

作用于多靶点的组蛋白去乙酰化酶抑制剂结构设计的研究进展

黄亚天, 陆涛* (中国药科大学有机化学教研室, 南京 210009)

摘要: 目的 肿瘤产生机制的复杂性, 要求对多种促肿瘤发生发展机制同时抑制, 才能有效阻止肿瘤生长。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)作为一种新型抗肿瘤药物, 能诱导肿瘤细胞凋亡, 阻止癌细胞增长。利用结构的多样性和变通性设计新颖的作用于多靶点的 HDACi。方法 分类总结大量已被报道的多靶点组蛋白去乙酰化酶抑制剂。结果 多靶点抑制剂在临床实验中表现出了较好的抗肿瘤活性。结论 多靶点单一分子的 HDACi 的研究日益引起人们的重视, 具有广阔的研发前景。

关键词: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 多靶点抑制剂; 抗肿瘤; 研究进展

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)09-1037-06

Progress in the Research of Structural Design in Multi-targeted Histone Deacetylase Inhibitors

HUANG Yatian, LU Tao* (Organic Chemistry Staffroom, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The heterogeneous nature of cancer requires a comprehensive approach for attacking the multiple mechanisms underlying the initiation and progression of cancer. HDACi have emerged as a new class of anticancer agents, targeting the biological processes including cell cycle, apoptosis and differentiation. Design novel multi-target HDACi based on the structural diversity and adaptation. **METHODS** Classify and summarize large numbers of reported multi-target histone deacetylase inhibitors. **RESULTS** Multi-target inhibitors in clinical trials show good antitumor activity. **CONCLUSION** Multi-target single-molecule HDAC inhibitors have attracted much attention, and have broad prospects for development.

KEY WORD: HDACi; multi-targeted inhibitor; cancer therapy; research development

随着人们对肿瘤产生机制的不断研究, 发现多种信号转导通路的失调会促进和维持肿瘤发生, 因此, 靶向作用于特异性通路的药物通常很难达到预期治疗效果, 甚至会出现不良反应。例如, 最近的一项研究发现, 胰腺癌中包含63个遗传变异, 涉及12个细胞信号通路。除了频繁的突变之外, 各种信号通路的交叉作用也降低了靶向治疗的效果。因此, 将几种不同的单一靶点药物联用或选择使用作用于多个分子靶标的单分子“多靶点”药物治疗肿瘤, 则会有较佳疗效。多个单靶点药物的联合使用可以提供多种抗肿瘤药物灵活多样的组合, 可随时调整, 以最大限度地发挥功效。但是, 剂量放大和优化在临床的设置中存在的问题。此外, 药效机制独立的药物相互作用是潜在的问题。而作用于多靶点的单一药物则可避免这些问题的存在。单个分子拥有相对简单的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)过程, 这大大减少了药物-药物相互作用, 促进了药物开发的进程。此外, 单一的药物治疗有望提高患者

的依从性。

目前, 多靶点抑制肿瘤信号转导是肿瘤治疗和药物开发的新方向, 多项研究结果表明, 多靶点药物的治疗效果优于单靶点药物。在各种分子靶点中, 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是目前研究较多且效果明显的抗肿瘤药物靶点^[1-3]。同时, 由于组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)具有和其他抗癌药物使用的协同性以及本身的结构柔性, 目前已有多种多靶点HDACi作为抗肿瘤药物进入临床研究阶段。

1 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的构效关系

近年来, 锌离子依赖性 HDACi 得到广泛的研究, 其结构具有很大灵活性^[4-5]。HDACi 可以分为以下几类(表 1): 短链脂肪酸类(化合物 1, 2, 3), 氧肟酸类(化合物 4, 5, 6, 7), 苯甲酰胺类(化合物 8, 9)和环肽类(化合物 10)。其药效团包括金属结合区(ZBG), 链接区(Linker)和表面结合区(Cap), 结果见图 1。金属结合区通常为氧肟酸或者甲酰胺类的螯合基团, 前者的活性往往强于后者。链接

作者简介: 黄亚天, 男, 硕士生 Tel: 13585203530
(025)86185180 E-mail: lut163@163.com

E-mail: yatianhuang@hotmail.com

*通信作者: 陆涛, 男, 博士, 教授 Tel:

