

抗癌肽的抗肿瘤作用机制和临床应用的研究进展

苏祖恒^{1,2}, 梅先林¹, 吴科锋^{1,2}, 陈起周¹, 余华军^{1,2}, 张海涛^{1,2*}, 罗辉^{1,2,3*}

1. 广东医科大学, 广东 湛江 524001

2. 广东湛江海洋医药研究院, 广东 湛江 524001

3. 广东医科大学 湛江市环北部湾海洋微生物研究开发重点实验室, 广东 湛江 524023

摘要: 抗癌肽是含有 5~50 个氨基酸的小型阳离子肽。抗癌肽具有独特的抗癌机制, 如破坏细胞膜、诱导细胞凋亡、抑制血管生成、免疫调节、诱导 DNA 损伤和抑制细胞增殖。抗癌肽在治疗癌症方面具有巨大的潜力, 但在临床上应用尚未成熟, 仍处于临床试验阶段。总结了抗癌肽的抗肿瘤作用机制、临床应用情况, 以期为抗癌肽开发为新型高效低毒的抗癌药物提供思路。

关键词: 抗癌肽; 细胞膜; 细胞凋亡; 血管生成; 免疫调节; DNA 损伤; 细胞增殖; 临床应用

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)08-2169-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.040

Research progress on anti-tumor mechanism and clinical application of anticancer peptides

SU Zuheng^{1,2}, MEI Xianlin¹, WU Kefeng^{1,2}, CHEN Qizhou¹, YU Huajun^{1,2}, ZHANG Haitao^{1,2}, LUO Hui^{1,2,3}

1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

2. The Marine Biomedical Research Institute of Guangdong Zhanjiang, Zhanjiang 524001, China

3. The Key Lab of Zhanjiang of Marine Microbial Resources in the Beibu Gulf Rim, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

Abstract: Anticancer peptides are small cationic peptides containing 5 to 50 amino acids. Anticancer peptides have unique anticancer mechanisms, such as destroying cell membranes, inducing apoptosis, inhibiting angiogenesis, immune regulation, inducing DNA damage, and inhibiting cell proliferation. Anticancer peptides have great potential in treatment of cancer, but their clinical application is not yet mature and is still in the clinical trial stage. This article summarizes the anti-tumor mechanism and clinical application of anticancer peptides, in order to provide ideas for the development of anticancer peptides as new highly efficient and low toxicity anticancer drugs.

Key words: anticancer peptides; cell membrane; apoptosis; angiogenesis; immune regulation; DNA damage; cell proliferation; clinical application

随着分子生物学的发展, 人们发现在多种生物体内存在大量短肽。这些肽能杀死细菌、真菌和肿瘤细胞, 甚至能调节免疫系统。随着结构和功能方面的数据积累, 出现了具有抗肿瘤活性的阳离子低分子肽, 它们被归类为抗癌肽^[1]。抗癌肽是含有 5~50 个氨基酸的小型阳离子肽。作为一种治疗癌症的化合物, 抗癌肽不仅具有体积小、易于生产和表征、

毒性低、药理效力高的优点, 还具有接近或超越天然蛋白质的生物学功能的独特优势。从植物、动物和其他富含蛋白质的食物来源合成抗癌肽的常用方法包括酶促蛋白水解、益生菌发酵或直接化学合成^[2]。抗癌肽的构象大致分为 α -螺旋构象 (如蜂毒素、P18、gaegurins、magainins 及其类似物等)、 β -折叠构象 (如 tachyplesin I、防御素等^[3])。抗癌肽

收稿日期: 2024-04-22

基金项目: 广东省促进经济高质量发展 (海洋经济发展) 海洋六大产业专项基金 (GDNRC[2022]38)

作者简介: 苏祖恒 (1996—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为药理学。E-mail: 331515545@qq.com

*通信作者: 张海涛, 教授, 从事肿瘤分子细胞生物学研究和天然药物生物化学研究。E-mail: taohaizhang33@163.com

罗辉, 教授, 从事海洋微生物产品研究与开发。E-mail: luohui@gdmu.edu.cn

可通过静电作用与癌细胞带负电荷的细胞膜相互作用,进而选择性杀死癌细胞^[2]。抗癌肽可通过其他众所周知的机制发挥抗癌活性,包括诱导细胞凋亡(即裂解线粒体膜)、抑制血管生成、诱导 DNA 损伤或招募和调动免疫细胞杀死癌细胞等^[4-5]。抗癌肽具有独特的抗癌机制,如破坏细胞膜、诱导细胞凋亡、抑制血管生成、免疫调节、诱导 DNA 损伤和抑制细胞增殖。抗癌肽在治疗癌症方面具有巨大的潜力,其多样性和耐受性优于传统的癌症治疗药物。目前天然来源和人工来源的肽已被广泛研究,一些抗癌肽已被证明在体外和体内对各种类型的癌细胞具有抗增殖和促凋亡作用,从而可用于癌症治疗评估的临床试验。大部分抗癌肽在临床上应用尚未成熟,仍处于临床试验阶段^[6]。本文总结了抗癌肽的抗肿瘤作用机制、临床应用情况,以期为抗癌肽开发为新型高效低毒的抗癌药物提供思路。

