·综 述·

表观遗传学抗肿瘤药物的临床研究进展

倪　娜[1]，袁宜耘[2]，陈秋荣[2]，伊丽竹[2]，李佳君[2]，王俊龙[2*]，周　斌[3*]
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 上海瀛科隆医药开发有限公司，上海 200437；
3. 中国医药工业研究总院中国医药工业信息中心，上海 200040）

摘要：作为遗传学的分支学科之一，表观遗传学可以通过 DNA 甲基化、染色质重塑、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控、基因组印记、基因沉默及 RNA 编辑等调控机制影响肿瘤的发生和进展，以此为靶点的新药研发成为抗肿瘤药物的研发热点之一。现通过对表观遗传学抗肿瘤药物在不同治疗领域的临床研究进展、联合治疗及其在耐药机制方面的临床研究进展作综述，旨在为后续研究以及该类药物在临床上的使用提供依据。

关键词：表观遗传学；抗肿瘤药物；临床研究
中图分类号：R979.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）07-0831-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.004

Clinical research progress of epigenetic anti-cancer drug

NI Na[1], YUAN Yiyun[2], CEN Qiurong[2], YI Lizhu[2], LI Jiajun[2], WANG Junlong[2*], ZHOU Bing[3*]
（*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;*
2. Shanghai Clinical Research Organization for Medicines, Shanghai 200437, China; 3. China National Pharmaceutical Industry Information Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China）

Abstract: As one of the branches of genetics, epigenetics can affect the occurrence and progression of tumors through DNA methylation, chromatin remodeling, histone modification, non-coding RNA regulation, genomic imprinting, gene silencing, RNA editing and other mechanisms. The research and development of new drugs targeting epigenetics has become one of the hotspots of anti-cancer drugs. This article reviews the clinical research progress of epigenetic anti-cancer drugs in different therapeutic fields, combination therapy and researches in drug resistance, to provide an evidence for the follow-up research and clinical usage of these drugs.

Key words: epigenetics; anti-cancer drug; clinical research

表观遗传学是遗传学分支学科之一，在不改变基因核苷酸序列的前提下研究其表达的可遗传性。目前对表观遗传学的通行定义为：研究在有丝分裂及减数分裂过程中无法用 DNA 序列改变来解释的基因功能的可继承性改变的科学[1]。越来越多的证据表明，亲代不仅通过 DNA 将遗传信息传递到子代，动植物在发育、干细胞自我更新和分化等过程中也会产生可继承性的改变，故通过对表观遗传学调控研究，可以为疾病的预测和治疗提供指导。

表观遗传的主要调控机制很多，包括 DNA 甲基化、染色质重塑、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控、基因组印记、基因沉默及 RNA 编辑等，其中 DNA 甲基化、染色质重塑、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控与抗肿瘤药物研发相关，具体关系如下：① DNA 甲基化与人类发育和肿瘤疾病密切相关，是当前研究的热点领域之一，以 DNA 甲基化为靶向的抗肿瘤药物，如阿扎胞苷（azacitidine，AZA）和地

收稿日期：2022-06-07
作者简介：倪娜，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。
通信作者：周斌，研究员，研究方向：社会管理药学研究。
王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

西他滨（decitabine）均在淋巴瘤的治疗中发挥重要作用，其主要为DNA的高甲基化（p16、shp1、p73、TET2、IDH2和DNMT3A等）[2]。②染色质重塑复合物依靠水解三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）提供能量来完成染色质结构的改变，并调解细胞周期、抑制生长发育以及维持基因失活状态的功能，根据水解ATP的亚基不同，可将复合物分为SWI/SNF复合物、ISW复合物以及其他类型的复合物，但是这一过程主要导致肿瘤形成，针对该过程为靶点的药物开发进展相对较慢。③组蛋白修饰主要包括组蛋白甲基化、磷酸化、乙酰化和泛素化等，其中乙酰化与DNA复制相关，组蛋白的去乙酰化和基因的失活相关，通过调节乙酰转移酶和去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）可抑制肿瘤细胞的增殖和分化，多用于急性早幼粒细胞性白血病（acute promyelocytic leukemia）、急性淋巴细胞性白血病（acute lymphoblastic leukemia）和非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma）的治疗。④非编码RNA是不参与蛋白质编码的RNA的总称，其中微小RNA（microRNA，miRNA）和长链非编码RNA均与肿瘤关系密切，是抗肿瘤药物的研发热点及新靶点[3]。

