

环肽在药学领域的应用进展

陈恩奇¹, 马惠钟¹, 王昱璧¹, 张雨涵¹, 宋冉¹, 刘玉峰^{1,2*}

(1. 辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳 110036; 2. 辽宁省天然产物制药工程技术研究中心, 辽宁 沈阳 110036)

摘要: 近几十年来, 药物化学家从自然界或化学合成得到了大量肽类化合物, 这些物质以高生物活性、低不良反应的特点引起了广泛的高度关注。然而, 直链多肽因其易受蛋白酶水解影响及膜通透性不佳等问题, 在药物开发领域面临诸多挑战。环肽凭借稳定的结构、高靶标结合亲和力及较低的毒性, 集天然多肽的高生物活性与小分子药物的良好药代动力学特性于一身, 能够很好地克服以上缺陷, 在新药研发中逐渐发挥着重要作用。本文聚焦于环肽药物的发展历程, 探讨了环肽的来源、获取方法以及近年来在药学领域的具体应用, 并对其未来的发展潜力进行了展望, 旨在为环肽的临床应用提供理论与实践基础。

关键词: 环肽; 发展历程; 环化; 药学领域的应用

中图分类号: R915 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)05-1390-17

The applications of cyclic peptides in pharmaceutical sciences

CHEN En-qi¹, MA Hui-zhong¹, WANG Yu-bi¹, ZHANG Yu-han¹, SONG Ran¹, LIU Yu-feng^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang 110036, China; 2. Liaoning Natural Product Pharmaceutical Engineering Technology Research Center, Shenyang 110036, China)

Abstract: In recent years, a large number of peptide compounds have been obtained from natural sources or synthesized chemically, which have attracted significant interest due to their high biological activity and low side effects. However, linear peptides encounter many challenges in the field of drug development because they are easily broken down by enzymes and do not pass through cell membranes well. Cyclic peptides, on the other hand, have a stable structure, strong binding to targets, and lower toxicity. They combine the advantages of natural peptides and small molecule drugs in terms of biological activity and drug metabolism, addressing the shortcomings of linear peptides and becoming increasingly important in drug research. This article focuses on the development history of cyclic peptides, discusses the sources, acquisition methods, and specific applications in the field of pharmacology in recent years, and prospects for their future development potential, aiming to provide a theoretical and practical basis for the clinical application of cyclic peptides.

Key words: cyclic peptide; development; cyclization; applications in pharmaceutical science

尽管小分子药物仍然是治疗药物市场的主流, 但许多大分子生物实体, 如蛋白质、核酸、抗体和肽, 作为候选药物最近越来越受到青睐。多肽类药物的分子量和分子体积大小介于小分子和蛋白之间, 结合了两者的优点, 成为了药物设计及开发的热点^[1]。相较于小

分子化合物, 多肽展现出更大的表面积、更高的手性特征以及更为复杂的空间结构, 这些独特属性在治疗靶点识别与相互作用中展现出非凡的价值, 能够在细胞内多个关键位点实现精准的结合与调控。以胰岛素为例, 其通过与细胞膜上特异性胰岛素受体的高效互作, 这成为其治疗 1 型糖尿病的关键因子之一^[2]。

线性肽具有结构多样性高、相互作用表面积大、结合亲和力强、对生物靶点具有良好的选择性、相对直接的合成、更好的安全性和耐受性等优点^[3]。然而, 线性

收稿日期: 2024-10-22; 修回日期: 2025-02-20.

基金项目: 辽宁省高等学校创新人才支持计划 (No. LR2018047).

*通讯作者 E-mail: liuyufeng@bjmu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-1028

肽作为治疗剂的开发受到许多限制,如口服生物利用度差、膜透性差、易被蛋白水解、易氧化、半衰期短、消除迅速等缺点^[4,5]。因此,对线性肽进行结构修饰从而开发出具有线性肽优点,同时改善其缺陷的环肽类化合物是迫切需要的^[6]。由于环化通过去除可切割的N和C末端以及屏蔽代谢酶的成分,使肠道、血液和组织中的降解最小化^[7,8],因此,与其对应的线性肽相比,环肽的环状结构赋予了其更高的稳定性和抗酶解性能。这种结构使得环肽在体内不易被蛋白酶水解,从而延长了其半衰期,增强了生物活性。环化通常将其对应的线性肽折叠成生物活性构象,不仅保留良好的靶标选择性,而且在靶标结合过程中熵损失最小化^[9]。环化将线性肽折叠成具有生物活性的构象,从而决定极性原子在水和脂类溶剂化作用下的暴露程度,进而影响口服生物利用度。部分环肽分子具有良好的细胞膜渗透性和口服生物利用度,它们能够通过直接易位的方式进入细胞,这种转运机制比内吞作用更快,使得环肽能够迅速进入细胞质发挥作用。有研究发现线性肽经环化后也有利于细胞渗透^[10,11]。因此,环肽在药学领域中越来越受欢迎。

本文重点介绍了环肽及其作为药物的发展历程,并讨论了环肽的来源及其获取方法,近年来在药学领域的应用,以及开发满足医学需求的环肽药物的挑战和机遇。

1 环肽药物在药学史上的发展

1.1 环肽药物及其优缺点

环肽是具有环状结构的多肽分子,一般由5~17个氨基酸组成,分子质量约在500~2 000 Da。与线性肽分子相比,环肽分子具有稳定的构象,这赋予了环肽分子一些关键性优势^[12]。

约束的构象可降低分子适合蛋白酶结合位点的机会,使环肽分子对内源性蛋白酶的水解具有很强的抗性,因而增加了分子的稳定性;环化带来的刚性结构使分子具有较低的能量屏障,能够适应周围的膜环境,与转运蛋白结合,从而增加被动扩散和主动转运,改善了分子的结构特性,进而改善了其药代动力学和药效动力学,对透膜性有显著影响;环化带来的构象限制减少了因与靶点结合而造成的熵损失,因此提高了对靶蛋白(特别是“大而浅”的靶蛋白)的亲合力,增强了药效;由于可替代的构象较少,从而减少了非特异性结合,增加了药物的特异性^[8,13-16]。以上这些良好的药理学特性使环肽成为潜在的药物候选^[17]。除了治疗应用外,环肽还被应用于材料科学构建纳米材料^[18]和生物化学作为显像剂^[19]等不同领域。环肽的广泛应用使其成为学术界和工业界广泛研究的一大类^[20]。目前有

50多种环肽药物在临床使用,平均每年有一种新的环肽药物进入市场^[21]。

尽管环化策略普遍被视为增强线性肽生物活性的有效途径。然而,其效果并非绝对,它不能确保全面完成所有预设的优化目标。具体而言,环化过程虽能显著提升分子的结合亲和力,却可能降低细胞渗透性,这一权衡效应不容忽视。同时,鉴于当前固相合成方法仍是环肽在实验室规模合成中的核心探索路径,将这一技术成功拓展至工业级大规模生产领域,仍面临诸多根本性且亟待解决的挑战。

首先,由于环肽的结构特殊,环肽药物的研发过程复杂且耗时,需要高精度的合成技术和设备,这导致了环肽药物的研发成本和生产成本相对较高,增加了其商业化的难度;其次,环肽药物作为外来物质,可能引发机体的免疫反应,导致不良反应的发生。这种免疫反应可能包括过敏反应、免疫排斥等,需要在临床应用中密切监测。最后,目前对于环肽的毒性评估可能尚不完善,部分环肽可能存在未知的毒性效应,需要进一步的毒理学研究来确认其安全性^[22]。

1.2 环肽药物的发展史

抗菌素S是第一个作为药物使用的环肽。它在1944年由高斯和布拉希尼科娃在第二次世界大战期间发现,并在前苏联军队医院使用,使环肽领域发生了革命性的变化^[23,24]。截至2024年6月,约56种环肽药物分子上市(图1)^[25]。

环肽药物在疗效、安全性方面优点突出,是全球医药行业研究开发的热点。获批的环肽中,多数是从天然类似物改造而来,通过保持整体的环肽结构来保持对目标蛋白的亲合力。从图1可知,2000年以前环肽类药物分子研发多以天然产物的开发为主;2000年以后更多的是来源于对天然化合物的改造和合理性设计。其中,对于生长抑素(somatostatin)、抗利尿激素(vasopressin)、缩宫素(oxytocin)等人类激素的修饰和改造最为热门;针对生长抑素受体、抗利尿激素受体、缩宫素受体等靶点的研究也是热点。其他的如对万古霉素(vancomycin)、棘球白素(echinocandin)、环孢素(cyclosporine)、尿鸟苷素(uroguanylin)、 α -促黑激素(α -MSH)等天然产物的改造和修饰也有一定的应用。上市的环肽药物分子涉及多个治疗领域,如抗感染、肿瘤、内分泌与代谢、泌尿生殖系统、骨骼肌系统、消化系统、心血管系统、中枢神经系统、免疫调节和血液系统等。得益于合成技术的革新、体外进化技术的应用、从头开始的筛选流程优化,以及计算机辅助筛选技术的飞速发展,为环肽药物在临床的应用奠定了坚实的基础。

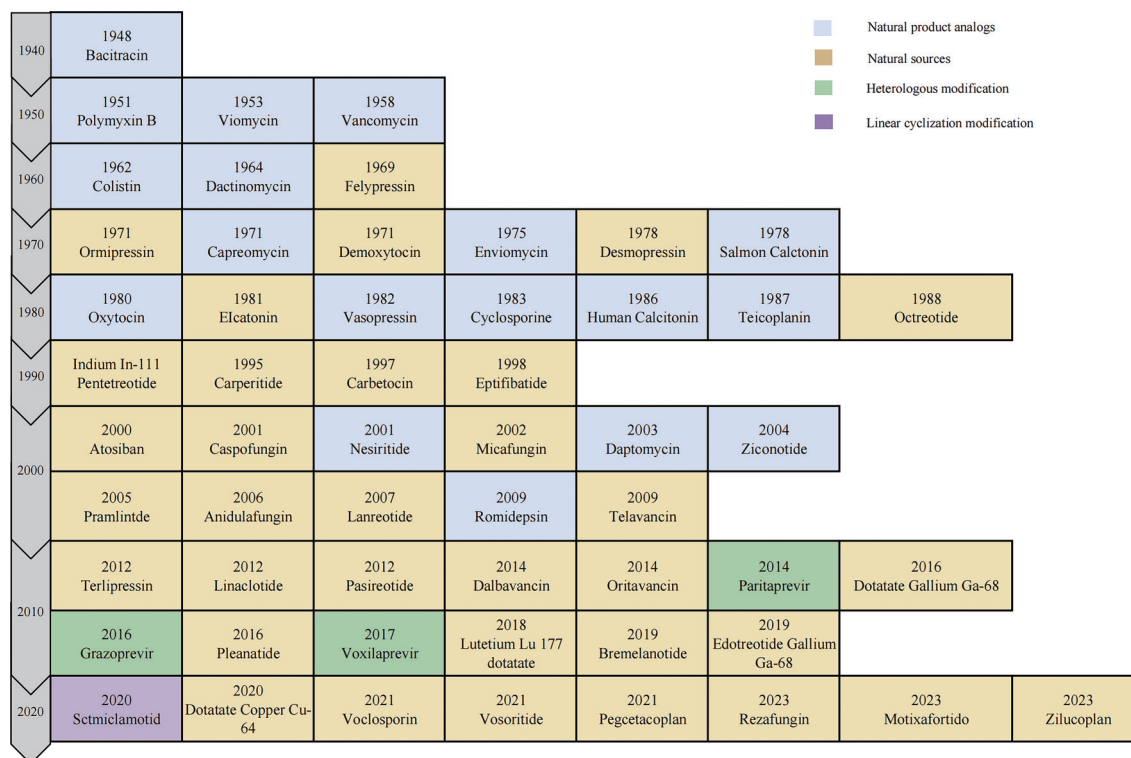


Figure 1 Distribution of marketed cyclic peptide drugs

2 环肽的来源

环肽可以从陆地到海洋生物^[26-28]等各种来源分离得到。关于陆地来源,可以是动物^[29]、植物^[30]、微生物^[31]等。从陆地来源获得的多肽的例子有万古霉素(从土壤细菌 *Amycolatopsis orientalis* 中提取)^[32]、达托霉素(从土壤细菌 *Streptomyces roseporus* 中提取)^[33]、teixobactin(从未经培养的细菌中提取)^[34]和阿帕明(从蜜蜂中提取)^[35]等。海洋来源包括海藻^[36,37]、海绵^[38]、细菌^[39]、蓝藻^[40]、真菌^[41]和其他无脊椎动物^[42],包括共生体^[43]和非共生微生物,如海绵伴生真菌^[44]等。

