

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.06.009

· 综述 ·

## 表观遗传调控类新药西达苯胺的抗肿瘤作用及其机制研究进展

### Research progress on antitumor effect and mechanism of a new epigenetic regulated drug, Chidamide

李志英 综述; 李西川 审阅(天津师范大学 生命科学学院 天津市动植物抗性重点实验室, 天津 300387)

**[摘要]** 西达苯胺(Chidamide)是近年来我国自主研发且具有独立知识产权的一类抗癌新药,也是全球首个获准上市的亚型选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂。研究显示,该药物可以阻滞肿瘤细胞周期、促进肿瘤细胞分化、诱导肿瘤细胞的自噬和凋亡,以及抑制新生血管形成;同时还具有调节机体免疫能力,影响肿瘤细胞的能量代谢等多方面的功能。本文就西达苯胺发挥抗肿瘤活性的多种作用机制作一综述。

**[关键词]** 西达苯胺;组蛋白去乙酰化酶抑制剂;表观遗传调控类新药;抗肿瘤活性

**[中图分类号]** R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)06-0611-05

表观遗传调控紊乱能够导致包括肿瘤在内的多种疾病的发生<sup>[1]</sup>,而近年来针对其关键分子设计的新药表观遗传调控类药物逐渐进入了人们的视野<sup>[2]</sup>。西达苯胺(Chidamide, 爱谱沙®/Epidaza®)是中国深圳微芯生物科技有限责任公司自主研发的 I 类抗癌新药,也是全球首个获准上市的亚型选择性的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi),属于全新作用机制的表观遗传调控类新型靶向抗肿瘤药物<sup>[3-4]</sup>。除了在中国获批上市外,西达苯胺目前已经正式获得 FDA 临床试验批准,在美国开展 I 期临床试验研究,这是中国首个在美国获准进入临床研究的小分子抗肿瘤原创新药。

西达苯胺的化学结构为 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺(图 1),属于苯酰胺类化合物,可特异性抑制组蛋白去乙酰化酶 I 类 1、2、3 亚型和 IIb 类 10 亚型<sup>[5-6]</sup>。西达苯胺具有广谱抗肿瘤疗效,除了获批用于治疗复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)<sup>[7-8]</sup>外,还可能用于治疗肺癌<sup>[9-10]</sup>、胃癌<sup>[11-12]</sup>、乳腺癌<sup>[13-14]</sup>和前列腺癌<sup>[15]</sup>等实体肿瘤,相关临床试验研究已经展开或即将展开。关于其抗肿瘤作用机制,有研究<sup>[16-17]</sup>显示西达苯胺选择性抑制 HDAC 酶活性后,可以阻滞肿瘤细胞周期,促进肿瘤细胞分化,诱导肿瘤细胞的自噬和凋亡,抑制新生血管形成,同时还具有调节机体免疫能力,影响肿瘤细胞的能量代谢等多重作用。鉴于此,本文对西达苯胺的多重抗肿瘤作用机制进行综述。

#### 1 诱导细胞周期阻滞

miR-129-3p 在维持体内平衡、炎症和癌变过程

中发挥着重要作用。研究<sup>[18]</sup>显示,西达苯胺诱导细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累和 miR-129-3p 依赖的非小细胞肺癌细胞 H1355 和 A549 细胞周期阻滞。在西达苯胺作用下, H1355 和 A549 细胞中,胸苷酸合酶(thymidylate synthase, TS)、P21 和 pRB 的表达发生了改变,其通过 miR-129-3p 调控 TS 基因诱导 G1 阻滞。

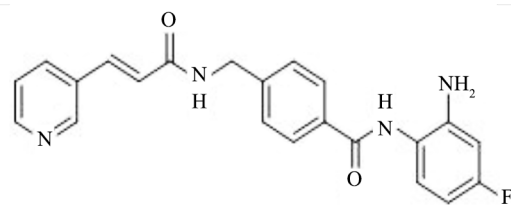


图 1 西达苯胺的化学结构示意图

P21 和 cyclin E 是介导细胞从 G1 期过渡到 S 期的关键因子。西达苯胺可以导致结肠癌、慢性粒细胞白血病细胞系和骨髓瘤等细胞内 CyclinE1、CDK2 和 CDK4 的蛋白表达水平呈明显下调趋势,同时可以上调 P53 的磷酸化及 P21 蛋白表达水平,进而促进细