1 表观遗传学抗肿瘤药物在不同治疗领域的临床研究进展

作为抗肿瘤治疗新靶点，很多表观遗传学抗肿瘤药物在完成Ⅰ/Ⅱ期研究后就获得加速审批上市，故近期临床研究也较多集中在Ⅰ/Ⅱ期，且研究结果均显示出较好的临床疗效。

1.1 急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）

AZA是一种胞嘧啶核苷类似物，于2004-05-19被美国FDA批准上市，是最早上市的DNA甲基化转移酶抑制剂（DNA methyltransferase inhibitor，DMTI）之一，其确证的疗效被批准用于治疗骨髓发育不良综合征（myelodysplastic syndrome，MDS）。由于MDS容易向AML转化，在其上市后也开展了一系列针对AML患者的临床研究。AZA-AML-001研究是一项随机开放的Ⅲ期临床研究，其结果显示，对于年龄≥65岁且骨髓原始细胞比例＞30%的新发AML患者，AZA可将患者的1年生存率显著提高至46.5%，未达到完全缓解的患者中位生存期被延长至6.9个月（$P=0.017\ 0$）[4]。随后AZA被欧盟批准用于治疗任何骨髓原始细胞比例的老年AML患者。

另一项值得关注的回顾性研究是2016年欧洲儿童MDS工作组发布的一组AZA在治疗儿童患者方面的数据。分析显示，16例新发MDS患儿中（中位疗程数为4个疗程）1例达到完全缓解，1例达到完全骨髓缓解，6例达到血液学改善；10例接受造血干细胞移植后又复发的患儿中（中位疗程数为3个疗程）7例疾病稳定，1例达到血液学改善[5]。由于儿童在治疗MDS时使用的AZA剂量较低，以上数据提示AZA可以作为MDS患儿的治疗选择之一，且毒性较低。

AZA有皮下注射和口服两种剂型，其中口服剂型具有给药便利、剂量调整方便、不良反应较皮下注射少以及可用于长期维持治疗的优点。药代动力学研究显示，AZA 80 mg口服与13.6 mg皮下注射的生物利用度相当[6]。另一项Ⅰ期临床研究表明，口服AZA最大可耐受剂量为一日480 mg[7]。

地西他滨是继AZA之后第2个获批上市的DMTI，同样，其起初被用于治疗MDS，后在AML中被证实具有一定抗癌活性。该药物在中国已被广泛用于AML的治疗，在其广泛的临床研究数据基础上，获得了更多的药效动力学及免疫功能相关数据。苑晓磊等[8]对122例AML患者进行回顾分析，发现接受地西他滨联合阿糖胞苷（cytosine arabinoside）＋阿克拉霉素（aclacinomycin）＋粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor）方案（以下简称“CAG方案”）化疗者巨噬细胞炎症蛋白-1α、$CD206^+$、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$及$CD4^+/CD8^+$水平低于仅接受CAG方案化疗者。邓黎黎等[9]纳入100例老年AML患者，随机分组后分别接受地西他滨联合CAG方案化疗（观察组）或单纯CAG方案化疗（对照组），结果显示，两组血清血管内皮生

长因子及肿瘤相关物质群水平均较治疗前下降（$P < 0.05$），转化生长因子 -β1 水平升高（$P < 0.05$），且观察组改善情况优于对照组（$P < 0.05$）；观察组 $CD3^+$、$CD4^+$及 $CD8^+$水平与化疗前比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），而对照组则较治疗前降低（$P < 0.05$）。上述结果提示地西他滨具有更好的疗效和安全性。

1.2 多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）

帕比司他（panobinostat）为首个用于治疗 MM 的组蛋白去乙酰化酶抑制剂（histone deacetylase inhibitor，HDACI），由诺华公司研发，于 2015 年通过加速审批程序获得美国 FDA 批准上市。帕比司他不仅可显著改善 MM 患者的临床预后，还可改善复发及标准治疗耐药的问题。其确证性临床研究包括了一项既往使用硼替佐米（bortezomib）和免疫调节剂治疗，样本量为 193 例 MM 患者的随机对照试验，该研究结果显示，治疗组（帕比司他＋硼替佐米＋地塞米松）和对照组（硼替佐米＋地塞米松）的平均无进展生存期（progression-free survival，PFS）分别为 10.6 和 5.8 个月，且治疗组 59% 的患者在治疗后肿瘤缩小或消失，而对照组仅为 41%[10]。

