酶靶点抑制剂铂(IV)复合物

EMT 的能力,进而有效抑制肿瘤转移和浸润. 该类化合物在肿瘤细胞中富集水平高于正常细胞,并对肿瘤细胞具有高活性,能够很大程度上克服顺铂耐药性,具有进一步深入研究与开发的巨大潜力.

1.2 黄酮偶联铂(IV)类药物的研究

黄酮类化合物(flavonoids)是一类具有 2-苯基色原酮结构的化合物^[34],广泛存在于中草药中,具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化自由基等多种生物活性,在抗炎方面具有独特优势^[35,36].

汉黄芩素是从中药中提取的有效成分^[37],具有强 COX 抑制能力,抗炎能力显著,同时对多种肿瘤细胞表现出抑制活性,且对正常细胞组织的毒副作用较低,是处于 I 期临床的一类联合抗肿瘤药物. 以汉黄芩素作为轴向配体具有不同母核结构的四价铂化合物 8(图 3)表现出优良的抗肿瘤活性^[38,39]. 生理条件下,化合物具有铂类药物的 DNA 毒性,同时也表现了汉黄芩素对 COX 的抑制能力. 它是通过引起 ROS 的积累降低线粒体膜电位,激活 P53 通路,将细胞周期阻滞在 S 期,诱导凋亡. 化合物 8d-e(图 3)能抑制 CK2 介导的 NF- κ B 信号通路,增强肿瘤细胞对铂类药物的敏感性,有效克服铂类药物的耐药性. 在肿瘤荷瘤小鼠模型实验中,化合物 8d 活性优于参考药物顺铂,且具有毒性低的优势,是极具开发潜力的化合物. 炎症因子靶向片段与四价铂的结合产物具有 DNA 及炎症因子双重作用机制,两种机制发挥较好的协同抗肿瘤效果,具有高效低毒的特点,值得进一步深入研究与开发.

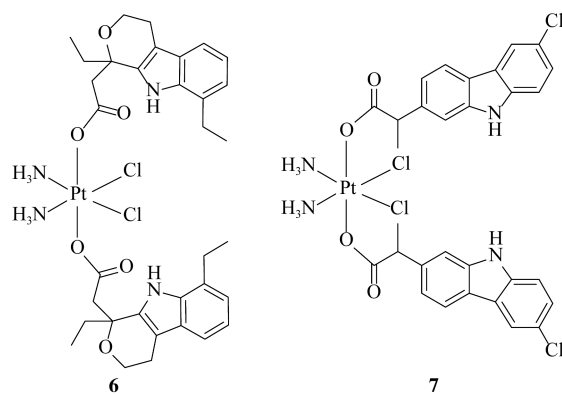
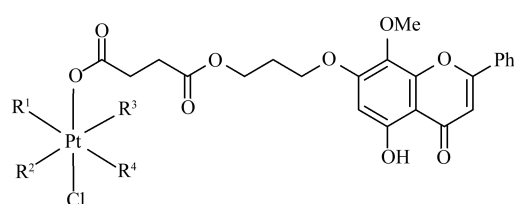


图 2 具有抑制肿瘤迁移能力的铂(IV)复合物



8 a-e

- a: $R^1 = R^2 = \text{NH}_3$, $R^3 = R^4 = \text{Cl}$;
- b: $R^1, R^2 = \text{cyclohexanediamine}$, $R^3, R^4 = \text{Cl}$;
- c: $R^1, R^2 = \text{cyclohexanediamine}$, $R^3, R^4 = \text{Oxalate}$;
- d: $R^1 = R^2 = \text{NH}_3$,
 $R^3, R^4 = 3\text{-carboxidicyclobutane-1,1-dicarboxylate}$;
- e: $R^1, R^2 = \text{cyclohexane-1,2-diamine}$,
 $R^3, R^4 = 3\text{-carboxidicyclobutane-1,1-dicarboxylate}$.

