DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.04.003

抗肿瘤多肽研究进展*

刘娟娟[1]　李丹阳[1]　孙正阳[2]　孟浩毅[2]　金媛媛[1△]　杨兆勇[1△]

([1] 中国医学科学院北京协和医学院,医药生物技术研究所,北京 100050;[2] 华北理工大学基础医学院,唐山 063000)

杨兆勇,研究员,博士生导师。2007 年于中国医学科学院医药生物技术研究所获博士学位;2008 年 2 月至 2011 年 5 月于美国肯塔基大学药学院进行博士后研究;2011 年以"教育部引进人才"身份到医药生物技术研究所微生物代谢工程室开展工作。主要研究领域集中在:I 鉴定天然产物生物合成途径中催化机制新颖的酶,结合理论计算,阐述催化机制;Ⅱ 解析关键药物靶点的空间结构,结合计算机辅助设计,服务于药物先导物的筛选和理性设计;III 天然来源小分子肽类物质的活性及成药性研究。先后承担参与国家自然科学基金面上项目、中美(NSFC-NIH)组织间合作项目及多项国家科技重大专项。近年申请发明专利 9 项,获得授权 1 项,以通信作者或第一作者身份发表 SCI 论文 13 篇,最高影响因子 15.808,影响因子总计 58.367。

摘　要　恶性肿瘤是目前严重威胁人类生命健康的疾病之一。众多抗肿瘤药物中,多肽类药物以其分子量小、靶向性强、活性高、毒性弱、易于穿膜吸收等特点,在抗肿瘤实验研究及临床治疗中得到广泛关注和应用。本文从多肽药物的不同来源、不同抗肿瘤机制入手,分别对各类抗肿瘤多肽、结构改造及生物活性等方面研究做一综述,为多肽抗肿瘤药物研发提供新的思路。

关键词　抗肿瘤;多肽;作用机制;结构改造

中图分类号:R73　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-9760(2017)08-240-05

Research progress on antitumor peptides

LIU Juanjuan[1], *LI Danyang*[1], *SUN Zhengyang*[2], *MENG Haoyi*[2], *JIN Yuanyuan*[1△], *YANG Zhaoyong*[1△]

([1] *Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing* 100050, *China*; [2] *School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan* 063000, *China*)

Abstract: Malignancy is one of the serious diseases which threatens human health and even life. Among various kinds of antitumor drugs, the anti-tumor peptides get extensive attention in experimental research and clinical applications for their outstanding characteristics of small molecular weight, highly selective targeting, high activity, low toxicity, easy permeation and absorption and so on. In this paper, we sorted out various antitumor peptides according to their sources and antitumor mechanism and briefly reviewed, respectively. These peptides are described from their structure modifications and biological activities, which would provide the instructive reference for the development of novel antitumor peptide drugs.

Keywords: Antitumor; Peptides; Mechanism of action; Structural modification

* [基金项目]北京市自然科学基金(7164279);中美(NSFC-NIH)组织间生物医学合作研究项目(8161101360)

△ [通信作者]金媛媛,E-mail:jinzi007011@163.com.cn;
杨兆勇,E-mail:zhaoyongy@163.com.cn

恶性肿瘤严重威胁人类生命健康,目前在全球范围内仍然保持着较高的发病率和死亡率[1]。据文献报道,2015 年我国恶性肿瘤新发病例约为 429.2 万,肿瘤死亡病例约为 281.4 万[2]。在中国和世界范围内,肿瘤已然成为一个亟待解决的问题,因此寻找安全、有效的抗肿瘤药物迫在眉睫[3]。手术切除联合放化疗虽能降低癌症死亡率,但手术治疗仅能有效切除肉眼可见肿瘤,而现有的抗肿瘤药物在杀伤肿瘤细胞的同时对正常细胞也有较大副作用,这些可能引起患者严重胃肠道反应并影响免疫重建,使得复发率增高及生存率降低。因此,研制新的具有高度选择性兼具低毒副作用等优良特性的抗肿瘤药物,已在世界范围内成为各国政府投资的重点领域。