伏立诺他（vorinostat）是另一个在 MM 中开展较多临床研究的 HDACI 之一。Samuel 等[11] 对 25 项 HDACI 治疗 MM 的早期临床研究进行系统性分析，结果发现，共 13 项研究、281 例患者使用了伏立诺他，为研究最多的药物；其中 2 项研究单用伏立诺他，其余 11 项联合来那度胺（lenalidomide）和硼替佐米进行治疗。分析结果显示，伏立诺他对于初治 MM 患者的客观反应率（objective response rate，ORR）可达 100%，52% 达到部分缓解（partial remission，PR），28% 获得完全缓解（complete response，CR），对于复发性难治 MM 的 ORR 可达到 88%，而血细胞减少是其常见血液学不良事件。

1.3 淋巴瘤（lymphoma）

表观遗传学机制在淋巴瘤的靶向治疗中具有突出优势，DMTI、HDACI、zeste 同源物增强子 2（recombinant enhancer of zeste homolog 2，EZH2）抑制剂、蛋白质精氨酸甲基转移酶抑制剂及靶向含溴结构域和额外终端域（bromodomain and extraterminal，BET）抑制剂等均在淋巴瘤的治疗中获得较理想的数据[12]。

西达本胺（chidamide）是中国自主研发的 1.1 类新药，于 2014 年在我国加速获批用于外周 T 细胞淋巴瘤（peripheral T-cell lymphomas，PTCL）患者，并于 2017 年被列入国家医保目录[13]。伏立诺他是默克公司研发的抗肿瘤药物，可抑制 HDAC1/2/3（Ⅰ型）以及 HDAC6（Ⅱ型）酶活性，通过诱导组蛋白乙酰化激活细胞周期因子和抑癌基因的表达。2006 年美国 FDA 批准其上市用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤（cutaneous T cell lymphoma，CTCL）。这两个品种为获批较早的 HDACI。

贝利司他（belinostat）是一种新型的羟肟酸类 HDACI，在复发 / 难治性 PTCL 患者中，其显示出良好的有效性和安全性。研究表明，贝利司他的 ORR 为 25.8%，中位 PFS 为 8.4 个月，不良反应发生率仅 5%，且血小板减少症患者的耐受性更佳[14]。此外，贝利司他治疗 B 细胞淋巴瘤（B cell lymphoma）和成人 T 细胞淋巴瘤（adult T-cell leuke-mia lymphoma，ATLL）的Ⅰ期临床研究（NCT01273155）结果也被发布在 www.clilnicaltrials.gov 上，在所入组的 72 例不同程度肝功能不全实体瘤患者和淋巴瘤患者中均未观察到剂量限制性毒性，且在轻度肝功能不全患者中的最大耐受剂量可达 1 000 mg/m^2。

罗米地辛（romidepsin）是另一种在临床被广泛使用的 HDACI，通过诱导 G2/M 细胞周期阻滞和凋亡发挥作用。罗米地辛的有效性评估来源于两项前瞻性临床研究，共 167 例 CTCL 患者，结果显示其 ORR 为 34% ～ 35%[15-16]。2009 年，美国 FDA 批准罗米地辛用于治疗至少接受过 1 次全身性治疗而未获疗效的 CTCL 患者。一项多中心Ⅱ期临床研究显示，罗米地辛在 PTCL 患者中的 ORR 为 38%，缓解

持续时间（duration of response，DoR）为 8.9 个月[17]。2011 年美国 FDA 批准罗米地辛新的适应证，用于至少有 1 年治疗史的 PTCL 患者。在近期研究中，罗米地辛联合抗代谢药物普拉曲沙（pralatrexate）在 PTCL 患者中取得了高达 71% 的 ORR[18]。

在靶向 DNA 甲基化治疗淋巴瘤的化合物中，AZA 继获批用于治疗 MDS 后还开展了一系列治疗淋巴瘤的研究。一项多中心Ⅰ期临床研究（NCT02343536）显示，在所有 59 例接受治疗的患者中，仅 13 例患者（22%）因不良事件而减少了 AZA 的剂量，2 例患者因不良事件停用 AZA（发热性中性粒细胞减少症和败血症），36 例（61%）与 AZA 相关的 3、4 级不良事件中最常见的是中性粒细胞减少症（41%）和发热性中性粒细胞减少症（20%）。所有患者的反应均可评估，治疗总有效率为 95%，52 例患者（88%）获得 CR，未达到 12 个月中位 PFS[19]。以上结果均说明 AZA 治疗淋巴瘤具有良好的安全性和有效性，后续Ⅲ期临床研究（NCT03703375）正在开展，预计于 2023 年完成。

