DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0456 **文章编号** 1671-8852(2025)04-0456-07

KLA多肽对人卵巢癌顺铂耐药细胞的疗效及作用机制

罗 燕[1] 盛恬馨[1] 谷传奇[1] 韩丽婷[1] 王鑫宇[1] 李 新[1] 杜 勤[2]
武汉大学人民医院 [1]妇科，[2]对外联络部 湖北 武汉 430060

摘要 目的：探究一种阳离子两亲性多肽KLA对卵巢癌细胞系的治疗作用及其相关机制，以期为后续抗癌药物的研发提供新的思路。方法：合成KLA后，在不同浓度下分别与正常细胞、肿瘤细胞和肿瘤耐药细胞共培养，并与相同质量浓度顺铂处理下的细胞进行细胞活力比较；用流式细胞仪分别测得KLA处理下耐药细胞的凋亡水平、活性氧水平及细胞周期；对线粒体进行JC-1染色，探究KLA对线粒体膜电位的影响。结果：KLA处理红细胞溶血率趋近于0；KLA对SKOV3、SKOV3/DDP、MRC-5细胞的半数抑制浓度(IC_{50})分别为21.99，15.33，166.2 μg·mL^{-1}，顺铂对SKOV3、SKOV3/DDP、MRC-5细胞的IC_{50}分别为15.24，43.85，85.62 μg·mL^{-1}；KLA处理后SKOV3细胞凋亡水平由7.7%提高到了27.3%，SKOV3/DDP细胞由4.2%提高到了51.1%，A2780细胞的凋亡水平由5.0%提高到14.7%，A2780/DDP细胞凋亡水平由6.0%提高到46.8%；KLA对SKOV3、SKOV3/DDP细胞周期无显著影响；在JC-1染色中，KLA降低了SKOV3和SKOV3/DDP细胞内线粒体膜电位；KLA提高了SKOV3和SKOV3/DDP细胞内ROS的水平。结论：KLA多肽能够通过损伤线粒体膜电位、增加细胞内活性氧水平等方式，引发胞内氧化应激，促进细胞凋亡，且对肿瘤耐药细胞具有更强作用。

关键词 抗肿瘤；多肽；肿瘤耐药；线粒体；活性氧
中图分类号 R711
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Efficacy of KLA peptide on cisplatin-resistant human ovarian cancer cells and its mechanism

LUO Yan[1], SHENG Tianxin[1], GU Chuanqi[1], HAN Liting[1], WANG Xinyu[1], LI Xin[1], DU Qin[2]
[1]Dept. of Gynecology, [2]Dept. of External Liaison, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the therapeutic effects and mechanisms of a cationic amphiphilic peptide KLA on ovarian cancer cell lines and to provide new insights for the development of anticancer drugs. **Methods:** KLA was synthesized and co-cultured with normal cells, tumor cells, and drug-resistant tumor cells at various concentrations. Cell viability was compared with cells treated with cisplatin at the same concentration. Flow cytometry was used to measure the apoptosis levels, reactive oxygen species (ROS) levels, and cell cycle of drug-resistant cells treated with KLA. JC-1 staining was used to examine the effects of KLA on mitochondrial membrane potential. **Results:** The hemolysis rate of erythrocytes treated with KLA was nearly 0. The half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) values

课题来源：国家自然科学基金资助项目(编号：62172302)；武汉大学大学生科学研究基金(编号：W202410486200)
作者简介：罗燕，女，1999—，医学硕士生，主要从事妇科肿瘤的研究，E-mail:18098911637@163.com；盛恬馨，女，2002—，主要从事妇科肿瘤的研究，E-mail:2460825142@qq.com；罗燕、盛恬馨为本文共同第一作者
通信作者：李新，女，1975—，副教授，主任医师，博士生导师，主要从事妇科疾病的诊治与科研工作，妇科肿瘤的早期诊断及精准靶向、微创治疗，E-mail:xin.li@whu.edu.cn；杜勤，女，1976—，主管护师，主要从事医院管理研究，E-mail:2430398435@qq.com

