组蛋白去乙酰化酶抑制剂抗肿瘤作用研究进展

徐春梅[1]，张子亦[2]，陈羲[2]，金露[3]，丁玲[2*](1.桐乡市中医医院，浙江 嘉兴 314500；2.浙江大学，杭州 310058；3.温州医科大学附属第二医院，浙江 温州 325027)

摘要：组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)在肿瘤发生和发展的多个环节中扮演着非常重要的角色，如肿瘤抑癌基因沉默、细胞分化、血管生成、细胞迁移、细胞周期异常、信号传导及细胞附着等。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACIs)可以靶向组蛋白去乙酰化酶调控组蛋白的乙酰化，进而调控关键的抑制肿瘤蛋白和原癌基因，是极具潜力的抗肿瘤药物。HDACIs 已经在血液/淋巴系统肿瘤治疗方面取得了一定成果，目前已经有 2 种 HDACIs：SAHA(suberoylanilide hydroxamic acid)和 FK228 被批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴癌，当前大量的临床试验正在挖掘 HDACIs 在实体瘤治疗方面的潜力。尽管目前基于细胞的研究发现 HDACIs 可以诱导肿瘤细胞凋亡，细胞周期抑制，细胞分化，抑制血管生成和自噬等，但 HDACIs 发挥抗肿瘤活性的分子机制仍未阐明，其对实体瘤的临床治疗效果及相关治疗策略有待进一步确证。

关键词：组蛋白去乙酰化酶；组蛋白去乙酰化酶抑制剂；肿瘤；SAHA
中图分类号：R966　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2016)04-0509-05
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.029

Research Progress of Antitumor Effect of Histone Deacetylase Inhibitors

XU Chunmei[1], ZHANG Ziyi[2], CHEN Xi[2], JIN Lu[3], DING Ling[2*] (*1.Tongxiang Chinese Medicine Hospital, Jiaxing 314500, China; 2.Zhejiang University, Hangzhou 310058, Chinal; 3.The 2nd Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China*)

ABSTRACT: Histone deacetylases (histone deacetylase, HDAC) plays a very important role in initiation and progress of cancer, such as the silence of tumor suppressor gene, cell differentiation, angiogenesis, cell migration, cell cycle abnormality, signal transduction and cell adhesion. Histone deacetylase inhibitors (HDACIs) which may target histone deacetylase and regulate histone acetylation, and then regulate key suppressor proteins and proto-oncogene, have great potential in being anti-cancer drugs. HDACIs have made achievements in treatment of hematological malignances. There are already 2 HDACIs (SAHA and FK228) have been approved for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. A large number of clinical trials currently are being excavated in HDACIs potential treatment of solid tumors. Although cell research based on the discovery HDACIs can induce tumor cell apoptosis, cell cycle inhibition, cell differentiation, inhibition of angiogenesis and autophagy, etc., but HDACIs exert anti-tumor activity of the molecular mechanisms remain unclear, the clinical treatment of solid tumors effects and related treatment strategies needs to be further confirmed.

KEY WORDS: histone deacetylase; histone deacetylase inhibitor; tumor; SAHA

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors，HDACIs)表达的改变、降解和突变都与肿瘤的发展相关，这些改变与以下 2 种途径有关：修饰基因的转录和非组蛋白 HDAC 底物。尽管 HDACs 基因在体细胞中的突变很罕见，但是通过一次大规模的测序后发现乳腺癌样本中的 HDAC4 会发生突变[1]。而且，在人的上皮样癌的细胞系中也发现有突变，并会导致 HDAC2 蛋白的平截。HDACs 通过诱导关键基因的异常转录，从而调控细胞增殖，细胞周期及凋亡。HDACs 作为一种多蛋白复合物产生了这种作用，其中包括共遏制因子 DNA 结合蛋白如核受体辅阻遏子(nuclear receptor corepressor，NcoR)，SMRT(silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors)，SIN3 转录调控蛋白家族成员 A(SIN3 transcription regulator family member A，Sin3A)，NcoR/SMRT 与 mSin3 和 HDACs 构成复合物在未结合配体的核受体介导的转录抑制过程中发挥重要作用，这种肿瘤抑制基因转录的表达导致了致癌作用。然而，微点阵分析表明 HDACIs 仅影响了 2%~5%基因的表