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上资助项目(No.81872236);天津市自然科学基金资助项目(No. 18JCYBJC28100);天津医科大学肿瘤医院资助项目(No. 1707)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81872236), the Natural Science Foundation of Tianjin (No. 18JCYBJC28100), and the Tumor Hospital Foundation of Tianjin Medical University (No. 1707)

**[作者简介]** 李志英(1995—),女,硕士生,主要从事肿瘤细胞生物学的基础研究,E-mail:1915624377@qq.com

**[通信作者]** 李西川(LI Xichuan, corresponding author),教授,博士生导师,主要从事肿瘤细胞生物学的基础研究,E-mail: xichuan-li@tjnu.edu.cn

胞 G0/G1 期阻滞<sup>[18-19]</sup>, 从而诱导显著的抗肿瘤作用。其对肿瘤细胞增殖具有剂量依赖性和时间依赖性, 上调 P21 蛋白表达, 下调 Cyclin E 蛋白表达, 从而抑制细胞周期在 G0/G1 期<sup>[20]</sup>。ZHOU 等<sup>[21]</sup>研究发现, 随着西达苯胺处理浓度和时间的增加, 自然杀伤性 T 细胞淋巴瘤(NKTCL)细胞中 p-ATM、 $\gamma$ H2A.X、p-Chk2 和 p-P53 蛋白表达上调, 提示其引起了严重的 DNA 损伤, 并激活了 DNA 损伤反应的 ATM-Chk2-p53-p21 途径, 诱导 G1 期阻滞和凋亡。这表明西达苯胺在体外通过抑制 AKT/mTOR 和 MAPK 信号通路和激活 ATM-Chk2-p53-p21 信号通路发挥抗肿瘤作用。

## 2 促进肿瘤细胞分化

低剂量西达苯胺经 ROS 介导可诱导白血病细胞分化。白血病治疗的常用手段即细胞分化治疗, 通常与细胞凋亡或衰老相关。细胞表面 CD11b 的表达可作为白血病细胞分化的标志。CONG 等<sup>[22]</sup>利用 CD11b 流式细胞术检测发现, 低浓度西达苯胺处理的白血病 HL60 和 K562 细胞表面 CD11b 的表达水平上调, 且呈现剂量依赖性。随着药物浓度的增加, 细胞中核浆比例有所减少, 胞内出现分叶核, 故西达苯胺可以促进白血病细胞的分化。

## 3 诱导肿瘤细胞自噬

组蛋白修饰在自噬基因转录的表观遗传调控中起关键作用, 近年来, 组蛋白修饰酶(hMOF、SIRT1 和 EZH2 等)已成为自噬的关键调节因子。组蛋白 H4 第 16 位赖氨酸乙酰化(H4k16ac)和组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化(H3k27me3)的组蛋白修饰协同和相互作用共同参与了西达苯胺诱导的骨髓瘤细胞自噬抑制的表观遗传调控。XU 等<sup>[23]</sup>研究发现, 西达苯胺对骨髓瘤细胞中自噬小体的形成和 LC3B 基因的表达具有抑制作用, 同时, H4K16ac 和 H3K27me3 的整体升高与西达苯胺诱导的 LC3B mRNA 下调有关。西达苯胺经 EZH2 介导上调 H3K27me3, 进而诱导细胞自噬抑制。

此外, HUANG 等<sup>[24]</sup>研究发现, 西达苯胺通过增加 H3K9me3 水平和通过降低 SIRT1 表达抑制自噬来增强两种化疗药物(阿糖胞苷和索拉非尼)对急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞的细胞毒性, 并且检测发现其使 AML 细胞中 P62 蛋白表达水平上调和 LC3II/LC3I 比值降低, 而抑制细胞自噬水平。因此, 西达苯胺有望成为未来急性髓性白血病患者的一种潜在的治疗策略, 尤其针对复发性、难治性患者。

## 4 诱导肿瘤细胞凋亡

西达苯胺通过上调 Bax(Bcl-2 家族蛋白)和下调

Bcl-2(抗凋亡 Bcl-2 家族蛋白)进一步诱导细胞内源性凋亡通路。PENG 等<sup>[25]</sup>研究显示, 西达苯胺通过抑制 HDAC 调控 miR-34a/Bcl-2 表达, 从而抑制急性早幼粒细胞白血病(APL)细胞增殖和诱导细胞凋亡, 为 APL 患者治疗提供了潜在靶点。