of KLA for SKOV3, SKOV3/DDP, and MRC-5 cells were 21.99, 15.33, and 166.2 μg·mL^{-1}, respectively, whereas the IC_{50} values of cisplatin for SKOV3, SKOV3/DDP, and MRC-5 cells were 15.24, 43.85, and 85.62 μg·mL^{-1}, respectively. KLA treatment increased the apoptosis level in SKOV3 cells from 7.7% to 27.3%, in SKOV3/DDP cells from 4.2% to 51.1%, in A2780 cells from 5.0% to 14.7%, and in A2780/DDP cells from 6.0% to 46.8%. KLA had no significant effect on the cell cycle of SKOV3 and SKOV3/DDP cells. JC-1 staining showed that KLA reduced the mitochondrial membrane potential in SKOV3 and SKOV3/DDP cells. KLA increased ROS levels in SKOV3 and SKOV3/DDP cells. **Conclusion:** KLA peptide can induce oxidative stress, promote apoptosis by damaging mitochondrial membrane potential, and increase intracellular ROS levels, with a stronger effect on drug-resistant tumor cells.

Key Words　Anti-Tumor; Peptides; Tumor Resistance; Mitochondria; Reactive Oxygen Species

卵巢癌是最常见的女性生殖器官恶性肿瘤之一,在所有妇科恶性肿瘤中死亡率最高[1]。卵巢癌起病隐匿,约 75% 的卵巢癌患者确诊时已属晚期[2]。此外,卵巢癌易复发,即使手术后完全切除可见病灶的患者仍有 50%～70% 复发,且易对铂类、紫杉醇等化疗药物产生抗药性,最终导致多数患者因肿瘤耐药而死亡[3]。因此,化疗耐药已成为提高卵巢癌治愈率的关键制约因素。

近年来,多肽因其结构设计自由、低免疫原性及良好的生物相容性等众多优势,在生物医学研究中获得了许多关注,尤其是药物治疗方面有着广阔的应用前景[4]。多肽中有一类具有抗癌活性的小分子量多肽,在肿瘤检测与治疗中,发挥的作用不容小觑[5]。具体来说,抗癌肽的抗癌作用可以通过多种机制实现:多肽结合其预期靶点的直接杀伤作用、多肽与化疗药物或放射性核素结合用于靶向癌细胞。多肽可以通过多种机制诱导细胞死亡,包括膜破坏和随后的坏死、凋亡、抑制肿瘤血管生成、免疫调节、破坏细胞信号通路、调节细胞周期、影响 DNA 修复通路或细胞死亡通路等[6-7]。

以$(KLAKLAK)_2$序列为特征的 KLA 阳离子多肽是由 McLaughlin 和他的同事们[8]从蜂毒素中提取其具有抗菌活性的主要成分蜂毒素多肽开发的。由于序列中的赖氨酸单元,KLA 多肽携带正电荷;加之膜磷脂的烷基链能够与 KLA 多肽的亮氨酸和丙氨酸单元发生疏水相互作用,使多肽与质膜结合形成α螺旋构象,导致质膜穿孔,同时也具备了抗癌活性[9-10]。本研究依据抗癌肽中的 KLA 设计了具有 Ac-D(KLAKKLAKKLAK)-NH_2序列的 KLA 肽变体,探究其对卵巢癌耐药细胞的治疗效果及抗肿瘤的作用机制,以期为临床利用 KLA 多肽治疗复发耐药卵巢癌提供新思路。

1　材料与方法

1.1　KLA 的制备与合成　在 KLA 抗菌肽的基础上,将 *L* 型氨基酸替换为 *D* 型氨基酸,并在 N 端乙酰化修饰,C 端酰胺化修饰保护,序列为 Ac-D(KLAK-KLAKKLAK)-NH_2,多肽均由上海生工合成。

1.2　溶血实验　取健康家兔血液,除去纤维蛋白原,形成脱纤血液。加入 0.9% 氯化钠溶液约 10 倍量,摇匀,离心,除去上清液,并洗涤 3 次,至上清液不显红色为止。将所得红细胞用 0.9% 氯化钠溶液制成 4% 的混悬液。以预实验中各细胞系的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})为基准,设置 KLA 不同浓度梯度为实验组,1 个 PBS 对照组,1 个去离子水阳性对照组。每孔加入红细胞混悬液 100 μL,放至恒温箱中孵育 2 h,观察溶血现象。离心后,取不同浓度实验组和对照组的上层清液于 96 孔板中,每孔 100 μL,通过测定上清层光密度(OD_{572})来评估溶血情况。溶血量计算为溶血总量的百分比。

