

基于组蛋白去乙酰化酶抑制剂的抗肿瘤药物
国内外临床研究进展

基于组蛋白去乙酰化酶抑制剂的抗肿瘤药物

国内外临床研究进展

近年来，组蛋白脱乙酰基酶（histone deacetylases, HDACs）成为抗肿瘤药物研究的热点。该酶家族参与了细胞内很多功能蛋白的活性调节，在很多肿瘤细胞中的表达水平都很高，在癌细胞的增殖、转移中起着重要的作用。以其为靶点设计小分子的抑制剂（HDACi）已成为开发广谱非细胞毒的抗肿瘤药的一个有效的策略。目前已有一些 HDACi 进入临床试验，它们的临床研究进展对开发 HDACi 药物具有很好的参考和指导作用。本工作对 HDACi 的国内外临床研究进行总结。

表 1 HDACi in Clinical Development

Histone deacetylase inhibitor	clinical trial status	资源（商品情况）
FK228	Phase I/II	
CI-994	Phase I/II/III	
MS-275	Phase I/II	
MGCD-0130	Phase I	
belinostat (PXD101)	Phase I/II/III	
NVP-LAQ824	Phase I/II	
Panobinostat(LBH-589)	Phase I/II/III	
CRA-024781	Phase I	
vorinostat (SAHA)	Phase I/II/III, 2009 年 由于临床数据不足 申请撤销	http://www.emea.europa.eu http://www.zolinza.com/vorinostat /zolinza/consumer/cutaneous-t-cell-lymphoma-treatment.jsp
SB639	Phase I	
ITF-2357	Phase I/II	
JNJ-16241199	Phase I	
VPA	Phase I/II	
pyroxamide	Phase I	

AN-9	Phase I/II	
JNJ-26481585	Phase I	
Chidamide (CS055)	Phase I/II/III	http://www.chipscreen.com
CS0220	临床前	http://www.chipscreen.com
KBH-A145	Phase I	
SNDX-275	Phase I	
PCI-24781	Phase I/II	
PCYC-0401	Phase I	
PCYC-0402	Phase I	
PCYC-0403	Phase I/II	
YM753(OPB-801)	late-preclinical stage	http://www.oncolys.com/en/index.html http://www.oncolys.com/en/our_news/images/01_15.pdf
MGCD0103	Phase I/II	
PCI-24781 (formerly CRA-024781)	Phase I	
SK-7041	preclinical	
SK-7068	preclinical	
NSC3852	preclinical	

vorinostat (SAHA): 该药用于治疗癌症的一种称为皮肤 T 细胞淋巴 (CTCL 患者) 当名 CTCL 恶化, 不消失, 还是回来后与其他药物治疗 CTCL 患者。它可以改善 CTCL 患者的皮肤疾病症状。该药可能会降低或停止某些癌细胞的生长。患者通常用药后 2 个月内治疗皮肤 CTCL 患者症状改善。在极少数情况下, 病人可能需要长达 6 个月内作出对药物的反应。不是所有的病人对该药作出回应。

Chidamide (CS055): 研发的抗肿瘤创新药西达本胺(爱谱沙)于 2010 年 1 月 22 日正式获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 临床试验批准, 在美国展开临床研究。这是中国首个在美国获准进入临床研究的小分子抗肿瘤创新药物。

西达本胺是具有全新化学结构的亚型选择性蛋白去乙酰化酶抑制剂,属于新型抗肿瘤作用机制的肿瘤表观遗传调控药物。与传统的肿瘤治疗药物不同,它以癌细胞异常的表观遗传作为靶点进行攻击,并通过诱导患者自身的免疫监测和免疫杀伤作用而发挥整体抗肿瘤作用。西达本胺目前已在中国多家临床研究基地开展针对 T 细胞淋巴瘤的 II/III 期联合临床研究,显示了良好的疗效和安全性,并即将在中国开展针对肺癌、乳腺癌和前列腺癌的临床研究。

CS0220 (蛋白酪氨酸激酶及组蛋白去乙酰化酶双活性抑制剂): 目前,微芯生物已设计、合成、筛选和评估出一系列具有全新化学结构同时抑制蛋白酪氨酸激酶和具有 HDAC 亚型选择性双抑制活性的化学小分子 CS0220 做为新一类创新的肿瘤化合物进入临床前试验研究阶段。

