

- oxide synthase worsens liver damage regardless of lipopolysaccharide treatment in small-for-size liver transplantation [J]. *Transpl Immunol*, 2010, 23(1/2): 6-11.
- [59] RONCHETTI D, BORGHI V, GAITAN G, et al. NCX 2057, a novel NO-releasing derivative of ferulic acid, suppresses inflammatory and nociceptive responses in *in vitro* and *in vivo* models [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(2): 569-579.
- [60] ZHU H B, WANG C H, ZHENG Q S. Protective effects of *Laminaria japonica* polysaccharide on carbon tetrachloride-induced liver injury in mice [J]. *J Yantai Univ(Nat Sci Eng Ed)*(烟台大学学报: 自然科学与工程版), 2008, 21(3): 204-208.
- [61] CABRINI M, NAHMOD K, GEFFNER J. New insights into the mechanisms controlling neutrophil survival [J]. *Curr Opin Hematol*, 2010, 17(1): 31-35.
- [62] CHATTERJEE S, KUNDU S, BHATTACHARYA A. Mechanism of cadmium induced apoptosis in the immunocyte [J]. *Toxicol Lett*, 2008, 177(2): 83-89.
- [63] LIU X, KIM CN, YANG J, et al. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c [J]. *Cell*, 1996, 86 (1): 147-157.
- [64] HÜTTEMANN M, PECINA P, RAINBOLT M, et al. The multiple functions of cytochrome c and their regulation in life and death decisions of the mammalian cell: From respiration to apoptosis [J]. *Mitochondrion*, 2011, 11(3): 369-381.
- [65] WANG I K, LIN-SHIAU S Y, LIN J K. Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoids through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukaemia HL-60 cells [J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(10): 1517-1525.
- [66] MA J Q, DING J, ZHANG L, et al. Hepatoprotective properties of sesamin against CCl₄-induced oxidative stress-mediated apoptosis in mice via JNK pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 41-48.
- [67] TIEN Y C, LIAO J C, CHIU C S, et al. Esculetin ameliorates carbon tetrachloride-mediated hepatic apoptosis in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(6): 4053-4067.
- [68] JUNNILA M, RAHKO T, SUKURA A, et al. Reduction of carbon tetrachloride-induced hepatotoxic effects by oral administration of betaine in male Han-Wistar rats: a morphometric histological study [J]. *Vet Pathol*, 2000, 37(3): 231-238.
- [69] VYSSOKIKH M Y, ZOROVA L, ZOROV D, et al. Bax releases cytochrome c preferentially from a complex between porin and adenine nucleotide translocator Hexokinase activity suppresses this effect [J]. *Mol Biol Rep*, 2002, 29(1/2): 93-96.
- [70] KALVAKOLANU D V. The GRIMs: a new interface between cell death regulation and interferon/retinoid induced growth suppression [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(2/3): 169-194.
- [71] BHATTACHARYA K, SAMANTA S K, TRIPATHI R, et al. Apoptotic effects of mahanine on human leukemic cells are mediated through crosstalk between Apo-1/Fas signaling and the Bid protein and via mitochondrial pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(3): 361-372.
- [72] ZHANG S, LU B, HAN X, et al. Protection of the flavonoid fraction from *Rosa laevigata* Michx fruit against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 55: 60-69.
- [73] MA J Q, DING J, ZHANG L, et al. Hepatoprotective properties of sesamin against CCl₄ induced oxidative stress-mediated apoptosis in mice via JNK pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 41-48.
- [74] YANG L, ROZENFELD R, WU D, et al. Cannabidiol protects liver from binge alcohol-induced steatosis by mechanisms including inhibition of oxidative stress and increase in autophagy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 68: 260-267.
- [75] YUN N, CHO H I, LEE S M. Impaired autophagy contributes to hepatocellular damage during ischemia/reperfusion: Heme oxygenase-1 as a possible regulator [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 68: 168-177.
- [76] NI H M, WILLIAMS J A, JAESCHKE H, et al. Zonated induction of autophagy and mitochondrial spheroids limits acetaminophen-induced necrosis in the liver [J]. *Redox Biol*, 2013, 1: 427-432.
- [77] SONG J, DE L J, WOLF S E. Hepatic autophagy after severe burn in response to endoplasmic reticulum stress [J]. *J Surg Res*, 2014, 187(1): 128-133.
- [78] YANG M C, CHANG C P, LEI H Y. Endothelial cells are damaged by autophagic induction before hepatocytes in Con A-induced acute hepatitis [J]. *Int Immunol*, 2010, 22(8): 661-670.
- [79] SHEN M, CHEN K, LU J, et al. Protective effect of astaxanthin on liver fibrosis through modulation of TGF- β 1 expression and autophagy [J]. *Mediators Inflamm*, 2014: 954502. Doi: 10.1155/2014/954502.

