

基于抗肿瘤活性的布洛芬结构修饰研究进展

彭佳¹, 周婷¹, 陈倩虹¹, 米杰¹, 王鑫¹, 孙学成¹, 覃丽^{1, 2*}, 王福东^{1, 2*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208

2. 湖南中医药大学药学院 干细胞中药调控与应用实验室, 湖南长沙 410208

摘要: 布洛芬是临床上最常用的非甾体类抗炎药之一, 具有抗炎、镇痛等多种药理活性。近年来, 布洛芬抗肿瘤活性受到广泛的关注。但由于布洛芬缺乏选择性、水溶性差且结构中具有游离的羧基会引起胃肠道的不良反应从而限制了其在抗癌治疗中的进一步应用, 此外布洛芬抗癌的作用机制尚未完全阐明。因此, 为了提高布洛芬生物利用度, 改善不良反应并寻找新靶点, 研究人员通过各种方法设计合成新的布洛芬衍生物。对具有抗肿瘤活性的布洛芬酰胺衍生物、酯类衍生物、金属复合物及其他衍生物的研究进展进行综述, 为后续布洛芬结构修饰物作为抗肿瘤药物的研究、开发和利用提供借鉴和参考。

关键词: 布洛芬; 抗肿瘤; 结构修饰; 非甾体抗炎药; 衍生物

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 12-2937-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.023

Research progress of structural modification of ibuprofen based on antitumor activity

PENG Jia¹, ZHOU Ting¹, CHEN Qianhong¹, MI Jie¹, WANG Xin¹, SUN Xuecheng¹, QIN Li^{1, 2}, WANG Fudong^{1, 2}

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Laboratory of Stem Cell Regulation with Chinese Medicine and Its Application, School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Ibuprofen, one of the most commonly used nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinic, has anti-inflammatory, analgesic and other pharmacological activities. In recent years, its anti-tumor activity has received extensive attention. However, due to the lack of selectivity and water solubility of ibuprofen, as well as the presence of free carboxyl groups in its structure that can cause adverse reactions in the gastrointestinal tract, its further application in anti-tumor therapy is limited. In addition, the anti-tumor mechanism of ibuprofen is not completely elucidated. Therefore, in order to improve the bioavailability and adverse effects of ibuprofen and to find new targets, researchers have designed and synthesized new ibuprofen derivatives by various methods. In this paper, the research progress of ibuprofen amide derivatives, ester derivatives, metal complexes and other derivatives with antitumor activity is reviewed to provide reference for the subsequent research, development and utilization of ibuprofen structural modifiers as anti-tumor drugs.

Key words: ibuprofen; anti-tumor; structural modification; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; derivant

随着医学的不断进步与深入探索, 传统药物的新用途及新机制逐渐成为研究热点。布洛芬化学名为2-(4-异丁基苯基)丙酸(结构见图1), 作为一种芳基丙酸类的非甾体抗炎药(NSAID), 其在镇痛、抗炎和解热方面的功效已经通过临床验证并广泛

使用^[1]。然而, 随着对布洛芬的深入研究, 发现其在抗肿瘤领域也展现出了潜在的应用价值, 引起了科研人员的广泛关注。研究表明, 布洛芬对前列腺癌^[2]、结肠癌^[3]、肺癌^[4]等癌症具有预防和治疗作用。研究发现, 慢性炎症与肿瘤之间有密切联系^[5]。

收稿日期: 2024-07-07

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2022JJ80089); 2023年度湖南省大学生创新创业训练计划一般项目(湘教通(2023)237号-S202310541073)

第一作者: 彭佳(1996—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为新药研究与开发。E-mail: 273896106@qq.com

*共同通信作者: 覃丽, 女, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为肿瘤、心血管和代谢性疾病药理学。E-mail: lqin1011@126.com

王福东, 男, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为新药研究与开发。E-mail: ddwfd0101@163.com

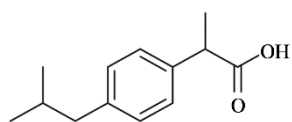


图1 布洛芬的化学结构

Fig. 1 Structure of ibuprofen

在炎症过程中,前列腺素的生物合成主要是由环氧合酶(COX)促进的,COX有3种同工酶即COX-1、COX-2和COX-3。COX-1存在于正常组织中,有保护胃肠道细胞的作用,COX-3有介导疼痛的作用,而COX-2是在炎症和癌变过程中产生的^[6]。与COX-1和COX-3不同,COX-2在肿瘤中起关键作用,COX-2的过表达可抑制细胞凋亡,并在结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌、肺癌和黑色素瘤等各种癌症中能观察到COX-2水平的增加^[7]。布洛芬可以不同程度地阻断COX-1和COX-2,减少前列腺素的生物合成。然而抑制COX-1会导致胃溃疡、消化道出血等不良反应的发生^[8-9]。

目前,布洛芬的结构修饰主要集中在对其羧基部分进行改造,包括成酯、成酰胺衍生物、与金属成配合物以及大分子聚合物结合等多种策略。这些结构修饰策略旨在提高布洛芬的抗肿瘤活性或减少不良反应。然而,值得注意的是,布洛芬及其衍生物的抗肿瘤作用机制尚待进一步阐明。基于此,本文综述布洛芬衍生物在抗肿瘤活性方面的结构修饰研究进展,旨在总结当前的研究成果,探讨存在的问题,以期未来的布洛芬结构修饰物作为抗肿瘤药物的研究提供参考。