YM753(OPB-801): OPB -801 是一种分子靶向抗癌药物,组蛋白去乙酰酶抑制剂。OPB -801 目前处于在后期临床前阶段,根据体外测试数据,OPB -801 显示的证据是在发展的最有力的 HDAC 抑制剂之一,预计将针对不同类型的肿瘤有效。

2 临床总结:

FK228: FK228 对 HDACs 的抑制活性为 $IC_{50} = 50 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右,并能有效的诱导 p21WAF1 / CIP1 的表达,抑制癌细胞增殖。I 期临床研究表明,若 21 d 为一个给药周期,在 d 1、5 给药时,最大耐受剂量(MTD)为 $17.8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$;若以 28 d 为一个周期并在 d 1、8、15 给药,MTD 为 $13.3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。按第 1 种方案给药,给药剂量为 $13 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 时,最大血药浓度(c_{\max})为 $1.39 \mu \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,清除率(CL)为 $4.81 \text{ L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, $t_{1/2}$ 为 3.67 h, AUC 为 $6.02 \mu \text{mol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2004 年美国 FDA 批准 FK228 用于治疗皮肤 T-细胞淋巴瘤(CTCL)。FK228 对 CTCLs 病人的应答率可达 57%左右,CTCL 愈后常会复发,顽固性 CTCL 具有很强的耐药性,对进一步治疗产生极低的应答。II 期临床研究表明,FK228 以 28 d 为一个给药周期,在 d 1、8、15 静脉滴注给药 4 h,起始剂量为 $14 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,26 例复发或顽固性受试者中 6 例出现应答,有效期为 8 ~ 19 mo。目前美国 FDA 确定将 FK228 用于治疗 CTCLs 复发及对其他疗法产生

耐受性的病人。在 CTCLs 和多形 CTCLs 患者的 I 期临床试验中，观察到安全剂量范围内，FK228 的不良反应包括疲劳、恶心、呕吐、味觉改变、暂时性的粒细胞及血小板减少、低血钙等。已监测到 T 一波展平及 s—T 段降低的超声心动图异常现象，但研究表明上述异常现象没有显著的临床意义。尚未监测到 FK228 的心脏毒性。

治疗复发或顽固性多发骨髓瘤，FK228 作为单一疗法，能使进行性、复发性及顽固性 MM 患者病情稳定。报道 12 例 MM 受试者参与的临床试验中，9 例在给药 1 个周期后病情稳定，其中 2 例受试者停药，4 例在接受 2~7 个周期的治疗后病情都保持稳定。FK228 对进行性、复发性及顽固性 MM 有效，可与标准疗法或新靶标疗法联合应用，目前 II 期临床试验仍在进行中。

治疗肺癌，FK228 可以使肺癌细胞生长停滞。临床 II 期实验表明，FK228 增强组蛋白 H4 乙酰化，增加 p21 基因在肺癌细胞中的表达，虽然临床表现最低，在此剂量和进度的功效，FK228 可以联合其他靶向药物联合组蛋白去乙酰酶抑制剂进行肺癌治疗。

SB639: 临床前研究表明，其代谢稳定性和口服生物活性与 vorinostat 相当。小鼠口服 SB639 和 vorinostat ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的 AUC ($\mu \text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$) 分别为 412 和 619, t_{max} 分别为 0.16 h 和 0.50 h, $t_{1/2}$ 分别为 1.64 h 和 0.75 h; 大鼠口服 SB639 和 vorinostat ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的 AUC ($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分别为 (119 \pm 33) 和 (49.4 \pm 14.9), t_{max} 分别为 (0.22 \pm 0.1) h 和 (0.11 \pm 0.0) h, $t_{1/2}$ 分别 (2.26 \pm 1.1) h 和 (1.13 \pm 0.6) h, 口服生物利用度分别为 10.5% 和 6.9%。目前 SB639 已进入 I 期临床试验治疗白血病和其他实体瘤。

PCI-24781: 对白血病有抑制作用。

JNJ-26481585: 治疗耐药性白血病或高级骨髓增生异常综合征。临床 I 期研究了安全用药的剂量。

JNJ-16241199: 是 ANGIBAUD 等人发现的一个具有口服生物活性 HDACi, 其对 HDACs 的抑制活性 IC_{50} 为 $8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对卵巢癌 A2780 细胞的抑制活性 IC_{50} 为 $50 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 并能有效的诱导 A2780 细胞中组蛋白 H3 / H4 的乙酰化, 对其他癌细胞的抑制活性 IC_{50} 为 30~300 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间。该抑制剂

