

## 综 述

# AMD1 在肿瘤发生发展中的作用与干预研究进展

高虹宇综述, 王少华, 黎介寿审校

**【摘要】** 多胺广泛存在于真核生物中, 其在细胞内水平维持在特定的生理范围内对维持正常的细胞功能非常重要, 是必不可少多聚阳离子。然而在肿瘤细胞中, 多胺代谢异常失调大多是由于其代谢过程中的酶异常表达所致, 因而靶向多胺生物合成的关键酶有望为临床肿瘤预防和治疗提供新靶点。S-腺苷蛋氨酸脱羧酶 1 (AMD1) 是目前研究最多的多胺生物合成限速酶, 通过使用特异性 AMD1 抑制剂及多胺类似物可调节体内多胺代谢, 使其水平趋于正常。目前 AMD1 如何影响肿瘤发生发展的机制尚不清楚。文章主要就 AMD1 在肿瘤中的最新研究进展及 AMD1 抑制剂、多胺类似物在临床试验中的应用进行综述。

**【关键词】** S-腺苷蛋氨酸脱羧酶 1; 肿瘤; 治疗

**【中图分类号】** R73-3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-271X(2022)05-0504-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.05.012

## Research progress on the role and intervention of AMD1 in tumorigenesis and development

GAO Hong-yu reviewing, WANG Shao-hua, LI Jie-shou checking

(Research Institute of General surgery, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/ General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Polyamines widely exist in eukaryotes and are essential polycations substances. Polyamines intracellular maintain in a specific physiological range, which is essential to maintain normal function of cells. However, the abnormal metabolism of polyamines in tumor cells is mainly due to the abnormal expression of enzymes involved in its metabolism. Therefore, the key enzymes targeting polyamine metabolism are expected to provide new targets for the prevention and treatment of tumor. S-adenosylmethionine decarboxylase (AMD1), a rate-limiting enzyme of polyamine biosynthesis, is widely studied at present. It has been reported that by using specific AMD1 inhibitors and polyamine analogs to normalize the level of polyamine in vivo. However, the mechanism of the effect of AMD1 on tumorigenesis and development is still unclear. This review systematically summarizes the latest research progress of AMD1 in tumors and the application of AMD1 inhibitors and polyamine analogs in clinical trials.

**【Key words】** S-adenosylmethionine decarboxylase 1; cancer; treatment

## 0 引 言

肿瘤是全球各地死亡的主要原因, 也是延长预期寿命的重要障碍<sup>[1]</sup>, 2021 年最新的肿瘤统计结果

显示: 2020 年全球范围内有 1930 万新发肿瘤病例和近 1000 万人死于肿瘤, 预计 2040 年全球肿瘤负担为 2840 万例, 比 2020 年增加 47%<sup>[2]</sup>。在肿瘤中多胺的代谢经常失调, S-腺苷蛋氨酸脱羧酶 1 (S-adenosylmethionine decarboxylase 1, AMD1) 是多胺生物合成限速酶, 为精胺和亚精胺的合成提供必需的氮丙基供体。近年来的研究发现 AMD1 在多种类型肿瘤中存在显著的差异表达, 并在肿瘤的发生发展过程中起到重要作用。本文就 AMD1 在肿瘤中的相关研究及药物进展作一综述。

