

用于乏氧肿瘤治疗的钌(II)基光活化化疗前药研究

王发, 陈禹*, 巢晖*

中山大学化学学院, 生物无机与合成化学教育部重点实验室, 广州 510006

摘要: 化疗是肿瘤治疗的主要方法之一, 然而化疗药物低选择性引发的毒副作用是临床面临的重大挑战。光活化治疗借助光的时空调控实现药物活性在肿瘤部位的精准调控, 显著降低毒副作用。乏氧微环境是实体肿瘤的特征之一。在多种光活化治疗方案中, 非氧气依赖的光活化化疗更适配乏氧肿瘤治疗。钌(II)配合物具有丰富的光物理和光化学性质, 是构建光活化化疗前药的潜在候选者。钌(II)基光活化化疗前药光激发生成钌(II)水合物与游离配体, 随后前者与生物大分子结合抑制其生物功能, 后者通常也具有DNA损伤或蛋白抑制能力, 进一步增强体系的抗肿瘤活性。钌(II)基光活化化疗前药的理性设计策略尚不明确。本文立足光活化机制, 从配体配位数角度出发简要介绍钌(II)基光活化化疗前药克服乏氧肿瘤的研究进展, 初步探索其分子设计策略, 总结该领域面临的挑战并展望其未来应用。希望本文可以为人们继续设计出新的高效低毒钌(II)基光活化化疗前药提供参考。

关键词: 钌(II)配合物; 光活化化疗; 抗肿瘤; 乏氧

中图分类号: G64; O6

Ruthenium(II) Complexes as Photoactivated Chemo-Prodrugs for Hypoxic Tumor Therapy

Fa Wang, Yu Chen*, Hui Chao*

MOE Key Laboratory of Bioinorganic and Synthetic Chemistry, School of Chemistry, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China.

Abstract: The toxic side effects resulting from the low selectivity of chemotherapeutic drugs are a significant challenge in clinical treatment. Photoactivated therapy can achieve precise regulation of drug activity at the tumor site with the help of spatial and temporal modulation of light, which minimizes the toxic side effects. Hypoxia is a characteristic of solid tumors. Therefore, oxygen-independent photoactivated chemotherapy (PACT) matches the requirements of hypoxic tumor treatment. Due to their rich photophysical and photochemical properties, Ru(II) complexes are potential candidates for constructing PACT prodrugs. Upon irradiation, Ru(II)-based PACT prodrugs generate Ru(II)-solvent species and free ligands, which subsequently bind to biomolecules to inhibit their biological functions, and the latter usually also possess DNA-damaging or protein-inhibiting abilities, further enhancing the antitumor activity. The rational design strategy of Ru(II)-based PACT prodrugs is still unclear. Herein, we briefly introduce the research progress of Ru(II)-based PACT prodrugs to overcome hypoxic tumors from the perspective of ligand coordination number based on the photoactivation mechanism, preliminarily explore their molecular design strategies, summarize the challenges faced in this field and look forward to their future applications. We hope this review will provide a reference for the design of new efficient and low-toxic Ru(II)-based PACT prodrugs.

Key Words: Ruthenium(II) complexes; Photoactivated chemotherapy; Antitumor; Hypoxia

收稿: 2024-10-08; 录用: 2024-12-09; 网络发表: 2025-05-21

*通讯作者, Emails: chenyu63@mail.sysu.edu.cn (陈禹); ceschh@mail.sysu.edu.cn (巢晖)

基金资助: 国家自然科学基金(22120102002, 22477148, 22207134); 广东省自然科学基金杰出青年基金(2021B1515020102)

1 引言

癌症是21世纪人类面临的最严峻的公共卫生问题之一。据世界卫生组织下属国际癌症研究机构发布的2020年全球癌症负担报告统计：2020年全球癌症新发病例高达1930万例，死亡病例也突破了1000万例^[1]。癌症已经对人类的生命健康造成了严重的影响。中国的癌症发展形势也十分严峻。中国癌症的新发人数和死亡人数均位居全球第一，恶性肿瘤发病、死亡数持续上升，每年恶性肿瘤所致的医疗费用超过了2200亿^[2]。在临床癌症治疗方案中，化疗是最主要的治疗手段之一。以顺铂为代表的金属化疗药物是多种肿瘤的一线治疗用药，但其对肿瘤细胞和正常细胞的选择性差，导致神经、消化、肾脏、胰腺、骨髓等系统毒副损伤，严重影响病人生存质量^[3]。因此，急需开发高效低毒的新型肿瘤治疗策略。

光活化治疗是新兴的肿瘤治疗策略，通过调整光源的照射功率密度、时间和位置，在肿瘤部位精准生成活性物质，实现时空上肿瘤治疗的精准可控，有效降低毒副作用。光活化治疗通常包含光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT)、光热治疗 (photothermal therapy, PTT) 和光活化化疗 (photoactivated chemotherapy, PACT)。光动力治疗具有氧气依赖性，其疗效受肿瘤乏氧微环境限制；光热治疗中，热辐射扩散不可控，往往会对肿瘤周围的正常组织和器官造成不可避免的热损伤。与这两种治疗方式相比，光活化化疗凭借其活性药物的时空调控以及不依赖于氧的作用机制，更适用于乏氧肿瘤的精准治疗^[4]。

自上世纪六十年代发现顺铂的抗肿瘤活性以来，人们一直致力于开发新型金属抗肿瘤药物。除了以顺铂、卡铂、奥沙利铂为代表的铂类药物之外，越来越多种类的金属配合物被发掘并在体外、体内评估其抗肿瘤能力、探索其抗肿瘤机制^[5,6]。其中，以铜、锌、铁为代表的3d过渡金属，因其在地球丰度高且为人体必需元素而广受关注。特别是铁死亡、铜死亡的机制被发现后，3d过渡金属配合物对肿瘤细胞金属、氧化还原等内稳态的调控成为研究热点^[7,8]。除了3d过渡金属，稀土是我国特有的优势资源，其配合物具有配位数高、结构性质丰富的优点，也是金属抗肿瘤药物的重点研究对象。例如镧、铈、钕等稀土金属，通过引入平面构型配体理性构建配合物，以嵌入或部分嵌入的方式与DNA结合，表现出优异的抗肿瘤活性^[9,10]。除了构建传统化疗药物之外，金属配合物通常具有优异的光物理和光化学性质，也常被应用于构建光活化治疗试剂。以稀土元素为核心构建上转化光活化治疗试剂，可以有效克服有机光活化治疗试剂激发光波长短，穿透深度不足的缺陷^[11]。金属抗肿瘤试剂研究领域已有不少优秀综述，由于篇幅限制，在此仅列出参考文献^[12-14]，供有兴趣的读者查阅。

在众多金属配合物中，钇元素因其与铁元素同族，钇(II)配合物被认为可以借助肿瘤细胞高表达的铁转运蛋白进入肿瘤细胞，是构建高效低毒抗肿瘤化疗药物的优异候选者。在前期研究中，人们主要关注配位稳定的钇(II)配合物。随着研究的深入，人们发现部分钇(II)配合物在光照条件下，经光取代反应发生激发态失活，具备光致配体解离的能力^[15]。这种在光照下选择性破坏配位键的能力使得钇(II)配合物能够作为一类很有前景的PACT前药。一般而言，钇(II)基PACT前药在光照射下发生配体解离，得到的钇(II)水合物通过类似顺铂的方式与DNA共价结合^[16]；同时，释放出来的配体通常也具有一定的生物活性，协同发挥良好的抗肿瘤活性(图1)。在本文中，我们将立足光活化机制，从配体配位数角度出发简要介绍钇(II)基光活化化疗前药克服乏氧肿瘤的研究进展。