能有效的诱导癌细胞中 p21WAF1 / CIP1 的表达和促进细胞凋亡，代谢稳定性和选择性较好，目前已进入 I 期临床研究。

PCI-24781: 在初步数据审查外，PCI - 24781 是显示正在进行的阶段有效的反应/第二期试验在淋巴瘤和实体肿瘤。目前，已招收 25 名患者至今 在 PCYC - 0403 是一个多阶段 I / II 在淋巴瘤单一审判。 15 例的 PCI - 24781 自 2009 年 10 月 3 日迄今为止评估外，PCI - 24781 已显示在非霍奇金淋巴瘤和滤泡淋巴瘤两部分反应在血清瘦素，霍奇金病，皮肤 T 细胞淋巴瘤，巴基斯坦电信，淋巴瘤，验证稳定细胞和疾病的地幔滤泡淋巴瘤。此外，1 例血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤除了有一个病灶病变的多种疾病的决议，但整体得分作为一个疾病的进展。在 PCYC - 0402，一期剂量发现我在实体肿瘤的研究， 目前 39 例已经登记，并作出反应 25 例，五评估患者在直肠，卵巢，阑尾，前列腺癌和腺样舌病情稳定癌分别。在 33 个病人的安全评估的，是没有 QTc 延长在这项研究中观察到连续露背监测。迄今为止，的 PCI - 24781 有证明没有其他的 QTc 延长或超过一个良好的安全性 75 例心脏。总体而言，在淋巴瘤研究的耐久性和部分缓解在固体肿瘤研究病情稳定的反应似乎是优（最多 8 个月）。

CRA-024781: CRA-024781 是美国 Celera Genomics 基因公司开发的肉桂酰胺类 HDACi，其对 HDAC1 的抑制活性 IC₅₀ 为 7 nmol • L⁻¹， 对 HDAC2、3、6、8、10 的抑制活性 IC₅₀ 为 8 ~ 280 nmol • L⁻¹，能有效诱导 p21WAF1 / CIP1 的表达并对结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等实体瘤细胞具有广泛的抑制活性。接种结肠癌 HCT-116 细胞的大鼠实验表明，iv CRA-024781 的 MTD 为 200 mg • kg⁻¹， 20、40、80、160 mg • kg⁻¹ 4 种给药剂量下的肿瘤抑制率分别为 48%、57%、82. 2%和 80%， 药物的药动学性质和耐受性良好且无不良反应。

MGCD0130: NANCY、OSCAR 等以 MS-275 为先导化合物，通过构效关系研究和结构修饰获得另一个具有口服生物活性的苯胺类 HDACi——MGCD1013。该抑制剂对 HDAC1 和 2 的抑制活性分别为 (0. 15 ± s 0. 02) μ mol • L⁻¹ 和 (0. 29 ± 0. 08) μ mol • L⁻¹。体外活性研究表明，MGCD0103 能有效的诱导 p21WAF1 / CIP1 的表达、促进细胞周期 G2 / M 期的停滞和细胞凋亡。口服生物利用度为 47% ， 静脉注射 t_{1/2} 为 0. 7 h， t_{max} 为 0. 59

h, CL 为 $1.7 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。I 期临床研究中 23 名白血病和骨髓增生的病人服用 MGCD0103, 剂量低于 $80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 每周 3 次, 病人耐受良好, 3 名病人的骨髓有应答。在实体瘤病人的临床研究中, 剂量为 12.5、20、27、36 和 $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 每周 3 次持续 3 wk, 病人耐受良好; 另一项 20 名白血病和骨髓增生的病人参与的临床研究表明, 服用 MGCD0103 2 次 wk^{-1} , 剂量为 40、53、66 和 $83 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 病人耐受良好, 主要的不良反应有疲劳、恶心、呕吐、厌食和腹泻等, 这些不良反应可通过减少剂量来改善。MGCD-0130 与 Gem 联合使用治疗难治性实体瘤进入临床 II 期研究, MGCD 与 Gem 联合使用最大用量 90 mg 治疗胰脏癌。