基金项目：浙江省自然科学基金一般项目(LY14H310008)；浙江省教育厅基金(Y201226213)
作者简介：徐春梅，女，药师　Tel: (0571)88206915　E-mail: 44642666@qq.com　***通信作者：**丁玲，女，博士，副教授　Tel: 18857192032　E-mail: ld362@zju.edu.cn

达[2]，提示除蛋白的转录调控，还存在其他机制影响 HDACs 对细胞周期的调控。比如，不同的非组蛋白 HDACs 底物蛋白的乙酰化水平等。例如，HDAC6 使热休克蛋白 90(heat shock protein 90，Hsp- 90)去乙酰化，增强 ATP 结合，促进有功能的 HSP-90 伴侣分子复合物的组装[3]。β-catenin 也是 HDAC6 的底物，它经常在退行性甲状腺癌中发生突变。当 HDAC6 和 β-catenin 结合，使 β-catenin 去乙酰化后，表皮生长因子(epidermal growth factor，EGF)会诱导 HDAC6 异位，导致 β-catenin 核定位，从而激活 Wnt 通路和 c-myc 的活性。这表明了在肿瘤发展过程中，HDAC6 是 EGF 和 Wnt 通路之间的联系，并且在肿瘤中当 Wnt 通路下调时，HDAC6 的激活有益于肿瘤的生长[4]。此外，在人的早期结肠癌中，结肠息肉肿瘤抑制基因的丢失可以导致 Wnt 通路依赖性 HDAC2 表达增加。而 HDAC2 被认为可以抑制凋亡[5]。乙酰化也可以影响关键的肿瘤抑制蛋白，比如 p53、pRb 和癌基因蛋白类(如 c-Myc 和 E2F1)。在 G1 细胞周期中，组蛋白去乙酰化募集反应的活性与 E2F-Rb 复合物的表达有关。E2F1 被乙酰化的赖氨酸残基是高度保守的，与 DNA 结合区毗邻，并且乙酰化会增加 E2F1 DNA 结合的活性、反式激活的可能性以及半衰期。

1 HDACs 及其抑制剂

组蛋白的八聚体包括 1 个 H3-H4 四聚体和 2 个 H2A-H2B 二聚体，形成了 1 个核小体，其周围有 146 bp 的 DNA 包绕。核小体与组蛋白 H1 以及其他蛋白质相互作用，使 DNA 进一步压缩形成染色质。组蛋白的 N 端尾部区域会发生一系列的酶修饰，包括乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化等，这些修饰会对基因表达产生显著的影响，因此也被称为“组蛋白编码”[6]。组蛋白可以在 N 端赖氨酸残基上发生可逆的、动态的乙酰化。组蛋白乙酰化和去乙酰化在真核细胞的基因表达和染色体结构修饰上发挥了重要作用，这些作用可以影响组蛋白的性质以及组蛋白和其他蛋白或 DNA 的关系[7]。组蛋白的乙酰化是被组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase，HATs)控制的，它可以将乙酰基转移到赖氨酸残基链上。HDACs 则负性调控组蛋白的乙酰化水平，降低其乙酰化水平，进而调控许多非组蛋白底物，包括与肿瘤生长、细胞周期控制、凋亡、血管生成和细胞迁移有关的蛋白。HDACs 家族成员共 18 个，可以分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ共 4 大类，它们在酶催化活性、分子结构、表达模式上以及亚细胞定位有较大差异。