1 抗肿瘤作用机制

1.1 破坏细胞膜

细胞膜的离子渗透性被认为是由离子通道介导的,而抗癌肽已被证明可在人工脂质双层膜系统中形成离子通道。抗癌肽通常对多种病原微生物具有膜活性,其抗菌活性可能通过增加细菌膜的离子渗透性而发生的^[7]。1 项研究观察到具有抗癌特性的生物活性肽通过诱导肿瘤细胞的细胞膜去极化,随后破坏了细胞质膜的完整性,并导致分子从细胞质中流出,在膜插入部位引起“膜泄漏”^[3]。某些抗癌肽可以选择性地广泛杀死癌细胞,同时对正常细胞的损害较小。许多抗癌肽还可以靶向哺乳动物细胞,并且通常对肿瘤细胞表现出选择性活性。此外,癌细胞上微绒毛数量的增加会导致细胞表面积增加,这可能进一步加强了它们与抗癌肽的相互作用^[8]。以癌细胞膜为靶标的抗癌肽的 1 个例子是短杆菌肽 A (GrA)。GrA 是一种源自微生物的离子载体抗生素,可以形成跨细胞膜的通道,并破坏细胞离子稳态,导致细胞功能障碍和死亡,具有很强的抗癌活性。GrA 对胰腺癌 BxPC-3 和 MIA PaCa-2 细胞的 IC₅₀ 值分别为 25、32 nmol/L,为强抑制剂^[9]。膜破坏肽的另一个例子是 LVTX-8。为了克服 LVTX-8 易被多种蛋白酶降解、半衰期短等缺点,由 N-乙酰基和 C-酰肼修饰的 LVTX-8 和缀合物甲氨蝶呤 (MTX)-GFLG-LVTX-8 被证明具有更高的抗癌效率、更强的蛋白水解稳定性和更轻的溶血作用^[10]。

1.2 诱导细胞凋亡

凋亡途径的激活被认为是非手术肿瘤治疗中最有效的策略,因为此种方式能够对靶区造成最少的炎症和损伤^[11]。抗癌肽可通过线粒体外膜 (OMM)、线粒体内膜 (IMM) 和线粒体通透性转换孔 (MPTP) 3 种途径改变线粒体膜通透性来介导细胞凋亡^[2]。牛乳铁蛋白 (LfcinB) 是一种具有广谱抗菌和抗癌活性的阳离子肽,具有较强的抗肿瘤活性,可有效穿透细胞膜,激活半胱天冬酶 (Caspase),并诱导癌细胞凋亡,还显示出对抗多种癌细胞的良好活性,包括结肠癌细胞、黑色素瘤、纤维肉瘤、单核细胞白血病细胞和神经母细胞瘤^[12]。Eliassen 等^[13]通过实验证明,100 μg/mL 牛乳铁蛋白处理可以使 THP-1 人类单核细胞白血病细胞在约 10 h 后发生凋亡,并且牛乳铁蛋白可以通过激活凋亡途径在细胞内产生活性氧 (ROS) 和激活 Ca²⁺/Mg²⁺相关性内切酶来破坏 THP-1 细胞。Hadianamrei 等^[14]报道了一系列新设计的、具有选择性抗癌活性的抗癌肽的开发情况,该系列肽的通式为 (XY₁XY₂)₃,它们在 HCT116 结直肠癌、HeLa 宫颈癌和人真皮成纤维细胞 (HDF) 细胞中的细胞毒性是通过破坏线粒体膜并最终导致细胞凋亡来实现的。该系列肽中的 LKLK 是对 HCT116 毒性最强的多肽,在实验浓度范围内具有最高的功效和效力,其 IC₅₀ 为 (14.5±1.3) μmol/L,生长抑制率为 (68.1±2.1) %。Liu 等^[15]报道了源自南美白对虾血蓝蛋白的阳离子抗菌肽 (LvHemB1) 可以抑制人宫颈癌、食管癌、肝细胞癌和膀胱癌细胞系的增殖。LvHemB1 导致线粒体膜电位降低,并增加了 ROS 和凋亡蛋白 Caspase-9、Caspase-3 和 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 的水平,从而导致线粒体介导的细胞凋亡。Karanam 等^[11]发现从海洋海绵 *Callyspongia fistularis* 共生体短小芽孢杆菌 AMK1 中鉴定出的二肽 Cyclo (-Pro-Tyr) 可以对肿瘤细胞表现出选择性细胞毒性,同时不影响正常的健康细胞。研究人员用 50、100、150、200、250 μmol/L Cyclo (-Pro-Tyr) 处理肝癌细胞,目的是检测 Cyclo (-Pro-Tyr) 对肝癌细胞活力的影响。细胞活力和细胞毒性 (MTT) 试验表明, Cyclo (-Pro-Tyr) 能以剂量相关性方式有效抑制 HepG2 肝癌细胞的活力,其 IC₅₀ 值为 140 μmol/L。Cyclo (-Pro-Tyr) 诱导的细胞凋亡是通过荧光显微镜下的 PI 染色来显示的,用 140 μmol/L Cyclo (-Pro-Tyr) 处理 HepG2 细胞 24 h 后,近 90%

