

多功能铂(IV)类抗肿瘤药物研究进展

李琳明¹, 张明¹, 王延凯², 王正平^{1,3}, 王庆鹏¹

(1. 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城正信集团, 山东 聊城 252000;
3. 聊城高新生物技术有限公司, 山东 聊城 252000)

摘要 癌症是导致人类非正常死亡的主要病因, 人类对高效抗癌药物的需求依然迫切。铂类药物是临床上使用最广泛的化疗药物之一, 但毒副作用强、吸收率低、靶向性差、耐药性严重等缺陷影响了其临床疗效。铂(IV)作为新型的铂类药物得到了科研工作者的广泛关注, 为新型铂类药物的发展开辟了新方向。目前对于铂(IV)的开发主要集中于对其轴向配体进行功能化修饰, 以制备多功能新型铂(IV)化合物, 按功能可以分为脂水分配调谐型、DNA 靶向型、线粒体靶向型、酶靶向型、光动力型铂(IV)类化合物, 相关工作众多。基于此, 结合本课题组在铂(IV)方面的工作基础, 文章综述了近三年以来小分子铂(IV)配合物的研究进展, 并分析了其未来的发展趋势, 为后续新型铂(IV)类抗肿瘤药物的研发提供了借鉴与思路。

关键词 铂类药物; 铂(IV); 抗肿瘤; 前药; 构效关系

中图分类号 TQ 462

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Progress of Multifunctional Platinum(IV) Complexes as Antitumor Agents

LI Linming¹, ZHANG Ming¹, WANG Yankai²,
WANG Zhengping^{1,3}, WANG Qingpeng¹

(1. Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2. Liaocheng Zhengxin Group, Liaocheng 252000, China; 3. Liaocheng High-Tech Biotechnology Co., Ltd, Liaocheng 252000, China)

Abstract Cancer is one of the main cause of human death. There is an urgent desire for high effective anti-cancer drugs in clinic. Platinum drugs are one of the most widely used chemotherapeutic drugs in cancer treatment. However, their clinical efficacy is seriously affected by the strong toxic and side effects, low absorption rate, poor targeting and easily acquired drug resistance. Platinum (IV), as a new type of platinum drugs, has attracted extensive attention in pharmaceutical field, and opened up a new area for the development of new platinum drugs. At present, the development of platinum (IV) mainly focuses on the functional modification of its axial ligands to prepare multifunctional new platinum (IV) compounds. Thees complexes can be divided into lipid water partition tuning, DNA targeting, mitochondrial targeting, enzyme targeting and photodynamic platinum (IV) compounds based on their functions. Herein, combining

收稿日期: 2022-03-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(21807056); 山东省自然科学基金重点项目(ZR2020KH005, 2021KJ099)资助

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

with authors' researches and referring to the works from literatures, this review summarizes the research progress of small molecule platinum(IV) complexes in recent three years, and the future development trend is also analyzed. This review will provide new reference and ideas for the future development of new platinum(IV) antitumor drugs.

Key words Platinum drugs; platinum(IV); anti-tumor; prodrug; structure-activity relationship

1 引言

自1978年顺铂获批上市以来,铂类药物开始作为一线化疗药物广泛应用于癌症治疗,进而发展出以卡铂和奥沙利铂为代表的第二、第三代铂类药物^[1]。该类药物的作用机制是与DNA结合形成加合物,进而引起细胞功能损伤。然而铂类药物毒副作用强、吸收率低、靶向性差、耐药性严重等缺陷日益凸显,严重影响了其临床治疗效果。因此,发展新型铂类药物,打破传统铂类药物的瓶颈,开发高活性、低毒性、耐药性低、生物利用率高、药代动力学优异、肿瘤靶向性强的铂类先导化合物的工作迫在眉睫^[2]。

铂(IV)是铂(II)药物的前药,在体内经还原释放出活性铂(II)进而发挥细胞毒性。铂(IV)具有 d_{2sp^3} 六配位八面体构型,结构稳定且易于修饰。此外,铂(IV)可口服给药,摆脱了铂类药物必须注射给药现状,有望发展成新一代铂类药物^[3,4]。因此铂(IV)药物的研究工作成为抗肿瘤药物研究领域的热点,得到国内外科研工作者的广泛关注。

铂(IV)结构中两个轴向配体易于结构修饰,可通过引入不同功能基团构筑双功能/多功能小分子铂(IV)化合物,发挥多重抗肿瘤作用,该类药物的设计合成显著丰富了铂类药物的种类,为新型铂类药物开发开辟了极为广阔的新领域。基于此,本文系统总结了近三年来铂(IV)药物研究发展的现状,按功能不同对铂(IV)进行分类综述,期望为新型铂类药物的开发提供新的借鉴与思路。

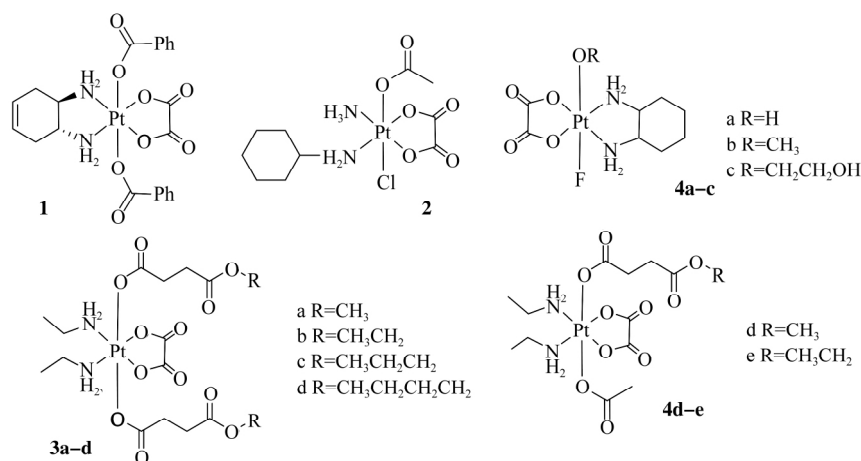


图1 脂水分配调谐类化合物

2 脂水分配调谐型

目前用于化疗的铂类药物,如顺铂及其衍生物,由于副作用和耐药性严重等问题使其临床应用受到了很大的限制^[5],研究发现脂溶性能显著影响铂(IV)前药的生物利用度,进而影响生物活性。以苯酰基为轴向配体的铂(IV)化合物1(图1)对肿瘤细胞的 IC_{50} 值达到纳摩尔级,苯酰基的引入有效增加了药物的细胞摄取和DNA铂化水平,对药物抗肿瘤活性的增强起重要作用^[6]。具有苯胺基横向配体及乙酰基轴向配体的铂(IV)化合物2(图1)对测试的细胞系活性是顺铂的2~8倍,并有效克服了顺铂的耐药性。此外,该化合物可口服给药,具有强抗肿瘤活性,为抗肿瘤铂类药物的开发提供了新候选药物^[7]。引入不同长度烷基链也是调节铂(IV)类药物脂水分配性质的有效方法,具有不同碳链长度的铂(IV)化合物3a-d和4d-e(图1)可有效调

节药物的脂水分配性质,随着碳链的延长,药物脂溶性增加,其在肿瘤细胞中的富集水平提高,并提升了药物的抗肿瘤活性^[8]。然而,在不同的质子溶剂中引入轴向氟配体制备的具有不同轴向配体(OAc 或 OH 基团)的化合物 4a-c(图 1),未引起其亲脂性的增加^[9],该类化合物对抗肿瘤活性的影响可能与其他因素相关。

3 DNA 靶向型

DNA 靶向抗癌药物广泛应用于临床化疗,并显著提高了癌症患者的生存率。铂类药物是该类型药物的典型代表,然而据报道仅有低于 10% 的药物顺利与 DNA 共价结合,这极大的促进了药物毒性及耐药性的产生^[10,11]。在铂(IV)结构中引入其他 DNA 靶向基团,与铂类母核发挥双重 DNA 损伤机制是提高药物活性、克服耐药性的有效策略。

萘酰亚胺是一种有效的 DNA 嵌入剂,具有优异的抗肿瘤特性。将萘酰亚胺基团与铂(IV)核键连,构建的萘酰亚胺铂(IV)衍生物 5a-b(图 2)具有显著抗肿瘤活性。萘酰亚胺铂(IV)化合物 5a 对测试癌细胞具有很好的抗肿瘤活性,IC₅₀ 值均低于 26.5 μmol/L^[12]。在萘酰亚胺结构中引入氨基制备的氨基萘酰亚胺铂(IV)配合物 5b 和 6(图 2),能有效抑制所有实验肿瘤细胞的增殖^[13],化合物 6 对 A549 (IC₅₀=3.99 μmol/L)、A549R (IC₅₀=6.53 μmol/L) 和 HeLa/DDP (IC₅₀=3.98 μmol/L) 的抑制作用较顺铂和奥沙利铂强 2 倍以上^[14]。该萘酰亚胺铂(IV)化合物在肿瘤细胞中被还原,释放萘酰亚胺配体及游离铂(II)片段,对肿瘤细胞产生双重 DNA 损伤,并通过上调 caspase 9 和 caspase 3 的表达激活凋亡通路。萘酰亚胺铂(IV)抗肿瘤化合物 7(图 2)对所有测试的细胞系,包括耐顺铂的 A549R 和 HeLa/DDP 显示出有效的抗肿瘤效果(IC₅₀>41.01 μmol/L)。机理研究表明,化合物 7 可通过萘酰亚胺基团与 dsDNA 以铂(IV)形式相互作用引起 DNA 损伤,增强了药物的 DNA 损伤能力,并有效克服了铂(II)药物的耐药性^[15]。