收稿日期: 2014-12-26

抗肿瘤活性多肽的研究现状

胡楠, 卞筱泓, 许激扬* (中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 210009)

摘要: 由于发病率和死亡率的逐年攀升, 恶性肿瘤目前成为威胁人类健康的重大疾病, 对于恶性肿瘤的高效治疗已成为医学领域的研究热点。随着小分子化学药物开发难度的增大, 具有高效低毒等诸多优点的活性多肽开始受到重视, 相关药物市场也不断扩大。本文通过对抗肿瘤活性多肽的特点与来源、制备技术、结构修饰、作用机制及研发现状等方面进行综述, 为后续的研究工作提供参考。

基金项目: 江苏省社会发展基金项目(BE2012742)

作者简介: 胡楠, 女, 硕士生 Tel: 15851832263 E-mail: lfyzhn@126.com *通信作者: 许激扬, 男, 博士, 教授, 硕导 Tel: (025)83271306 E-mail: jiyangx@126.com

关键词: 活性多肽; 抗肿瘤; 机制; 临床试验

中图分类号: 282.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)09-1155-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.032

Advancement of Polypeptides with Anti-tumor Activity

HU Nan, BIAN Xiaohong, XU Jiyang* (School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: With the rising of the morbidity and mortality rates, malignant tumor has become a major threat to human health. Due to the small chemical drugs made more difficulties in development, active peptides with many advantages, such as high efficiency and low toxicity, have received more attention. The characteristics, sources, preparation methods, structure modification and mechanism of peptide were summarized in this paper. The reference will be provided and helpful for future research work, especially to the current research of the peptides in clinical trials.

KEY WORDS: active peptides; anti-tumor; mechanism; clinic trials

目前局部癌症虽然可以成功地运用外科手术和放射疗法治疗, 但化学疗法仍是常规治疗晚期或转移性肿瘤的首选^[1]。由于化疗药物存在选择性低、不良反应大、多药耐药等缺陷, 很大程度上限制了其使用。新型抗肿瘤活性多肽具有高亲和力、强特异性、低不良反应的特点, 此外大多数还具选择性靶向肿瘤细胞的性质, 因而在临床应用上具有非常重要的开发价值, 作为抗肿瘤化合物具有较好的前景^[2]。

1 活性多肽的特点与来源

多肽是由一种或多种氨基酸以肽键连接在一起而形成的化合物, 通常由 10~100 个氨基酸分子脱水缩合而成, 它们的分子量<10 000 Da。多肽是蛋白质发挥作用的活性基团, 是涉及生物体内各种细胞功能的生物活性物质, 参与调控各种生理功能, 因而在临床应用上具有非常重要的开发价值^[3]。

受技术条件的制约, 多数抗肿瘤肽类药物的半衰期较短, 但抗肿瘤多肽具有其独特的优势: 与小分子化学药物相比, 对目标肿瘤具有更高的亲和力和更强的特异性, 并且不良反应低, 还可以增加肿瘤对其他治疗方法的敏感度; 与抗体相比, 由于它们体积微小, 因此更容易渗透到组织中^[4]; 可以化学合成, 并且可以运用多种手段进行化学修饰, 有助于设计和研究新型活性多肽。

活性多肽的来源分为天然活性多肽、基于天然产物的人工修饰多肽以及人工合成的活性多肽。天然多肽的来源十分广泛, 可分为动物生物活性多肽和植物多肽。随着科技的发展, 天然多