的细胞出现核破碎、染色质凝结和膜裂解。启动细胞凋亡并下调 HepG2 细胞中的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路可能是 Cyclo (-Pro-Tyr) 发挥抗肿瘤作用的机制。

1.3 抑制血管生成

血管生成对肿瘤进展至关重要且不可或缺。在促血管生成因子中,血管内皮生长因子 (VEGF) 因其在异常肿瘤血管形成中的重要作用而成为抗癌疗法中的重要靶点,通过其受体传递的血管内皮生长因子信号是肿瘤血管生成途径中不可或缺的一部分^[16]。研究人员发现了一种血清稳定的分支二聚肽 (MAP2-dRK6), 其具有很强的抗 VEGF 和抗肿瘤活性,如拮抗 VEGF 与其受体的结合、抑制 VEGF 和肿瘤调节培养基诱导的内皮细胞增殖和细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号转导,以及抑制 VEGF 诱导的内皮细胞迁移和管形成^[17]。研究表明,1 种称为 VGB4 的抗癌肽能够与人脐静脉内皮细胞表面的血管内皮生长因子受体 1 (VEGFR1) 和 VEGFR2 结合,并通过抑制 ERK1/2、蛋白激酶 B (Akt) 磷酸化来抑制 VEGF-A 驱动的人脐静脉内皮细胞增殖、迁移和管形成^[18]。类似地,通过表位扫描工作鉴定出的环状抗癌肽 B-cL1 能抑制 VEGF 诱导的人胃癌 SGC-7901 细胞增殖,对 SGC-7901 异种移植 BALB/c 裸鼠模型表现出抗肿瘤活性^[19]。此外,肽 Kp-10、QS-13 和 p28 也能抑制人脐静脉内皮细胞迁移、侵袭和管形成。另一项研究发现,称为 RLYE 的抗癌肽可抑制小鼠模型中 VEGF-A 诱导的血管生成,并可抑制人内皮细胞中 VEGF-A 诱导的血管生成信号级联^[20]。

1.4 免疫调节

肽是有趣的免疫调节剂,因为它们可以克服其他疗法的局限性。抗癌肽可以结合并激活自然杀伤细胞 (NK) 等免疫细胞,激活的免疫细胞可以杀死癌细胞。抗癌肽还刺激树突状细胞呈递癌症抗原,这些抗原与 T 淋巴细胞上的受体结合,最终刺激针对癌细胞的免疫反应^[8]。抗癌肽的免疫调节涉及以下机制: (1) 阻断 PD-1/PD-L1 相互作用,如 CSBP^[21]、TPP-1^[22]、MOPD-1^[23]、IMB-P6-10^[24]; (2) 调节细胞因子表达,如 Patched 1-相互作用肽^[25]、7c^[26]、LyeTx I-b^[27]、MDPF^[28]; (3) 消耗/重编程 M2 样 TAM,如 ChiP-RS^[29]、蜂毒肽-dKLA^[30]; (4) CD8⁺T 细胞的激活/浸润增加,如 CSBP^[21]、PKHB1^[31]; (5) 减少 Treg 细胞,如 P20^[32]; (6) 激

活 NK 细胞或增加 NK 细胞介导的细胞毒性,如 MDPF^[28]、利拉鲁肽^[33]、GTE^[34]; (7) 影响免疫募集,如 cSNX1.3^[35]、LTX-315^[36]。