西达苯胺还可通过影响线粒体途径的上下游信号通路及相关蛋白 caspase-3、caspase-9 和 PARP 等的表达水平, 从而激活 caspase 依赖性的线粒体凋亡途径。caspase 途径活化受 Bcl-2 蛋白家族介导的细胞色素 C 释放通路调控。有研究<sup>[26-27]</sup>表明, 经西达苯胺作用后, 骨髓瘤和小细胞肺癌等肿瘤细胞线粒体膜的通透性增大, 致促凋亡的相关物质如细胞色素 C 等释放到细胞质中, 诱导细胞凋亡。此外, 西达苯胺也可以通过泛素-蛋白酶体途径促进 Mcl-1 的降解, 抑制 Mcl-1 对线粒体有氧呼吸的维持, 从而抑制癌细胞的增殖。

ROS 的产生是一个动态的生物过程, 细胞内活性氧产生增加可诱导细胞凋亡。西达苯胺也可诱导 ROS 形成、抑制 DNA 损伤修复活性从而引起肿瘤细胞凋亡。研究<sup>[28-30]</sup>证明, 西达苯胺处理白血病、胰腺癌及 T 细胞淋巴瘤细胞后,  $\gamma$ H2A.X 的表达水平明显增高, 且呈现浓度依赖性, 实验证实西达苯胺在增加细胞内 ROS 产生的同时, 导致细胞的 DNA 双链损伤。

## 5 抑制新生血管生成

由于复杂的肿瘤微血管生成对肿瘤的生长和转移至关重要, 控制肿瘤相关血管生成是限制肿瘤进展的一种有前景的策略。肿瘤微环境包含着许多影响血管生成反应的信号分子和通路<sup>[31]</sup>。HDACi 可以抑制肿瘤细胞中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor, VEGF)降解, 抑制肿瘤血管生成, 进而阻断肿瘤组织的营养及氧气供应, 同时激活抑癌基因 VHL(Von Hippel-Lindau, VHL), 限制肿瘤细胞的生长。此外, 有研究<sup>[32]</sup>发现, 经 HDACi 处理后, VEGF 及 VEGFR2 的蛋白和 mRNA 表达水平明显减少, 启动子区域染色质内组蛋白 H3 的乙酰化程度明显升高。其可通过提高组蛋白的乙酰化程度, 进而抑制血管新生相关因子及受体的表达, 阻碍白血病的血管新生。

## 6 免疫调节机制

研究显示, 西达苯胺能够上调 NKG2D 和颗粒酶等蛋白的表达, 从而激活 NK 细胞, 发挥抗肿瘤作用<sup>[33]</sup>。在肿瘤微环境中, 巨噬细胞不仅可以促进肿瘤

发生发展,而且可以影响肿瘤治疗的疗效<sup>[34-35]</sup>。相关研究<sup>[36-37]</sup>发现,西达苯胺通过抑制相关巨噬细胞中HDAC的活性和调控细胞因子表达,增强其对于结肠癌CT26细胞的抑制作用。此外,西达苯胺可以通过调控程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1,PD-1)直接杀伤肿瘤细胞的功能,同时经西达苯胺治疗后,NK细胞活性的提高、IFN- $\gamma$ 的分泌增加也反映了免疫细胞分泌抗肿瘤细胞因子活性的增强。西达苯胺可以快速调节肿瘤免疫微环境及体内免疫细胞浸润情况,吸引产生大量效应细胞浸润肿瘤,同时可以上调肿瘤组织中PD-L1的表达水平,增强肿瘤免疫原性提高机体免疫反应。

低剂量西达苯胺可抑制巨噬细胞吞噬作用,上调CTLA4表达,恢复天然CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>自然调节性T细胞(nTreg)的免疫抑制作用,减轻血小板减少。ZHAO等<sup>[38]</sup>体内外实验发现,低剂量西达苯胺对免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)小鼠模型的血小板减少有缓解作用。此外,低剂量时可减弱巨噬细胞吞噬抗体包覆的血小板,促进外周血T细胞转化为Treg细胞,并恢复体内外对Treg细胞的抑制,促进免疫耐受。此外,实验也证实了低剂量西达苯胺可以通过调控组蛋白H3K27乙酰化来调控外周血单个核细胞中CTLA4的表达。因此,可以认为低剂量西达苯胺治疗ITP具有潜在的临床应用价值。