肽已经不是唯一的肽来源, 取而代之的是基因重组多肽和化学合成的多肽^[5]。

2 活性多肽的制备技术

2.1 可控酶解技术

酶法制备抗肿瘤活性肽优于传统的化学水解法, 具有生产条件温和、安全性高、价廉且易得到特定的活性肽、使用安全性高等优点。目前已在抗肿瘤活性肽制备中得到了广泛应用。

该方法的关键是选择合适的酶和确定合适的水解条件^[6]。

酶法制备抗肿瘤活性肽主要包括以下 4 个方面内容: 原料预处理、蛋白酶水解、分离纯化、抗肿瘤活性检测。由于酶解得到的是一系列多肽, 分离纯化难度较大, 因此不适合合成单一的多肽^[7]。

2.2 定向合成技术制备活性肽

生物活性肽的合成方法包括液相合成、固相合成、酶促合成和组合生物合成。液相合成有逐步合成和片段合成 2 种策略, 对于合成较少氨基酸的多肽方便快捷, 纯度高, 且能大量合成^[8]。固相合成是将氨基酸的 C 末端固定在不溶性树脂上, 然后依次缩合氨基酸的方法^[9]。该方法简化了每一步反应的后处理操作, 具有较高产率, 缺点是每步中间产物不能纯化, 且终产物必须通过可靠的分离手段进行纯化^[10]。液相合成和固相合成都属于化学合成, 目前开发上市的多肽药物中, 90%为化学合成, 应用广泛。酶促合成是利用某些特定的酶来催化反应的生物合成方法, 反应条件温和、立体专一性强, 缺点是存在许多不良反应、酶容易变性失活。组合生物合成是通过对微生物代谢

途径中一些酶编码基因进行操作,从而获得新的产物。由于该方法成本昂贵,并且有真核基因表达易形成不恰当折叠及翻译后修饰等问题,从而阻碍了其广泛应用。

2.3 基因重组技术

基因重组技术是构建肽基因的质粒载体并在原核或真核细胞中进行表达、提取、纯化。该方法合成的多肽表达定向性强、质量高,但存在高效表达、分离困难等一系列问题,难以用于规模生产^[11]。随着基因工程技术的不断发展完善,也加快了基因工程类多肽药物的研究与应用的步伐^[10]。

噬菌体展示技术筛选多肽的方法逐步成熟, LyP-1 就是这种方法筛选到的抗肿瘤多肽,它不仅作用于肿瘤淋巴系统和肿瘤细胞,而且可以导致肿瘤细胞的凋亡^[12-13]。

2.4 多肽的稳定性及结构修饰

导致多肽药物不稳定的重要原因是多肽主链氨基酸的降解和侧链氨基酸残基的结构变化,因此对多肽药物进行合理的化学修饰可以改变其理化性质,优化其药动学特性。

多肽药物的结构修饰包括主链末端的修饰、侧链的修饰、环化、氨基酸替换、糖基化修饰及 PEG 修饰。多肽修饰剂主要包括葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、多聚唾液酸、聚乙二醇(PEG)等。目前的研究多集中于侧链基团的改变,主要通过修饰剂与多肽侧链上特定的功能基团发生化学反应而实现,是多肽修饰最直接的方法。另外,多肽药物的 PEG 修饰也发展得较为成熟。PEG 类修饰剂毒性小,无抗原性,溶解性良好并且生物相容性宽泛,加上其分子量可调节、端基可修饰,使其具有十分广阔的应用前景。修饰后的多肽类药物相对分子量有所增加,可降低肾小球的滤过效率,增强药物对酶的稳定性,从而延长药物在体内的半衰期。目前 FDA 批准上市的 PEG 修饰蛋白多肽类药物有 9 种,还有很多新的 PEG 修饰药物处于研发甚至临床阶段。Cimzia 是 2008 年 FDA 批准上市的用于治疗类风湿性关节炎的药物,也是唯一一种 PEG 修饰的无 Fc 抗肿瘤坏死因子药物^[14]。

3 抗肿瘤活性多肽的作用机制

肿瘤细胞具有无限生长、局部浸润、远处转移等特点,并且发生机制复杂多样,因此活性肽可以通过分子水平特异地作用于肿瘤的不同部

位,抑制肿瘤的生长和转移。

3.1 作用于机体的免疫系统

抗原结合肽作用于机体的免疫系统,激活免疫细胞,促进其分化成熟,提高免疫细胞的活性和数量,激活自然杀伤细胞,从而增强自身抗肿瘤的能力。免疫学研究表机体存在着抗肿瘤应答,且主要是特异性 T 淋巴细胞免疫应答。