在靶向组蛋白甲基化类药物中，他泽司他（tazemetostat）是一种口服、有选择性的强效 EZH2 抑制剂，美国 FDA 批准他泽司他可用于治疗 *EZH2* 突变的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL）及滤泡性淋巴瘤（follicular lymphoma，FL）。他泽司他在日本被快速批准授权，用于治疗成人复发 / 难治性 FL。获批是基于一项多中心、开放、单臂的Ⅱ期临床研究[20]，该研究结果显示，对于复发或难治性伴 *EZH2* 基因突变的原发性 FL 患者，他泽司他的 ORR 为 76.5%（90% 置信区间：53.9 ～ 91.5），不良事件发生率≥ 25%，包括嗅觉障碍（52.9%）、鼻咽炎（35.3%）、淋巴细胞减少（29.4%）和血肌酸磷酸激酶水平升高（29.4%）。

在靶向 miRNA 类药物中 MRX34 为一种特殊两性脂质纳米颗粒，属于 miR-34 的类似物，也是第 1 种与 miRNA 相关的治疗药物。一项旨在评估 MRX34 安全性的Ⅰ期临床研究（NCT01829971）于 2013 年启动，入组包括淋巴瘤患者在内的 155 例肿瘤患者，但由于药物意外脱靶产生严重的免疫毒性，研究很快被终止。虽然 MRX34 尚存问题，但 miRNA 的靶向治疗仍具潜力。

Cobomarsen 作为 miRNA-155 的寡核苷酸抑制剂，近年来被研究人员高度关注，其Ⅰ期研究已经完成。结果显示，接受治疗的 CTCL 患者中，52% 改良严重性加权评分减少 50% 以上，8 例达到部分应答的患者客观应答率持续 4 个月[21]。这些令人鼓舞的数据支持了 cobomarsen 进一步在更广泛人群，如与 miR-155 升高相关的慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia）、DLBCL 和 ATLL 中开展临床研究。

在 BET 家族蛋白类抑制剂中，CPI-0610 显现了其有效性和高选择性。在一项入组 44 例复发 / 难治性淋巴瘤患者的Ⅰ期临床研究中，12 例患者获得一定的疗效，2 例患者分别经过 5 和 6 个周期的治疗后获得 CR[22]，但 CPI-0610 最大耐受剂量尚未确定，有待进一步的临床研究明确，并进一步验证其疗效。

1.4 胰腺癌（pancreatic cancer）

研究显示，DNA 甲基化和组蛋白修饰等表观遗传修饰参与胰腺癌的发生和恶性表型的维持[23]。其中 DNA 甲基化主要以再生胰岛衍生蛋白 3α（regenerating islet derived protein 3α，Reg3α）在胰腺癌中的过表达为靶点[24]，通过抑制在 Reg3α 下游发挥作用的细胞因子信号转导抑制因子 3（suppressor of cytokine signaling 3，SOCS3），将 SOCS3 作为两面神激酶 / 信号传导转录激活因子 3 信号通路的负反馈抑制剂发挥肿瘤抑制功能。使用 DMTI 恢复 SOCS3 表达后，胰腺癌细胞生长受抑制，凋亡水平增加[25]。Kaneta 等[26]研究发现，胰腺的生长和维持需要 E 钙黏蛋白（E-cadherin，CDH1），CDH1 缺失会导致胰腺炎性反应和纤维化，也会促进胰腺细胞癌变。同时，CDH1 缺失可以增加 HDAC1 的表达。因此，HDAC1 也可以作为 CDH1 缺乏的胰腺癌的治疗靶点。同时，另一个新靶点通过使用两亲性螺旋

蛋白和 HDAC 复合抑制剂抑制胰腺中白介素 1α 的产生，改善促炎性肿瘤微环境，延缓胰腺病变的进展[27]。基于以上靶点，在转移性胰腺癌患者中，多采用不同表观遗传学抗肿瘤药物与化疗药物联合给药的方式来开展研究。

一项Ⅰ期临床研究探究了非转移性胰腺癌患者接受伏立诺他及卡培他滨（capecitabine）联合放疗的安全性及初步有效性。其结果显示，常见不良反应是淋巴细胞减少（76%）和恶心（14%）；90% 患者病情稳定，仅 10% 患者在手术时病情进展，中位总生存期（overall survival，OS）为 1.1 年（95% 置信区间：0.78 ～ 1.35），该结果提示联合治疗方案有较好的耐受性[28]。