与天然环肽一样,人们也在利用高通量筛选方法发现具有生物活性的环肽。生物活性环肽的产生和筛选主要有两种方法—基因重组法和化学法。基因重组法包括细胞内的噬菌体展示^[45]、酵母菌展示、细菌展示、多肽和蛋白质的环连接拆分 (split-intein circular ligation of peptides and proteins, SICLOPPS) 等和细胞外的核糖体展示、mRNA 展示、DNA 编码化合物库筛选技术等^[46]。环肽也可以通过许多不同的策略进行化学合成,包括液相肽合成 (liquid-phase peptide synthesis, LPPS)、固相肽合成 (solid-phase peptide synthesis, SPPS)、高产率环化策略 (直接偶联环化、化学连接环化、树脂上环化) 等^[47,48]。

3 环肽的获取

环肽的获取主要包括三种方法:直接提取法^[49]、生

物法^[50]和化学合成法^[51]。

3.1 直接提取法

大量环肽化合物是从动物、植物、微生物中被发现并提取分离出来的,如茜草科环肽^[52]、海绵环肽 aciculitin D^[53]等。这些天然来源的环肽大多具有很高的生物活性和生物安全性,但是这些天然的环肽在生物体内含量少、纯度低、工业复杂、很难分离纯化得到纯度较高的环肽单体。

3.2 生物法

生物合成主要包括发酵法、酶催化法和基因重组法^[54]。

发酵法是利用微生物代谢获得环肽^[55]。特点是成本低,但目前为止,很少有能够产业化通过特定微生物发酵获得特定环肽的案例^[56]。但发酵方法可以说是生物合成方法的基础,无论是基因工程法还是合成生物学,在产业化生产时均有赖于发酵法的应用^[57]。发酵法未来的应用将非常广泛。

大自然已经进化出了两种方法用来聚合氨基酸单体合成多肽序列:一种是核糖体合成^[58],另一种是非核糖体的酶法合成^[59]。核糖体合成是使用DNA模板来聚合20种典型氨基酸,而非核糖体合成则是使用酶复合物将非典型氨基酸连接起来,形成多样化的结构。大多数天然肽的环化反应都是由酶催化的。线性肽经历了由特定酶催化的一系列精细转变,这些酶能够识

别肽链上的特定位点, 执行水解剪切操作, 并促使核心肽段连接成环, 最终实现了线性肽向环肽的转化^[60]。

在自然界中, 能够促进环化反应的酶类相对有限。然而, 通过基因重组技术, 可以对目标基因进行体外修饰和重组, 从而创造出新型的连接酶。这些经过设计的连接酶不仅具备多肽连接酶的特性, 而且能够特异性地识别并结合到特定的底物和位点上^[61]。目前已经筛选得到了一些天然存在的酶, 比如分选酶 A^[62]、肽环化酶 I^[63]等, 局限性是它们要求底物分子在 C 端和 N 端必须具有某种结构组合。比如以分选酶 A 作为连接酶时, 底物肽在 C 端必须具有 LPXTG, N 端必须是甘氨酸, 这在一定程度上限制了底物的拓展空间。基因重组技术成本低、可以安全环保表达环肽, 但是其灵活度较差、无法准确表达含有非天然氨基酸的环肽^[64]。

3.3 环肽的化学合成

一个成功的环肽化合物一般需要经过以下几步: 从生物中被提取发现, 根据人们的需求进行体外修饰, 合成直链, 再将得到的直链进行环化大量生产。

3.3.1 线性肽的合成

目前合成多肽类物质的方法包括液相合成法和固相合成法。多肽合成的化学基础是保护基的选择、脱保护基团的选择和多肽键的形成^[65]。

3.3.1.1 LPPS^[66] LPPS 是在溶液中通过化学反应形成肽键的方法。Emily Fischer 于 19 世纪末发展了液相肽合成, 用于合成甘氨酸-甘氨酸 (二肽)。这一过程需要阻断一个氨基酸的游离羧基和另一个氨基酸的氨基。自由羧基可以被激活来建立肽链, 通过选择性地去除两个保护基团生成游离的二肽^[67]。在 LPPS 中, 生长的肽链由可溶性载体支撑, 在链上赋予了独有的特征, 便于后续每一步的反应进行^[68]。可溶载体的性质和特征必须与反应的试剂和产物不同, 以便于通过过滤、沉淀或萃取去除可溶载体。在 LPPS 中, 使用偶联剂如 *N,N*-二甲基甲酰胺或 1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC) 和 1-羟基苯并三唑 (HOBt), 用来促进酰胺键的形成^[69]。用这种方法可以得到单一实体的多肽^[70]。这一方法的主要缺点是分离和提纯中间体过程过于繁琐、耗时。因为该方法需要在高稀释度的液体环境中, 同时去除溶剂和多余试剂始终是人们所面临的挑战^[71,72], 所以用于大规模液相多肽的合成一直受到限制。

3.3.1.2 SPPS^[73] SPPS 技术由 Merrifield 于 1963 年开发^[74]。固相肽合成 (SPPS) 通常是肽化学合成的首选方法, 允许常规合成几乎任何类型的肽序列, 包括复杂或环状肽产物, 在现代肽生产中发挥着至关重要的作用^[75,76]。在图 2 所示的固相合成过程中, 将肽链末端的

第一个氨基酸连接到树脂上, 然后经过反复的偶合和脱保护步骤将氨基酸按顺序连接, 肽链延长完后再将目标分子从树脂上切割下来, 得到游离的目标肽^[77]。整个过程中除连接在树脂上的肽链外, 其他可溶性杂质通过多次的洗涤过滤而除去^[78]。这种反复的洗涤过滤代替了液相反应中的纯化步骤, 大大提高了肽合成的速率。而且简便的除杂操作允许加入过量的反应试剂促进缩合过程, 这也是固相反应优于液相反应的重要一点。

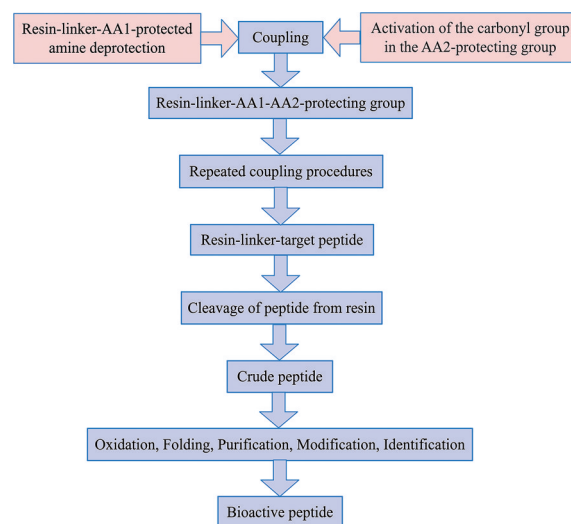


Figure 2 Solid-phase peptide synthesis steps

在合成过程中, 氨基酸的氨基和侧链通常通过不同的化学基团保护。保护基的选择起到了关键作用。目前在固相肽合成领域中, Fmoc-SPPS 和 Boc-SPPS 这两种方法已成为主流技术^[79]。Boc-SPPS 方法以 Boc 作为氨基保护基, 而侧链保护基通常为苄醇类化合物。Boc-SPPS 方法通常采用三氟乙酸 (TFA) 来去除氨基保护基团, 并使用氢氟酸 (HF) 溶液来切割最终的肽链。这两种酸都具有极强的酸性, 对人体和环境都有一定的危害。为了安全操作, 合成过程中需要使用耐腐蚀的全四氟装置。与 Boc-SPPS 相比, Fmoc-SPPS 方法使用 Fmoc 作为氨基保护基。Fmoc 保护基对酸性条件相对稳定, 可以在温和的碱性条件下脱除, 无需使用如氢氟酸这样危险的试剂。此外, Fmoc 保护基的存在还可以用于监测反应进程, 从而更精确地控制整个合成过程。因此, Fmoc-SPPS 通常更受科研人员的青睐, 因为它提供了更高的安全性和更便捷的操作过程。然而, 对于长肽合成而言, Boc-SPPS 有其优势, 因为三氟乙酸脱保护有效地破坏了肽合成过程中的聚集。

近年来随着较温和的正交保护策略的发展和有效缩合试剂的出现以及分离手段的不断发展, 越来越多

的人倾向用固相法合成环肽,尤其是中环肽的合成。SPPS 由于其合成方法简单、绿色环保、产率高和纯化步骤简单等优点被认为是合成多肽的首选方法^[80,81]。

3.3.2 肽的环化策略

在自然界中,环肽的形成通常涉及一系列复杂的化学反应,这些反应需要至少两个反应基团的参与。具体来说,这些关键反应包括内酰胺化、内酯化、硫代内酯化以及二硫键的形成。这些反应共同促成了环肽的闭合和稳定,赋予了它们独特的生物学特性和功能^[82]。根据肽内两个反应基团的位置,肽环化可以是一般分为四种类型:头尾环化、头链环化、侧链尾环化和侧链环化(图3)^[17]。

头尾环化是指在多肽的C-端羧基和N-端氨基之间形成酰胺键。许多天然环肽都属于这一类,例如具有显著免疫抑制活性的抗菌素S^[23]和环孢素A^[83]。为了发生头侧链或侧链尾环化,N端氨基或C端羧基与侧链的官能团之间会形成内酰胺、内酯或硫代内酯残基,组成侧链官能团的氨基酸有赖氨酸(Lys)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)和半胱氨酸(Cys)。这两种策略中有许多潜在的环化。在侧链到侧链环化中,不同的侧链官能团将在两个氨基酸残基之间形成不同的桥。例如,Ser/Thr和Asp/Glu之间可以形成酯键;Lys和Asp/Glu之间形成酰胺键;两个Cys残基可以产生二硫键。在该策略中环化的天然肽也是开发治疗潜力的重要来源。

4 环肽药物在药学领域的应用

4.1 环肽类抗癌药物

许多癌症治疗方法可用于临床实践,其中最广泛使用的是手术治疗、放射治疗和化疗^[84]。然而,许多可用的治疗方案缺乏选择性,这会导致不良反应,如对正常细胞的毒性和对周围组织的损害^[85]。

环肽的独特构象约束提供了更大的表面积来同时

与靶点相互作用,与线性肽相比,提高了膜的通透性和体内的稳定性^[86,87]。从机制上讲,环肽可以通过多种机制发挥抗癌活性,包括膜破坏和随后的坏死、细胞凋亡、肿瘤血管生成抑制、免疫调节、破坏细胞信号通路、细胞周期调节、DNA修复通路和细胞死亡通路^[26,88-90]。此外,环肽与现有的抗癌药物显示出协同作用^[91,92]。因此,天然环肽是开发新型抗癌药物的有效先导化合物^[93]。

