



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.012  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.012  
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(10):1251-1260.

· 文献综述 ·

## 组蛋白去乙酰化酶抑制剂及其衍生的多靶点抑制剂 在胃肠道肿瘤中的研究进展

李显<sup>1,2</sup>, 丁杰<sup>1,2</sup>, 夏宇<sup>3</sup>, 岑祥莹<sup>1</sup>, 吴明<sup>2</sup>, 张林<sup>1,2</sup>, 樊斐<sup>2</sup>, 曾家兴<sup>2</sup>, 糜睿<sup>4</sup>

(1. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563003; 贵州省人民医院 2. 胃肠外科 3. 口腔科, 贵州 贵阳 550002; 4. 贵州省织金县人民医院 普通外科, 贵州 毕节 552100)

### 摘要

胃癌的新发病例排在恶性肿瘤的第5位, 而结直肠癌是世界第三大常见的恶性肿瘤和第四大癌症死亡原因。组蛋白乙酰化的动态平衡由组蛋白乙酰转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)两个酶家族共同维持。HDAC能将赖氨酸上的乙酰基去除, 从而抑制基因转录, 但HDAC异常高表达可诱导正常细胞发生癌变, 并参与其发展、增殖、侵袭和转移。靶向抑制HDAC已被证实具有抗肿瘤的效应, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)能抑制HDAC的表达及活性, 并通过影响细胞活性氧水平、阻滞细胞周期、促进损伤DNA修复、抗血管新生、影响细胞信号通路、诱导自噬凋亡及增加细胞对化疗药物的敏感性发挥强效的抗癌作用, 在胃癌及结直肠癌中HDAC则表达增高, HDACi在胃肠道肿瘤的研究中也呈现出良好的成效, 由于I、II和IV类HDAC的催化核心发挥功能均依赖于 $Zn^{2+}$ , 故多数HDACi均含有 $Zn^{2+}$ 螯合基团, 异羟肟酸类抑制剂中的SAHA、TSA小剂量单独给药时已具有良好的抗肿瘤的成效, 但后期临床研究发现, SAHA由于活性低, 在治疗胃癌及结直肠癌的临床试验疗效并不佳, TSA的活性有所提高, 但对HDAC选择性仍低, 苯甲酰胺类HDACi在选择性上得以改善, 但也无法只针对特定亚型的HDAC, 后期的环肽类及新报道的HDACi在HDAC的选择性上逐渐增加, 但也仅限在动物及细胞实验阶段, 并且上述的HDACi除与 $Zn^{2+}$ 结合之外还能与其他金属酶结合, 从而缺乏绝对的特异性, 故大多数的HDACi在很小的剂量下就已引发了副作用, 由于肿瘤的发生、发展涉及多环节、多因素, 单一靶标常常不能有效杀灭癌细胞, 并易产生耐药性, 联合多靶标比单一靶标具有更强的抑癌效用, 甚至能减轻药物耐药性的产生, 但有时联合用药时会因药物间相互影响而带来不良反应, 为了避免药物间相互影响, 研究者基于药效基因拼接理念, 将HDACi活性基团与其他不同作用靶点药物的活性基团进行合理拼接设计合成新的具有多靶点抑制剂, 研究证实, 多靶点抑制剂既能避免药物间的相互作用, 还能提高药物作用, 现依次介绍HDACi及HDACi相关的多重抑制剂在胃肠道肿瘤的研究进展。

### 关键词

胃肠肿瘤; 组蛋白类; 组蛋白脱乙酰基酶类; 酶抑制剂; 综述文献

中图分类号: R735.2

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(81360366, 81302169); 贵州省社会发展攻关资助项目(黔科合SZ字[2014]3023号); 贵州省优秀青年科技人才培养对象基金资助项目(黔科合平台人才[2017]5602); 贵州省高层次创新型人才培养对象资助项目(GZSYQCC[2014]001); 贵州省科技计划基金资助项目(黔科合基础[2019]1198号; 黔科合基础[2020]1Z064); 贵州省高层次留学人才创新创业基金资助项目(留学人才择优资助合同(2018)04号); 贵州省社会发展攻关资助项目(黔科合LH字[2014]7012号)。

**收稿日期:** 2020-02-15; **修订日期:** 2020-09-21。

**作者简介:** 李显, 贵州省人民医院住院医师, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。

**通信作者:** 丁杰, Email: dingjieboy@126.com

## Research progress of histone deacetylase inhibitors and their deriving multitarget inhibitors in gastrointestinal cancer

LI Xian<sup>1,2</sup>, DING Jie<sup>1,2</sup>, XIA Yu<sup>3</sup>, CEN Xiangying<sup>1</sup>, WU Ming<sup>2</sup>, ZHANG Lin<sup>1,2</sup>, FAN Fei<sup>2</sup>, ZENG Jiaxing<sup>2</sup>, MI Rui<sup>4</sup>

(1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery 3. Department of Stomatology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China; 4. Department of General Surgery, Zhijin County People's Hospital, Bijie, Guizhou, 552100, China)

### Abstract

New cases of gastric cancer rank fifth in malignant tumors, while colorectal cancer is the third most common malignant tumor and the fourth most common cause of cancer death in the world. The dynamic balance of histone acetylation is jointly maintained by histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase, (HDAC) enzyme families. HDAC can remove acetyl groups from lysine, thus inhibiting gene transcription. However, abnormally high expression of HDAC can induce normal cells to turn cancerous and participate in its development, proliferation, invasion and metastasis. Targeted inhibition of HDAC has been proved to have anti-tumor effect. Histone deacetylase inhibitors (HDACi) can inhibit the expression and activity of HDAC. Moreover, HDAC plays a potent anti-tumor role by influencing the level of cell reactive oxygen species, blocking cell cycle, promoting repair of damaged DNA, resisting angiogenesis, influencing cell signal pathways, inducing autophagy apoptosis and increasing the sensitivity of cells to chemoradiotherapy drugs. HDAC expression is increased in gastric cancer and colorectal cancer, and HDACi also shows good results in the study of gastrointestinal tumors. Since the catalytic core functions of class I, II and IV HDAC all depend on  $Zn^{2+}$ , most HDACi contain  $Zn^{2+}$  chelating groups. SAHA and TSA in hydroxamic acid inhibitors have good anti-tumor effects when administered alone in small doses. However, later clinical studies found that SAHA has poor clinical efficacy in treating gastric cancer and colorectal cancer due to its low activity. The activity of TSA has been improved, but its selectivity to HDAC is still low, benzamide HDACi is improved in selectivity, but it cannot be only targeted at specific subtypes of HDAC. The selectivity of late cyclic peptides and newly reported HDACi is gradually increased, but it is only limited to animal and cell experimental stages, and the above-mentioned HDACi can combine with other metalloenzymes in addition to  $Zn^{2+}$ , thus lacking absolute specificity. Therefore, most HDACi has caused side effects at a very small dose. As the occurrence and development of tumors involve multiple steps and factors, a single target often cannot effectively kill cancer cells and is prone to drug resistance. Combination of multiple targets has stronger anti-cancer effect than a single target, and can even reduce the occurrence of drug resistance. However, sometimes adverse reactions caused by drug interaction may occur when drugs are used in combination. In order to avoid drug interaction, based on the concept of pharmacophore splicing, researchers designed and synthesized a new multitarget inhibitor by reasonably splicing HDACi active groups and active groups of other drugs with different action targets. Studies have proved that multi-target inhibitors not only avoid drug interactions, but also improve drug effects. This paper introduces in turn the research progress of HDACi and HDACi-related multi-inhibitors in gastrointestinal tumors.