肽类物质是一类或天然存在于动、植物和微生物等生物体内,或动、植物蛋白质经过蛋白酶解以及人工化学合成、生物工程等 3 种方式存在的肽类混合物。且其作用涉及机体的激素、神经、细胞生长和生殖各领域,其重要性在于调节体内各个系统器官和细胞的功能活动,其最大特点是具有极强的活性和多样性,而且具有特殊的生物学功能。多肽类药物凭借其靶向性、安全性、特异性,在抗肿瘤药物的研制中受到关注,近年来人们发现诸多具有抗肿瘤活性的小分子多肽,如具有抗血管生成的整合素拮抗剂 AP25[4]、血纤维蛋白溶酶释放的具有抗肿瘤活性的 NC1(XIX)-F4[5],以及分别对非小细胞肺癌细胞和黑色素瘤细胞有较强杀伤作用的 TZT-1027 和 Kahalalide F 等等[6-7]。本文对各类抗肿瘤活性的多肽进行综述,同时简要概述了抗肿瘤多肽的结构改造及生物活性研究,为多肽抗肿瘤药物研发提供新的思路。

1　不同作用机制的抗肿瘤多肽

1.1　抑制肿瘤细胞迁移的抗肿瘤多肽

转移是恶性肿瘤的特点之一,是造成肿瘤患者死亡的主要原因。肿瘤转移过程极其复杂,包括肿瘤细胞从原位肿瘤脱落,脱落的肿瘤细胞与基质黏附,释放基质水解酶破坏和穿过基底膜,侵袭血管和淋巴管,进入循环系统并转移到其他部位增殖。恶性肿瘤为多基因病,在发生发展过程中,多种基因及其他因素相互协调作用促使肿瘤的发生和转移。因此控制肿瘤细胞的迁移在肿瘤治疗中非常重要[8]。而在肿瘤浸润过程中,肿瘤细胞降解细胞外基质,基底膜的降解可以产生具有抗肿瘤活性的多肽。

Oudart JB 等[5]发现,XIX 型胶原蛋白与血管、神经元、间叶细胞和上皮组织的基底膜有关,之前已证明非成胶的 NC1(XIX)(XIX 型胶原蛋白 C 端结构域)能够抑制肿瘤细胞的迁移,具有很强的抑制肿瘤生长作用。而参与肿瘤浸润的一个重要的酶——血纤维蛋白溶酶能够释放 NC1(XIX)的一个碎片 F4(CNPEDCLYPVSHAHQR),体内外实验证明,碎片 F4 具有同 NC1(XIX)相似的活性。

1.2　抑制肿瘤血管生成的抗肿瘤多肽

血管生成是肿瘤生长的必由之路,也是肿瘤转移的途径之一。因此,针对肿瘤血管相关的治疗方法已成为肿瘤治疗领域里的新研究热点。该治疗方法主要优点是:不易产生耐药性;药物易达到作用部位,即血管表面;药物趋化性强;对成熟和新生肿瘤血管均有效;新生血管内皮细胞的有限损害可抑制或消减大量肿瘤细胞等[9]。O'Reily 等[10]从小鼠血管内皮细胞瘤(EOMA)的培养上清液中分离出血管生成抑制剂内皮抑素(endostatin)。其能够调节内皮细胞中 12% 的人类基因组表达,能下调促血管形成基因(VEGF-A、bFGF、EGFR 等)的表达,上调抗血管形成基因(Thrombospondin-1、HIF-1AN、Ephrin B3 等)的表达,下调 8 个促血管形成信号传递途径(Id 和 AP-1 信号途径、HIF-1α 信号途径、ephrin 和 TNF-α 信号途径等)。Endostatin 触发的是信号调节网络,具有广泛的抗血管形成活性,是目前作用最强、实验效果最好的肿瘤血管生成抑制剂,目前在美国已进行Ⅰ期和Ⅱ期临床试验[11]。

1.3　具有免疫治疗的抗肿瘤多肽

肿瘤免疫治疗(tumor immunotherapy)是通过人体自身免疫系统,从而达到治疗癌症的目的。根据免疫治疗所采用的主要手段和处理方法,可以分为细胞免疫治疗和药物免疫治疗。作为一种生物疗法,免疫治疗已经成为除了手术治疗和放化疗之外的第 4 种重要的肿瘤治疗手段[12]。