目前已有大量研究报道了环肽在乳腺癌、肺癌、结肠癌、肝癌等肿瘤中应用。

4.1.1 环肽与乳腺癌

在全球范围内,乳腺癌作为一类高发恶性肿瘤,严重威胁着广大女性的健康状态,其发病率之高,以至于大约每十位女性中就可能有一位在其生命周期中的某个阶段面临罹患此病的风险^[94]。鉴于此严峻形势,研发不良反应低且效果显著的乳腺癌治疗与预防手段显得尤为迫切。采用环肽为基础的治疗方案,凭借其出色的安全性及适应性功能相结合的特点,为乳腺癌的治疗提供了新的希望与可能^[88]。Galaxamide是从海水藻类*Galaxaura silkosa*分离获得的环五肽^[95]。该化合物的强大抗肿瘤活性使其成为肿瘤治疗的有希望的候选分子。Mishra等^[96]用凝胶过滤和反相高效液相色谱分离技术,从*Santalum album* L. (檀香木)的体细胞幼苗中纯化出一种抗增殖的环八肽,即环树皮素。以剂量和时间依赖的方式测试该环肽对人乳腺癌(MDA-MB-231)细胞系的细胞毒性,该环肽显示出显著的抗增殖活性,IC₅₀为2.06 μg·mL⁻¹。在机制研究中,在该环肽处理的MDA-MB-231细胞的相差显微镜研究中观察到细胞凋亡,这进一步得到了线粒体膜电位、DNA断裂分析、细胞周期分析和胱天蛋白酶3活性实验的证实。研究表明,该肽可能通过与表皮生长因子受体结合使MDA-MB-231细胞增敏并诱导凋亡。这

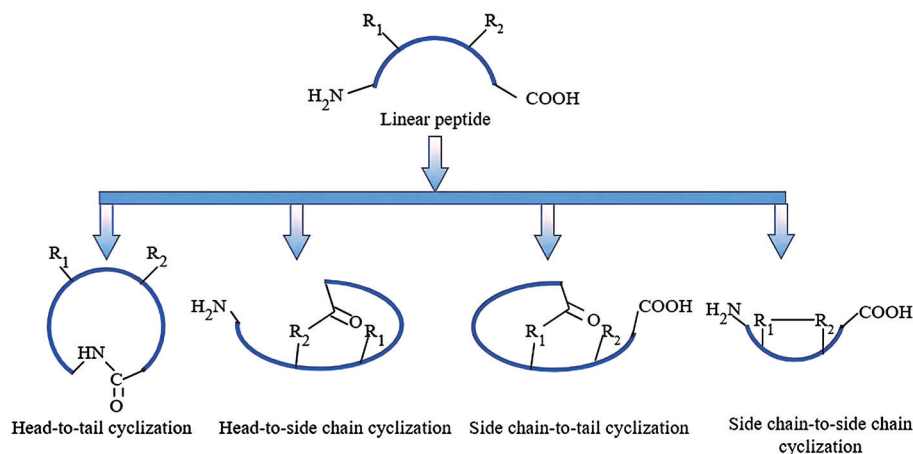


Figure 3 Four types of peptide cyclization

种独特的环状八肽被认为是开发抗乳腺癌药物的有效候选分子。

巴利沙福肽 (balixafortide) 是一种含有 14 个氨基酸的环肽, 是一种趋化因子受体 4 型 (CXCR4) 拮抗剂, 抑制肿瘤生长和转移, 并激活肿瘤微环境中的免疫反应。Pernas 等^[97]评估了 CXCR4 拮抗剂巴利沙福肽与艾日布林 (eribulin) 化疗联合治疗严重复发性转移性乳腺癌的患者的安全性、耐受性、药代动力学和 I 期临床。这种联合用药的方式被认为是目前治疗晚期乳腺癌有效途径之一。

4.1.2 环肽与肺癌

在全球范围内, 肺癌因恶性度高、治疗效果不佳及早期诊断难度大, 被普遍认为是癌症中的“头号杀手”。近年来, 科研界致力于探索和开发新型肺癌治疗药物, 力求实现高效治疗的同时, 降低药物的耐药性, 目前这一领域已成为研究的前沿与热点^[98]。Xu 等^[99]从 *Celosia cristata* 种子中分离鉴定了一种荨麻科类环肽 moroidin (1)。Moroidin (1) 被证明对几种癌细胞, 尤其是 A549 肺癌细胞具有细胞毒性作用。研究表明, moroidin (1) 将 A549 肺癌细胞阻滞在 G₂/M 期并诱导细胞凋亡。此外, moroidin (1) 在亚致死浓度下抑制 A549 肺癌细胞的迁移和侵袭。

4.1.3 环肽与结肠癌

结直肠癌是第三大最常诊断的癌症, 也是癌症相关死亡的第二大原因。Kojima 等^[100]合成了棘霉素类似物 (一种对多种人类癌细胞系具有强毒性的环肽天然产物), 并研究了它们对人类结肠癌细胞的生物活性。数据表明其类似物是治疗结肠癌的有吸引力且潜在的新型药物。

4.1.4 环肽与肝癌

肝癌是全球范围内与癌症相关死亡的主要原因之一, 其发病率和死亡率均居高不下^[101]。此病症具有易于复发且转移的特性, 导致手术治疗的效果不尽如人意。当前尚缺乏针对肝癌的高效治疗药物, 因此, 临床上对于研发具备高效且低毒特性的新型药物需求迫切。Gholibeikian 等^[102]通过使用三苯甲基树脂的固相肽合成方法, 肽环化在液相中进行, 合成了天然存在的抗癌环肽 longicaccynin A 的类似物, 并研究了其抗癌毒性, 最终发现两个环肽序列环-(Thr-Val-Pro-Phe-Ala) 和环-(Phe-Ser-Pro-Phe-Ala-Ala) 对结肠癌和肝癌细胞具有细胞毒性, 对成纤维细胞具有安全性, 其凋亡机制可能与溶酶体膜完整性受损有关。这些环肽被证明是比 longicalycinin A 更有效的化合物, 是开发环肽作为抗癌剂的良好候选分子。

Chen 等^[103]以番荔枝科植物中分离的具有抗肿瘤

活性的环肽 grifficycloin B 为先导化合物, 合成了 GG-8-6 (1)、环-(Val-Leu-Pro-Ile-Leu-Leu-Leu-Val-Leu, 化合物 1) 及其 12 个类似物。生物活性测定结果表明, 这些合成的环肽对人肝癌细胞具有不同程度的杀伤作用。体内抗肿瘤实验表明, GG-8-6 (1) 对小鼠异种移植瘤具有明显的抑制作用。在 40 mg·kg⁻¹ 剂量下, 抑制率为 67.9%, 且无明显失重。结果表明, GG-8-6 (1) 有望成为开发抗肝癌新药的候选分子。

4.1.5 其他癌症

胰腺导管腺癌是一种侵袭性疾病, 5 年生存率 < 5%, 治疗选择往往非常有限。蛋白酶体抑制剂 argyirin A 是一种源自分枝杆菌属细菌 *Archangium gephyra* 的环肽, 具有抗肿瘤活性。Plentz 等^[104]探索这种类似物 argyirin F (AF)+吉西他滨 (G) 在胰腺导管腺癌治疗中的抗肿瘤活性。实验数据表明 AF 可以成功抑制胰腺导管腺癌细胞的生长, AF+G 联合治疗可能也是一种有前景的人类胰腺导管腺癌联合治疗方法。

2023 年上市的莫替沙福肽 (motixafortide) 为一种合成环肽, 是 CXCR4 (一种趋化因子受体, 在包括胰脏癌在内的许多人类癌症中过表达, 在肿瘤生长、侵袭、血管生成、转移和治疗抵抗中起关键作用, 其过度表达与预后不良有关) 的拮抗剂^[105]。莫替沙福肽功能独特, 并显示出高亲和力、较高的受体占有率, 能起到反向激动剂的作用, 有望成为 Best-in-class CACR4 拮抗剂, 用于干细胞动员、实体瘤和急性髓性白血病的治疗。目前莫替沙福肽已被授予在欧盟和美国用于治疗胰腺癌以及在美国用于治疗急性髓性白血病的孤儿药资格^[106]。

成纤维细胞生长因子受体 (FGFRs) 是酪氨酸激酶受体的一个亚家族, 它有四个亚型, 包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4。FGFRs 在细胞中的异常表达被认为是肿瘤发生的主要原因之一, 因此抑制 FGFRs 被认为是癌症治疗的重要靶点^[107]。FGFR2 已被提出作为癌症治疗的靶点, 因为 FGFR2 的表达和激活在各种恶性肿瘤中都被增强。Zhang 等^[108]基于 FGFR2 的结构开发了一种表位肽 (P5) 及其环衍生物 (DcP5) 以限制 FGFR2 的激活。体外和体内检测 P5 和 DcP5 的抗癌活性结果表明, P5 以 FGFR2 依赖的方式显著抑制 DU145 (人前列腺癌细胞) 的细胞增殖, 并延缓 DU145 异种移植模型中的肿瘤生长, 对正常器官的毒性可忽略不计。在体内实验研究中, P5 的环衍生物 DcP5 的稳定性和抗癌活性较环化前都有明显提高。研究结果表明 P5 及其环衍生物 DcP5 是抗癌治疗的潜在候选分子。随着环肽在临床研究和药物应用中的不断进展, 它们有望在未来的抗癌治疗中发挥更加重要的作用,

为患者提供更有效、更安全的治疗选择。

4.2 环肽类抗炎药物

炎症是对有害刺激的生物反应,有助于维持组织稳态。然而,当炎症过度或持续存在时,可能会诱发多种病理状态。尽管当前的治疗方法如非甾体抗炎药、皮质类固醇和免疫抑制剂效果显著,但它们可能会引起不良反应和抗药性问题。在当前的研究背景下,抗炎肽作为一种新兴的抗炎策略,展现出了巨大的治疗潜力。近期的科学发现表明,环肽因其独特的生物活性和稳定性,正成为治疗炎症性疾病的有力候选者^[109]。

Flaxseed linusorbs (FLs) 是从亚麻籽油中提取的环肽,已显示出抗炎作用。Li 等^[110]阐明了在脂多糖 (LPS) 诱导的 RAW 264.7 细胞中,FLs 通过靶向抑制 TLR4 的激活来抑制 NF- κ B/MAPK 信号通路的调节。因此,FLs 显著抑制炎症细胞因子 (即 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 和炎症介质蛋白 (即 iNos 和 Cox-2) 的转录和表达。研究结果显示,FLA 和 FLE 通过抑制 TLR4/NF- κ B/MAPK 信号通路的激活,展现出显著的抗炎活性,从而被认定为具有主要抗炎作用的环肽。这一发现揭示了食源性 FLs 作为天然抗炎补充剂在人们日常饮食中的潜在应用价值,为开发新型抗炎食品和保健品提供了科学依据。

Sun 等^[111]报告了一种新型六环肽-类肽混合物在 LPS 刺激的 BV2 小胶质细胞中的抗炎作用。大环化合物 X15856 在 LPS 处理的 BV2 小胶质细胞中显著抑制 IL-6、TNF- α 、c-c 基序趋化因子配体 2 (CCL2)、CCL3、C-X-C 基序趋化因子配体 2 (CXCL2) 和 CXCL10 的表达和释放。该化合物的抗炎作用部分可以通过调节 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、p42/44 MAPK (ERK1/2)、蛋白激酶 C (PKC) 和核因子 (NF)- κ B 的磷酸化来解释。鉴于该化合物所具有显著抗炎特性,有潜力被开发用于治疗抑郁症等与炎症相关的疾病。抗炎环肽药物的研究和开发正迎来一个充满希望的新阶段,它们有望在未来的抗炎治疗中发挥重要作用,为