1 基于抗肿瘤活性的布洛芬结构修饰策略

1.1 酰胺衍生物

基于布洛芬羧基的结构,研究人员进行了针对性的修饰。且研究报道,布洛芬酰胺衍生物表现出比原药更好的抗增殖活性,同时能显著减少胃肠道的不良反应^[10-11]。在药物设计中,分子杂交技术是设计和发现新的生物活性化合物的有效策略。吡咯嗪/吡啶嗪是广泛存在于抗肿瘤药物的药效团,Abourehab等^[12]通过酰胺键将吡咯嗪/吡啶嗪支架与布洛芬连接,合成了衍生物1~5(结构见图2)。采用MTT实验评估衍生物1~5对乳腺癌细胞MCF-7、肺癌细胞A549和结肠癌细胞HT-29增殖活性的影响,结果表明衍生物1和3对MCF-7细胞的抗增殖作用最强。进一步与阿霉素的细胞毒性[半数抑制浓度(IC₅₀)为(2.07±0.12) μmol·L⁻¹]比较可知,在抑制MCF-7细胞生长方面,衍生物3活性最强[IC₅₀为(

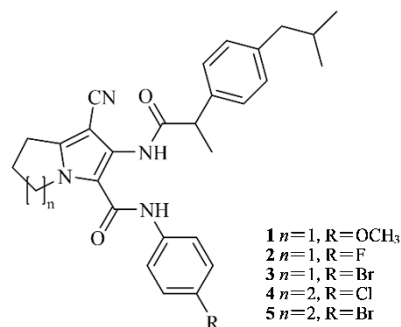


图2 衍生物1~5的化学结构

Fig. 2 Structures of derivatives 1—5

1.07±0.06) μmol·L⁻¹],而衍生物1细胞毒性最弱[IC₅₀为(7.61±0.44) μmol·L⁻¹]。分子对接研究表明^[13],衍生物1和3对COX-2具有较好的结合能力,这可能是由于化合物1中的2个苯环与SC-588的苯环重叠,而衍生物3中的4-溴苯基能与SC-588的溴苯基叠加到COX-2疏水口袋中,且与关键残基HIS90和Arg513形成氢键和疏水相互作用。这些数据表明,衍生物1和3是最具抗肿瘤开发潜力的化合物。

硫辛酸(ALA)作为天然存在的化合物,具有瞬时受体电位锚蛋白1(TRPA1)通道的失活作用,与胶质母细胞瘤的细胞凋亡和炎症有关^[14-15]。Özdemir等^[16]通过不同长度的乙二胺链将ALA连接到布洛芬上,合成了衍生物6~8(结构见图3)。通过MTT实验评估,与衍生物7(IC₅₀为16.59 μmol·L⁻¹)和8(IC₅₀>30 μmol·L⁻¹)相比,衍生物6(IC₅₀为5.97 μmol·L⁻¹)对人胶质母细胞瘤细胞U87-MG的增殖有显著的抑制作用。通过实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测基因表达^[17]表明,衍生物6引起肿瘤抑制基因磷酸酯与张力蛋白同源(PTEN)的上调和一些癌基因如丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1)、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶(RAF1)和表皮生长因子受体(EGFR)的下调。ALA的引入提高了布洛芬的抗癌潜力,为肿瘤的预防开发提供新的策略。

席夫碱因其具有多种药学用途而引起药物研究者的广泛关注,其中腈-席夫碱被用作有效的抗癌药物^[18]。

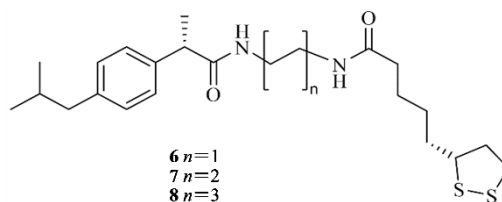


图3 衍生物6~8的化学结构

Fig. 3 Structures of derivatives 6—8

Ayaz等^[19]应用生物定向合成方法合成了含有双脒-席夫碱的布洛芬酰胺衍生物9~14(结构见图4),并评价该类衍生物对恶性胶质瘤细胞U87的抑制活性,结果衍生物9~14对恶性胶质瘤细胞U87的 IC_{50} 分别为(5.75 ± 0.43)、(24.17 ± 0.46)、(40.18 ± 0.07)、($35.73 \pm$

0.09)、(43.66 ± 0.04)、(36.70 ± 0.14) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,衍生物9表现出较好的抗U87细胞增殖活性;构效关系表明,衍生物9、11和衍生物10、13相比,苯环上的甲氧基取代比羟基取代的活性略有下降。衍生物12和14相比,间位硝基比对位硝基取代活性好。