**基金项目:** 国家临床重点专科军队建设项目普通外科专项 (2014ZDZK002); 江苏省临床医学中心 (创新平台) 项目 (YXZX2016006)

**作者单位:** 210002 南京, 南京大学医学院附属金陵医院 (东部战区总医院) 全军普通外科研究所 (高虹宇、王少华、黎介寿)

**通信作者:** 黎介寿, E-mails: lijieshou@163.com

## 1 概 述

多胺(精胺、亚精胺和腐胺)是多聚阳离子烷基胺,以毫摩尔浓度存在于哺乳动物细胞中<sup>[3]</sup>,然而这些高电荷、低分子量的物质在细胞生长和存活的基本过程中发挥重要作用,包括维持蛋白质和核酸合成、稳定染色质结构、凋亡、分化、保护细胞免受核酸脱嘌呤和氧化损伤,并调节细胞间通讯所必需的多种离子通道<sup>[3-6]</sup>。多胺是正常细胞生长所必需的,其缺失通常会导致细胞停滞<sup>[7]</sup>。然而在肿瘤中多胺的代谢经常失调,其水平升高是肿瘤转化和进展所必需的<sup>[8]</sup>。AMD1 基因位于 6 号染色体 q21 上,由 81097 碱基对组成的线性 DNA 分子,大小约为 32KDa,在前列腺、骨髓、脑、食管、甲状腺等 27 种组织中普遍表达,在哺乳动物中保守,与 447 种生物有同源基因<sup>[9]</sup>。其编码 AMD1 是哺乳动物中利用氨丙基转移酶合成多胺的关键酶,其活性受精胺、亚精胺的负向调节和腐胺的正向调节,可催化 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)脱羧形成脱羧 s-腺苷蛋氨酸(decarboxylated S-adenosylmethionine, dcSAM),为精胺和亚精胺的合成提供必需的氨丙基供体<sup>[10]</sup>,这表明 AMD1 可作为抗肿瘤代谢治疗的新靶点。

## 2 AMD1 在不同肿瘤中的表达水平及与预后关系

AMD1 在多种恶性肿瘤组织中表达水平均明显上调,包括前列腺癌、原发性肝癌、胃癌、乳腺癌等<sup>[11-15]</sup>,且与患者的不良预后密切相关。在原发性肝癌中 AMD1 的表达水平与肿瘤大小和术前血清甲胎蛋白水平显著相关<sup>[12]</sup>;在胃癌中 AMD1 的表达水平与幽门螺杆菌 16sRNA 和肿瘤大小、分化程度、浸润深度、静脉浸润、淋巴浸润、血管浸润、TNM 分期、远处转移密切相关<sup>[13]</sup>。

PrognScan 数据库(<http://www.prognoscan.org/>)可评估肿瘤患者基因表达和预后信息之间关系,并可根据 mRNA 水平的高/低,自动计算 95%置信区间的危险比(hazard ratio HR)。PrognScan 数据库显示,AMD1 的高表达在多种肿瘤中与较低的总生存率(overall survival, OS)显著相关,包括前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、食管癌、肺癌、结直肠癌和乳腺癌等;在头颈部肿瘤和乳腺癌中与较低的无复发生存率(relapse free survival, RFS)明显相关;在

乳腺癌中与较低的无远处转移生存率(distant metastasis free survival, DMFS)显著相关;在卵巢癌与乳腺癌中与较低的无疾病生存率(disease free survival, DFS)明显相关;在脂肪肉瘤中与较低的无远处复发生存率(distant recurrence free survival, DRFS)明显相关;在膀胱癌和乳腺癌中与较低疾病特异性生存率(disease specific survival, DSS)显著相关。这些数据均表明 AMD1 与多种类型恶性肿瘤的发生发展密切相关,AMD1 可作为肿瘤判断预后的潜在生物标志物。