图 3 基于汉黄芩素的铂(IV)复合物

香豆素(Coumarin)存在于黑香豆、香蛇鞭菊、野香荚兰、兰花等多种植物中,具有开发为 COX 抑制新型非甾体类抗炎药的潜力. 将 4-羟基和 7-羟基香豆素衍生物与铂(IV)结构键连制备的化合物 9-11(图 4)表现出优异的抗肿瘤活性^[40,41]. 4-羟基香豆素铂(IV)化合物对测试的细胞系具有中等至高效的抗肿瘤活性,高活性化合物 9 和 10 的体外抗肿瘤与参考药物活性相当. 机制研究表明目标化合物易被还原释放二价铂,并对肿瘤细胞产生 DNA 毒性. 同时,香豆素基团赋予其环氧化酶(COX)抑制能力,抑制肿瘤相关炎症. 两种机制协同发挥抗肿瘤作用. 此外,香豆素铂(IV)复合物可通过上调 caspase3 和 caspase9 的表达,诱导 SKOV-3 细胞凋亡. 7-羟基香豆素引入铂(IV)类化合物同样具有 DNA 损伤和 COX 抑制双重抗肿瘤能力,肿瘤抑制活性显著,筛选得到的高活性目标化合物 11,在肿瘤细胞中的聚集能力优于二价铂,在克服铂(II)药物耐药性方面表现出巨大潜力.

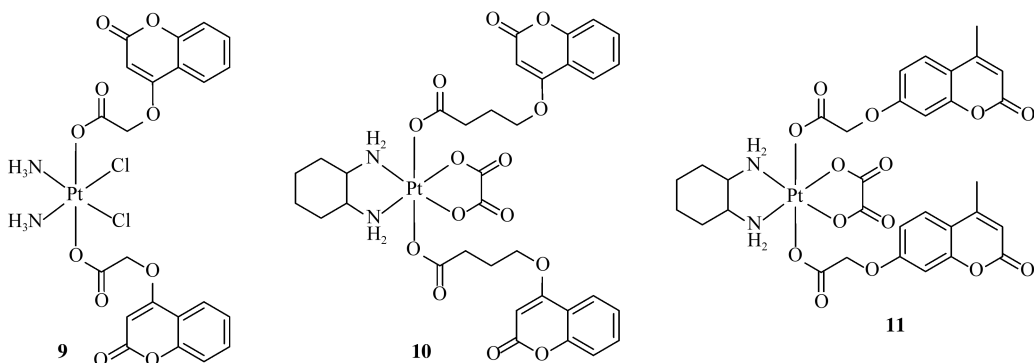


图 4 基于香豆素的铂(IV)复合物

1.3 多肽铂(IV)类药物的研究

甲酰胺受体 FPR1/2 促进炎症因子生成,增强炎症免疫反应,与肿瘤、免疫反应、炎症有关,在免疫细胞及迁移性肿瘤细胞表面高表达,是肿瘤治疗的潜在靶标. FPR1/2 靶向肽可以靶向肿瘤细胞,同时刺激细胞产生免疫自噬反应. 以具有 FPR1/2 靶向能力的多肽 Annexin1(2-12), Annexin1(2-26), WKYMVm(m: D-Met), fMLFK(f: formyl)为轴向配体设计合成化合物 12(图 5)^[42]. 对 FPR1/2 高表达的细胞株 MCF-7、MDA-MB-231、PBMCs 和高迁移性细胞 U-87MG 的活性研究发现,除具有 fMLFK 配体的化合物以外,其它化合物均具有与顺铂相当甚至优于顺铂的体外活性. 炎症因子 TNF- α 和 IFN- γ 是免疫反应的两个关键介质. 具有 WHYMVm 和乙酰基配体的化合物 12e 能够显著促进 PBMCs 细胞中 TNF- α 和 IFN- γ 的分泌,引发细胞抗炎免疫反应,从而与铂类药物片段共同引起细胞凋亡.

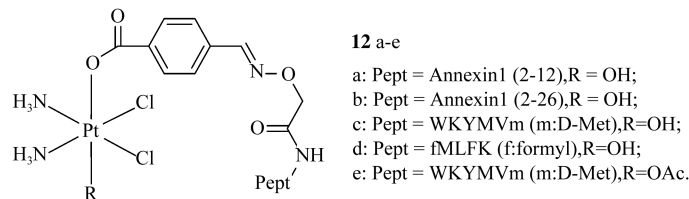


图 5 多肽铂(IV)复合物

2 基于药物递送系统的铂(IV)药物

纳米药物递送系统(Nano-DDS)具有缓控释放、提高靶向能力等诸多优点,是新型药物递送系统研究的热点. 纳米粒可以延长药物在血液中的循环时间,促进药物的控释^[43]. 并且正常组织中的微血管内皮间隙致密、结构完整,大分子和脂质颗粒不易透过血管壁,而肿瘤组织中血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差,淋巴回流缺失,造成大分子物质和脂质颗粒具有选择性、高通透性和滞留性,纳米粒相对于肿瘤细胞会产生一种被动靶向作用(也称 EPR 效应). 因此,纳米药物可以进一步改善药物疗效和减少毒副作用.

