

DOI: 10.13376/j.cblls/2021088

文章编号: 1004-0374(2021)07-0817-07

G-四链体在卵巢癌治疗中的研究进展

杨 腾, 徐偲蓓, 陈文斌, 施泓亦, 郑小辉*

(温州医科大学药学院, 温州 325035)

摘要: 卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是最常见的女性恶性肿瘤之一, 缺乏有效的治疗手段是导致卵巢癌高死亡率的主要原因之一。DNA G-四链体 (G4) 是富含鸟嘌呤碱基的一种特殊核酸结构, 该结构广泛存在于端粒、原癌基因启动子等区域, 是目前抗肿瘤药物设计的重要靶点。此外, 有研究表明, DNA G4 可能还存在于炎症基因的启动子区域, 进而参与炎症反应的调控。鉴于炎症反应在卵巢癌进展中的重要作用, DNA G4 在卵巢癌治疗中可能具有抗肿瘤、抗炎的双重治疗效果。该文重点综述了 DNA G4 及其稳定剂在卵巢癌治疗中的最新研究进展。

关键词: 卵巢癌; G-四链体; 抗肿瘤; 炎症; 核酸

中图分类号: R737.31 文献标志码: A

Advances in research of DNA G-quadruplex in treatment of ovarian cancer

YANG Teng, XU Si-Bei, CHEN Wen-Bin, SHI Hong-Yi, ZHENG Xiao-Hui*

(School of Pharmaceutical Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

Abstract: Ovarian cancer (OC), which is one of the most common gynecological malignant tumors, is the most lethal cancer of the female due to the lack of effective treatment. DNA G-quadruplex (G4), which is formed by guanine-rich DNA sequences, is an important target for anti-tumor drugs. Besides in telomere and oncogene promoter, DNA G4 also had been found in inflammatory gene, regulating the inflammatory response. As inflammatory response plays an important role in the progress of ovarian cancer, DNA G4 might obtain anti-tumor and anti-inflammatory dual effects on ovarian cancer treatment. This review focuses on the recent research progress of DNA G4 and its stabilizer in the treatment of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; G-quadruplex; anti-tumor; inflammation; nucleic acid

卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 同时也是致死率最高的妇科肿瘤, 不但严重危害女性生命健康, 还涉及子代, 所以不管是从生命健康的角度还是从人类传承和延续的角度来看, 卵巢癌的治疗面临的挑战更为严峻^[1-2]。由于没有相对明显的早期临床症状以及缺乏有效的筛查手段, 大部分患者在确诊时已属晚期^[1]。晚期卵巢癌患者在临床常规手术联合铂类为基础的化疗后, 两年复发率仍高达 80% 左右, 5 年生存率不足 40%^[3]。我国近年批准的多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂类靶向药物奥拉帕利和尼拉帕利, 只限定用于 BRCA 基因突变或对铂类化疗药物敏感的复发性患

者的维持治疗, 在实际应用中依然存在耐药、血液学毒性和价格昂贵等诸多缺陷^[4-5]。因此, 深入探索卵巢癌病理进程的相关机制, 寻找潜在的有效治疗靶点, 开发新型抗癌药物已成为卵巢癌治疗的研究热点。该文将结合本课题组的研究工作, 对 DNA G-四链体 (G4) 及其稳定剂在卵巢癌治疗中的最新

收稿日期: 2021-02-02; 修回日期: 2021-04-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(21701194); 温州市基础性医疗卫生科技项目(Y20180177); 大学生国家创新创业项目(201910343029); 浙江省新苗计划项目(2020R413015); 温州医科大学本科生项目(wyx2020101021)

*通信作者: E-mail: zhengxh@wmu.edu.cn

研究进展进行综述。

1 卵巢癌的病理分型及其治疗

随着对卵巢癌研究的深入,越来越多的证据证实,卵巢癌是一类具有不同形态学和生物学行为的癌症的集合,其中约90%的卵巢癌起源于表皮细胞癌变^[6-7]。临床上依据组织病理学、免疫组化和分子遗传学,把卵巢癌分为5大类别:高级别浆液性癌(HGSC, 70%)、透明细胞癌(CCC, 10%)、内膜样癌(EC, 10%)、黏液性癌(MC, 3%)和低级别浆液性癌(LGSC, 不足5%)^[8-10]。上述这5大类型癌种约占98%的卵巢癌类型。除了以上这5种常见卵巢癌癌种之外,恶性生殖细胞肿瘤(无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、卵黄囊瘤)和性索间质肿瘤(主要以颗粒细胞瘤为主)约占余下的2%^[11-13]。