表 1 单一作用于 HDAC 的小分子抑制剂

Tab 1 Examples of HDACi

名称	结构式
1: butyric acid	
2: valproic acid	
3: phenylbutyrate	
4: SAHA, vorinostat, Zolinza	
5: R ₁ =H, R ₂ =hydroxyethyl, LAQ824	
6: R ₁ =Me, R ₂ =H, LBH589, panobinostat	
7: PXD-101, belinostat	
8: MS-275/SNDX-275, entinostat	
9: MGCD-0103, mocetinostat	
10: FK-228, romidepsin, Istodax	

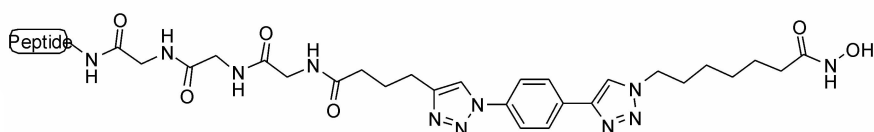


图 2 具有核定位信号的 HDACi

Fig 2 HDACi with nuclear localization signal

2.2 作用于蛋白激酶的HDACi

蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)是目前研究较多且效果明显的抗肿瘤药物靶点^[9]。目前已有多种结构的酪氨酸激酶抑制剂类抗肿瘤药物上市或进入临床研究。而关于HDACi和蛋白激酶抑制剂的联合使用也得到了广泛的研究。目前已经观察到蛋白激酶抑制剂如伊马替尼, 尼洛替尼, 达沙替尼和索拉非尼与HDACi(如SAHA, LAQ824, LBH589)具有协同作用^[10-11]。

目前, 已有很多文献报道融合HDACi和蛋白

区具有较大变通性, 可对其进行修饰, 如 SAHA(化合物 4)中含 5 到 6 个碳原子的碳链以及苯乙烯基团都能够匹配 HDAC 中像微管一样的活性口袋。表面结合区可以是芳香环或者芳香杂环, 能够通过不同连接基团如胺, 磺胺以及醚与连接区相连。由于 Cap 基团和酶活性口袋的表面柔性区域相作用, 因而表现出很大的可变性, 这部分区域可以用来改变对 HDAC 各种亚型的选择性^[6-7]。

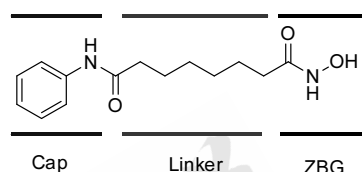


图 1 HDACi 的结构特征示意图

Fig 1 Structure of HDACi

2 多靶点组蛋白去乙酰化酶抑制剂

2.1 含有核定位信号的 HDACi

在 HDAC 的 11 种亚型中, HDAC1 和 HDAC2 完全存在于细胞核中, 为提高对两种亚型的选择性, Oyelere 课题组将细胞核定位信号衍生肽结构并入至 SAHA 的氧肟酸结构中, 并用双叠炔环加成结构连接, 得到了类似 HDAC11^[8] 的 HDACi, 结构式见图 2。HDAC11 对 HDAC1 和 HDAC6 的 IC₅₀ 分别为 14 nmol·L⁻¹ 和 716 nmol·L⁻¹, 对 HDAC8 的 IC₅₀ 为 1 528 nmol·L⁻¹, 而对 HDAC2 的 IC₅₀ 数据没有报道。

11

激酶抑制剂结构片段以组合成双靶点的小分子抑制剂。Mahboobi 课题组报道了一系列基于 imatinib, masitinib^[12], LBH589^[13], 和 MS-275 的结构特征的化合物。化合物 16(表 3)应用了一个类似于 LBH-589 的对氨基肉桂氧肟酸的结构, 融合伊马替尼的苯胺部分得到。在化合物 17 中, 将 MS-275 的苯甲酰胺结构引入而得到。将化合物 17 中的酰胺结构改为伊马替尼的氨基结构得到化合物 18。在化合物 19 中, 在 masitinib 的苯胺部分引入氨基噻唑结构作为 HDACi 的 Cap 区, 而苯甲酰胺,