铂(IV)表现出优越的生物活性,克服了铂(II)的多种弊端,这为新型铂类药物的开发提供了新方向并成为研究热点^[7,44]. 对铂(IV)类药物进行修饰,利用纳米药物递送系统进行递送具有重要意义.

2.1 有载体包裹的纳米粒的研究

四价铂类药物具有口服特性,目前已有三个药物赛特铂、依铂、奥马铂先后进入临床试验. 然而,其经口服吸收后在血液中稳定性较差,因此未表现出令人满意的抗肿瘤性质. 刘扬中教授课题组将阿司匹林及胆固醇与铂(IV)键连,制备了化合物 13(图 6),以生物相容性好的聚乙二醇(PEG)和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)^[45-48]为载体制备了纳米药物 SCANs(图 6)^[22],表现出良好的口服抗肿瘤活性及体内代谢性质. 该纳米颗粒载药量为 10%,包封率达到 90%,在 37 °C 模拟胃液和肠液中 48 h 内保持稳定,颗粒大小无显著变化. 铂(IV)药物分子负载于纳米载体的疏水区域,降解速率显著减慢. 纳米颗粒在血液中亦表现了良好缓释效果,具有优良的体内药代动力学活性. 纳米粒 SCANs 较高的胃肠道稳定性在小鼠体内实验中得到进一步证实. 荷瘤小鼠模型的抗肿瘤实验表明,SCANs 经口服给药活性与顺铂(尾静脉注射)相当,其口服生物利用度较游离药物 asplatin(图 1)提高了 4.32 倍,毒性低于游离药物及顺铂,对小鼠体重未产生明显影响. 该研究为新型口服铂(IV)纳米粒的设计提供了借鉴与新思路.

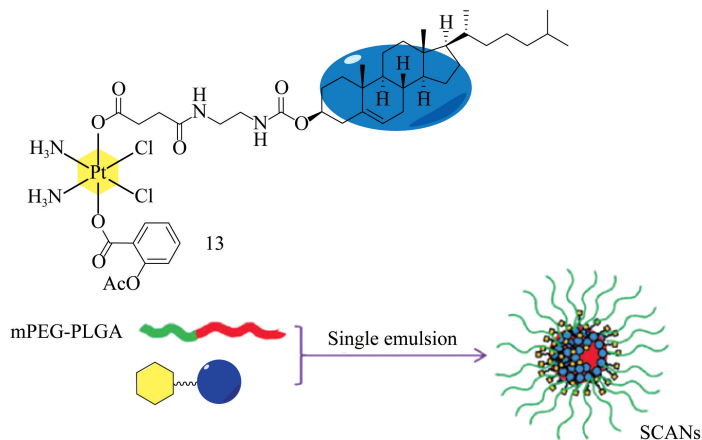


图 6 mPEG-PLGA 纳米颗粒

2.2 无载体自组装纳米粒的研究

无载体纳米粒的研究得到科研工作者的广泛关注.与纳米载药体系相比,无载体纳米药物的制备方法简单、抗癌效率高、避免了载体带来的相关毒性及免疫原性.目前,基于无载体纳米载药体系的癌症诊疗药物研究广泛,报道较多.国家纳米科学中心梁兴杰教授课题组首次尝试设计了无载体铂(IV)化合物纳米粒.

其制备的氟比洛芬铂(IV)化合物 14(图 7)^[49],通过自组装制备的无载体纳米粒具有片状纳米结构,在肿瘤组织的富集水平显著高于游离药物,并提高了其体外细胞毒性和凋亡诱导能力,体外抗肿瘤活性优于顺铂、顺铂/氟比洛芬(1/2)混合物,对人结肠癌细胞 SW480 的细胞毒性是顺铂的 80 倍以上.该铂(IV)纳米粒进入肿瘤组织后被还原释放的氟比洛芬片段及顺铂发挥协同作用,对提高生物活性具有积极意义.此研究是对铂(IV)前药的无载体纳米药物递送系统的首次尝试,为铂(IV)纳米药物的研发提供了新思路.