1.5 诱导 DNA 损伤

抗癌肽可与 DNA 分子相互作用,引起 DNA 链断裂或交联等损伤,最终导致增殖受阻和细胞死亡。Zhang 等^[37]使用噬菌体展示肽库寻找 BORIS 抑制肽,并鉴定出 BTApep-TAT,随后证实其能在癌细胞中诱导 DNA 损伤,并抑制非小细胞肺癌异种移植肿瘤的进展。Zhang 等^[38]研究发现抗癌肽 LL-37 可通过诱导 ROS 而引起 DNA 损伤和细胞周期停滞,在体外和体内均能抑制胰腺癌的生长。CopA3 是一种对人结直肠癌细胞具有抗癌活性的 9 聚体二聚体 D 型肽,该肽可以抑制结直肠癌细胞的生长,而不会对肿瘤微环境周围的健康细胞产生细胞毒性。Dey 等^[39]通过实验证明,5 μ mol/L CopA3 处理可以有效增加 HCT116 人结直肠癌细胞中的氧化应激,从而进一步激活 DNA 损伤反应。Puvvula 等^[40]报道了源自支架附着因子 A (SAFA) 的细胞穿透肽 CPP-SAP 可改变核基质蛋白的水平和定位,以细胞特异性方式诱导异染色质化,并激活 DNA 损伤反应和促进特定癌细胞类型中的细胞死亡。Stelmasiewicz 等^[41]从地钱中分离出的内生菌产生的 Cyclo(L-Leucyl-L-Prolyl)肽被认为是一种抗菌剂和抗氧化剂,它可以诱导 DNA 链断裂、DNA 损伤和细胞死亡。Luna-Vital 等^[42]证明了最初从菜豆 NDF (non-digestible fraction) 中发现的纯膳食多肽 GLTSK 和 GEGSGA 增强了奥沙利铂对 HCT116 人结直肠癌细胞的抑制作用。此外, GLTSK 和 GEGSGA 分别通过线粒体膜电位丧失和 DNA 损伤选择性地抑制 HCT116 细胞的生长。

1.6 抑制细胞增殖

研究发现,抗癌肽通过引发细胞凋亡、G₀/G₁ 细胞周期阻滞和诱导细胞周期停滞在 S 期来抑制肿瘤细胞增殖^[2]。如抗癌肽 PQKP 可通过引发细胞凋亡和 G₀/G₁ 细胞周期阻滞来抑制 MCF-7 乳腺癌细胞的增殖^[43]。抗癌肽 SB 和 ST 通过独立于 p21 和 p27 蛋白表达的途径诱导细胞周期停滞在 S 期^[44]。9 聚体二聚体 D 型肽 CopA3 可通过 ROS 介导的途径诱导细胞周期停滞,从而抑制结直肠癌细胞的生长和增殖^[39]。从刚果爪蛙 *Hymenochirus boettgeri* 的皮肤分泌物中分离出来的肽 Hymenochirin-1B 可通过线粒体途径诱导肺癌细胞凋亡和细胞周期停滞在

G₀/G₁ 期^[45]。丝素蛋白肽 (SFP) 诱导细胞周期停滞在 S 期, 进而促进细胞凋亡^[46]。另外, 可引起 G₁ 期细胞周期阻滞的还有肽 gonearrestide^[47]、ADEP1^[48]、MSSV^[49]、lunasin^[50]等。

2 临床应用

具有抗癌活性的多肽 (抗癌肽) 已在临床前和临床试验中进行了测试, 在逆转实体瘤耐药性的研究中, 多肽具有靶向特异性、组织穿透力强、生物相容性好和低毒性等优点。治疗性肽是短氨基酸单体链, 具有高特异性, 可结合和调节有趣的蛋白质相互作用。肽的抗癌活性取决于它们的表面活性 (两亲性) 和它们在疏水表面 (包括癌细胞膜) 中的二级结构。肽的高选择性归因于其平衡的两亲性和阳离子性质, 这有利于与带负电荷的癌细胞的外膜结合^[3, 14]。常规的抗癌肽通常缺乏细胞特异性, 并且在体内容易降解, 而传统的抗癌治疗通常缺乏癌症特异性。将肽整合到纳米材料中为增强治疗剂的靶向和递送提供了一种有前景的解决方案。一种由抗人表皮生长因子受体-2 的单链可变区与非毒性细胞穿透肽结合的重组蛋白 Lp-scFv 被认为可以增强 HER2 阳性细胞中的抗肿瘤活性^[51]。

越来越多的研究发现海洋中含有大量的抗癌肽, 海洋生物活性肽 (MBA) 存在于多种海洋物种, 如鱼类、海绵、蓝藻、真菌、海鞘、海藻和软体动物。通过超滤和酶水解进行提取和纯化, 然后通过色谱技术和适当的检测器进行鉴定, 可以产生具有改善生物活性的高含量肽^[52]。基于多肽的癌症疫苗通常由 20~30 个氨基酸组成, 含有来自高免疫原性抗原的特定表位, 通过靶向肿瘤抗原并激活患者的免疫系统以对癌细胞产生特异性反应, 在癌症免疫治疗中显示出巨大的潜力^[53]。一系列非天然的、基于肽的疫苗和药物目前处于不同的临床试验阶段 (表 1)。在 1 项 II 期临床试验中, 已证明 p53-SLP 疫苗是安全的, 且耐受性良好, 可诱导 p53 特异性 T 细胞反应, 用于治疗上皮性卵巢癌。同时, p53-SLP 疫苗也能够在接受结直肠癌治疗的患者中诱导 p53 特异性 T 细胞反应^[54-55]。另外, HER2 靶向肽疫苗 NPS 参与了治疗乳腺癌患者的 II 期试验, 结果证明 NPS 联合使用曲妥珠单抗是安全的^[52]。CIGB-552 是一种靶向 COMMD1 的合成肽, 已作为抗肿瘤药物进入 I 期临床试验, 用于抑制晚期实体瘤患者中 NF- κ B 的致癌活性, 并且还可能应用于其他炎症和代谢疾病^[56]。基于癌症肽的通用疫苗