患者带来更好的治疗效果。

4.3 环肽类抗病毒药物

新型冠状病毒的出现使得抗病毒类药物的研发推上了热潮。目前的抗病毒药物具有一定的局限性,治疗效果不佳,不能完全治疗病毒性疾病。环肽药物与其他抗病毒药物相比具有明显的优势,其已成为目前新药研发的一种新趋势^[112]。

目前已经上市的抗病毒类环肽药物有帕利瑞韦 (paritaprevir)、格拉瑞韦 (grazoprevir)、伏西瑞韦 (voxilaprevir),如图 4 所示。这三种药物都主要用于治疗慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染,特别是针对基因型 1 的 HCV 感染。三者都是通过抑制 HCV 的蛋白酶 (特别是 NS3/4A 蛋白酶) 来发挥抗病毒作用。NS3/4A 蛋白酶在 HCV 的多蛋白加工和病毒复制过程中起关键作用,因此抑制该酶可以阻断病毒的复制。

虽然三者都可以与其他抗丙肝药物联合使用,但具体的药物组合方案可能因药物而异。例如,帕利瑞韦通常与奥比他韦、利托那韦和达沙布韦等药物联合使用;而伏西瑞韦则可能与其他 NS5A 抑制剂或 NS5B 聚合酶抑制剂联合使用。

当前广泛使用的抗流感病毒药物,例如奥司他韦和扎那米韦,主要通过抑制神经氨酸酶的酶活性发挥作用。Saito 等^[113]报告了与流感病毒包膜蛋白血凝素相结合的一类环肽的开发,将该类环肽命名为 iHA。在所研究的 28 种 iHA 中,iHA-24 和 iHA-100 对体外多种甲型流感病毒复制具有抑制作用。特别是 iHA-100,它通过结合血凝素的活性区域,对血凝素介导的吸附和膜融合过程展现出双重抑制作用。在小鼠和食蟹猕猴的实验模型中,iHA-100 环肽展现出了显著的抑制高致病性流感病毒增殖的能力,并能有效预防感染后期可能导致的严重肺炎。这项研究揭示了环肽作为一种新型中型分子的潜力,其生产效率可能超越传统抗体,并具备多样化的功能特性。

Pei 等^[114]根据雉鸡抗菌素 (pheasant cathelicidin)

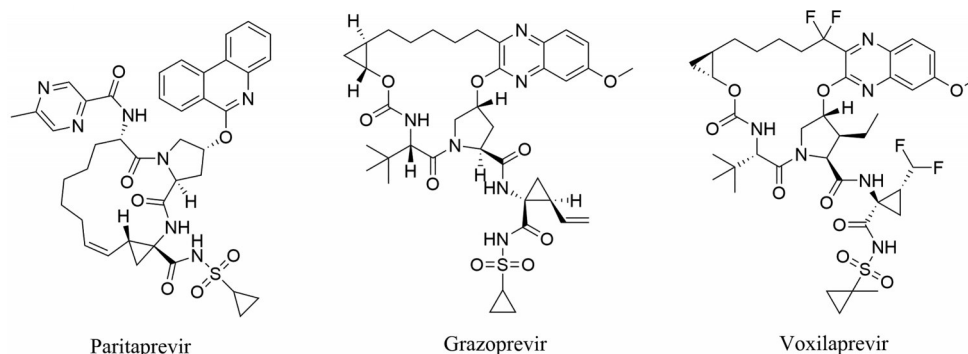


Figure 4 The chemical structures of paritaprevir, grazoprevir, and voxilaprevir

的结构特征,巧妙地设计并合成了一系列肽类物质,并深入探究了它们对H1N1病毒的抗病毒活性及其潜在的作用机制。研究表明,在这些设计的肽类物质中,Pc-4与Pc-5展现出了对H1N1病毒复制的显著抑制效果。Pc-5能够强力诱导I型干扰素生成及干扰素诱导基因的表达,这一新发现凸显了Pc-5作为治疗H1N1病毒感染的新候选药物的巨大潜力和价值。

严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)的主要蛋白酶M^{pro}在病毒的复制及存活机制中扮演着核心角色,成为了抗SARS-CoV-2药物研发中一个极具吸引力的干预靶点。Harrison等^[115]通过识别肽链中能耐受突变的氨基酸位点,设计出了第二代M^{pro}抑制剂。与最初的肽结构相比,该抑制剂创新性地引入了五个环己基丙氨酸单元,从而在细胞渗透性和抗病毒活性方面实现了显著提升。

人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)蛋白酶对于病毒传播至关重要,其抑制剂是关键抗HIV-1候选药物。Kusumoto等^[116]利用基于结构的药物设计方法,通过X射线晶体结构分析,从mRNA展示技术筛选出的针对HIV-1蛋白酶的大环肽中,发现了一种新型HIV-1蛋白酶抑制剂。研究发现,通过在氨基酸的 α 位引入甲基来提高大环肽的蛋白水解稳定性是其强抗病毒活性的关键。此外,那些在牛磺胆酸的溶液中具有适度代谢稳定性和溶解度的大环肽,展现出了理想的血浆总清除率和口服生物利用度。这些方法可能有助于成功发现和开发口服生物利用度良好的环肽药物。

埃博拉病毒(EBOV)是一种会引发严重出血热并导致高死亡率的病原体。截至目前,尚未有临床获批的预防或治疗手段。埃博拉病毒蛋白24(VP24),作为一种功能多样的蛋白质,在EBOV引发的病理过程中扮演核心角色,它通过阻碍KPNA与PY-STAT1的相互作用来抑制机体的先天免疫反应。Song等^[117]发现了一类大环肽抑制剂能有效干扰VP24与KPNA5之间的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)。研究显示,这些大环肽对重组扎伊尔型埃博拉病毒的VP24(eVP24)展现出了极高的亲和力,并且能够成功瓦解eVP24与KPNA之间的相互作用。这项研究为开发针对埃博拉病毒的特异性抗病毒药物奠定了基石。随着科学研究的深入和技术的进步,未来抗病毒环肽药物的开发前景十分广阔,将为患者带来更有效的治疗方案。

4.4 环肽类抗菌药物

滥用抗生素导致耐药菌株的不断涌现,正日益威胁着人类和动物的健康安全。抗菌肽已成为解决这一问题最有效的武器之一。抗菌肽几乎没有引起耐药性的倾向,并且具有突出的抗菌作用,尤其是环肽的研究

已成为热门话题^[47,118]。自1948年抗菌素S当作药物使用后,有一系列天然环肽、环肽类似物作为抗生素应用,如杆菌肽、多粘菌素B、紫霉素、黏菌素、达托霉素、恩维霉素、卷曲霉素、万古霉素、替考拉宁、特拉万星、达巴万星、奥古霉素等。

万古霉素(vancomycin)作为一种治疗耐甲氧西林金葡菌(MRSA)感染的首选药物,从1952年发现以来几乎占据半个世纪的统治地位。近年来,通过对多药耐药性实验研究表明,由于万古霉素耐药肠球菌(VRE)以及一系列抵抗和降低万古霉素敏感性的金葡菌出现,急需开发替代药品。从2009年FDA接收特拉万星(telavancin)到2014年相继批准达巴万星(dalbavancin)和奥利万星(oritavancin)上市。新型环肽类抗生素由于具有更强的抗菌活性和出色的药动学性质,已受到全世界药物科学家的关注,并展现出了广阔的市场前景和结构研究价值。万古霉素、特拉万星、达巴万星、奥利万星的结构式如图5所示。

结核病(tuberculosis, TB)仍然是世界上最致命的传染病之一。尽管已经发现了几种抗结核药物,但由于耐药性结核菌株的存在、需要长期治疗以及药物相互作用的不良反应,各种因素阻碍了抵抗这种疾病的努力^[119]。TB的治疗目前至少需要6个月。潜伏性结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)对大多数抗结核药物具有表型耐受性。与人类宿主协同进化的结核分枝杆菌已进化出抵抗宿主引发的亚硝化及氧化应激的机制。研究表明,基因敲除或药物抑制Mtb蛋白酶体(Mtb20S)可使非复制状态的Mtb在体外对活性氮物质敏感,且无法在小鼠肺部存活,这证实了Mtb蛋白酶体是抗结核药物的一个有前景的靶点^[120]。

Zhang等^[121]报告了一系列大环肽(包括大环6),这些大环肽能够有效和选择性地靶向Mtb20S,而不是人类蛋白酶体。大环6对Mtb20S的抑制作用呈剂量依赖性,并在亚硝化应激条件下导致非复制状态Mtb死亡。这些结果表明,这类化合物有潜力发展成为抗结核药物。

Daletos等^[27]在对印度尼西亚海绵*Callyspongia aerizusa*的研究中发现了五种新的环肽(callyaerins I~M)和已知的callyaerin A~G。结果表明,callyaerins A和B显示出强大的抗结核活性, MIC₉₀值分别为2和5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,且callyaerin A对THP-1或MRC-5均未表现出细胞毒性(IC₅₀ > 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),这突显了这些化合物作为有前景的抗结核药物的潜力。

Zhou等^[122]从*Streptomyces atratus*菌株MJM3502中获得了四种新的骨架结构的红霉素(红霉素56、57、58和61)。红霉素58和61的体外抗结核分枝杆菌效

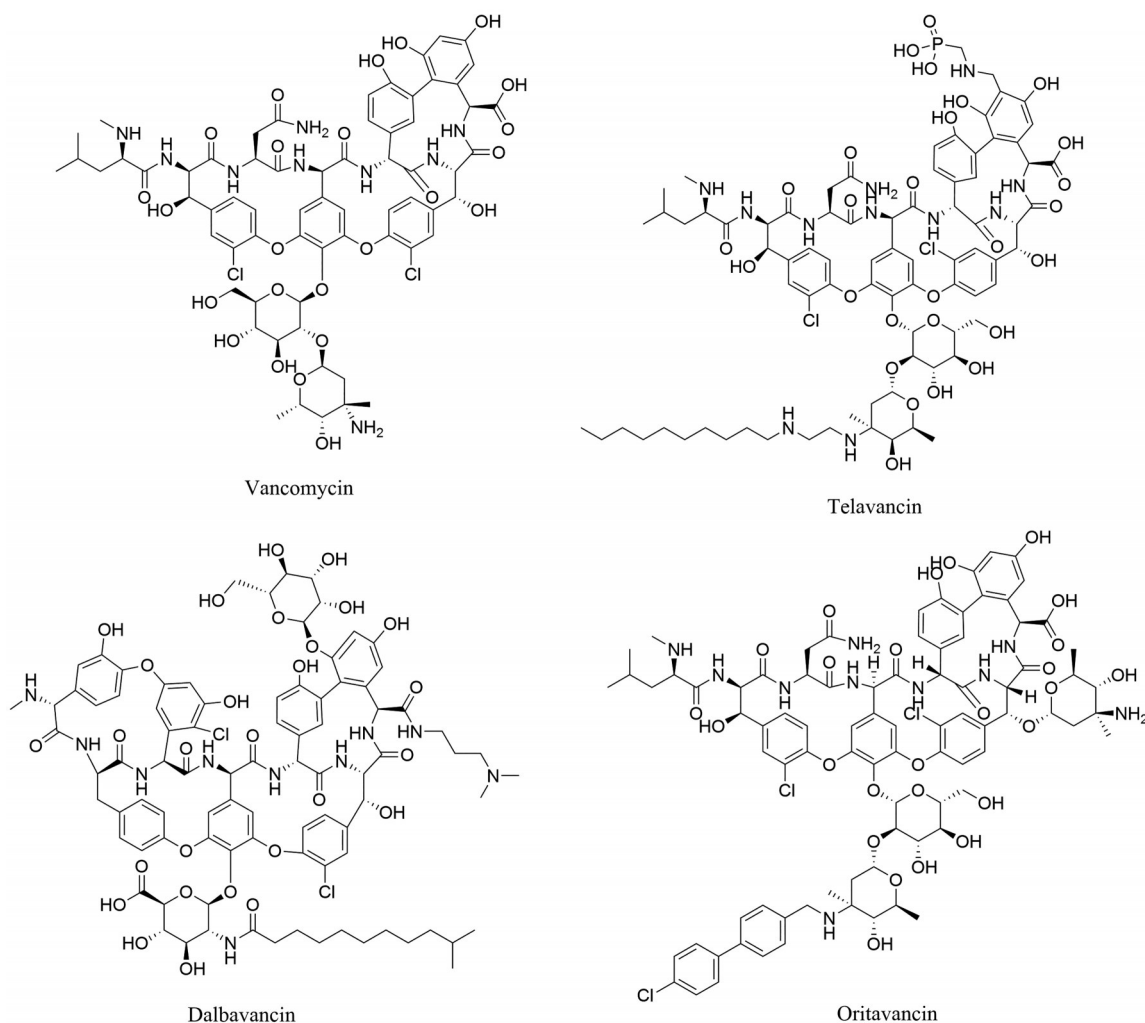


Figure 5 The chemical structures of vancomycin, telavancin, dalbavancin, and oritavancin