### Key words

Gastrointestinal Neoplasms; Histones; Histone Deacetylases; Enzyme Inhibitors; Review

**CLC number:** R735.2

胃癌的新发病例排在恶性肿瘤的第5位<sup>[1]</sup>,《CA》新发布的癌症报告指出,结直肠癌是世界第三大常见的恶性肿瘤和第四大癌症死亡原因,且发病率及病死率均呈上升趋势<sup>[2]</sup>。组蛋白去乙酰

化酶(histone deacetylase, HDAC)能将赖氨酸上的乙酰基去除,从而抑制基因转录,但异常高表达则打乱了组蛋白乙酰化的动态平衡,从而降低了对细胞凋亡机制的调节能力,将正常细胞转

化为癌细胞,并通过影响肿瘤细胞增殖、控制细胞周期、诱导癌细胞对化疗剂产生抗性、调控血管和负责侵袭转移的蛋白质的生成,最终参与肿瘤的发生、发展、增殖、侵袭、转移<sup>[3-4]</sup>。在胃癌及结直肠癌组织中HDAC即异常高表达<sup>[5-6]</sup>,

靶向抑制HDAC已被证实具有抗肿瘤的效应,几种组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)已被批准用于肝癌及胰腺癌的临床试验测试<sup>[7-8]</sup>。在胃及结直肠肿瘤方面,HDACi也显示出单药抗肿瘤作用,但后期临床研究发现,多种HDACi在治疗直肠癌时效果并不佳并出现严重的副作用。这多半是源于其选择特异性差,因此,一些新的选择特异性好的HDACi还在陆续被报道中。

由于肿瘤的发生、发展涉及多中心、多因素,单一靶标常不能有效杀灭癌细胞,并易产生耐药性,受益于联合多靶标比单一靶标具有更强的抑癌效用,并为了有效避免药物之间的相互影响,科研工作者基于药效基团拼接理念,将HDACi活性基团与其他不同作用靶点药物的活性基团进行合理拼接设计合成新的具有多靶点抑制剂,研究证实多靶点抑制剂也显示出较强的抑癌作用。现依次介绍HDACi及HDACi相关的多重抑制剂在胃肠道肿瘤的研究进展。

## 1 HDAC

目前已知的HDAC共有18个亚型,根据作用位置及活化中心又将HDAC分为4类:I、II、III和IV类,其中I、II和IV类的催化核心区域相同,其功能均依赖于 $Zn^{2+}$ ,I类(HDAC1、2、3和8)分布在细胞核内,主要是抑制基因的转录;II类(HDAC4、5、6、7、9和10)主要分布在细胞质,但可穿梭到细胞核,可能在信息传递相关,而III类(SIRT1~7)均以 $NAD^+$ 为催化活性位点,需与ADP核糖基转移酶结合才能调节细胞的存活、衰老和代谢等过程<sup>[9]</sup>。研究证实,胃癌组织中HDAC1~3、6~8、10及SIRT1、3、5、6的表达较高,结直肠癌组织中HDAC1、2、6~8和SIRT1、3表达较高。

## 2 HDACi

HDACi抑制HDAC活性,在表观遗传学水平

通过增加肿瘤细胞对其他抗瘤药的敏感性、影响活性氧水平、阻滞细胞周期、促进损伤DNA、抗血管新生效应、影响细胞因子信号、诱导自噬及凋亡发挥抗瘤作用<sup>[10-12]</sup>。由于I、II和IV类HDAC的催化核心发挥功能均依赖于 $Zn^{2+}$ ,故多数HDACi均含有 $Zn^{2+}$ 螯合基团进而发挥抑制HDAC的活性。根据 $Zn^{2+}$ 螯合基团的类型,将HDACi分为以下几类:(1)异羟肟酸类;(2)苯甲酰胺类;(3)环肽类。此外还诞生了多个新的HDACi药物,显然,通过作用于 $Zn^{2+}$ 发挥作用的HDACi对III类HDAC是无效的。

### 2.1 异羟肟酸类 HDACi

异羟肟酸基团对于 $Zn^{2+}$ 依赖,几乎对所有I、II和IV类的HDAC均具有抑制效果,是研究较为透彻、应用较广泛的一类广谱HDACi。

**2.1.1 伏立诺他(vorinostat, SAHA, suberanilohydroxamic acid)** SAHA因可在疏水通道的底部直接与 $Zn^{2+}$ 螯合基团结合,不需要大量的蛋白质重排和内部配体的氢键断裂,故属于快速型HDACi,SAHA可通过抑制了HDAC1/3降低免疫逃逸及增强免疫杀伤以抑制肿瘤的生长,具体来说,HDAC1/3上调B7同系物1(B7 homolog 1, B7-H1)基因启动子组蛋白H3K9乙酰化水平,进而使其过表达,而B7-H1在干扰素 $\gamma$ 的驱动下参与癌细胞的免疫逃逸,SAHA抑制HDAC1/3进而抑制了B7-H1表达及损害干扰素 $\gamma$ 的驱动力,还提高CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润<sup>[11]</sup>。