HDACIs 是潜在的抑制增殖的化合物，它可以诱导细胞凋亡。因此这些药物可作为潜在的抗肿瘤药物，也可以作为 HDACs 功能分析的工具药。第Ⅰ、Ⅱ和Ⅳ类属于 Zn^{2+}依赖的或经典的组蛋白去乙酰化酶类；而第Ⅲ类属于 NAD^{+}依赖的组蛋白去乙酰化酶类。第Ⅰ类介导了细胞内大多数去乙酰化活性，第Ⅱ类主要存在于细胞核以及细胞质中，可能参与神经元的核转运，第Ⅲ类与代谢和寿命调控相关，而第Ⅳ的的功能的研究甚少。其中Ⅰ、Ⅱ和Ⅳ均有特异性抑制剂[8]。所以尽管对Ⅲ类 HDACIs 有很强的兴趣，当前 HDACIs 作为抗肿瘤药物主要靶向Ⅰ、Ⅱ和Ⅳ类酶[9]，有多种化合物正在进行临床试验或者其他阶段的临床前研究。HDACIs 可以根据它们的化学结构分为氧肟酸盐、环肽类、苯甲酰按类和脂肪酸类[10]；也可以根据它们对不同 HDACs 的特异性将其分类。最近，化学蛋白组学将亲和捕获和定量质谱分析结合起来，证实了 HDACIs 靶向的是 HDAC 复合物而不是单独的 HDACs。比如，相比于其他有相同催化亚基的Ⅰ类复合物，丙戊酸盐对 Sin3 复合物的影响更小[11]。Sin3A 包含多种蛋白质相互作用的结构域，是一个多蛋白的转录共阻遏复合物的核心组分，通过结合该转录阻遏复合物中的 HDAC 起到转录抑制的作用。

许多 HDACIs 的抑制活性取决于 Zn^{2+}依赖性 HDAC 酶。其中最典型的一个例子就是曲古菌素 A (trichostatin A，TSA)，它是最早被确证的 HDACIs 之一。TSA 和 HDAC 类似物结合的晶型结构显示，保守的去乙酰化酶活性中心包括一个管形的袋、一个锌结合区和 2 个 Asp-His(aspartate-histidine)电荷中继网络。TSA 的长脂肪链与管形袋的内部结合，脂肪链末端异羟肟基团与锌结合区通过羰基和羟基相连。SAHA 的异羟肟基团与锌离子以相同的方式结合，但是相比于 TSA，SAHA 的脂肪链与管状袋的连接更少，这解释了为什么 SAHA 的抑制活性要比 TSA 低[12]。有一些其他的 HDACIs 也有相同的机制，包括 belinostat，givinostat，panobinostat 和 dacinostat[13]。

2 SAHA 的抗肿瘤机制

当前关于 HDAC 抑制剂的抗肿瘤作用机制研

究认为其增加了细胞内组蛋白的乙酰化程度，调节多种基因的表达水平，抑制肿瘤细胞的增殖、诱导细胞分化和凋亡。细胞周期素依赖的蛋白激酶抑制因子 P21 蛋白是最早发现的受 HDAC 抑制剂调控的蛋白质之一[14]。在多种肿瘤细胞中，HDAC 抑制剂可以促进该基因表达，从而阻滞细胞周期。P21 表达水平的增加可抑制 cyclin/CDK (cyclin-dependent kinases)复合物的活性，从而导致细胞周期阻滞于 G0/G1 期或 G2/M 期。HDAC 抑制剂诱导的细胞周期阻滞还可通过影响 P27 的表达水平来实现。最新研究表明 HDAC 抑制剂还可以通过抑制 HDAC3 和 HDAC6 来降解 Aurora A 和 B 蛋白激酶，引起细胞周期阻滞。上述研究均表明 HDAC 抑制剂影响细胞周期进程涉及多个细胞周期调控相关蛋白。HDAC 抑制剂破坏细胞内凋亡和抗凋亡机制之间的平衡，诱导促凋亡基因 Bmf、Bim、TRAIL 和 DR5 等的表达[15-17]，通过死亡受体途径和内在凋亡途径诱导肿瘤细胞凋亡。有研究显示，SAHA 可激活转录因子 E2F1[18]，进而诱导促凋亡蛋白 Bim 和 ASK1 的表达，再通过内在凋亡途径诱导肿瘤细胞发生凋亡。另外也有研究显示，HDAC 抑制剂可以使细胞内产生较多的活性氧，导致线粒体损伤，最终引起细胞凋亡[19]。