丁酸氯丁酯(N,N-bis(2-氯乙基)-对氨基苯基丁酸(CLB)是经美国食品药品监督管理局(FDA)批准的 DNA 烷基化剂类抗癌药物,广泛用于慢性淋巴性白血病、淋巴瘤、晚期卵巢癌及乳腺癌的临床治疗。将 CLB 引入铂(IV)制备的化合物 8a-b(图 2)具有良好抗肿瘤性质,其在 MDA-MB-231 肿瘤细胞中的蓄积量高,分别是顺铂的 91.2 倍和 82.6 倍。该化合物在肿瘤组织中易被 AsA 或 GSH 还原释放出顺铂和 CLB 片段,二者同时作用于肿瘤 DNA,发挥协同 DNA 损伤效果,进而诱导癌细胞凋亡,且活性强于顺铂,但毒性较低^[16]。

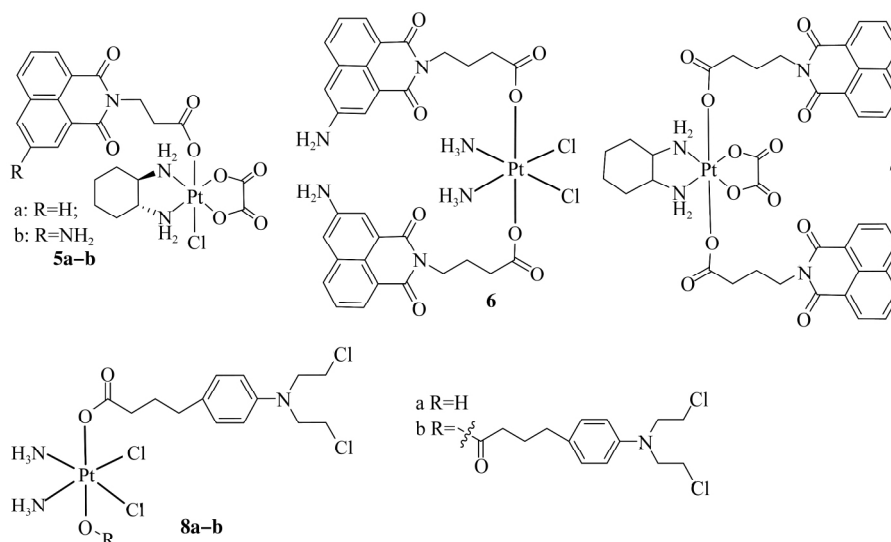


图 2 双 DNA 靶向类化合物

4 线粒体靶向型

线粒体是细胞能量供应的主要场所,在肿瘤细胞的代谢中起着关键作用,是调控细胞凋亡的重要细胞器。其功能障碍与肿瘤细胞的凋亡过程密切相关。近年来,线粒体已成为肿瘤化疗的重要靶点,线粒体药物

(Mitocans)成为一类有效的抗癌药物。因此,将具有线粒体靶向的活性小分子引入铂(IV)成为铂类药物开发的有效思路。

大黄酸(RH-COOH)已被证明具有抗氧化、抗病毒、抗炎、抗菌等多种药理活性,可靶向线粒体并造成线粒体功能损伤。将具有生物活性的大黄酸(RH-COOH)作为轴向配体制备的化合物 9(图 3),在 A549/DDP 异种移植小鼠模型中的抗肿瘤能力(抑制率 $TGI=67.45\%$)高于顺铂($TGI=33.05\%$),作用机制研究发现化合物 9 能够有效进入耐药细胞株 A549/DDP,并对线粒体造成损伤。该类铂(IV)化合物具有进一步研究开发的潜力^[17]。

二氢-2-喹诺酮(DHQLO)是多种药物的结构骨架,具有潜在的线粒体损伤能力^[18]。将 DHQLO 作为轴向配体引入铂(IV)系统制备的化合物 10(图 3)在体内外均能有效抑制肿瘤细胞的增殖,作用机制研究发现,该化合物同时作用于肿瘤细胞的 DNA 和线粒体,通过上调 p53 蛋白和凋亡蛋白 caspase9 和 caspase3 协同激活肿瘤细胞中 p53 凋亡通路,有效促进肿瘤细胞的凋亡,在逆转顺铂耐药和提高抗肿瘤疗效方面显示出巨大潜力^[19]。

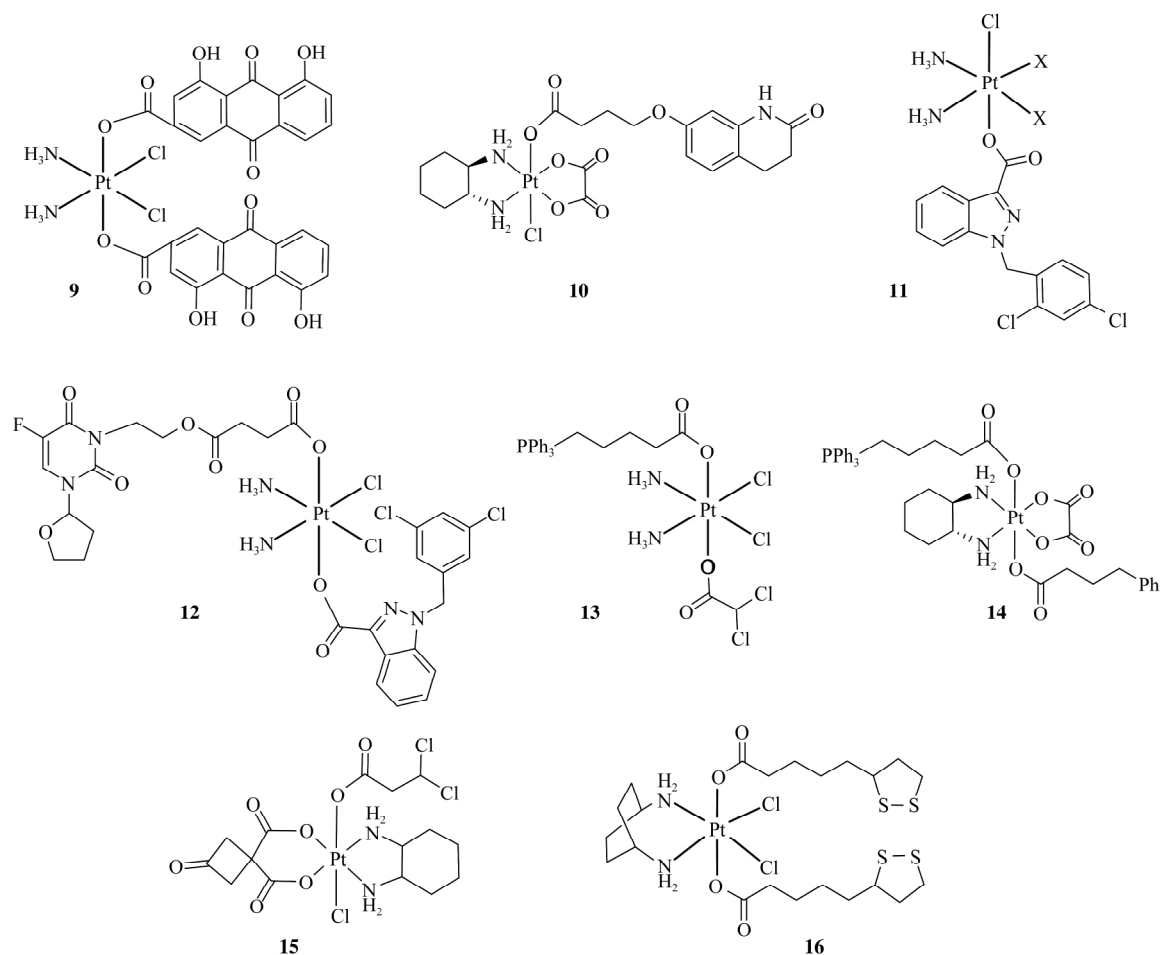


图 3 线粒体靶向类化合物

氯尼达明(LND)作为广谱抗肿瘤药物,在临床前研究中可以通过作用于线粒体来增强肿瘤细胞对铂类药物的敏感性,被用于乳腺癌、前列腺癌、肺癌及脑瘤等的治疗。铂(IV)前体药物与 LND 结合构建的化合物 11(图 3)对 LNCaP 细胞的抗癌活性显著提高,其诱导细胞凋亡的能力与线粒体功能破坏及活性氧(ROS)的积累密切相关^[20]。替加氟(FT)是抗肿瘤药物 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的前体药物,可有效提高恶性肿瘤患者生存率。将替加氟、LND 同时引入铂(IV)制备的三功能杂合体铂(IV)化合物 12(图 3)对肿瘤细胞的 IC_{50} 值较低(MCF-7: $IC_{50}=4.8\pm0.2$, A549: $IC_{50}=9.8\pm0.4$),研究发现化合物 12 有效破坏了线粒体功能,导致肿瘤细胞糖酵解和线粒体呼吸的抑制,通过线粒体途径诱导细胞凋亡^[21]。

二氯乙酸(DCA)和苯丁酸(PHB)作为线粒体靶向药物得到了广泛研究。将 DCA 和 PHB 偶联到铂(IV)药效团上制备的铂(IV)前药 13 和 14(图 3)能够使 ROS 大量产生、堵塞氧化磷酸化、诱导线粒体膜电位崩溃,促进 caspase-3/7 介导的细胞凋亡^[22]。同时,其体内活性显著提高,是顺铂活性的 5 倍以上。具有氯代配基的 DCA 铂(IV)配合物 15(图 3)体外对 BGC803、HepG-2、MCF-7 和 NCI-H460 癌细胞均有较强的杀伤能力,活性优于阳性参考药物顺铂、奥沙利铂、卡铂。化合物 15 在肿瘤微环境中经还原释放出相应的铂(II)复合物和 DCA,铂(II)作用于 DNA 的同时,DCA 作用于线粒体,发挥双靶向抗癌药物作用^[23]。