具有抗病毒和抗肿瘤活性的多肽 alloferons,是一类从红头丽蝇蛆虫经细菌感染后的血淋巴中提取的天然免疫调节肽,包括 2 个可以刺激小鼠脾淋巴细胞和人血单核细胞的体外天然细胞毒性的多肽——alloferon-1 和 alloferon-2,分别包含 13 和 12 个氨基酸。Alloferon-1 目前用于治疗持续性病毒

感染，Chernysh S 等[13]研究发现，在小鼠移植瘤模型中，alloferon-1 单独应用具有温和、类似 NK（natural killer）细胞杀伤肿瘤的作用，当其与常规细胞毒性化疗药物联合应用时，可减少化疗药物的剂量。

1.4　靶向细胞膜的抗肿瘤多肽

细胞膜参与肿瘤细胞增殖、运动、黏附、凋亡、信号转导、细胞周期调节等多种生物学过程，对其生物化学和生物物理学的研究可为解决肿瘤问题提供指导。Wang KR 等[14]从群居黄蜂 Polybiapadista 毒液中提取得到一种阳离子抗肿瘤多肽（CAPs）Polybia-MPI（MPI），其序列为 IDWKKLLDAAKQIL（1654.09Da）。它以非极性脂质细胞膜为靶点，形成离子渗透型通道，并导致去极化、不可逆细胞溶解以及细胞最终的死亡。实验表明，MPI 可作用于前列腺癌细胞、膀胱癌细胞以及内皮细胞，但对正常纤维组织母细胞无明显作用。同时，MPI 还可通过细胞膜破坏方式显著抑制肿瘤细胞和相关内皮细胞的增殖，因此 MPI 不仅作用于增殖内皮细胞，也作用于肿瘤细胞，从而增加了其抗肿瘤活性。

1.5　其他作用机制的抗肿瘤多肽

不同的多肽药物具有不同的作用机制，除通过抑制肿瘤细胞迁移、抑制肿瘤血管生成、增强和激发机体对肿瘤细胞的免疫应答及靶向细胞膜等达到间接抗肿瘤作用外，还可抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡等达到直接抗肿瘤作用。杜正彩等[15]从海洋软体动物文蛤体液中提取到一种多肽 Merel5，其可在体外抑制肺癌细胞 A549 增殖，IC50 值达至 34.90g/ml。Tachibanat K 等[16]是从加勒比海的被囊动物 Trididemnumsolchrm 中分离出来膜海鞘素类环状缩肽具有细胞毒活性，尤其是膜海鞘素 B（didemnin B）的体内筛选结果证明其具有较强的抗 B16 黑色素瘤和抗 P388 白血病活性，且对非霍奇金淋巴瘤具有抑制作用，作为一种新型抗肿瘤尤其是抗乳腺癌药物即将推向市场。Hamann MT 等[17]从印度洋海天牛鼠 Elysiarufeseens 中分离出 6 种环缩肽 K ahalalide A-F，其中 K ahalalide F 呈现出较好的生物活性，且目前对黑色素瘤治疗已经进入Ⅱ期临床试验，具有良好的耐受性和安全性[7]。Mandal 等[18]从苏铁属凤尾松中分离出一种具有抗癌活性的 9 肽 Cr-ACP1（AWKLFDDGV）。该肽对人类表皮癌细胞 Hep2 和结肠癌细胞 HCT15 具有高效的细胞毒性作用，可通过直接结合 DNA 导致核小体结构的进一步破坏，诱导细胞凋亡。

2　抗肿瘤多肽的结构改造

2.1　化学修饰多肽

多肽类药物在体内的半衰期较短，影响其成药性，因此延长其在体内的半衰期成为多肽能否成药的关键。多肽的化学修饰是通过改变肽链主链结构和侧链基团，从而改变肽类化合物的理化性质，以解决其在体内的有效利用。常见的多肽修饰方法包括主链末端的修饰、侧链的修饰、氨基酸替换、糖基化修饰、磷酸化修饰、PEG 修饰及环化等[19]。