CI-994: 实验表明, 它对 HDACs 有一定的抑制活性并能有效的诱导细胞周期 G1 / S 期的停滞, 对多种癌细胞的生长有显著的抑制活性。I 期和 II 期临床试验表明, 它的口服 MTD 为 8 wk 内 $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 可与抗肿瘤药吉西他滨 (gemcitabine) 联用治疗非小细胞肺癌、结肠癌等实体瘤, 病人病情能得到很好的控制, 其口服剂量限制主要原因是血小板减少症, 常见的不良反应还包括胃肠道不良反应, 如恶心、呕吐、腹泻等。

MS-275: 28 名顽固复发性血液系统恶性肿瘤病人参与的 I 期临床研究表明, MS-275 的 MTD 为每周 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 前 13 名病人以 28 d 为一个服药周期, d 1、8 服药 4、6、 $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 后 15 名病人以 42 d 为一个服药周期, d 1、8、15、22 服药 8、 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。3 例病人骨髓产生应答, 6 例病人血液系统有所改善。常见的不良反应包括: 疲劳、厌食、恶心、呕吐等。目前 MS-275 进入 II 期临床与阿扎胞苷 (azacitidine) 联用治疗非小细胞肺癌、黑素瘤等各种实体瘤。

CS0220: 进入临床前研究, 目前未见公开文献报道。

SNDX-275: 5AC 和 SNDX-275 联合治疗肺癌, 进入临床 I 期, 具有很高的活性。10 受试者统计数据包括: 平均年龄 (范围): 63 (51-80), 男: 女 - 5:5, 100% 的前吸烟者; 腺癌: 鳞状 - 8:2; 平均数以往治疗 - 3。没有剂量限制性毒性 (DLT) 后主要出现在 30 mg/m^2 剂量队列。在 40 mg/m^2 , 更换一个主题是因疾病进展迅速在 1 周。一个主题经历了血液的 DLT (3 级中性粒细胞和血小板减少)。没有长期的不良后果, 看到的 DLT。普通低年级毒性包括注射部位反应, 恶心/呕吐, 便秘, 疲劳和血细胞减少。一项重大而持久的局部反应已被观察到一个病

人，这是在> 8 个月继续进行。两名病人已通过 2 个周期的治疗疾病稳定，其余患者的疾病继续恶化。 PK 和 PD 的相关性分析正在进行中。结论：蛋白 5AC 和 SNDX - 275 是安全和耐受，并与先进的非小细胞肺癌患者的临床活性有关。改联合疗法已经准备进入 II 期临床，但未见公开文献报道。

YM753(OPB-801): 已经进入 I 期临床试验，对安全，响应和药效学进行了评价。与多种实体瘤 16 例患者。对 Telomelysin IT 是很好的耐受性在各剂量水平。 1 级和 2 共同毒性包括注射部位反应（疼痛，硬结）和（发烧，发冷）全身反应。 hTERT 表达在活检证实的 12 例 9。病毒 DNA 检测血浆中短暂的 16 例 13。病毒 DNA 检测血浆中 4 例在第 7 天或痰和 14 后，尽管低于检出水平在 24 h 处理，表明病毒复制。一个病人有恶性病变的注入部分缓解。七名病人符合实体瘤反应评价标准（RECIST）的定义，56 天治疗后病情稳定。 Telomelysin 耐受性良好。抗肿瘤活性的证据提出了建议。进行了联合用药试验。

