

氨基酸载体抗肿瘤活性研究进展

叶因涛, 孙 蓓, 王 冬, 钱钧强, 王 晨

(天津医科大学肿瘤医院药理学部, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060)

摘 要:氨基酸是构成生物体蛋白质并同生命活动有关的最基本物质, 氨基酸载体具有良好的生物相容性和亲和性, 将氨基酸引入抗肿瘤药物分子中, 可提高对肿瘤细胞的选择性, 增加药物的溶解性, 降低对正常细胞的毒性。随着对其构效关系及作用机制的不断研究, 氨基酸类衍生物在抗肿瘤药物中的应用前景广阔。全文总结氨基酸类化合物衍生化后抗肿瘤作用的研究进展及应用, 为抗肿瘤药物的研发提供参考。

关键词:氨基酸; 载体; 抗肿瘤活性

中图分类号: R730.5 文献标识码: B 文章编号: 1004-0242(2015)08-0666-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.08.A009

Research Progress in Antitumor Activity of Amino Acid Carrier

YE Yin-tao, SUN Pei, WANG Dong, et al.

(Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Department of Pharmacy, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China)

Abstract: Amino acids were the most basic substances, which were related with life activities and constituted the organism Protein. Amino acid carriers had good biocompatibility and affinity. The amino acid molecule was introduced into anticancer drugs, which could increase the selectivity of tumor cells, inhibit the proliferation of tumor cells, increase drugs' solubility, enhance anti-tumor activity and decrease the toxicity on normal cells. Amino acid derivatives had been widely used in anticancer drugs. The application of amino acid derivatives were more prospective in anti-tumor drugs with ongoing to study the structure-activity relationship and mechanism. The articles related to the present and future application of anti-tumor effects of amino acid derivative compounds were analyzed in this article, in order to lay the foundation for anti-tumor drugs' developing.

Key words: amino acids; carrier; anti-tumor activity

氨基酸是构成生物体蛋白质并同生命活动有关的最基本物质, 氨基酸衍生物已广泛用作抗肿瘤药物。肿瘤细胞对某些氨基酸的需求量比正常细胞大。通过特殊的氨基酸饮食或输液配方, 能达到改善机体营养状况, 增强机体免疫功能, 抑制肿瘤生长, 提高化疗效果的目的。氨基酸作为生命的内源物质将其引入药物分子, 可促进细胞对药物的吸收, 同时降低药物的毒性, 为寻求高效、低毒的抗肿瘤药物开辟途径^[1,2]。氨基酸载体具有良好的生物相容性和亲和

性, 对人体无不良反应, 无免疫源性。用氨基酸或寡肽作为载体, 将其引入药物分子中, 对抗肿瘤药物进行结构修饰, 可以提高对肿瘤细胞的靶向性、增强药物的溶解性、缓解药物对正常细胞的毒性。现就氨基酸类化合物衍生化后抗肿瘤的作用进行简要综述。

1 提高对肿瘤细胞选择性的作用

1.1 5-氟尿嘧啶的氨基酸衍生物

5-氟尿嘧啶(5-Fu)是抑制胸苷酸合成酶(TS)的抗代谢药物, 是细胞周期特异性药物, 对S期细胞敏感; 主要作用于胃癌、肝癌和结肠癌等的治疗, 但由

收稿日期: 2015-01-24; 修回日期: 2015-03-14

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划一般项目(14JCYB-JC28600); 天津医科大学科学基金青年项目(2014KYQ06)

通讯作者: 王晨, E-mail: wangjd123@126.com

于其具有骨髓抑制和胃肠道等副作用,对癌细胞的低选择性而呈现较高的毒副作用,使其临床应用在一定程度上受到限制。以氨基酸作为抗癌药物的载体合成了含 5-Fu 的二肽、四肽及五肽衍生物、5-氟尿嘧啶磷三肽化合物,在对白血病细胞 HL-60 和肝癌细胞 BEL-7402 进行抗癌活性的测试中,部分磷三肽化合物显示出较好的抑瘤性^[3-5]。Xiong 等^[6]合成的 5-氟尿嘧啶-1-基-乙酰基氨基酸酯类化合物就白血病细胞 HL-60、肝癌细胞 BEL-7402、结肠癌细胞 SW-480 和宫颈癌细胞 Hela 进行了体外抗肿瘤活性测试。结果表明:化合物对 SW-480 和 Hela 的影响具有同步性,而且明显高于对 HL-60 和 BEL-7402 的抑制活性,说明化合物的抗肿瘤作用有一定的选择性。

