

抗肿瘤铂配合物的研究进展

郭今心¹ 孙思修^{1,2} 王慧才²

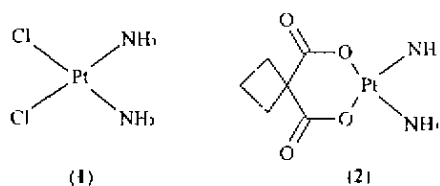
(¹ 山东大学化学化工学院, 济南 250100)

(² 山东大学药学院, 济南 250012)

综述了30年来抗肿瘤铂配合物的研究进展, 重点介绍了违背原有构效关系的铂的新型配合物的设计思想及研究情况, 包括铂(IV)配合物、反式铂配合物、铂高分子配合物等。

关键词: 铂配合物 抗肿瘤药物 顺铂
分类号: O611.662

铂配合物的研究始于二十世纪六十年代。Rosenberg 在研究电场对大肠杆菌细胞生长的影响时, 偶然发现在氯化铵存在下, 铂电极周围的微量电解产物(含约10ppm 铂)的培养液可抑制大肠杆菌细胞的分裂^[1], 但不影响其生长。在此启示下, 1969年 Rosenberg 首先报道了铂配合物在小鼠肿瘤模型上的抗癌活性。1971年, 顺铂(cisplatin 或 CDDP) (1) 作为新型无机抗癌药被推荐于临床。1978年末及1979年初, 先后被美、英政府批准生产, 其商品名分别为 Patinol 及 Neoplatin。现今, 顺铂是世界上三种常用的抗癌药之一, 每年销售额近5亿美元。据统计, 在我国以顺铂为主或有顺铂参加配伍的化疗方案占有所有化疗方案的70%~80%。



顺铂是一平面正方形构型的配合物, 由三部分组成: 中心离子(二价铂离子)、载体配位体(二个氨分子)和可取代配位体(二个氯离子)。顺铂是治疗睾丸癌和卵巢癌的一线药物, 同时对头颈部癌、前列腺癌、膀胱癌、肺癌、淋巴肉瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤等都有较好疗效, 但它有以下缺点: (1) 毒副作用

较大, 包括肾毒性、耳毒性、神经毒性及胃肠道毒性; (2) 水溶性小; (3) 使肿瘤细胞产生获得性耐药性; (4) 须注射给药。

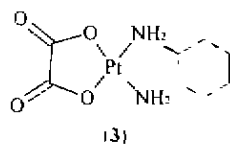
自从发现顺铂及4价铂类似物的抗癌活性以来, 几千种铂类药物的设计都是根据以下的构效关系^[2,3]进行的: (1) 中性铂配合物具有更高的抗肿瘤活性; (2) 空间体积小的载体配体, 如烷基伯胺或环烷基伯胺取代顺铂中的氨, 可提高治疗指数; (3) 双齿配体代替两个单齿配体, 一般可以增强抗肿瘤活性; (4) 应为顺式构型; (5) 取代配位体的水解速率和药物活性的关系如下: (高毒性、高活性) $\text{NO}_3^- > \text{H}_2\text{O} > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^- > \text{SCN}^- > \text{NH}_3 > \text{CN}^-$ (低毒性、低活性)。但至今为止, 虽有28个化合物进入临床研究, 只有卡铂(1-环丁二羧酸二氨合铂(II), Carboplatin, JM8) (2) 被批准广泛应用。卡铂1986年在英国上市, 1988年由山东大学药学院王慧才教授等人的研制, 在我国上市, 被称为第二代铂类药物。该药作用机制与顺铂相同, 化学稳定性好, 毒性小, 溶解度比顺铂高16倍, 可以替代顺铂治疗某些癌瘤, 但与顺铂交叉耐药(交叉度90%)。可以说卡铂毒性的降低是以牺牲疗效为代价的。另外, 草酸铂(草酸-(反式-L-1, 2-环己二胺)合铂(II), Oxaliplatin, L-OHP) (3) 作为直肠、结肠癌的二线治疗药物于1996年在法国上市, 现正在欧洲8个国家进行治疗