抗氧化剂 α -硫辛酸(ALA)作为线粒体丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)抑制剂通过抑制厌氧糖酵解直接作用于线粒体。以 ALA 为轴向配体合成的铂(IV)前药化合物 16(图 3),通过铂(IV)母核靶向 DNA,通过 ALA 作用于线粒体^[24],对 3D 球形肿瘤模型的体外抗肿瘤活性与顺铂相当,约为奥沙利铂的 5.5 倍,平均 IC_{50} 达到 $0.6 \mu\text{mol/L}$ 。

5 酶靶向型

肿瘤治疗难度大、成本高、药物毒副作用强,是促进抗肿瘤药物开发的重要因素。靶向型抗肿瘤药物的开发是抗癌药物发展的重要方向,酶靶向型药物发展前景广阔。酶在维持细胞内运输、细胞信号转导和细胞组织形态等方面都发挥着不可或缺的作用。这也为新型铂(IV)药物的研究提供了一个新的方向。

5.1 MCL-1 蛋白靶向

MCL-1 是一种属于 BCL-2 家族的抗凋亡蛋白,通过抑制细胞凋亡来增强细胞存活,而交替剪接的较短的基因产物(亚型 2 和亚型 3)则促进细胞凋亡并诱导死亡。细胞凋亡抑制与肿瘤的发生及发展密切相关。将具有 MCL-1 抑制能力的苯并噻唑结构化合物与铂(IV)偶联。合成的铂(IV)前药化合物 17(图 4)具有强抗肿瘤活性,可同时作用于 MCL-1 蛋白及 DNA。通过抑制 MCL-1 促进癌细胞的凋亡;通过抑制 DNA 修复相关蛋白的活性增强铂类药物的 DNA 损伤强度。该作用机制为开发克服顺铂耐药性的新型抗癌药物打开了一个新的窗口,是多功能铂类抗癌药物设计的一个突破^[25]。

5.2 微管蛋白靶向

微管蛋白参与有丝分裂和细胞凋亡,在肿瘤的发生、发展和血管生成过程中发挥重要作用。微管蛋白抑制剂是一类重要的化疗药物。

查尔酮类化合物具有抗肿瘤、抗氧化及清除氧自由基等作用,同时查尔酮衍生物可通过结合微管蛋白的秋水仙碱位点对包括多药耐药细胞在内的癌细胞株的生长和微管蛋白聚合具有强抑制作用。化合物 18(图 4)能显著抑制耐药细胞 A549/CDDP 和 MCF-7/DOX 的增殖($IC_{50} = 0.23 \mu\text{mol/L}$ 和 $1.2 \mu\text{mol/L}$),并克服耐药性。其机制与线粒体膜电位(MMP)崩溃、凋亡相关蛋白表达的改变以及细胞内活性氧(ROS)水平的提高有关。细胞凋亡导致细胞周期阻滞在 G2/M 期,并明显破坏了微管组织^[26,27]。化合物 19(图 4)对包括顺铂耐药癌细胞在内的受测癌细胞株表现强抗肿瘤活性,且毒性低于顺铂^[28]。第一轴位配体为具有微管蛋白抑制功能的雄激素受体拮抗剂基团,第二轴位引入一种无害配体(乙酸盐或羟基),制成具有已知组蛋白脱乙酰酶、环氧合酶和丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂的双重作用和三重作用的目标化合物 20a-b(图 4)具有广阔的开发前景,体外实验表明其对前列腺癌细胞的抗增殖活性卓越,达到亚微摩尔。含苯丁酸基团化合物 20a 在低浓度(49 nmol/L)时对前列腺 LNCaP 细胞的增殖抑制率为 50%;含丙酸酯的化合物 20b 的 IC_{50} 浓度低至 31 nmol/L ;而含阿司匹林的药物化合物 20c(图 4)的活性达到 90 nmol/L ^[27],该类三功能铂(IV)化合物的研究为铂类药物研发开辟了新思路。

5.3 血清白蛋白靶向

血清白蛋白广泛存在于血液中,是外源药物传输的重要媒介。普瑞巴林是一种抗癫痫药,以其作为轴向配体合成的化合物 21(图 4)可与人血清白蛋白(HSA)有效结合^[29],紫外-可见光谱、荧光光谱、圆二色谱和分子对接技术研究证实,铂(IV)配合物 21b 易与 HSA 通过非共价相互作用有效结合,进而对抗肿瘤增殖活

性产生显著影响^[30]。

5.4 RAS/CRAF 靶向

RAS-RAF 通路在调节肿瘤增殖、凋亡和获得耐药性等方面发挥重要作用,是治疗肿瘤的重要靶点。将 RAS-RAF 干扰剂与铂(IV)前药结合制备的化合物 22(图 4)对 A549 细胞的 IC_{50} 值达到 8 nmol/L,比参考药物 ON013100 低 3 倍以上($IC_{50}=29$ nmol/L)。机制研究表明,该复合物可以靶向基因组 DNA 并干扰 RAS 到 CRAF 的信号转导,从而阻断丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,促进肿瘤细胞凋亡^[31]。体内抗肿瘤活性研究发现,化合物 22 具有良好的体内抗肿瘤增殖能力,且毒性较低,未造成明显体重下降。

5.5 糖转运蛋白靶向

根据 Warburg 效应阐述,即使在供氧充足的情况下,肿瘤细胞也主要通过糖酵解的方式获取能量^[32]。肿瘤细胞异常糖酵解可促进葡萄糖的摄取和乳酸的产生,进而促进肿瘤的发生发展。因此,利用正常细胞和恶性细胞之间的糖代谢差异,合成一系列糖基铂(IV)配合物具有重要研究意义。

将保护和去保护的葡萄糖、甘露糖、半乳糖、鼠李糖、麦芽糖和乳糖共轭引入铂(IV)体系,制备的靶向肿瘤特异性葡萄糖转运体(GLUTs)化合物 23a-f^[33](图 4)对 MCF-7 细胞的细胞毒性是奥沙利铂的 6 倍,葡萄糖片段引入铂(IV)配合物可以有效地促进细胞对铂类药物的摄取和 DNA 铂化,葡萄糖缀合铂(IV)配合物作为新型抗癌药物具有进一步研究的潜力。先导化合物 24(图 4)($IC_{50}=0.89$ μ mol/L)同样可显著增强药物的肿瘤靶向性,对正常细胞(293T $IC_{50}=12.06$ μ mol/L 和 3T3 细胞 $IC_{50}>100$ μ mol/L)的毒性降低且与顺铂无交叉耐药,表明糖苷的引入在药物的肿瘤靶向机制中发挥着重要作用^[34]。

5.6 促黄体生成素释放激素受体靶向

促黄体生成素释放激素(LHRH)受体在多种癌细胞中过表达,这使得 LHRH 受体成为肿瘤靶向的一个候选受体。体外实验表明,化合物 25(图 4)选择性靶向 LHRH 受体阳性的癌细胞株,与 LHRH 受体阴性细胞株比较,其活性提高 5~8 倍。与顺铂比较,化合物 25 对 LHRH 受体阳性癌细胞的选择性显著提高。作用机制研究发现,化合物 25 可以通过结合基因组 DNA 诱导凋亡,将细胞周期阻滞于 G2/M 期,从而杀死癌细胞^[35]。

5.7 雌激素受体靶向

雌激素受体(ER)-ER α 和 ER β 参与许多生理和病理过程,在乳腺癌的发展过程中起着主导作用。他莫昔芬(Tam)多用于治疗晚期乳腺癌和卵巢癌,临床治疗乳腺癌有效率一般在 30%左右,对 ER+ 患者疗效较好(49%),而对 ER- 患者疗效差(7%)。将其引入铂(IV)设计合成 ER 靶向型化合物 26(图 4)对 3 种 ER+ 癌细胞均具有较强的细胞毒性, IC_{50} 值在 0.57~6.99 μ mol/L 之间,实验表明 Tam 的引入可增强铂(IV)化合物在 ER+ 肿瘤中的选择性富集,并有效提高其抗肿瘤活性^[36]。

5.8 过氧化物酶体增殖剂激活受体靶向

过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors,PPARs)是核激素受体家族的配体激活受体,控制细胞内的许多代谢过程。贝特酸(CA)被广泛用于治疗血脂异常,其作用机制依赖于 PPAR α 。将药物 CA 作为轴向配体合成化合物 27a-b(图 4)的体外活性比顺铂高 1~2 个数量级,且能克服顺铂耐药。化合物 27b 的抗增殖能力显著强于游离药物混合物,这与其细胞内的高积累量有关。作用机制研究表明化合物具有双重抗肿瘤作用。一方面通过 CA 基团激活 PPAR α ,下调缺氧诱导因子 HIF-1 α 的水平,进而增强氧化应激,诱导肿瘤细胞凋亡,另一方面通过铂类基团作用于 DNA,引起肿瘤细胞凋亡^[37]。

5.9 细胞外信号调节激酶靶向

细胞外信号调节激酶(ERK)是将信号从细胞表面转导至细胞核的关键酶,参与细胞的增殖、分化和存活。ERK 在多种肿瘤中过度激活,与细胞癌变相关,同时在肿瘤的迁徙与转移过程中起到关键的中介和信号放大的作用。寻找 ERK 途径抑制剂,切断信号转导途径,可达到治疗癌症的目的。

香豆素是一类重要的天然产物骨架,具有抗病毒、抗炎和抗癌等多种生物活性。研究表明,7-羟基香豆

素衍生物可通过 ERK/MAPK 信号通路诱导癌细胞凋亡^[38]。将 7-羟基香豆素引入铂(IV)合成的化合物 28 (图 5)在裸鼠 HCT116 肿瘤移植瘤模型中对肿瘤生长的抑制作用与顺铂和奥沙利铂相当,且毒性较小。机制研究表明化合物 28 不仅激活了细胞凋亡通路,而且抑制了 ERK 信号通路,促进肿瘤细胞发生凋亡^[39]。