3 SAHA 和其他抗肿瘤药物的协同作用

HDAC 抑制剂已经在血液/淋巴系统肿瘤治疗方面取得了一定成果，当前大量的临床试验正在挖掘其在实体瘤治疗方面的潜力[20]。目前，至少有 40 余项 HDAC 抑制剂单药治疗实体瘤的临床试验正在开展，尤其是 SAHA、FK228。虽然 HDAC 抑制剂在实体瘤患者中也具有较好的耐受性和可接受的毒性范围，但与血液/淋巴系统肿瘤不同的是，HDAC 抑制剂单药对实体瘤的疗效不显著[21-22]。SAHA 的一项Ⅱ期临床结果显示，在单药治疗复发性多行性成间质细胞瘤时，SAHA 只显示出了轻微的疗效。而在 SAHA 单药治疗非小细胞肺癌[23]、乳腺癌[24]、前列腺癌[25]、头颈部肿瘤[26]、甲状腺癌[27]等的临床试验中，均未出现缓解病例。

SAHA 和其他抗肿瘤药物联合应用是当前用于实体瘤治疗的新策略。SAHA 和其他去乙酰化酶抑制剂已经被报道过可以与许多其他抗肿瘤药物产生叠加或协同的作用，例如：HDACIs 和全反式维生素 A 酸类在治疗急性前髓细胞性白血病时可以产生合用效果，并且在体内和体外均有效[28]。DNA 的超甲基化可以使其结构更加紧密，同时也可以抵抗乙酰化作用。基于此种原因，目前有许多研究尝试将 SAHA 和 DNA 去甲基化的药物或甲基转移酶抑制剂合用，希望获得更好的抗肿瘤效果。因此将去甲基化的药物或甲基转移酶抑制剂进行序贯给药似乎可以获得更好的效果，比如 5-氮杂胞苷或 20-脱氧胞苷在许多肿瘤细胞上都产生了很好的疗效[29]。从这些合用方式可以发现目前靶向药物的发展逐渐向细胞内 2 个或多个靶点发展。比如将组蛋白去乙酰化酶和拓扑异构酶Ⅱ抑制剂结合起来的双靶点药物，将 2 个互补的化学活性基团集中到 1 个分子结构中，从而产生双靶向的作用[30]。目前也有结果显示 HDACIs 和蛋白酶体抑制剂合用可以有很好的治疗效果。临床Ⅰ期和Ⅱ期实验正在将蛋白酶体抑制剂硼替佐米和 SAHA 合用用于治疗多发性骨髓瘤[31]。

其他的抗肿瘤药物比如：热休克蛋白拮抗剂 17-AAG[32]、酪氨酸激酶抑制剂(甲磺酸依马替尼、达沙替尼)[33]、TRAIL[34]、NF-κB 抑制剂[35]、吉西他滨[36]、多西紫杉醇、MEK1/2 抑制剂 PD184352[37]、五氟尿嘧啶[38]、伊利替康、托泊替康、双氢青蒿素、利妥昔单抗、顺铂[39]、三氧化二砷、多柔比星[40]、地西他宾、利托那韦、DLC1 肿瘤抑制蛋白、磷酸肌醇-3 激酶抑制剂[41]、胞嘧啶阿糖核苷、舒林酸、黄酮类、哌立福辛等都可以与 HDACIs 产生协同效果。这些研究表明了在针对特定的肿瘤时，HDACIs 和其他抗肿瘤药物合用可以产生更好的效果。