卵巢癌的治疗是一个十分漫长的过程,卵巢癌患者在确诊之后首先会进行分期手术,紧接着开展以铂类抗肿瘤药物为基础的联合化疗进行病情的巩固^[14],但是卵巢癌患者往往会出现多次复发及耐药,最终导致患者死亡^[15]。因此,新的抗卵巢癌策略的研发迫在眉睫。在目前临床实践中,手术治疗是贯穿早、晚期卵巢癌患者的基础治疗方案^[16]。继手术之后的辅助化疗则包括静脉化疗、腹腔化疗及其他一系列的新辅助化疗方法^[17]。目前针对卵巢癌的化疗方案主要是以紫杉醇+卡铂或者多柔比星脂质

体+卡铂的联合用药^[18]。此外,还有针对晚期卵巢癌患者或复发性卵巢癌患者的新辅助疗法^[19]。随着肿瘤免疫学及细胞生物学的发展,靶向治疗在卵巢癌患者中也取得了一定的疗效。靶向治疗药物包含美国FDA批准的靶向PARP的抑制剂奥拉帕利^[20]、尼拉帕尼^[21]、卢卡帕尼和维利帕尼^[17];抗血管生成抑制剂拉唑帕尼^[22]、贝伐单抗^[23];PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制剂和免疫检查点抑制剂^[24]。鉴于卵巢癌是性激素依赖性肿瘤,其病理进展与体内性激素的水平直接相关,因此也可以采取内分泌治疗的手段对患者进行相应的治疗。此外,光动力疗法(PDT)由于自身无可替代的优势,如零手术感染风险、少残留病灶、与铂类药物没有交叉耐药性等一系列的优点,近年来也逐步在卵巢癌治疗中占得一席之地,具有一定的临床应用价值^[25]。

2 炎症反应在卵巢癌的病理进程中起着关键作用

越来越多的证据显示,炎症反应与卵巢癌的病理进程密切相关(图1)^[26-28]。目前较为流行的排卵学说认为,卵巢连续排卵时其排卵部位相邻的卵巢表皮细胞会持续暴露于炎症环境中,进而增加了卵巢癌的发生风险^[27]。在卵巢癌肿瘤微环境中存在大量的炎症因子,如IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 和TGF- β 等,它们不仅可以募集炎症细胞到肿瘤部