(UCPVax) 用于难治性非小细胞肺癌患者已被证明具有高度免疫原性和安全性, 并且正在与阿替利珠单抗联合用于端粒酶再激活导致癌基因成癌 (HPV 癌症) 的 II 期临床试验^[57]。根据预先存在的多肽特异性免疫球蛋白 G 水平, 从 12 种候选多肽中选择用于前列腺癌患者 PPV 治疗的随机 III 期临床试验的多肽, 观察总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS) 和免疫反应^[58]。同样, 根据疫苗接种前预先存在的肽特异性 IgG 反应, 从 31 个 PPV 中选择了 4 个人类白细胞抗原匹配的肽, 并在 II 期临床试验中对晚期小细胞肺癌患者的可行性进行了评估^[59]。用于黑色素瘤患者的肽疫苗 UV1 加伊匹单抗佐剂和用于晚期黑色素瘤的肽疫苗 6MHP 加帕博利珠单抗佐剂, 临床试验在美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准下进行^[60]。蜂毒肽 (MEL) 是蜂毒中主要肽成分, 是一种有效的溶细胞性抗癌肽, 具有明确的抗肿瘤活性。MEL 对癌细胞的增殖、凋亡、转移、血管生成和细胞周期等功能具有多重作用, 其抗癌过程涉及多种信号分子和调控途径。然而, 非特异性细胞毒性和溶血活性阻碍了其临床应用。为此, 研究人员已经开发了不同的纳米载体系统来实现其稳定的负载、不良反应屏蔽和肿瘤靶向递送, 如脂质体、阳离子聚合物、脂盘^[61]。此外, Ye 等^[62]开发的具有核壳结构的 MpG@LPN 可以有效克服蜂毒肽在临床应用中的主要障碍, 在癌症治疗领域具有巨大的潜力。

3 结语

抗癌肽是比传统化疗药物和手术更好的治疗选择。抗癌肽通过各种机制可以抑制癌细胞转移或导致癌细胞系完全失活, 从而将不良反应的风险降至最低。有前景的研究已将免疫疗法与传统疗法相结合, 用于肿瘤治疗和改善预后。抗癌肽的一些优点, 如特异性靶向、低免疫原性、易于合成和高生物安全性, 使其成为诊断和治疗癌症有吸引力的替代工具。然而, 肽是脆弱的分子, 有半衰期短、口服生物利用度差、活性低等缺点, 为了克服这些缺点, 大量的研究集中在抗癌肽的重建或修饰上, 主要包括主链重构和侧链修饰, 以提高其抗癌活性。此外, 新的配方如水凝胶、纳米颗粒、脂质体和蛋白酶抑制剂的添加, 可以保护肽免受降解^[53]。目前, 抗癌肽已被修饰以改善特定的癌细胞靶点, 并增强癌细胞的清除, 一些抗癌肽已被 FDA 批准用于临床, 许多天然和合成肽正在进行抗癌治疗的临床试