## 3 AMD1 影响肿瘤发生发展的可能机制

在前列腺癌、原发性肝癌、慢性粒细胞白血病中,AMD1 均是通过增加多胺合成促进肿瘤进展,但具体的分子机制各不相同:在前列腺癌中,mTORC1 是 AMD1 活性增加所必需的,PTEN-PI3K-mTORC1 信号通路的激活导致 AMD1 稳定性降低,AMD1 蛋白表达水平上调,活性增加,导致多胺代谢增加<sup>[16]</sup>;在原发性肝癌中,一方面高表达的 AMD1 通过增加亚精胺的水平,修饰 Ras GTPase 激活样蛋白 1(ras GTPase-activating-like protein 1, IQGAP1)并稳定 IQGAP1 和肥胖相关蛋白(obesity-associated protein, FTO)之间的相互作用,这种相互作用可增强 FTO 的磷酸化并减少其泛素化,而高水平的 FTO 又可促进 3 种多能干细胞因子 SRY 盒转录因子 2(SRY-box transcription factor 2, SOX2)、Kruppel 样因子 4(kruppel like factor 4, KLF4)和 NANOG 的表达,提高肝癌细胞的干细胞样特性,另一方面,高水平的 AMD1 通过 FTO 介导的 mRNA 去甲基化,显著促进肝癌细胞中 SOX2, KLF4 和 NANOG 的表达,从而诱导肝癌细胞的重新编程和自我更新<sup>[12]</sup>;多胺具有保护应激作用,包括清除活性氧(reactive oxygen species, ROS),结合膜运输蛋白,调节与应激反应相关的蛋白质的表达,随着慢性粒细胞白血病由慢性期进展到急变期,AMD1 高度上调,亚精胺和精胺的水平增加导致 ROS 清除活性增强,氧化应激得到缓解,ROS 和白血病干细胞分化水平明显降低,从而促进髓系白血病的进展<sup>[15]</sup>;与前列腺癌、原发性肝癌、慢性粒细胞白血病不同的是,在乳腺癌中 AMD1 是否通过增加多胺合成促进乳腺癌进展尚未报道,通过调节细胞周期相关蛋白 cyclin D1、CDK4 和 CDK6 诱导细胞周期进程,并通过影响凋亡相关

蛋白 caspase-3 和 Bcl-2 抑制细胞凋亡,促进乳腺癌细胞增殖<sup>[14]</sup>。

#### 4 以 AMD1 为靶点的抗肿瘤药物或多胺类似物

据报道,同时抑制多胺合成和多胺摄取能够减少小鼠神经母细胞瘤的发生<sup>[17-19]</sup>,近年来人们一直致力于开发 AMD1 抑制剂和多胺类似物来阻断多胺生物合成, MGBG、CGC-11047 和 DENSpm、DEHSpm 已经在多种肿瘤中按计划完成 I 期临床试验<sup>[20-22]</sup>。

**4.1 AMD1 抑制剂** 4 种 AMD1 抑制剂 methylglyoxal bis-guanyldrazide (MGBG)、4-amidinoinad-1-one-2'-amidinohydrazide (SAM486A/CGP48664)、5'-((Z)-4-amino-2-butenyl) methylamino)-5'-deoxy-adenosine (AbeAdo) 和 AO-476 均通过抑制 AMD1 功能降低精胺和亚精胺的水平,抑制肿瘤进展,由于 MGBG 严重的线粒体毒性、AbeAdo 较差的药代动力学和生物利用度限制其在临床研究及治疗中应用<sup>[10]</sup>,本文仅介绍 SAM486A 和 AO-476。

**4.1.1 SAM486A** SAM486A 是基于 MGBG 的结构开发的第 2 代 AMD1 竞争性抑制剂,通过阻断多胺合成抑制肿瘤进展,与 MGBG 相比具有较低的线粒体毒性<sup>[23]</sup>。在神经母细胞瘤中发现 p53 野生型神经母细胞瘤细胞对 SAM486A 的治疗高度敏感,导致促凋亡蛋白 p53 和 Mdm2 积累,通过 SAM486A 抑制 AMD1,将多胺代谢与 p53-Mdm2-Akt/蛋白激酶 B 的调节和凋亡联系起来,SAM486A 可能是神经母细胞瘤中有或无 MYCN 扩增的情况下有效的替代药物,以期逆转神经母细胞瘤的进展<sup>[24]</sup>,在黑色素瘤和非霍奇金淋巴瘤患者的 II 期临床试验中也进行评估<sup>[23]</sup>。

**4.1.2 AO-476** AO-476 是通过硅内高通量筛选及非放射性酶法测定发现的新型 AMD1 抑制剂,与 AMD1 形成了非常好的相互作用,具有与 MGBG 相当的抑制效力<sup>[25]</sup>。AO-476 在体外和体内均能显著抑制髓系白血病的进展,在肝和肺未出现明显的组织学改变,表明其可能具有相对较低的不良反应或毒性;AO476 还可抑制尼罗替尼耐药的白血病细胞,可有效抑制白血病进展,且对非癌细胞的抑制活性相对较低,是治疗髓系白血病的一个有希望的候选药物<sup>[15]</sup>。