不仅如此,SAHA还能诱导细胞周期停滞,进而抑制肿瘤的增殖和诱导凋亡,MG-132能诱导胃癌细胞活力下降,在联用SAHA后,其抑制MGC-803和MKN28细胞的糖酵解和线粒体氧化的能力及诱导细胞周期停滞和诱导凋亡更强,在进一步的胃癌异型种植模型中证实,SAHA发挥作用的实质是提高了ALT和AST水平以及降低血红蛋白、白细胞和中性粒细胞数量<sup>[13]</sup>。另外,SAHA可增加胃癌细胞对阿霉素细胞毒性作用的敏感性,还能影响细胞因子信号及诱导细胞自噬,其实质是SAHA与阿霉素联用使AMPK的Ser485磷酸化及其靶mTOR和下游核糖体蛋白S6磷酸化降低,并显著增加胱天蛋白酶3和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly-ADP ribose polymerase, PARP-1)的裂解<sup>[14]</sup>。

细胞实验证明SAHA对结直肠癌HCT116细胞表现出较强的抗增殖活性<sup>[15]</sup>。进一步研究发现SAHA可激活自噬和增强脱氧核糖核酸损伤介导的细胞死亡,其机制是,SAHA处理结直肠癌细

胞后, 自噬相关复合物中的紫外线辐射抗性相关基因 (UVRAG) 表达增加, 而UVRAG负责调节自噬的起始和修复脱氧核糖核酸的损伤<sup>[16]</sup>。SAHA联用碳酸酐酶抑制剂SLC-0111协同增加组蛋白H4和p53乙酰化水平, 表现出更强的抑制结直肠癌细胞的活力和集落形成能力<sup>[17]</sup>。地西他滨是特异性DNA甲基化转移酶抑制剂, 通过去甲基化作用, 激活抑癌基因及增强肿瘤细胞对杀伤性T淋巴细胞的敏感性来发挥抗肿瘤作用<sup>[18]</sup>。地西他滨联合SAHA通过上调促凋亡蛋白Bax、p53和细胞色素c的蛋白表达水平, 下调抗凋亡Bcl-2蛋白的表达, 并增加前蛋白酶8和9的分裂显著诱导结肠癌CaCo-2细胞凋亡和细胞周期停滞<sup>[19]</sup>。

**2.1.2 曲古菌素 A (trichostatin A, TSA)** TSA是从放线菌中分离的异羟肟酸盐, 与SAHA结构相似, 能有效地抑制HDAC, 其 $IC_{50} < 10$  nmol/L, TSA诱导细胞凋亡及自噬的机制, 一方面是因TSA也能增加胃腺癌细胞对阿霉素细胞毒性作用的敏感性<sup>[14]</sup>, 另一方面与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 相关, TRAIL能诱导肿瘤细胞的凋亡, 但一些癌细胞对TRAIL产生了抵抗, 而TSA则通过诱导自噬, 以胱天蛋白酶依赖的方式增强TRAIL的敏感性、上调TRAIL受体和下调抗凋亡蛋白 (XIAP、Mcl-1和Bcl-2) 的表达促使胃癌细胞凋亡<sup>[11]</sup>。张波等<sup>[20]</sup>应用MTT法检测细胞增殖, 流式细胞仪检测细胞周期, 他们最终发现TSA呈浓度依赖性影响结肠癌Lovo细胞的生长, 当TSA浓度达20 ng/mL时即可导致细胞G<sub>1</sub>期阻滞, 但没有诱导明显的细胞凋亡, 而且细胞增殖抑制率也不明显, 当浓度 $\geq 100$  ng/mL时才有明显的诱导细胞凋亡, 而浓度超过500 ng/mL时才能具有明显增殖抑制, 并且抑制率由第2天的57.21%上升至第5天的82.76%。这为后期研究TSA具体的作用机制提供了可靠的科学基础。

TSA在影响肿瘤的转移复发和耐药性也颇有成效。结直肠癌中丁酸氧化的减少, 丁酸盐的增多降低了调节短链脂肪酸氧化的短链酰基CoA脱氢酶的表达, 进而降低了癌细胞自身的氧化, 而TSA能增加丁酸盐降解, 诱导细胞的氧化使细胞生长停滞及发生凋亡, 但其增加丁酸盐降解的机制尚不明确, 可能与丁酸盐降解酶的转录基因启动子的乙酰化有关<sup>[21]</sup>。核苷类抗癌药物的被摄取量决定其抗癌的疗效, 而核苷转运蛋白2 (CNT2)能介导核

苷类药物的摄取, 但由于结直肠癌细胞中HDAC7的显著上调, 导致组蛋白在CNT2启动子区发生去乙酰化, 进而CNT2的表达降低并浓缩了染色质结构, 通过对HCT15和HT29细胞的研究发现中, TSA能逆转上述现象使细胞摄取核苷类药物的量增加<sup>[22]</sup>。结直肠癌转移复发和耐药性是发病率和病死率的主要原因, 结肠癌起始细胞 (colon cancer initiating cells, CCIC) 被认为对转移复发和耐药都有贡献。Sikandar等<sup>[23]</sup>发现TSA损害CCIC克隆形成能力, 导致细胞周期停滞和细胞死亡。

**2.1.3 贝利司他 (PXD101, belinostat) 及帕比司他 (LBH589, panobinostat)** SAHA和TSA虽表现出良好的抑瘤效应, 但后期研究发现, SAHA及TSA在治疗直肠癌时活性低, 而Belinostat及LBH589的活性有所增高<sup>[24]</sup>。肿瘤对化疗的效应逐渐减弱的原因是产生了化疗耐药性, 耐药性的产生与多药耐药蛋白1基因的表达及人孕烷X受体 (human pregnane X receptor, hPXR) 的激活诱导有关, 研究发现Belinostat除可直接通过诱导自噬及细胞周期停滞使结肠腺癌LS174T细胞凋亡外, 还可通过抑制hPXR基因及多药耐药蛋白1基因的表达及活性进而有效减轻化疗耐药性产生<sup>[25]</sup>。伊立替康及其活性代谢物SN-38可与拓扑异构酶I-DNA复合物结合, 从而诱导可逆性单链断裂并阻止断裂单链的再连接, 从而达到抑瘤作用。但伊立替康对正常细胞也有明显的细胞毒作用, 在结肠癌的研究中发现, 伊立替康与Belinostat的联用则能协同产生更加显著地结肠癌HCT116和HT29细胞瘤体的生长抑制, 由于作用增加, 这潜在提示由此可以减少伊立替康用量以减轻其副作用<sup>[26]</sup>。