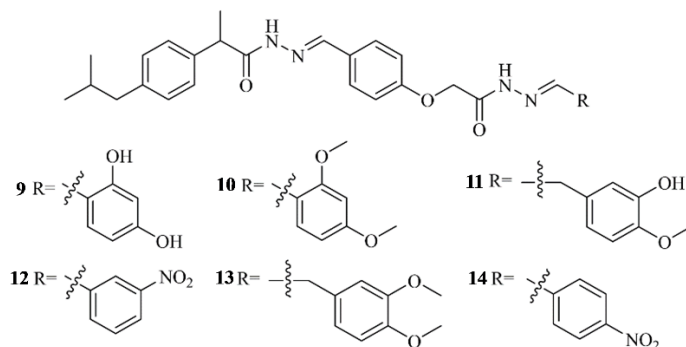


图4 衍生物9~14的化学结构
Fig. 4 Structures of derivatives 9—14

1.2 酯类衍生物

研究表明磷酸化NSAID能够显著降低其胃肠道毒性^[20],除了抗炎活性,还发现磷酸化NSAID具有抗结肠癌和乳腺癌的活性^[21-23]。Kłobucki等^[24]设计了一系列含有抗癌活性的布洛芬和磷酸酯胆碱(PC)共价结合的酯衍生物15~18(结构见图5)。采用WST-1细胞增殖实验,对人早幼粒白细胞HL-60、人类结肠癌Caco-2和正常猪肠上皮细胞IPEC-J2的增殖活性进行评价。结果表明,在 $50 \sim 200 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度范围内,衍生物15~18对HL-60细胞的 IC_{50} 值为 $64.51 \sim 77.42 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,而布洛芬对HL-60细胞的 IC_{50} 值为 $106.32 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在sn-1和sn-2位上取代的布洛芬衍生物17(IC_{50} 值为(64.51 ± 10.44) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)比布洛芬对HL-60细胞的增殖抑制作用更强,且对Caco-2细胞的增殖抑制活性也有所提高[布洛芬和衍生物17对Caco-2细胞的 IC_{50} 值分别为(114.43 ± 10.38)、(81.32 ± 17.28) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$]。并且,在测试浓度范围内衍生物15、16对IPEC-J2细胞未表现出细胞毒性,这些数据表明PC或可作为布洛芬的载体,具有进一步研究的价值。

研究表明^[25-26]有机锡与NSAID结合表现出新的抗肿瘤潜力,基于此,Farooqi等^[27]将布洛芬与三苯基锡通过酯键连接,合成了一种有机锡-布洛芬缀合物19(结构见图6)。使用MTT法测定不同质量浓度(25 、 50 、 75 、 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的衍生物19对人肝癌细胞Huh-7的细胞活性抑制作用,实验结果表明Huh-7细胞的细胞活力呈现浓度依赖性降低, 25 、 50 、 $75 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 处理组的细胞活力均保持在50%以

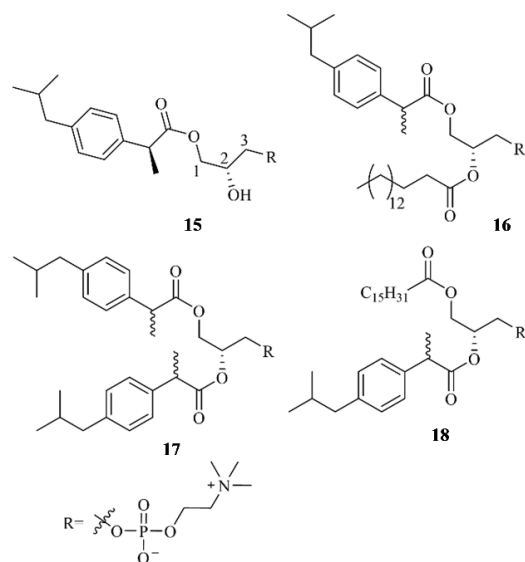


图5 衍生物15~18的化学结构
Fig. 5 Structures of derivatives 15—18

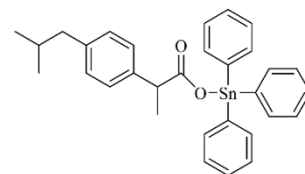


图6 衍生物19的化学结构
Fig. 6 Structures of derivative 19

上,而在 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 处理组的细胞活力则低于50%。对于细胞毒性,衍生物19对于Huh-7细胞的 IC_{50} 值为 $5.31 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,因此,推断衍生物19可作为抗Huh-7癌细胞系潜在的候选药物。

1.3 金属复合物

金属配合物由于其独特的物理化学性质和抑制肿瘤生长的能力,已显示出作为抗癌药物的巨大潜力^[28-29]。有报道称,布洛芬与一些过渡金属如铂、钌、铜、金络合可以增强其作为抗癌剂的生物活性^[30-32]。

Tabrizi 等^[33]设计了布洛芬炔基配体 **20** 与含有 *N*-杂环卡宾和三苯基膦(PPh₃)的金(I)配合物 **21**~**22**,及配合物与半胱氨酸相互作用的产物 **23**(结构见图7)。评估配合物对乳腺癌细胞 MCF-7、乳腺癌细胞 MDA-MB-231、结肠癌细胞 HT-29 和非肿瘤乳腺细胞 MCF-10A 的细胞毒性。结果表明,配合物 **22** 比配合物 **21** 具有更强的细胞毒性,配合物 **22** 对 HT-29、MDA-MB-231、MCF-7 细胞株的抑制活性分别是顺铂的 4.2、3.7、1.7 倍。并且配合物 **22** 的选择性分别为顺铂和金诺芬的 8.24、4.45 倍。实验还探讨了配合物对与硫氧还蛋白还原酶(TrxR)结构密切相关的谷胱甘肽还原酶(GR)的抑制作用,结果表明配合物 **21** 和 **22** 在高浓度(>15 μmol·L⁻¹)下显示出比金诺芬更显著的抑制 GR 的能力,因此,配合物 **21** 和 **22** 对纯化的 TrxR 具有优越的结合模式。分子研究显示,配合物 **21** 配体 *N*-杂环卡宾的孤立配体 σ 轨道能量(Eσ-HOMO)^[34](-5.81 eV)比 **22** 配体三苯基膦的 Eσ-HOMO(-5.97 eV)大,因此推测配合物的细胞毒性随着 σ 供体能力降低而增加,这可以为开发新的抗癌药物提供参考。

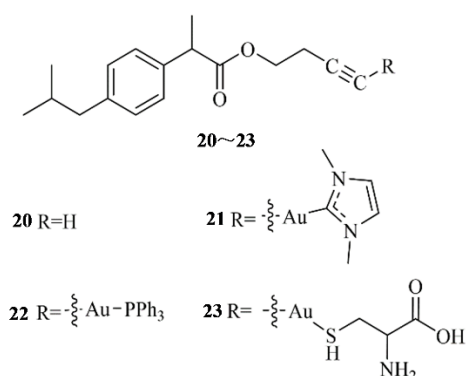


图7 衍生物20~23的化学结构

Fig. 7 Structures of derivatives 20—23

Alves 等^[35]研究了二钌-布洛芬金属复合物([Ru₂(Ibp)₄]⁺)与4-氨基吡啶(4Apy)反应得到了含有布洛芬酸的新型金属复合物([Ru₂O(Ibp)₂(4Apy)₆]⁺)Cl₂, 衍生物 **24**, 结构见图8)。用台盼蓝法测定衍生物 **24** 对 U87-MG 细胞的抗增殖作用, 显示出时间和剂量相关性的抗增殖作用(5~50 μmol·L⁻¹)和细胞毒性(>20 μmol·L⁻¹), MTT 测得衍生物 **24** 对 U87-MG 细