1.2 L-N-(2-噻吩磺酰基)氨基酸乙酯衍生物

噻吩是具有较大电子密度的芳香族化合物,有高的生物活性。N-芳磺酰基-L-氨基酸酯具有显著的促损伤神经再生和功能修复的活性,其中 N-芳磺酰基部分对其活性有重要影响。曾报道以氨基酸为载体可提高氮芥药物对肿瘤细胞的选择性。为了提高噻吩类化合物对肿瘤细胞的选择性,将 2-噻吩磺酰基引入 α -L-氨基酸乙酯中,合成新的化合物 N-2-噻吩磺酰基- α -L-氨基酸乙酯和 N-2-噻吩磺酰基甘氨酸乙酯等。MTT 法检测 L-氨基酸乙酯衍生物对白血病 K562 细胞增殖的抑制活性。结果表明,部分目标化合物在较低质量浓度(1.0×10^{-8} ml) 时,即可对白血病 K562 细胞增殖产生较好的抑制作用,其中部分化合物还具有诱导白血病 K562 细胞进入程序性自然死亡而不对正常细胞产生杀伤的凋亡活性^[7]。

1.3 依布硒啉(Ebselen)氨基酸衍生物

依布硒啉(Ebselen)是目前公认的具有模拟谷胱甘肽过氧化酶(GSHPx)作用的最好药物之一,具有高抗氧化性、低毒性等特点,是一种极具发展前途的抗炎药。氨基酸在机体代谢过程中具有重要的生理功能,它与活性分子连接后,可以改变活性分子的性质,增强对靶细胞的作用和选择性。在 Ebselen 的分子结构中,将其 2-位苯环更换为不同的氨基酸,设计并合成了 2 种 Ebselen 类似物,体外筛选试验表明该衍生物生物活性更优,对肿瘤细胞生长有明显的抑制作用^[8]。

1.4 白蛋白纳米粒包封紫杉醇纳米制剂

白蛋白材料具有安全无毒、无免疫原性、可生物降解、生物相容性好等优点。白蛋白纳米粒可包裹不同类型的药物,应用较广的还是作为抗肿瘤药物的载体。用白蛋白纳米粒包封研究的抗肿瘤药已有阿霉素、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶和甲氨蝶呤等。为了避免 RES 巨噬细胞的吞噬,可以利用配体与受体的特异性结合将白蛋白纳米粒直接靶向癌细胞。ABI-007 是一种新型非溶剂依赖型白蛋白纳米粒,使用其制备的粒径为 130 nm 的紫杉醇纳米制剂避免了毒性溶剂(如克列莫佛)的使用。该制剂是由内皮细胞表面白蛋白受体(gp60)和肿瘤细胞表达的一种白蛋白凝集蛋白将紫杉醇运送到肿瘤部位。I 期和 II 期临床试验结果表明,ABI-007 比聚乙烯蓖麻油包裹的紫杉醇制剂有更高的治疗指数和安全性,并且避免了使用皮质类固醇的术前给药^[9]。

2 增加化合物溶解性的作用

2.1 3-氧代齐墩果酸氨基酸偶联物

3-氧代齐墩果酸属 p-香树脂醇型五环三萜类化合物,由齐墩果酸经氧化得到的抗肿瘤活性成分,对 KB(人口腔鳞癌细胞)具有较高的选择性,并且对正常细胞毒性较小^[10]。研究表明:3-氧代齐墩果酸水溶性差,会影响其生物利用度。以提高 3-氧代齐墩果酸水溶性为目的,将齐墩果酸经氧化、酰化、水解得到目标化合物,设计合成了 3-氧代齐墩果酸氨基酸偶联物,并测定具有代表性结构的偶联物的水溶性及其对 KB 和 KB/V(抗长春新碱的人口腔鳞癌细胞)的抑制活性。结果表明,被测试的 6 个偶联物的水溶性与 3-氧代齐墩果酸相比有不同程度的改善,且水溶性较高的偶联物仍保持抗肿瘤活性,说明水溶性与活性可能具有一定的相关性^[11]。