表 1 临床试验中的抗癌肽实例
Table 1 Examples of peptides tested in clinical trials

临床试验	抗癌肽名称	疾病类型	试验阶段	项目名称
NCT05475106	新抗原肽	肿瘤	I 期	新抗原肽、沙格司亭治疗肿瘤的初步研究
NCT00986609	MUC-1 肽疫苗	乳腺癌	I 期	用于三阴性乳腺癌的 MUC1 疫苗
NCT04397926	个体化新抗原肽疫苗	非小细胞肺癌	I 期	个体化新抗原肽治疗 EGFR 突变型非小细胞肺癌的 I 期研究
NCT05013216	KRAS 肽疫苗	胰腺癌	I 期	针对胰腺癌高危患者的突变 KRAS 靶向长肽疫苗
NCT02126579	肽疫苗 (LPV7) + 破伤风肽	黑色素瘤、转移性黑色素瘤、黏膜黑色素瘤	I 期/II 期	长肽疫苗 (LPV7) 加 Toll 样受体激动剂 (MEL60) 的 I/II 期试验
NCT02818426	UCPVax	转移性非小细胞肺癌	I 期/II 期	转移性非小细胞肺癌通用癌症肽疫苗 (UCPVax)
NCT04747002	DSP-7888	急性髓系白血病	II 期	Dainippon Sumitomo Phama (DSP)-7888 治疗急性髓系白血病
NCT02481414	PepCan	宫颈上皮内瘤样病变	II 期	PepCan 双臂治疗宫颈高度鳞状上皮内病变
NCT05232916	GLSI-100	乳腺癌	III 期	评估 HER2/Neu 肽 GLSI-100(GP2+GM-CSF) 在 HER2/Neu 阳性受试者 (FLAMINGO-01) 中的有效性和安全性
NCT04233476	^{99m} Tc-3PRGD2	转移性肺癌	III 期	^{99m} Tc-3PRGD2 注射液治疗肺癌的临床研究
NCT04524442	精氨酸/赖氨酸	胃肠胰神经内分泌肿瘤	IV 期	LysaKare 在成人胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NET) 患者中的授权后安全性研究

来自 ClinicalTrials.gov, 于 2024 年 3 月 26 日检索。
From ClinicalTrials.gov, retrieved on March 26, 2024.

验。由于每个个体全身系统的复杂性不同, 未来研究应集中于针对特定癌细胞靶点的抗癌肽构建以及预测、预防和个性化医疗, 从而提高整体临床疗效, 使更多肿瘤患者受益于抗癌肽治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Qu B, Yuan J, Liu X, et al. Anticancer activities of natural antimicrobial peptides from animals [J]. *Front Microbiol*, 2024, 14: 1321386.

[2] Norouzi P, Mirmohammadi M, Tehrani M H H. Anticancer peptides mechanisms, simple and complex [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 368: 110194.

[3] Liu Q, Wang L, He D, et al. Application value of antimicrobial peptides in gastrointestinal tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16718.

[4] Chen Q, Wu J, Li X, et al. Amphibian-derived natural anticancer peptides and proteins: Mechanism of action, application strategies, and prospects [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13985.

[5] Yang Z, Zhang J, Wu F G, et al. Structural characterization, functional profiling, and mechanism study of four antimicrobial peptides for antibacterial and anticancer

applications [J]. *Langmuir*, 2023, 39(6): 2161-2170.

[6] Jafari A, Babajani A, Forooshani R S, et al. Clinical applications and anticancer effects of antimicrobial peptides: From bench to bedside [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819563

[7] Anzai K, Hamasuna M, Kadono H, et al. Formation of ion channels in planar lipid bilayer membranes by synthetic basic peptides [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1064(2): 256-266.

[8] Lath A, Santal A R, Kaur N, et al. Anti-cancer peptides: Their current trends in the development of peptide-based therapy and anti-tumor drugs [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023, 39(1): 45-84.

[9] Chen Y, M ñes G, Liu B, et al. Proton logic gate based on a gramicidin-ATP synthase integrated biotransducer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(6): 7480-7488.

[10] Chi Q N, Jia S X, Yin H, et al. Efficient synthesis and anticancer evaluation of spider toxin peptide LVTX-8-based analogues with enhanced stability [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 134: 106451.

[11] Karanam G, Arumugam M K. Reactive oxygen species generation and mitochondrial dysfunction for the initiation of apoptotic cell death in human hepatocellular carcinoma