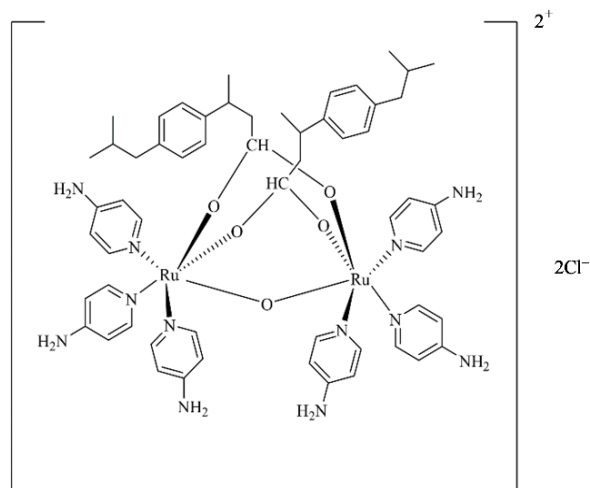


图8 衍生物24的化学结构

Fig. 8 Structure of derivative 24

胞的 IC₅₀ 值为[(7.6±1.5) μmol·L⁻¹, 48 h], 低于顺铂(65 μmol·L⁻¹, 48 h^[36])和卡铂(0~46 μmol·L⁻¹, 72 h^[37]), 有望成为治疗脑癌的药物。

1.4 大分子聚合物

以大分子作为布洛芬的载体研究引起广泛的关注。通过在布洛芬的羧基位置进行大分子聚合物的修饰, 形成大分子偶联物, 可以显著增强药物的靶向性, 同时增加布洛芬的水溶性。Hao 等^[38]将布洛芬前药与两亲性聚合物甲氧基聚乙二醇-聚乳酸(mPEG-PLA)通过二硫键连接, 形成具有还原敏感性的聚合前药分子 **25**(结构见图9)。这种两亲性分子自组装成水溶液状的纳米颗粒, 将疏水性药物阿霉素(DOX)包裹在内核中。DOX 负载的甲氧基聚乙二醇-聚乳酸-S-布洛芬羟基酯(mPEG-PLA-S-IHE)纳米粒子(PDC/DOX)可以通过胶束崩解和布洛芬前药酯键水解释放内胚层中的 DOX。评估了 PDC/DOX 药物负载的胶束对人非小细胞肺癌细胞 A549 的体外细胞毒性, PDC/DOX 胶束和游离 DOX 在 48 h 的 IC₅₀ 值分别为 4.54、6.21 μmol·L⁻¹。结果表明, PDC/DOX 系统能有效地抑制细胞生长, 并促进体外 A549 细胞的凋亡。DOX 和布洛芬的协同作用提高了常规化疗药物的治疗效率, 从而提供了将布洛芬与抗肿瘤药物相结合的有希望的药物递送系统, 为癌症治疗研究提供新思路。

多糖分子链上含有丰富的羧基、羟基、氨基等易被化学修饰的活性基团, 是制备用于药物递送的聚合物胶束最常用的高分子材料^[39-40]。海藻酸钠是天然阴离子多糖之一, 因生物相容性好、理化性质好等优点, 成为设计各种药物载体的理想候选

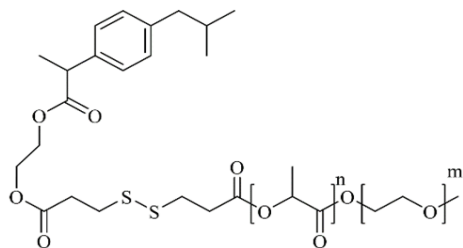


图9 衍生物25的化学结构
Fig. 9 Structure of derivative 25

物^[41-42]。基于此,Bu等^[43]以海藻酸钠为原料,采用水溶性碳二亚胺法通过二硫键将疏水性布洛芬偶联到亲水性海藻酸盐分子骨架上,设计并合成了一种氧化还原敏感型两亲性聚合物海藻酸钠-SS-布洛芬(LSA-SS-IBU)聚合物26(结构见图10),可用于谷胱甘肽(GSH)触发DOX的递送。采用MTT法检测了游离DOX和负载DOX的LSA-SS-IBU胶束对HeLa细胞的体外细胞毒性。结果表明,负载DOX的LSA-SS-IBU的胶束可显著抑制HeLa细胞的生长和增殖(24、48 h的 IC_{50} 分别为5.1、2.2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),可作为潜在的疏水抗肿瘤药物的递送载体。此外,含10 mmol GSH的LSA-SS-IBU在PBS中12h释药率达67.0%,表明该系统在肿瘤微环境中能够释放药物,提高了治疗效果并减少不良反应。