1.3　细胞培养　卵巢癌细胞系 A2780、SKOV3 均来自中国典型培养物保藏中心(China Center for Type Culture Collection, CCTCC)。使用含体积分数 10% 胎牛血清与 1% 双抗的 DMEM-1640 培养基培养 A2780 细胞。通过向上述培养基中添加浓度为 2 mg·mL^{-1}的顺铂溶液,对 A2780 处理 12 周,构建 A2780/DDP 细胞。使用含体积分数 10% 胎牛血清与 1% 双抗的 McCoy′s 5a 培养基培养 SKOV3 细胞,SKOV3/DDP 细胞筛选方法同 A2780/DDP 细胞。将细胞置于 37 ℃、5% CO_2恒温培养箱中培养。

1.4　SKOV3、SKOV3/DDP、MRC-5 对 KLA 药物敏感性的检测　将处于生长对数期的细胞接种于 96 孔板,培养 24 h。设计不同 KLA 浓度作为实验

组,并设置PBS对照组和空白组,药物处理后继续孵育24 h。加入CCK-8试剂(Beyotime,货号:C0038),2 h后用酶标仪检测OD值,计算细胞增殖抑制率,分析各组细胞药物IC_{50}。

1.5 细胞凋亡检测 使用Annexin Ⅴ-FITC试剂盒(Multi Science,货号:AP101)检测细胞凋亡水平。将细胞接种于6孔板后,培养24 h。加入2 mL质量浓度为20 μg·mL^{-1}的KLA溶液,孵育8 h。去除培养基,消化并洗涤后得到细胞悬液。用双蒸水稀释5×Binding Buffer为1×工作液,取500 μL 1×Binding Buffer重悬细胞。每管加入5 μL Annexin Ⅴ-FITC和5 μL PI染色液,轻柔涡旋混匀。室温避光孵育5 min。流式细胞仪检测细胞凋亡水平。

1.6 细胞周期检测 使用细胞周期检测试剂盒(Solarbio,货号:CA1510)检测细胞周期情况。将细胞接种于6孔板,培养24 h。待细胞贴壁后,将正常培养基替换为无血清1640培养基,同步20 h,使得所有细胞都进入相同的细胞周期时期;将培养基替换为正常含血清培养基,继续培养24 h。将2 mL 20 μg·mL^{-1}的顺铂及KLA分别加入6孔板,与细胞共培养8 h。消化并洗涤细胞,收集细胞至5 mL离心管中,离心。去除上清液,PBS清洗细胞1次,再次离心;去除PBS,用预冷的75%乙醇溶液重悬细胞沉淀,4 ℃固定过夜;4 ℃离心去除乙醇,PBS清洗3次,离心。去除上清液,每管加入100 μL RNaseA溶液,37 ℃水浴30 min。每管加入400 μL PI溶液,4 ℃避光孵育30 min。使用流式细胞仪检测细胞周期情况。

1.7 线粒体JC-1染色 使用线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1,Beyotime,货号:C2006)检测线粒体膜电位变化。将细胞接种于6孔板,培养24 h。将2 mL 5 μg·mL^{-1} KLA加入6孔板中,与细胞共培养8 h。去除培养基,用PBS清洗1次。每孔加入1 mL 10 μg·mL^{-1} JC-1染色30 min。PBS洗涤3次。用倒置荧光显微镜观察细胞。

1.8 活性氧检测 将细胞接种于6孔板,培养24 h。将2 mL 5 μg·mL^{-1} KLA加入6孔板中,与细胞共培养8 h。去除培养基,用PBS清洗1次。每孔加入1 mL 10 μmol·L^{-1} DCFH-DA孵育20 min。用无血清培养基洗涤细胞3次。使用倒置荧光显微镜进行观察。弃去培养基,胰酶消化细胞。离心弃去上清,PBS洗涤2次。用1 mL无血清培养基重悬细胞,使用流式细胞仪检测细胞内活性氧水平。

1.9 统计学分析 应用Graphpad 9.0软件进行数据分析并绘制柱状图。计量数据采用均数±标准差表示,多组样本间均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用LSD-t检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KLA的免疫原性 合成KLA结构如图1所示。检验KLA的体外溶血活性:所有实验组均无肉眼可见的溶血现象;各实验组溶血率均趋近于0。