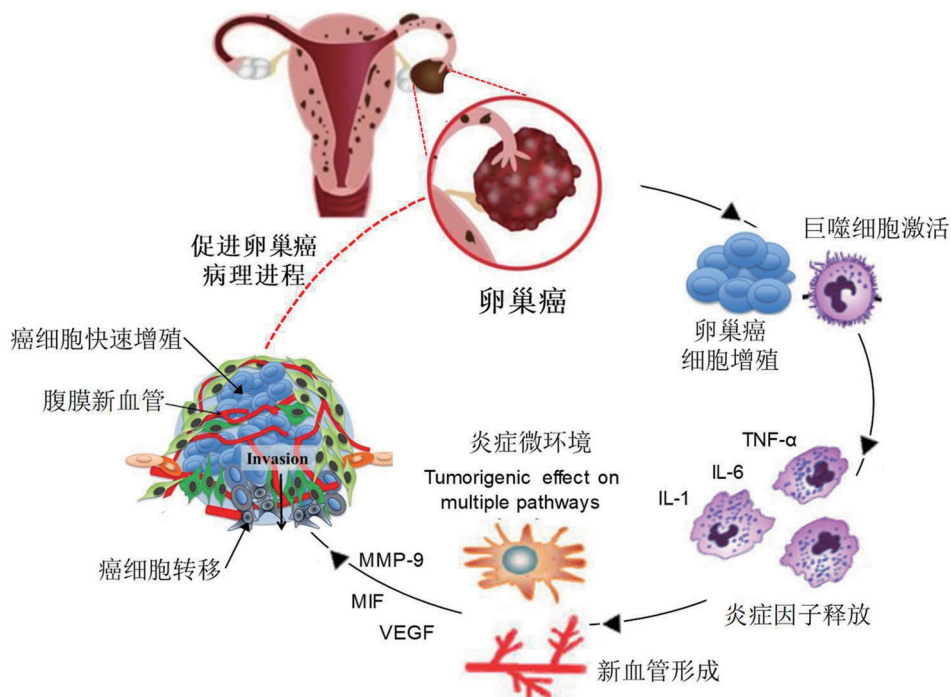


图1 炎症促进卵巢癌增殖与转移示意图

位, 放大炎症效应, 促进肿瘤细胞增殖, 还可以促进肿瘤腹膜新血管和淋巴管形成, 促进肿瘤细胞转移^[29-30]。其中, 来源于卵巢癌细胞自分泌及肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 旁分泌的 TNF- α 和 IL-6, 可通过激活如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 及核转录因子 κ B (NF- κ B) 等信号通路, 增强卵巢癌细胞的增殖和转移能力^[31-33]。研究发现, IL-6 还能通过下调 IL-2 的合成来抑制 T 细胞的增殖和淋巴细胞的凋亡, 引发肿瘤细胞激活免疫调节机制以避免免疫监视, 产生免疫耐受^[34-35]。另外, IL-6 诱导的 JAK/STAT 激活导致 STAT3 的组成性激活, 其与肿瘤细胞生长增强和化疗耐药相关^[27]。同时, 卵巢癌组织中 TNF- α 和 IL-6 等促炎细胞因子的大量释放是导致卵巢癌患者快速恶化、预后不良及死亡率高的主要原因^[36]。

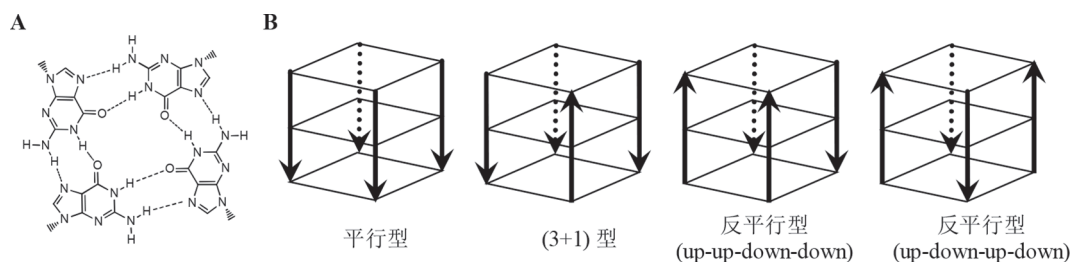
术后配合铂类药物的化疗是目前临床上治疗晚期卵巢癌的通用策略, 但是近年来的研究表明, 化疗药物会持续激活 PI3K/Akt 以及 NF- κ B 等炎症信号通路, 促使 TNF- α 、IL-6 等炎症因子在肿瘤组织中的大量释放, 从而加速卵巢癌的复发、转移等病理进程^[37]。目前, 以 TNF- α 和 IL-6 为主的炎症细胞因子水平已成为卵巢癌进展及临床分期的重要标志物^[38]。鉴于炎症反应在卵巢癌病理进程中的重要作用, 炎症信号通路是一种行之有效的卵巢癌治疗新靶点, 且抑制过度炎症反应的抗炎策略有望应用于卵巢癌的治疗。大量临床数据表明, 非甾体抗炎药物 (NSAIDs), 如阿司匹林等, 能有效降低罹患卵巢癌的风险^[3]; 化疗时辅以抗炎药物治疗, 可以在一定程度上提升和巩固卵巢癌的化疗效果^[37,39-40]。虽然这些抗炎药物在实际应用中仍面临敏感性差、毒副作用大等一些尚待解决的问题及挑战, 但这些成果暗示着炎症在卵巢癌的病理进展中举足轻重, 是一个潜在的新的卵巢癌治疗靶点或是行之有效的

辅助治疗靶点。

3 DNA G-四链体是抗肿瘤新药研发的重要靶点

G-四链体 (G4) 由富含鸟嘌呤 (G) 碱基的 DNA 单链在一价阳离子 (如 K^+ 或 Na^+) 的诱导下通过 G 碱基间 Hoogsteen 氢键形成四分体 (图 2A), 并进一步堆积形成四链体结构 (图 2B)^[41]。由于 G-四分体序列、立体结构、嘌呤间极性、沟槽区域以及中心离子通道等多方面的差异性, DNA G4 拓扑结构 (大体上可以分为平行型、反平行型及混合型) 与普通双螺旋 DNA 存在显著差异, 这种多态性结构使其成为小分子抗肿瘤药物选择性识别的理想靶点^[42]。DNA G4 存在于人端粒末端、一些重要癌基因的启动子区域和一些蛋白质的开关调控区等, 广泛参与细胞多种生物功能的调控^[43]。