力显著,最低抑制浓度值分别为8.5和130 nmol·L⁻¹。抗菌环肽药物的研究和开发正迎来一个充满希望的新阶段,它们有望在未来的抗菌治疗中发挥重要作用。

4.5 环肽类抗真菌药物

住院患者常受侵袭性真菌感染侵扰,但此类感染往往未得到充分的认识与重视。尽管已有针对性的治疗手段,侵袭性真菌感染患者的死亡率仍然居高不下,徘徊在25%至60%之间。这一高死亡率可归因于患者间的个体差异、诊断延误(源于确诊难度大)、对感染程度的普遍低估,以及部分国家医疗资源相对匮乏。目前,用于治疗侵袭性真菌感染的方案不多,而且无论在高收入还是低收入国家,其发病率都在不断上升。

真菌感染的日益流行以及抗真菌药物耐药性的不断增强对公共卫生安全构成了重大挑战。在探索新型抗真菌化合物的各种天然来源中,抗真菌肽显得特别有前途。近年来,科学界越来越关注探索环肽作为对抗病原真菌引起的抗真菌感染的有前途的策

略^[49]。目前已上市的抗真菌类的环肽药物有很多,如棘白菌素类抗真菌药物卡泊芬净(caspofungin)、米卡芬净(micafungin)、阿尼芬净(anidulafungin)、雷扎芬净(rezafungin),结构式如图6所示,这类药物主要通过非竞争性抑制真菌细胞壁 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶,干扰葡聚糖聚合物合成,破坏细胞壁的完整性和稳定性,加速细胞溶解和死亡。因为人类细胞没有细胞壁,棘白菌素类相对没有毒性。

卡泊芬净是首个批准临床使用的棘白菌素类抗真菌药物,于2001年获得美国FDA许可用于成人和3个月及以上的儿童患者^[123]。卡泊芬净对耐氟康唑、伊曲康唑的念珠菌有较好活性。米卡芬净对念珠菌属、耐唑类和耐两性霉素B菌株有较好的抑制活性,且在治疗严重念珠菌感染时毒性较小。阿尼芬净具有更大的分布容积和更广的抗菌谱,对白念珠菌的抗菌活性大大高于两性霉素B、伊曲康唑和氟康唑,在侵袭性真菌病治疗中发挥重要作用^[124]。雷扎芬净是一种口服棘

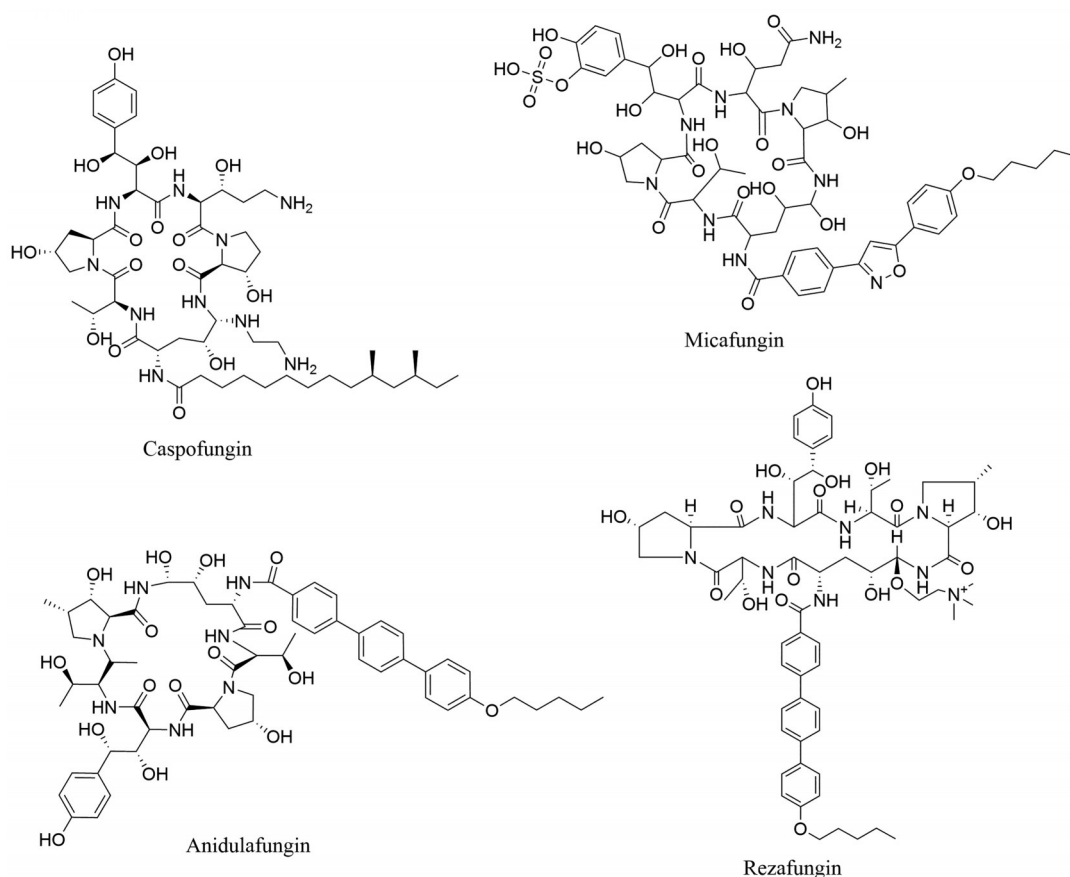


Figure 6 The chemical structures of caspofungin, micafungin, anidulafungin, and rezafungin

真菌素类抗真菌环肽药物,其主要疗效已被证明用于治疗侵袭性念珠菌感染,同时也适用于肺孢子虫和曲霉菌感染的预防。雷扎芬净具有增强的稳定性、溶解性和改善的药代动力学(即长半衰期)特点,可实现每周一次的剂量给药和前期暴露^[125]。这种给药方式可能更适合儿童或老年人以及长期治疗。

Routhu等^[126]从海洋分离的新芽孢杆菌中鉴定出一类具有生物活性的环肽,这类环肽显示出良好的表面活性 and 抗真菌效果,对耐唑类和敏感型白色念珠菌都有作用。该肽群包含五种亚型,其氨基酸序列及脂肪酸链在组成与结构上存在差异。该类环肽能够有效抑制白色念珠菌的生长和繁殖,其作用机制通过阻断白色念珠菌在细胞周期G₁-S过渡,从而诱导细菌死亡。目前的研究表明,这些源于天然海洋的环肽可作为对抗唑类白色念珠菌耐药菌株的潜在抗菌剂。

Sekar等^[127]成功从维氏气单胞菌V03中分离出四种结构不同的环二肽,它们分别是分别为环(L-Pro-L-Leu)、环(L-Pro-L-Val)、环(D-Pro-L-He)和环(L-Pro-D-Tyr),并深入评估了它们的抗菌特性。研究结果显示,这些环二肽对金葡菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌以及嗜水气单胞菌等多种细菌病原体均表现出抗菌活

性。此外,这些分子展现出作为新型抗真菌药物的潜力,尤其是针对白色念珠菌感染的治疗方面。

为了研发针对多重耐药细菌和真菌感染的潜在抗生素,Lohan等^[128]探索了一种新型的两亲性膜活性环肽,该肽由多种非基因编码的亲水及疏水氨基酸构成。其中,环肽3b与4b展现出了显著的抗生物膜效果,对广泛的耐药革兰阳性菌、革兰阴性菌及真菌均表现出活性。这些研究成果凸显了新设计的两亲性环肽作为抗菌药物的前景,尤其是针对革兰阳性细菌感染的治疗方面。

从日本海收集的深海悬浮物中分离出的*Streptomyces*中发现了两种双环肽,nyuzenamides A和B^[129]。研究结果表明,这两种环肽不仅均对病原真菌表现出较强抗菌活性,同时也对P388小鼠白血病细胞表现出细胞毒性。随着研究的不断深入和技术的不断发展,未来还将有更多新型抗真菌环肽药物问世,为患者带来更好的治疗效果。

4.6 其他生物活性

近年来,许多具有其他生物活性的环肽也被报道。例如,伏环孢素(voclosporin),作为环孢素的一种衍生物,当前被视为一种极具潜力的钙调神经磷酸酶抑制

剂^[130]。它通过抑制钙调神经磷酸酶的活性,进而阻断白细胞介素-2的表达,抑制T细胞介导的免疫反应,从而稳定肾脏足细胞。相较于传统的钙调神经磷酸酶抑制剂,伏环孢素展现出了更为可预测的药代动力学与药效学特性(可能无须进行治疗药物监测),具有更强的效力(相较于环孢素A)以及更优的代谢特征^[131]。

肢端肥大症是一种罕见且诊断困难的疾病,95%以上的病例是由生长激素(GH)分泌的垂体腺瘤引起。生长抑素受体配体(SRL)是目前治疗肢端肥大症的一线用药,可以使40%~70%患者GH和IGF-1水平正常,并能改善肢端肥大症患者高血糖、高血压、心功能不全等并发症^[132]。第一代SRL包括奥曲肽(octreotide)、奥曲肽长效缓释剂和兰瑞肽(lanreotide),第二代SRL为帕瑞肽(pasireotide)。生长抑素(somatostatin)是一种含二硫键的14肽环肽,对受体活性强且亲和力高,但血浆半衰期极短(<3 min)。通过骨架环化(如二硫键、酰胺键)优化,得到的一代类似物奥曲肽和兰瑞肽(八肽),均缩小了骨架环大小并保留了关键药效团。奥曲肽于1988年上市,用于治疗肢端肥大症,半衰期提升至约100 min,较生长抑素提高33倍^[133]。兰瑞肽于1990年在欧洲上市,2007年获FDA批准,同样用于治疗肢端肥大症,活性更强且作用持久,给药频率低至每2周或每月一次^[134]。二代类似物帕瑞肽进一步缩小

骨架环,保留关键药效团并引入脯氨酸头尾酰胺键关环,增强分子刚性。该药物于2012年获EMA和FDA批准用于治疗库欣病,2014年再获FDA批准用于肢端肥大症治疗,帕瑞肽与靶点的结合亲和力超越一代类似物^[135]。生长抑素、奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽的化学结构式如图7所示。