收稿日期: 2001-07-13。收修改稿日期: 2001-08-21。

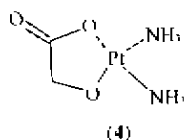
* 通讯联系人。E-mail: sxx@sdu.edu.cn

第一作者: 郭今心, 女, 32岁, 讲师, 在读博士生; 研究方向: 药剂萃取与材料化学。

直肠癌及作为卵巢癌二线治疗药物的 III 期临床试验。Nedaplatin(顺式-乙醇酸-二氨合铂(II), 254-S)(4)已被批准在日本使用, 这两种药物的临床疗效并不优于顺铂和卡铂。



(13)



(4)

以上所述的铂类药物, 由于其分子太小, 只能识别 2 至 3 个碱基部分, 与靶分子结合的作用力不够大, 且特异性差, 极易损伤正常细胞的 DNA。经研究发现, 肿瘤细胞对铂类药物的耐药方式有: 减少对药物的转运; 提高胞内谷胱甘肽和金属硫因的浓度增强解毒能力; 增强 DNA 的修复能力和对 Pt-DNA 加合物的耐受能力。另外还涉及到胞膜上参与多药耐药(multiple drug resistance, MDR)的 P-糖蛋白, 它能减少药物在细胞膜内的积聚。DNA 是铂类药物作用的靶点, 肿瘤细胞耐药的主要机制是 DNA 损伤的切除修复。切除修复需要核酸内切酶、DNA 聚合酶、连接酶等。当 DNA 损伤修复时, 这些酶的合成增加。用同样剂量的顺铂处理耐药细胞株 A2780cp 和敏感细胞株 A2780, 耐药细胞中 DNA 修复合成的增加是敏感细胞的 3 倍, 顺铂处理后 4 小时, 两种细胞修复合成都达到最高水平, 而耐药细胞持续升高到 48 小时。若把人的切除修复基因 Ercc-1 导入切除修复缺陷的 CHO 细胞, 可以使这种细胞恢复切除修复能力, 并可增加对顺铂的耐药程度。因此, DNA 修复能力的增强是肿瘤细胞对铂类药物产生耐药的重要原因。

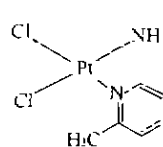
近几年来, 为了寻找抗癌谱广、克服耐药性的铂配合物, 人们大胆创新, 摆脱了原有构效关系的束缚, 设计合成了反式构型的铂配合物和多核铂配合物等一系列新化合物, Wong 等^[4]对此曾作过详细的评述。

1 空间位阻较大的铂配合物^[4]

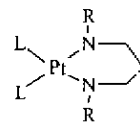
ZD0473^[4]是顺式-二氯氨基(2-甲基吡啶)合铂(II)(5), 它可通过空间位阻抑制谷胱甘肽及其他硫醇化合物的解毒作用而与 DNA 的作用能力不变, 在其结构中, 吡啶环与 PtN₂Cl₂ 平面的倾斜角为 102.7°, 2-甲基位于该平面之上相当于增加了轴向阻力, 从而降低了配体的取代反应速度。实验证明: ZD0473

的水解速度比顺铂慢, 它与硫脲、吡啶、硫因、GMP 的反应活性比顺铂及 3-甲基取代吡啶、吡啶取代的结构类似物小, 与 DNA 的交联反应速度比顺铂慢, 但程度相当。Pt-DNA 加合物的生成速度与 DNA 修复关系密切。在对耐药细胞株 A2780cp 的试验中, ZD0473 的抗药性比顺铂低得多。在 CH1 异种移植株的对照试验中, ZD0473 的抑瘤作用比顺铂、卡铂、JM216(口服 Pt(IV)配合物)、JM335(反式混胺 Pt(IV)配合物)强^[4], 且 ZD0473 具有口服活性, 已进入 I 期临床试验。

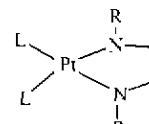
Deacon 等^[5]合成了铂(II)顺式构型的二吡啶和有机胺配体的铂(II)配合物(6, 7), 其活性来自于有机胺配体的空间位阻。若用氯原子取代顺式-二氯二吡啶合铂(II)中的有机胺, 配合物的细胞毒性降低, 对白血病 L1210/L1210cp 细胞系试验, 它的活性比有机胺配体的低, 与顺铂相当。



(5)



(6)



(7)