WNT/ $\beta$ -连环蛋白途径的突变存在于大多数结直肠癌中, LBH589抑制结肠癌细胞增殖的实质是通过抑制HDAC进而诱导具有这种突变的细胞发生凋亡, 可见HDAC与WNT/ $\beta$ -连环蛋白途径存在密切的联系<sup>[27]</sup>, 116-LM细胞是结直肠癌HCT116细胞系产生的侵袭能力更高的转移性细胞, 116-LM细胞中YAP (Yes-associated protein) 表达水平上调, 而YAP与EMT基因表达正相关, EMT又能介导肿瘤的侵袭和迁移, LBH589通过抑制YAP及其基因表达, 进而影响EMT阻碍116-LM细胞的迁移和侵袭, 但LBH589抑制YAP基因是否为直接使其的表达基因启动子发生乙酰化, 还是间接影响YAP的基因表达, 这有待于进一步研究<sup>[28]</sup>。

## 2.2 苯甲酰胺类 HDACi

由于癌组织细胞中可能只是HDAC的一个或多个亚型表达增高,而异羟肟酸类HDACi的选择性较低,能同时抑制I、II和IV类的HDAC,显然此类HDACi的不良反应较多,并且会打破新的乙酰化平衡从而产生耐药性,苯甲酰胺类是一类含有N-(2-氨基苯基)苯甲酰胺药效基团的新型HDACi,在选择性上得以提高,但其活性基团发挥作用的靶点也是Zn<sup>2+</sup>。

**2.2.1 mocetinostat (MGCD0103) 及 LMK-235 (CS-1820)** MGCD0103对HDAC1的作用最强,IC<sub>50</sub>值为0.15 μmol/L,HDAC2、3和11次之,而对HDAC4、5、6、7和8没有作用。MGCD0103不仅也能抑制CCIC的活性并损害其克隆形成能力,其还显著抑制非CCIC结直肠癌细胞异种移植物的形成,这暗示着MGCD0103的特异性增高的同时,其抑瘤作用也增强<sup>[23]</sup>。

LMK-235则选择性抑制HDAC4和HDAC5。CDX2与肿瘤转移以及BRAF、错配修复缺陷和CpG岛甲基化表型负相关。Graule等<sup>[29]</sup>通过染色质免疫沉淀发现结直肠癌SW620、COLO205细胞CDX2基因启动子区的HDAC5高表达,进而大约20%的结直肠癌病例中CDX2低表达,而联用LMK-235和地西他滨能有效诱导CDX2的表达,这再次证实着地西他滨与HDACi联合应用的良好前景。

**2.2.2 MPT0G157 及恩替诺特 (entinostat, MS-275)** Huang Yen-Chia报道的N-羟基-3-[4-[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨磺酰基]-苯基]-丙烯酰胺(MPT0G157)对HDAC1、2、3和6有强烈的抑制作用,MPT0G157在亚微摩尔浓度下就能显著抑制HCT116细胞的生长,并且MPT0G157诱导的细胞凋亡的活性比PXD101和SAHA更有效。在动物体内模型中,进一步对机制研究发现,MPT0G157可增加热休克蛋白90的乙酰化,促进缺氧诱导因子1α降解,随后下调血管内皮生长因子的表达,进而显著抑制HCT116异种移植瘤体积并降低血管生成<sup>[30]</sup>。

entinostat是一种HDAC1、2和3的抑制剂,Alvarez等<sup>[31]</sup>经过对212例胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs)患者的分析研究,证实entinostat是42%转移性GEP-NET患者的主要有效抑制剂,并能抑制体内肿瘤生长。

另外,TRAIL介导的结肠癌WiDr细胞凋亡在

应用entinostat干预后明显增强<sup>[32]</sup>。不仅如此,其也能协同增强免疫治疗显著地控制结肠癌细胞的生长和浸润,其实质是通过增强免疫细胞能力及活化免疫细胞受体来实现的,具体讲是entinostat一方面通过上调NKG2D(natural killer group 2 member D)及其配体的表达进而增强免疫细胞对有NKG2D配体表达的肿瘤细胞的杀伤,而NKG2D是NK细胞的活化受体之一,可激活NK细胞和杀伤性T细胞<sup>[33]</sup>。另一方面,entinostat通过增强颗粒酶B活化CD8+T细胞的浸润及对肿瘤相关抗原的反应能力、抑制免疫球蛋白V结构域抑制因子的表达实现的,因为,颗粒酶B处于低水平时,IL-15超原细胞因子N-803加疫苗诱导外周CD8+T细胞活化和产生细胞因子的能力减弱<sup>[2]</sup>。

**2.2.3 西达本胺 (chidamide)** chidamide是我国自主研发的选择性的HDAC1、2、3和10抑制剂,已被批准用于治疗晚期外周T细胞淋巴瘤和乳腺癌的III期临床试验。振奋人心的是,chidamide对HCT116表现出良好的抗增殖效应,且对人正常细胞基本无细胞毒性,这暗示着此药物的副反应大大降低<sup>[34]</sup>。在LoVo细胞异种移植物的裸鼠中,chidamide提高了组蛋白H3的乙酰化水平,增加半胱天冬酶-3和多腺苷二磷酸核糖聚合酶的裂解及细胞中p53、磷酸化p53、p21和γH2AX水平,下调细胞周期蛋白依赖激酶4、磷酸化AKT、mTOR、Raf和丝裂原活化蛋白激酶的表达,从而在细胞周期的G1期阻滞结肠癌细胞并促进凋亡,不仅如此,在与5-氟尿嘧啶联用后,其上述作用明显增强<sup>[35]</sup>。