端粒的主要功能是保护染色体末端并维持基因的完整性和稳定性, 有研究表明端粒 DNA G4 的形成成为保护 3'-G overhang 的完整性提供了可能^[44-45]。大量的研究已证实, 在细胞生理活动中, 端粒末端 3'-G overhang 能够通过自身 G4 的形成和解旋, 确保端粒末端的完整性和稳定性^[44-45]。但是, 由于线性 DNA 半保留复制中存在“末端复制问题”, 细胞每复制一次, 3'-G overhang 就程序性缩短 50~300 bp^[46]。当端粒缩短到极限长度时, 它就失去了保护染色体的功能, 从而激活细胞内的 DNA 损伤信号, 细胞进入衰老或凋亡程序^[47]。癌细胞的重要特征是能无限分裂, 为了避免由端粒缩短引起的细胞衰老、凋亡, 癌细胞激活了端粒维持机制 [端粒酶或 ALT (alternative lengthening of telomere)]^[48-49]。大量的机理研究表明, 无论是端粒酶还是 ALT, 在延伸端粒时均只能识别链状的端粒 DNA。因此, 端粒 DNA G4 的形成能够从根本上抑制端粒的维持, 促进肿瘤细胞的死亡^[50]。



(A) G-四分体。(B) DNA G-四分体的4种主要组合模式: 平行型、(3+1)型、反平行型(up-up-down-down)、反平行型(up-down-up-down)。

图2 DNA G4的结构

基因组学及大量基础研究表明,除了端粒 DNA G4 之外,非端粒 DNA G4 涵盖了细胞信号传导因子、生长因子受体、生长因子、转录调控因子以及与衰老、凋亡相关的基因,在细胞生长、增殖、衰老、凋亡及肿瘤的形成和发展过程中起着重要作用^[51]。综上所述,通过药物干预方法诱导端粒或癌基因区 DNA G4 结构的形成及稳定,就有可能抑制癌细胞的增殖且促进癌细胞的死亡。

4 DNA G4稳定剂具有良好的抗卵巢癌活性

近年来,已有大量小分子 DNA G4 稳定剂及其抗肿瘤药理活性陆续被报道(图3)^[52-54]。目前的小分子稳定剂主要包括大环化合物(telomestatin等)、稠环芳香化合物(RHPS4等)、非共平面化合物(double quinoline derivative等)和无机金属配合物([Pt(en)(bpy)]₄等)^[52-54]。在此期间,本课题组也报道了一系列的单核、双核、三核和四核金属铂类配合物,该类金属配合物具有较好的体内、体外 DNA G4 的稳定能力^[55]。同时,进一步的机制实验结果表明,DNA G4 的形成及稳定可以通过抑制端粒酶或 ALT 的活性、诱导端粒区强烈的 DNA 损伤而具有较强的抗肿瘤活性^[56-59]。

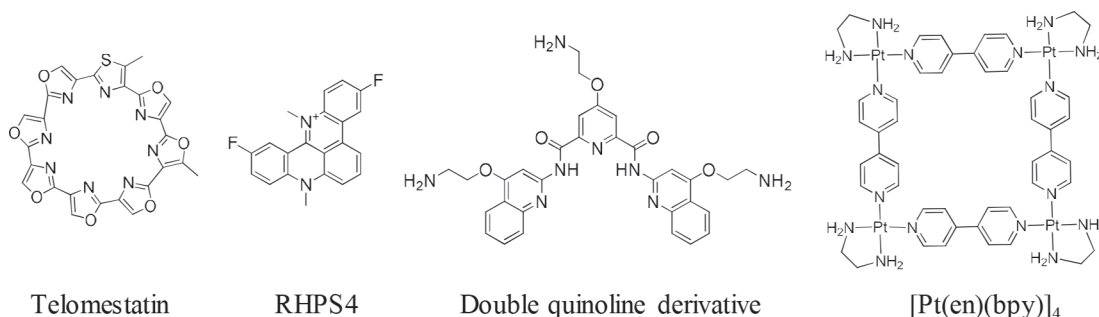
近些年来,DNA G4 稳定剂在卵巢癌治疗中的研究越来越受到关注。目前小分子稳定剂抗卵巢癌活性的研究主要集中在以下3个方面。(1)小分子荧光探针通过诱导卵巢癌细胞中特异性过表达基因 DNA G4 的形成,并通过与 G4 之间的电子传递作用放大荧光信号作为早期卵巢癌的诊断手段^[60-63]。例如,小分子荧光探针能够诱导 BRCA1 基因或者 Pax-1 基因区 DNA G4 的形成并与其产生电子的共轭效应,放大探针的信号,进而作为卵巢癌早期诊断的新手段^[60-61]。(2)小分子稳定剂通过抑制端粒