α -促黑色素激素(afamelanotide)是一种由前黑素皮质素蛋白水解产生的线性13肽衍生物,对皮肤色素沉着调节具有关键作用。然而,由于其易受蛋白酶水解影响,体内半衰期较短。通过构效关系研究,确定了调节皮肤色素沉着及其他促黑色素激素功能的关键药效(His-Phe-Arg-Typ)。基于这一发现,通过赖氨酸与天门冬氨酸侧链的内酰胺桥合成了布美兰肽(bremelanotide),以及利用半胱氨酸侧链间的二硫键桥合成了司美诺肽(setmelanotide)^[136]。其中,布美兰肽作为一种非选择性黑皮质激素受体激动剂,主要作用于GPCRs家族的MC3和MC4受体,于2019年获得FDA批准,用于治疗绝经前女性的全身性性欲减退症,其半衰期达到2.7 h^[137]。司美诺肽于2020年被FDA批准用于治疗罕见遗传性肥胖症,可优先激动GPCR受体—MC4R,可有效减轻由POMC、PCSK1或LEPR缺乏导致的个体肥胖,这三种蛋白的基因变异会损伤MC4R通路(负责调节饥饿和能量消耗)^[138]。

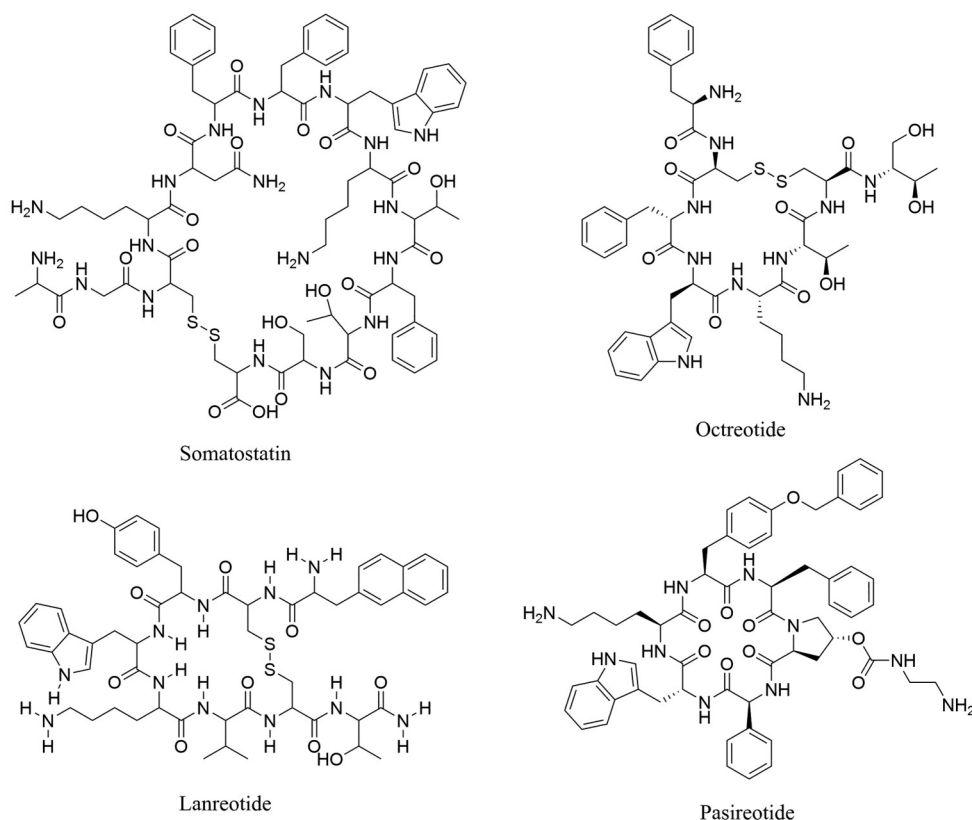


Figure 7 The chemical structures of somatostatin, octreotide, lanreotide, and pasireotide

4.7 环肽类药物载体

环肽在药物传递系统中发挥着关键作用,这主要归功于它们在亲水性和疏水性之间出色的平衡,以及氨基酸之间通过非共价键在分子内部和分子间进行的弱相互作用。这些性质使得某些环肽能够自我组织成纳米结构。这些环肽纳米结构不仅具有卓越的药物载荷能力,能够保护药物免受外界环境的影响,还对外部刺激表现出极高的敏感度^[139]。

采用环肽在刺激响应下发生的构象变化来控制中孔纳米载体的开合,这种方法具有众多优点。例如易于引入靶向能力,降低血液循环过程中酶解率以及增强与选定细胞的特异性结合的能力。Lee等^[140]制备了介孔纳米载体表面上含有Asn-Gly-Arg (NGR)的双功能环肽门守的方法,不仅可以有效靶向癌细胞表达的氨肽酶(aminopeptidase N, APN),而且还可以通过谷胱甘肽(GSH)诱导的环肽构象转变来刺激细胞内药物释放。纳米载体表面的功能环肽通过癌细胞内谷胱甘肽引发的构象转变而呈现出对门的开关控制。

另外, RNA干扰技术为生物研究领域提供了一种有效的策略,但将小干扰RNA (siRNA)有效传递至目标细胞仍是一个难题。目前尽管已经开发了几种递送载体,包括细胞穿透肽,但由于其内体包埋作用,其实施往往受到限制。Panigrahi等^[141]报告了一种利用环肽形成的自组装纳米结构来实现siRNA等功能性生物大分子在哺乳动物细胞中的高效递送方法。研究结果显示,含有色氨酸与精氨酸残基的环肽能够自组装成囊泡状纳米结构,与siRNA形成稳定的复合物,从而显著提升siRNA的细胞摄取效率。因此,基于环肽的纳米结构有望成为一项颇具潜力的siRNA递送技术应用于治疗领域。

近年来,具有高长径比的纳米材料因展现出优异的细胞结合能力和体内循环时间延长特性,而被视为一种极具潜力的药物载体。其中,环肽-聚合物共轭纳米管凭借其细长形态、超分子构成以及在氨基酸序列与聚合物种类上的广泛多样性,展现出高度的灵活性和适应性,成为了该领域的优秀候选材料^[142]。Hill等^[143]采用环肽-聚合物共轭纳米管作为载体,搭载有效的抗癌药物喜树碱及亲水或两亲性RAFT聚合物。研究表明,此环肽-聚合物共轭纳米管负载药物体系在2D和3D细胞模型中均展现出对多种癌细胞系的疗效,而荧光标记的类似材料则揭示了细胞摄取程度及细胞内命运的关键机制信息。通过精细设计环肽-聚合物共轭纳米管的结构,可以更有效地调控药物释放,为环肽-纳米管组件在药物输送治疗中的未来应用提供了蓝图。

5 展望

与相同或非常相似序列的线性肽相比,环肽通常表现出与其生物靶标更强的结合亲和力、优异的靶标选择性、改进的稳定性,有时甚至具有更好的细胞通透性。这些显著优势使得环肽在药学治疗的多个领域,诸如抗肿瘤、抗炎、抗感染(涵盖抗菌、抗病毒及抗真菌)、抗血小板聚集、降压、酶抑制剂以及免疫抑制等方面均有所应用。此外,环肽还被广泛应用于疾病诊断、靶点探索、药物治疗、药物递送、超分子纳米管构建及化妆品等多个领域。

尽管环化技术通常能够提升线性肽的生物活性,但并非总能带来所有预期的改善。例如,天然环肽的分离纯化过程较为复杂,而化学合成环肽则面临原料价格昂贵、合成难度大、需要高精度的技术和设备的挑战,同时环肽的种类相对有限,选择性也有待提高。因此,开发更为简便、高效的环肽合成策略,以降低生产成本,是当前亟待解决的问题。

在临床转化中,尽管已有研究证实环肽具有口服吸收的潜力,但迄今为止,研究多集中于环肽的大环结构及其对膜和细胞的渗透性。深入探讨环肽三维立体结构、吸收机制、代谢途径、组织分布、清除过程,将有助于更全面地理解影响其口服生物利用度的多种因素,并为环肽作为新型口服治疗剂的潜力提供更清晰的视角。同时,环肽药物需要高特异性地靶向疾病相关蛋白,以确保治疗效果并减少不良反应。然而,许多疾病靶点的结构复杂,难以被环肽药物有效靶向。因此未来应该更深入研究疾病相关蛋白的结构和功能,为环肽药物的设计提供更为精确的靶点信息。环肽药物的递送系统也需要进一步优化,以提高药物的生物利用度和靶向性。这包括开发新的载体系统、改善药物的溶解度和稳定性等方面的研究。开发新型的药物递送系统,如纳米载体、脂质体等,以提高环肽药物的生物利用度和靶向性。另外,在药物研发的整个过程中,临床试验是验证环肽药物安全性和有效性的关键步骤。尽管环肽在某些特性上展示出较低的免疫应答风险,然而,其潜在的免疫原性问题依旧不容忽视,有可能激起机体的免疫反应,进而造成不良后果。最后,未来的研究方向包括优化临床试验设计,提高临床试验的效率和准确性,同时加强临床试验的监管和质量控制,确保临床试验的合规性和可靠性。

综上所述,环肽药物的未来研究需要在生产成本控制、临床转化中的瓶颈以及药物递送系统的优化等方面取得突破。未来随着科技的进步和研究的深入,有望进一步优化环肽的合成工艺和降低制作成本,同时提高其安全性和有效性,为其在生物医药和其他领

域的应用提供更有力的支持。

通过结合天然来源的环肽提取、生物合成技术和化学合成技术,能够开发出更多对人类健康有益的环肽化合物,推动更多新型、高效且安全的环肽药物进入市场。在不久的将来,环肽凭借其独特的优势,将成为医药领域发展的一个重要亮点。

作者贡献: 陈恩奇负责撰写及修改论文;马惠钟、王昱壁、张雨涵、宋冉负责提供修改意见;刘玉峰负责指导论文撰写、修改论文并定稿。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