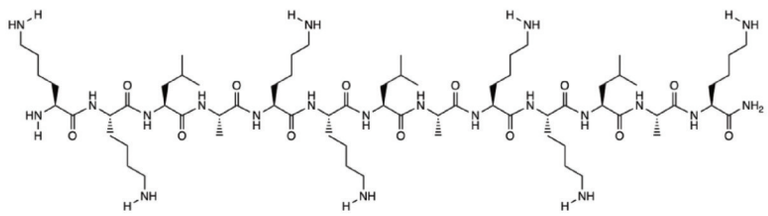


图1 KLA阳离子多肽[Ac-D(KLAKKLAKKLAK)-NH_2]的结构式

2.2 KLA有效降低肿瘤细胞活力 选取传统化疗药物顺铂作为对照,在细胞水平上评估KLA的抗肿瘤作用。根据细胞活力,利用GraphPad Prism软件分析IC_{50},如图2A、B所示,KLA对SKOV3细胞的IC_{50}约为21.99 μg·mL^{-1},顺铂对SKOV3细胞的IC_{50}为15.24 μg·mL^{-1};KLA对SKOV3/DDP细胞的IC_{50}为15.33 μg·mL^{-1},顺铂对SKOV3/DDP细胞的IC_{50}约为43.85 μg·mL^{-1}。

使用人胚肺成纤维细胞MRC-5作为正常细胞对照,结果如图2C所示。分析可得,KLA对MRC-5细胞的IC_{50}为166.2 μg·mL^{-1},而顺铂对MRC-5细胞的IC_{50}约为85.62 μg·mL^{-1}。

2.3 KLA促进肿瘤耐药细胞凋亡 两亲性KLA多肽序列可以通过在细胞膜上形成具有α螺旋构象的孔而表现出穿透肽的活性,并以依赖或不依赖于caspase的方式诱导细胞死亡,因此进一步探究KLA能否促进肿瘤细胞凋亡。

对用5 μg·mL^{-1}浓度的KLA处理后的SKOV3和SKOV3/DDP细胞分别进行凋亡检测,结果如图3所示。无论是SKOV3细胞还是SKOV3/DDP细胞,经

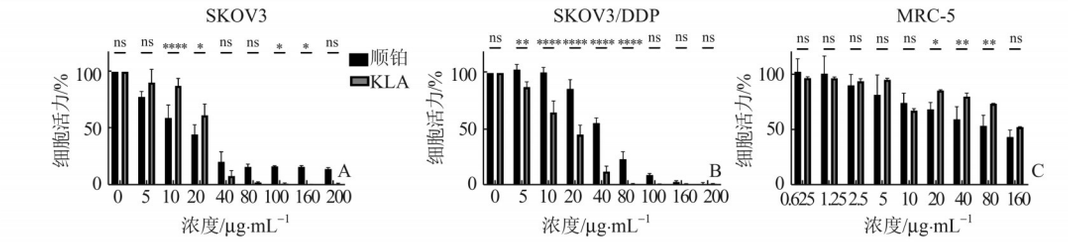


图 2　KLA 对细胞活力的影响

A～C. 分别显示使用不同浓度的顺铂/KLA 处理 SKOV3、SKOV3/DDP、MRC-5 细胞 24 h 后的细胞活力；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{****}P<0.0001$，ns：无统计学意义

过KLA处理后都显著提高了凋亡水平($P<0.05$)。其中SKOV3细胞凋亡水平由7.7%提高到了27.3%，SKOV3/DDP细胞则由4.2%提高到了51.1%。

加用人卵巢癌细胞A2780细胞系及其顺铂耐药株即A2780/DDP细胞，用0.625 μg·mL^{-1}浓度的KLA处理细胞，结果如图3C、3D所示：A2780细胞的凋亡水平由5.0%提高到14.7%，A2780/DDP细胞凋亡水平由6.0%提高到46.8%。