## 7 能量代谢的影响

乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A,LDH-A)是有氧糖酵解途径中的关键酶,对肿瘤的发生发展有重要的影响,并且对肿瘤生长维持和发展起着的关键作用。相对正常细胞,LDH-A在肿瘤细胞通常是过表达的。因此,肿瘤细胞特有的能量代谢方式可作为药物选择性杀伤肿瘤细胞的作用靶点,从而达到选择性抑制肿瘤增殖的目的。何牧等<sup>[39]</sup>研究发现,西达苯胺处理结肠癌细胞系(HCT-8和HT-29),细胞内LDH-A蛋白的表达水平下调,进而抑制了细胞无氧糖酵解途径,使得细胞内ATP生成减少,最终诱导肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤细胞快速增殖。

HE等<sup>[40]</sup>研究证明,西达苯胺可靶向作用于Mcl-1蛋白,并可调控泛素-蛋白酶体途径,诱导Mcl-1降解,抑制线粒体ATP生成和Mcl-1的抗凋亡功能,从而促进胰腺癌细胞凋亡,抑制有氧呼吸。因此,西达苯胺可调控胰腺癌细胞增殖所需的能量供应,协同诱导癌细胞凋亡。

## 8 其他相关机制和通路

西达苯胺通过抑制肿瘤细胞EMT和调节肿瘤干细胞活性,促进肿瘤细胞分化以及对其他治疗的敏感性,从而降低肿瘤转移和复发的风险等<sup>[41]</sup>。

## 9 结论与展望

综上所述,西达苯胺作为一种新型抗肿瘤药物,可以通过阻滞肿瘤细胞周期,促进肿瘤细胞分化,诱导肿瘤细胞的自噬和凋亡,抑制新生血管形成,同时调节机体免疫能力,影响肿瘤细胞的能量代谢等,可产生良好的抗肿瘤效应。然而,在肿瘤的传统治疗中,由于肿瘤细胞极易产生耐药性,故治疗效果差或者产生严重的毒副作用。近年来,大量研究<sup>[42-43]</sup>发现,西达苯胺与其他化疗药等联合用药,可以增强抑制肿瘤效应,甚至可以逆转其他药物的耐药性,改善治疗效果。西达苯胺属于亚型选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂,且对正常组织细胞的毒副作用较小。因此,有必要对其抗肿瘤作用的机制进行更深入的研究,为恶性肿瘤的临床治疗提供实验依据和新药开发等奠定基础;同时,进一步探究西达苯胺与其他抗肿瘤药物联合用药的作用机制,以期进一步提高药物疗效和改善患者生活质量。

## [参考文献]

- [1] MOHAMMAD H P, BARBASH O, CREAMY C L. Targeting epigenetic modifications in cancer therapy: erasing the roadmap to cancer[J]. Nat Med, 2019, 25(3): 403-418. DOI: 10.1038/s41591-019-0376-8.
- [2] DAWSON M A, KOUZARIDES T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy[J]. Cell, 2012, 150(1): 12-27. DOI:10.1016/j.cell.2012.06.013.
- [3] GAO S, LI X Y, ZANG J, et al. Preclinical and clinical studies of chidamide (CS055/HBI-8000), an orally available subtype-selective HDAC inhibitor for cancer therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017, 17(6): 802-812. DOI:10.2174/1871520616666160901150427.
- [4] WAWRUSZAK A, KALAFUT J, OKON E, et al. Histone deacetylase inhibitors and phenotypical transformation of cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(2):148. DOI:10.3390/cancers11020148.
- [5] 赵建宏, 户晖, 关禹, 等. 西达苯胺的工艺优化[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(7):994-996. DOI:10.16522/j.cnki.cjph.2017.07.006.
- [6] SHAH R R. Safety and tolerability of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in oncology[J]. Drug Saf, 2019, 42(2): 235-245. DOI: 10.1007/s40264-018-0773-9.
- [7] SHI Y, DONG M, HONG X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8): 1766-1771. DOI:10.1093/annonc/mdv237.
- [8] SHI Y, JIA B, XU W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China [J]. J Hematol Oncol,2017,10(1):69[2021-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351273/>. DOI: 10.1186/s13045-017-0439-6.