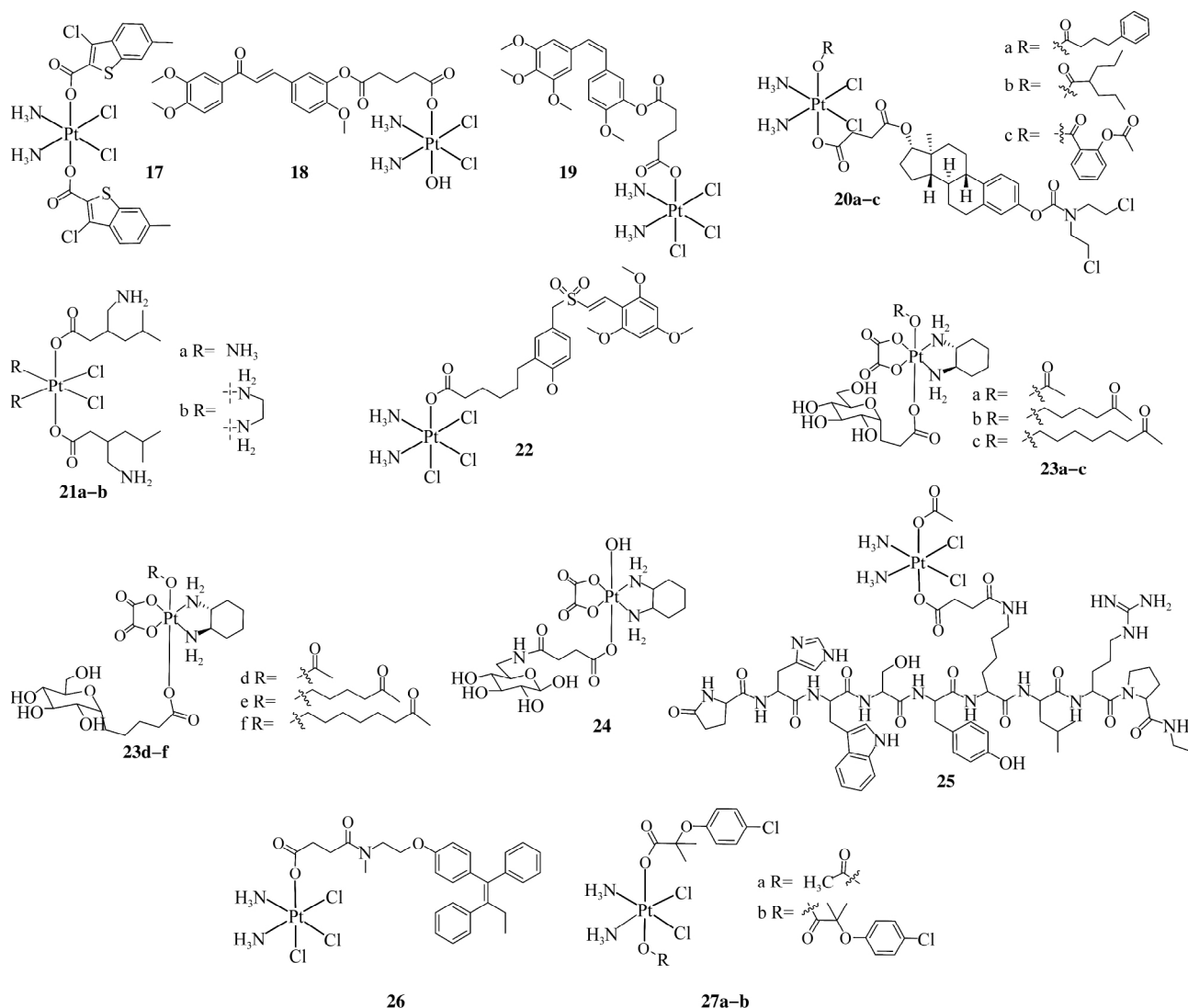


图 4 蛋白靶向型化合物

5.10 组蛋白去乙酰化酶靶向

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)在肿瘤细胞中的过度表达导致去乙酰化作用的增强,通过恢复组蛋白正电荷,增加 DNA 与组蛋白之间的结合作用,使核小体变得更加紧密,进而抑制一些肿瘤抑制基因的正常表达。HDAC 抑制剂(HDACi)通过干扰 HDAC 的活性,抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡,并有效抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭、转移和肿瘤血管生成。HDACi 已成为肿瘤靶向治疗的研究新热点。

2-炔丙基辛酸(POA)是一类高效的 HDACi。POA 修饰的铂(IV)化合物 29(图 5)对胶质瘤具有显著活性。胶质瘤是神经系统最常见的原发性肿瘤,具有恶性程度高、侵袭能力强、增殖快速、治疗困难等特点。化合物 29 对鼠源 C6 细胞的有效浓度达到 $4 \mu\text{mol/L}$,较参考药物顺铂低 10 倍($40 \mu\text{mol/L}$)。化合物进入细胞后还原释放出顺铂及 POA 片段,POA 通过抑制 HDAC 活性,增强了细胞 DNA 对铂类药物的敏感性,并提高药物活性^[40]。以环己二胺替换 29 结构中的二氨基制备的化合物 30(图 5)对人源肿瘤细胞 HCT 116、SW480、HT-29 和鼠源细胞 CT26 的体外抗肿瘤活性比参考药物顺铂低两个数量级,其对 BALB/c 荷 CT26 小鼠肿瘤生长的抑制能力同样强于顺铂,而毒性较低,特别是对肾脏及肝脏的毒性低于奥沙利铂。化合物 30 在肿瘤组织中的蓄积水平高于顺铂,这可能与较高的脂溶性有关。此外,该化合物可通过增加肿瘤中

心区域 CD8⁺ T 细胞数量,增强免疫反应,杀死癌细胞^[41]。含有 HDACi 基团 4-苯丁酸(PBA)的化合物 31(图 5)抗肿瘤活性强于顺铂,可显著抑制肿瘤细胞 A2780 和 A2780cis 中 HDAC 的酶活性。同时,PBA 的引入提高了药物在肿瘤细胞中的摄入水平。机制研究发现,该化合物能够通过多种途径诱导肿瘤细胞发生凋亡,化合物 31 不仅能够引起 DNA 损伤进而诱导 γ -H2AX 表达上调,还可以诱导 ROS 的产生开启其他凋亡途径,进而发挥协同抗肿瘤的作用^[42]。

5.11 醌氧化还原酶同工酶靶向

醌氧化还原酶同工酶 I (NQO1)在多种癌细胞中高度表达,是正常组织的 2~50 倍。最近许多研究发现 NQO1 可能是肺癌,特别是非小细胞肺癌(NSCLC)预后的一个重要指标,与癌症密切相关。醌丙酸铂(IV)化合物 32a-b(图 5)可靶向 NQO1 增加药物的细胞摄取量。该类化合物具有双重抗肿瘤特性,在肿瘤组织中可被 NQO1 分解释放铂(II),同时还还原性抗坏血酸同样能够发挥还原作用促进铂(II)释放,二者协同有助于提高活性,通过引起 DNA 损伤等方式激活 caspase 凋亡通路,干扰细胞周期,诱导凋亡,并有效克服顺铂耐药性。化合物 32b 结构中香豆素片段的引入赋予该化合物荧光特性,在肿瘤细胞中经还原释放具有荧光特性的香豆素基团,“打开”荧光开关,示踪药物,为铂类药物的原位观测提供了新方法。体内研究发现,化合物 32a-b 对 A549R 荷瘤小鼠的抑制能力强于顺铂,具有进一步开发的前景^[43]。

5.12 聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1 抑制剂

聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1(PARP-1)参与 DNA 损伤导致细胞凋亡和细胞坏死。PARP-1 抑制剂通过抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复,促进肿瘤细胞凋亡,在抗癌药物中应用前景广阔。PARP-1 抑制剂与铂类药物联用,显著提高了药物的化疗效果。因此,将 PARP-1 抑制剂喹啉酮引入铂(IV)体系构筑的目标化合物 33(图 5)抗肿瘤活性显著,对 A549、MDA-MB-231 和 A2780 的活性分别是顺铂的 24 倍、43 倍和 15 倍。机制研究表明,化合物 33 有效地进入细胞,抑制 PARP-1 的催化活性,增强铂类药物的 DNA 损伤,扰乱细胞周期分布,同时诱导顺铂敏感和耐药细胞凋亡^[44]。在铂(IV)体系中引入 PARP-1 抑制剂是开发新型铂类药物的有效途径。

5.13 谷胱甘肽巯基转移酶抑制剂

谷胱甘肽巯基转移酶(GSTs)是体内生物转化最重要的 II 相代谢酶之一,其在肿瘤组织中的高表达可催化 GSH 与化疗药物结合形成谷胱甘肽巯基复合物,使其失活并外排,是铂类药物耐药性产生的重要因素。将 GST 抑制剂乙基丙烯酸(EA)作为配体合成铂(IV)前药化合物 34(图 5),可有效抑制 GST,体内实验表明化合物 34 在 A2780 肿瘤模型中抑制肿瘤生长效果明显(约 80%),同时毒性相比顺铂显著降低,化合物 34 对 A2780/cisR 的 IC_{50} 为 $0.50 \mu\text{mol/L}$,活性是顺铂的 8 倍($IC_{50}=4.11 \mu\text{mol/L}$)。上述结果证明了该类新型铂(IV)药物具有很高的临床发展潜力^[45]。