**4.2 多胺类似物** 通过多胺类似物干扰多胺生物

合成是一种可行性强的抗增殖方法,这种抗代谢方法是独特的,可替代使用特定酶抑制剂,因多胺及其生物合成途径的固有特性而成为可能,即多胺类似物在结构设计与天然多胺高度相似,可顺利通过天然多胺运输系统进入细胞,同时不影响补偿机制或功能性替代天然多胺;与多胺生物合成抑制剂不同,多胺类似物会在体内累积,从而抑制多胺生物合成途径,与此同时增加分解代谢途径的活性。多胺类似物会导致精胺、亚精胺和腐胺的耗竭,出现显著的生长抑制和(或)凋亡<sup>[26]</sup>。6 种多胺类似物二乙基取代精胺 (diethyl substituted spermine, DESpm)、N1,N11 二乙基去甲精胺 (N1-N11-diethyl norspermine, DENSpm)、N1,N14 二乙基同精胺 (N1,N14-diethyl homospermine, DEHSpm)、N1-环丙基-甲基-N11-乙基去甲精胺 (N1-cyclopropyl-methyl-N11-ethyl norspermine, CPENSPm)、CGC-11047 (PG-11047) 和 CGC-11093 (PG-11093) 均有明显的抗肿瘤增殖作用,由于 DESpm、CPENSPm 存在明显的选择性细胞毒性,无法进入临床试验,本文仅讨论有临床应用前景的多胺类似物 DENSpm、DEHSpm、CGC-11047 和 CGC-11093。

**4.2.1 DENSpm** DENSpm 是精胺类似物,通过多胺转运载体进入细胞内,使细胞内多胺水平异常升高,触发体内多胺稳态效应器:下调主动运输系统摄取的多胺及 AMD1,与此同时显著上调参与多胺分解和排泄的亚精胺/精胺 N1-乙酰转移酶 (spermidine/spermine N1-acetyltransferase, SSAT),这些调节反应导致细胞内多胺水平迅速消耗,而 DENSpm 无法功能性地替代细胞生长所需的多胺,从而抑制细胞生长。DENSpm 已经进入了晚期恶性肿瘤和非小细胞肺癌的 I 期临床试验,并作为单药进入转移性乳腺癌的 II 期临床试验,可显著抑制肿瘤生长;在乳腺癌 I 期和 II 期试验中能克服 Bcl-2 介导的紫杉醇耐药<sup>[27]</sup>,具有潜在的治疗作用;在结肠癌中与 5-FU 联合使用可提高 SSAT 水平并诱导细胞凋亡<sup>[28]</sup>,但该种联合用药完整的临床试验结果尚未公布。

**4.2.2 DEHSpm** DEHSpm 是精胺类似物 DESpm 的同系物,是抗增殖药物开发中的原型类似物,在小鼠白血病细胞 L1210 中可抑制 AMD1;在针对晚期实体瘤和胰腺癌的 I 期临床试验中也进行了评估<sup>[29]</sup>。



**4.2.3 CGC-11047 和 CGC-11093** CGC-11047 和 CGC-11093 包含双烷基多胺类似物的另一变体,在多胺链的中心碳上旋转受限。二者对前列腺癌细胞均具有细胞毒性,并在小鼠异种移植模型中抑制肿瘤生长。CGC-11047 可在体外抑制基底样乳腺癌<sup>[30]</sup>和结肠癌的生长<sup>[31]</sup>;在体外和体内抑制小细胞和非小细胞肺癌的生长<sup>[32]</sup>;在前列腺癌中的单药抗增殖作用已进行临床试验 I 期评估,并进行与其他细胞毒性药物联合使用的临床试验 I b 期评估<sup>[33]</sup>;在难治性淋巴瘤和晚期实体瘤患者的 I 期临床试验中也有评估<sup>[34]</sup>。