酶降解导致其不稳定是影响多肽类药物在体内应用的主要障碍之一，而 O/S 替代可改善多肽的酶稳定性和生物活性。因此，Schutkowski M 等[20]通过生物电子等排原理，采用硫代酰胺 ψ-[$CS-NH_2$]取代 C 末端酰胺[$CO-NH_2$]对 MPI 进行修饰改造获得 MPI-1。虽然结构上仅有一个原子的差异，但 MPI-1 却表现出了更为优越的性质，如 MPI-1 的溶解性增加、对白蛋白的结合稳定性明显高于 MPI，同时在血清中对酶降解的稳定性也增加。在动物实验中，注射 75mg/kg MPI 导致 100% 致死率，而 MPI-1 在相同剂量时致死率仅为 16%。且 MPI-1 对肉瘤增长的抑制（38.3%）明显强于 MPI（18.5%）。Kobayashi M 等[21]用苯乙胺取代 Doe（一种硫代氨基酸）完全合成了从海洋软体动物海兔中分离得到的抗肿瘤线性五肽 Dolastatin 10 的衍生物 TZT-1027，该衍生多肽显示了更强的抗肿瘤效果。TZT-1027 可抑制微管蛋白聚合，使细胞从 G2 期到 M 期的分化停滞，导致细胞凋亡。体内实验表明，TZT-1027 对白血病、结肠癌、黑色素瘤和恶性间叶肿瘤具有较好的抑制作用。目前，TZT-1027 已进入了Ⅱ期临床试验阶段[6]。

2.2　衍生多肽

多肽类药物的结构在其功能发挥过程中扮演了重要角色，阐明其结构特点对研究其具体作用机制十分重要，同时也对研发活性更优的抗肿瘤多肽具有重要的指导意义。Park CB 等[22]合成了来源于组蛋白 H2A Buforin Ⅱ的类似物 BuforinⅡb（RAGLQFPVG[RLLR]$_3$），它包含一个位于中部的铰链区和一个 C 端的 α-螺旋区域。实验证明[23]，BuforinⅡb 对白血病、乳腺癌、宫颈癌、黑色素瘤、结

肠癌、前列腺癌、非小细胞肺癌等 62 种肿瘤细胞有选择性细胞毒作用，且对细胞膜没有损伤作用。同时体内研究显示，在小鼠肿瘤移植模型中，Buforin Ⅱb 可显著抑制肿瘤的生长。

内皮抑素（endostatin）是目前作用最强、实验效果最好的肿瘤血管生成抑制剂，如前所述近年来倍受关注。基于内皮抑素序列设计出相关系列多肽，再经活性比较，发现一个包含内皮抑素部分序列的 27 肽与内皮抑素的功能相近，同时 Wickstrom SA 等合成了含 11 ~ 13 个氨基酸的内皮抑素衍生多肽，并发现其中 IVRRADRAAVP 多肽在体外具有显著的抑制内皮细胞迁移和血管生成的活性[24]。

2.3　融合多肽

肿瘤发病机制多样，临床表现不一，单独使用某种多肽对肿瘤的控制并不全面，因此近年来有人将不同作用机制的小分子多肽联合应用，达到多重抗肿瘤作用，形成抗肿瘤融合多肽。融合多肽是指在不影响其结构和功能的前提下，将两种或以上短肽经生物合成融合为一段多肽，使各段功能相互配合并更好地发挥抗肿瘤作用。融合多肽的作用机制不一，可根据实验目的自行设计、合成、改造，是较理想并热门的抗肿瘤药物[25]。Perea SE 等[26-27]在噬菌体展示肽库中筛选获得一个靶向蛋白激酶 CK2 的抗肿瘤活性肽 P15，为了提高其跨膜转运能力，将 P15 与常用的辅助穿膜肽核转录激活因子 TAT 蛋白融合，获得一个新的抗肿瘤肽 CIGB-300。CIGB-300 对多种肿瘤细胞具有抑制作用且呈剂量依赖性，同时在小鼠移植瘤模型中具有显著的抗肿瘤作用。重要的是，临床实验结果显示，CIGB-300 可显著降低宫颈癌患者的肿瘤病变区域，且耐受性良好。Liu 等[28]设计合成了一种新型靶向抗癌混合肽，即针对原发性肿瘤和转移灶的肿瘤分子靶向肽 TMTP1、信号通路 NF-κB 基本调节结合域的部分序列 NBD（TALD-WSWLQTE）和细胞膜穿透肽 TAT（YGRKKRRQRRR）的融合。实验结果表明，TMTP1-TAT-NBD 在体外和体内均显示较强的亲和力和抗肿瘤活性，且降低 AKT、GSK-3β、IκBα 和 NF-κB 等信号通路的下游活性，是很有前景的分子靶向治疗抗癌融合肽。