表 2 蛋白激酶抑制剂

Tab 2 Examples of protein kinase inhibitors

名称	结构式
12: imatinib, Gleevec	
13: masitinib	
14: gefitinib, Iressa	
15: erlotinib, Tarceva	

CHA或苯甲酸异羟肟酸作为锌离子螯合基团与HDAC相互作用。所有这些化合物对HDAC1的IC₅₀达到了纳摩尔级别。然而,与伊马替尼相比,所有的这些HDACi对Abl的抑制率都有所下降。然而这些和其他系列的化合物对野生型和T315IAbl都显示了相当的抑制活性。根据计算模型的研究,这种现象可以解释为这些化合物具有“可逆”的结合模式。同时,这些HDACi还对血管表皮生长因子受体(vascular epidermal growth factor receptor, VEGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)和c-kit激酶具有抑制作用^[13-14]。

Cai等披露了一系列兼具HDAC、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor, HER2)抑制作用的多靶点HDACi,见表4,其中CUDC-101是最有前途的候选药物^[15]。Curis公司团队利用醚侧链结构伸向酶的溶剂可及区,对活性影响不大^[16-17]。他们重点关注表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂吉非替尼(化合物14)和厄洛替尼(化合物15),通过伸长醚侧链,引进羧基结构作为锌离子螯合基团,并对连接基团进行修饰,从而把激酶抑制剂转变成多靶点的

HDACi。

除了用醚来连接喹唑啉环,还尝试了其他官能团如硫键,砜和氨基(化合物22~25),而用醚键具有最好的抑制HDAC的活性。链接基团长度对活性影响的探索表明,像SAHA中6个碳链的长度抑制HDAC的活性最好。正如预期的那样,改变抑制剂(如化合物22)及其类似物的侧链长度并不显著改变对EGFR或HER2的活性。同时发现6位取代的醚键活性最佳。此外,侧链的位置对抑制EGFR和HER2的活性影响很小。对CUDC-101进行非选择性肿瘤细胞株抗增殖活性测试^[18],在小鼠移植瘤模型评估中,UDC-101的耐受剂量比厄洛替尼更大,与vorinostat相当。CUDC-101能够抑制对厄洛替尼敏感的H358和厄洛替尼耐药性的A549非小细胞肺癌以及其他癌症异种移植模型^[15,18]。由于CUDC-101具有一系列临床前研究的性质和安全性,被选定为临床开发药物。

表 3 含有伊马替尼和马赛替尼结构片段的 HDACi

Tab 3 HDACi based on imatinib and masitinib

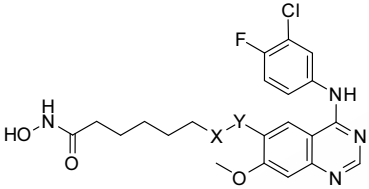
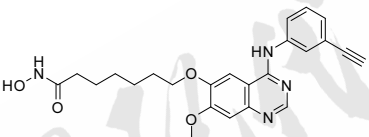
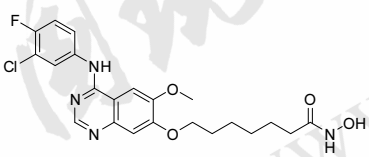
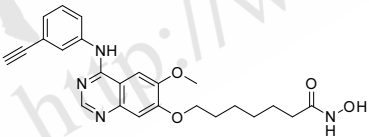
化合物	结构式
16	
17	
18	
19	

Mahboobi 课题组设计了基于拉帕替尼核心结构的一系列融合抑制剂,结果见表 5。他们保留了苯胺喹唑啉基,对呋喃环进行了改造。通过连接羧基基团并入了锌离子螯合基团(如化合物 30,

31), 或者并入一个不饱和的氧肟酸基团(如化合物 32~34)。呋喃环也可以用噻吩或者苯环取代。在这些化合物中, 化合物 34 具有最高的 HDAC 抑制活性, IC_{50} 值为 0.047 mmol, 表明肉桂酸氧肟酸结构最佳。这个化合物对 EGFR 和 HER2 也显示了良好的活性^[19]。相比之下, 化合物 31 对 HDAC 活性下降, 但它抑制 EGFR/HER2 的水平与 lapatinib 相当且对其他激酶没有显著的抑制作用。这两种化合物对选定的肿瘤细胞株具有良好的细胞毒作用。