5.14 拓扑异构酶靶向

拓扑异构酶是存在于细胞核内的重要酶,能够催化 DNA 链的断裂和结合,从而控制 DNA 的拓扑状态。环金属化铂(IV)化合物 35a-b(图 5)可诱导 DNA 迁移率显著变化,表现出强拓扑异构酶 II α 抑制活性,且具有强抗肿瘤活性。研究发现化合物 35a-b 可通过扰乱细胞周期,并促进 ROS 的产生,抑制 HCT-116 结肠癌细胞生长并诱导凋亡^[46]。

5.15 碳酸酐酶靶向

缺氧和酸性的肿瘤微环境是实体瘤的重要特征,对肿瘤的生长、血管生成和转移具有重要的促进作用。缺氧也会干扰基因和蛋白质的表达模式,诱发错配修复和基因突变,进而促进肿瘤的发生和发展^[47]。

碳酸酐酶(CAIX)是红细胞的主要蛋白质成分之一,维持血液及其它组织中的酸碱平衡,并帮助体内排出二氧化碳。将 CAIX 小分子抑制剂作为轴向配体合成铂(IV)前药 36 和 37(图 5)。化合物 36 的肿瘤选择性指数比顺铂、奥沙利铂高 70~90 倍,有效减轻了毒副作用。体内研究进一步表明,化合物 36 和 37 对 MDA-MB-231 肿瘤的治疗效果优于顺铂/奥沙利铂,同时肝毒性、肾毒性、耳毒性等全身副作用也大大消除。

基于其强大的亲和力和抑制 CAIX 的能力,化合物 37 不仅可以克服缺氧和酸性微环境,也可以抑制癌细胞的缺氧代谢途径,从而显著增强治疗效果。同时在 MDA-MB-231 肿瘤体外和体内抗肿瘤实验中,该化合物表现出显著的抗转移和抗血管生成能力,活性优于顺铂^[48]。

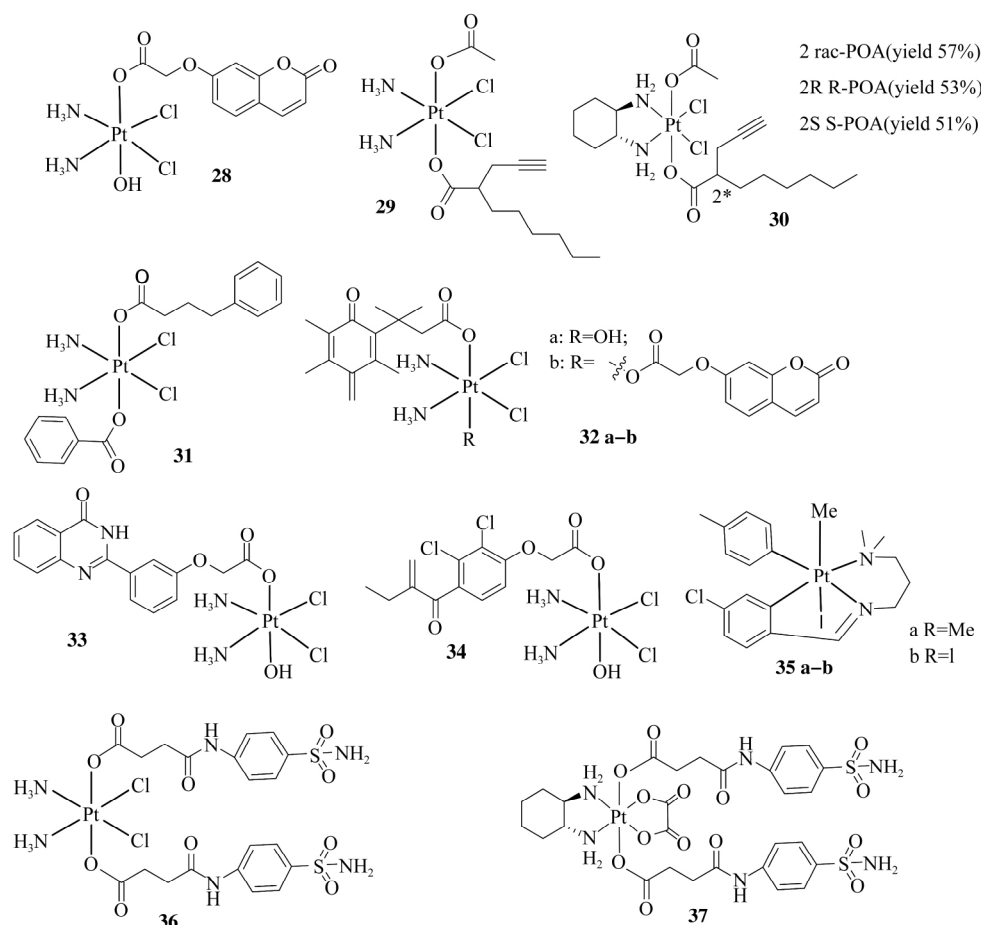


图 5 肿瘤靶向性-酶靶向类化合物

5.16 环氧化酶靶向型

癌症的发生发展过程往往伴有炎症。有研究表明炎症应答过程产生的各种细胞因子对癌细胞的增殖、侵袭、转移有极大的促进作用,并降低药物疗效^[49]。通过药物阻断炎症因子的产生及作用,对抑制癌症的发生和转移具有重要意义,这为开发新的抗癌药物提供了新的思路。

非甾体抗炎药萘普生作为 COX 酶抑制剂具有抗炎、解热、镇痛作用。将其作为轴向配体,制备了特异性铂(IV)配合物 38a(图 6)具有较高的抗肿瘤活性并具有抗炎特性,活性优于参考药物顺铂和萘普生。体内研究表明该化合物能够干预 BC 细胞的炎症、免疫和转移过程,从而为抗癌铂(IV)配合物的设计提供了一种新的策略^[50]。化合物 38b(图 6)体外抗增殖活性高,可显著降低细胞周期蛋白 D1 浓度。此外,化合物 38b 具有明显的抗炎特性和 NO 合成抑制作用,这表明了其在控制肿瘤炎症方面的极大潜力^[51]。化合物 39(图 6)对 A549R 的 IC_{50} 值($4.8 \pm 0.3 \mu\text{mol/L}$)明显低于顺铂($15.1 \pm 1.1 \mu\text{mol/L}$)、奥沙利铂($7.3 \pm 1.7 \mu\text{mol/L}$)和卡铂($60.6 \pm 14.7 \mu\text{mol/L}$),表现出更好的体外活性。机制研究表明该化合物进入细胞后经还原释放出的萘普生,抑制 COX-2,减少肿瘤相关炎症,并抑制肿瘤组织中的转移关键酶 MMP-9^[52]。化合物 40 和 41(图 6)的抗肿瘤活性与对照药物顺铂和奥沙利铂相当^[53]。其中香豆素部分赋予化合物 COX 抑制能力,减轻肿瘤相关炎症反应,进而抑制肿瘤增殖^[54]。

5.17 免疫激活型

曲尼司特(TPT)用于支气管哮喘及过敏性鼻炎的预防性治疗,具有免疫调节功能,可抑制人乳腺癌细胞迁移,对前列腺癌、乳腺癌和胰腺癌以及胶质瘤细胞的增殖具有抑制作用。研究发现将 TPT 作为轴向配

体合成的化合物曲尼铂 42(图 7)抗肿瘤活性显著,与 CDDP 相比,化合物 42 的胞内摄取量显著提高,同时 DNA 损伤增强。此外,化合物 42 对结肠癌的体内抑制能力显著,能够通过增强 CD45+ T 细胞密度,增强肿瘤组织中的免疫效应,进而增强抗肿瘤能力^[55]。

色氨酸-2,3-双加氧酶(TDO)能够通过犬尿氨酸代谢途径将色氨酸降解为犬尿氨酸,阻碍 T 细胞的增殖并诱导凋亡,在多种肿瘤细胞中过表达,与机体的免疫抑制及肿瘤的免疫逃逸密切相关。铂(IV)与免疫检查点 TDO 抑制剂结合制备的化合物 43(图 7)对 HepG-2 癌细胞显示出显著的抗肿瘤活性(1.06 $\mu\text{mol/L}$),流式细胞术研究表明化合物 43 可通过细胞凋亡线粒体途径诱导细胞死亡,并将细胞周期阻滞在 S 期。化合物 43 通过抑制 TDO 酶的表达,阻断犬尿氨酸的产生,使芳基羟受体(AHR)下游失活,从而增强 T 细胞免疫反应,增强抗肿瘤活性^[56]。

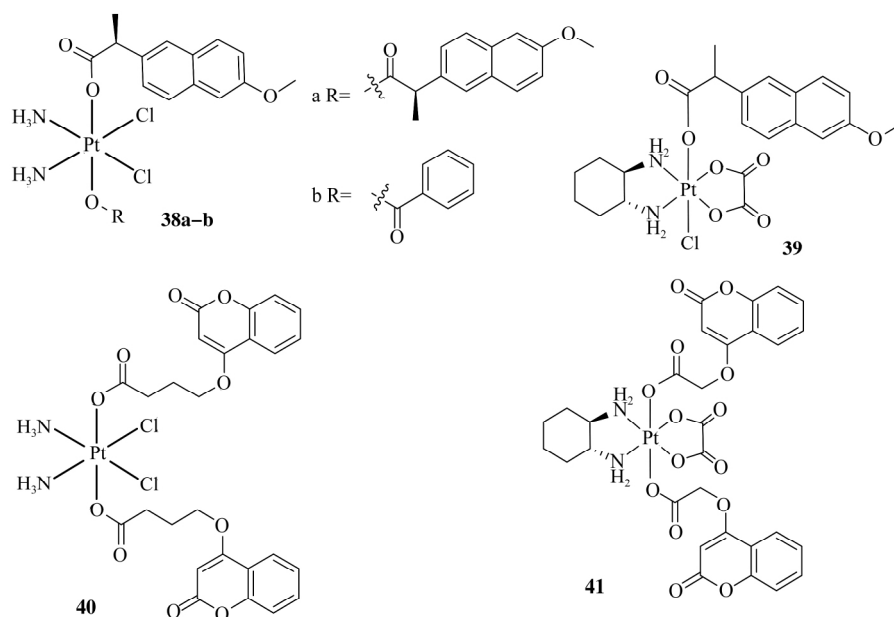


图 6 COX 靶向类化合物

Toll 样受体(TLR)是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子,也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁。含有 TLR 激活剂配体的化合物 44(图 7)表现出比奥沙利铂更好的体内抗癌作用,通过激活 TLR 启动免疫应答,以及激活树突状细胞(DCs)分泌干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-12 等促炎因子,进一步增强适应性免疫,并诱导 4T1 癌细胞的免疫原性细胞死亡^[57]。