酶的活性、影响基因的转录和表达或诱导 DNA 损伤达到抗卵巢癌的效果^[43,64-67]。例如,二酮类衍生物和吡啶类衍生物能够通过诱导端粒 DNA G4 的形成及稳定来抑制端粒酶的活性,获得较好的抗卵巢癌活性^[68-69];减氮烯(berenil, DMZ)及其类似物能够通过靶向 c-myc G4 获得良好的抗卵巢癌效果^[43]。此外,金属(铂、金、钌)类 DNA G4 稳定剂通过靶向 DNA G4 不但具有较好的抗卵巢癌活性,还能跨越卵巢癌耐顺铂细胞株 A2780/cisR 的顺铂耐药机制^[60-63],且与 PARP 无交叉耐药性^[67]。(3)DNA G4 自身作为药物载体运载光敏剂,靶向定位卵巢癌细胞,提高光动力学治疗的效果^[70]。

5 DNA G4稳定剂具有抗癌和抗炎双重作用,有望获得更好的卵巢癌治疗效果

近年来,有文献报道某些 DNA G4 稳定剂除了具有抗肿瘤活性之外,还具有缓释炎症的作用。例如,玫瑰树碱衍生物 GSA1129 通过诱导 DNA G4 的形成能够缓解内毒素引起的急性肺部炎症^[71]。原癌基因区 DNA G4 的形成能够缓释炎症的原因可能归功于鸟嘌呤(G)是所有碱基中最容易被氧化的一个碱基,ROS 可直接攻击 G 将其氧化为 8-oxo G。相较于单独的 G,由一系列 G 形成的 G4 结构具有更低的还原电位,能够捕获更多的 ROS,进而能够进一步降低体系的 ROS 水平,缓解炎症反应^[72]。

随着生物信息学和基因组学的快速发展,研究人员在多种炎症基因(如免疫球蛋白开关、Nrf2 的启动子区域和 Siglec-14 内含子区域等)上发现了先前认为只存在于原癌基因和端粒的 DNA G4 结构^[73-75]。研究表明,经典的 DNA G4 稳定剂 RHPS4 能够在体内外通过调节 B 细胞内的抗体类别转换(class switch recombination, CSR),抑制其炎症信号通路



DNA G4 的代表性小分子稳定剂包括大环化合物(telomestatin 等)、稠环芳香化合物(RHPS4 等)、非共平面化合物(double quinoline derivative 等)和无机金属配合物([Pt(en)(bpy)]₄ 等)。

图3 DNA G4 的代表性小分子稳定剂

的激活, 缓解 LPS 诱导的炎症反应, 并降低 B 细胞的分化能力^[73]。进一步的研究结果显示, 能够诱导及稳定原癌基因和炎症基因 DNA G4 的稳定剂具有更好的抗卵巢癌活性^[42]。

6 总结与展望

除了直接手术切除, 放疗和化疗是卵巢癌治疗中最常用的手段。然而, 耐药性、疾病复发和严重的副作用是目前化疗所面临的一个困境。大量的研究表明, 炎症在卵巢癌的病理进程中具有重要的作用。最为严重的是, 化疗会进一步加剧卵巢癌的炎症反应, 进而导致卵巢癌细胞耐药, 甚至化疗的失败。因此, 亟需寻求高效益、低成本和高反应率的药物为卵巢癌的治疗提供新的策略。以核酸为靶点的抗癌药物是一类非常具有发展前景的药物。原癌基因和炎症基因启动子区域的 DNA 由于其富含鸟嘌呤 (G), 极易在生理条件下形成区别于经典的 DNA 双螺旋结构的高级 DNA 结构 (G4)。因此, 能双重诱导原癌基因和炎症基因启动子区域 DNA G4 形成及稳定的小分子化合物为卵巢癌的治疗开启了一扇崭新的窗口。但是, 如何获得具有原癌基因和炎症基因 DNA G4 双重靶向的小分子稳定剂一直是该领域的研究热点及难点。

十多年来, 许多小分子化合物作为 DNA G4 稳定剂被设计出来。到目前为止, 它们的作用主要是诱导及稳定原癌基因 DNA G4。近两年的相关研究表明, 在炎症基因启动子区域也存在着大量的 DNA G4。炎症基因 DNA G4 的形成会调控炎症因子的转录与表达, 进而调控肿瘤区域的炎症反应。由于炎症反应在卵巢癌的病理进程及对化疗药物疗效方面的重要影响, 能双重靶向性诱导原癌基因 DNA G4 和炎症基因 DNA G4 的小分子稳定剂在卵巢癌治疗方面会优于其他抗肿瘤药物。鉴于 DNA G4 不但广泛存在于原癌基因启动子区域, 而且也广泛分布在炎症基因启动子区域, 且炎症与卵巢癌之间的重要关系也在逐步被揭示, 科学家对能双重诱导及稳定原癌基因 DNA G4 和炎症基因 DNA G4 的小分子稳定剂充满了兴趣。