2.2 吉西他滨-聚谷氨酸偶合物

吉西他滨是非小细胞肺癌(NSCLC)的一线治疗药物,但其透膜性差,易被脱胺酶降解,生物利用率低,不良反应大。聚谷氨酸(polyglutamic acid,PG)分子中含有大量游离 γ -羧酸,水溶性好、生物相容性好、无免疫原性、无毒性,是制备抗肿瘤靶向偶合物常用的多聚大分子载体,可以与含羟基的药物偶联。有研究表明,去乙酰长春碱通过酰胺偶联键与叶酸

形成的靶向偶合物具有较好的抗肿瘤活性,已进入Ⅱ期临床研究^[12]。Wang等^[13]合成的吉西他滨3'-或5'-的氨基酸酯衍生物,经缩合得到以氨基酸为连接子的吉西他滨-聚谷氨酸偶合物。研究表明,在体内,偶合物分子中药物与氨基酸之间的脂键水解,释放游离的吉西他滨,发挥抗肿瘤作用;氨基酸结构以及氨基酸与吉西他滨连接的位置将通过立体或电子效应影响酯键水解速率,从而影响抗肿瘤活性。由此可以通过调节连接子的结构以控制药物的释放,提高抗肿瘤药物的疗效。

2.3 新型有机锗的氨基酸衍生物

有机锗倍半氧化物 $[(\text{GeR})_2\text{O}_3]$ 具有强的免疫活性、可增强机体杀伤细胞能力,抑制肿瘤细胞的生长和转移,毒性相对较低,副作用较小。由于含有N-三乙氧基氨的锗春(Germatrone)类化合物具有较强的神经亲和作用及抗肿瘤活性,利用三乙醇胺与 β -锗-a-氨基酸衍生物的锗作用,制备出含有氨基酸的锗春衍生物,产物中的氧及氮原子均可与水分子作用而增大溶解度,有利于体内吸收,提高生物利用度并增加活性、降低毒性。以苯环上带有不同取代基的苯甲醛或杂环和酰化氨基酸为原料,设计合成了一系列 β -锗代-a-氨基酸衍生物,并研究它们的抑瘤活性,结果显示,含有不同取代基的锗代-a-氨基酸衍生物具有较好的抗肿瘤活性。用氨基酸对有机锗倍半氧化物进行结构修饰,取代氨基酸8位上的氢,部分所得化合物抑瘤活性有所提高^[14]。

2.4 聚乙二醇氨基酸衍生物

随着蛋白质药物的聚乙二醇修饰技术的发展,聚乙二醇化药物得到了广泛的应用。为解决紫杉醇的水溶性及制剂的稳定性对紫杉醇前药进行探索,用PEG作为修饰剂,可以综合考虑溶解性、载药量和体内半衰期等因素,设计出性能优良的紫杉醇水溶性前药。研究者获得可溶性聚乙二醇(PEG)化紫杉醇,制备了不同相对分子质量的PEG氨基酸衍生物,并通过氨基酸连接臂将PEG连接到紫杉醇上,获得了具有特殊连接臂的PEG化紫杉醇。研究表明,PEG化紫杉醇水溶性较天然紫杉醇提高了约1000倍,且对MCF-7和SGC-7901等肿瘤细胞均具有显著的抑制作用,并呈现出明显的浓度依赖性^[15,16]。这种具有特殊连接臂的PEG氨基酸衍生物可以进一步为紫杉醇前药的合理设计提供基础。目

前已有十余种聚乙二醇修饰的蛋白药物上市,临床医疗效果优异,市场上也表现出了良好的业绩。同时还有数十种聚乙二醇化蛋白质药物处在临床或临床前研究阶段。

3 其它

3.1 氨基酸类 Schiff 碱稀土配合物

稀土配合物以其独特的配位性质和对 Ca^{2+} 的拮抗作用,引起研究者的广泛关注。 β -丙氨酸 Schiff 碱是配体和中心离子形成稳定的双六员环的螯合结构。研究表明:氨基酸类 Schiff 碱金属配合物无论是作为维生素 B_6 转氨基催化剂还是 O_2 的载体都有很重要的研究意义。先后以邻香兰醛分别和甘氨酸、L-甲硫氨酸、 α -丙氨酸、 α -苯丙氨酸在氢氧化钾的乙醇溶液中合成 Schiff 碱配体,将其分别在水相中作用于稀土 Ln^{3+} ,配位后共生成新的稀土配合物,该类配合物均具有一定程度的抗肿瘤活性^[17]。邻香兰醛缩甲硫氨酸类 Schiff 碱稀土配合物的活性较高,可作为抗肿瘤药进行深入的研究。