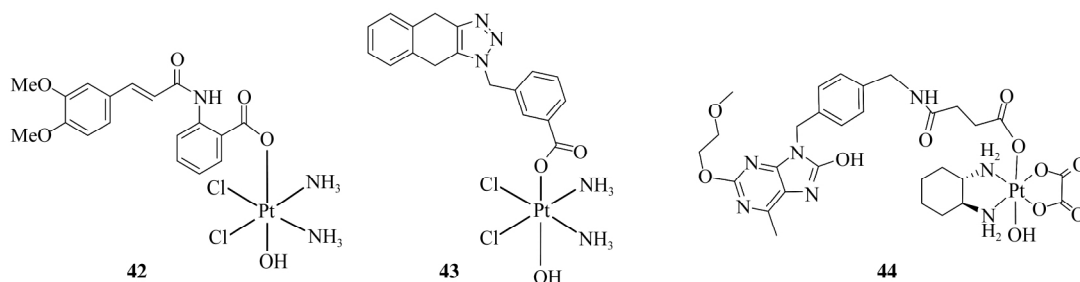


图 7 免疫调节类化合物

5.18 NO 合酶及血管生成抑制型

NO 是最早发现的参与多种生理和病理过程的气体信号分子。高水平的 NO 促进细胞毒性和诱导癌细胞凋亡,能够有效抑制癌细胞的迁移和侵袭,并干扰癌细胞对血管内皮的异黏附^[58]。呋喃烷可以被还原剂如谷胱甘肽(GSH)和半胱氨酸(Cys)激活,诱导 NO 的释放。现将呋喃烷作为轴向配体合成了双功能铂(IV)化合物 45(图 8),实验表明两种乳腺癌细胞(MCF-7 和 4T1)对化合物 45 的敏感性明显高于对顺铂的敏感性(IC₅₀ 分别下降 15.6 倍和 19.4 倍)。化合物 45 在体内外均具有协同抗增殖作用和良好的抗转移作

用。该化合物在细胞内可释放细胞毒性顺铂,并显著上调 NO 的生成,顺铂可抑制癌细胞的增殖,NO 调节细胞对顺铂的反应并防止肿瘤的转移^[59]。

肿瘤细胞的迁移与血管增殖密切相关。实体肿瘤的生长及转移需要足够的血管来提供营养和氧气,同时血管的生成为肿瘤细胞的转移提供了一条运输路线^[60]。因此,靶向肿瘤相关血管将是抑制肿瘤转移的有效策略。DMA 作为黄酮乙酸活性类似物是一种很有开发潜力的肿瘤血管生成抑制剂。

DMA 联合紫杉醇和卡铂在患者中显示出优于单一化疗药物的治疗效果。将其引入铂(IV)体系制备的化合物 46(图 8)进入癌细胞后被还原剂还原释放两个活性部分,通过破坏 DNA 和肿瘤血管系统,协同抑制乳腺癌的增殖和转移,对转移性三阴性乳腺癌(TNBC)的治疗具有巨大潜力^[61]。

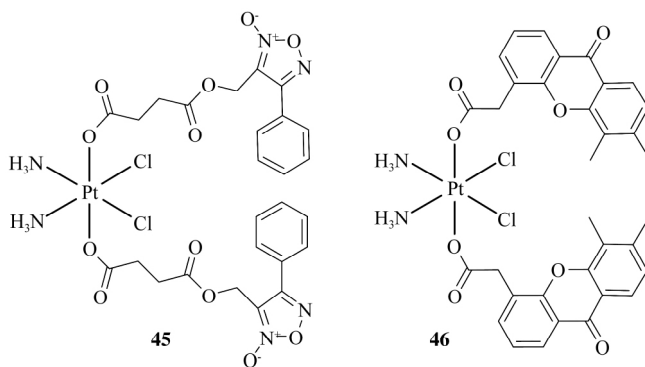


图 8 抗迁移类化合物

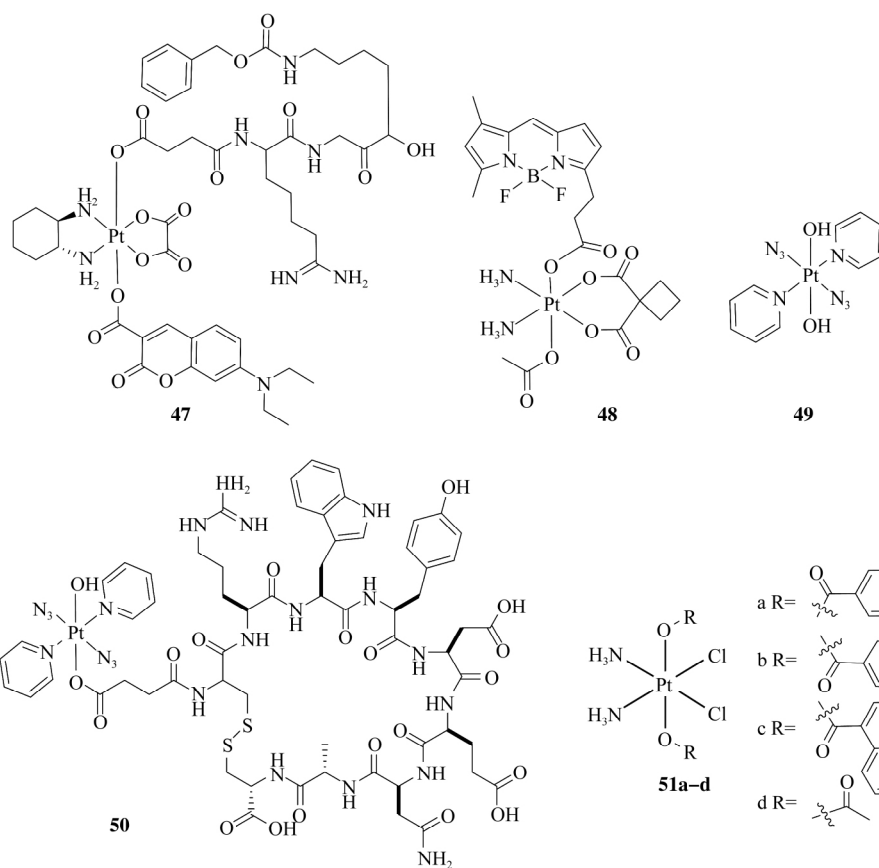


图 9 光动力铂(IV)类化合物

6 光动力型

将光敏剂作为铂(IV)的轴向配体,是开发新型光敏铂类药的一个研究方向。香豆素染料具有光诱导电子转移的能力,已用于染料敏化太阳能电池。体外活性表明化合物 47(图 9)在核仁中有效的积累,光激活后表现出比奥沙利铂高两个数量级的光细胞毒性,其 IC_{50} 值在 $0.9 \sim 8.1 \mu\text{mol/L}$ 之间。化合物 47 利用独特的光活化机制即水氧化,在不需要还原剂的情况下进行光还原,并释放铂(II),能够诱导细胞衰老、p53 非依赖性细胞死亡、免疫原性细胞死亡以及 T 细胞激活^[62]。

硼二吡咯亚甲基(bodipy)衍生物、琥珀酸酐、芳香羧基配体等具有优异的光物理和光化学性质,包括激发系数大、荧光强度高、荧光量子产率高、化学稳定性好、易于合成修饰等,使其成为铂(IV)前药物光活化的

良好候选材料。具有 bodipy 配体的化合物 48(图 9)在黑暗中高度稳定,在低照射下迅速激活并释放卡铂和轴向配体。细胞毒性研究显示,化合物 48 在光照射下对 MCF-7 细胞具有高活性,比卡铂高 39 倍,比无光照条件下活性提高 11 倍。体内实验表明化合物 48 可以通过与基因组 DNA 结合,将细胞周期阻滞在 G2/M 期,并在光照条件下产生 ROS,杀死癌细胞^[63]。

叠氮基团是设计光敏铂(IV)的常用配体,光引发后可诱导产生 ROS 及活性氮 RNS,杀伤癌细胞。具有叠氮基团的光敏化合物 49(图 9)在可见光照射下迅速分解,释放活性铂(II)引起 DNA 损伤,同时释放大量的 ROS 和 RNS,诱导细胞凋亡。同时,进一步研究证实,该类化合物具有独特的免疫调节作用^[64]。将琥珀酸酐引入化合物 49 制备得到的铂(IV)配合物 50(图 9)在黑暗中稳定,但在可见光照射下迅速释放琥珀酸酐和铂(II),并与鸟嘌呤形成光产物,杀伤癌细胞^[65]。芳基羧酸配体具有显著的紫外吸收能力,并将稳定羧基的形成,从而有利于均裂的 Pt-O 键的裂解。利用此概念设计的一系列可被紫外线激活的新的含有芳基羧酸配体的铂(IV)配合物 51a-d(图 9),实验证明了光配体诱导的解离是通过芳基羧基发生的,并且释放了活性铂(II)CDDP 发挥抗肿瘤活性^[66]。