## 2.3 环肽类 HDACi

苯甲酰胺类HDACi在选择性上已明显提高,但有时仍不能只作用于某种特定类别的HDAC,而被批准用于治疗T细胞淋巴瘤的FK228只作用于I类HDAC,并且只对HDAC1和2有效,此药物需经谷胱甘肽还原后与才能与Zn<sup>2+</sup>相互作用。脱氧核糖核酸甲基转移酶抑制剂5-Aza-CdR和罗米地辛(romidepsin, FK228)在处理两种胃癌细胞(SNU-638和SNU-719)48h后其抑制细胞的活力大于两者之和,这提示联合用药可表现出协同效应<sup>[36]</sup>。蛋白酶体抑制剂能在胃癌细胞中起到抗癌作用,而FK228和蛋白酶体抑制剂联用诱导胃癌MKN45细胞的凋亡能力明显增强,进一步研究证实两者是通过活性氧介导的信号通路协同诱导细胞凋亡,不仅如此,两者同样能诱导结肠癌

DLD-1 细胞的凋亡<sup>[37]</sup>。

### 3 其他类 I、II 和 IV 类 HDACi

上述3类HDACi已经在抑瘤上呈现出良好的作用，并且选择性也进一步增强，但有时肿瘤细胞只有某一亚型的HDAC增高，那么就迫切需要选择性更高的抑制剂出现，Dong等<sup>[12]</sup>合成的化合物TC24，就高效特异选择性地抑制HDAC6，在胃癌的研究中发现TC24能抑制HDAC6进而降低Bcl-2、cdc2和细胞周期蛋白B1诱导细胞周期停滞，使Bax和PARP分解增多诱导细胞凋亡，降低缺氧诱导因子1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子抑制肿瘤血管生成，最终强烈抑制胃癌细胞的增殖，并且对胃正常GES-1细胞没有明显的毒素作用。

RGFP966能特异性抑制HDAC3，PCI34051特异性抑制HDAC8，RGFP966和PCI34051在干预DLD-1细胞均可增加TRAIL受体的表达，这暗示着RGFP966和PCI34051可诱导结肠癌细胞凋亡，重组人可溶性肿瘤坏死因子相关诱导配体蛋白（recombinant human TNF-related apoptosis-inducing ligand, rhTRAIL）是基于TRAIL开发的蛋白类似物，rhTRAIL 4C7是其中的一种，此药表现出强烈的诱导细胞凋亡的能力，而RGFP966与rhTRAIL 4C7及脱氢表雄酮的组合在诱导结肠癌细胞凋亡的能力上更加显著，其可能是RGFP966可增加肿瘤细胞对rhTRAIL 4C7的敏感性<sup>[32]</sup>。

Biswas等<sup>[38]</sup>合成了槲皮素和3-羟基黄酮的类似物，其中，QMJ-2和QMJ-5对HCT116细胞的HDAC8显著抑制，并通过诱导半胱天蛋白酶-3/7裂解促进细胞凋亡，其48h时HCT116细胞生长抑制率达45%以上。

苯甲酸及其衍生物是一类具有已知药理特性的简单酚酸，三羟基苯甲酸衍生物已被证实通过抑制血管生成及诱导凋亡来延缓癌细胞生长。Anantharaju等<sup>[39]</sup>通过分子对接研究筛选了具有羟基和甲氧基（-OCH<sub>3</sub>）基团的苯甲酸和苯甲酸衍生物，其中的二羟基苯甲酸（dihydroxy benzoic acid, DHBA）对HDAC表现出很强的亲和力，48 h时，DHBA呈浓度依赖性分别降低了HCT-116和HCT-15细胞中70%和68%的HDAC活性，并通过诱导活性氧和由半胱天冬酶-3介导的细胞凋亡，并使细胞周期阻滞在G<sub>2</sub>/M期，导致50%至60%的生长抑制，但其是如何影响HDAC尚不明确。

## 4 III类 HDACi

SIRT1通过去乙酰化抑制p53功能，促进肿瘤生长， $\beta$ -萘酚（如sirtinol、cambinol）通过干预NAD<sup>+</sup>有效地抑制第三类HDAC，进而显著抑制包括胃癌及结肠直肠癌在内的多种癌细胞的生长；Ghosh等<sup>[40]</sup>报道了一种基于喹啉的SIRT1抑制剂4bb，通过对SIRT1定量及活力的研究，结果证实4bb表现出比sirtinol更有效的选择性及抑瘤作用，并且不影响正常细胞的生存能力，其抑瘤作用是通过阻止p53去乙酰化、增加Bax表达和诱导半胱天冬酶3裂解诱导癌细胞凋亡。

## 5 多重 HDACi

### 5.1 HDAC/VEGFR 双重抑制剂

HDAC和VEGF（血管内皮生长因子）通路之间的存在密切的相互关系，Zang等<sup>[41]</sup>基于酪氨酸激酶抑制剂活性基团合成开发了含有2-氨基苯胺作为锌结合基序的杂合13a，表现出与MS-275和SAHA相当的HDAC选择性，进一步研究证实了杂合13a对HDAC和VEGF受体的细胞达到双重抑制，在人结肠直肠癌（HT-29）异种移植模型中表现出相当大的抗肿瘤效果，口服杂合13a 50 mg/（kg·d）在25 d后显示出40%的肿瘤生长抑制。

### 5.2 HDAC/EGFR 双重抑制剂

Dong等<sup>[42]</sup>设计并合成了HDAC和EGFR（表皮生长因子受体）双重抑制剂。其中，4种化合物5D、5E、9D和9E虽然表现出对EGFR中等至低的抑制效力，但比SAHA呈现出更强的HDAC抑制作用，且9E对结肠癌HeLa、HT-29细胞的抗增殖活性甚至比SAHA更强。

### 5.3 HDAC/EGFR/HER-2 抑制剂

Cai等<sup>[43]</sup>将异羟肟酸类HDACi功能基团结合到EGFR和HER-2（人表皮生长因子受体）抑制剂的药效团中，合成了一系列具有强效、多抑制靶标的新化合物，鉴定出的7-[4-(3-乙炔基苯氨基)-7-甲氧基喹啉-6-基氧基]-N-羟基庚酰胺8（CUDC-101）对HDAC、EGFR和HER-2具有显著的抑制活性，而且对比SAHA/erlotinib/lapatinib以及vorinostat/erlotinib和vorinostat/lapatinib的组合显示更有效抗结肠癌细胞系增殖活性，在各种癌症异种移植模型中同样呈现出强烈的抑制肿瘤细胞生长，甚至促进肿瘤消退。