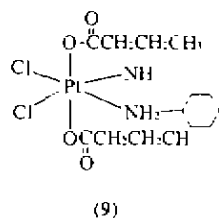
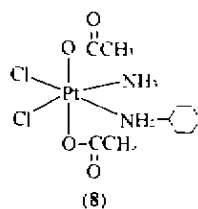
R = *p*-HCCl₃, C₆F₅, *p*-BrC₆H₄, *p*-ICl₄,
2, 3, 5-F₃C₆H₂, *p*-MeC₆H₄, *p*-C₆F₅C₆H₄,
L = pyridine, 4-methylpyridine,
2-methylpyridine,
2, 4-dimethylpyridine,
2, 5-dimethylpyridine

至今为止, 人们尚未找到这类配合物的构效关系, 但在设计思想上已突破了传统观念的束缚。

2 铂(IV)配合物

自顺铂用于临床以来, 虽然 20 多年的研究重点一直在铂(II)配合物上, 但人们并没有忽视对铂(IV)配合物的研究。美国施贵宝公司、英国 Johnson Matthey 公司和癌症研究所共同开发的 JM216^[6](顺式-二氯-反式-乙酸(氮环己胺)合铂(IV)(8)是第一个进入临床验证的口服铂(IV)药物, 在几个人体癌细胞株实验中与顺铂无交叉耐药, 且与鬼臼素有协同抗癌作用, 限制剂量的毒性为骨髓抑制。II 期临床研究表明, 该药对小细胞肺癌、顽固性前列腺癌有效^[7]。

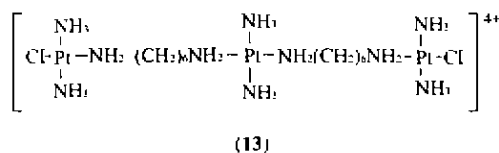
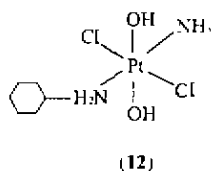
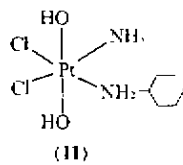
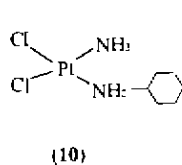
铂(IV)配合物的配体取代反应不如铂(II)配合物的容易^[8]。许多研究证明, 铂(IV)配合物在细胞内被还原



后,才与 DNA 作用^[8-10]。药代动力学研究也表明铂(IV)配合物经体内代谢后以二价的形式排出^[11],但人们对氧化还原的机理及配体在此过程中所起的作用尚不清楚。铂(IV)配合物的八面体结构中,轴向配位键的动力学稳定性对其活性及还原反应影响较大^[12-14]。在以乙二胺为配体的铂(IV)配合物($\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_2\text{Y}_2$)中,轴向配体为氯原子的比羟基或羧基的易还原,易还原的配合物易与 DNA 反应。还原速率快的配合物细胞毒性大,说明还原反应与细胞毒性有关。配合物的还原反应速率取决于配体的吸电子能力及空间位阻。在配体为氨/胺、二氯、二羧基(轴向配体)的铂(IV)配合物的构效关系中:含脂肪胺、脂环胺及脂肪、芳香羧基配体的配合物都克服了顺铂及卡铂的耐药性;细胞毒作用随着脂肪羧基的碳原子数的增加而增大,以芳香羧基的毒性最大;若轴向配体为羧丁基,改变环胺的结构,环己胺的毒性最小(JM221)(9),且这一系列配合物的活性及毒性都超过顺铂和卡铂,更比 JM118(10)及 JM149(11)的活性大^[14]。JM216 和 JM221 与顺铂无交叉耐药,对那些通过减少细胞内药物聚积耐药的细胞株特别有效,说明配合物亲脂性的增加有利于药物蓄积而克服耐药。

3 反式铂配合物

近年来研究发现,当反铂中的 NH_3 被其他配体如吡啶、喹啉、亚胺基醚、 RNH_2 等取代时,配合物在



体内外显示出一定的抗癌活性^[15-17],原因之一可能是反式构型能异构成顺式构型。另外,顺铂与反铂的差异在于反铂的动力学反应活性比顺铂大,易被失活。因此可以利用空间位阻降低反式铂配合物的动力学反应活性。由于反式构型的 DNA 加合物不同于顺式构型的^[18-20],期望它们能克服耐药性。