人工合成的黑色素肿瘤相关抗原 MAGE-3 加入到体外培养的患者外周血单核细胞,诱导产生特异性 T 细胞,对人肝癌细胞株 HepG2 细胞有杀伤作用^[15]。

Marchand 等^[16]将 MAGE-3 联合免疫佐剂 SBAS-2 作为疫苗,用于皮肤黑色素瘤、非小细胞肺癌、食管癌或膀胱癌,显示出较强的免疫应答。

3.2 诱导肿瘤细胞凋亡

抗肿瘤活性多肽通过 BH3 类似的多肽作用于 BCL2 家族,可以直接诱导肿瘤细胞凋亡^[12, 17]。蝎毒抗癌多肽(APBMV)在体外诱导人急性粒细胞白血病 HL-60 细胞凋亡。APBMV 能够抑制 HL-60 增殖并诱导细胞凋亡,其机制可能与促使 p53 蛋白表达上调、Bcl-2 表达下调有关^[18]。

3.3 抑制肿瘤转移

恶性肿瘤的转移是指细胞从原发部位,经淋巴道、血管或体腔到达其他部位继续生长,形成与原发瘤性质相同的肿瘤的全过程。有证据表明,整合素与肿瘤细胞的增殖和转移有密切关系,其在高致癌性干细胞表面高度表达。目前主要有靶向整合素 $\alpha\beta3$ 、 $\alpha\beta5$ 和 $\beta1$ ^[19-20]。

ATN-161 是一种 RGD 肽整合素 $\alpha5\beta1$ 抑制物,体内试验能阻滞乳腺癌生长和转移。在鼠模型显示,ATN-161 联合 5-FU 能明显减少肿瘤负荷和肝转移^[21]。另外, PCK3145 是前列腺分泌蛋白 94 (prostate secretory protein 94, PSP94)的衍生多肽,它能够抑制与肿瘤转移相关 MMP-9 的分泌^[22-23]。

4 抗肿瘤活性多肽的研发现状

多肽药物应用的研发时间虽短,但其发展越来越受到医药界的关注。目前全球获批上市的多肽药物已经超过了 60 个,在临床研究阶段的活性多肽有约 140 个,而在临床前研发阶段中的多肽类药物达到 500~600 个^[5]。近几年国外进入临床试验的抗肿瘤活性多肽药物有 20 多种,成果令人瞩目,见表 1。

表 1 近几年国外进入临床试验的抗肿瘤活性多肽

Tab. 1 Polypeptides with anti-tumor activity in clinical trials in recent years

药物名称	CAS	适应证	临床试验 (项)	研发动态 (临床试验/时间)	研究机构
AEZS-108	139570-93-7	肿瘤	5	III期/2013	AEterna Zentaris
Aplidin	137219-37-5	前列腺癌、骨髓瘤、晚期淋巴瘤、白血病	8	III期/2010	PharmaMar
ATN ⁻¹ 61	262438-43-7	实体瘤	2	II期/2006	Attenuon
Auristatin PE	149606-27-9	肿瘤	3	II期/2003	Daiichi Sankyo
CBP501	未见报道	非小细胞肺癌、恶性胸膜间皮瘤		II期/2009	CanBas
Chlorotoxin	163515-35-5	神经胶质瘤等实体瘤	6	II期/2008	TransMolecular
Cilengitide	188968-51-6	肿瘤	30	II期/2013	Merck KGaA
Deslorelin	57773-65-6	乳腺癌	—	II期/2004	Peptide Technology Ltd
Didemnin-B	77327-05-0	卵巢癌、肾细胞癌、恶性黑色素瘤	—	II期/2000	Illinois University
Dolastatin 10	110417-88-4	肿瘤	7	II期/2000	University of Vermont
Dolastatin 15	123884-00-4	肿瘤	—	II期/2004	Arizona University
DTP-GDP	130114-83-9	尤因肉瘤	2	II期/1998	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
DTS-201	274912-87-7	肿瘤	—	I期/2007	Medarex
E7974	610787-07-0	肿瘤	4	I期/2005	Eisai
Edotreotide yttrium	189758-25-6	转移性类癌瘤、神经内分泌瘤	15	III期/2011	Turku University Hospital
Elisidepsin	681272-30-0	肿瘤	2	I期/2009	PharmaMar
Exherin	229971-81-7	肿瘤	6	I期/2013	University of Nebraska
Ozarelix	295350-45-7	前列腺癌	3	II期/2010	Spectrum Pharmaceuticals
P2045	未见报道	肺癌	21	I / II期/2014	Bayer
Pasireotide	396091-73-9	难治性转移类癌瘤、神经内分泌瘤、库欣病	59	IV期/2013	Novartis Pharmaceuticals
PCK3145	848084-84-4	前列腺癌	1	I期/2009	Ambrilia Biopharma
SPI-1620	142569-99-1	肿瘤(辅助化疗)	3	II期/2013	Spectrum Pharmaceuticals
Tasidotin Hydrochloride	192658-64-3	黑色素瘤、乳腺癌、肺癌	3	II期/2008	Genzyme, a Sanofi Company
TLN-232	147159-51-1	转移性黑色素瘤、肾细胞癌	2	II期/2007	Thallion Pharmaceuticals