- HepG2 cells by a cyclic dipeptide Cyclo(-Pro-Tyr) [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(5): 3347-3359.
- [12] Hong X, Liu X, Su B, *et al.* Improved antimicrobial activity of bovine lactoferrin peptide (LFcinB) based on rational design [J]. *Protein J*, 2023, 42(6): 633-644.
- [13] Eliassen L T, Berge G, Sveinbjørnsson B, *et al.* Evidence for a direct antitumor mechanism of action of bovine lactoferricin [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(5): 2703-2710.
- [14] Hadianamrei R, Tomeh M A, Brown S, *et al.* Correlation between the secondary structure and surface activity of β -sheet forming cationic amphiphilic peptides and their anticancer activity [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 209(Pt 2): 112165.
- [15] Liu S, Aweya J J, Zheng L, *et al.* LvHemB1, a novel cationic antimicrobial peptide derived from the hemocyanin of *Litopenaeus vannamei*, induces cancer cell death by targeting mitochondrial voltage-dependent anion channel 1 [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(1): 87-110.
- [16] Beheshtizadeh N, Gharibshahian M, Bayati M, *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) delivery approaches in regenerative medicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115301.
- [17] Kim J W, Kim T D, Hong B S, *et al.* A serum-stable branched dimeric anti-VEGF peptide blocks tumor growth via anti-angiogenic activity [J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(7): 514-523.
- [18] Farzaneh Behelgard M, Shahvir Z G, Asghari S M. Apoptosis induction in human lung and colon cancer cells via impeding VEGF signaling pathways [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(5): 3637-3647.
- [19] Wang L, Xu M, Hu H, *et al.* A cyclic peptide epitope of an under-explored VEGF-B loop 1 demonstrated *in vivo* anti-angiogenic and anti-tumor activities [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 734544.
- [20] Yun J A, Kim J, Baek Y Y, *et al.* N-terminal modification of the tetrapeptide Arg-Leu-Tyr-Glu, a vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) antagonist, improves antitumor activity by increasing its stability against serum peptidases [J]. *Mol Pharmacol*, 2019, 96(6): 692-701.
- [21] Shen W, Shi P, Dong Q, *et al.* Discovery of a novel dual-targeting D-peptide to block CD24/Siglec-10 and PD-1/PD-L1 interaction and synergize with radiotherapy for cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e007068.
- [22] Li C, Zhang N, Zhou J, *et al.* Peptide blocking of PD-1/PD-L1 interaction for cancer immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(2): 178-188.
- [23] Yin H, Zhou X, Huang Y H, *et al.* Rational design of potent peptide inhibitors of the PD-1: PD-L1 interaction for cancer immunotherapy [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(44): 18536-18547.
- [24] Zou S, Liu J, Sun Z, *et al.* Discovery of hPRDX5-based peptide inhibitors blocking PD-1/PD-L1 interaction through *in silico* proteolysis and rational design [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(1): 185-193.
- [25] Oyama Y, Onishi H, Koga S, *et al.* Patched 1-interacting peptide represses fibrosis in pancreatic cancer to augment the effectiveness of immunotherapy [J]. *J Immunother*, 2020, 43(4): 121-133.
- [26] Zhang D, Liu B, Hu L, *et al.* A novel L-phenylalanine dipeptide inhibits prostate cancer cell proliferation by targeting TNFSF9 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114360.
- [27] Abdel-Salam M A L, Pinto B, Cassali G, *et al.* LyeTx I-b peptide attenuates tumor burden and metastasis in a mouse 4T1 breast cancer model [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(9): 1136.
- [28] Chen L, Zhang J, Sun H. Immunological adjuvant effect of the peptide fraction from the larvae of *Musca domestica* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1): 427.
- [29] Chen X Y, Yan M Y, Liu Q, *et al.* Chimeric peptide engineered bioregulator for metastatic tumor immunotherapy through macrophage polarization and phagocytosis restoration [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(16): 16056-16068.
- [30] Han I H, Jeong C, Yang J, *et al.* Therapeutic effect of melittin-dKLA targeting tumor-associated macrophages in melanoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3094.
- [31] Calvillo-Rodríguez K M, Mendoza-Reveles R, G3mez-Morales L, *et al.* PKHB1, a thrombospondin-1 peptide mimic, induces anti-tumor effect through immunogenic cell death induction in breast cancer cells [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2054305.
- [32] Chen X, Liao P, Chen Z. TNFR2-targeting peptide for cancer immunotherapy [J]. *J Immunol*, 2023, 210 (1_Supple): 252.24-252.24.
- [33] Lu X, Xu C, Dong J, *et al.* Liraglutide activates nature killer cell-mediated antitumor responses by inhibiting IL-6/STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100872.
- [34] El-Din N K B, Othman A, Amer M E, *et al.* Thymax, a gross thymic extract, exerts cell cycle arrest and apoptosis in Ehrlich ascites carcinoma *in vivo* [J]. *Heliyon*, 2022, 8(3): e09047.
- [35] Hecksel R, Escoto A, Schroeder J. Abstract B028: Investigating immune activity caused by a novel anti-