表 4 含有吉非替尼和厄洛替尼结构片段的 HDACi

Tab 4 HDACi based on gefitinib and erlotinib

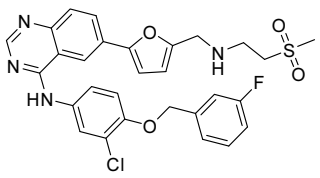
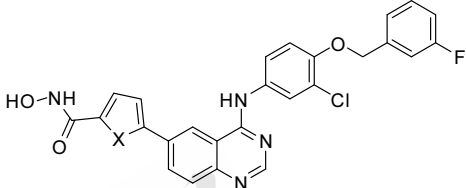
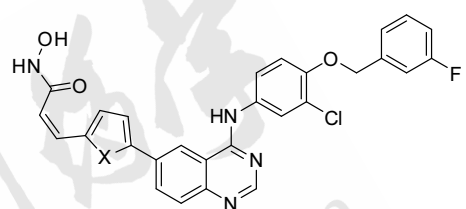
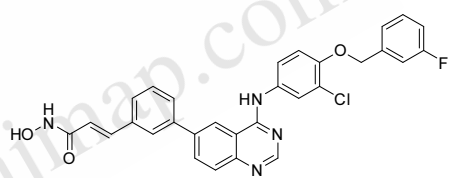
化合物	结构式
22: X=CH ₂ , Y=O	
23: X=CH ₂ , Y=S	
24: X=CH ₂ , Y=S(O) ₂	
25: X=CH ₂ C(O), Y=NH	
26: CUDC-101	
27	
28	

2.3 作用于肌苷单磷酸脱氢酶(IMPDH)的HDACi

IMPDH 是嘌呤生物合成的关键酶, 是催化鸟嘌呤核苷酸从头合成过程的限速步骤^[20]。人的 IMPDH 有两种形式: I 型和 II 型。II 型 IMPDH 能促进细胞包括肿瘤细胞的增殖, 而 I 型能促进血管生成。因此, IMPDH 可作为一个有效的抗肿瘤靶点。目前, 已知的 IMPDH 抑制剂主要有 Tiazofurin, 霉酚酸, VX-497, VX-148 等^[21-22], 见表 6。Tiazofurin 首先被转换成相应的单核苷酸, 随后通过形成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)类似物, 结合到 NAD 位点被活化, 而霉酚酸(化合物 35, MPA)不需要激活。VX-497(化合物 36)以 N-[3-甲氧基

表 5 含有拉帕替尼结构片段的 HDACi

Tab 5 HDACi based on lapatinib

化合物	结构式
29	
30: X=O 31: X=S	
32: X=O 33: X=S	
34	

-4-(5-恶唑基)苯基]氨基(MOA)结构为基础, 其结合模式与MPA的取代苯并呋喃酮类似^[22], 除了MOA, 还用到如VX-148(38)所示的N-(4-氰基-3-甲氧基)氨基的结构。进一步的构效关系(SAR)表明恶唑吡啶^[23], 氰基吡啶^[24], 4-吡啶吡啶, 异噻啉^[25]和吡啶酮^[26]都可以作为“warhead”基团。对连接区可以各种各样的结构修饰, 例如, VX-497的脲连接基团可以用胺, 二胺^[27](化合物39)和胍(化合物46)或用杂环如三嗪^[27], 恶唑(化合物37)^[28], 噻诺酮^[29], 吡啶^[30], 噻唑啉^[31]和噻唑啉硫酮^[31]来取代。

鉴于HDAC和IMPDH抑制剂结构上的变通性, HDACi中的锌离子螯合基团如氧肟酸能并入到IMPDH抑制剂而不影响warhead基团的功能。基于这种方法, 可以对HDAC和IMPDH的抑制活性进行微调。我们设计双重抑制剂最初是基于MPA, 用氧肟酸结构取代MPA的羧酸结构得到MAHA(化合物40, 表7), 显示了中等的HDAC抑制作用, IC_{50} 值为 5 μ mol^[32]。用甲氧基对羟基进行替换的到化