#### 5.4 HDAC/c-Met 双重抑制剂

Lu等<sup>[44]</sup>以选择性c-Met(羧甲基纤维素酶)作为杂交体的核心与SAHA的Zn<sup>2+</sup>螯合基团合成的双重杂交化合物中,化合物14b能同时抑制了c-Met介导的磷酸化和HDAC1的去乙酰化作用,在结肠癌细胞HCT-116细胞中呈现更高的增殖抑制。

#### 5.5 HDAC/LSD1 双重抑制剂

因为HDAC和LSD1(组蛋白赖氨酸特异性去甲基酶1)常形成复合体后发挥转录抑制作用,Duan等<sup>[45]</sup>报道了新的LSD1抑制剂tranilcyproline和TSA的组合产生的杂合物显示出强烈的双重抗性,并强有效减少胃MGC-803和结肠直肠SW-620的增殖,在MGC-803细胞中,此杂合物增加H3乙酰化和H3赖氨酸4/9甲基化,降低线粒体膜电位损伤氧化功能,并诱导凋亡。

#### 5.6 HDAC/微管蛋白聚合双重抑制剂

在微管蛋白聚合抑制剂SCB01A/BPR0L075的N1位置引入不同异羟肟酸HDACi的活性基团,产生了一系列新的双靶向剂能够有效抑制HDAC和微管蛋白聚合,并且化合物12还显示出对HDAC6的选择性及对结肠癌HCT116细胞增殖抑制活性<sup>[46]</sup>。Lamaa等<sup>[47]</sup>将微管蛋白聚合抑制剂A-4和Belinostat的药效成分结合在一起,获得了另一种双靶向抑制剂。其中,化合物24a有效地抑制微管蛋白聚合,显示选择性HDAC8抑制,并能对结肠癌HT-29细胞产生细胞毒性作用。

#### 5.7 HDAC/IDO1 双重抑制剂

喋胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO1)抑制剂与多种HDACi联合使用比单独使用更有效。Fang等<sup>[48]</sup>将IDO1抑制剂epacadostat的铁结合基团与HDACi的锌结合基团融合而开发了IDO1/HDAC的双重抑制剂,此化合物不仅对IDO1和HDAC均表现出有效的抑制作用,还能在G2/M期阻滞结肠癌CT-26、HCT-116和HT-29细胞周期并诱导凋亡。

#### 5.8 HDAC/PKIs 双重抑制剂

蛋白激酶抑制剂(protein kinase inhibitors, PKIs)是研究较深入的药物靶标,HDACi被证明与蛋白激酶抑制剂协同更强的阻止癌细胞增殖并诱导其凋亡作用,同时还提高癌细胞对抗激酶药物的敏感性,基于vorinostat和PKIs成功合成的多个新的化合物对HDAC和蛋白激酶具有显著的选择性及强抑制作用,不但如此,这些化合物多个胃

癌、结肠癌细胞系具有强大的诱导凋亡作用<sup>[49]</sup>。

#### 5.9 HDAC/NAMPT 双重抑制剂

Dong等<sup>[50]</sup>根据烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT)抑制剂的噻唑烷酰胺和HDACi合成了新衍生物,对两个目标都有抑制作用,其中合成的化合物27a呈剂量依赖性地降低NAD<sup>+</sup>水平,增加H3和H4乙酰化,在HCT116细胞的G<sub>2</sub>期诱导凋亡、自噬,进而显示出相当高的HCT116细胞增殖抑制。

## 6 结 语

研究证实,大多数的HDACi在小剂量单独给药时已具有良好的抗胃肠道肿瘤增殖、侵袭、转移的成效,其中,SAHA、TSA及entinostat已进入临床实验,但后期研究发现SAHA由于活性低,在治疗胃癌及结直肠癌的临床试验疗效并不佳,TSA及entinostat的疗效相对有所改善,但对它们进行了体内外的安全性和有效性测试,由于大多数的HDACi除与Zn<sup>2+</sup>结合之外还能与其他金属酶结合,从而缺乏绝对的特异性,发现它们在很小的剂量下就已引发了副作用,如血小板减少、疲劳、腹泻和恶心,无法继续测试更高的剂量,而且,在癌组织细胞中可能只有一种或多种亚型的HDAC表达增高,长期应用广谱抑制剂会造成新的平衡紊乱,故易产生耐药,因此,迫切需要选择特异性及活性更高HDACi产生,庆幸的,之后诞生的新的HDACi药物,在特异性及活性上得到提高,甚至有些药物对正常的胃肠道细胞显示无细胞毒性作用,但他们也仍处于动物及细胞实验研究阶段。

多靶点抑制剂既避免了药物间的相互作用,又提高了药物疗效,甚至有时还能使原无选择性的异羟肟酸类HDACi的活性基团对某种特定的HDAC具有选择性,比如微管蛋白聚合和Belinostat的双重抑制剂拥有对HDAC8的选择性,这可能才是充分挖掘和利用HDACi潜力的开始,不管怎样,组蛋白赖氨酸乙酰化涉及正常细胞的生理转化,长期的临床效果仍有待继续研究,但可以预想的是,如果将特异性及活性高的不同靶点抑制剂的活性基团进行拼接产生的多靶点抑制剂在未来临床应用的前景将是光芒的,必将造福于人类健康。