- [9] LUO S, MA K, ZHU H, et al. Molecular, biological characterization and drug sensitivity of chidamide-resistant non-small cell lung cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):6869-6875. DOI:10.3892/ol.2017.7060.
- [10] ZHOU Y, PAN D S, SHAN S, et al. Non-toxic dose chidamide synergistically enhances platinum-induced DNA damage responses and apoptosis in Non-Small-Cell lung cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(4): 483-491. DOI:10.1016/j.biopha.2014.03.011.
- [11] ZHANG W J, NIU J W, MA Y C, et al. The synergistic antitumor activity of chidamide in combination with bortezomib on gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3823-3837. DOI: 10.2147/OTT.S240721.
- [12] 王丹凤, 郭晓娜, 张亚林, 等. 西达苯胺抑制人胃癌 SGC-7901 细胞侵袭机制探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(15): 1072-1078. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2019.15.003.
- [13] FEDELE P, ORLANDO L, CINIERI S. Targeting triple negative breast cancer with histone deacetylase inhibitors[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(11): 1199-1206. DOI: 10.1080/13543784.2017.1386172.
- [14] DAMASKOS C, GARMPIS N, VALSAMI S, et al. Histone deacetylase inhibitors: an attractive therapeutic strategy against breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(1): 35-46. DOI: 10.21873/anticancer.11286.
- [15] FAN H, ZHANG Y S. miR-490-3p modulates the progression of prostate cancer through regulating histone deacetylase 2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 539-546. DOI: 10.26355/eurrev\_201901\_16866.
- [16] YUAN X G, HUANG Y R, YU T, et al. Chidamide, a histone deacetylase inhibitor, induces growth arrest and apoptosis in multiple myeloma cells in a caspase-dependent manner[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 411-419. DOI: 10.3892/ol.2019.10301.
- [17] ZHANG H L, DONG L, CHEN Q Q, et al. Synergistic antitumor effect of histone deacetylase inhibitor and Doxorubicin in peripheral T-cell lymphoma[J]. *Leuk Res*, 2017, 56: 29-35. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.025.
- [18] WU Y F, OU C C, CHIEN P J, et al. Chidamide-induced ROS accumulation and miR-129-3p-dependent cell cycle arrest in non-small lung cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 94-102. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.218.
- [19] LIU Z Y, DING K, LI L J, et al. A novel histone deacetylase inhibitor Chidamide induces G0/G1 arrest and apoptosis in myelodysplastic syndromes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 1032-1037. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.023.
- [20] JIANG T, WANG F J, HU L J, et al. Correction: Chidamide and decitabine can synergistically induce apoptosis of Hodgkin lymphoma cells by up-regulating the expression of PU.1 and KLF4[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44):77586-77594. DOI: 10.18632/oncotarget.25302.
- [21] ZHOU J N, ZHANG C J, SUI X X, et al. Histone deacetylase inhibitor chidamide induces growth inhibition and apoptosis in NK/T lymphoma cells through ATM-Chk2-p53-p21 signalling pathway[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(4): 571-580. DOI:10.1007/s10637-017-0552-y.
- [22] GONG K, XIE J, YI H, et al. CS055 (Chidamide/HBI-8000), a novel histone deacetylase inhibitor, induces G1 arrest, ROS-dependent apoptosis and differentiation in human leukaemia cells [J]. *Biochem J*, 2012, 443(3): 735-46. DOI:10.1042/BJ20111685.
- [23] XU L, FENG J, TANG H L, et al. Chidamide epigenetically represses autophagy and exerts cooperative antimyeloma activity with bortezomib[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4):297. DOI:10.1038/s41419-020-2414-3.
- [24] HUANG H, WENBING Y, DONG A S, et al. Chidamide enhances the cytotoxicity of cytarabine and sorafenib in acute myeloid leukemia cells by modulating H3K9me3 and autophagy levels[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1276. DOI: 10.3389/fonc.2019.01276.
- [25] PENG J, LI S J, FU X, et al. Chidamide acts on the histone deacetylase-mediated miR-34a/Bcl-2 axis to regulate NB4 cell line proliferation and apoptosis[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(12): 1004-1013. DOI:10.1002/kjm2.12283.
- [26] ZHANG N N, LIANG C X, SONG W Y, et al. Antitumor activity of histone deacetylase inhibitor chidamide alone or in combination with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor icotinib in NSCLC[J]. *J Cancer*, 2019, 10(5): 1275-1287. DOI: 10.7150/jca.28570.
- [27] ZHOU W Q, HAN H, XU J N, et al. Autophagic vacuole secretion triggered by chidamide participates in TRAIL apoptosis effect in breast cancer cells[J]. *Curr Pharm Des*, 2020. DOI: 10.2174/1381612826666200811175513.
- [28] ZHANG H, LI L, LI M, et al. Combination of betulinic acid and chidamide inhibits acute myeloid leukemia by suppression of the HIF1 $\alpha$  pathway and generation of reactive oxygen species[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94743-94758. DOI: 10.18632/oncotarget.21889.
- [29] SUN Y F, LI J, XU Z, et al. Chidamide, a novel histone deacetylase inhibitor, inhibits multiple myeloma cells proliferation through succinate dehydrogenase subunit A[J]. *Am J Cancer Res*, 2019,9(3): 574-584.
- [30] LI Y, WANG Y, ZHOU Y, et al. Cooperative effect of chidamide and chemotherapeutic drugs induce apoptosis by DNA damage accumulation and repair defects in acute myeloid leukemia stem and progenitor cells[J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9: 83. DOI:10.1186/s13148-017-0377-8.
- [31] 欧阳一彬, 何青龙, 孙衍昶, 等. 外泌体来源的 miR-181a 促进胶质瘤的血管生成[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(4). DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.002.
- [32] 张志华, 刘鹏, 赵蕾, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂抗血管新生机制的体内研究[J]. *江苏医药*, 2013, 39(14): 1630-1632. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2013.14.007.
- [33] NING Z Q, LI Z B, NEWMAN M J, et al. Chidamide (CS055/HBI-8000): a new histone deacetylase inhibitor of the benzamide class with antitumor activity and the ability to enhance immune cell-mediated tumor cell cytotoxicity[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(4): 901-909. DOI: 10.1007/s00280-011-1766-x.
- [34] MIAO H M, OU J J, PENG Y, et al. Macrophage ABHD5 promotes colorectal cancer growth by suppressing spermidine production by SRM [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11716. DOI:10.1038/ncomms11716.
- [35] WANG J, CAO Z, ZHANG X M, et al. Novel mechanism of macrophage-mediated metastasis revealed in a zebrafish model of tumor development[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(2): 306-315. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2819.