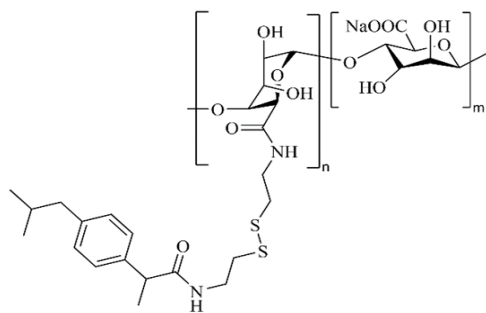


图10 衍生物26的化学结构
Fig. 10 Structures of derivative 26

2 基于抗肿瘤作用机制的结构修饰策略

布洛芬的结构修饰物主要是通过抑制COX-2而起到抗肿瘤作用,但是也有实验证明布洛芬可以通过非COX途径,如通过对细胞周期的影响、诱导细胞凋亡或抑制血管生成等多种途径而起到抗肿瘤作用^[44-45]。线粒体是一个动态的细胞器,是抗肿瘤策略的重要治疗靶点,癌细胞内线粒体损伤诱导活性氧(ROS)的产生,会导致细胞凋亡。有研究证明,布洛芬可以扰乱不同类型细胞中的线粒体功能^[46-48],因此Bajpai等^[49]设计了含有线粒体靶向的

三芳基磷的布洛芬衍生物27~30(结构见图11),并评估了衍生物对乳腺癌细胞MCF-7和人视网膜上皮细胞RPE-1的细胞毒性,结果显示,对于MCF-7,衍生物27~29(IC_{50} 为10.3~32.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)比布洛芬($IC_{50}>50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和衍生物30($IC_{50}>50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)显示出更强的细胞杀伤能力,值得关注的是,给电子基团如对甲基和对甲氧基比吸电子基团对氟苯基表现出更好的活性。进一步通过细胞活力和共聚焦显微镜分析,这类衍生物介导线粒体损伤并产生ROS,进一步诱导MCF-7凋亡,可以为布洛芬治疗癌症开辟一个新方向。

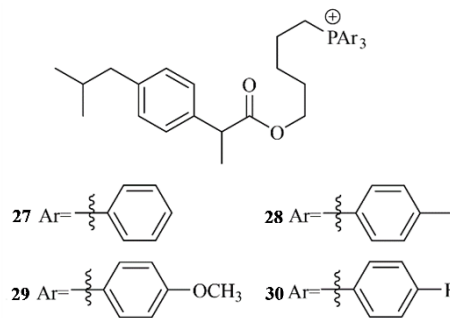


图11 衍生物27~30的化学结构
Fig. 11 Structures of derivatives 27—30

在药物设计中,含氮杂环化合物因其存在于各种临床药物中而特别重要,其中喹唑啉支架在抗癌药物的开发中得到了广泛的探索,常用于设计通过不同靶点起作用的抗癌药物^[50]。特别是喹唑啉衍生物(如吉非替尼、达克替尼)是众所周知的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶的有效抑制剂^[51]。基于此,Roberto等^[52]利用分子杂交原理将喹唑啉支架和布洛芬连接,并加入氨基酸以增加水溶性合成了2种类型的衍生物(结构见图12)。分子对接显示,衍生物32具有对EGFR和COX-2最有利的能量分布。评估每个细胞系中可用的EGFR数量,人表皮癌细胞A-431显示最高的平均荧光强度指数(MFII)值为280.81,而胃腺癌细胞AGS为16.42,永生化表皮细胞HaCaT为14.69,MCF-7为11.54,乳腺癌细胞MDA-MB-231为10.04。通过测定对癌细胞的 IC_{50} 值,在A-431癌细胞中所有的化合物抑制细胞活力方面都显示出比吉非替尼具有更强的效力,且A类型的化合物细胞毒性高于B类型,可能是A类型的化合物与喹唑啉的2位的氨基形成氢键。该类衍生物具有EGFR和COX-2双重靶向作用,为多靶点药物的发现提供一个方向。

COX-2抑制剂可以通过核因子- κB (NF- κB)信号通路来发挥抗肿瘤活性^[53],因此,Narožna等^[54]合

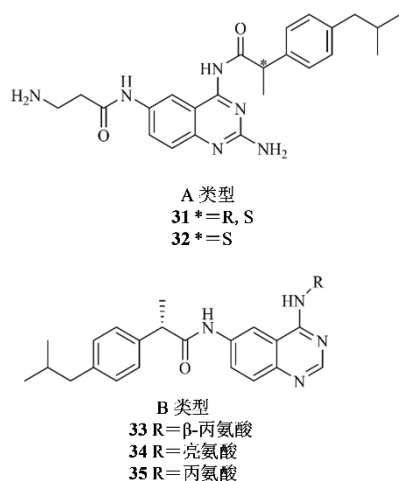


图12 衍生物31~35的化学结构

Fig. 12 Structures of derivatives 31—35

成了布洛芬与齐墩果酸衍生物的偶联物 **36~39** (结构见图13), 并在正常肝细胞 THLE-2 和肝癌细胞 HepG2 中评价了它们信号通路调节剂的活性。结果表明, 偶联物增加了 THLE-2 细胞中 Nrf2 的活化和表达, 在 HepG2 细胞中观察到相反的作用; 接着评估化合物对 NF- κ B 活性的影响, 检测了 p50 和 p65 亚基与 DNA 的结合及其核水平, 衍生物 **36** 处理导致 p50 结合减少, p65 亚基的结合没有受到明显影响。由于 COX-2 是 NF- κ B 的靶基因, 因此对其胞浆蛋白和 mRNA 进行处理, 衍生物 **39** 中 COX-2

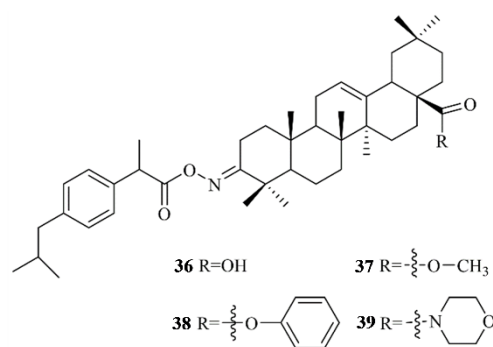


图13 衍生物36~39的结构

Fig. 13 Structures of derivatives 36—39

mRNA 转录和蛋白水平降低了 25%~30%。衍生物 **38** 可降低 COX-2 转录水平, 但不会改变其蛋白水平。同时, 在 NF- κ B 减少中, 观察 MAPK 信号通路 (AKT, ERK, p38, p70S6K 和 JNK) 的调节。总的来说, 这项研究的结果表明偶联物参与调节肝癌发展的关键信号通路, 这些化合物可作为预防肝癌的候选物。