4.1 AEZS-108 的研究现状

AEZS-108 是一种新型靶向型抗肿瘤药物,是多柔比星和一个小分子(靶向促黄体激素释放激素 LHRH 的受体)多肽连接得到的前体药物^[5]。由于与肿瘤细胞表面 LHRH 受体的亲和作用,导致 AEZS-108 在肿瘤细胞内的融合和富集,有效提高了偶联物的靶向性,主要用于治疗对 LHRH 高表达的卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌和膀胱癌等。

Aeterna Zentaris 制药公司在 2012 年 12 月公布美国食品药品监督管理局(FDA)同意其候选药 AEZS-108 的 III 期临床使用“特殊评估方案”(special protocol assessment, SPA)。美国和欧共体药物监管部分已经授予 AEZS-108 的孤儿药地位^[24]。

目前 AEZS-108 和多柔比星作为二线药物治疗局部晚期、复发或转移性子官内膜癌的 III 期临床试验正处于招募阶段^[25]。

4.2 Aplidin 的研究现状

Aplidin 是从海生物 *Aplidium albicans* 获得的一种具有新型抗肿瘤机制的环状缩酚肽。它可以阻滞肿瘤细胞在 G1/G2 周期的分化,诱导细胞凋亡,还可以抑制血管内皮细胞生长因子(VEGF)的分泌及 VEGF 受体 1 的表达。

2004 年 FDA 指定 Aplidin 为治疗急性成淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤罕见病用药。Aplidin 已经进入 III 期临床试验,与地塞米松联合用于治疗复发性或耐受性骨髓瘤^[5, 26]。

4.3 Pasireotide 的研究现状

由 Novartis Pharma AG 开发的 Pasireotide(帕瑞肽)是一种生长激素释放抑制因子的环状六肽类似物,可通过与其受体结合抑制 ACTH 的释放从而减少皮质醇分泌。临床前研究显示 Pasireotide 能够抑制血管内皮生长因子、生长激素及胰岛样生长因子 1(IGF-I),对神经内分泌瘤及肢端肥大症

具有治疗作用^[5]。Pasireotide 的安全性和有效性是通过一项前瞻性、随机、双盲的Ⅲ期临床试验进行评估的,结果显示,试验中接受 Pasireotide 治疗的患者 1 个月后 24 h 尿量中皮质醇水平降低,有 20% 的患者的皮质醇水平可降至正常范围^[27]。2012 年 12 月,美国食品与药物管理局(FDA)批准 Pasireotide 为“孤儿药”,注射液用于治疗不能通过手术治疗的库欣病(Cushing's disease)患者。

5 结束语

近年来,随着抗肿瘤活性多肽的开发和应用逐渐深入,进入临床研究阶段的多肽药物数量持续增加,药物的“off-target(非靶标)”不良反应也受到广泛的关注,如何在药物研发早期排除此类不良反应显得至关重要。虽然很多药物是针对特异靶标设计的,但事实上药物进入体内后经常与多个靶标或通路相互作用,这种药物靶向的非特异性就是脱靶效应,这也是药物分子杂泛性所引起的^[28]。体外安全性评价的提出给这一问题提供了较好的解决方案,它是指在药物研发早期,通过测试一系列非靶标,初步预测药物不良反应,并指导结构优化,选出安全性最好的分子进入动物实验,其终极目的是提高药物在动物实验和临床的成功率^[29]。