- [36] ZHANG W, SHEN H R, ZHANG Y, et al. Circulating PD-1 (+) cells may participate in immune evasion in peripheral T-cell lymphoma and chidamide enhance antitumor activity of PD-1 (+) cells[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2104-2113. DOI:10.1002/cam4.2097.
- [37] ZUO M X, SHEN H R, YIN J J, et al. Expression of PD-1 on peripheral blood Treg cells is related to the diagnosis, prognosis and treatment of T cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Leuk Res*, 2018, 70: 56-61. DOI:10.1016/j.leukres.2018.05.008.
- [38] ZHAO H Y, MA Y H, LI D Q, et al. Low-dose chidamide restores immune tolerance in ITP in mice and humans[J]. *Blood*, 2019, 133(7): 730-742. DOI:10.1182/blood-2018-05-847624.
- [39] 何牧, 乔志新, 任素萍, 等. 西达苯胺对结肠癌细胞能量代谢的调节作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(5): 539-544. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2016.05.009.
- [40] HE M, QIAO Z X, WANG Y B, et al. Chidamide inhibits aerobic metabolism to induce pancreatic cancer cell growth arrest by promoting Mcl-1 degradation[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166896 [2021-01-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119787/>. DOI:10.1371/journal.pone.0166896.
- [41] LIN S H, WANG B Y, LIN C H, et al. Chidamide alleviates TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cell lines [J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(7): 687-95. DOI:10.1007/s11033-016-4005-z.
- [42] LIU Z Y, JING Q, WANG Y Y, et al. The short-term effect of histone deacetylase inhibitors, chidamide and valproic acid, on the NF- $\kappa$ B pathway in multiple myeloma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 285-293. DOI:10.3892/ijmm.2018.3963.
- [43] GUAN X W, WANG H Q, BAN W W, et al. Novel HDAC inhibitor Chidamide synergizes with Rituximab to inhibit diffuse large B-cell lymphoma tumour growth by upregulating CD20[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 20. DOI:10.1038/s41419-019-2210-0.
- [收稿日期] 2021-02-05 [修回日期] 2021-05-20  
[本文编辑] 阮芳铭