3 其他布洛芬衍生物

膜抗原 (PSMA) 靶向放射配体已被用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)^[55]。布洛芬可与血浆蛋白结合, 白蛋白结合的 PSMA 放射配体已证实可增强血液循环, 增加肿瘤积累的活性^[56-57], Deberle 等^[58] 以布洛芬作为白蛋白实体, 通过布洛芬直接偶联到 PSMA 配体或者使用带不同电荷侧链的氨基酸连接体合成了 4 种新型的 PSMA 配体 **40~43** (结构见图14)。实验表明, 所有布

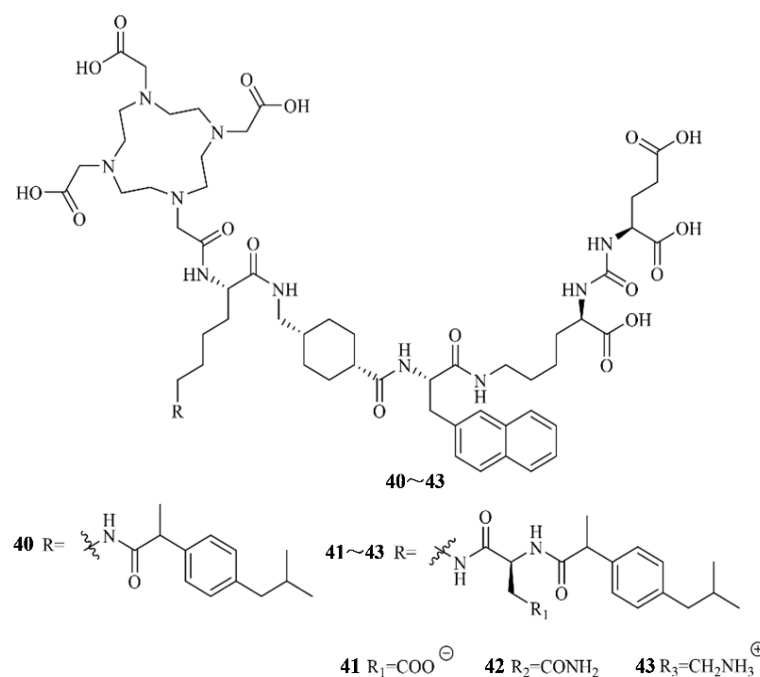


图14 衍生物40~43的化学结构

Fig. 14 Structures of derivatives 40—43

洛芬衍生的放射性配体具有明显的蛋白质结合特性,并被PSMA阳性PC-3 PIP肿瘤细胞特异性吸收和内化。比较放射配体的分布特征,其中43显示出明显的肿瘤摄取和最有利于的肿瘤-血液和肿瘤-肾脏AUC比率。

4 结语

布洛芬作为具有多种药理活性的NSAID,其对肿瘤具有抑制作用。总结目前的研究可以得出以下结论:(1)布洛芬抗肿瘤的结构修饰位点主要集中在羧基,可以成酯、酰胺;(2)布洛芬衍生物与钆、金的金属配合物表现出显著的细胞毒活性;(3)与布洛芬相比,加入含磷酸基团增强了其安全性和抗癌效力;(4)布洛芬及其衍生物可以作为理想的载体,被包裹在纳米颗粒中以提高药物在肿瘤组织的渗透和分布效率;(5)布洛芬的抗肿瘤作用不仅限于传统的COX靶点,还可作用于非COX靶点。研究表明,布洛芬结构修饰物可以对不同类型的癌症提供化学预防和治疗效果。尽管对布洛芬抗肿瘤活性展开相关研究,但多数研究都是探讨布洛芬的预防和防治作用,对抗肿瘤的作用机制尚未完全明确。此外现在大部分实验研究大多停留在分子对接和体外细胞实验阶段,缺乏深入的体内动物实验和衍生物的药动学和不良反应研究数据。

未来布洛芬及衍生物抗肿瘤活性的研究可以从以下几个方面展开:(1)继续探索新的分子结构和官能团,设计并合成更多具有抗肿瘤活性的布洛芬衍生物;(2)更加深入地探索布洛芬与肿瘤相关靶点的相互作用机制;(3)加强布洛芬衍生物在体内的药动学和体内动物实验研究。此外,还可以将布洛芬抗肿瘤活性衍生物与其他治疗手段相结合,以提高治疗效果并降低不良反应。布洛芬结构修饰所采用的方法和策略,对其他药物的结构修饰和研发有一定的启示作用,同时需要探索更多高效安全的可行策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rainsford K D. Ibuprofen: From invention to an OTC therapeutic mainstay [J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2013 (178): 9-20.
- [2] Andrews J, Djakiew D, Krygier S, et al. Superior effectiveness of ibuprofen compared with other NSAIDs for reducing the survival of human prostate cancer cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, 50(4): 277-284.
- [3] Janssen A, Maier T J, Schiffmann S, et al. Evidence of COX-2 independent induction of apoptosis and cell cycle

block in human colon carcinoma cells after S- or R-ibuprofen treatment [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 540(1/2/3): 24-33.