4 总结

HDACIs 在抗肿瘤方面已经展示了良好的效果和前景，目前有 2 种 HDACIs 被 FDA 批准在临床上用于治疗皮肤 T 细胞淋巴癌和外周 T 细胞淋巴癌，而且有许多的 HDACIs 正在进行临床试验用于治疗不同种类的肿瘤，包括血液肿瘤和实体瘤。除了在抗肿瘤方面展现了良好的效果，HDACIs 比如 VPA 对癫痫和双极神经元障碍也有一定的效果。尽管如此，HDACs 在细胞内产生作用的机制却不甚清楚。不同的 HDACs 可以参与到不同的信号通路中，并对细胞产生不同的影响。基于此，应该寻找到不同的 HDACs 不同的功能和它们在细胞中特异性的底物，这样就可以针对不同类型的肿瘤进行不同方式的治疗，也可以与其

他抗肿瘤药物合用。另外一个重要的问题是泛 HDACIs 或选择性的 HDACIs 是不是可以与其他治疗方式联合应用于肿瘤的治疗。

REFERENCES

[1] SJOBLOM T, JONES S, WOOD L D, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers [J]. Science 2006, 314(5797): 268-274.

[2] XU W S, PARMIGIANI R B, MARKS P A. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action [J]. Oncogene 2007, 26(37): 5541-552.

[3] KOVACS J J , MURPHY P J, GAILLARD S, et al. HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of glucocorticoid receptor [J]. Mol Cell, 2005, 18(5): 601-607.

[4] LI Y, ZHANG X, POLAKIEWICZ R D, et al. HDAC6 is required for epidermal growth factor-induced beta-catenin nuclear localization [J]. J Biol Chem, 2008, 283(19): 12686-1290.

[5] ZHU P, MARTIN E, MENGWASSER J, et al. Induction of HDAC2 expression upon loss of APC in colorectal tumorigenesis [J]. Cancer cell, 2004, 5(5): 455-463.

[6] MONIOT S, WEYAND M, STEEGBORN C. Structures, substrates, and regulators of Mammalian sirtuins-opportunities and challenges for drug development [J]. Front Pharmacol, 2012(3): 16. Doi: 10.3389/fphar.2012.00016

[7] KHAN O, LA THANGUE N B. Drug Insight: histone deacetylase inhibitor-based therapies for cutaneous T-cell lymphomas. Nature clinical practice [J]. Oncology, 2008, 5(12): 714-726.

[8] GREGORETTI I V, LEE Y M, GOODSON H V. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis [J]. J Mol Biol, 2004, 338(1): 17-31.

[9] STIMSON L, LA THANGUE N B. Biomarkers for predicting clinical responses to HDAC inhibitors [J]. Cancer Lett, 2009, 280(2): 177-183.

[10] MARKS P A. The clinical development of histone deacetylase inhibitors as targeted anticancer drugs [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2010, 19(9): 1049-1066.

[11] BANTSCHEFF M, HOPF C, SAVITSKI M M, et al. Chemoproteomics profiling of HDAC inhibitors reveals selective targeting of HDAC complexes [J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(3): 255-65.

[12] FINNIN M S, DONIGIAN J R, COHEN A, et al. Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors [J]. Nature, 1999, 401(6749): 188-193.

[13] KHAN O, LA THANGUE N B. HDAC inhibitors in cancer biology: emerging mechanisms and clinical applications [J]. Immunol Cell Biol, 2012, 90(1): 85-94.

[14] GUI C Y, NGO L, XU W S, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitor activation of p21WAF1 involves changes in promoter-associated proteins, including HDAC [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(5): 1241- 1246.

[15] BALI P, PRANPAT M, SWABY R, et al. Activity of suberoylanilide hydroxamic Acid against human breast cancer cells with amplification of her [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(17): 6382-6389.