3.2 氨基酸三尖杉酯类衍生物

三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱是通过抑制蛋白质的合成和直接干扰DNA的代谢发挥药效的,而许多氨基酸和某些含碱基的杂环类化合物亦为DNA合成所必需的底物。为此,设计氨基酸三尖杉酯类衍生物应能有利于发挥其药效。研究表明,氨基酸类取代的三尖杉碱酯类衍生物对人体白血病HL-60细胞均有不同程度的抑制作用,表明氨基酸有可能和利于三尖杉碱发挥生理作用。用苄氧羰酰基保护的氨基酸三尖杉酯类衍生物比脱保护的氨基酸三尖杉酯衍生物效果好^[18]。选择不同的取代基保护氨基酸中的氨基,亦有可能找到活性更强的三尖杉酯类衍生物的抗肿瘤化合物。

3.3 β -榄香烯氨基酸衍生物

研究人员设计合成 β -榄香烯氨基酸衍生物,并进行体外、体内抗肿瘤活性研究。采用烯丙位的氯代反应合成 β -榄香烯氯代物,再与氨基酸甲酯反应合成目标化合物。采用磺酰罗丹明B(SRB)染色法测定目标化合物体外对肿瘤细胞增殖的抑制作用,以小鼠腋下移植瘤为模型进行体内抗肿瘤试验。在 β -榄香烯结构中引入氨基酸或氨基酸甲酯结构片段有

利于提高此类化合物的抗肿瘤活性。化合物对人癌细胞 HL-60、HeLa、SGC-7901 的 IC_{50} 值低于 β -榄香烯。体内试验结果显示,化合物 5h 对 Lewis 肺癌 LL/2、肝癌 H22 的生长有显著抑制作用^[19,20]。

4 展 望

氨基酸具有良好的生物相容性和亲和性,且廉价易得,在医疗中都发挥着举足轻重的作用。国内外大量研究表明,基于氨基酸的寡肽先导结构研究,以纤维蛋白降解产物和 GP II b/III a 受体的识别序列小肽精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸 RGD 为先导化合物,利用 RGD 对血栓形成部位的靶向性,将 RGDS 与溶栓寡肽杂交,制备一类靶向溶栓新先导结构,寻找新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂;把肿瘤细胞合成碱基需要的氨基酸引入去氢 4-氧代吡啶啉的母核,发展更优秀的抗肿瘤先导结构^[21-23]。据报道嗜热放射菌以色氨酸和酪氨酸为原料生物合成的安曲霉素抗生素同样具有抗肿瘤活性^[24]。临床应用还发现, HM-3 是新的氨基酸序列,为 18 个氨基酸的合成多肽,合成工艺简单,质量标准易控制。HM-3 具有肿瘤靶向作用,能够特异性结合到肿瘤内皮细胞,相应减少了用量和潜在的毒副作用,从而抑制肝癌、胃癌、肺癌等^[25-27]。

近年来抗肿瘤治疗转向了新型抗癌方法的研究。以肽为基础的治疗,其与小分子化学药物相比,肽类对目标肿瘤具有更高的亲和力和更强的特异性,并且具有低毒性,还可以增加肿瘤对其他治疗方法的敏感度;与抗体相比,由于他们体积微小,因此更容易渗透到组织中^[28-30]。在抗肿瘤肽活性改造研究中,影响多肽活性的理化参数很多,包括空间构象、亲水性、疏水性、电荷数等。另外,某些已知的抗肿瘤肽在抗肿瘤的同时还具有溶血性,极大限制其临床使用^[30-32]。一方面可以将其制成缓释制剂进行局部给药,增加其与肿瘤细胞直接作用的时间等途径而达到减毒增效的目的;另一方面,在保留多肽活性区段的同时,还可对多肽的基因结构进行改造,经发酵表达可获得具有较低溶血性的抗肿瘤肽^[33,34]。这些研究对于抗肿瘤肽的临床应用具有重要意义。

随着对其构效关系及作用机制的不断研究,以氨基酸的寡肽和部分受体的识别序列来设计合成新

的先导化合物,将成为今后研究的热点。在生物制药领域里,氨基酸在抗肿瘤药物中的应用前景广阔,利用氨基酸设计合成新的抗肿瘤药物,一旦上市,由于其可能具有抗肿瘤效果显著、无耐药性、无明显毒副作用、抗瘤谱广泛、合成工艺简单、质量可控等优势,将给实体肿瘤患者带来福音。