7 总结

综上所述,近年来铂类药物发展十分迅速,尽管目前类似于顺铂的药物已用于临床治疗,但药物还存在毒性大、耐药性强、药物积累低、药效低等诸多问题。为解决这些问题,国内外研究通过改变铂(IV)前药轴向配体以增强药效减少副作用。与此同时,也伴随着一些新型作用的小分子化合物产生,这也展现了铂类药物巨大的发展潜力及广阔的应用前景。新型铂(IV)药物面临的挑战及发展方向可能包括以下四个方面:(1)靶向性差及耐药性问题一直是制约铂类药物临床应用的巨大障碍,铂(IV)的特殊结构为新型铂类药物开发带来了曙光。(2)随着铂(IV)抗肿瘤药物研究的不断开拓,小分子配体不仅仅局限于 DNA 的靶向,还出现了一些全新的作用机制。(3)将靶向性片段引入铂(IV),通过不同的作用机制增强药物的靶向性,同时也克服了铂(IV)的耐药性以及生物利用度低等问题。(4)光疗与化疗的联用在癌症治疗中也发挥着至关重要的作用,在实体肿瘤治疗中显示着很好的应用前景,在改善药物疗效方面具有很大的潜力,是极具发展前景的药物。随着研究的不断深入和科研工作者的不懈努力,小分子铂(IV)类化合物的发展必将为人类战胜癌症发挥更大作用,为保障人类身体健康做出卓越贡献。

参 考 文 献

- [1] DAHLMAN-WRIGHT K, CAVAILLES V, FUQUA S, et al. International union of pharmacology LXIV Estrogen receptors[J]. Pharmacol Reviews, 2006, 58(4): 773-81.
- [2] 谭晓晓,李国帅,王庆鹏,等. 作为抗肿瘤药物的小分子铂(IV)[J]. 化学进展, 2018, 30(6): 831-846.
- [3] MCCORMICK M C, SCHULTZ F A, BAIK M H. Glassy carbon electrodes deliver unpredictable reduction potentials for platinum(IV) antitumor prodrugs[J]. Polyhedron, 2016, 103: 28-34.
- [4] BERNHARD L, MIGUEL P J. More of a misunderstanding than a real mismatch? Platinum and its affinity for aqua, hydroxido, and oxido ligands[J]. Coordination Chemistry Reviews, 2016, 327-328: 333-348.
- [5] 李国帅,王庆鹏,刘治芳,等. 具有光动力学活性的铂(IV)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.
- [6] PAPADIA P, MICOLI K, BARBANENTE A, et al. Platinum(IV) complexes of trans-1,2-diamino-4-cyclohexene: Prodrugs affording an oxaliplatin analogue that overcomes cancer resistance[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(7): 2325.
- [7] JIA C Y, CONG Y W, PU S P, et al. Synthesis, characterization, and biological activity of new mixed ammine/amine platinum(IV) complexes[J]. Applied Organometallic Chemistry, 2020, 34(8): e5680.
- [8] SELIN H, MICHAELA H, MICHAEL A J, et al. Synthesis, characterization, lipophilicity and cytotoxic properties of novel bis(carboxylato)oxalatobis(1-propylamine)platinum(IV) complexes[J]. Inorganica Chimica Acta, 2019, 491: 76-83.

- [9] XU Z F, CHAN H M, LI C, et al. Synthesis, structure, and cytotoxicity of oxaliplatin-based platinum(IV) anticancer prodrugs bearing one axial fluoride[J]. *Inorganic Chemistry*, 2018, 57(14): 8227-8235.
- [10] FUERTES M A, ALONSO C, PEREZ J M. Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance[J]. *Chemical Reviews*, 2003, 103, 645-662.
- [11] AGHMASHEH S, OSTAD S N, ABEDI A. Anita Abedi. Pharmacological properties of Pt(II) and Pt(IV) complexes with 2,2-dipyridylamine; the comparative in vitro thereof[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2020, 78(4): 521-529.
- [12] LI Z J, CHEN Y, LIU Z F, et al. Synthesis and biological evaluation of new mono naphthalimide platinum(IV) derivatives as antitumor agents with dual DNA damage mechanism[J]. *Monatshefte für Chemie -Chemical Monthly*, 2020, 151: 353-367.
- [13] WANG Q P, CHEN Y, LI G S, et al. A potent aminonaphthalimide platinum(IV) complex with effective antitumor activities in vitro and in vivo displaying dual DNA damage effects on tumor cells[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2019, 29(20): 126670.
- [14] 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]. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2018, 40: 4442-4451.
- [15] 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]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 124: 127-136.
- [16] MA Z Y, WANG D B, SONG X Q, et al. Chlorambucil-conjugated platinum(IV) prodrugs to treat triple-negative breast cancer in vitro and in vivo[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 157: 1292-1299.
- [17] TAN M X, WANG Z F, QIN Q P, et al. Complexes of oxoplatin with rhein and ferulic acid ligands as platinum(IV) prodrugs with high anti-tumor activity[J]. *Dalton Trans*, 2020, 49(5): 1613-1619.
- [18] MEIRING L, PETZER J P, PETZER A, et al. Complexes of oxoplatin with rhein and ferulic acid ligands as platinum(IV) prodrugs with high anti-tumor activity[J]. *Dalton Trans*, 2020, 49(5): 1613-1619.
- [19] LIU Z F, LI Z J, DU T, et al. Design, synthesis and biological evaluation of dihydro-2-quinolone platinum(IV) hybrids as antitumor agents displaying mitochondria injury and DNA damage mechanism[J]. *Dalton Trans*, 2021, 50(1): 362-375.
- [20] CHEN H, CHEN F H, HU W W, et al. Effective platinum(IV) prodrugs conjugated with lonidamine as a functional group working on the mitochondria[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2018, 180: 119-128.
- [21] NAFEEES M, TAN C P, UROOSA N, et al. Multi-action platinum(IV) prodrug containing thymidylate synthase inhibitor and metabolic modifier against triple-negative breast cancer[J]. *Inorganic Chemistry*, 2020, 59(17): 12632-12642.
- [22] SAVINO S, GANDIN V, HOESCHELE J D, et al. Dual-acting antitumor Pt(IV) prodrugs of kiteplatin with dichloroacetate axial ligands[J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(21): 7144-7158.
- [23] LIU F, DONG X, SHI Q, et al. Improving the anticancer activity of platinum(IV) prodrugs using a dual-targeting strategy with a dichloroacetate axial ligand[J]. *RSC Advances*, 2019, 9(39): 22240-22247.
- [24] SAVINO S, MARZANO C, GANDIN V, et al. Multi-acting mitochondria-targeted platinum(IV) prodrugs of kiteplatin with α -lipoic acid in the axial positions[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(7): 2050.
- [25] ZHANG S R, ZHONG X M, YUAN H, et al. Interfering in apoptosis and DNA repair of cancer cells to conquer cisplatin resistance by platinum(IV) prodrugs[J]. *Chemical Science*, 2020, 11(15): 3829-3835.
- [26] HUANG X C, LIU Z K, WANG M, et al. Platinum(IV) complexes conjugated with chalcone analogs as dual targeting anticancer agents: In vitro and in vivo studies[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2020, 105: 104430.
- [27] KARMAKAR S, KOSTRHUNOVA H, CTYRTLKOVA T, et al. Platinum(IV)-estramustine multi-action prodrugs are effective anti-proliferative agents against prostate cancer cells[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 63(22): 13861-13877.
- [28] HUANG X C, WANG M, WANG C G, et al. Dual-targeting antitumor conjugates derived from platinum(IV) prodrugs and microtubule inhibitor CA-4 significantly exhibited potent ability to overcome cisplatin resistance[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 92: 103236.
- [29] SHAHABADI N, AMIRI S, ZHALEH H. Spectrophotometric and physicochemical studies on the interaction of a new platinum(IV) complex containing the drug pregabalin with calf thymus DNA[J]. *Journal of Coordination Chemistry*, 2020, 73(1): 35-51.
- [30] SHAHABADI N, AMIRI S, TAHERPOUR A. Human serum albumin binding studies of a new platinum(IV) complex containing the drug pregabalin: Experimental and computational methods[J]. *Journal of Coordination Chemistry*, 2019, 72(4): 600-618.
- [31] LIU Z, WANG M, WANG H, et al. Targeting RAS-RAF pathway significantly improves antitumor activity of Rigosertib-derived platinum(IV) complexes and overcomes cisplatin resistance[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 194: 112269.
- [32] JOHNSTONE T C, SUNTHARALINGAM K, LIPPARD S J. The next generation of platinum drugs: targeted Pt(II) agents, nanopar-