Resminostat 是一种组蛋白脱乙酰酶异羟肟酸抑制剂，S-1 是一种氟尿嘧啶衍生物的口服抗癌药物。一项在日本开展的Ⅰ期临床研究证实，接受 resminostat 联合 S-1 二线治疗的胰腺癌患者疾病控制率为 66.7%，中位 PFS 为 2.3 个月，中位 OS 为 4.7 个月，最常见不良反应为血小板减少症和厌食症[29]。该结果提示 resminostat 具有良好的安全性，可进一步探索其初步有效性。

mocetinostat 是一种有效的亚型选择性 HDACI，一项Ⅰ / Ⅱ期临床研究将 mocetinostat 联合吉西他滨（gemcitabine）应用于胰腺癌患者，但该研究因未达到预设效果而被终止，mocetinostat 相关临床应用方案仍有待进一步优化[30]。

1.5 其他

表观遗传学抗肿瘤药物的临床研究及适应证多数还是集中在上述白血病（leukemia）、骨髓瘤（myeloma）、淋巴瘤和胰腺癌中，但是随着研究的拓展，也有部分药物在其他实体肿瘤中展现出不错的疗效。

他泽司他作为美国 FDA 批准的首个 EZH2 抑制剂，于 2020 年 1 月再次获得加速批准，适应证扩大到 16 岁及以上、不符合完全切除条件的转移性或局部晚期上皮样肉瘤（epithelioid samoma，ES）患者，成为专门针对 ES 的首个临床标准疗法。该批准基于一项Ⅱ期临床研究，结果显示，其 ORR 为 15%，67% 的患者 DoR ≥ 6 个月[31]。

MRX34 虽然在淋巴瘤治疗的研究中未取得理想结果，但其在另一项Ⅰ期临床研究中对实体肿瘤显示出抗肿瘤活性[32]。此外，Tan 等[33] 开展的Ⅰ期临床研究显示，来曲唑（letrozole）联合帕比司他治疗转移性乳腺癌（breast cancer）具有较好的安全性，并推荐帕比司他 20 mg 作为Ⅱ期研究的起始剂量。

2 表观遗传学抗肿瘤药物的联合治疗

DMTI 上市较早，疗效确证，而联合用药可以通过协同效应提升药物的治疗效果，故在针对 AML 患者的研究中，采用药物联合 AZA 进行探索较多。于文静等[34] 的回顾性研究显示，维奈克拉（venetoclax）联合 AZA 对初治不适合强化疗及难治（≥ 1 次强化诱导化疗未缓解）/ 复发性 AML 患者中有较高的治疗反应率，且总体耐受性好；通过分析基因分型，发现其在核蛋白 1、异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase，*IDH*）*1/2* 及 *TP53* 等基因突变的 AML 患者中疗效显著。

2022 年美国 FDA 批准艾伏尼布（ivosidenib）与 AZA 联合用于治疗新诊断的 *IDH1* 突变的 AML。该批准基于一项随机、多中心、双盲以及安慰剂对照研究结果。该研究结果显示，与单用 AZA 相比，艾伏尼布联合 AZA 可更有效改善无事件生存期、OS 及 CR，为 AML 患者提供了新的治疗方案[35]。

如前文所述，伏立诺他在 MM 的治疗中具有明确的疗效，基于伏立诺他联合化疗药物治疗 MM 的临床研究也取得了一定进展。研究显示，伏立诺他联合来那度胺可有效改善自体外周血干细胞移植术后 MM 患者的 PFS 和 OS，且耐受性较好[36]。另有研究显示，伏立诺他联合聚乙二醇脂质体阿霉素（pegylated liposomal doxorubicin）及硼替佐米治疗复发 / 难治性 MM 的有效性优于单用硼替佐米，但由于伏立诺他对蛋白酶体的糜蛋白酶样活性有潜在影响，故仍需进一步探究如何改善联合治疗的耐受性[37]。

除血液系统恶性肿瘤外，其他抗肿瘤的探索研究也多采用此类表观遗传学抗肿瘤药物与化疗药物相互协同增强疗效的方式开展，如本文 **1.4** 及 **1.5** 部分，但以上均还需要更多有力的循证医学证据。