[16] EDWARDS A, LI J, ATADJA P, et al. Effect of the histone deacetylase inhibitor LBH589 against epidermal growth factor receptor-dependent human lung cancer cells [J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(9): 2515-2524.

[17] ROSATO R R, ALMENARA J A, GRANT S. The histone deacetylase inhibitor MS-275 promotes differentiation or apoptosis in human leukemia cells through a process regulated by generation of reactive oxygen species and induction of p21CIP1/WAF1 [J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3637-3645.

[18] ZHAO Y, TAN J, ZHUANG L, et al. Inhibitors of histone deacetylases target the Rb-E2F1 pathway for apoptosis induction through activation of proapoptotic protein Bim [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(44): 16090-16095.

[19] ROSATO R R, ALMENARA J A, MAGGIO S C, et al. Role of histone deacetylase inhibitor-induced reactive oxygen species and DNA damage in LAQ-824/fludarabine antileukemic interactions [J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(10): 3285-3297.

[20] TATE C R, RHODES L V, SEGAR H C, et al. Targeting triple-negative breast cancer cells with the histone deacetylase inhibitor panobinostat [J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(3): R79.

[21] WAGNER J M, HACKANSON B, LUBBERT M, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors in recent clinical trials for cancer therapy [J]. Clin Epigenetics, 2010, 1(3/4): 117-136.

[22] DEBEB B G, LACERDA L, XU W, et al. Histone deacetylase inhibitors stimulate dedifferentiation of human breast cancer cells through WNT/beta-catenin signaling [J]. Stem Cells, 2012, 30(11): 2366-2377.

[23] TRAYNOR A M, DUBEY S, EICKHOFF J C, et al. Vorinostat (NSC# 701852) in patients with relapsed non-small cell lung cancer: a Wisconsin Oncology Network phase II study [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(4): 522-526.

[24] LUU T H, MORGAN R J, LEONG L, et al. A phase II trial of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in metastatic breast cancer: a California Cancer Consortium study [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(21): 7138-7142.

[25] BRADLEY D, RATHKOPF D, DUNN R, et al. Vorinostat in advanced prostate cancer patients progressing on prior chemotherapy (National Cancer Institute Trial 6862): trial results and interleukin-6 analysis: a study by the Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trial Consortium and University of Chicago Phase 2 Consortium [J]. Cancer, 2009, 115(23): 5541-5549.

[26] BLUMENSCHEIN G R J R, KIES M S, PAPADIMITRA-KOPOULOU V A, et al. Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (Zolinza, suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer [J]. Invest New Drugs, 2008, 26(1): 81-87.

[27] WOYACH J A, KLOOS R T, RINGEL M D, et al. Lack of therapeutic effect of the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with metastatic radioiodine-refractory thyroid carcinoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(1): 164-170.

[28] KUENDGEN A, SCHMID M, SCHLENK R, et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia [J]. Cancer, 2006, 106(1): 112-119.

[29] GORE S D, BAYLIN S, SUGAR E, et al. Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms [J]. Cancer Res, 2006, 66(12): 6361-6369.

[30] GUERRANT W, PATIL V, CANZONERI J C, et al. Dual targeting of histone deacetylase and topoisomerase II with novel bifunctional inhibitors [J]. J Med Chem, 2012, 55(4): 1465-1477.