活性多肽给药物的研发和市场带来了机遇,同时也使得药物的发展面临各种挑战。由于多肽类药物生产较复杂,成本较高,并且在消化道中易被消化分解,难以口服给药,只能采用注射或鼻喷剂等,这些都大大影响了多肽药物的应用及市场推广。因此多肽药物的发展需要多学科、多领域的协同合作,才能共同面对新挑战、开拓新局面,造福更多的患者。

REFERENCES

- [1] HOSKIN D W, RAMAMOORTHY A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778: 357-375.
- [2] ZENG M J, ZHANG D M, CHEN J H. Research advances of antitumor peptides [J]. *Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志)*, 2007, 28(2): 139-1411.
- [3] SUN L C, COY DAVID H. The development in peptide-based drugs [J]. *Shanghai Med Pharm J(上海医药)*, 2014, 35(5): 55-60.
- [4] OYSTON P C, FOX M A, RICHARDS S J, et al. Novel peptide therapeutics for treatment of infections [J]. *Med Microbiol*, 2009, 58(8): 977-987.
- [5] LI B Q. Peptide Drugs Research and Development(多肽药物研究与开发) [M]. Beijing: People's Medical Publishing

- House, 2011.
- [6] FUKUDOME S, YOSHIKAWA M. Release of opioid peptides, gluten exorphins by the action of pancreatic elastase [J]. *FEBS Lett*, 1997, 412(3): 475-479.
- [7] LIN L, JIANG S Y, TANG X Q. Recent research progress in the methods of *in vitro* synthesis of peptide drugs [J]. *J Dalian Med Univ(大连医科大学学报)*, 2014, 36(2): 177-181.
- [8] SUN Y Q, QIAN M X, YAN Y M. Solution-phase synthesis of triptorelin [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2012, 43(7): 532-534.
- [9] JENSEN K J. Solid-phase peptide synthesis: An introduction [J]. *Methods Mol Biol*, 2013; 1047: 1-21. Doi: 10.1007/978-1-62703-544-6_1.
- [10] NIE C H, XU H M. Current development of peptide drugs [J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)*, 2014, 38 (3): 196-202.
- [11] LI Y Z, HE J D, PENG Z. Progress in synthesis and applications of polypeptides [J]. *Chem Bioeng(化学与生物工程)*, 2010, 27(4): 9-14.
- [12] LI W L, WANG W Z, DING M J. Research progress on the peptide antagonist of cancer and its application [J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2014, 30(1): 52-54.
- [13] LAAK KONEN P, AKERMAN M E, BILIRAN H, et al. Antitumor activity of a homing peptide that targets tumor lymphatics and tumor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 9381-9386.
- [14] JIANG H, GONG M J. Development of the chemical modification of long-acting peptide drugs [J]. *J Chongqing Univ Technol(重庆理工大学学报)*, 2012, 26(4): 33-39.
- [15] MENG M J, GUO X L. Study on the killing action MAGE-3 peptide induced specific T lymphocytes on human liver cancer-cell line [J]. *Pract J Med Pharm(实用医药杂志)*, 2007, 24(9): 1093-1097.
- [16] MARCHAND M, PUNT C J, AAMDAL S, et al. Immunisation of metastatic cancer patients with MAGE-3 protein combined with adjuvant SBAS-2: a clinical report [J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(1): 70-77.
- [17] ADAMS J M. Therapeutic potential of a peptide targeting BCL-2cell guardians in cancer [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 1965-1967.
- [18] ZHUANG H F, ZHENG Z Y, ZHUANG X F. Effect of anticancer polypeptide in scorpion venom on apoptosis and Bcl-2, p53 gene expression in human leukemia HL-60 cells [J]. *Zhejiang Med J(浙江医学)*, 2014, 36(8): 656-658.
- [19] 徐克成. 肿瘤的抗转移治疗[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(14): 2495-2498.
- [20] DESGROSELLIER J S, CHERESH D A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(1): 9-22.
- [21] STOELTZING O, WENBIAO L, NIELS R, et al. Inhibition of integrin $\alpha 5 \beta 1$ function with a small peptide (ATN-161) plus continuous 5-FU infusion reduces colorectal liver metastases and improves survival in mice [J]. *Int J Cancer*, 2003, 104(4): 496-503.
- [22] ANNABI B, BOUZEGHRANE M, CURRIE J C, et al. Inhibition of MMP-9 secretion by the anti-metastatic PSP94-derived peptide PCK3145 requires cell surface laminin receptor signaling [J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(4): 429-438.
- [23] ANNABI B, CURRIE J C, BOUZEGHRANE M, et al. Contribution of the 37-kDa laminin receptor precursor in the anti-metastatic PSP94-derived peptide PCK3145 cell surface binding [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 346(1): 515-520.