表 6 IMPDH 抑制剂

Tab 6 Examples of IMPDH inhibitors

化合物	结构式
tiazofurin(TR)	
35: mycophenolic acid (MPA)	
36: VX-497, merimepodib	
37: BMS-337197	
38: VX-148	
39	

合物 41, 其 HDAC 和 IMPDH 抑制作用都有所下降, 其对 HDAC 的 IC_{50} 值为 $14 \mu\text{mol}$ 。伸长侧导致链或者使用苯甲酰胺作为锌离子螯合剂都会减少对 HDAC 的和 IMPDH 的抑制活性。对 SAHA 进行化学修饰, 用 MOA 取代 SAHA(化合物 4, 图 1)中的苯环得到了 SMAHA。SMAHA 对 K562 细胞的抑制作用超过 MPA 和 SAHA, IC_{50} 值为 $0.29 \mu\text{mol}$ 。值得注意的是, 它是 K562 细胞强大的分化诱导剂, 即使在纳摩尔浓度都能产生作用。Ubukata 等也报道了化合物 40 和 41 以及 7-羟基酰化衍生物 42 和 43, 所有这些化合物都显示了中等的 HDAC 抑制作用^[33]。

表 7 含有 MPA 结构片段的 HDACi

Tab 7 HDACi with MPA

化合物	结构式
40: R = H, MAHA	
41: R = Me	
42: R = Ac	
43: R = lauroyl	
44	
45	
46: SMAHA	

3 结语

尽管在过去几年里, 出现了数个新型靶向性抗肿瘤药物, 并在肿瘤治疗中获得了显著效果, 但由于肿瘤增殖分化作用机制十分复杂, 涉及到细胞内信号转导的多个途径, 因此单一靶点药物在肿瘤的治疗方面难以取得更好的效果。多靶点药物在肿瘤治疗中得到了广泛的重视与应用。HDACi 与其他抗肿瘤药物的联合使用已成为一类新的抗癌疗法并用于多种肿瘤的临床治疗中。针对 HDACi 化学结构的变通性, 对其进行结构修饰以得到多靶点单一分子 HDACi 的研究日益引起人们的重视。总之, 开发低毒性的多靶点抗肿瘤药物将具有更广阔的发展前景。

REFERENCES

- [1] MA X, EZZELDIN H H, DIASIO R B. Histone deacetylase inhibitors: current status and overview of recent clinical trials [J]. *Drugs*, 2009, 69(14): 1911-1934.
- [2] MARKS P A, XU W S. Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(4): 600-608.
- [3] WITT O, DEUBZER HE, MILDE T, et al. HDAC family: What are the cancer relevant targets? [J] *Cancer Lett*, 2009, 277(1): 8-21.
- [4] BERTRAND P. Inside HDAC with HDAC inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(6): 2095-2116.