- cancer cell penetrating peptide [J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (13_Supple): 255.
- [36] Koo D J, Sut T N, Tan S W, *et al.* Biophysical characterization of LTX-315 anticancer peptide interactions with model membrane platforms: Effect of membrane surface charge [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10558.
- [37] Zhang Y, Fang M, Li S, *et al.* BTApep-TAT peptide inhibits ADP-ribosylation of BORIS to induce DNA damage in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 158.
- [38] Zhang Z, Chen W Q, Zhang S Q, *et al.* The human cathelicidin peptide LL-37 inhibits pancreatic cancer growth by suppressing autophagy and reprogramming of the tumor immune microenvironment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 906625.
- [39] Dey D K, Sharma C, Vadlamudi Y, *et al.* CopA3 peptide inhibits MDM2-p53 complex stability in colorectal cancers and activates p53 mediated cell death machinery [J]. *Life Sci*, 2023, 318: 121476.
- [40] Puvvula P K, Moon A M. Novel cell-penetrating peptides derived from scaffold-attachment- factor a inhibits cancer cell proliferation and survival [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 621825.
- [41] Stelmasiciewicz M, Świątek Ł, Ludwiczuk A. Chemical and biological studies of endophytes isolated from *Marchantia polymorpha* [J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2202.
- [42] Luna-Vital D A, de Mejía E G, Loarca-Piña, G. Selective mechanism of action of dietary peptides from common bean on HCT116 human colorectal cancer cells through loss of mitochondrial membrane potential and DNA damage [J]. *J Funct Foods*, 2016, 23: 24-39.
- [43] Wang K, Xu Y, Huang H, *et al.* Porcupine quills keratin peptides induces G₀/G₁ cell cycle arrest and apoptosis via p53/p21 pathway and caspase cascade reaction in MCF-7 breast cancer cells [J]. *J Sci Food Agric*, 2024, 104(3): 1741-1755.
- [44] Hsieh C H, Wang T Y, Tung B C, *et al.* The hydrolytic peptides of soybean protein induce cell cycle arrest and apoptosis on human oral cancer cell line HSC-3 [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2839.
- [45] Zhang Y, Sun C, Xiao G, *et al.* Host defense peptide Hymenochirin-1B induces lung cancer cell apoptosis and cell cycle arrest through the mitochondrial pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(2): 269-275.
- [46] Wang M S, Du Y B, Huang H M, *et al.* Silk fibroin peptide suppresses proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest in human lung cancer cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4): 522-529.
- [47] Li B, Lyu P, Xi X, *et al.* Triggering of cancer cell cycle arrest by a novel scorpion venom-derived peptide-gonearrestide [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4460-4473.
- [48] Xu S, Guo P, Gao Y, *et al.* Acyldepsipeptides inhibit the growth of renal cancer cells through G₁ phase cell cycle arrest [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(3): 468-472.
- [49] Song J H, Park J, Park S L, *et al.* A novel cyclic pentadepsipeptide, N-methylsansalvamide, suppresses angiogenic responses and exhibits antitumor efficacy against bladder cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 191.
- [50] Fernández-Tomé S, Xu F, Han Y, *et al.* Inhibitory effects of peptide lunasin in colorectal cancer HCT-116 cells and their tumorsphere-derived subpopulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 537.
- [51] Li J, Zhou Y, Su Z, *et al.* A cell-penetrating peptide improves anti-HER2 single-chain variable fragment internalization and antitumor activity against HER2-positive breast cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2024, 29(6): 1247.
- [52] Librizzi M, Martino C, Mauro M, *et al.* Natural anticancer peptides from marine animal species: Evidence from *in vitro* cell model systems [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 16(1): 36.
- [53] Chinnadurai R K, Khan N, Meghwanshi G K, *et al.* Current research status of anti-cancer peptides: Mechanism of action, production, and clinical applications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114996.
- [54] Leffers N, Lambeck A J, Gooden M J, *et al.* Immunization with a P53 synthetic long peptide vaccine induces P53-specific immune responses in ovarian cancer patients, a phase II trial [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(9): 2104-2113.
- [55] Speetjens F M, Kuppen P J, Welters M J, *et al.* Induction of p53-specific immunity by a p53 synthetic long peptide vaccine in patients treated for metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3): 1086-1095.
- [56] Vallespi M G, Mestre B, Marrero M A, *et al.* A first-in-class, first-in-human, phase I trial of CIGB-552, a synthetic peptide targeting COMMD1 to inhibit the oncogenic activity of NF-κB in patients with advanced solid tumors [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(6): 1313-1321.
- [57] Vienot A, Jacquin M, Rebucci-Peixoto M, *et al.* Evaluation of the interest to combine a CD4 Th1-inducer cancer vaccine derived from telomerase and atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized non-comparative phase II study (TERTIO - PRODIGE 82) [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 710.
- [58] Noguchi M, Fujimoto K, Arai G, *et al.* A randomized phase

- III trial of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1): 159-168.
- [59] Yamada T, Terazaki Y, Sakamoto S, *et al.* Feasibility study of personalized peptide vaccination for advanced non-small cell lung cancer patients who failed two or more treatment regimens [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(1): 55-62.
- [60] Ellingsen E, Kerzeli I, Anzar I, *et al.* The synthetic long peptide cancer vaccine UV1 in combination with ipilimumab induces a CD4 Th1 anti-hTERT immune response and an inflammatory tumor microenvironment in patients with melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (Suppl 2): A416-A416.
- [61] Yu X, Jia S, Yu S, *et al.* Recent advances in melittin-based nanoparticles for antitumor treatment: From mechanisms to targeted delivery strategies [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 454.
- [62] Ye R, Zheng Y, Chen Y, *et al.* Stable loading and delivery of melittin with lipid-coated polymeric nanoparticles for effective tumor therapy with negligible systemic toxicity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(47): 55902-55912.

[责任编辑 解学星]