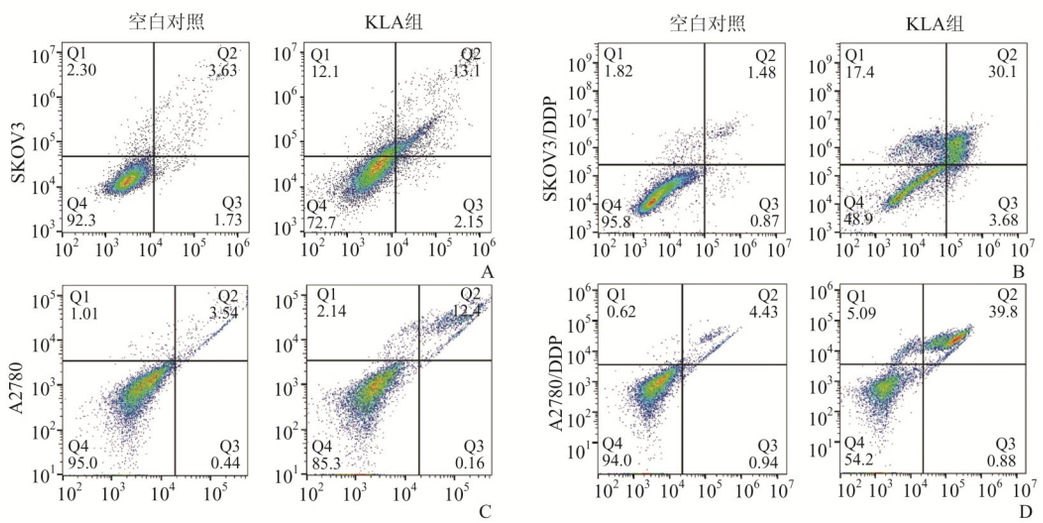


图 3　KLA 对细胞凋亡的影响

A～D. 分别显示经 KLA 处理后 SKOV3、SKOV3/DDP、A2780、A2780/DDP 细胞的凋亡情况。SKOV3、SKOV3/DDP 细胞使用 5 μg·mL^{-1} KLA 处理，A2780、A2780/DDP 细胞使用 0.625 μg·mL^{-1} KLA 处理

2.4　KLA 杀伤肿瘤细胞的机制　检测KLA和顺铂对细胞周期的影响，用20 μg·mL^{-1} KLA和顺铂处理SKOV3和SKOV3/DDP细胞24 h，与PBS阴性对照组的结果对比。如图4A所示，其中仅顺铂组SKOV3细胞S期细胞占比为46.6%，G_2期细胞仅为8.88%，分别高于对照组S期细胞占比(36.6%)和低于对照组G_2期细胞占比(26.4%)；其余实验组与对照组相比无显著差异。

KLA可能通过诱导线粒体膜的去极化引起细胞凋亡[11]。用JC-1荧光探针对SKOV3和SKOV3/DDP细胞线粒体进行检测。如图4B所示，对照组显示出弱的绿色荧光和极强的红色荧光。经5 μg·mL^{-1} KLA处理后的SKOV3和SKOV3/DDP细胞荧光特征相似，均为绿色荧光强度强于红色荧光；从敏感株和耐药株的结果对比来看，经KLA处理后，SKOV3组的红色荧光强于SKOV3/DDP组。

同时，为了评估氧化应激在KLA介导的细胞死亡中的作用，我们深入探究了活性氧水平在此过程中的变化。如图4C所示，SKOV3细胞及SKOV3/DDP细胞经过5 μg·mL^{-1} KLA处理后，绿色荧光均有增强。采用流式细胞仪检测KLA处理组与PBS对照组细胞内ROS含量，如图4D所示，KLA的确提高了SKOV3和SKOV3/DDP细胞内ROS的水平，但在SKOV3/DDP细胞组中更为显著($P<0.05$)。