## 5 结语与展望

本文强调了 AMD1 在肿瘤中高表达,通过增加多胺生物合成促进肿瘤进展,与患者不良预后息息相关,在不同肿瘤发生发展中的分子机制各不相同,AMD1 有可能成为未来抗肿瘤治疗的新靶点。在实验动物模型中,靶向 AMD1 药物或多胺类似物可以抑制肿瘤生长,一些药物已在临床试验中得到评估,由于严重的毒性和副作用,AMD1 抑制剂尚未取得令人满意的临床结果;多胺类似物与其他类型抗肿瘤药物联合使用的有效性尚未在临床试验中得到充分评估。下一步需要深入研究肿瘤中 AMD1 与致癌信号级联之间的相互作用机制、多胺在细胞中的转运和分解代谢机制;尽管近年来对 AMD1 抑制剂及多胺类似物的研究及临床试验取得了很大的进展,安全有效的治疗剂亟待进一步的探索开发。因此深入研究 AMD1 及多胺在肿瘤发生发展过程中更详细的分子机制可能有助于研发新的高效安全的 AMD1 抑制剂和多胺类似物,以期在未来取得有希望的治疗效果。

## 【参考文献】

- [1] Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, *et al.* The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. *Cancer*, 2021, 127:3029-3030.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71:209-249.
- [3] Pegg AE, Casero RA, Jr. Current status of the polyamine research field[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 720:3-35.
- [4] Terui Y, Yoshida T, Sakamoto A, *et al.* Polyamines protect nucleic acids against depurination[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 99:147-153.
- [5] Kurata HT, Akrouh A, Li JB, *et al.* Scanning the topography of polyamine blocker binding in an inwardly rectifying potassium channel[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(9):6591-6601.
- [6] Rao JN, Rathor N, Zhuang R, *et al.* Polyamines regulate intestinal epithelial restitution through TRPC1-mediated  $Ca^{2+}$  signaling by differentially modulating STIM1 and STIM2[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(3):C308-C317.
- [7] Casero RA, Jr., Murray Stewart T, Pegg AE. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(11):681-695.
- [8] Murray-Stewart TR, Woster PM, Casero RA, Jr. Targeting polyamine metabolism for cancer therapy and prevention[J]. *Biochem J*, 2016, 473(19):2937-2953.
- [9] Chen K, Liu H, Liu Z, *et al.* Genetic variants in RUNX3, AMD1 and MSRA in the methionine metabolic pathway and survival in nonsmall cell lung cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(3):621-631.
- [10] Pegg AE. S-Adenosylmethionine decarboxylase[J]. *Essays Biochem*, 2009, 46:25-45.
- [11] Ali HEA, Lung PY, Sholl AB, *et al.* Dysregulated gene expression predicts tumor aggressiveness in African-American prostate cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):16335.
- [12] Bian X, Shi D, Xing K, *et al.* AMD1 upregulates hepatocellular carcinoma cells stemness by FTO mediated mRNA demethylation[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(3):e352.
- [13] Xu L, You X, Cao Q, *et al.* Polyamine synthesis enzyme AMD1 is closely associated with tumorigenesis and prognosis of human gastric cancers[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(2):214-222.
- [14] Gao H, Li H, Wang J, *et al.* Polyamine synthesis enzyme AMD1 is closely related to the tumorigenesis and prognosis of human breast cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 417(2):113235.
- [15] Sari IN, Yang YG, Wijaya YT, *et al.* AMD1 is required for the maintenance of leukemic stem cells and promotes chronic myeloid leukemic growth[J]. *Oncogene*, 2021, 40(3):603-617.
- [16] Zabala-Letona A, Arruabarrena-Aristorena A, Martín-Martín N, *et al.* mTORC1-dependent AMD1 regulation sustains polyamine metabolism in prostate cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7661):109-113.
- [17] Gamble LD, Purgato S, Murray J, *et al.* Inhibition of polyamine synthesis and uptake reduces tumor progression and prolongs survival in mouse models of neuroblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(477):eaau1099.
- [18] Gamble LD, Hogarty MD, Liu X, *et al.* Polyamine pathway inhibition as a novel therapeutic approach to treating neuroblastoma[J]. *Front Oncol*, 2012, 2:162.
- [19] Evageliou NF, Haber M, Vu A, *et al.* Polyamine Antagonist Therapies Inhibit Neuroblastoma Initiation and Progression[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(17):4391-4404.
- [20] Smith MA, Maris JM, Lock R, *et al.* Initial testing (stage 1) of