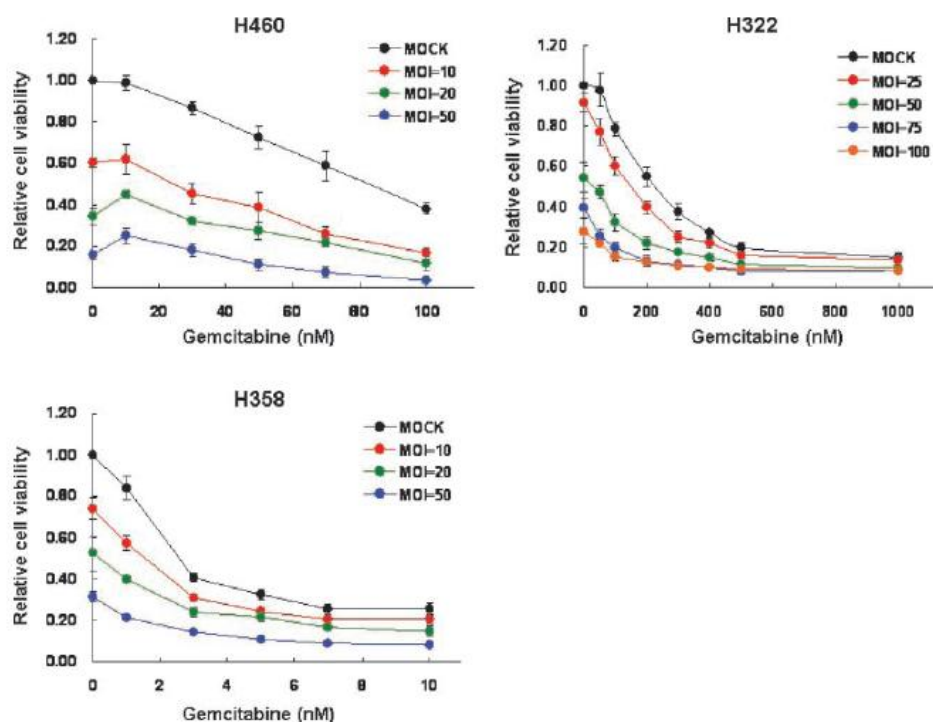


Figure 1. Combination efficiency of OBP-301 and gemcitabine on human lung cancer cell lines. H460, H322, and H358 cells were infected with OBP-301 at the indicated MOIs and then exposed to gemcitabine at the indicated concentrations at 24 h after infection. Cell viability was assessed by XTT assay at 5 d after OBP-301 infection. Bars, SD.

Table 1. Combination index value analysis by CalcuSyn software (version 2) of combination efficiency in human lung cancer cells

Cells	Gemcitabine (nmol/L)	OBP-301 (MOI)	Combination index	Synergy
H460	10	10	1.261	---
		20	1.405	---
		50	1.688	---
	30	10	0.996	±
		20	1.106	-
		50	1.349	---
	50	10	1.037	±
		20	1.104	-
		50	0.998	±
	70	10	0.87	+
		20	1.037	±
		50	0.793	++
	100	10	0.793	++
		20	0.785	++
		50	0.531	+++
H358	1	10	0.952	±
		20	0.812	++
		50	0.772	++
	3	10	0.713	++
		20	0.674	+++
		50	0.641	+++
	5	10	0.792	++
		20	0.828	++
		50	0.613	+++
	7	10	0.88	+
		20	0.812	++
		50	0.596	+++
	10	10	1.178	-
		20	0.948	±
		50	0.693	+++
H322	50	25	1.028	±
		50	0.941	±
		75	0.874	++
		100	1.033	±
	100	25	0.953	±
		50	0.842	++
		75	0.848	++
		100	0.938	±
	200	25	0.944	±
		50	0.856	+
		75	0.82	++
		100	0.979	±
	300	25	0.912	±
		50	1.024	±
		75	0.887	+
		100	0.887	+
	400	25	1.005	±
		50	0.975	±
		75	1.093	±
		100	0.938	±
	500	25	0.977	±
		50	0.97	±
		75	0.946	±
		100	1.154	-

NOTE: Range of combination index symbol descriptions: 0.3 to 0.7, +++, synergism; 0.7 to 0.85, ++, moderate synergism; 0.85 to 0.90, +, slight synergism; 0.90 to 1.10, ±, additive; 1.10 to 1.20, -, slight antagonism; 1.20 to 1.45, ---, moderate antagonism.

NVP-LAQ824 及 Panobinostat(LBH-589): NVP-LAQ824 及其活性稍强的类似物 LBH-589 是瑞士诺华公司开发的 2 个肉桂酰胺类 HDACi。它们对 HSP90 的乙酰化具有重要的调节作用，与 HSP90 抑制剂具有协同作用。NVPLAQ824