2 金属基PACT前药光活化机制

根据中心金属元素反应前后的氧化态是否改变，金属基PACT前药的光活化模式可以分为以下两类：

第一类通常基于Pt(IV)、Co(III)等高氧化态化合物，通过配体调控配合物光致氧化还原电位，使其在光照条件下被乏氧肿瘤细胞中的还原性物质还原，产生具有细胞毒性的低氧化态Pt(II)、Co(II)物种；同时，伴随着氧化数降低，配合物配位数发生变化(通常由6配位转变成4配位)，释放一种或几

种有机配体^[17]。

第二类光活化模式是基于中心金属离子电子排布为 d^6 的配合物，如Ru(II)、Ir(III)或Re(I)等。如图1所示，它们在吸收光子后，其八面体构型促使电子从金属中心的 t_{2g} (HOMO)轨道跃迁至配体中心的LUMO轨道，即金属-配体电荷转移激发态单重态($^1\text{MLCT}$)^[18]。处于 $^1\text{MLCT}$ 的配合物经系间窜越快速到达激发态三重态($^3\text{MLCT}$)，随后通过热活化到达金属中心三重态(^3MC)^[19]。 ^3MC 具有金属-配体反键轨道特征，延长了金属中心与配体的距离，具有很强的解离性，有利于光活化反应发生^[20]，生成金属-溶剂配合物并释放游离配体^[21]。与第一类光活化模式不同，在这过程中，金属和配体都没有发生氧化还原反应。

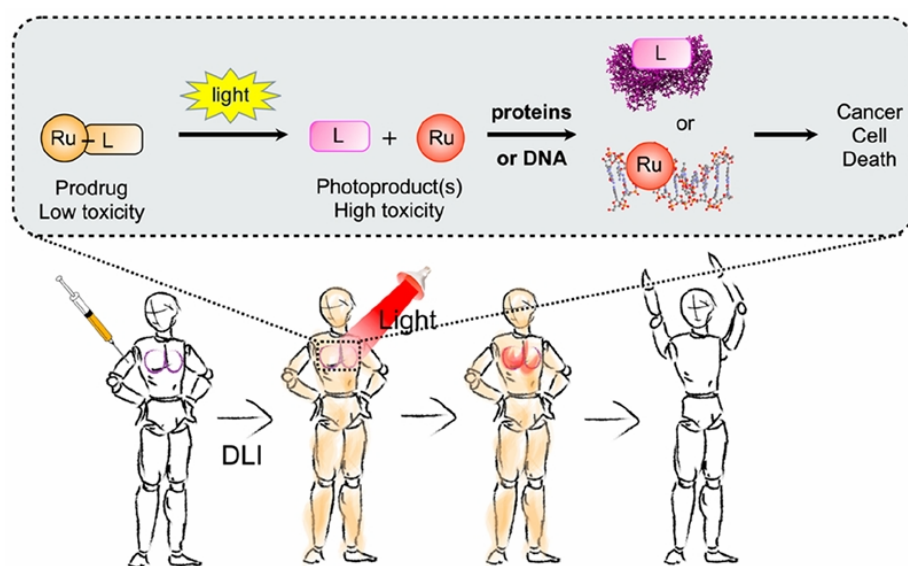


图1 钌(II)基光活化化疗前药作用机制示意图^[22]

严格意义上，还有第三、第四种PACT前药的光活化模式。其中第三种模式即基于不稳定键，如二硫键、酯键等，吸收光子断裂。G. Gasser曾报道一例钌(II)基PACT前药，在350 nm光照下主配体中酯键断裂，释放出线粒体靶向、具有高抗肿瘤活性的 $[\text{Ru}(\text{dppz})_2(\text{CppH})]^{2+}$ ^[23]。第四种模式是通过引入 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 、 $\text{N}=\text{N}$ 等光诱导异构化键。Chao课题组构筑了手性铑(III)-偶氮配合物 Δ/Δ -Rh-azo，在紫光(365 nm)和蓝光(480 nm)照射下实现顺反异构。反式构型的 Δ/Δ -Rh-azo具有良好的平面构型，可作为DNA嵌插试剂；而顺式构型的 Δ/Δ -Rh-azo由于平面构型扭曲无法插入DNA双螺旋结构。此外，对已结合DNA的反式构型 Δ/Δ -Rh-azo进行紫光照射，可以使其构型转变，将配合物牢固“锁”在DNA上，实现DNA转录的“光开关”调控^[24]。由于这类不稳定键光断裂、光致构型异构化更多应用于有机PACT前药，其变化不属于金属基PACT前药的特性，因此在本文中不做讨论。

3 钌(II)基光活化化疗前药分子设计

由于高氧化数的钌(III)配合物具有较高的氧化还原势能，无需光激发即可被乏氧肿瘤细胞中的还原性物质还原，目前钌基PACT前药均为钌(II)配合物，属于金属基PACT前药光活化机制中的第二类。如图2所示，一般情况下，基态钌(II)配合物在光照下激发至 $^1\text{MLCT}$ ，随后通过系间窜跃至长寿命 $^3\text{MLCT}$ 激发态，通常有三种能量耗散途径：(1) $^3\text{MLCT}$ 的能量转移至周围 $^3\text{O}_2$ ，生成 $^1\text{O}_2$ ，该过程为Type II型光动力治疗机制；(2) 处于 $^3\text{MLCT}$ 的钌(II)配合物传递电子至周围 H_2O 或其他分子，产生羟基自由基、超氧阴离子等其他活性氧物质，该过程为Type I型光动力治疗机制；(3) 处于 $^3\text{MLCT}$ 的分子进一步克服能垒。通过三重态过渡态转换至 ^3MC 。 ^3MC 具有反键性质，易发生配体脱离，即PACT

活化机制。 $^3\text{MLCT}$ 和 ^3MC 态的能量来源于两种激发态的不同几何构型，受配体结构调控。通过调整配体设计可以有效优化这种能垒，进而影响光化学过程的效率与性质。配体配位数不同对钇(II)基PACT前药的光活化性能影响显著，因此我们通过配体配位数角度出发，对钇(II)基光活化化疗前药进行分类。