Farrell 等^[16]研究了结构通式为 $\text{PtCl}_2(\text{L})(\text{L}')$ 的三个系列的反式铂配合物:(1) $\text{L}=\text{L}'$ =吡啶 or N-甲基咪唑 or 噻唑,(2) $\text{L}=\text{喹啉}$, $\text{L}'=\text{RR}'\text{SO}$, (3) $\text{L}=\text{喹啉}$, $\text{L}'=\text{NH}_3$ 。在对顺铂敏感和抗药细胞株试验中,大多数配合物的活性与顺铂相当,比反铂强。对抗药细胞株 L1210 的活性比顺铂强。

在反式混胺铂(IV)配合物中,当配体 RNH_2 中的 R 为脂肪烃、脂环烃、芳环或杂环化合物时,配合物有较好的抗癌活性;当 R 为吗啉、吡啶、喹啉等环时,配合物没有活性。其中 JM335^[14](12)在人卵巢癌细胞系试验中,活性比顺式异构体 JM149 和反铂强,在卵巢癌异种移植瘤试验中显示出较好的体内活性。同 JM216 和 JM221 一样, JM335 对那些通过减少细胞内药物聚积耐药的细胞株无交叉耐药。与顺式混胺铂(IV)配合物不同, JM335 对那些通过增加 DNA 修复或增加耐受性耐药的细胞株无交叉耐药。说明反式 Pt-DNA 加合物的形成有利于克服耐药性。

另外, Natile 等^[17]合成了一系列反式亚胺醚类铂(IV)配合物,通式为 $\text{PtCl}_2(\text{NH}=\text{CR}(\text{OR}')_2)_2$,式中 R, R' 为烷基或苯基。该系列配合物中,除了顺反异构,还有几何异构。几何异构的空间位阻使顺式或反式构型的配合物与 DNA 的反应速度比顺铂和反铂慢。在 P338 白血病小鼠实验中,反式 -EE 比顺式 -EE 配合物的活性高。对获得性顺铂耐药细胞株试验,反式 -EE 有活性,顺式 -EE 无活性。有人认为反式 -EE 的抗癌活性在于它抑制了 DNA 的合成。

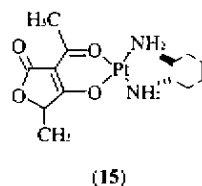
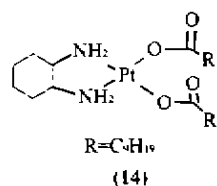
4 多核铂配合物

为了寻找新的构效关系,人们尝试着设计了桥联的多核铂配合物。其中三核配合物 BBR3464^[14](13)已于 1998 年 6 月进入 I 期临床。临床前试验显

示,它与顺铂无交叉耐药,抗癌活性比顺铂和双核铂配合物更为显著,剂量只需顺铂的 1/10。可能是它增强了细胞的内存能力与 DNA 的键合能力,它的长链结构使它可以与 DNA 链内或链间长程结合,它的线性结构使单链 DNA 或 RNA 与之反应加快。由于单链结构存在于核酸的转录、复制、重组和修复过程中,因此,BBR3464 的抗肿瘤能力增强。Farrell 等研究了通式为 $[\{PtCl_m(NH_3)_{3-m}\} \mu-H_2N-R-NH_2-\{PtCl_n(NH_3)_{3-n}\}]^{(12-m)+(12-n)-}(m \text{ 或 } n=0 \sim 3, R \text{ 为线型或有取代的脂肪烷基})$ 的双核铂配合物,在以两个 $[PtCl(NH_3)_2(NH_2R-)]$ 阴离子为核心的配合物中,氯原子的顺反式构型对活性有影响,它与 DNA 的键合速度比顺铂快,加合物的空间排列与单核配合物完全不同^[21]。体外实验表明,双核铂配合物与 DNA 的加合物能抑制 DNA 的转录。此外,人们还合成了双官能团硫脲^[22-24]、精胺、亚精胺的双核^[24]、三核^[25]、四核配合物^[26]。多核铂配合物将开辟一个新的研究领域。

5 二氨基环己烷(DACH)合铂(II)配合物

这类配合物中,有 12 个进入临床试验,其中草铂已在法国上市。由美国脂质体公司开发的 L-NDDP(顺式-双-新癸酸-反式-R, R-1, 2-环己二胺合铂(II)) (14) 是第一个进入临床试验(II期)的亲脂性铂配合物^[7],在小鼠白血病模型实验中,与顺铂无交叉耐药。TRK-710(α -乙酰- γ -甲基四酸盐(1, 2-环己二胺)合铂(II)) (15),由日本 Toray 工业公司开发,已进入 I 期临床。最近,1, 4-二氨基环己烷合铂(II)配合物已有合成报道^[27]。但一些试验显示,它的活性并不比顺铂高多少。