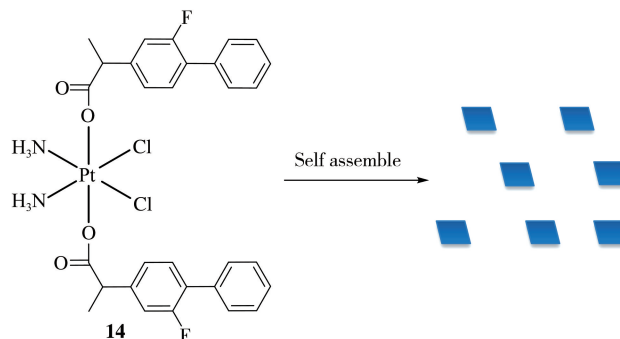


图 7 无载体自组装纳米颗粒

3 总结

综上所述,近年来具有炎症抑制能力的新型铂(IV)类药物的研发备受关注,发展十分迅速,并取得了一系列成果.铂(IV)轴向配体中引入具有抗炎活性的片段制备的小分子目标产物,利于提高生物活性.将纳米药物递送系统应用于抑炎铂(IV)化合物的体内传输能够有效改善药物代谢性质、影响活性,是一个极具发展潜力的研究领域,特别是无载体铂(IV)纳米粒的研究具有深远的发展前景.目前,具有炎症抑制能力的新型铂(IV)类药物面临的挑战及发展方向可能包括 3 方面:(1)靶向抗肿瘤药物是化疗药发展的重要方向,如何对具有炎症抑制能力的铂(IV)类药物进行修饰,并有效提升其肿瘤靶向能力是该类药物发展的重要方向.(2)抗炎活性片段引入铂(IV)体系,能够通过抑制 COX 活性发挥抗炎能力,与铂类片段协同抗癌,活性显著.然而,该机制不能适用于所有该类化合物.因此,此类小分子药物的抗肿瘤机制值得进一步深入探讨,有望为新铂类药物的开发提供指导.(3)纳米药物递送系统发展极为迅速,将纳米药物递送新技术与该类型铂(IV)药物的开发有效融合,是发展新型高效四价铂药物的有效途径.我们相信在不久的将来,随着研究的深入,将开发出更多毒副作用低、靶向作用强、生物利用度高的抑炎铂(IV)先导药物,为人类抗击癌症做出卓越贡献.

参 考 文 献

- [1] 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, 2010, 39(35): 8113-8117.
- [2] Cvitkovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer[J]. Semin Oncol, 2000, 26(6): 647-662.
- [3] Hall M D, Okabe M, Shen D W, et al. The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2008, 48: 495-535.
- [4] Wang H F, Yang X D, Zhao C L, et al. Glucose-conjugated platinum(IV) complexes as tumor-targeting agents: design, synthesis and biological evaluation[J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(8): 1639-1645.
- [5] Rosenberg B. The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds[J]. Cancer Res, 1970, 30(6): 1799-802.
- [6] Hoeschele J D. Biography of professor barnett rosenberg: a tribute to his life and his achievements[J]. Anticancer Res, 2014, 34(1): 417-421.
- [7] Li X J, Liu Y H, Tian H Q. Current developments in pt(IV) Prodrugs conjugated with bioactive ligands[J]. Bioinorg Chem Appl, 2018, 2018: 1-18.
- [8] 李国帅, 王庆鹏, 刘治芳, 等. 具有光动力学活性的四价铂类抗肿瘤药物的研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2018, 31(2): 21-32.
- [9] Hah S S, Sumbad R A, Turteltaub K W, et al. Characterization of oxaliplatin-DNA adduct formation in DNA and differentiation of cancer cell drug sensitivity at microdose concentrations[J]. Chem Res Toxicol, 2007, 20: 1745-1751.
- [10] Wang Q P, Tan X X, Liu Z F, et al. Design and synthesis of a new series of low toxic naphthalimide platinum(IV) antitumor complexes with dual DNA damage mechanism[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 124: 127-136.