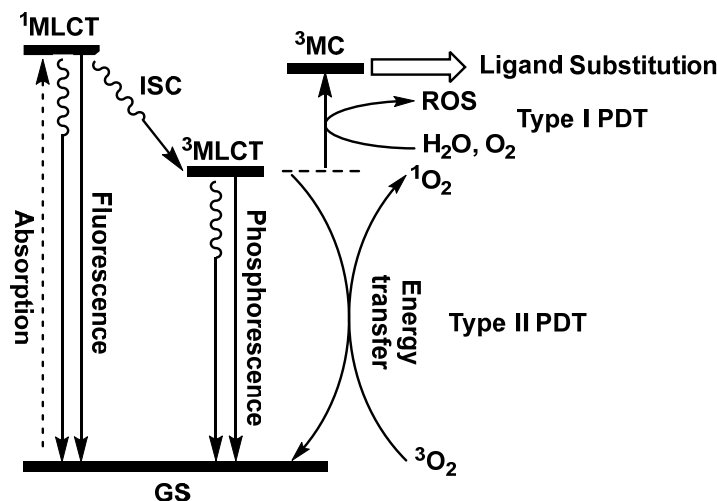


图2 钇(II)基光活化化疗前药在光化学反应中激发态分子能级示意图

3.1 含单齿配体的钇(II)基PACT前药光活化性能及抗肿瘤效果

单齿配体的光解离效率与钇(II)配合物八面体配位构型的扭曲程度相关。随着配体空间位阻的增加，配合物八面体构型发生扭曲， ^3MC 能量显著降低^[25]，降低了 $^3\text{MLCT}$ 到 ^3MC 的能垒，利于光活化反应的发生。2014年，Turro团队构建了系列“三齿-双齿-单齿”Ru(II)配合物，在保持三齿配体2,2':6',2''-三联吡啶及单齿配体吡啶不变的情况下，将双齿配体由2,2'-联吡啶(bpy)替换为6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶和2,2'-联喹啉(图3，配合物1-1, 1-2, 1-3)^[26]。光谱实验结果表明6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶和2,2'-联喹啉配体由于其较大的空间位阻效应使得配合物八面体构型发生了更大程度的畸变，显著提高了吡啶配体光解离的效率。在此基础上，2018年该团队进一步将双齿配体2,2'-联吡啶替换成一系列乙酰丙酮及其衍生物^[27]，在改变空间位阻的同时将配位原子由N变成了O(图3，配合物2-1, 2-2, 2-3, 2-4)。与系列1相比，系列2配合物的解离波长由590 nm红移至655 nm，同时具有更高的光解离量子产率，为1-1的5到7倍。这些结果为理性构筑可在最佳组织穿透所需的光窗口中实现光活化化疗提供了实验基础。

将离去的单齿配体设计成具有生物活性的功能分子，可以大幅度提高PACT前药的抗肿瘤效果。引入蛋白抑制剂作为离去配体是高效简便的方案。烟酰胺磷酸核糖基转移酶(NAMPT)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)合成途径中的关键限速酶，而后者是细胞能量代谢和信号转导途径的重要中介。肿瘤细胞因其快速增殖的特性需要维持高能量代谢水平，因此在肿瘤细胞中烟酰胺磷酸核糖基转移酶通常过表达，是潜在的抗肿瘤靶点。烟酰胺磷酸核糖基转移酶商用抑制剂均为有机小分子，如CHS-828, STF-31, (E)-Daporinad等，水溶性差并且其临床应用受到靶向毒性和剂量限制性毒性的限制。为了解决这一困境，Renfrew团队利用Ru(II)配合物笼化CHS-828，同时基于上述Turro团队研究结果，分别以2,2'-联吡啶和2,2'-联喹啉为双齿配体，得到两种PACT前药(图4，配合物3-1, 3-2)^[28]。前药进入肿瘤细胞后受Ru(II)配合物骨架正电荷的诱导富集在线粒体，有利于CHS-828实现NAMPT抑制。前药在黑暗中能够保持稳定，其细胞毒性明显低于游离的CHS-828；但在可见光照射下产生Ru(II)水合物并有效释放出游离CHS-828。两者协同下，该体系的细胞毒性增强了10倍。同年，基于同一策

略, Bonnet团队向Ru(II)配合物引入STF-31, 构建两例Ru(II)基PACT前药(图4, 配合物4-1, 4-2)^[29]。前药4-1和4-2具有良好的水溶性, 显著改善了有机NAMPT抑制剂水溶性差的缺陷。实验结果表明, 4-1和4-2在常氧或缺氧环境中, 在红光照射下均能快速激活, 释放STF-31。乏氧环境中, 红光照射下4-1和4-2对A431、A549癌细胞的细胞毒性比黑暗条件下增加3-4倍, 证明了光活化化疗的乏氧肿瘤治疗潜力。

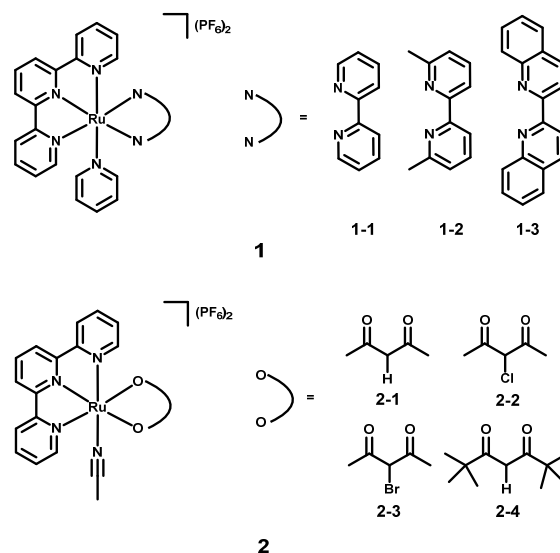


图3 含单齿配体的钌(II)基光活化配合物1-2

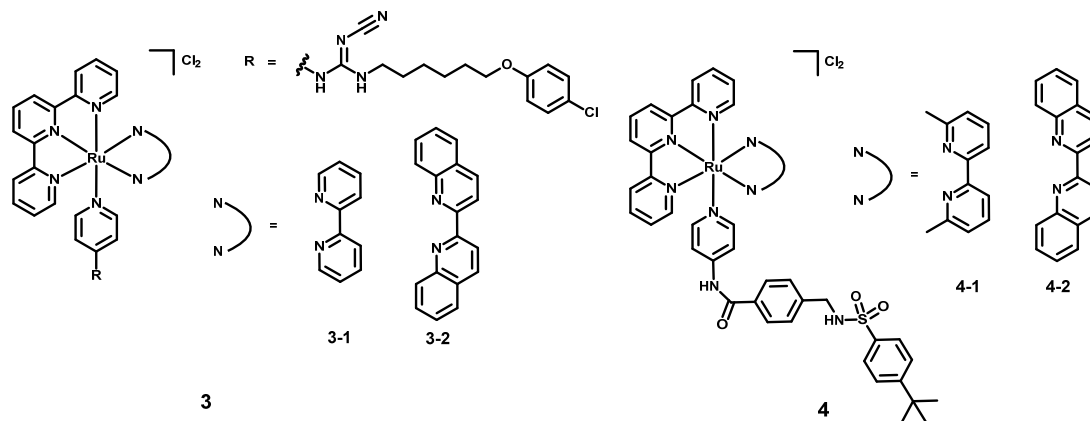


图4 以烟酰胺磷酸核糖基转移酶抑制剂为单齿配体的钌(II)基光活化前药3-4

细胞色素P450同工酶是人体代谢药物的主要酶, 在肿瘤中的过表达与肿瘤对许多药物的耐药性密切相关。抑制P450酶可作为恢复药物疗效的策略。Glazer团队设计合成了商用P450酶抑制剂Metyrapone的类似物, 随后将其作为单齿配体L引入 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{L})]^{2+}$ 型PACT前药5(图5)^[30]。化合物5在辐照下快速释放出抑制剂配体, 抑制P450酶的表达; 同时生成的Ru(II)水合物有效损伤DNA, 二者协同发挥抗肿瘤疗效, 光照后抗肿瘤活性提高了136倍。细胞色素P450酶家族中的CYP1B1肝外酶在多种肿瘤中过表达, 将雌激素转化为DNA诱变剂, 因此被认为是乳腺癌相关癌症化学预防的靶点, 同时该酶的过表达也与多种抗肿瘤药物的耐药性之间有着密切联系。Glazer团队在之后的工作中又以CYP1B1为靶标, 为提高CYP1B1抑制剂作用的选择性, 降低其毒副作用, 采用Ru(II)光笼结构笼化CYP1B1抑制剂(图5, 配合物6)^[31]。前药在660 nm的光激活后释放抑制剂分子, 具有极强的光细胞毒