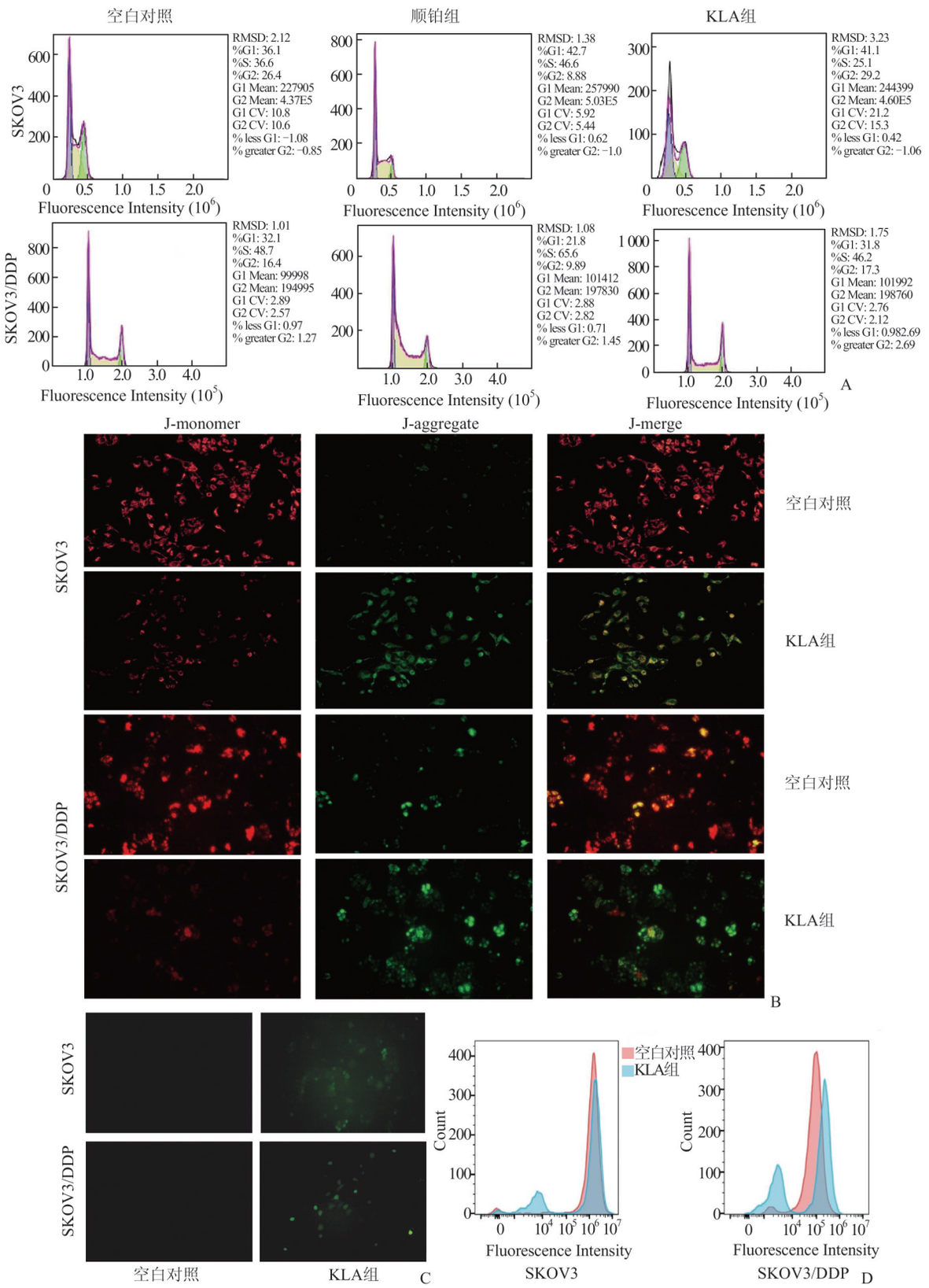


图 4 KLA 杀伤肿瘤细胞机制的探究

A. 经 KLA 及顺铂处理后细胞周期变化；B. 经 KLA 处理后细胞 JC-1 染色情况；C. 经 KLA 处理后细胞活性氧染色情况；D. 经 KLA 处理后细胞活性氧含量的变化，红色区域为 PBS 阴性(空白)对照组，蓝色区域为 KLA 处理组

3　讨论

KLA 阳离子多肽自从被发现以来，由于其结构简单、设计多样化、体内可降解等众多优势，在生物医学领域有着广阔的发展前景，被广泛应用于肿瘤检测与成像、药物递送及调节免疫等方向。本篇研究侧重讨论研究了 KLA 多肽在对抗肿瘤耐药性方面的优势。KLA 由重复的氨基酸序列单元 KLAKLAK 组成，通过靶向线粒体膜，它能够选择性地诱导癌细胞凋亡，这使其成为有潜力的肿瘤耐药治疗候选分子。