- [1] Muttenthaler M, King GF, Adams DJ, et al. Trends in peptide drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 309-325.
- [2] Li X, Craven TW, Levine PM. Cyclic peptide screening methods for preclinical drug discovery [J]. *J Med Chem*, 2022, 65: 11913-11926.
- [3] Toby P, Takayuki K, Yuki G, et al. Selection-based discovery of druglike macrocyclic peptides [J]. *Annu Rev Biochem*, 2014, 83: 727-752.
- [4] Lalani N, Tivari S, Jain V, et al. Review on therapeutic potential of peptides: advancements in synthesis methods, linear and cyclic peptides, and strategies for overcoming challenges [J]. *Pept Sci*, 2024, 116: e24343.
- [5] El-Sayed K, Morishita M. Oral biodrug delivery using cell-penetrating peptide [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64: 531-539.
- [6] Reguera L, Rivera DG. Multicomponent reaction toolbox for peptide macrocyclization and stapling [J]. *Chem Rev*, 2019, 119: 9836-9860.
- [7] Craik DJ. Seamless proteins tie up their loose ends [J]. *Science*, 2006, 311: 1563-1564.
- [8] Nielsen DS, Shepherd NE, Xu W, et al. Orally absorbed cyclic peptides [J]. *Chem Rev*, 2017, 117: 8094-8128.
- [9] Liskamp M, Rijkers DT, Kruijtzter JA, et al. Peptides and proteins as a continuing exciting source of inspiration for peptidomimetics [J]. *Chembiochem*, 2011, 12: 1626-1653.
- [10] Dougherty PG, Sahni A, Pei D. Understanding cell penetration of cyclic peptides [J]. *Chem Rev*, 2019, 119: 10241-10287.
- [11] Qian Z, Dougherty PG, Pei D. Targeting intracellular protein-protein interactions with cell-permeable cyclic peptides [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, 38: 80-86.
- [12] De Veer SJ, Weidmann J, Craik DJ. Cyclotides as tools in chemical biology [J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 1557-1565.
- [13] Abdo AAA, Al-Dalali S, Hou Y, et al. Modification of marine bioactive peptides: strategy to improve the biological activity, stability, and taste properties [J]. *Food Bioproc Technol*, 2024, 17: 1412-1433.
- [14] Jiang X, Gao L, Li Z, et al. Development and challenges of cyclic peptides for immunomodulation [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2024, 25: 353-375.
- [15] Luther A, Moehle K, Chevalier E, et al. Protein epitope mimetic macrocycles as biopharmaceuticals [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, 38: 45-51.
- [16] Robinson JA. β -Hairpin peptidomimetics: design, structures and biological activities [J]. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 1278-1288.
- [17] Chow HY, Zhang Y, Matheson E, et al. Ligation technologies for the synthesis of cyclic peptides [J]. *Chem Rev*, 2019, 119: 9971-10001.
- [18] Brea RJ, Reiriz C, Granja JR. Towards functional bionanomaterials based on self-assembling cyclic peptide nanotubes [J]. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 1448-1456.
- [19] Donnelly DJ, Kim J, Tran T, et al. The discovery and evaluation of [^{18}F]BMS-986229, a novel macrocyclic peptide pet radioligand for the measurement of PD-L1 expression and *in-vivo* PD-L1 target engagement [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51: 978-990.
- [20] Staderini M, Megia-Fernandez A, Dhaliwal K, et al. Peptides for optical medical imaging and steps towards therapy [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26: 2816-2826.
- [21] Zorzi A, Deyle K, Heinis C. Cyclic peptide therapeutics: past, present and future [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, 38: 24-29.
- [22] Ji X, Nielsen AL, Christian H. Cyclic peptides for drug development [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 63: e202308251.
- [23] Gall YM, Konashev MB. The discovery of gramicidin S: the intellectual transformation of G. F. Gause from biologist to researcher of antibiotics and on its meaning for the fate of Russian genetics [J]. *Hist Philos Life Sci*, 2001, 23: 137-150.
- [24] Gause GF, Brazhnikova MG. Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds [J]. *Nature*, 1944, 154: 703.
- [25] You S, McIntyre G, Passioura T. The coming of age of cyclic peptide drugs: an update on discovery technologies [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2024, 19: 961-973.
- [26] Zhang QT, Liu ZD, Wang Z, et al. Recent advances in small peptides of marine origin in cancer therapy [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19: 115.
- [27] Daletos G, Kalscheuer R, Koliwer-Brandl H, et al. Callyaerins from the marine sponge *Callyspongia aerizusa*: cyclic peptides with antitubercular activity [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78: 1910-1925.
- [28] Jiang L, Huang P, Ren B, et al. Antibacterial polyene-polyol macrolides and cyclic peptides from the marine-derived streptomyces sp. MS110128 [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105: 4975-4986.
- [29] Bhat ZF, Kumar S, Bhat HF. Bioactive peptides of animal origin: a review [J]. *J Food Sci Technol*, 2015, 52: 5377-5392.
- [30] Daly NL, David WT. Plant derived cyclic peptides [J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49: 1279-1285.
- [31] Wang XH, Lin MY, Xu D, et al. Structural diversity and biological activities of fungal cyclic peptides, excluding cyclodipeptides

- [J]. *Molecules*, 2017, 22: 2069.
- [32] Kisil OV, Efimenko TA, Efremenkova OV. Looking back to amycolatopsis: history of the antibiotic discovery and future prospects [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10: 1254.
- [33] Taylor SD, Palmer M. The action mechanism of daptomycin [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24: 6253-6268.
- [34] Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance [J]. *Nature*, 2015, 517: 455-459.
- [35] Gu H, Han SM, Park KK. Therapeutic effects of apamin as a bee venom component for non-neoplastic disease [J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12: 195.
- [36] Unno K, Nakagawa H, Kodani S. Heterologous production of new protease inhibitory peptide marinostatin E [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85: 97-102.
- [37] Schreidah CM, Ratnayake K, Senarath K, et al. Microcystins: biogenesis, toxicity, analysis, and control [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33: 2225-2246.
- [38] Kwon OS, Kim CK, Byun WS, et al. Cyclopeptides from the sponge *Stylissa flabelliformis* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81: 1426-1434.
- [39] Wibowo JT, Bayu A, Aryati WD, et al. Secondary metabolites from marine-derived bacteria with antibiotic and antibiofilm activities against drug-resistant pathogens [J]. *Mar Drugs*, 2023, 21: 50.
- [40] Keitaro I, Arihiro I, Shimpei S, et al. Croissamide, a proline-rich cyclic peptide with an *N*-prenylated tryptophan from a marine cyanobacterium *Symploca* sp [J]. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59: 3806-3809.
- [41] Zhou T, Katsuragawa M, Xing T, et al. Cyclopeptides from the mushroom pathogen fungus *Cladobotryum varium* [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84: 327-338.
- [42] Yan JX, Wu QH, Maity M, et al. Rapid unambiguous structure elucidation of streptatamide A, a new cyclic peptide isolated from a marine-derived *Streptomyces* sp [J]. *Chemistry*, 2023, 29: e202301813.
- [43] Amelia TSM, Suaberon FAC, Vad J, et al. Recent advances of marine sponge-associated microorganisms as a source of commercially viable natural products [J]. *Mar Biotechnol (NY)*, 2022, 24: 492-512.
- [44] Prompanya C, Fernandes C, Cravo S, et al. A new cyclic hexapeptide and a new isocoumarin derivative from the marine sponge-associated fungus *Aspergillus similanensis* KUFA 0013 [J]. *Mar Drugs*, 2015, 13: 1432-1450.
- [45] Cao JW, Cao DY, Xiong B. Recent advances in phage display of cyclic peptide drugs [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 1253-1264.
- [46] Ong Siang Y, Gao L, Kalesh AK, et al. Recent advances in synthesis and identification of cyclic peptides for bioapplications [J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17: 2302-2318.
- [47] Kohli RM, Walsh CT, Burkart MD. Biomimetic synthesis and optimization of cyclic peptide antibiotics [J]. *Nature*, 2002, 418: 658-661.
- [48] Ho TNT, Pham SH, Nguyen LTT, et al. Insights into the synthesis strategies of plant-derived cyclotides [J]. *Amino Acids*, 2023, 55: 713-729.
- [49] Helmy NM, Parang K. Cyclic peptides with antifungal properties derived from bacteria, fungi, plants, and synthetic sources [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16: 892.
- [50] Cunha NB, Barbosa AE, De Almeida RG, et al. Cloning and characterization of novel cyclotides genes from south american plants [J]. *Biopolymers*, 2016, 106: 784-795.
- [51] Su SJ, Bu QW, Sheng CQ, et al. Advances in cyclic peptide synthesis strategies and their applications in new drug development [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2023, 58: 629-638.
- [52] Miao Y, Hu Y, Yi S, et al. Establishment of hairy root culture of *Rubia yunnanensis* diels: production of rubiaceae-type cyclopeptides and quinones [J]. *J Biotechnol*, 2021, 341: 21-29.
- [53] Evans BJ, King AT, Katsifis A, et al. Methods to enhance the metabolic stability of peptide-based pet radiopharmaceuticals [J]. *Molecules*, 2020, 25: 2314.
- [54] Craik DJ, Malik U. Cyclotide biosynthesis [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2013, 17: 546-554.
- [55] Luo J, Liu S, Lu H, et al. A comprehensive review of microorganism-derived cyclic peptides: bioactive functions and food safety applications [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2022, 21: 5272-5290.
- [56] Tsunematsu Y, Maeda N, Yokoyama M, et al. Enzymatic amide tailoring promotes retro-aldol amino acid conversion to form the antifungal agent aspirochlorine [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57: 14051-14054.
- [57] Stepek IA, Bode JW. Synthetic fermentation of bioactive molecules [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 46: 18-24.
- [58] Takatsuji R, Shinbara K, Katoh T, et al. Ribosomal synthesis of backbone-cyclic peptides compatible with *in vitro* display [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 2279-2287.
- [59] Kobayashi M, Fujita K, Matsuda K, et al. Streamlined chemoenzymatic synthesis of cyclic peptides by non-ribosomal peptide cyclases [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 3270-3275.
- [60] Chigumba DN, Mydy LS, De Waal F, et al. Discovery and biosynthesis of cyclic plant peptides *via* autocatalytic cyclases [J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18: 18-28.
- [61] Nuijens T, Toplak A, Schmidt M, et al. Natural occurring and engineered enzymes for peptide ligation and cyclization [J]. *Front Chem*, 2019, 7: 829.
- [62] Zuo C, Ding RC, Wu XW, et al. Thioester-assisted sortase-A-mediated ligation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61: e202201887.
- [63] Brewster RC, Labeaga IC, Soden CE, et al. Macrocyclases as synthetic tools for ligand synthesis: enzymatic synthesis of cyclic