性, 实现光控选择性抑制CYP1B1酶的表达。基于同样策略, Turro课题组以细胞色素P450酶中CYP17A1为靶点, 将前列腺药物CYP17A1抑制剂阿比特龙引入Ru(II)光笼结构, 合成出配合物7(图5)^[32]。前药在500 nm光照射下选择性释放抑制剂阿比特龙, 有效杀伤DU145细胞。该课题组在之后的工作中又采用两种Ru(II)光笼结构笼化P450酶中CYP3A4抑制剂利托那韦, 合成出一系列配合物^[33]。其中配合物8(图5)具有最高的配体交换量子产率, 在可见光照射后有效释放抑制剂。

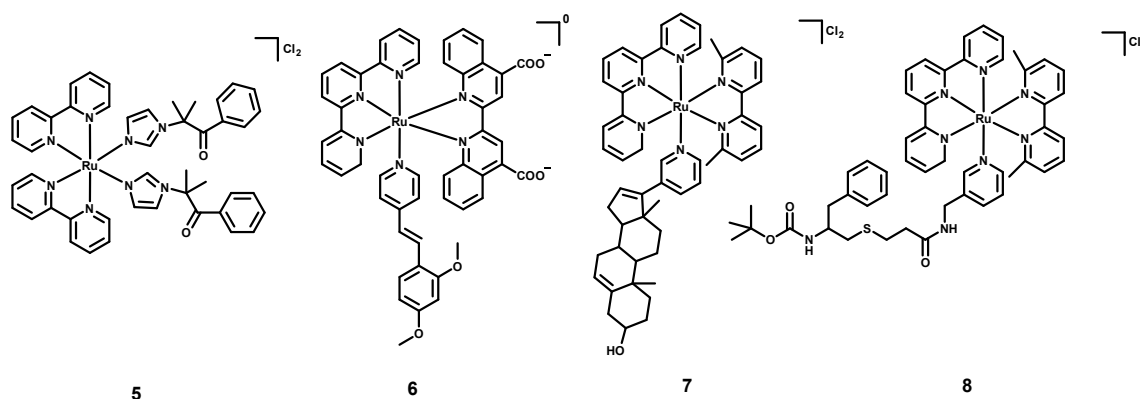


图5 以细胞色素P450同工酶抑制剂为单齿配体的钌(II)基光活化前药5-8

近期, Roberto团队以免疫疾病和癌症中高度激活的JAK/STAT通路为目标, 利用经典的Ru多吡啶结构笼化JAK抑制剂鲁索替尼, 合成一例PACT前药RuBiRuxo(图6, 配合物9)^[34]。该前药暴露于454 nm光源后, 快速释放游离的鲁索替尼, 导致HUT 78 CTCL细胞系细胞活力的持续降低。同时, 该团队也证明了RuBiRuxo诱导细胞活力降低是通过抑制JAK途径活化介导, 与鲁索替尼机制相同, 为治疗皮肤淋巴瘤病变开辟了一种新的治疗方法。

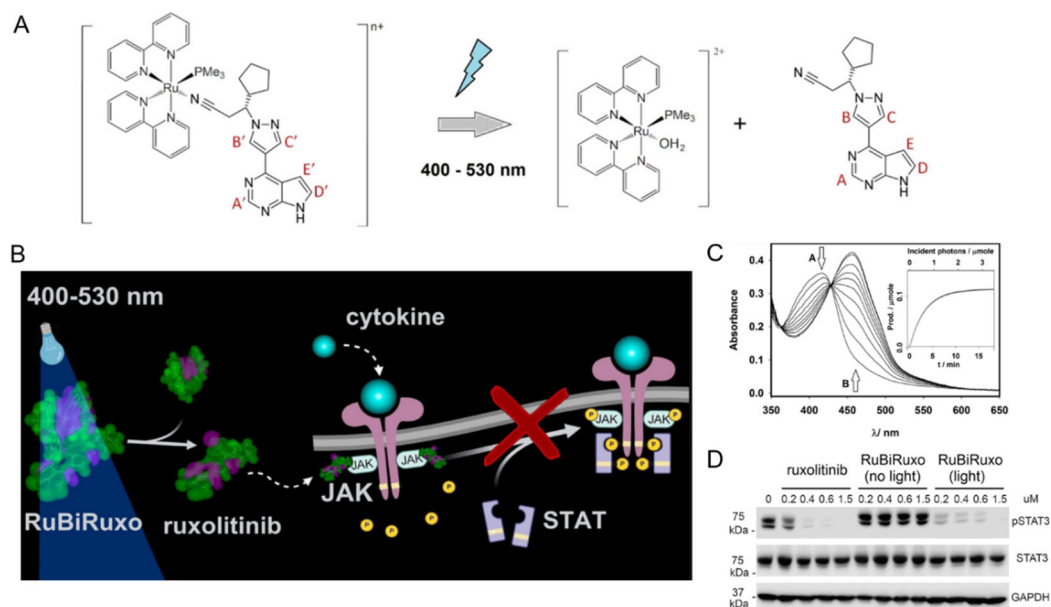


图6 以JAK蛋白抑制剂为单齿配体的钌(II)基光活化前药9光解离示意图及其对JAK/STAT通路的抑制作用^[34]

(A) 前药9的光解离反应方程式; (B) 前药9解离产物抑制JAK/STAT通路的示意图; (C) 紫光-可见光谱追踪前药9的光活化过程;

(D) Western Blot检测前药9光活化前后对细胞内STAT3及磷酸化STAT3 (pSTAT3)表达水平影响

与正常细胞相比，癌细胞经常适应并提高其对金属离子的需求，以维持其过度活跃的代谢。近些年，随着对体内金属离子稳态调控机制的深入理解，打破细胞内金属离子稳态成为抑制肿瘤细胞增殖和激活抗肿瘤免疫反应的新手段。基于这一背景，Bisceglie团队设计合成出一种含有不对称硫代碳酰脲单齿配体的Ru(II)基PACT前药**10**(图7)^[35]。该配体一端为吡啶基团，用于与中心Ru(II)原子配位。配体另一端为喹啉-硫代碳酰脲，可整合铜、镍等金属离子。这一独特结构，使得前药**10**成为高效离子载体：在体外与金属离子配位，运输至细胞内后光激活释放；或者未配位的前药**10**进入细胞后光激活释放配体，络合细胞内已有金属离子。两种模式均能有效打破肿瘤细胞金属离子稳态。实验结果表明，前药**10**光照后明显抑制A549肺癌细胞增殖。

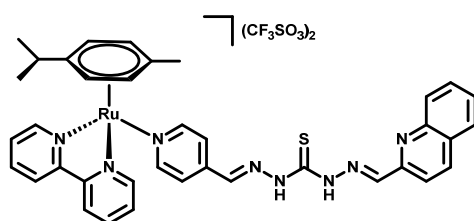
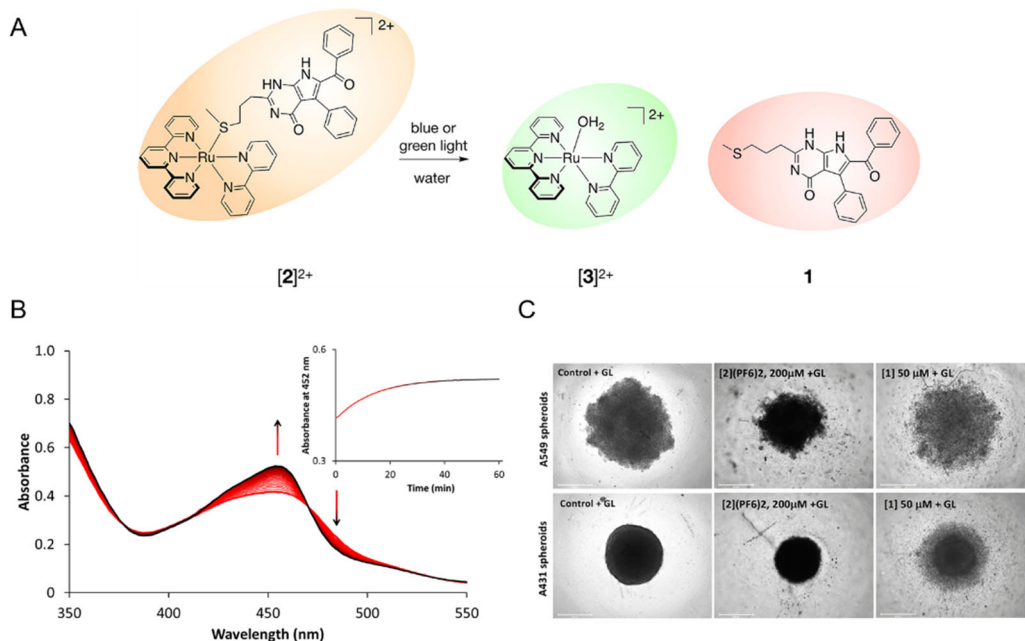