- [5] HEIDEMAN M R, WILTING R H, YANOVER E, et al. Dosage-dependent tumor suppression by histone deacetylases 1 and 2 through regulation of c-Myc collaborating genes and p53 function [J]. *Blood*, 2013, 121(11): 2038-2050.
- [6] ITOH Y, SUZUKI T, MIYATA N. Isoform-selective histone deacetylase inhibitors [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(6): 529-544.
- [7] BUTLER K V, KOZIKOWSKI A P. Chemical origins of isoform selectivity in histone deacetylase inhibitors [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(6): 505-528.
- [8] CANZONERI J C, CHEN P C, OYELERE A K. Design and synthesis of novel histone deacetylase inhibitor derived from nuclear localization signal peptide [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(23): 6588-6590.
- [9] MURKO C, LAGGER S, STEINER M, et al. Histone deacetylase inhibitor Trichostatin A induces neural tube defects and promotes neural crest specification in the chicken neural tube [J]. *Differentiation*, 2013, 85(1/2): 55-66.
- [10] BOTS M, JOHNSTONE R W. Rational combinations using HDAC inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12): 3970-3977.
- [11] GLASER K B. HDAC inhibitors: clinical update and mechanism-based potential [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(5): 659-671.
- [12] SORIA J C, MASSARD C, MAGNÉ N, et al. Phase 1 dose-escalation study of oral tyrosine kinase inhibitor masitinib in advanced and/or metastatic solid cancers [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(13): 2333-2341.
- [13] MAHBOOBI S, DOVE S, SELLMER A, et al. Design of chimeric histone deacetylase- and tyrosine kinase-inhibitors: a series of imatinib hybrids as potent inhibitors of wild-type and mutant BCR-ABL, PDGF-Rbeta, and histone deacetylases [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(8): 2265-2279.
- [14] UECKER A, SICKER M, BECKERS T, et al. Chimeric tyrosine kinase-HDAC inhibitors as antiproliferative agents [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(8): 759-65.
- [15] CAI X, ZHAI H X, WANG J, et al. Discovery of 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.
- [16] GHOSE A K, HERBERTZ T, PIPPIN D A, et al. Knowledge based prediction of ligand binding modes and rational inhibitor design for kinase drug discovery [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(17): 5149-5171.
- [17] LIAO J J. Molecular recognition of protein kinase binding pockets for design of potent and selective kinase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(3): 409-424.
- [18] LAI C J, BAO R, TAO X, et al. CUDC-101, a multitargeted inhibitor of histone deacetylase, epidermal growth factor receptor, and human epidermal growth factor receptor 2, exerts potent anticancer activity [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9): 3647-3656.
- [19] MAHBOOBI S, SELLMER A, WINKLER M, et al. Novel chimeric histone deacetylase inhibitors: a series of lapatinib hybrids as potent inhibitors of epidermal growth factor receptor(EGFR), human epidermal growth factor receptor 2(HER2), and histone deacetylase activity [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(24): 8546-8555.
- [20] HEDSTROM L. IMP dehydrogenase: structure, mechanism, and inhibition [J]. *Chem Rev*, 2009, 109(7): 2903-2928.
- [21] CHEN L, PANKIEWICZ K W. Recent development of IMP dehydrogenase inhibitors for the treatment of cancer [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2007, 10(4): 403-412.
- [22] CHEN L, PETRELLI R, FELCZAK K, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide based therapeutics [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(7): 650-670.
- [23] DHAR T G, SHEN Z, FLEENER CA, et al. The TosMIC approach to 3-(oxazol-5-yl) indoles: application to the synthesis of indole-based IMPDH inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(22): 3305-3308.
- [24] DHAR T G, SHEN Z, GU H H, et al. 3-cyanoindole-based inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase: synthesis and initial structure-activity relationships [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(20): 3557-3560.
- [25] CHEN P, NORRIS D, HASLOW K D, et al. Identification of novel and potent isoquinoline aminooxazole-based IMPDH inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(7): 1345-1348.
- [26] WATTERSON S H, CHEN P, ZHAO Y, et al. Acridone-based inhibitors of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase: discovery and SAR leading to the identification of N-(2-(6-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)propan-2-yl)-2-fluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-3-carboxamide (BMS-566419) [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(15): 3730-3742.
- [27] PITTS W J, GUO J, DHAR TG, et al. Rapid synthesis of triazine inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(16): 2137-2140.
- [28] IWANOWICZ E J, WATTERSON S H, GUO J, et al. Inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase: SARs about the N-[3-Methoxy-4-(5-oxazolyl)phenyl] moiety [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(12): 2059-2063.
- [29] WATTERSON S H, CARLSEN M, DHAR T G, et al. Novel inhibitors of IMPDH: a highly potent and selective quinolone-based series [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(3): 543-546.
- [30] WATTERSON S H, DHAR T G, BALLENTINE S K, et al. Novel indole-based inhibitors of IMPDH: introduction of hydrogen bond acceptors at indole C-3 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(7): 1273-1276.
- [31] BUCKLEY G M, DAVIES N, DYKE H J, et al. Quinazolinethiones and quinazolinidiones, novel inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase: synthesis and initial structure-activity relationships [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(3): 751-754.
- [32] CHEN L, PETRELLI R, GAO G, et al. Dual inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase and histone deacetylase based on a cinnamic hydroxamic acid core structure [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(16): 5950-5964.
- [33] BATOVSKA D I, KIM D H, MITSUHASHI S, et al. Hydroxamic acid derivatives of mycophenolic acid inhibit histone deacetylase at the cellular level [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008, 72(10): 2623-2631.

收稿日期: 2013-04-24