对 HDACs 的抑制活性 IC_{50} 为 $(32 \pm 18) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 H1299 和 HCT116 细胞的抑制活性 IC_{50} 分别为 $150 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 能有效诱导 p21WAF1 / CIP1 的表达并导致细胞周期 G1 / S 期的停滞。研究表明, NVP-LAQ824 对多发性骨髓瘤细胞有显著的抑制活性, IC_{50} 为 $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其类似物 LBH-589 对骨髓瘤细胞的抑制活性 $IC_{50} < 40 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。一项 I 期临床试验, 13 名急性髓性白血病病人、1 名淋巴瘤病人和 1 名骨髓增生病人, iv LBH-589 1 ~ 7 d, 剂量 ($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$) 为 4. 8 (3 名), 7. 2 (3 名), 9. 0 (1 名), 11. 5 (3 名) 和 14. 0 (5 名), 治疗周期 21 d, 结果发现剂量为 14. 0 和 11. 5 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 时出现毒性, $MTD < 11. 5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。不良反应包括恶心 (40%)、腹泻 (33%)、呕吐 (33%)、低血钾 (27%)、厌食 (13%)、血小板减少症 (13%)。目前 NVP-LAQ824 已进入 II 期临床试验治疗多发性骨髓瘤, LBH-589 进入 III 期临床治疗 CTCL, MTD 为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 总应答率达到 60%。

Pyroxamide: 对晚期恶性肿瘤进行了临床 I 期实验。

西达本胺 (CS055): 西达本胺在晚期恶性肿瘤患者中的安全性和耐受性临床 I 期研究: 观察组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺在晚期恶性肿瘤患者中的安全性和耐受性。方法: 晚期肿瘤患者接受西达本胺口服每周 2~3 次, 连用 4 周, 休 2 周; 按照改良的 Fibonacci 法进行剂量爬坡试验, 每组 3~7 例。结果: 共入组患者 31 例, 其中 22 例每周服药 2 次, 剂量分别为 5, 10, 17.5, 25, 32.5 和 50mg; 9 例患者每周服药 3 次, 剂量分别为 32.5 和 50mg。共发生 75 个不良事件, I 度占 77.33%, II 度占 14.67%, III 度占 8.0%, 无 IV 度不良事件。最大耐受剂量为 50mg, 每周 3 次; 剂量限制性毒性为 III 度消化道反应(呕吐和腹泻)。常见的不良反应表现为乏力、消化道症状和骨髓抑制, 每周服药 3 次的不良反应发生率明显高于每周服药 2 次。在 25 例可评价疗效的患者中, 5 例部分缓解(4 例 T 细胞型性霍奇金淋巴瘤, 1 例颌下腺腺样囊腺癌), 11 例病变稳定, 9 例疾病进展。结论: 西达本胺在晚期肿瘤患者中耐受性好, 在恶性淋巴瘤患者中显示出较好的初步疗效, 推荐首先在恶性淋巴瘤中进行 II 期临床研究, 推荐方案为: 剂量 $\leq 50\text{mg}$ 每周 2 次, 或 $\leq 32.5\text{mg}$ 每周 3 次, 用药 4 周, 休 2 周。

Vorinostat: vorinostat 是美国默克公司开发的一个直链羟肟酸类 HDACi,

2006 年 10 月被美国 FDA 批准上市用于顽固复发性 CTCL 的治疗。I 期临床研究确定了药物的口服最大耐受剂量为 400mg，剂量限制的不良反应包括骨髓抑制、胃肠道不良反应和疲劳等。一项多中心的 II 期临床研究表明，74 名顽固性 CTCL 病人服药 400 mg · d⁻¹，以 168 d 为平均治疗周期，平均应答率为 30%，贝沙罗汀（bexarotene）耐药的病人服药后应答率可达 31%（5 / 16）；另一项 II 期临床研究表明，33 名病人以 106 d 为平均治疗周期分 3 组服药：（1）13 名予 400 mg · d⁻¹；（2）11 名先予 300 mg × 2 次 · d⁻¹。每周服药 3 d；（3）9 名先予 300 mg × 2 次 · d⁻¹，服药 14 d 后休息 7 d 剂量改为 200 mg × 2 次 · d⁻¹。结果 3 组病人的应答率分别为 30.8%、9.1% 和 33.3%。安全性试验研究表明，服用 vorinostat 常见的不良反应有腹泻（52%）、疲劳（52%）、恶心（41%）、厌食（24%）、疲劳（4%）和肺栓塞（5%），血液系统的不良反应包括血小板减少症（26%）和贫血（14%）。vorinostat 未在孕妇中做过临床研究，但动物实验表明该药如果在怀孕期间使用可能造成胎儿伤害。