10

 图7 以金属螯合剂为单齿配体的钌(II)基光活化前药**10**

除了上述N、O配位的单齿抑制剂配体，含可配位S原子的具有生物活性分子也是Ru(II)基PACT配体的候选者。抑制微管蛋白聚合是临床抗肿瘤药物作用机制之一。Bonnet团队受靶向微管蛋白的海洋生物碱提取物Rigidins启发，设计合成Rigidins硫醚衍生物，通过硫醚基团与Ru(II)配位制备PACT前药(图8，配合物**11**)^[36]。在黑暗中，由于Ru(II)配合物骨架的空间位阻，前药**11**对A549肺癌细胞具


图8 以微管蛋白聚集抑制剂为单齿配体的钌(II)基光活化前药**11**光解离示意图及体外抗肿瘤效果^[36]

(A) 前药**11**的光解离反应方程式；(B) 紫光-可见光谱追踪前药**11**的光活化过程；

(C) A431及A549细胞球模型验证前药**11**的光活化抗肿瘤能力

有低毒性。前药**11**在绿光照射下发生光解离，Ru-S配位键断裂，释放出能够抑制微管蛋白聚合的Rigidins硫醚衍生物。在A549、A375和A431细胞中，前药**11**在乏氧条件下仍保持较高的光活性，表明PACT药物的光激活不依赖于细胞内氧浓度。在荷瘤裸鼠模型中，以 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量进行腹腔注射给药并进行光激活，在实验周期后观察到肿瘤体积缩小30%以及可忽略的系统毒性。

3.2 含双齿配体的钌(II)基PACT前药光活化性能及抗肿瘤效果

与单齿配体相比，双齿配体具有更强的螯合作用，所以实现双齿配体光解离要困难得多。从这一角度出发，削弱配位原子的配位能力是提高双齿配体光解离效率的有效策略之一。Turro课题组合成了一系列具有不同配位原子双齿配体的 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{L})]^{2+}$ 配合物(图9，配合物**12-1**，**12-2**，**12-3**，**12-4**)^[37]。光活化实验表明，与氮原子作配位原子的**12-3**和**12-4**二胺配合物相比，硫原子作配位原子的**12-1**和**12-2**双硫醚配体更容易与氯离子、联吡啶和水分子发生光取代反应，生成双取代产物。Turro团队也通过电子结构计算证明了硫原子作配位原子的双硫醚配合物在³MLCT激发态的键伸长程度大于氮原子作配位原子的二胺配合物，金属中心最高已占分子轨道上较低的电子密度削弱了Ru-S配位键，导致硫原子作配位原子的双硫醚配合物具有更强的光致配体解离能力。

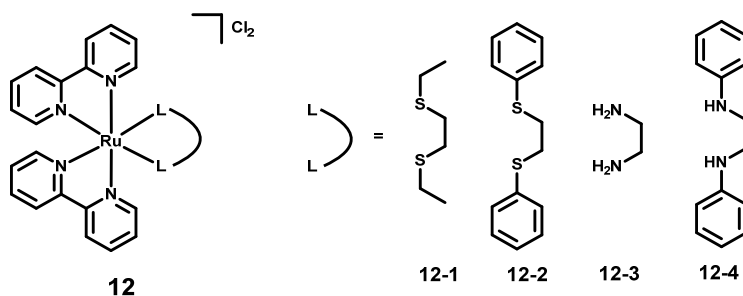


图9 含双齿光解离配体的钌(II)基光活化配合物**12**

与提高单齿配体光解离效率策略相同，利用位阻效应形成扭曲八面体构型也是提高双齿配体解离效率的另一有效策略。Glazer团队合成出三种在关键结构上具有位阻差异的Ru(II)配合物(图10，配合物**13-1**，**13-2**，**13-3**)并研究它们在光活化性能上的差异^[16]。实验结果表明，具有最小位阻效应的配合物**13-1**在相同辐照条件下光解离效率最差。与之相比，配合物**13-2**和**13-3**由于在双齿配体上引入两个甲基取代基导致位阻效应增大，在辐照下甲基取代双齿配体发生有效解离。Glazer团队同时还观察到**13-2**、**13-3**在反应动力学也有明显差异，**13-2**比**13-3**快30倍。他们推测可能是由于配合物**13-3**中dpq配体刚性较强，增强配体螯合作用，干扰配体离去过程。

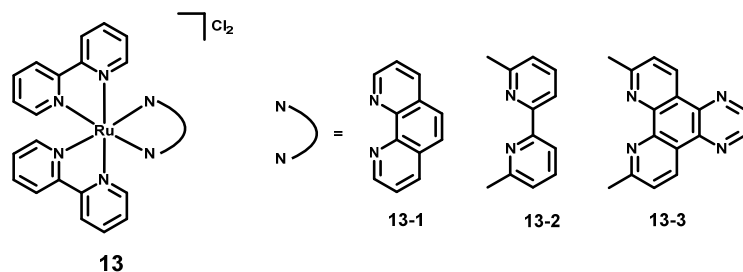


图10 含双齿光解离配体的钌(II)基光活化配合物**13**

Paul团队在Glazer团队研究结果基础上，在2,2'-联吡啶相同位置上将具有位阻效应的甲基取代基替换为两个羟基，合成出一种新型pH敏感的光活化Ru(II)配合物**14**(图11)^[38]。羟基取代的联吡啶配体在酸性条件下发生质子化，导致其与Ru中心结合变弱，进一步促进配体光解离。前药在与HeLa细

胞孵育光照后产生较强的细胞毒性。与正常组织相比，肿瘤具有酸性微环境特征，因此配合物**14**具有选择性杀伤癌细胞的潜力。与上述两个团队增大离去配体位阻效应不同，McFarland团队利用增强辅助配体的位阻效应促进双齿配体的光解离，设计合成出一种由光稳定的甲基化配体和附加芳烃的咪唑[4,5-*f*] [1,10]菲罗啉配体构成的Ru(II)配合物**15** (图11) [39]。由于在辅助配体上引入甲基取代基增大配合物八面体构型扭曲程度，附加芳烃的咪唑[4,5-*f*] [1,10]菲罗啉配体在辐照下发生了有效解离，配合物**15**在1% O₂条件下仍保持良好的光活性，光细胞毒性指数到达15，在缺氧组织中具有潜在抗癌活性。