- the polyamine analog PG11047 by the pediatric preclinical testing program[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(2):268-274.
- [21] Murray Stewart T, Von Hoff D, Fitzgerald M, *et al.* A Phase Ib multicenter, dose-escalation study of the polyamine analogue PG-11047 in combination with gemcitabine, docetaxel, bevacizumab, erlotinib, cisplatin, 5-fluorouracil, or sunitinib in patients with advanced solid tumors or lymphoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(1):135-144.
- [22] Goyal L, Supko JG, Berlin J, *et al.* Phase 1 study of N(1),N(11)-diethylnorspermine (DENSPM) in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(6):1305-1314.
- [23] Millward MJ, Joshua A, Kefford R, *et al.* Multi-centre Phase II trial of the polyamine synthesis inhibitor SAM486A (CGP48664) in patients with metastatic melanoma[J]. *Invest New Drugs*, 2005, 23(3):253-256.
- [24] Koomoa DL, Borsics T, Feith DJ, *et al.* Inhibition of S-adenosyl-methionine decarboxylase by inhibitor SAM486A connects polyamine metabolism with p53-Mdm2-Akt/protein kinase B regulation and apoptosis in neuroblastoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(7):2067-2075.
- [25] Liao C, Wang Y, Tan X, *et al.* Discovery of novel inhibitors of human S-adenosylmethionine decarboxylase based on in silico high-throughput screening and a non-radioactive enzymatic assay[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:10754.
- [26] Nowotarski SL, Woster PM, Casero RA, Jr. Polyamines and cancer; implications for chemotherapy and chemoprevention[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2013, 15:e3.
- [27] Akyol Z, Çoker-Gürkan A, Arisan ED, *et al.* DENSPm overcame Bcl-2 mediated resistance against Paclitaxel treatment in MCF-7 breast cancer cells via activating polyamine catabolic machinery[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:2029-2041.
- [28] Choi W, Gerner EW, Ramdas L, *et al.* Combination of 5-fluorouracil and N1,N11-diethylnorspermine markedly activates spermidine/spermine N1-acetyltransferase expression, depletes polyamines, and synergistically induces apoptosis in colon carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280:3295-3304.
- [29] Wilding G, King D, Tutsch K, *et al.* Phase I trial of the polyamine analog N1,N14-diethylhomospermine (DEHSPM) in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2004, 22(2):131-138.
- [30] Kuo WL, Das D, Ziyad S, *et al.* A systems analysis of the chemosensitivity of breast cancer cells to the polyamine analogue PG-11047[J]. *BMC Med*, 2009, 7:77.
- [31] Ignatenko NA, Yerushalmi HF, Pandey R, *et al.* Gene expression analysis of HCT116 colon tumor-derived cells treated with the polyamine analog PG-11047[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2009, 6(3):161-175.
- [32] Hacker A, Marton LJ, Sobolewski M, *et al.* In vitro and in vivo effects of the conformationally restricted polyamine analogue CGC-11047 on small cell and non-small cell lung cancer cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 63(1):45-53.
- [33] Dredge K, Kink JA, Johnson RM, *et al.* The polyamine analog PG11047 potentiates the antitumor activity of cisplatin and bevacizumab in preclinical models of lung and prostate cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 65(1):191-195.
- [34] Murray Stewart T, Desai AA, Fitzgerald ML, *et al.* A phase I dose-escalation study of the polyamine analog PG-11047 in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(6):1089-1096.

(收稿日期:2022-03-23; 修回日期:2022-05-12)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)