## 参考文献

- [1] Deng R, Zhang P, Liu W, et al. HDAC is indispensable for IFN- $\gamma$ -induced B7-H1 expression in gastric cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1):153. doi: 10.1186/s13148-018-0589-6.
- [2] Hicks KC, Knudson KM, Lee KL, et al. Cooperative Immune-Mediated Mechanisms of the HDAC Inhibitor Entinostat, an IL15 Superagonist, and a Cancer Vaccine Effectively Synergize as a Novel Cancer Therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(3):704-716. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0727.
- [3] Gezer U, Yörüker EE, Keskin M, et al. Histone Methylation Marks on Circulating Nucleosomes as Novel Blood-Based Biomarker in Colorectal Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12):29654-29662. doi: 10.3390/ijms161226180.
- [4] Trisciuglio D, Di Martile M, Del Bufalo D. Emerging Role of Histone Acetyltransferase in Stem Cells and Cancer [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018:8908751. doi: 10.1155/2018/8908751.
- [5] Roh CK, Son SY, Lee SY, et al. Clinical pathway for enhanced recovery after surgery for gastric cancer: A prospective single-center phase II clinical trial for safety and efficacy[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 21(4):662-669. doi: 10.1002/jso.25837.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590.
- [7] Zang J, Shi B, Liang X, et al. Development of N-hydroxycinnamide-based HDAC inhibitors with improved HDAC inhibitory activity and in vitro antitumor activity[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(9):2666-2675. doi: 10.1016/j.bmc.2016.12.001.
- [8] Tinari N, De Tursi M, Grassadonia A, et al. An epigenetic approach to pancreatic cancer treatment: the prospective role of histone deacetylase inhibitors[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(4):439-452. doi: 10.2174/156800912800190884.
- [9] Harada T, Hideshima T, Anderson KC. Histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma: from bench to bedside.[J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(3):300-309. doi: 10.1007/s12185-016-2008-0.
- [10] Peng X, Liao G, Sun P, et al. An Overview of HDAC Inhibitors and their Synthetic Routes[J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(12):1005-1040. doi: 10.2174/1568026619666190227221507.
- [11] Li L, Fan B, Zhang LH, et al. Trichostatin A potentiates TRAIL-induced antitumor effects via inhibition of ERK/FOXO1 pathway in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8):10269-10278. doi: 10.1007/s13277-016-4816-5.
- [12] Dong J, Zheng N, Wang X, et al. A novel HDAC6 inhibitor exerts an anti-cancer effect by triggering cell cycle arrest and apoptosis in gastric cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 828:67-79. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.03.026.
- [13] Lu H, Yang XF, Tian XQ, et al. The in vitro and vivo anti-tumor effects and molecular mechanisms of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) and MG132 on the aggressive phenotypes of gastric cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):56508-56525. doi: 10.18632/oncotarget.10643.
- [14] Seah KS, Loh JY, Nguyen TTT, et al. SAHA and cisplatin sensitize gastric cancer cells to doxorubicin by induction of DNA damage, apoptosis and perturbation of AMPK-mTOR signalling[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2):283-291. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.06.029.
- [15] Liu S, Hu Z, Zhang Q, et al. Co-Prodrugs of 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin and Vorinostat with in Vitro Hydrolysis and Anticancer Effects[J]. *ACS Omega*, 2019, 5(1):350-357. doi: 10.1021/acsomega.9b02786.
- [16] Jo YK, Park NY, Shin JH, et al. Up-regulation of UVRAG by HDAC1 Inhibition Attenuates 5FU-induced Cell Death in HCT116 Colorectal Cancer Cells[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1):271-277. doi: 10.21873/anticancer.12218.
- [17] Ruzzolini J, Laurenzana A, Andreucci E, et al. A potentiated cooperation of carbonic anhydrase IX and histone deacetylase inhibitors against cancer[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2020, 35(1):391-397. doi: 10.1080/14756366.2019.1706090.
- [18] 马玉洁, 孙永琨, 陈冬娜, 等. 伊立替康联合卡培他滨或替吉奥二线治疗晚期结直肠癌效果观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2019, 31(6):405-408. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.06.010.
- Ma YJ, Sun YK, Chen DN, et al. Efficacy observation of irinotecan combined with capecitabine or tegafur-gimeracil-oteracil potassium in the second-line treatment of advanced colorectal cancer[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2019, 31(6):405-408. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.06.010.
- [19] Abou Najem S, Khawaja G, Hodroj MH, et al. Synergistic Effect of Epigenetic Inhibitors Decitabine and Suberoylanilide Hydroxamic Acid on Colorectal Cancer In vitro [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2019, 12(4):281-300. doi: 10.2174/1874467212666190313154531.
- [20] 张波, 刘科, 陈道达. 曲古菌素A对结肠癌Lovo细胞增殖抑制的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(6):574-576. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2007.06.017.
- Zhang B, Liu K, Chen DD, et al. Effects of trichostatin A on the growth of colon cancer cells [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2007, 16(6):574-576. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2007.06.017.
- [21] Han A, Bennett N, Ahmed B, et al. Butyrate decreases its own oxidation in colorectal cancer cells through inhibition of histone deacetylases[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(43):27280-27292. doi: 10.18632/oncotarget.25546.
- [22] Ye C, Han K, Lei J, et al. Inhibition of histone deacetylase 7 reverses concentrative nucleoside transporter 2 repression in colorectal cancer by up-regulating histone acetylation state[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(22):4209-4217. doi: 10.1111/bph.14467.
- [23] Sikandar S, Dizon D, Shen X, et al. The class I HDAC inhibitor