因此, 为了获得具有特异性双重靶向原癌基因 DNA G4 和炎症基因 DNA G4 的小分子稳定剂, 在将来的研究中: (1) 要充分利用基因测序的手段结合生物物理学方法, 从基因水平和结构物理学上探索炎症基因 DNA G4 存在的区域及其拓扑结构类型, 为后续双重靶向性药物的设计提供更精准的靶

点; (2) 要充分利用分子生物学、细胞生物学和计算机技术, 从药理作用模式和分子角度出发去设计和筛选小分子稳定剂, 提高小分子稳定剂对原癌基因 DNA G4 和炎症基因 DNA G4 的双重诱导能力和稳定能力; (3) 从药物代谢组学和肿瘤学角度出发, 发现和创造具有临床应用前景的小分子化合物是一个十分重要的挑战; (4) 充分利用细胞生物学、肿瘤学和临床医学等资源, 运用交叉学科的思维在动物原位模型及人源肿瘤异种移植 (PDX) 模型上探讨该类稳定剂的抗卵巢癌机制; (5) 该类稳定剂作为体内炎症基因 DNA G4 结构的探针很可能是另外一个更重要的研究方向; (6) 进一步对原癌基因 DNA G4 和炎症基因 DNA G4 的生物学功能, 尤其是炎症基因 DNA G4 通过抑制炎症反应阻抑卵巢癌进展或增敏抗卵巢癌一线化疗药物疗效的作用机制进行诠释, 将是发现具有抗炎、抗肿瘤双重作用的 DNA G4 稳定剂的基础。

[参 考 文 献]

- [1] Nash Z, Menon U. Ovarian cancer screening: current status and future directions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 65: 32-45
- [2] Sullivan SA, Stringer E, van Le L. A review of gynecologic oncology in the global setting: educating and training the next generation of women's health providers. *Obstet Gynecol Surv*, 2019, 74: 40-9
- [3] Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, et al. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16061
- [4] Wakefield MJ, Nesic K, Kondrashova O, et al. Diverse mechanisms of PARP inhibitor resistance in ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1872: 188307
- [5] Franzese E, Centonze S, Diana A, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev*, 2019, 73: 1-9
- [6] Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 560-6
- [7] Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, et al. Is it justified to classify patients to stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol*, 2006, 103: 797-801
- [8] Lu Z, Chen J. Introduction of WHO classification of tumours of female reproductive organs, fourth edition. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2014, 43: 649-50
- [9] Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*, 2012, 460: 237-49
- [10] Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol*, 2009, 40: 1213-23