- [11] Wang Q P, Li G S, Liu Z F, et al. Naphthalimide platinum(IV) compounds as antitumor agents with dual DNA damage mechanism to overcome cisplatin resistance[J]. *Eur J Inorg Chem*, 2018, 2018(40): 4442-4451.
- [12] Gibson D. Multi-action Pt(IV) anticancer agents; do we understand how they work[J]. *Inorg Biochem*, 2019, 191: 77-84.
- [13] 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.
- [14] Kenny R G, Marmion C J. Toward multi-targeted platinum and ruthenium drugs—a new paradigm in cancer drug treatment regimens? [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(2): 1058-1137.
- [15] Bai L K, Gao C Z, Liu Q H, et al. Research progress in modern structure of platinum complexes[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 140: 349-382.
- [16] Mason K A, Komaki R, Cox J D, et al. Biology-based combined-modality radiotherapy: workshop report[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2001, 50(4): 1079-1089.
- [17] Kenny R G, Chuah S W, Crawford A, et al. Platinum(IV) prodrugs—a step closer to Ehrlich's vision[J]. *Eur J Inorg Chem*, 2017, 2017(12): 1596-1612.
- [18] Warner T D, Mitchell J A. Cyclooxygenase-3(COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(21): 13371-13373.
- [19] Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal[J]. *BMJ*, 2000, 321(7276): 1591-1594.
- [20] Kettunen A S M. Platinum group antitumor chemistry: design and development of new anticancer drugs complementary to cisplatin[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(11): 1337-1357.
- [21] Cheng Q Q, Shi H D, Wang H X, et al. The ligation of aspirin to cisplatin demonstrates significant synergistic effects on tumor cells[J]. *Chem Commun*, 2014, 50(56): 7427-7432.
- [22] Cheng Q Q, Shi H D, Huang H, et al. Oral delivery of a platinum anticancer drug using lipid assisted polymeric nanoparticles[J]. *Chem Commun*, 2015, 51(99): 17536-17539.
- [23] Pathak R, Marrache S, Choi J H, et al. The prodrug platin-A: Simultaneous release of cisplatin and aspirin[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 126: 1994-1998.
- [24] Dhar S, Pathak R. Prodrug for release of cisplatin and cyclooxygenase inhibitor[P]. WO2015/089389 A1.
- [25] Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs[J]. *BBA-Mol Cell Biology of Lipids*, 2015, 1851(4): 422-432.
- [26] Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Am J Med*, 1998, 104: 413-421.
- [27] Neumann W, Crews B C, Sárosi M B, et al. Conjugation of cisplatin analogues and cyclooxygenase inhibitors to overcome cisplatin resistance[J]. *ChemMedChem*, 2015, 10(1): 183-192.
- [28] Ravera M, Zanellato I, Gabano E, et al. Antiproliferative activity of Pt(IV) conjugates containing the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ketoprofen and naproxen[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3074-3078.
- [29] Jung J T, Joo K H, Ran K J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug activated gene(NAG-1) expression is closely related to death receptor-4 and-5 induction, which may explain sulindac sulfide induced gastric cancer cell apoptosis[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(10): 1853-1858.
- [30] Christofori G. New signals from the invasive front[J]. *Nature*, 2006, 441(7092): 444-450.
- [31] Yang J, Mani S A, Donaher J L, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis[J]. *Cell*, 2004, 117(7): 930-939.
- [32] Radisky E S, Radisky D C. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *J Mammary Gland Biol*, 2010, 15(2): 201-212.
- [33] Song X Q, Ma Z N, Wu Y G, et al. New NSAID-Pt(IV) prodrugs to suppress metastasis and invasion of tumor cells and enhance anti-tumor effect in vitro and in vivo[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 167: 377-387.
- [34] Gao Z, Huang K, Yang X, et al. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria bicalensis* Georgi[J]. *BBA-Gen Subjects*, 1999, 1472(3): 643-650.
- [35] Chen Y C, Shen S C, Lee W R, et al. Wogonin and fisetin induction of apoptosis through activation of caspase 3 cascade and alternative expression of p21 protein in hepatocellular carcinoma cells SK-HEP-1[J]. *Arch Toxicol*, 2002, 76(5-6): 351-359.
- [36] Li Z Y, Cao X, Wang X, et al. Convenient synthesis of wogonin, a flavonoid natural product with extensive pharmacological activity[J]. *Chem Inform*, 2009, 41(4): 327-330.
- [37] Park B K, Heo M Y, Park H, et al. Inhibition of TPA-induced cyclooxygenase-2 expression and skin inflammation in mice by wogonin, a plant flavone from *scutellaria radix*[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 425: 153-157.
- [38] Qin X D, Xu G, Chen F H, et al. Novel platinum(IV) complexes conjugated with a wogonin derivative as multi-targeted anticancer agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25: 2507-2517.