[31] BADROS A, BURGER A M, PHILIP S, et al. Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(16): 5250-5257.
[32] RAHMANI M, YU C, DAI Y, et al. Coadministration of the heat shock protein 90 antagonist 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin with suberoylanilide hydroxamic acid or sodium butyrate synergistically induces apoptosis in human leukemia cells [J]. Cancer Res, 2003, 63(23): 8420-8427.
[33] FISKUS W, PRANPAT M, BALASIS M, et al. Cotreatment with vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) enhances activity of dasatinib (BMS-354825) against imatinib mesylate-sensitive or imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia cells [J]. Cancer Res, 2006, 12(19): 5869-5878.
[34] SONNEMANN J, DREYER L, HARTWIG M, et al. Histone deacetylase inhibitors induce cell death and enhance the apoptosis-inducing activity of TRAIL in Ewing's sarcoma cells [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2007, 133(11): 847-858.
[35] RUNDALL B K, DENLINGER C E, JONES D R. Combined histone deacetylase and NF-kappaB inhibition sensitizes non-small cell lung cancer to cell death [J]. Surgery, 2004, 136(2): 416-425.
[36] RUNDALL B K, DENLINGER C E, JONES D R. Suberoylanilide hydroxamic acid combined with gemcitabine enhances apoptosis in non-small cell lung cancer [J]. Surgery, 2005, 138(2): 360-367.
[37] YU C, DASMAHAPATRA G, DENT P, et al. Synergistic interactions between MEK1/2 and histone deacetylase inhibitors in BCR/ABL+ human leukemia cells [J]. Leukemia, 2005, 19(9): 1579-1589.
[38] NORO R, MIYANAGA A, MINEGISHI Y, et al. Histone deacetylase inhibitor enhances sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to 5-FU/S-1 via down-regulation of thymidylate synthase expression and up-regulation of p21(waf1/cip1) expression [J]. Cancer Sci, 2010, 101(6): 1424-1430.
[39] ONG P S, WANG X Q, LIN H S, et al. Synergistic effects of suberoylanilide hydroxamic acid combined with cisplatin causing cell cycle arrest independent apoptosis in platinum-resistant ovarian cancer cells [J]. Int J Oncol, 2012, 40(5): 1705-1713.
[40] CHERIYATH V, KUHNS M A, KALAYCIO M E, et al. Potentiation of apoptosis by histone deacetylase inhibitors and doxorubicin combination: cytoplasmic cathepsin B as a mediator of apoptosis in multiple myeloma [J]. British J Cancer, 2011, 104(6): 957-967.
[41] SHIOZAWA K, NAKANISHI T, TAN M, et al. Preclinical studies of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) combined with cytosine arabinoside and etoposide for treatment of acute leukemias [J]. Cancer Res, 2009, 15(5): 1698-1707.

收稿日期：2015-08-26

烷基咪唑类离子液体在分子印迹聚合物中的应用

肖忠华(重庆三峡医药高等专科学校，重庆 404120)

摘要：分子印迹聚合物是具有高选择性的仿生识别材料。以烷基类离子液体为单体、致孔剂或助溶剂合成分子印迹聚合物或制备分子印迹柱，可缩短分子印迹时间，降低分子印迹柱背压，改善水溶性，提高吸附容量、选择性、识别能力和分子印迹柱渗透性，加快吸附平衡，拓宽了其在药物分离分析中的应用范围。

关键词：烷基咪唑类离子液体；分子印迹聚合物；应用
中图分类号：R943　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2016)04-0513-04
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.030

Application of Alkylimidazolium-based Ionic Liquids on Molecularly Imprinted Polymers

XIAO Zhonghua(*Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404120, China*)

ABSTRACT: Molecularly imprinted polymers are biomimetic recognition materials with higer selectivity. To synthesis molecularly imprinted polymers or molecularly imprinted column with alkylimidazolium-based ionic liquids as porogen, functional monomer or auxiliary solvent can shorten imprinting time,reduce back pressure of imprinted column, improve compatibility with water and adsorption capacities, selectivity, recognition and permeability of imprinted column, even fast kinetics of adsorption. That broaden application range of molecularly imprinted polymers in separation and analysis of the medicine.

KEY WORDS: alkylimidazolium-based ionic liquids; molecularly imprinted polymers(MIPs); application

作者简介：肖忠华，男，硕士，副教授　　Tel: (023)58567077　　E-mail: xiaozhonghua1010@126.com