- peptides containing metal-binding amino acids [J]. *R Soc Open Sci*, 2021, 8: 211098.
- [64] Er S, Laraib U, Arshad R, et al. Amino acids, peptides, and proteins: implications for nanotechnological applications in biosensing and drug/gene delivery [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11: 3002.
- [65] Ongey EL, Neubauer P. Lanthipeptides: chemical synthesis *versus in vivo* biosynthesis as tools for pharmaceutical production [J]. *Microb Cell Fact*, 2016, 15: 97.
- [66] Sharma A, Kumar A, De La Torre BG, et al. Liquid-phase peptide synthesis (LPPS): a third wave for the preparation of peptides [J]. *Chem Rev*, 2022, 122: 13516-13546.
- [67] Fischer E, Fourneau E. Ueber einige derivate des glykocolls [J]. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1901, 34: 2868-2877.
- [68] Al Musaimi O, Al Shaer D, De La Torre BG, et al. 2017 FDA peptide harvest [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11: 42.
- [69] Handoko, Satishkumar S, Panigrahi NR, et al. Rational design of an organocatalyst for peptide bond formation [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 15977-15985.
- [70] Brisson ER, Xiao Z, Franks GV, et al. Versatile synthesis of amino acid functional polymers without protection group chemistry [J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18: 272-280.
- [71] Sachdeva S. Peptides as 'drugs': the journey so far [J]. *Int J Pept Res Ther*, 2017, 23: 49-60.
- [72] Jin K. Developing cyclic peptide-based drug candidates: an overview [J]. *Future Med Chem*, 2020, 12: 1687-1690.
- [73] Li HX, Dong SW. Recent advances in the preparation of Fmoc-SPPS-based peptide thioester and its surrogates for NCL-type reactions [J]. *Sci China Chem*, 2017, 60: 201-213.
- [74] Merrifield RB. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide [J]. *J Am Chem Soc*, 1963, 85: 2149-2154.
- [75] Al Musaimi O, Al Shaer D, Albericio F, et al. 2022 FDA TIDES (peptides and oligonucleotides) harvest [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16: 336.
- [76] Martin V, Egelund PHG, Johansson H, et al. Greening the synthesis of peptide therapeutics: an industrial perspective [J]. *RSC Adv*, 2020, 10: 42457-42492.
- [77] Wu-Wu JWF, Guadamuz-Mayorga C, Oviedo-Cerdas D, et al. Antibiotic resistance and food safety: perspectives on new technologies and molecules for microbial control in the food industry [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12: 550.
- [78] Al Musaimi O, Basso A, De La Torre BG, et al. Calculating resin functionalization in solid-phase peptide synthesis using a standardized method based on fmoc determination [J]. *ACS Comb Sci*, 2019, 21: 717-721.
- [79] Merrifield B. Solid phase synthesis [J]. *Science*, 1986, 232: 341-347.
- [80] Pawlas J, Rasmussen JH. Regreen SPPS: enabling circular chemistry in environmentally sensible solid-phase peptide synthesis [J]. *Green Chem*, 2019, 21: 5990-5998.
- [81] Guzmán F, Aróstica M, Román T, et al. Peptides, solid-phase synthesis and characterization: tailor-made methodologies [J]. *Electron J Biotechnol*, 2023, 64: 27-33.
- [82] Bechtler C, Lamers C. Macrocyclization strategies for cyclic peptides and peptidomimetics [J]. *RSC Med Chem*, 2021, 12: 1325-1351.
- [83] Yen NTH, Tien NTN, Anh NTV, et al. Cyclosporine a-induced systemic metabolic perturbations in rats: a comprehensive metabolome analysis [J]. *Toxicol Lett*, 2024, 395: 50-59.
- [84] Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50: 9663-9676.
- [85] Demos-Davies K, Lawrence J, Seelig D. Cancer related cognitive impairment: a downside of cancer treatment [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1387251.
- [86] Saharan R, Kumar S, Khokra LS, et al. A comprehensive review on therapeutic potentials of natural cyclic peptides [J]. *Curr Nutr Food Sci*, 2022, 18: 441-449.
- [87] Ramadhani D, Maharani R, Gazzali AM, et al. Cyclic peptides for the treatment of cancers: a review [J]. *Molecules*, 2022, 27: 4428.
- [88] Yang Y, Mao H, Chen L, et al. Targeting signal pathways triggered by cyclic peptides in cancer: current trends and future challenges [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 701: 108776.
- [89] Li CM, Haratipour P, Lingeman RG, et al. Novel peptide therapeutic approaches for cancer treatment [J]. *Cells*, 2021, 10: 2908.
- [90] Mehta L, Dhankhar R, Gulati P, et al. Natural and grafted cyclotides in cancer therapy: an insight [J]. *J Pept Sci*, 2020, 26: e3246.
- [91] Chen J, Zhang B, Xia F, et al. Transmembrane delivery of anti-cancer drugs through self-assembly of cyclic peptide nanotubes [J]. *Nanoscale*, 2016, 8: 7127-7136.
- [92] Zhang JN, Xia YX, Zhang HJ. Natural cyclopeptides as anti-cancer agents in the last 20 years [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 3973.
- [93] Liu BS, Liu K, Wang J, et al. The current scenario of nature-derived cyclopeptides with anticancer potential (a review) [J]. *Russ J Gen Chem*, 2024, 94: 675-689.
- [94] Conde I, Ribeiro AS, Paredes J. Breast cancer stem cell membrane biomarkers: therapy targeting and clinical implications [J]. *Cells*, 2022, 11: 934.
- [95] Lei Y, Yang XX, Guo W, et al. Antineoplastic activity of linear leucine homodipeptides and their potential mechanisms of action [J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29: 503-512.
- [96] Mishra A, Gauri SS, Mukhopadhyay SK, et al. Identification and structural characterization of a new pro-apoptotic cyclic octapeptide cyclosaplin from somatic seedlings of *Santalum album* L. [J]. *Peptides*, 2014, 54: 148-158.
- [97] Pernas S, Martin M, Kaufman PA, et al. Balixafortide plus

- eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: a phase 1, single-arm, dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19: 812-824.
- [98] Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398: 535-554.
- [99] Xu X, Jiang N, Liu S, et al. Moroidin, a cyclopeptide from the seeds of *Celosia cristata* that induces apoptosis in A549 human lung cancer cells [J]. *J Nat Prod*, 2022, 85: 1918-1927.
- [100] Kojima K, Konishi H, Momosaki K, et al. Synthesis and biological evaluation of echinomycin analogues as potential colon cancer agent [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 7628.
- [101] Golubnitschaja O, Sridhar KC. Liver metastatic disease: new concepts and biomarker panels to improve individual outcomes [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33: 743-755.
- [102] Gholibeikian M, Bamoniri A, HoushdarTehrani MH, et al. Structure-activity relationship studies of longicalcynin a analogues, as anticancer cyclopeptides [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 315: 108902.
- [103] Chen JT, Ma R, Sun SC, et al. Synthesis and biological evaluation of cyclopeptide GG-8-6 and its analogues as anti-hepatocellular carcinoma agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26: 609-622.
- [104] Plentz RR, Chen X, Barat S, et al. Treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) by argyrin F (AF) + gemcitabine (G) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 310.
- [105] Crees ZD, Rettig MP, Jayasinghe RG, et al. Motixafortide and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma: a randomized phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29: 869-879.
- [106] Hoy SM. Motixafortide: first approval [J]. *Drugs*, 2023, 83: 1635-1643.
- [107] Kommalapati A, Tella SH, Borad M, et al. FGFR inhibitors in oncology: insight on the management of toxicities in clinical practice [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 2968.
- [108] Zhang YB, Ouyang M, Wang HL, et al. A cyclic peptide retards the proliferation of DU145 prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo* through inhibition of FGFR2 [J]. *MedComm*, 2020, 1: 362-375.
- [109] Rupachandra S, Porkodi S, Davina MJ, et al. Evaluation of anti-inflammatory efficacy of RA-V: a natural cyclopeptide [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2020, 190: 732-744.
- [110] Li JL, Chen J, Huang P, et al. The anti-inflammatory mechanism of flaxseed linusorbs on lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages by modulating TLR4/NF- κ B/MAPK pathway [J]. *Foods*, 2023, 12: 2398.
- [111] Sun L, Wilke Saliba S, Apweiler M, et al. Anti-neuroinflammatory effects of a macrocyclic peptide-peptoid hybrid in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 4462.
- [112] Chia LY, Kumar PV, Maki MAA, et al. A review: the antiviral activity of cyclic peptides [J]. *Int J Pept Res Ther*, 2022, 29: 7.
- [113] Saito M, Itoh Y, Yasui F, et al. Macrocyclic peptides exhibit antiviral effects against influenza virus HA and prevent pneumonia in animal models [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 2654.
- [114] Pei YP, Chen ZH, Zhao RH, et al. A cyclic peptide based on pheasant cathelicidin inhibits influenza a H1N1 virus infection [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13: 606.
- [115] Harrison K, Carlos PW, Ullrich S, et al. Exploiting hydrophobic amino acid scanning to develop cyclic peptide inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease with antiviral activity [J]. *Chemistry*, 2024, 30: e202401606.
- [116] Kusumoto Y, Hayashi K, Sato S, et al. Highly potent and oral macrocyclic peptides as a HIV-1 protease inhibitor: mRNA display-derived hit-to-lead optimization [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2022, 13: 1634-1641.
- [117] Song X, Lu LY, Passioura T, et al. Macrocyclic peptide inhibitors for the protein - protein interaction of Zaire Ebola virus protein 24 and karyopherin alpha 5 [J]. *Org Biomol Chem*, 2017, 15: 5155-5160.
- [118] Lai S, Zhang Q, Jin L. Natural andman-made cyclic peptide-based antibiotics [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12: 42.
- [119] Stephanie F, Saragih M, Tambunan USF, et al. Structural design and synthesis of novel cyclic peptide inhibitors targeting mycobacterium tuberculosis transcription [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12: 1333.
- [120] Zhan WH, Hsu HC, Morgan T, et al. Selective phenylimidazole-based inhibitors of the *Mycobacterium tuberculosis* proteasome [J]. *J Med Chem*, 2019, 62: 9246-9253.
- [121] Zhang H, Hsu HC, Kahne SC, et al. Macrocyclic peptides that selectively inhibit the *Mycobacterium tuberculosis* proteasome [J]. *J Med Chem*, 2021, 64: 6262-6272.
- [122] Zhou B, Shetye G, Wolf NM, et al. New rufomycins from *Streptomyces atratus* MJM3502 expand anti-*Mycobacterium tuberculosis* structure-activity relationships [J]. *Org Lett*, 2022, 24: 7265-7270.
- [123] Heather LV, Loo DAV. A clinical review of echinocandins in pediatric patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44: 166-177.
- [124] Kuti EL, Kuti JL. Pharmacokinetics, antifungal activity and clinical efficacy of anidulafungin in the treatment of fungal infections [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6: 1287-1300.
- [125] Miesel L, Cushion Melanie T, Ashbaugh A, et al. Efficacy of rezafungin in prophylactic mouse models of invasive candidiasis, aspergillosis, and pneumocystis pneumonia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65: e01992-20.
- [126] Routhu SR, Ragi NC, Yedla P, et al. Identification, characterization and evaluation of novel antifungal cyclic peptides from *Neobacillus drentensis* [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 115: 105180.
- [127] Sekar J, Parasuraman G, Dharumadurai D, et al. Inhibition of candida albicans virulence factor by cyclic dipeptides derived

- from *Aeromonas veronii* V03 [J]. bioRxiv, 2024, 1026: 619162.
- [128] Lohan S, Konshina AK, Tiwari RK, et al. Broad-spectrum activity of membranolytic cationic macrocyclic peptides against multi-drug resistant bacteria and fungi [J]. Eur J Pharm Sci, 2024, 197: 106776.
- [129] Karim MRU, In Y, Zhou T, et al. Nyuzenamides A and B: bicyclic peptides with antifungal and cytotoxic activity from a marine-derived *Streptomyces* sp [J]. Org Lett, 2021, 23: 2109-2113.
- [130] Heo YA. Voclosporin: first approval [J]. Drugs, 2021, 81: 605-610.
- [131] McArn AC, Nixon AR, Jarrell KL. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis [J]. Ann Pharmacother, 2022, 56: 1267-1274.
- [132] Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, et al. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly [J]. Pituitary, 2017, 20: 100-108.
- [133] Samson SL, Nachtigall LB, Flaseriu M, et al. Maintenance of acromegaly control in patients switching from injectable somatostatin receptor ligands to oral octreotide [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105: e3785-e3797.
- [134] Neggers S, Badiu C, Biagetti B, et al. Pharmacological and safety profile of a prolonged-release lanreotide formulation in acromegaly [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14: 1551-1560.
- [135] Bhat ZS, Salvation R. Current role of pasireotide in the treatment of acromegaly [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2024, 38: 101875.
- [136] Tomomi M, Nikita DL, Christopher JH, et al. Selection-based discovery of macrocyclic peptides for the next generation therapeutics [J]. Curr Opin Chem Biol, 2015, 26: 34-41.
- [137] David JP, Jeffrey E, Robert J, et al. Bremelanotide for hypoactive sexual desire disorder: analyses from a phase 2B dose-ranging study [J]. Obstet Gynecol, 2014, 123 (Suppl 1): 31S.
- [138] Aggarwal R, Vaduganathan M, Chiu N, et al. Potential implications of the FDA approval of semaglutide for overweight and obese adults in the united states [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2021, 68: 97-98.
- [139] Costa L, Sousa E, Fernandes C. Cyclic peptides in pipeline: what future for these great molecules? [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16: 996.
- [140] Lee J, Oh ET, Han Y, et al. Mesoporous silica nanocarriers with cyclic peptide gatekeeper: specific targeting of aminopeptidase N and triggered drug release by stimuli-responsive conformational transformation [J]. Chemistry, 2017, 23: 16966-16971.
- [141] Panigrahi B, Singh RK, Mishra S, et al. Cyclic peptide-based nanostructures as efficient siRNA carriers [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2018, 46: 763-773.
- [142] Arora JS, Kaur N, Iv OP. Chemoselective *N*-acylation via condensations of *N*-(benzoyloxy)amines and α -ketophosphonic acids under aqueous conditions [J]. J Org Chem, 2008, 73: 6182-6186.
- [143] Hill SK, England RM, Perrier S. Modular design of cyclic peptide-polymer conjugate nanotubes for delivery and tunable release of anti-cancer drug compounds [J]. J Control Release, 2024, 367: 687-696.