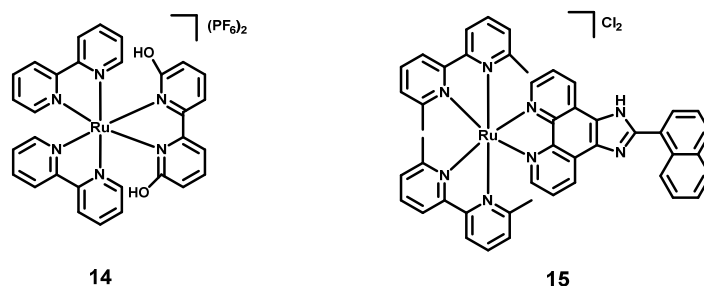


图11 含双齿光解离配体的钌(II)基光活化前药14–15

3.3 具有PACT和PDT双重活性钌(II)前药

光照条件下实现PACT和PDT协同治疗，是进一步提高前药抗肿瘤效果的有效途径。传统Ru(II)基PACT前药因激发态最终跃迁至³MC，其激发态能量用于配位键断裂而非传递到配合物周围的氧分子，通常认为无法产生单线态氧，不能实现PDT。然而2018年Turro课题组的成果打破了这一传统观念。通过引入dppn配体延长以配体为中心的³ $\pi\pi^*$ 激发态寿命，使得配合物在可见光照射下具有良好的产生单线态氧的能力。利用含有dppn配体的特殊Ru(II)光笼结构笼化半胱氨酸蛋白酶抑制剂Cbz-Leu-NHCH₂CN，合成出一种新型的具有PACT和PDT双重活性的配合物**16** (图12) [40]。前药在可见光照射下发生配体交换，递送抑制剂CbzLeu-NHCH₂CN。同时，Ru(II)光笼分子因含有dppn配体，在光照射下产生单线态氧，造成DNA氧化损伤。虽然dppn配体的引入一定程度上降低了抑制剂分子配体交换量子产率，但通过联合两种不同的作用机制也有望实现更好的抗癌活性。

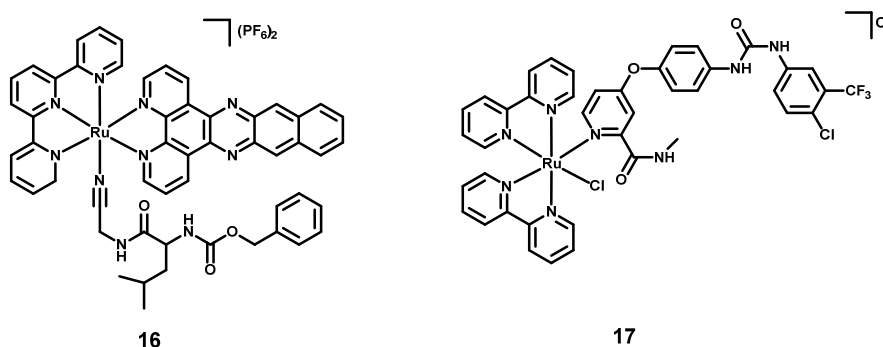


图12 具有PACT和PDT双重活性的钌(II)基前药16–17

2022年，Zhang课题组以临床抗肿瘤药物索拉非尼为单齿配体，构建一例Ru(II)基PACT前药**17** (图13) [41]。研究表明，前药**17**在465 nm可见光辐射后，迅速释放索拉非尼并伴随活性氧产生，具有PACT和PDT双重活性。前药**17**产生单线态氧的具体机制尚不明确。细胞实验表明，前药**17**对Hep-G2-SR癌细胞和Hep-G2细胞肿瘤球具有显著的光活化化疗作用，其效果优于索拉非尼。值得注意的是，

与传统Ru(II)基PACT前药诱导肿瘤细胞凋亡不同，前药**17**光照后产生的活性氧造成细胞GSH耗竭、脂质过氧化积累和GPX4蛋白表达水平下调，最终诱导细胞凋亡和铁死亡。

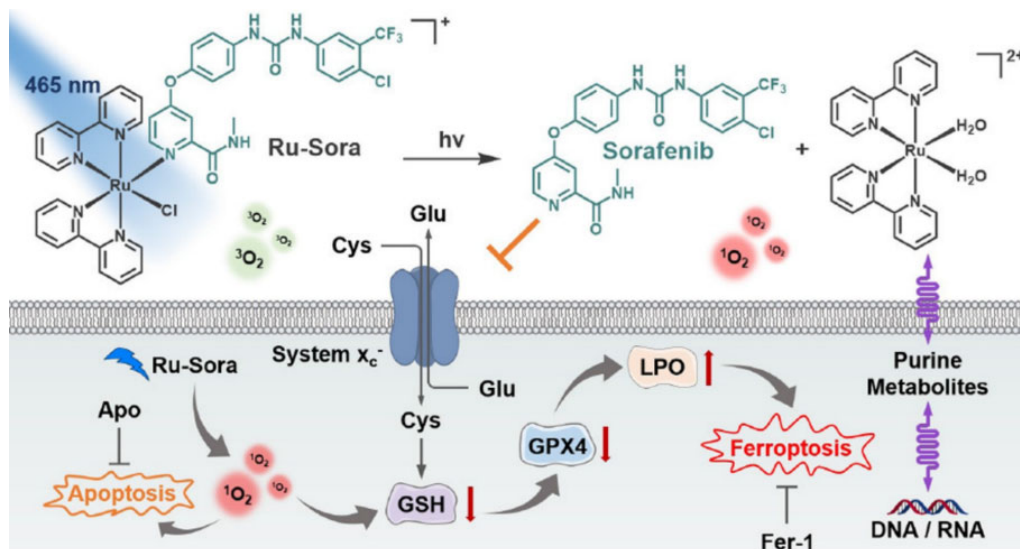


图13 具有PACT和PDT双重活性的钌(II)基前药**17**诱导肿瘤细胞铁死亡机制示意图^[41]

同年，Cameron和McFarland也报道了一例具有PACT和PDT双重活性的Ru(II)配合物。借助Glazer团队利用位阻效应形成扭曲八面体构型的策略，Cameron和McFarland以临床前试验的Ru(II)基光敏剂TLD1433为模板，设计合成了两例PACT前药[Ru(6,6'-dmb)₂(IP-4T)]Cl₂、[Ru(2,9'-dmp)₂(IP-4T)]Cl₂ (图14，配合物**18-1**、**18-2**)^[42]。两种配合物在光照下释放6,6'-dmb或2,9'-dmp配体并产生单线态氧，其中配合物**18-1**的光取代量子产率高于配合物**18-2**，这可能与配合物**18-2**较高的单线态氧产率有关。随后，该团队与Alberto合作，利用DFT及TD-DFT计算，研究带有不同个数的噻吩基团配体在常氧和