- [11] Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 95: S161-92
- [12] Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer*, 1998, 83: 1555-60
- [13] Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M. The validity and significance of substage IIIC by node involvement in epithelial ovarian cancer: impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol*, 1999, 73: 237-41
- [14] Fujiwara K. Future perspectives in treatment of ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43: 174-5
- [15] 李丹, 赵宏伟. 纳米技术在卵巢癌治疗中的应用. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45: 253-6
- [16] Sato S, Itamochi H. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6: 293-304
- [17] 王晓妮, 王茜, 田小娟, 等. 卵巢癌的治疗现状及进展. *肿瘤药学*, 2020, 10: 264-8+86
- [18] 卢淮武, 林荣春, 林仲秋. 2017 NCCN《卵巢癌临床实践指南(第一版)》解读. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33: 485-93
- [19] 杨新慧, 张蓓. 肿瘤减灭术前新辅助化疗对晚期卵巢癌的近远期疗效. *中国临床研究*, 2017, 30: 233-5
- [20] Dizon DS. PARP inhibitors for targeted treatment in ovarian cancer. *Lancet*, 2017, 390: 1929-30
- [21] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2154-64
- [22] du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 3374-82
- [23] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2473-83
- [24] Pujade-Lauraine E. New treatments in ovarian cancer. *Ann Oncol*, 2017, 28: viii57-60
- [25] Rizvi I, Anbil S, Alagic N, et al. PDT dose parameters impact tumoricidal durability and cell death pathways in a 3D ovarian cancer model. *Photochem Photobiol*, 2013, 89: 942-52
- [26] Pinto MP, Balmaceda C, Bravo ML, et al. Patient inflammatory status and CD4⁺/CD8⁺ intraepithelial tumor lymphocyte infiltration are predictors of outcomes in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2018, 151: 10-7
- [27] Savant SS, Sriramkumar S, O'Hagan HM. The role of inflammation and inflammatory mediators in the development, progression, metastasis, and chemoresistance of epithelial ovarian cancer. *Cancers (Basel)*, 2018, 10: 251
- [28] Zhu Y, Zhou S, Liu Y, et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers in ovarian cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*, 2018, 18: 443
- [29] Luo Z, Wang Q, Lau WB, et al. Tumor microenvironment: the culprit for ovarian cancer metastasis? *Cancer Lett*, 2016, 377: 174-82.
- [30] Browning L, Patel MR, Horvath EB, et al. IL-6 and ovarian cancer: inflammatory cytokines in promotion of metastasis. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 6685-93
- [31] Jo E, Jang HJ, Yang KE, et al. Cordyceps militaris induces apoptosis in ovarian cancer cells through TNF- α /TNFR1-mediated inhibition of NF- κ B phosphorylation. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20: 1
- [32] Cho U, Kim B, Kim S, et al. Pro-inflammatory M1 macrophage enhances metastatic potential of ovarian cancer cells through NF- κ B activation. *Mol Carcinog*, 2018, 57: 235-42
- [33] Rabinovich A, Medina L, Piura B, et al. Regulation of ovarian carcinoma SKOV-3 cell proliferation and secretion of MMPs by autocrine IL-6. *Anticancer Res*, 2007, 27: 267-72
- [34] Mantovani G, Maccio A, Massa E, et al. Relationships between Fas expression, activation molecule CD25, and functional activity of tumor-associated lymphomonocytes from neoplastic effusions. *Oncol Rep*, 1999, 6: 235-9
- [35] Maccio A, Lai P, Santona MC, et al. High serum levels of soluble IL-2 receptor, cytokines, and C reactive protein correlate with impairment of T cell response in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 1998, 69: 248-52
- [36] Lane D, Matte I, Rancourt C, et al. Prognostic significance of IL-6 and IL-8 ascites levels in ovarian cancer patients. *BMC Cancer*, 2011, 11: 210
- [37] Vyas D, Laput G, Vyas AK. Chemotherapy-enhanced inflammation may lead to the failure of therapy and metastasis. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1015-23
- [38] Kolomeyevskaya N, Eng KH, Khan AN, et al. Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2015, 138: 352-7
- [39] Ohta T, Ohmichi M, Hayasaka T, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase increases efficacy of cisplatin in in vivo ovarian cancer models. *Endocrinology*, 2006, 147: 1761-9
- [40] Mabuchi S, Ohmichi M, Nishio Y, et al. Inhibition of NF κ B increases the efficacy of cisplatin in in vitro and in vivo ovarian cancer models. *J Biol Chem*, 2004, 279: 23477-85
- [41] Franceschin M. G-quadruplex DNA structures and organic chemistry: more than one connection. *Eur J Organ Chem*, 2009, 2009: 2225-38
- [42] Cimino-Reale G, Zaffaroni N, Folini M. Emerging role of G-quadruplex DNA as target in anticancer therapy. *Curr Pharm Des*, 2016, 22: 6612-24
- [43] Hansel-Hertsch R, Di Antonio M, Balasubramanian S. DNA G-quadruplexes in the human genome: detection, functions and therapeutic potential. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 279-84