3　展望

与传统化疗药物相比，多肽作为抗肿瘤化合物具有高选择性、低毒性、无耐药性的优点。但其仍存在半衰期短、稳定性差、在体内易降解等问题，同时大分子多肽引发机体的免疫应答的可能，这大大限制了多肽药物的广泛运用。对天然肽进行改造，如 D-氨基酸替换、修饰或研发成伪肽类药物，是未来肽类药物研究的一个方向。不同作用机制的多种抗肿瘤活性肽的联合应用也是今后研究的热点。多肽类抗肿瘤药物的作用机制还有待明确，因此开展其作用机制的研究已成为目前亟待解决的问题。目前，人们所面临的挑战是设计出具有最优功能的抗癌多肽。近年来，随着生物技术和遗传工程的发展，多肽的合成成本大大降低，同时多肽长效化手段日益丰富，因此根据不同的目的有针对性地合成抗肿瘤多肽成为可能。未来肿瘤生物学、肿瘤微环境学与生物学、高通量筛选等学科结合，可进一步促进对抗癌多肽的研究，更加有望发现新的、更有效的抗肿瘤多肽药物。

参考文献：

[1]　Al-Benna S, Shai Y, Jacobsen F, et al. Oncolytic activities of host defense peptides[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(11): 8027-8051. DOI: 10.3390/ijms12118027.

[2]　Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

[3]　Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.

[4]　Hu J, Cheng T, Zhang L, et al. Anti-tumor peptide AP25 decreases cyclin D1 expression and inhibits MGC-803 proliferation via phospho-extracellular signal-regulated kinase-, Src-, c-Jun N-terminal kinase-and phosphoinositide 3-kinase-associated pathways[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 4396-4402. DOI: 10.3892/mmr.2015.3912.

[5]　Oudart JB, Brassart-Pasco S, Vautrin A, et al. Plasmin releases the anti-tumor peptide from the NC1 domain of collagen XIX[J]. Oncotarget, 2015, 6(6): 3656-3668. DOI: 10.18632/oncotarget.2849.

[6]　Riely GJ, Gadgeel S, Rothman I, et al. A phase 2 study of TZT-1027, administered weekly to patients with advanced non-small cell lung cancer following treatment with platinum-based chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2007, 55(2): 181-185. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.10.002.

[7]　Martín-Algarra S, Espinosa E, Rubió J, et al. Phase II

study of weekly Kahalalide F in patients with advanced malignant melanoma[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(5): 732-735. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.12.005.

[8] 张浩,张彩霞,喻冬柯,等. 下调 G3BP 对抑制肿瘤细胞迁移能力的研究[J]. 中国医药生物技术, 2015, 10(1): 11-17. DOI: 10.3969/cmba.j.issn.1673-713X.2015.01.004.

[9] 李利亚,唐劲天. 肿瘤治疗的抗肿瘤血管生成策略[J]. 中日友好医院学报, 2003, 17(1): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2003.01.014.

[10] O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. Cell, 1997, 88(2): 277-285. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81848-6.

[11] Abdollahi A, Hahnfeldt P, Maercker C, et al. Endostatin's antiangiogenic signaling network[J]. Mol Cell, 2004, 13(5): 649-663. DOI: 10.1016/s1097-2765(04)00102-9.