KLA 的体外溶血活性实验证明其在所测试的浓度范围内对家兔红细胞无明显溶血活性。这一结果对于后续的抗癌药物研发具有重要意义，因为低溶血活性意味着 KLA 在体内应用时对正常细胞的损伤较小，具有较高的安全性和生物兼容性。

在 KLA 对细胞活力的影响实验中，总的来说，经 KLA 和顺铂处理后，SKOV3、SKOV3/DDP 的细胞活力均受到有效抑制，并且呈剂量依赖性下降。其中，在低浓度药物处理下，KLA 对 SKOV3 细胞的杀伤作用不及顺铂。然而随着浓度升高到 40 μg•mL^{-1}及以上，不同于顺铂组在细胞活力达到约 30% 时便不再下降，KLA 处理组的 SKOV3 细胞活力急剧下降，在浓度为 80 μg•mL^{-1}时细胞几乎全部死亡。对于 SKOV3/DDP 细胞而言，KLA 在较低浓度下的杀伤作用明显强于顺铂。低浓度的顺铂对 SKOV3/DDP 细胞几乎没有杀伤作用，KLA 在 80 μg•mL^{-1}下能将其完全杀灭，而顺铂需要达到 160 μg•mL^{-1}才能完全杀灭 SKOV3/DDP 细胞。由此我们认为，在治疗早期未产生耐药性的卵巢癌时，低浓度下使用常规化疗药物可能取得更好的抗肿瘤效果。然而，在处理肿瘤耐药细胞时，KLA 凭借其卓越的疗效、低 IC_{50} 的优势，以及与其他抗肿瘤药物结合开发新型纳米递送平台的潜力，显示出明显的优越性。奇怪的是，在相同较低浓度的 KLA 与顺铂处理后，KLA 显示出对 SKOV3/DDP 细胞更强的杀伤性，对 SKOV3 细胞的杀伤性则弱于顺铂。此外，从 KLA 和顺铂对 MRC-5 细胞活力的影响可以得出，KLA 对正常细胞的杀伤作用弱于顺铂。这对临床应用而言是一个可接受的生物毒性水平。

进一步探究 KLA 对肿瘤细胞凋亡的影响，可知 KLA 不仅能够显著提高细胞的凋亡水平，而且从顺铂敏感株和耐药株实验结果的差异来看，KLA 对提高顺铂耐药肿瘤细胞凋亡水平的作用是强于对顺铂敏感细胞的，这与我们之前的研究结果一致，KLA 对于肿瘤耐药细胞的作用效果更为显著。

KLA 对肿瘤细胞系耐药株的作用强于传统化疗药物，这可能与细胞内部产生耐药性相关，而这种耐药机制不影响 KLA 发挥作用。顺铂作为化疗药主要与细胞内的 DNA 相互作用发生反应，导致 DNA 链出现断裂、交联等损伤，干扰肿瘤细胞的 DNA 合成和修复过程，最终在特定的周期阶段停滞，从而阻止其增殖[12]。而我们的实验结果也印证了顺铂主要将细胞阻滞在 S 期，即 DNA 合成期，但 KLA 并不通过影响细胞周期来实现杀灭肿瘤细胞的目的，这也提示肿瘤细胞产生顺铂耐药性不影响 KLA 发挥作用。我们可以根据细胞周期的结果推测，KLA 作用的主要靶点不在细胞核内的 DNA。

先前的研究[13]表明，KLA 多肽是一种凋亡诱导肽，能够通过诱导线粒体膜的去极化引起细胞凋亡。线粒体跨膜电位可以有效指示线粒体功能是否正常[14]。通常认为，线粒体膜电位的下降与线粒体功能障碍有关。我们从细胞质中 J-单体绿色荧光（受损线粒体）的增加和 J-聚集体红色荧光（正常线粒体）的同时减少来评估线粒体跨膜电位的丧失，这表明线粒体功能发生障碍。实验证实，诱导线粒体膜去极化、干扰线粒体正常功能是 KLA 促进肿瘤细胞凋亡的机制之一。活性氧（ROS）是诱导细胞发生氧化应激的重要因素[15]。经 KLA 处理后胞内活性氧水平的提高，提示 KLA 还可能通过诱导细胞的氧化应激，促进细胞凋亡，实现对肿瘤细胞的杀伤效果。