- MGCD0103 induces cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer initiating cells by upregulating Dickkopf-1 and non-canonical Wnt signaling[J]. *Oncotarget*, 2010, 1(7):596–605. doi: 10.18632/oncotarget.101001.
- [24] Singh A, Patel P, Jageshwar, et al. The Safety, Efficacy and Therapeutic Potential of Histone Deacetylase Inhibitors with Special Reference to Panobinostat in Gastrointestinal Tumors: A Review of Preclinical and Clinical Studies[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18(8):720–736. doi: 10.2174/1568009617666170630124643.
- [25] Abbott KL, Chaudhury CS, Chandran A, et al. Belinostat, at Its Clinically Relevant Concentrations, Inhibits Rifampicin-Induced CYP3A4 and MDR1 Gene Expression[J]. *Mol Pharmacol*, 2019, 95(3):324–334. doi: 10.1124/mol.118.114587.
- [26] Na YS, Jung KA, Kim SM, et al. The histone deacetylase inhibitor PXD101 increases the efficacy of irinotecan in in vitro and in vivo colon cancer models[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(2):389–398. doi: 10.1007/s00280-010-1495-6.
- [27] Bordonaro M, Drago E, Atamna W, et al. Comprehensive suppression of all apoptosis-induced proliferation pathways as a proposed approach to colorectal cancer prevention and therapy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e115068. doi: 10.1371/journal.pone.0115068.
- [28] Ling HH, Kuo CC, Lin BX, et al. Elevation of YAP promotes the epithelial-mesenchymal transition and tumor aggressiveness in colorectal cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350(1):218–225. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.11.024.
- [29] Graule J, Uth K, Fischer E, et al. CDX2 in colorectal cancer is an independent prognostic factor and regulated by promoter methylation and histone deacetylation in tumors of the serrated pathway[J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1):120. doi: 10.1186/s13148-018-0548-2.
- [30] Huang YC, Huang FI, Mehndiratta S, et al. Anticancer activity of MPT0G157, a derivative of indolylbenzenesulfonamide, inhibits tumor growth and angiogenesis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(21):18590–18601. doi: 10.18632/oncotarget.4068.
- [31] Alvarez MJ, Subramaniam PS, Tang LH, et al. A precision oncology approach to the pharmacological targeting of mechanistic dependencies in neuroendocrine tumors[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(7):979–989. doi: 10.1038/s41588-018-0138-4.
- [32] Zhang BJ, Liu B, Chen D, et al. Histone Deacetylase Inhibitors Sensitize TRAIL-Induced Apoptosis in Colon Cancer Cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5). pii: E645. doi: 10.3390/cancers11050645.
- [33] Zhu SG, Denman CJ, Cobanoglu ZS, et al. The narrow-spectrum HDAC inhibitor entinostat enhances NKG2D expression without NK cell toxicity, leading to enhanced recognition of cancer cells[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(3):779–792. doi: 10.1007/s11095-013-1231-0.
- [34] Zhang Q, Lu B, Li J. Design, synthesis and biological evaluation of 4-piperazinyl-containing Chidamide derivatives as HDACs inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(14):3162–3166. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.05.026.
- [35] Liu L, Qiu S, Liu Y, et al. Chidamide and 5-fluorouracil show a synergistic antitumor effect on human colon cancer xenografts in nude mice[J]. *Neoplasma*, 2016, 63(2):193–200. doi: 10.4149/203\_150422N214.
- [36] Park JK, Seo JS, Lee SK, et al. Combinatorial Antitumor Activity of Oxaliplatin with Epigenetic Modifying Agents, 5-Aza-CdR and FK228, in Human Gastric Cancer Cells[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018, 26(6):591–598. doi: 10.4062/biomolther.2018.061.
- [37] Zhang Y, Adachi M, Zhao X, et al. Histone deacetylase inhibitors FK228, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl-methoxycarbonyl) amino- methyl]benzamide and m-carboxycinnamic acid bis-hydroxamide augment radiation-induced cell death in gastrointestinal adenocarcinoma cells[J]. *Int J Cancer*, 2004, 110(2):301–308. doi: 10.1002/ijc.20117.
- [38] Biswas S, Reddy ND, Jayashree BS, et al. Evaluation of Novel 3-Hydroxyflavone Analogues as HDAC Inhibitors against Colorectal Cancer[J]. *Adv Pharmacol Sci*, 2018, 2018:4751806. doi:10.1155/2018/4751806.
- [39] Anantharaju PG, Reddy BD, Padukudru MA, et al. Naturally occurring benzoic acid derivatives retard cancer cell growth by inhibiting histone deacetylases (HDAC)[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(7):492–504. doi: 10.1080/15384047.2017.1324374.
- [40] Ghosh A, Sengupta A, Seerapu GPK, et al. A novel SIRT1 inhibitor, 4bb induces apoptosis in HCT116 human colon carcinoma cells partially by activating p53[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488(3):562–569. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.05.089.
- [41] Zang J, Liang X, Huang Y, et al. Discovery of Novel Pazopanib-Based HDAC and VEGFR Dual Inhibitors Targeting Cancer Epigenetics and Angiogenesis Simultaneously[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(12):5304–5322. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00384.
- [42] Dong H, Yin H, Zhao C, et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Osimertinib-Based HDAC and EGFR Dual Inhibitors[J]. *Molecules*, 2019, 24(13). pii: E2407. doi: 10.3390/molecules24132407.
- [43] Cai X, Zhai HX, Wang J, et al. Discovery of 7-(4-(3-ethynylphenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)-N-hydroxyheptanamide (CUDc-101) as a potent multi-acting HDAC, EGFR, and HER2 inhibitor for the treatment of cancer[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(5):2000–2009. doi: 10.1021/jm901453q.
- [44] Xing W, Ai J, Jin S, et al. Enhancing the cellular anti-proliferation activity of pyridazinones as c-met inhibitors using docking analysis[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 95:302–312. doi:10.1016/

- j.ejmech.2015.03.041.
- [45] Duan YC, Ma YC, Qin WP, et al. Design and synthesis of tranlycypromine derivatives as novel LSD1/HDACs dual inhibitors for cancer treatment[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 140:392–402. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.038.
- [46] Lee HY, Lee JF, Kumar S, et al. 3-Aroylindoles display antitumor activity in vitro and in vivo: Effects of N1-substituents on biological activity[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 125:1268–1278. doi:10.1016/j.ejmech.2016.11.033.
- [47] Lamaa D, Lin HP, Zig L, et al. Design and Synthesis of Tubulin and Histone Deacetylase Inhibitor Based on iso-Combretastatin A-4[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(15):6574–6591. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00050.
- [48] Fang K, Dong G, Li Y, et al. Discovery of Novel Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) and Histone Deacetylase (HDAC) Dual Inhibitors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(4):312–317. doi: 10.1021/acsmchemlett.7b00487.
- [49] Ling Y, Liu J, Qian J, et al. Recent Advances in Multi-target Drugs Targeting Protein Kinases and Histone Deacetylases in Cancer Therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2020, doi: 10.2174/0929867327666200102115720. [Epub ahead of print]
- [50] Dong G, Chen W, Wang X, et al. Small Molecule Inhibitors Simultaneously Targeting Cancer Metabolism and Epigenetics: Discovery of Novel Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (NAMPT) and Histone Deacetylase (HDAC) Dual Inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(19):7965–7983. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00467.

(本文编辑 宋涛)

**本文引用格式:** 李显, 丁杰, 夏宇, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂及其衍生的多靶点抑制剂在胃肠道肿瘤中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(10):1251–1260. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.012

**Cite this article as:** Li X, Ding J, Xia Y, et al. Research progress of histone deacetylase inhibitors and their deriving multitarget inhibitors in gastrointestinal cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(10):1251–1260. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.012

## 欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊 (ISSN1005-6947/CN43-1213/R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态、病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 日本科学技术振兴集团 (中国) 数据库 (JSTChina), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据-数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 特别是 2017 年 10 月获“第 4 届中国精品科技期刊”, 其标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4 幅面), 每期 120 页, 每月 25 日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价 30.0 元 / 册, 全年 360 元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话 (传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zp wz.net>

Email: [pw84327400@vip.126.com](mailto:pw84327400@vip.126.com)

中国普通外科杂志编辑部