- title delivery, and Pt(IV) prodrugs[J]. *Chemical Reviews*, 2016, 116(5): 3436-86.
- [33] 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]. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 2019, 27(8): 1639-1645.
- [34] MA J, LIU H F, XI Z Q, et al. Protected and de-protected platinum(IV) glycoconjugates with GLUT1 and OCT2-mediated selective cancer targeting: demonstrated enhanced transporter-mediated cytotoxic properties in vitro and in vivo[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2018, 6: 386.
- [35] YAO H Z, XU Z F, LI C, et al. Synthesis and cytotoxic study of a platinum(IV) anticancer prodrug with selectivity toward luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor-positive cancer cells[J]. *Inorganic Chemistry*, 2019, 58(16): 11076-11084.
- [36] HU W W, ZHAO J, HUA W Y, et al. A study on platinum(IV) species containing an estrogen receptor modulator to reverse tamoxifen resistance of breast cancer[J]. *Metallomics*, 2018, 10(2): 346-359.
- [37] GABANO E, RAVERA M, TRIVERO F, et al. The cisplatin-based Pt(IV)-diclorofibrato multi-action anticancer prodrug exhibits excellent performances also under hypoxic conditions[J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(25): 8268-8282.
- [38] WANG C, XU F, NIU Y, et al. Drug des[J]. *Discovery*, 2013, 10: 727-732.
- [39] HUA W Y, ZHAO J, HU W W, et al. Combination of 7-hydroxycoumarin in a platinum(IV) complex derived from cisplatin enhanced cytotoxicity with multiple mechanisms of action[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2018, 186: 17-23.
- [40] FERRARI B, URSELLI F, GILODI M, et al. New Platinum-based prodrug Pt(IV)Ac-POA: Antitumour effects in rat C6 glioblastoma cells[J]. *Neurotoxicity Research*, 2020, 37(1): 183-197.
- [41] SABBATINI M, ZANELATO I, RAVERA M, et al. Pt(IV) Bifunctional prodrug containing 2-(2-Propynyl)octanoato axial ligand: Induction of immunogenic cell death on colon cancer[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 62(7): 3395-3406.
- [42] ALMOTAIRY A R, MONTAGNER D, MORRISON L, et al. Pt(IV) pro-drugs with an axial HDAC inhibitor demonstrate multimodal mechanisms involving DNA damage and apoptosis independent of cisplatin resistance in A2780/A2780cis cells[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2020, 210: 111125.
- [43] FANG L, QIN X D, ZHAO J, et al. Construction of dual stimuli-responsive platinum(IV) hybrids with NQO1 targeting ability and overcoming cisplatin resistance[J]. *Inorganic Chemistry*, 2019, 58(3): 2191-2200.
- [44] XU Z F, LI C, ZHOU Q Y, et al. Synthesis, cytotoxicity, and mechanistic investigation of platinum(IV) anticancer complexes conjugated with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors[J]. *Inorganic Chemistry*, 2019, 58(23): 16279-16291.
- [45] LEE K G, BABAK M V, WEISS A, DYSON P J, et al. Development of an efficient dual-action GST-inhibiting anticancer platinum(IV) prodrug[J]. *ChemMedChem*, 2018, 13(12): 1210-1217.
- [46] SOIE M, BALCELLS C, CRESPO M, et al. Synthesis, characterization and biological activity of new cyclometallated platinum(IV) complexes containing a para-tolyl ligand[J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(27): 8956-8971.
- [47] GATENBY R A, SMALLBONE K, MAINI P K, et al. Cellular adaptations to hypoxia and acidosis during somatic evolution of breast cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2007, 97(5): 646-53.
- [48] QIAN C, DAN J Z, ZHENG Y P, et al. CAIXplatin: Highly potent platinum(IV) prodrugs selective against carbonic anhydrase IX for the treatment of hypoxic tumors[J]. *Angewandte Chemie International edition*, 2020, 59(42): 18556-18562.
- [49] 蒋文贤, 陈培富. 慢性炎症与癌症关系研究进展[J]. *动物医学进展*, 2019, 40(3): 114-118.
- [50] JIN S X, MUHAMMAD N, SUN Y W, et al. Multispecific platinum(IV) complex deters breast cancer via interposing inflammation and immunosuppression as an inhibitor of COX-2 and PD-L1[J]. *Angewandte Chemie International edition*, 2020, 59(51): 23313-23321.
- [51] TOLAN D A, ABDEL-MONEM Y K, et al. Anti-tumor platinum (IV) complexes bearing the anti-inflammatory drug naproxen in the axial position[J]. *Applied Organometallic Chemistry*, 2019, 33(3): e4763.
- [52] CHEN Y, WANG Q P, LI Z J, et al. Naproxen platinum(IV) hybrids inhibiting cyclooxygenases and matrix metalloproteinases and causing DNA damage: synthesis and biological evaluation as antitumor agents in vitro and in vivo[J]. *Dalton Trans*, 2020, 49(16): 5192-5204.
- [53] LI G S, ZHANG J, 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]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2019, 194: 34-43.
- [54] 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]. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 2019, 27(10): 2112-2121.
- [55] LO R D, MONTAGNER D, TOLAN D, et al. Increased immune cell infiltration in patient-derived tumor explants treated with transplatin

- tin; an original Pt(IV) pro-drug based on cisplatin and tranilast[J]. Chem Commun (Camb), 2018, 54(60): 8324-8327.
- [56] HUA S X, CHEN F H, WANG X Y, et al. Pt(IV) hybrids containing a TDO inhibitor serve as potential anticancer immunomodulators[J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2019, 195: 130-140.
- [57] TANG L, CAI D, QIN M, et al. Oxaliplatin-Based platinum(IV) prodrug bearing toll-like receptor 7 agonist for enhanced immunotherapy[J]. ACS Omega, 2019, 5(1): 726-734.
- [58] ZHOU L, ZHANG H, WU J, et al. Effects of nitric oxide on the biological behavior of HepG2 human hepato cellular carcinoma cells[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2016, 11: 1875-1880.
- [59] DAI Y, ZHU Y, CHENG J J, et al. Nitric oxide-releasing platinum(IV) prodrug efficiently inhibits proliferation and metastasis of cancer cells[J]. Chem Commun (Camb), 2020, 56(90): 14051-14054.
- [60] DAEI FARSHCHI ADLI A, JAHANBAN-ESFAHLAN R, SEIDI K, et al. An overview on vadimezan (DMXAA): The vascular disrupting agent[J]. Chemical Biology & Drug Design, 2018, 91(5): 996-1006.
- [61] GUO Y, ZHANG S R, YUAN H, et al. A platinum(IV) prodrug to defeat breast cancer through disrupting vasculature and inhibiting metastasis[J]. Dalton Trans, 2019, 48(11): 3571-3575.
- [62] DENG Z Q, WANG N, LIU Y Y, et al. A Photocaged, water-oxidizing, and nucleolus-targeted Pt(IV) complex with a distinct anticancer mechanism[J]. Journal of the American Chemical Society, 2020, 142(17): 7803-7812.
- [63] YAO H Z, CHEN S, DENG Z Q, et al. BODI-Pt, a Green-light-activatable and carboplatin-based platinum(IV) anticancer prodrug with enhanced activation and cytotoxicity[J]. Inorganic Chemistry, 2020, 59(16): 11823-11833.
- [64] NOVOHRADSKY V, PRACHAROVA J, KASPARKOVA J, et al. Induction of immunogenic cell death in cancer cells by a photoactivated platinum(IV) prodrug[J]. Inorganic Chemistry Frontiers, 2020, 7: 4150-4159.
- [65] SHI H Y, WANG Q, VENKATESH V, et al. Photoactive platinum(IV) complex conjugated to a cancer-cell-targeting cyclic peptide[J]. Dalton Trans, 2019, 48(24): 8560-8564.
- [66] LEE V E, CHIN C F, ANG W H. Design and investigation of photoactivatable platinum(IV) prodrug complexes of cisplatin[J]. Dalton Trans, 2019, 48(21): 7388-7393.

(责任编辑:刘庆松)

(上接第 95 页)

- [3] HUEMER M, MAIRPADY S S, BRUGGER S D, et al. Antibiotic resistance and persistence-implications for human health and treatment perspectives[J]. EMBO Rep, 2020, 21(12): e51034.
- [4] 周杨杨, 程强, 刘昆, 等. 2015 版中国药典清热、解毒类中药材的抗菌作用[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(10): 1161-1167.
- [5] 朴喜航, 艾红佳. 中药抗菌成分及其抗菌机制的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(6): 445-447.
- [6] 陈倩, 李娜, 张雨林, 等. 金樱子的研究进展[J]. 中医药导报, 2018, 24(19): 106-110.
- [7] 樊小瑞, 李尧尧, 林丽美, 等. 金樱子药材研究进展[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(16): 1333-1341.
- [8] 武建发, 蒋汤轩, 李蕾, 等. 金樱子植物化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(6): 54-63.
- [9] 黄俞龙, 刘焱. 金樱子提取物中多糖的体外抗肿瘤活性研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2015, 34(9): 1848-1851.
- [10] 刘金安, 刘相文, 耿巧玉, 等. 金樱子不同提取方法提取物体外抑制病毒活性及机制研究[J]. 西部中医药, 2020, 33(1): 9-12.
- [11] 赖岳晓, 王艳, 盘昌盛, 等. 金樱子根和茎多糖的抑菌作用研究[J]. 中国药房, 2009, 20(24): 1857-1858.
- [12] 山光强, 陈志刚, 许广人, 等. 金樱子总黄酮的含量测定及酶提工艺优化[J]. 中国畜牧兽医, 2016, 43(12): 3156-3162.
- [13] 高品一, 金梅, 杨颀, 等. 金樱子黄酮两种提取工艺优化及比较[J]. 食品工业科技, 2014, 35(1): 237-241.
- [14] 刘兵, 唐佳慧, 李松慧, 等. 锦绣杜鹃叶抗菌活性及其有效部位研究[J]. 井冈山大学学报(自然科学版), 2019, 40(2): 25-30.
- [15] 吴剑峰, 李峰, 陈传平, 等. 金樱子总黄酮的不同萃取组分高效液相色谱法分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(4): 495-499.
- [16] 邓亚男, 金晨钟, 陈跃进, 等. 金樱子黄酮醇提技术优化研究[J]. 现代农业科技, 2012(10): 339-343.
- [17] 徐宝贵, 李松慧, 宋明霞, 等. 锦绣杜鹃花抗菌、抗炎活性及其有效部位研究[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2018, 31(3): 86-92.
- [18] 郑丽娟, 刘兵, 彭姣阳, 等. 半枝莲抗菌活性及其有效部位研究[J]. 井冈山大学学报(自然科学版), 2018, 39(4): 76-80.

(责任编辑:刘庆松)