- [44] de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev*, 2005, 19: 2100-10
- [45] Verdun RE, Karlseder J. Replication and protection of telomeres. *Nature*, 2007, 447: 924-31
- [46] Huffman KE, Levene SD, Tesmer VM, et al. Telomere shortening is proportional to the size of the G-rich telomeric 3'-overhang. *J Biol Chem*, 2000, 275: 19719-22
- [47] Shay JW, Wright WE. Ageing and cancer: the telomere and telomerase connection. *Novartis Found Symp*, 2001, 235: 116-25
- [48] Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell*, 1985, 43: 405-13
- [49] Dunham MA, Neumann AA, Fasching CL, et al. Telomere maintenance by recombination in human cells. *Nat Genet*, 2000, 26: 447-50
- [50] 郑小辉, 刘海英, 夏立新, 等. 人体端粒G4-DNA稳定剂的研究进展. *中国药理学通报*, 2016, 32: 751-5
- [51] Xu Y, Noguchi Y, Sugiyama H. The new models of the human telomere d[AGGG(TTAGGG)₃] in K⁺ solution. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 5584-91
- [52] Asamitsu S, Bando T, Sugiyama H. Ligand design to acquire specificity to intended G-quadruplex structures. *Chemistry*, 2019, 25: 417-30
- [53] 田泐, 肖珩, 翁小成, 等. 基于小分子的核酸结构探针最新研究进展. *中国科学: 化学*, 2012, 42: 1700-16
- [54] 陈勇, 赵传奇, 曲晓刚. 人类端粒DNA的分子识别及其作用机制探讨. *中国科学: 化学*, 2012, 42: 1717-31
- [55] Cao Q, Li Y, Freisinger E, et al. G-quadruplex DNA targeted metal complexes acting as potential anticancer drugs. *Inorg Chem Front*, 2017, 4: 23
- [56] Zheng XH, Zhong YF, Tan CP, et al. Pt(II) squares as selective and effective human telomeric G-quadruplex binders and potential cancer therapeutics. *Dalton Trans*, 2012, 41: 11807-12
- [57] Zheng XH, Chen HY, Tong ML, et al. Platinum squares with high selectivity and affinity for human telomeric G-quadruplexes. *Chem Commun (Camb)*, 2012, 48: 7607-9
- [58] Zheng XH, Mu G, Zhong YF, et al. Trigeminal star-like platinum complexes induce cancer cell senescence through quadruplex-mediated telomere dysfunction. *Chem Commun (Camb)*, 2016, 52: 14101-4
- [59] Zheng XH, Nie X, Fang Y, et al. A cisplatin derivative tetra-Pt(bpy) as an oncotherapeutic agent for targeting ALT cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109: djx061
- [60] Brázda V, Hároníková L, Liao JC, et al. Strong preference of BRCA1 protein to topologically constrained non-B DNA structures. *BMC Mol Biol*, 2016, 17: 14-22
- [61] Aghili L, Foo J, DeGregori J, et al. Patterns of somatically acquired amplifications and deletions in apparently normal tissues of ovarian cancer patients. *Cell Rep*, 2014, 7: 1-10
- [62] Chen Z, Lin F, Liu J, et al. Amplified collection of binary G-quadruplex on a binary C-rich functionalized palindromic hairpin probe for label-free detection of a molecular cancer biomarker of microRNA. *Microchem J*, 2021, 162: 105764
- [63] Chen H, Xiang Y, Cai R, et al. An ultrasensitive biosensor for dual-specific DNA based on deposition of polyaniline on a self-assembled multi-functional DNA hexahedral-nanostructure. *Biosens Bioelectron*, 2021, 179: 113066
- [64] Morel E, Beauvineau C. Selectivity of terpyridine platinum anticancer drugs for G-quadruplex DNA. *Molecules*, 2019, 24: 404-21
- [65] Meier-Menches SM, Neuditschko B, Zappe K, et al. An organometallic gold(I) Bis-N-heterocyclic carbene complex with multimodal activity in ovarian cancer cells. *Chemistry*, 2020, 26: 15528-37
- [66] Hager LA, Mokesch S, Kieler C, et al. Ruthenium-arene complexes bearing naphthyl-substituted 1,3-dioxindan-2-carboxamides ligands for G-quadruplex DNA recognition. *Dalton Trans*, 2019, 48: 12040-9
- [67] McMullen M, Karakasis K, Madariaga A, et al. Overcoming platinum and PARP-inhibitor resistance in ovarian cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1607
- [68] Perry PJ, Reszka AP, Wood AA, et al. Human telomerase inhibition by regioisomeric disubstituted amidoanthracene-9,10-diones. *J Med Chem*, 1998, 41: 4873-84
- [69] Harrison RJ, Gowan SM, Kelland LR, et al. Human telomerase inhibition by substituted acridine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9: 2463-8
- [70] Venkatesh V, Mishra NK, Romero-Canelon I, et al. Supramolecular photoactivatable anticancer hydrogels. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 5656-9
- [71] Brown RV, Wang T, Chappeta VR, et al. The consequences of overlapping G-quadruplexes and i-motifs in the platelet-derived growth factor receptor β core promoter nuclease hypersensitive element can explain the unexpected effects of mutations and provide opportunities for selective targeting of both structures by small molecules to downregulate gene expression. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 7456-75
- [72] Fleming AM, Burrows CJ. Interplay of guanine oxidation and G-quadruplex folding in gene promoters. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 1115-36
- [73] Dalloul Z, Chenuet P, Dalloul I, et al. G-quadruplex DNA targeting alters class-switch recombination in B cells and attenuates allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142: 1352-5
- [74] Waller ZA, Howell LA, Macdonald CJ, et al. Identification and characterisation of a G-quadruplex forming sequence in the promoter region of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2). *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447: 128-32
- [75] Huang PJ, Low PY, Wang I, et al. Soluble Siglec-14 glycan-recognition protein is generated by alternative splicing and suppresses myeloid inflammatory responses. *J Biol Chem*, 2018, 293: 19645-58