6 铂高分子配合物

从铂类药物的结构改造过程来看,似乎并未取得突破性进展。为克服顺铂的半衰期短,毒副作用大,水溶性小的缺点,人们设计将顺铂结合到高分子

链上,以达到高效、低毒和缓释的作用。美国的 Allcock 小组选用生物相容性好,水溶性的甲氨基聚膦腈高分子,将顺铂与聚膦腈主链上的氮原子络合,生成顺铂-聚膦腈衍生物^[28]。药理研究表明,具有较好的抗癌效果。我国武汉大学的卓仁禧教授等^[29]制备了聚(L-天冬氨酸)衍生物-顺铂结合物,体外宫颈癌 Hela 细胞的毒性实验显示,结合物的毒性比顺铂大大降低。山东大学的王慧才教授等^[30, 31]制备了不同载体系列的铂高分子配合物,部分已做药理实验,其毒性明显低于顺铂,但疗效与顺铂相当。

高毒性的小分子铂类药物以化学键的方式形成的铂高分子配合物,由于通过吞饮作用进入细胞,在细胞内的作用机理与小分子不同,推测它对克服耐药性较为有利。虽然这方面的研究工作不多,但我们认为,这是一个很有开发价值的领域。

综上所述,30 多年来人们对铂类药物的研究取得了一定理论和实际应用成果,预计今后,抗肿瘤铂配合物的研究将在以下几方面发展:(1)进一步研究铂类药物的作用机理,寻找新的构效关系,以指导新药的合成及体外筛选工作。现已发现多核铂配合物有其独特的结构和性质,还需要对分子的整体结构进行更精心的设计和研究,包括桥联配体、其它共配位配体等。(2)铂高分子配合物的研究将逐渐引起人们的兴趣和关注,但尚有诸多问题亟待研究,如配合药物及载体合成中的分子量控制,药物大分子的物理结构及构象,药物大分子内官能团的相互作用,以及在器官、组织、细胞及亚细胞水平上对该类药物的药动学研究等。(3)纳米材料的研究将有助于新剂型的开发。如用纳米技术能够帮助解决药物溶解度问题等。总之,开发能克服抗药性或具有广谱抗肿瘤活性的铂配合物仍是研究的重点。

参 考 文 献

- [1] Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T. *Nature*, **1965**, **205** (4972), 698.
- [2] HAN Rui(韩 锐) *Chemoprevention and Drug Therapy of Cancer*(肿瘤的化学预防与治疗), Beijing: Beijing Medical University and Chinese Xiehe Medical University Press, **1995**.
- [3] LI Zheng-Hua(李正化) *Pharmaceutical Chemistry*(药物化学), Third Edition, Beijing: People Health Press, **1993**.
- [4] Wong E., Giandomenico C. M. *Chem. Rev.*, **1999**, **99**(9),