- [4] Bittoni M A, Carbone D P, Harris R E. Ibuprofen and fatal lung cancer: A brief report of the prospective results from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III) [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(6): 917-920.
- [5] Morrison W B. Inflammation and cancer: A comparative view [J]. *J Vet Intern Med*, 2012, 26(1): 18-31.
- [6] Wang D, Dubois R N. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2010, 29(6): 781-788.
- [7] Sarkar F H, Adsule S, Li Y W, et al. Back to the future: COX-2 inhibitors for chemoprevention and cancer therapy [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2007, 7(6): 599-608.
- [8] Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Arthritis Res*, 2000, 2(5): 379-385.
- [9] Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *J Pain Res*, 2015, 8: 105-118.
- [10] Dhakane V D, Chavan H V, Thakare V N, et al. Novel ibuprofen prodrugs with improved pharmacokinetics and non-ulcerogenic potential [J]. *Med Chem Res*, 2014, 23 (1): 503-517.
- [11] Gouda A M, Beshr E A, Almalki F A, et al. Arylpropionic acid-derived NSAIDs: New insights on derivatization, anticancer activity and potential mechanism of action [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 92: 103224.
- [12] Abourehab M A S, Alqahtani A M, Almalki F A, et al. Pyrrolizine/indolizine-NSAID hybrids: Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies [J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6582.
- [13] Mohassab A M, Hassan H A, Abdelhamid D, et al. New quinoline/1, 2, 4-triazole hybrids as dual inhibitors of COX-2/5-LOX and inflammatory cytokines: Design, synthesis, and docking study [J]. *J Mol Struct*, 2021, 1244
- [14] Deveci H A, Akyuva Y, Nur G, et al. Alpha lipoic acid attenuates hypoxia-induced apoptosis, inflammation and mitochondrial oxidative stress via inhibition of TRPA1 channel in human glioblastoma cell line [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 292-304.
- [15] Lin H Y, Han H W, Sun W X, et al. Design and characterization of α -lipoic acyl shikonin ester twin drugs as tubulin and PDK1 dual inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 144: 137-150.
- [16] Cacciatore I, Fornasari E, Marinelli L, et al. Memantine-

- p>
derived drugs as potential antitumor agents for the treatment of glioblastoma[J]. Eur J Pharm Sci. 2017;109: 402-411.
- [17] Özdemir Ö, Marinelli L, Cacciatore I, et al. Anticancer effects of novel NSAIDs derivatives on cultured human glioblastoma cells [J]. Z Naturforsch C J Biosci, 2021, 76 (7/8): 329-335.
 - [18] İhsan Han M, Atalay P, Tunç C Ü, et al. Design and synthesis of novel (S)-Naproxen hydrazide-hydrazones as potent VEGFR-2 inhibitors and their evaluation in vitro/ in vivo breast cancer models [J]. Bioorg Med Chem, 2021, 37: 116097.
 - [19] Ayaz M, Alam A, Zainab, et al. Biooriented synthesis of ibuprofen-clubbed novel *Bis*-schiff base derivatives as potential hits for malignant glioma: *in vitro* anticancer activity and *In silico* approach [J]. ACS Omega, 2023, 8 (51): 49228-49243.
 - [20] Huang L, MacKenzie G, Ouyang N, et al. The novel phospho-non-steroidal anti-inflammatory drugs, OXT-328, MDC-22 and MDC-917, inhibit adjuvant-induced arthritis in rats [J]. Br J Pharmacol, 2011, 162(7): 1521-1533.
 - [21] Sun Y, Rowehl L M, Huang L Q, et al. Phospho-ibuprofen (MDC-917) suppresses breast cancer growth: An effect controlled by the thioredoxin system [J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(1): R20.
 - [22] Huang L Q, MacKenzie G G, Sun Y, et al. Chemotherapeutic properties of phospho-nonsteroidal anti-inflammatory drugs, a new class of anticancer compounds [J]. Cancer Res, 2011, 71(24): 7617-7627.
 - [23] MacKenzie G G, Sun Y, Huang L Q, et al. Phospho-sulindac (OXT-328), a novel sulindac derivative, is safe and effective in colon cancer prevention in mice [J]. Gastroenterology, 2010, 139(4): 1320-1332.
 - [24] Kłobucki M, Urbaniak A, Grudniewska A, et al. Syntheses and cytotoxicity of phosphatidylcholines containing ibuprofen or naproxen moieties [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 220.
 - [25] Noffke A L, Habtemariam A, Pizarro A M, et al. Designing organometallic compounds for catalysis and therapy [J]. Chem Commun, 2012, 48(43): 5219-5246.
 - [26] Gielen M, Biesemans M, de Vos D, et al. Synthesis, characterization and *in vitro* antitumor activity of di- and triorganotin derivatives of polyoxa- and biologically relevant carboxylic acids [J]. J Inorg Biochem, 2000, 79 (1/2/3/4): 139-145.
 - [27] Iqbal Farooqi S, Arshad N, Perveen F, et al. Structure and surface analysis of ibuprofen-organotin conjugate: Potential anti-cancer drug candidacy of the compound is proven by *in-vitro* DNA binding and cytotoxicity studies [J]. Polyhedron, 2020, 192: 114845.
 - [28] Ribeiro N, Bulut I, Sergi B, et al. Promising anticancer agents based on 8-hydroxyquinoline hydrazone copper (II) complexes [J]. Front Chem, 2023, 11: 1106349.
 - [29] Villaman D, Vega A, Santa Maria de la Parra L, et al. Anticancer activity of Ni(II) and Zn(II) complexes based on new unsymmetrical salophen-type ligands: Synthesis, characterization and single-crystal X-ray diffraction [J]. Dalton Trans, 2023, 52(31): 10855-10868.
 - [30] Mandal P, Kundu BK, Vyas K, et al. Ruthenium(ii) *Arene* NSAID complexes: Inhibition of cyclooxygenase and antiproliferative activity against cancer cell lines [J]. Dalton Trans, 2018, 47(2): 517-527.
 - [31] Manzano C M, Bergamini F R G, Lustri W R, et al. Pt(II) and Pd(II) complexes with ibuprofen hydrazide: Characterization, theoretical calculations, antibacterial and antitumor assays and studies of interaction with CT-DNA [J]. J Mol Struct, 2018, 1154: 469-479.
 - [32] Kumar S, Garg S, Sharma R P, et al. Four monomeric copper(ii) complexes of non-steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen and *N*-donor ligands: Syntheses, characterization, crystal structures and cytotoxicity studies [J]. New J Chem, 2017, 41(16): 8253-8262.
 - [33] Tabrizi L, Romanova J. Antiproliferative activity of gold (I) *N*-heterocyclic carbene and triphenylphosphine complexes with ibuprofen derivatives as effective enzyme inhibitors [J]. Appl Organomet Chem, 2020, 34(5).
 - [34] Cammi R, Mennucci B. Linear response theory for the polarizable continuum model [J]. J Chem. Phys, 1999, 110 (20): 9877-9886.
 - [35] Alves S R, Santos R L SR, Fornaciari B, et al. A novel μ -oxo-diruthenium (III, III)-ibuprofen-(4-aminopyridine) chloride derived from the diruthenium (II, III)-ibuprofen paddlewheel metallodrug shows anticancer properties [J]. J Inorg Biochem, 2021, 225: 111596.
 - [36] Taghavi MS, Akbarzadeh A, Mahdian R, et al. Cisplatin downregulates BCL2L12, a novel apoptosis-related gene, in glioblastoma cells [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2013, 49(6): 465-472.
 - [37] Dréan A, Lemaire N, Bouchoux G, et al. Temporary blood-brain barrier disruption by low intensity pulsed ultrasound increases carboplatin delivery and efficacy in preclinical models of glioblastoma. J Neurooncol. 2019, 144(1): 33-41.
 - [38] Hao D L, Zhang Z, Cheng Y, et al. Rational design of ibuprofen-based redox-responsive anti-cancer polymeric drug delivery systems [J]. J Mater, 2022, 57(24): 11317-