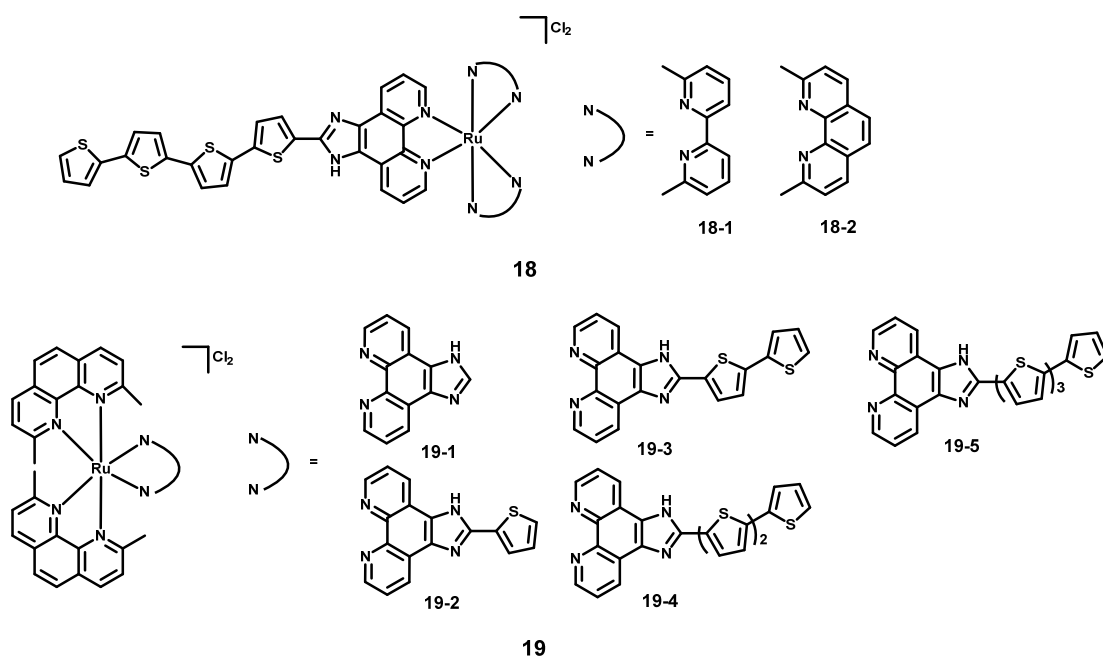


图14 具有PACT和PDT双重活性的钌(II)前药**18-19**

乏氧条件下对配合物活性的影响(图14, 配合物19)^[43]。结果表明随着噻吩个数的增加, ^3IL 能量降低, 当噻吩个数大于2时, ^3IL 能量与 $^3\text{ILCT}$ 近似, 甚至低于 $^3\text{MLCT}$, 激发态弛豫主要通过 $^3\text{ILCT} \rightarrow \text{S}_0$ 途径发生, 因此含有三个和四个噻吩环的配合物19-4、19-5有效地产生单线态氧。相反, 当噻吩个数小于2时, ^3IL 的能量过高, 主要通过 $^3\text{MLCT} \rightarrow ^3\text{MC} \rightarrow \text{S}_0$ 轨迹回到基态, 发生衰变途径是光解或非辐射热弛豫, 因此不含和含一个噻吩环的配合物19-1、19-2具有较高的光取代量子产率。

除了通过配体调控前药激发态之外, 开发双金属配合物也是实现PACT和PDT双功能前药的有效策略。二茂铁基团已被证明具有产生羟基自由基($\cdot\text{OH}$)的作用机制。Wang团队将含有二茂铁基团的配体成功引入配合物结构中, 合成出新型Ru(II)配合物20 (图15)^[44]。二茂铁基团的强给电子能力促进光诱导的分子内电子转移, 使吡啶-二茂铁配体有效解离, 同时其独特的产生羟基自由基的作用机制, 使得配合物20具有PACT和PDT双重活性。实验结果显示, 配合物20的吸收带延伸至600 nm, 在光诱导单齿配体解离的过程中可以同时产生活性氧物种(ROS), 对SKOV3和A549癌细胞具有显著的DNA光裂解活性和光细胞毒性。

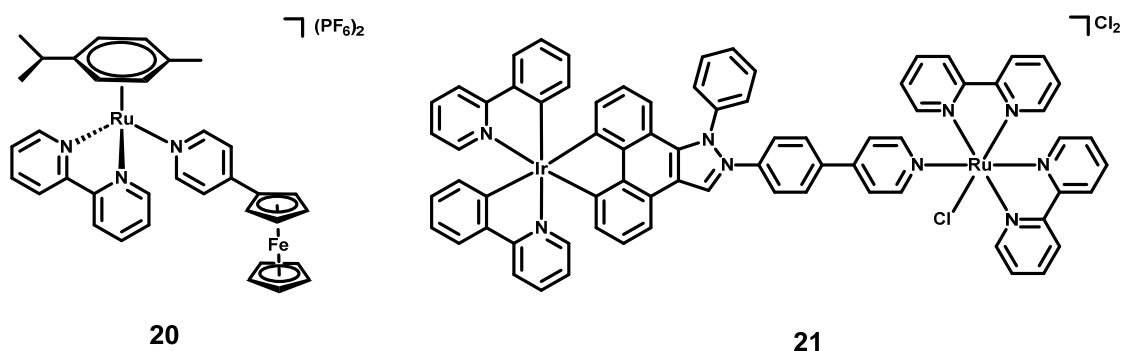


图15 具有PACT和PDT双重活性的钌(II)-Fe(II)/Ir(III)双金属前药20-21

Chao课题组报道一种线粒体靶向的Ir(III)-Ru(II)双杂核配合物作为光活化化疗和光动力治疗双功能药物(图15, 配合物21)^[45]。Ir(III)金属中心部分为整个配合物提供线粒体靶向能力, 并在解离后作为光敏剂发挥PDT疗效。实验结果表明, Ir(III)-Ru(II)双杂核配合物通过主动运输进入细胞, 并特异性地在线粒体中富集, 在光照后发生解离, 生成Ir(III)配合物光敏剂和Ru(II)水合物, 通过损伤mtDNA, 造成线粒体功能障碍, 诱导细胞凋亡。

4 展望与挑战

上述例子充分证实Ru(II)配合物在PACT前药领域的广阔发展前景, 其不依赖于氧气的机制, 在乏氧实体肿瘤治疗中具有巨大潜力。人们已经初步归纳出增大配体空间位阻、扭曲配合物八面体构型、引入弱配位配原子等设计策略来提高Ru(II)基PACT前药的光解离速率, 同时通过引入具有生物活性的功能配体实现协同药效, 从表1中也能明显看出不同配体设计的钌基PACT前药在激发光波长、光暗毒性等方面表现出显著差异。但Ru(II)基PACT前药的理性设计仍面临巨大挑战。例如: 现有策略是基于单齿、双齿配体探索得到, 尚未有三齿, 甚至更高配位数离去配体的报道, 限制了功能离去配体的选择范围; 生物活性功能配体的引入可能改变前药被肿瘤细胞摄取及肿瘤细胞内细胞器定向富集的能力。此外, 前药强暗稳定性与高光解离速率之间的平衡、在血液循环系统中输送所要求的水溶性与跨越细胞膜所需的脂溶性之间的平衡、较长的代谢时间等, 都是设计Ru(II)基PACT前药需要衡量的因素。Ru(II)基PACT前药的激发光波长也是实现其临床应用的制约因素之一。传统Ru(II)配合物的激发波长较短(通常 < 550 nm, 表1), 严重限制激发光的组织穿透能力。如何提高Ru(II)配合物的激发波长至近红外I区(650–900 nm), 甚至近红外II区(900–1700 nm)的光疗窗口, 从而达成更深

的组织穿透效果，仍有待解决。

表1 钌基PACT前药激发光波长、光毒性指数汇总

钌(II)基PACT前药编号	激发光波长 λ_{irr} (nm)	光毒性指数PI
3	465	9.5
4	628	3.6
5	470	136
6	660	6300
7	500	5
9	454	180
10	420	8.1
11	530	29
14	450	1.9
15	453	15
17	465	12.7
18	523	2400
19	470	2.9
20	450	25.2

另一方面，开发具备“一石三鸟”能力的多功能试剂是实现临床上肿瘤个体化精准治疗的需求。现有PACT和PDT双重活性Ru(II)前药的设计策略尚不明确，其“1+1>2”的协同疗效仅在细胞层次被证实，尚未在模式动物上得到验证。而具备治疗+监控治疗效果的诊疗型Ru(II)基PACT前药未见报道。