- 2451.
- [5] Webster L. K., Deacon G. B., Buxton D. P., Hillcoat B. L., James A. M., Roos I. A. G., Thomson R. J., Wakelin L. P. G., Williams T. L. *J. Med. Chem.*, **1992**, **35**(18), 3349.
- [6] Giandomenico C. M., Abrams M. J., Murrer B. A., Vollano J. F., Rheinheimer M. I., Wyer S. B., Bossard G. E., Higgins J. D. *Inorg. Chem.*, **1995**, **34**(5), 1015.
- [7] YANG Yi-Kun(杨一昆), PU Shao-Ping(普绍平), GAO Wen-Gui(高文贵) *Zhongguo Xinyao Zazhi(Chinese New Drugs J.)*, **1999**, **8**(12), 797.
- [8] Bose R. N., Weaver E. L. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1997**, (11), 1797.
- [9] Shi T., Berglung J., Elding L. I. *Inorg. Chem.*, **1996**, **35**(2), 3498.
- [10] Talman E. G., Bruning W., Reedijk J., Spek A. L., Veldman N. *Inorg. Chem.*, **1997**, **36**(5), 854.
- [11] LIU Wei-Ping(刘伟平), YANG Yi-Kun(杨一昆), XIONG Hui-Zhou(熊惠周), CHEN Xi-Zhu(湛喜珠) *Gai Jinshu(Precious Metals)*, **1995**, **16**(2), 10.
- [12] Kido Y., Khokhar A. R., Al-Baker S., Siddik Z. H. *Cancer Res.*, **1993**, **53**(14), 4567.
- [13] Yoshida M., Khokhar A. R., Zhang Y. P., Siddik Z. H. *Cancer Res.*, **1994**, **54**(17), 4691.
- [14] Kratochwil N. A., Guo Z., Murdoch P. D. S., Parkinson J. A., Bednarski P. J., Sadler P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, **120**(32), 8253.
- [15] Bierbach U., Farrell N. *Inorg. Chem.*, **1997**, **36**(17), 3657.
- [16] Farrell N., Ha T. T. B., Souchard J. P., Wimmer F. L., Cros S., Johnson N. P. *J. Med. Chem.*, **1989**, **32**(10), 2240.
- [17] Coluccia M., Nassi A., Loseto F., Boccarelli A., Mariggio M. A., Giordano D., Intini F. P., Caputo P., Natile G. *J. Med. Chem.*, **1993**, **36**(4), 510.
- [18] Roberts J. J., Friedlos F. *Cancer Res.*, **1987**, **47**(1), 31.
- [19] Eastman A., Barry M. A. *Biochemistry*, **1987**, **26**(12), 3303.
- [20] Bellon S. F., Coleman J. H., Lippard S. J. *Biochemistry*, **1991**, **30**(32), 8026.
- [21] Zou Y., Van Houten B., Farrel N. *Biochemistry*, **1994**, **33**(18), 5404.
- [22] Bierbach U., Hambley T. W., Farrell N. *Inorg. Chem.*, **1998**, **37**(4), 708.
- [23] Bierbach U., Roberts J. D., Farrell N. *Inorg. Chem.*, **1998**, **37**(4), 717.
- [24] Rauter H., Di Domenico R., Mente E., Oliva A., Qu Y., Farrell N. *Inorg. Chem.*, **1997**, **36**(18), 3919.
- [25] Appleton T. G., Qu Y., Hoeschele J. D., Farrell N. *Inorg. Chem.*, **1993**, **32**(11), 2591.
- [26] Quiroga A. G., Perez J. M., Lopez-Solera J., Masaguer J. R., Luque A., Roman P., Edwards A., Alonso C., Navarre Ranninge C. *J. Med. Chem.*, **1998**, **41**(9), 1399.
- [27] Hoeschele J. D., Showalter H. D. H., Kraker A. J., Elliot W. L., Roberts B. J., Kampf J. W. *J. Med. Chem.*, **1994**, **37**(17), 2630.
- [28] Allcock H. R., Robert W. Allen, John P. O'Brien. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, **99**(12), 3984.
- [29] LU Zheng-Rong(吕正荣), YU Jia-Hui(余家会), ZHOU Ren-Xi(卓仁禧), WANG Xu-Li(王旭立), YANG Fu-Hua(杨复华) *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao(Chem. J. Chin. Univ.)*, **1998**, **19**(5), 817.
- [30] GUO Jin-Xin(郭今心), MENG Zhao-Li(孟昭力), WANG Hui-Cai(王慧才) *Shandong Yike Daxue Xuebao(Acta Acad. Med. Shandong)*, **1999**, **37**(4), 346.
- [31] XIA Guang-Xin(夏广新) *Thesis for the Masterate of Shandong University*, **2001**.

Current Development in Antitumor Platinum Complexes

GUO Jin-Xin¹ SUN Si-Xiu^{*·1} WANG Hui-Cai²

⁽¹⁾ Chemical and Engineering School of Shandong University, Jinan 250100

⁽²⁾ Pharmacy School of Shandong University, Jinan 250100

Over 30 years researches on antitumor platinum complexes have been reviewed. Design ideas and research state of new antitumor platinum complexes that violate the original structure-activity relationships but yet show antitumor activities were reviewed, including platinum (IV) complexes, trans platinum complexes, multinuclear platinum complexes and polymer conjugates of cisplatin etc.

Keywords: platinum complex cisplatin antitumor drug