- 358-366.
- [24] PR NEWswire, Aeterna Zentaris Granted Special Protocol Assessment by the FDA for Phase 3 Registration Trial in Endometrial Cancer with AEZS-108 [EB/OL]. (2012-12-28) [2014-08-25]. <http://www.prnewswire.com/news-releases/aeterna-zentaris-granted-special-protocol-assessment-by-the-fda-for-phase-3-registration-trial-in-endometrial-cancer-with-aezs-108-1850361111.html>.
- [25] ClinicalTrials.gov [EB/OL]. [2014-08-27]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767155?term=AEZS-108&rank=5>.
- [26] ClinicalTrials.gov [EB/OL]. [2014-08-27]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=aplidin&Search=Search>.
- [27] FDA. SIGNIFOR [EB/OL]. (2012-12-14) [2014-08-30]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm332351.html>.
- [28] KEISER M J, SETOLA V, IRWIN J J, et al. Predicting new molecular targets for known drugs [J]. *Nature*, 2009, 462(7270): 175-181.
- [29] WHITEBREAD S, HAMON J, BOJANIC D, et al. Keynote review: *in vitro* safety pharmacology profiling: an essential tool for successful drug development [J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10: 1421-1433.
- 收稿日期: 2014-09-26

本刊参考文献著录格式说明

参考文献必须以作者亲自阅读过的近年主要公开文献为限。勿引内部资料和教科书。“未发表的观察资料”和“个人通讯”不能列为参考文献。书面通讯和内部资料可用圆括号插入正文。已被采用而尚未刊出的稿件,可列入参考文献,但在刊名后加圆括号注明“在印刷中”。尚未被采用的稿件,可在文中用圆括号注明“待发表资料”,但不能列为参考文献。“在印刷中”和“待发表资料”等,作者在投稿时应附复印件以供审稿时核查。正文中引用中文作者姓名时,应写全名,勿写×氏。参考文献序号加[],其格式与标点符号要严格按本刊规定。

参考文献尽量用英文著录,在文献原文无英文标题的情况下才用中文著录,投稿请以下列格式为准:

[期刊]作者(3人以下全列,3人以上列3人后加 et al). 题名[J]. 刊名, 年, 卷(期): 起页-迄页.

英文期刊: SOBY S, CALDERA S, BATES R. Detoxification of the phytoalexins maackiain and medicarpin by fungal pathogens of Alfalfa [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(3): 759-765.

中文期刊:

原文有英文标题: GAO Y X, JIANG J G, WANG M L. Content determination of minocycline hydrochloride and its tablets by turbidimetric method [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2008, 25(7): 641-644.

原文无英文标题: 奚镜清. 建国三十五年来浙江省药用动植物资源调查概况[J]. *中国现代应用药学*, 1984, 1(1): 21-25.

[专著]作者. 书名[M]. 卷. 版次. 出版地: 出版社(商), 年: 起页-迄页.

或 作者(主编或章节作者). 题名[M]//主编者. 书名. 卷. 版次. 出版地: 出版社(商), 年: 起页-迄页.

中文专著:

原文有英文标题: LI L J. *Infectious Microecology* [M]. 2th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.

原文无英文标题: 符斌, 李华昌. *分析化学实验室手册*[M]. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2012.

英文专著: PEEBLES P Z. *Probability, Random Variables, and Random Signal Principles* [M]. 4th ed. New York: McGraw Hill, 2001.

[学位论文]作者. 题名[D]. 单位地点: 单位名称, 年.

例: CALMS R B. *Infrared spectroscopic studies on solid oxygen* [D]. Berkeley: University of California, 1965.