另外表观遗传学抗肿瘤药物联用也可以相互协同，增强疗效。一项扩展队列研究证实，将地西他滨与伏立诺他联合应用于复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病（B-cell acute lymphoblastic leukemia）的治疗具有化学增敏及协同作用 [38]。

3 对抗肿瘤药物耐药性逆转的临床研究

研究证明，表观遗传学抗肿瘤药物可以逆转化疗药物耐药，增强化疗药物敏感性。特定基因启动子区的超甲基化可导致表皮生长因子受体突变的肺腺癌（lung adenocarcinoma）患者对酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗产生耐药 [39]。胡春生等 [40] 认为 DMTI 可能通过抑制核纤层蛋白 A/C 启动子区 DNA 甲基化水平，促进核纤层蛋白 A/C 蛋白表达，对细胞周期进行调控，抑制耐药细胞增殖、迁移和侵袭，从而逆转肺腺癌细胞对厄罗替尼（tarceva）的耐药，但目前尚未见相关临床研究。

在卵巢癌（ovarian cancer）方面也有类似机制。顺铂（cisplatin）可诱导基因间区的低甲基化，发育调控基因 *MSX1* 和 *TMEM88* 的低甲基化是卵巢癌铂类药物耐药的原因之一 [41]，故推测对于这一类基因突变导致耐药的患者，去甲基化药物可以恢复卵巢癌铂类药物化疗敏感性。Hua 等 [42] 对 16 例上皮性卵巢癌（epithelial ovarian cancer，EOC）患者的 *hMSH2* 基因进行测定，发现铂耐药组 *hMSH2* 基因的上游区域高度甲基化，证明高甲基化与 EOC 中的铂耐药相关。体外分析表明，*hMSH2* 基因的去甲基化可增加铂敏感性。该研究为此类耐药患者的新药研发提供了思路。针对卵巢癌复发患者，Zhang 等 [43] 比较了低剂量地西他滨联合化疗及免疫治疗的临床疗效，亚组分析显示，铂耐药患者的 ORR 和疾病控制率均高于铂敏感者，且对铂耐药者而言，地西他滨联合免疫治疗效果更显著。

虽然伊立替康（irinotecan）在结直肠癌（colorectal cancer，CRC）的联合化疗中非常有效，但其耐药性通常会导致肿瘤的复发和转移，也是 CRC 治疗失败的主要原因之一 [44]。DMTI 可以通过上调促凋亡基因 B 淋巴细胞瘤 -2/ 腺病毒 E1B 19kDa 结合蛋白 3 来增强伊利替康的敏感性 [45-46]。呱西他滨（guadecitabine）是第 2 代 DMTI。一项Ⅰ期临床研究结果显示，呱西他滨联合伊立替康对转移性 CRC 患者具有较好的耐受性及安全性，并且循环肿瘤基因检查显示，治疗后 *LINE-1* 基因的去甲基化减少 [47]。

4 结语

尽管面临诸多挑战，表观遗传学抗肿瘤药物研发依然展现了良好的前景，随着对其作用机制研究的深入，设计更具特异性的抗肿瘤药物和发现新的药物靶点成为可能。这些抗肿瘤药物与化疗、放疗或分子靶向药物联用，可以发挥协同的抗肿瘤作用。同时开发新的抗肿瘤药物给药系统也将是临床应用的关键所在，最终实现高效、低毒的靶向给药。

由于进入到抗肿瘤临床研究阶段后所需经费大，患者入组困难导致临床周期长，还有部分临床研究因为方案设计问题存在无法得出有效试验结果的风险，同时有些临床表现优异的药物也可以通过药监部门的快速审批通道，加快上市速度，故表观遗传学抗肿瘤药物临床前阶段相关机制研究较多，而大样本量的临床研究数据仍较难获得，也期待更多学者发起临床研究来对这些药物的临床治疗数据进行补充完善，或对创新的使用方法进行探讨，为更多表观遗传学抗肿瘤药提供使用依据。

参考文献：

[1] Riggs D, Porter TN. Overview of epigenetic mechanisms. In Epigenetic mechanisms of gene regulation[M]. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996: 45.

[2] 李灿美, 杨凌, 曾云. DNA高甲基化与肿瘤的研究进展[J]. 云南医药, 2011, 32(5): 557-560.

[3] 张子腾, 杜秀明, 宗英, 等. 基于非编码RNAs的抗肿瘤药物研发进展[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(15): 1762-1768.

[4] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, *et al.* International phase 3 study of azacitidine *vs* conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with ＞30% blasts[J]. Blood, 2015, 126(3): 291-299.