- [39] Chen F H, Qin X D, Xu G, et al. Reversal of cisplatin resistance in human gastric cancer cells by a wogonin-conjugated Pt(IV) prodrug via attenuating casein kinase 2-mediated nuclear factor-kappaB pathways[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 135: 50-68
- [40] Wang Q P, Chen Y, Li G S, et al. Synthesis and evaluation of bi-functional 7-hydroxycoumarin platinum(IV) complexes as antitumor agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(10): 2112-2121.
- [41] Li G S, Zhang J F, Liu Z F, et al. Development of a series of 4-hydroxycoumarin platinum(IV) hybrids as antitumor agents: Synthesis, biological evaluation and action mechanism investigation[J]. *J Inorg Biochem*, 2019, 194: 34-43.
- [42] Wong D Y, Yeo C H, Ang W H. Immuno-chemotherapeutic platinum(IV) prodrugs of cisplatin as multimodal anticancer agents[J]. *Angew Chem Int Edit*, 2014, 53(26): 6752-6756.
- [43] Thanki K, Gangwal R P, Sangamwar A T, et al. Oral delivery of anticancer drugs: Challenges and opportunities[J]. *J Control Release*, 2013, 170(1): 15-40.
- [44] Choy H, Park C, Yao M. Current status and future prospects for satraplatin, an oral platinum analogue[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(6): 1633-1638.
- [45] Bhardwaj V, Plumb J A, Cassidy J, et al. Evaluating the potential of polymer nanoparticles for oral delivery of paclitaxel in drug-resistant cancer[J]. *Cancer Nanotechnol*, 2010, 1(1-6): 29-34.
- [46] Swarnakar N K, Jain A K, Singh R P, et al. Oral bioavailability, therapeutic efficacy and reactive oxygen species scavenging properties of co-enzyme Q10-loaded polymeric nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(28): 6860-6874.
- [47] Li X M, Xu Y L, Chen G G, et al. PLGA nanoparticles for the oral delivery of 5-fluorouracil using high pressure homogenization-emulsification as the preparation method and in vitro/in vivo studies[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(1): 107-115;
- [48] Kalaria D R, Sharma G, Beniwal V, et al. Design of biodegradable nanoparticles for oral delivery of doxorubicin: in vivo pharmacokinetics and toxicity studies in rats[J]. *Pharm Res*, 2009, 26(3): 492-501.
- [49] Tan J J, Li C, Wang Q, et al. A carrier-free nanostructure based on platinum(IV) prodrug enhances cellular uptake and cytotoxicity[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15: 1724-1728.

Research Progress of Anti-Inflammatory Platinum(IV) Complexes as Antitumor Drugs

LI Zuo-jie¹ CHEN Yan¹ WANG Qing-peng¹ LI Da-cheng²
WANG Zheng-ping¹ HAN Jun¹

(1. Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong Provincial Key Laboratory of Chemical Energy Storage and Novel Cell Technology, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract Platinum(IV) complexes show broad prospects in the development of new platinum drugs for their unique advantages over platinum(II) drugs, such as high stability, low toxicity, weak side effects, easy modification, oral administration, overcoming the drug resistance of platinum(II) drugs, etc. Inflammation is one of the most important hallmarks of cancers. It is of great significance to prepare platinum(IV) complexes with anti-inflammatory features in curing tumors. They also play important roles in improving drug efficacy and reducing toxic and side effects. A great deal of efforts has been devoted, and many remarkable results have been achieved in recent years. Herein, a review on anti-inflammatory platinum(IV) complexes as antitumor drugs was established based on literatures in and abroad combining with authors' researches. The works were mainly summarized in two aspects: (1) small molecular anti-inflammatory platinum(IV) drugs; (2) anti-inflammatory platinum(IV) drugs based on drug delivery system. It is expected that this review will provide new references for platinum drugs investigations and developments.

Key words platinum(IV); anti-inflammatory; cyclooxygenase inhibition; antitumor; anticancer