参考文献:

- [1] Jin YK, Lu W, Luo Y. Research progress of amino acid imbalance [J]. Medical Recapitulate, 2010, 16(11): 1647-1649. [金玉坤, 陆伟, 罗雁. 不平衡氨基酸的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(11): 1647-1649.]
- [2] Garrett AR, Weagel EG, Martinez AD, et al. A novel method for predicting antioxidant activity based on amino acid structure [J]. Food Chem, 2014, 158(17): 490-496.
- [3] Jiang YL, Gao XN, Zhou GN, et al. Selective recognition of uracil and its derivatives using a DNA repair enzyme structural mimic[J]. J Org Chem, 2010, 75 (2): 324-333.
- [4] Renck D, Machado P, Souto AA, et al. Design of novel potent inhibitors of human uridine phosphorylase-1: synthesis, inhibition studies, thermodynamics, and in vitro influence on 5-fluorouracil cytotoxicity[J]. J Med Chem, 2013, 56(21): 8892-8902.
- [5] Taryn LM, Martin RJ, Peter JD, et al. Synthesis, structure, and biological applications of α -fluorinated β -amino acids and derivatives[J]. Chem Biodivers, 2012, 9(11): 2410-2441.
- [6] Xiong J, Lan YJ, Zhang SF. Lanthanum(III) Complex of Uracil-1-Acetic Acid, a 2D Coordination Polymer [La(Phen)(UA)₃]_n·nH₂O (Phen=1, 10-Phenanthroline and Racil-1-Acetate) [J]. Russian J Coord Chem, 2007, 33(4): 306-311.
- [7] Ayman EF, Zainab AM, Ahmed AM, et al. OxymaPure/DIC: An Efficient Reagent for the Synthesis of a Novel Series of 4-[2-(2-Acetylaminophenyl)-2-oxo-acetylaminophenyl] Benzoyl Amino Acid Ester Derivatives [J]. Molecules, 2013, 18(12): 14747-14759.
- [8] Karuthapandi S, Poonam S, Harkesh BS, et al. Synthesis, structure, and glutathione peroxidase-like activity of amino acid containing seleno analogues and diaryl diselenides [J]. Chemistry, 2011, 17(45): 12741-12755.
- [9] Faranak T, Golnaz K, Hast R, et al. Targeted poly (L- γ -glutamyl glutamine) nanoparticles of docetaxel against folate over-expressed breast cancer cells[J]. Int J Pharm, 2014, 467(1-2): 123-138.
- [10] Wang X, Ye XL, Liu R, et al. Antioxidant activities of oleanolic acid in vitro: possible role of Nrf2 and MAP kinases[J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(3): 328-337.