[12] Jiang T, Zhou C. The past, present and future of immunotherapy against tumor[J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(3): 253-264. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.06.

[13] Chernysh S, Irina K, Irina A. Anti-tumor activity of immunomodulatory peptide alloferon-1 in mouse tumor transplantation model[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12(1): 312-314. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.10.016.

[14] Wang KR, Zhang BZ, Zhang W, et al. Antitumor effects, cell selectivity and structure-activity relationship of a novel antimicrobial peptide polybia-MPI[J]. Peptides, 2008, 29(6): 963-968. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.01.015.

[15] 杜正彩,侯小涛,邓家刚,等. 增强免疫力的保健食品及其制备方法:, CN104522664A[P]. 2015.

[16] Tachibanat K, Scheuer P, TsukitaniY, et, al. OkadaicAcid, a cytotoxicpolyetherfromtwo marine sponges of the genus H alichondria[J]. J Am Chem Soc, 1981, 103(9): 2469-2471.

[17] Hamann M T, Otto C S, Scheuer P J, et al. ChemInform Abstract: Kahalalides: Bioactive Peptides from a Marine Mollusk Elysia rufescens and Its Algal Diet Bryopsis sp.[J]. ChemInform, 2010, 28(5): no-no. DOI: 10.1002/chin.199705228.

[18] Mandal SM, Migliolo L, Das S, et al. Identification and characterization of a bactericidal and proapoptotic peptide from Cycas revoluta seeds with DNA binding properties[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(1): 184-193. DOI: 10.1002/jcb.23343.

[19] 姜波,周成,绳则翠,等. 多肽化学修饰的研究进展[J]. 化学世界, 2011, 52(4): 251-255. DOI: 10.3969/j.issn.0367-6358.2011.04.016.

[20] Schutkowski M, Jakob M, Landgraf G, et al. Probing substrate backbone function in prolyl oligopeptidase catalysis--large positional effects of peptide bond monothioxylation[J]. Eur J Biochem, 1997, 245(2): 381-385.

[21] Kobayashi M, Natsume T, Tamaoki S, et al. Antitumor activity of TZT-1027, a novel dolastatin 10 derivative[J]. Jpn J Cancer Res, 1997, 88(3): 316-327. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1997.tb00383.x.

[22] Park CB, Yi KS, Matsuzaki K, et al. Structure-activity analysis of buforin II, a histone H2A-derived antimicrobial peptide: the proline hinge is responsible for the cell-penetrating ability of buforin II[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(15): 8245-8250. DOI: 10.1073/pnas.150518097.

[23] Lee HS, Park CB, Kim JM, et al. Mechanism of anticancer activity of buforin IIb, a histone H2A-derived peptide[J]. Cancer Lett, 2008, 271(1): 47-55. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.05.041.

[24] Wickstrm SA, Alitalo K, Keski-Oja J. An endostatin-derived peptide interacts with integrins and regulates actin cytoskeleton and migration of endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2004, 279(19): 20178-20185. DOI: 10.1074/jbc.M312921200.

[25] 王淑静,刘欢,赵建凯,等. 抗肿瘤多肽药物的作用机制及研究进展[J]. 药学研究, 2016, 35(12): 717-720. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2016.12.010.

[26] Perea S E, Reyes O, Baladron I, et al. CIGB-300, a novel proapoptotic peptide that impairs the CK2 phosphorylation and exhibits anticancer properties both in vitro and in vivo[J]. Molecular & Cellular Biochemistry, 2008, 316(1-2): 163-167.

[27] Perea S E. Antitumor Effect of a novel proapoptotic peptide that impairs the phosphorylation by the protein kinase 2 (Casein Kinase 2)[J]. Cancer Research, 2004, 64(19): 7127-7129. DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-2086.

[28] Liu R, Xi L, Luo D, et al. Enhanced targeted anticancer effects and inhibition of tumor metastasis by the TMTP1 compound peptide TMTP1-TAT-NBD[J]. J Control Release, 2012, 161(3): 893-902. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.05.002.

(收稿日期　2017-06-09)

(本文编辑:甘慧敏)