针对 KLA 对肿瘤顺铂耐药株作用强于顺铂敏感株的现象，我们提出了几个可能的解释：首先，肿瘤细胞产生耐药性后，细胞膜的通透性和膜电位发生变化，可能使 KLA 更容易进入细胞发挥作用；其次，KLA 作为多肽进入细胞后，可能被胞内的酶降解，而肿瘤细胞在产生耐药性的过程中，外排化疗药物的相关蛋白表达增加，可能同时导致 KLA 的水解酶表达下降，从而减少 KLA 的失活；最后，敏感株和耐药株的线粒体数目和稳定性可能具有差别，这也可能导致 KLA 作用效果的不同。

尽管 KLA 在抗肿瘤耐药性方面显示出显著优势，其临床应用仍面临一些挑战。KLA 的穿透力差、稳定性差、细胞毒性和低生物利用度等问题限制了其应用。因此，未来的研究应重点关注以下几个方面：通过设计更高效的递送系统或修饰 KLA 分子结构，增强其对肿瘤细胞的特异性和靶向性；通过优化 KLA 的剂量和给药方式，减少其对正常组织的毒性；还可开发新型纳米载体或其他递送平台，

提高KLA在体内的稳定性和运输效率。

总之,通过进一步的研究和优化,KLA有望在临床上发挥重要作用,为抗癌药物的研发提供新的思路和方法。

参考文献

[1] KUROKI L, GUNTUPALLI S R. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. BMJ, 2020, 371: m3773.

[2] WANG Z, MENG F H, ZHONG Z Y. Emerging targeted drug delivery strategies toward ovarian cancer[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 178: 113969.

[3] YANG L, XIE H J, LI Y Y, et al. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review) [J]. Oncol Rep, 2022, 47(4): 82.

[4] MAGANA M, PUSHPANATHAN M, SANTOS A L, et al. The value of antimicrobial peptides in the age of resistance[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(9): e216-e230.

[5] 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.

[6] LI C M, HARATIPOUR P, LINGEMAN R G, et al. Novel peptide therapeutic approaches for cancer treatment[J]. Cells, 2021, 10(11): 2908.

[7] KARAMI FATH M, BABAKHANIYAN K, ZOKAEI M, et al. Anti-cancer peptide-based therapeutic strategies in solid tumors[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 33.

[8] JAVADPOUR M M, JUBAN M M, LO W C, et al. *De novo* antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity [J]. J Med Chem, 1996,39(16):3107-3113.

[9] ABNOUS K, DANESH N M, RAMEZANI M, et al. A smart ATP-responsive chemotherapy drug-free delivery system using a DNA nanostructure for synergistic treatment of breast cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. J Drug Target, 2020, 28(7/8): 852-859.

[10] TAVAKOLI S, FIROOZPOUR L, DAVOODI J. The synergistic effect of chimeras consisting of N-terminal smac and modified KLA peptides in inducing apoptosis in breast cancer cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 655: 138-144.

[11] WAN X, WANG W S, ZHOU Y T, et al. Self-delivery nanoplatform based on amphiphilic apoptosis peptide for precise mitochondria-targeting photothermal therapy[J]. Mol Pharm, 2024, 21(3): 1537-1547.

[12] SONG M D, CUI M X, LIU K H. Therapeutic strategies to overcome cisplatin resistance in ovarian cancer [J]. Eur J Med Chem, 2022, 232: 114205.

[13] MANSUR A A P, PAIVA M R B, Cotta OAL, et al. Carboxymethylcellulose biofunctionalized ternary quantum dots for subcellular-targeted brain cancer nanotheranostics[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 210: 530-544.

[14] HE X D, ZHANG F, HUANG Y, et al. Potential indicators of mitochondrial structure and function[J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(21): 1738-1744.

[15] MAHMOOD A, BISOYI P, BANERJEE R, et al. Mitoapocynin, a mitochondria targeted derivative of apocynin induces mitochondrial ROS generation and apoptosis in multiple cell types including cardiac myoblasts: A potential constraint to its therapeutic use[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(5): 2047-2059.

(2024-06-16收稿)
编辑 张 峻