VPA:VPA 是一种含有 8 个碳原子的短链脂肪酸，对 HDACs 抑制活性 IC₅₀ 为 27 mmol · L⁻¹，能诱导 p21WAF1 / CIP1 的表达和细胞周期停滞，并具有抑制肿瘤血管生成和转移的作用。I 期临床研究表明 VPA 的 MTD 为 60 mg · kg⁻¹ · d⁻¹；一项 II 期临床研究中，10 名前列腺癌病人口服 VPA，剂量 10 ~ 20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹，病人的耐受性良好，主要的不良反应是神经系统的不良反应。

Belinostat: belinostat 是英国 Topotarget 开发的肉桂酰胺类 HDACi，其对 HDACs 的抑制活性为 IC₅₀ = 27 nmol · L⁻¹，对各种癌细胞抑制活性 IC₅₀ 在 0.2 ~ 3.4 mmol · L⁻¹，对卵巢癌细胞增殖的抑制活性尤为突出。接种卵巢癌 A2780 细胞的大鼠口服 belinostat 10 mg · m⁻² · d⁻¹ 显示较好的抗肿瘤活性且剂量 ≤ 40 mg · m⁻² · d⁻¹ 无明显不良反应。belinostat 与卡铂（carboprost）、紫杉醇（paclitaxel）对卵巢癌具有协同治疗作用。I 期临床研究表明，belinostat 的 MTD 为 1 000 mg · m⁻² · d⁻¹，口服生物利用度为 33%，主要不良反应包括疲劳、恶心、呕吐等。目前 belinostat 进入 II 期临床试验与氟尿嘧啶（fluorouracil）、卡铂、紫杉醇等抗肿瘤药联用治疗卵巢癌、多发性骨髓瘤等实体瘤。II 晚期恶性胸膜间皮瘤研究：13 例患者，平均年龄 73 岁，东部肿瘤协作组的性能状态 0（4 例），1（8）和 2（1）。一两年的治疗周期中位数分

别为管理。病情稳定，看到 2 例没有客观的答复，平均存活期为 5，中位无进展生存 1 个月个月。突出的毒性包括恶心，呕吐，疲劳和便秘。一位病人死于心律失常的后果是被视为'可能'相关的治疗。铂抗卵巢癌和微乳头（LMP）的妇女卵巢肿瘤 II 期临床试验：方法：进行第二阶段研究，以评估 belinostat 在两个患者群体活动：转移或复发铂耐药（6 个月内恶化）平等机会委员会和 LMP 卵巢肿瘤的妇女，两组共收到不超过 3 化疗前行。 Belinostat 1000 毫克/立方米（2）/D 组静脉注射天的 21 天周期 1-5。外周血单个核细胞（PBMC）和肿瘤活检，如有可能，对相关研究，取得之前和之后的治疗。 结果：18 例，14 平机会低熔点肿瘤患者参加了研究。 Belinostat 耐受性良好，无毒性四年级（179 次）。 3 级毒性包括血栓形成（3 例），过敏（1）和碱性磷酸酶升高（1）。与低熔点的一个肿瘤患者有部分反应（未经证实）和 10 例稳定（SD），3 个非评估的。中位无进展生存期（PFS）为 13.4 个月（95%可信区间（CI），5.6 - 没有达到）。患者的最佳响应平机会的 SD（九例）和中位 PFS 为 2.3 个月（95%CI 为 1.2-5.7 个月）。组蛋白的乙酰化 H3 和 H4 的积累 PBMCs 中指出，在肿瘤组织。 结论：Belinostat 是很好的耐受性均病人团体和一些具有微显示（LMP）的疾病患者的活动。

ITF-2357: ITF-2357 是意大利 Italfarmaco 公司开发的一个新型 HDACi。该抑制剂能有效的抑制 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IFN- γ 等炎症因子的表达，大鼠肝炎模型研究显示，口服 ITF-2357 1~ 10 mg • kg⁻¹ 血浆中 TNF- α 和 IFN- γ 减少了近 50%以上，说明 ITF-2357 对肝脏具有保护作用。一项研究表明，ITF-2357 与 VPA 联用能选择性的抑制肝癌 HCC（hepatocellular carcinomas）细胞增殖，而对正常肝细胞无毒副作用。目前 ITF-2357 正处于 II 期临床研究中。