- [11] Sun H, Hu C, Fang WS. Synthesis, water solubility and antitumor activity of amino acid conjugates of 3-oxooleanolic acid [J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 18(1): 11–15. [孙华, 胡春, 方唯硕. 3-氧代齐墩果酸氨基酸偶联物的合成、水溶性的测定及抗肿瘤活性研究 [J]. *中国药物化学杂志*, 2008, 18(1): 11–15.]
- [12] Bender DM, Bao JQ, Dantzig AH, et al. Synthesis, crystallization, and biological evaluation of an orally active prodrug of gemcitabine [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(22): 6958–6961.
- [13] Wang YG, He XH, Zhong BH. Synthesis and evaluation of conjugates of gemcitabine and polyglutamic acid with amino acids as linkers [J]. *J Int Pharm Res*, 2010, 37(5): 382–386.
- [14] Giuseppe P, Sara N, Mario LN, et al. Aluminum, gallium, germanium, copper, and phosphorus complexes of meso-tri-aryltetrabenzocorrole. [J]. *Inorganic Chem*, 2013, 52 (7): 4061–4070.
- [15] Tian H, Jin YJ, Chen YJ, et al. Modification of Taxol with amino acids derivatives of polyethylene glycol [J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2011, 42(1): 78–82.
- [16] Cai L, Wang X, Wang W, et al. Peptide ligand and PEG-mediated long-circulating liposome targeted to FGFR over-expressing tumor in vivo [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7(11): 4499–4510.
- [17] Tirtha M, Joso CP, Amit K, et al. Synthesis, structure, magnetic properties and biological activity of supramolecular copper (II) and nickel (II) complexes with a Schiff base ligand derived from vitamin B6 [J]. *Dalton Trans*, 2013, 42(7): 2594–2607.
- [18] Yang H, Sun MR, Zhao SG, et al. Construction of chiral tertiary alcohol stereocenters via the [2,3]-Meisenheimer rearrangement; enantioselective synthesis of the side-chain acids of homoharringtonine and harringtonine [J]. *J Org Chem*, 2013, 78(2): 339–346.
- [19] Xu LY, Zhang XZ, Du HL, et al. Synthesis and antitumor activity of β -elemi amino acid derivatives [J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 23(3): 169–176. [徐莉英, 张兴忠, 杜惠莲, 等. β -榄香烯氨基酸衍生物的合成及抗肿瘤活性 [J]. *中国药物化学杂志*, 2013, 23(3): 169–176.]
- [20] Wang JJ, Zhang MH, Xia MY, et al. Synthesis and antiproliferative activity of β -elemene substituted piperazine amide derivatives [J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 23(6): 453–460. [王敬敬, 张美慧, 夏明钰, 等. β -榄香烯取代哌嗪酰胺类衍生物的合成及抗肿瘤活性研究 [J]. *中国药物化学杂志*, 2013, 23(6): 453–460.]
- [21] Ohral K, Adachi M, Toyama K, et al. Preparation of amino acid derivatives as dual inhibition of Aurora kinase and cyclin-dependent kinase (CDK) [P]. Japan: 2008001883, 2008–01–03.
- [22] Chen XG, Zhang Y. Recent advance in the study of novel anti-tumor targets and drugs-aurora kinase and Pin1 [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2009, 44 (3): 264–269.
- [23] Le TT, Hong LV, Delphine NM, et al. Hydrosoluble benzo [e] pyridoindolones as potent inhibitors of aurora kinases [J]. *Chem Med Chem*, 2013, 8(2): 289–296.
- [24] Zhou K, Zheng X, Xu H, et al. Studies of poly(ethylene glycol) modification of HM-3 polypeptides [J]. *Bioconjugate Chem*, 2009, 20(5): 932–936.
- [25] Yang KS, Ghyslain B, Thomas R, et al. Bioorthogonal imaging of aurora kinase A in live cells [J]. *Angewandte Chemie*, 2012, 51(27): 6598–6603.
- [26] Kaszuba MK, Dzierzbicka K, Serocki M, et al. Solid phase synthesis and biological activity of tuftsin conjugates [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(7): 2447–2454.
- [27] Zhang R, Lao XZ, Zheng Y. Research progress on small-molecule antitumor peptides [J]. *Amino Acids & Bio Res*, 2012, 34(4): 42–46. [张冉, 劳兴珍, 郑珩. 抗肿瘤小分子多肽的研究进展 [J]. *氨基酸和生物资源*, 2012, 34(4): 42–46.]
- [28] Han X, Li N, Du PG. Research progress on antitumor peptides [J]. *China Biotechnology*, 2013, 33(6): 93–98. [韩笑, 李娜, 杜培革. 抗肿瘤多肽研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2013, 33(6): 93–98.]
- [29] Cheng YH, Guo YS, Han HZ, et al. Synthesis and activity of some new histone deacetylases inhibitors [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2010, 45 (6): 735–741.
- [30] Kaira K, Oriuchi N, Takahashi T, et al. L-type amino acid transporter 1 (LAT1) expression in malignant pleural mesothelioma [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31 (12): 4075–4082.
- [31] Yanagisawa N, Ichinoe M, Mikami T, et al. High expression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) predicts poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinomas [J]. *J Clin Pathol*, 2012, 65 (11): 1019–1023.
- [32] Liu XK, Ye BJ, Wu Y, et al. Synthesis and antitumor activity of dehydroepiandrosterone derivatives on Es-2, A549, and HepG2 cells in vitro [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2012, 79(4): 523–529.
- [33] Li LJ, Wang C, Tian C, et al. Water-soluble platinum (II) complexes of reduced amino acid Schiff bases: synthesis, characterization, and antitumor activity [J]. *Res Chem Inter*, 2013, 39(2): 733–746.
- [34] Hajisharifi Z, Piryaiee M, Beigi M, et al. Predicting anti-cancer peptides with Chou's pseudo amino acid composition and investigating their mutagenicity via Ames test [J]. *Journal Theor Biol*, 2014, 341 (21): 34–40.