[5] Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A, *et al*. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group[J]. Br J Haematol, 2016, 172(6): 930-936.

[6] Garcia-Manero G, Stoltz ML, Ward MR, *et al*. A pilot pharmacokinetic study of oral azactidine[J]. Leukemia, 2008, 22(9): 1680-1684.

[7] Gracia-Manero G, Gore SD. Cogle C, *et al*. Phase Ⅰ study of oral azacitidine in myelody splastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(18): 2521-2527.

[8] 苑晓磊, 胡东博, 张国福, 等. 地西他滨治疗成人急性髓系白血病临床效果及对肿瘤相关巨噬细胞、免疫功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(2): 28-31.

[9] 邓黎黎, 张壮苗, 梅瑜, 等. 地西他滨联合低剂量CAG 方案治疗对老年AML患者血清VEGF、TSGF、TGF-β1、免疫功能及生存预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2109-2112.

[10] Richardson PG, Laubach JP, Lonial S, *et al*. Panobinostat: a novel pan-deacetylase inhibitor for the treatment of relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(7): 737-748.

[11] Samuel S, Tariq MJ, Usman M, *et al*. Efficacy and safety of histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma – a systematic review of early phase clinical trials[J]. Blood, 2018, 132(Suppl 1): 5629-5631.

[12] 苗昭艺, 赵智刚. 淋巴瘤表观遗传学靶向治疗的进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(7): 359-364.

[13] 食药讯. 我国首批治疗外周T细胞淋巴瘤一类新药西达本胺片上市[J]. 首都食品与医药, 2015, 22(9): 66.

[14] Lee HZ, Kwitkowski VE, Del Valle PL, *et al*. FDA approval: belinostat for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(12): 2666-2670.

[15] Whittaker SJ, Demierre M, Kim EJ, *et al*. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(29): 4485-4491.

[16] Coiffier B, Pro B, Prince HM, *et al*. Results from a pivotal, open-label, phase Ⅱ study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma after prior systemic therapy[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(6): 631-636.

[17] Piekarz RL, Frye R, Prince HM, *et al*. Phase Ⅱ trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma[J]. Blood, 2011, 117(22): 5827-5834.

[18] Amengual JE, Lichtenstein R, Lue J, *et al*. A phase Ⅰ study of romidepsin and pralatrexate reveals marked activity in relapsed and refractory T-cell lymphoma[J]. Blood, 2018, 131(4): 397-407.

[19] Martin P, Bartlett NL, Chavez JC, *et al*. Oral azacitidine(CC-486) plus R-CHOP in patients with high-risk or previously untreated diffuse large B-cell lymphoma, grade 3B follicular lymphoma, or transformed lymphoma(AFT-08)[J]. Blood, 2018, 132(Suppl 1): 2964.

[20] Eisai Co., Ltd. Anticancer agent “Tazverik® tablets 200 mg”(tazemetostat hydrobromide) approved in Japan for *EZH2* gene mutation-positive follicular lymphoma[EB/OL]. [2021-12-29]. https://www.eisai.com/news/2021/news202149.html.

[21] Christiane Q, Foss FM, Kim YH, *et al*. Phase 1 trial of cobomarsen, an inhibitorof miR-155, in cutaneous T cell lymphoma[J]. Blood, 2018, 132(Suppl 1): 2903.

[22] Abramson JS, Blum KA, Flinn IW, *et al*. Bet inhibitor CPI-0610 is well tolerated and induces responses in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: preliminary analysis of an ongoing phase 1 study[J]. Blood, 2015, 126(23): 1491.

[23] Neureiter D, Jäger T, Ocker M, *et al*. Epigenetics and pancreatic cancer: pathophysiology and novel treatment aspects[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(24): 7830-7848.

[24] Zhang M, Wang J, Guo J. Role of regenerating islet-derived protein 3A in gastrointestinal cancer[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1449.

[25] Wang J, Zhou H, Han Y, *et al*. SOCS3 methylation in synergy with Reg3A overexpression promotes cell growth in pancreatic cancer[J]. J Mol Med(Berl), 2014, 92(12): 1257-1269.

[26] Kaneta Y, Sato T, Hikiba Y, *et al*. Loss of pancreatic E-cadherin causes pancreatitis-like changes and contributes to carcinogenesis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2020, 9(1): 105-119.