国内外众多研究者正致力于解决上述诸多挑战。已有文献报道通过调控配体共轭体系，结合多光子激发技术，达到延长激发光波长效应。不仅如此，纳米技术提供的多功能诊疗平台和靶向肿瘤微环境能力也为光活化化疗注入新动力。我们坚信，Ru(II)基PACT前药将会在未来的癌症临床治疗中占据一席之地。

参 考 文 献

- [1] Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209.
- [2] 宋丹红, 赵方辉, 张勇. *中国公共卫生*, **2023**, No. 39, 137.
- [3] Deo, K. M.; Ang, D. L.; McGhie, B.; Rajamanickam, A.; Dhiman, A.; Khoury, A.; Holland, J.; Bjelosevic, A.; Pages, B.; Gordon, C.; *et al.* *Chem. Rev.* **2018**, *375*, 148.
- [4] Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I*; Springer Berlin: Heidelberg, Germany, 2007; pp. 117–214.
- [5] Paprocka, R.; Wiese-Szadkowska, M.; Janciauskiene, S.; Kosmalski, T.; Kulik, M.; Helmin-Basa, A. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *452*, 214307.
- [6] Wang, X.; Jin, S.; Muhammad, N.; Guo, Z. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1138.
- [7] Su, Y.; Liu, B.; Wang, B.; Chan, L.; Xiong, C.; Lu, L.; Zhang, X.; Zhan, M.; He, W. *Small* **2024**, *20*, 2310342.
- [8] Xu, Y.; Liu, S. Y.; Zeng, L.; Ma, H.; Zhang, Y.; Yang, H.; Liu, Y.; Fang, S.; Zhao, J.; Xu, Y.; *et al.* *Adv. Mater.* **2022**, *34*, 2204733.
- [9] Kostelnik, T. I.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 902.
- [10] Deghadi, R. G.; Abbas, A. A.; Mohamed, G. G. *Appl. Organ. Chem.* **2021**, *35*, e6292.

- [11] Peng, P.; Wu, N.; Ye, L.; Jiang, F.; Feng, W.; Li, F.; Liu, Y.; Hong, M. *ACS Nano* **2020**, *14*, 16672.
- [12] Peng, K.; Zheng, Y.; Xia, W.; Mao, Z. W. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 2790.
- [13] Gourdon, L.; Cariou, K.; Gasser, G. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 1167.
- [14] Zhang, Y. F.; Yin, Y. K.; Zhang, H.; Han, Y. F. *Coord. Chem. Rev.* **2024**, *514*, 215941.
- [15] Sgambellone, M. A.; David, A.; Garner, R. N.; Dunbar, K. R.; Turro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11274.
- [16] Howerton, B. S.; Heidary D. K.; Glazer, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8324.
- [17] Johnstone, T. C.; Suntharalingam, K.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3436.
- [18] Farrer, N. J.; Salassa, L.; Sadler, P. J. *Dalton Trans.* **2009**, *48*, 10690.
- [19] Hakkennes, M. L. A.; Meijer, M. S.; Menzel, J. P.; Goetz, A. C.; Duijn, R. V.; Siegler, M. A.; Buda, F.; Bonnet, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 13420.
- [20] Chen, Y.; Bai, L.; Zhang, P.; Zhao, H.; Zhou, Q. *Molecules* **2021**, *26*, 5679.
- [21] Singh, T. N.; Turro, C. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7260.
- [22] Bonnet, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 23397.
- [23] Joshi, T.; Pierroz, V.; Mari, C.; Gemperle, L.; Ferrari, S.; Gasser, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2960.
- [24] Lin, M.; Zou, S.; Li, T.; Karges, J.; Chen, Y.; Zhao, Y.; Ji, L.; Chao, H. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 4324.
- [25] Suen, H. F.; Wilson, S. W.; Pomerantz, M.; Walsh, J. L. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 786.
- [26] Knoll, J. D.; Albani, B. A.; Durr, C. B.; Turro, C. *Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 10603.
- [27] Loftus, L. M.; Al-Afyouni, K. F.; Turro, C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11550.
- [28] Wei, J.; Renfrew, A. K. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, *179*, 146.
- [29] Lameijer, L. N.; Ernst, D.; Hopkins, S. L.; Meijer, M. S.; Askes, S. H.; Le Dévédec, S. E.; Bonnet, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11549.
- [30] Zamora, A.; Denning, C. A.; Heidary, D. K.; Wachter, E.; Nease, L. A.; Ruiz, J.; Glazer, E. C. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 2165.
- [31] Havrylyuk, D.; Hachey, A. C.; Fenton, A.; Heidary, D. K.; Glazer, E. C. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 1.
- [32] Li, A.; Yadav, R.; White, J. K.; Herroon, M. K.; Callahan, B. P.; Podgorski, I.; Turro, C.; Scott, E. E.; Kodanko, J. J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3673.
- [33] Toupin, N.; Steinke, S. J.; Nadella, S.; Li, A.; Rohrabough Jr, T. N.; Samuels, E. R.; Turro, C.; Sevrioukova, I. F.; Kodanko, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9191.
- [34] Rafic, E.; Ma, C.; Shih, B. B.; Miller, H.; Yuste, R.; Palomero, T.; Etchenique, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 13317.
- [35] Pioli, M.; Orsoni, N.; Scaccaglia, M.; Alinovi, R.; Pinelli, S.; Pelosi, G.; Bisceglie, F. *Molecules* **2021**, *26*, 939.
- [36] van Rixel, V. H.; Ramu, V.; Auyeung, A. B.; Beztsinna, N.; Leger, D. Y.; Lameijer, L. N.; Bonnet, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18444.
- [37] Garner, R. N.; Joyce, L. E.; Turro, C. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4384.
- [38] Hufziger, K. T.; Thowfeik, F. S.; Charboneau, D. J.; Nieto, I.; Dougherty, W. G.; Kassel, W. S.; Dudley, T. J.; Merino, E. J.; Papish, E. T.; Paul, J. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *130*, 103.
- [39] Roque III, J.; Havrylyuk, D.; Barrett, P. C.; Sainuddin, T.; McCain, J.; Colón, K.; Sparks, W. T.; Bradner, E.; Monroe, S. S.; Heidary, D.; *et al.* *Photochem. Photobiol.* **2020**, *96*, 327.
- [40] Rohrabough, T. N.; Collins, K. A.; Xue, C.; White, J. K.; Kodanko, J. J.; Turro, C. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 11851.
- [41] Lai, Y.; Lu, N.; Luo, S.; Wang, H.; Zhang, P. Y. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 13041.
- [42] Cole, H. D.; Roque III, J. A.; Shi, G.; Lifshits, L. M.; Ramasamy, E.; Barrett, P. C.; Hodges, R. O.; Cameron, C. G.; McFarland, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *144*, 9543.
- [43] Roque III, J. A.; Cole, H. D.; Barrett, P. C.; Lifshits, L. M.; Hodges, R. O.; Kim, S.; Deep, G.; Francés-Monerris, A.; Alberto, M. E.; Cameron, C. G.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8317.
- [44] Wang, T.; Zhou, Q.; Zhang, Y.; Zheng, Y.; Wang, W.; Hou, Y.; Jiang, J. Y.; Chen, X. X.; Wang, X. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 45652.
- [45] Zhang, C.; Guan, R.; Liao, X.; Ouyang, C.; Rees, T. W.; Liu, J. P.; Chen, Y.; Chao, H. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12547.