- 11331.
- [39] Liu Z H, Jiao Y P, Wang Y F, et al. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(15): 1650-1662.
- [40] Sun Y Z, Jing X D, Ma X L, et al. Versatile types of polysaccharide-based drug delivery systems: From strategic design to cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9159.
- [41] Jana S, Sen K K, Gandhi A. Alginate based nanocarriers for drug delivery applications [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(22): 3399-3410.
- [42] Pawar S N, Edgar K J. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(11): 3279-3305.
- [43] Bu Y N, Wang H C, Wu T, et al. Development and evaluation of redox-responsive alginate-SS-ibuprofen derivative based anti-tumor target drug delivery system for the controlled release of doxorubicin [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2024, 91: 105208.
- [44] Ratliff T L. Ibuprofen inhibits survival of bladder cancer cells by induced expression of the p75NTR tumor suppressor protein [J]. *J Urol*, 2005, 173(3): 1044.
- [45] Bonelli P, Tuccillo F M, Calemme R, et al. Changes in the gene expression profile of gastric cancer cells in response to ibuprofen: A gene pathway analysis [J]. *Pharmacogenomics J*, 2011, 11(6): 412-428.
- [46] Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, et al. Mitochondrial damage: A possible mechanism of the "topical" phase of NSAID induced injury to the rat intestine [J]. *Gut*, 1997, 41(3): 344-353.
- [47] Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, et al. Mitochondrial disorders in NSAIDs-induced small bowel injury [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48(2): 117-121.
- [48] Brandolini L, Antonosante A, Giorgio C, et al. NSAIDs-dependent adaption of the mitochondria-proteasome system in immortalized human cardiomyocytes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18337.
- [49] Bajpai A, Deepshikha, Chhabria D, et al. Small molecule NSAID derivatives for impairing powerhouse in cancer cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 64: 116759.
- [50] Ghoneim M M, Abdelgawad M A, Elkanzi N A A, et al. A literature review on pharmacological aspects, docking studies, and synthetic approaches of quinazoline and quinazolinone derivatives [J]. *Arch Pharm*, 2024, 357(8): e2400057.
- [51] Zubair T, Bandyopadhyay D. Small molecule EGFR inhibitors as anti-cancer agents: discovery, mechanisms of action, and opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2651.
- [52] Garduño-Villavicencio LR, Martínez-Ortega U, Ortiz-Sánchez E, et al. Compounds consisting of quinazoline, ibuprofen, and amino acids with cytotoxic and anti-inflammatory effects [J]. *ChemMedChem*, 2024, 19(10): e202300651.
- [53] Yamamoto Y, Gaynor R B. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(2): 135-142.
- [54] Narožna M, Krajka-Kuźniak. Unlocking the potential: Novel NSAIDs hybrids unleash chemopreventive Power toward liver cancer cells through Nrf2, NF-κB, and MAPK signaling pathways [J]. *Molecules*, 2023, 28(15): 5759.
- [55] Haberkorn U, Eder M, Kopka K, et al. New strategies in prostate cancer: Prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 9-15.
- [56] Lau J, Jacobson O, Niu G, et al. Bench to bedside: Albumin binders for improved cancer radioligand therapies [J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(3): 487-502.
- [57] Guglielmelli A, Rizzuti B, Guzzi R. Stereoselective and domain-specific effects of ibuprofen on the thermal stability of human serum albumin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 112: 122-131.
- [58] Deberle L M, Benešová M, Umbricht C A, et al. Development of a new class of PSMA radioligands comprising ibuprofen as an albumin-binding entity [J]. *Theranostics*, 2020, 10(4): 1678-1693.

[责任编辑 刘东博]