[27] Rielland M, Cantor DJ, Graveline R, *et al*. Senescenceassociated SIN3B promotes inflammation and pancreatic cancer progression[J]. J Clin Invest, 2014, 124(5):

2125-2135.

[28] Chan E, Arlinghausb LR, Cardin DB, *et al*. Phase Ⅰ trial of vorinostat added to chemoradiation with capecitabine in pancreatic cancer[J]. Radiother Oncol, 2016, 119(2): 312-318.

[29] Ikeda M, Ohno I, Ueno H, *et al*. Phase Ⅰ study of resminostat, an HDAC inhibitor, combined with S-1 in patients with pre-treated biliary tract or pancreatic cancer[J]. Invest New Drugs, 2019, 37(1): 109-117.

[30] Chan E, Chiorean EG, O'Dwyer PJ, *et al*. Phase Ⅰ/Ⅱ study of mocetinostat in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer and other advanced solid tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(2): 355-364.

[31] Epizyme Inc. Epizyme announces U.S. FDA accelerated approval of Tazverik™(tazemetostat) for the treatment of patients with epithelioid sarcoma[EB/OL]. [2021-12-29]. https://epizyme.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/epizyme-announces-us-fda-accelerated-approval-tazveriktm.

[32] Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, *et al*. Phase Ⅰ study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors[J]. Invest New Drugs, 2017, 35(2): 180-188.

[33] Tan WW, Allred JB, Moreno-Aspitia A, *et al*. Phase Ⅰ study of panobinostat(LBH589) and letrozole in postmenopausal metastatic breast cancer patients[J]. Clin Breast Cancer, 2016, 16(2): 82-86.

[34] 于文静, 贾晋松, 王婧, 等. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的近期疗效：单中心数据[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(2): 134-140.

[35] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, *et al*. Durable remissions from ivosidenib in *IDH1*-mutated relapsed or refractory AML[J]. N Engl J Med, 2018, 378(25): 2386-2398.

[36] Sharma N, Chen DT, Zhao Q, *et al*. Lenalidomide and vorinostat maintenance after autologous transplantation in multiple myeloma: long-term follow-up[J]. Biol Blood and Marrow Transplant, 2020, 26(1): 44-49.

[37] Voorhees PM, Gasparetto G, Moore DT, *et al*. Final results of a phase 1 study of vorinostat, pegylated liposomal doxorubicin, and bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(7): 424-432.

[38] Burke MJ, Kostadinov R, Sposto R, *et al*. Decitabine and vorinostat with chemotherapy in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia: a TACL pilot study[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(10): 2297-2307.

[39] Hou T, Ma J, Hu C, *et al*. Decitabine reverses gefitinib resistance in PC9 lung adenocarcinoma cells by demethylation of RASSFIA and GADD45 β promoter[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(11): 4002-4010.

[40] 胡春生, 唐艳, 秦红霞, 等. 地西他滨逆转肺腺癌厄洛替尼耐药的作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(10): 1366-1372.

[41] Hentze JL, Hogdall CK, Hogdall EV. Methylation and ovarian cancer: can DNA methylation be of diagnostic use?[J]. Mol Clin Oncol, 2019, 10(3): 323-330.

[42] Hua T, Li Y, Li X, *et al*. Hypermethylation of mismatch repair gene *hMSH2* associates with platinum-resistant disease in epithelial ovarian cancer[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 153.

[43] Zhang Y, Mei Q, Liu Y, *et al*. The safety, efficacy, and treatment outcomes of a combination of low-dose decitabine treatment in patients with recurrent ovarian cancer[J]. Oncoimmunology, 2017, 6(9): e1323619.

[44] Ozawa S, Miura T, Terashima J, *et al*. Cellular irinotecan resistance in colorectal cancer and overcoming irinotecan refractoriness through various combination trials including DNA methyltransferase inhibitors: a review[J]. Cancer Drug Resist, 2021, 4(4): 946-964.

[45] Shimizu S, Iida S, Ishiguro M, *et al.* Methylated *BNIP3* gene in colorectal cancer prognosis[J]. Oncol Lett, 2010, 1(5): 865-872.

[46] Burton TR, Gibson SB. The role of Bcl-2 family member BNIP3 in cell death and disease: NIPping at the heels of cell death[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(4): 515-523.

[47] Lee V, Wang J, Zahurak M, *et al*. A phase Ⅰ trial of a guadecitabine(SGI-110) and irinotecan in metastatic colorectal cancer patients previously exposed to irinotecan[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(24): 6160-6167.

（编辑：王 佳）