·综述·

Hedgehog信号通路抑制剂在抗肿瘤领域的研究进展Δ

刘格歌[1*]，陈　旺[1,2#]（1.陕西理工大学生物科学与工程学院，陕西 汉中　723001；2.陕西理工大学秦巴生物资源与生态环境省部共建国家重点实验室（培育），陕西 汉中　723001）

中图分类号　R96　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-1014-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.23

摘　要　Hedgehog（Hh）信号通路在细胞增殖分化、组织形成等过程中发挥着重要的调节作用，适当的Hh信号强度及作用时间对机体各组织的正常发育至关重要，而其异常活化会导致乳腺癌、肝癌、胰腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤的发生与发展，这使得Hh途径成为抗肿瘤药物研发的理想靶点。目前，Hh信号通路抑制剂主要作用靶点包括Hh配体、受体Smoothened（Smo）及转录因子Gli。其中，依赖于Hh配体途径的化合物因无法作用于非经典Hh信号通路仍停留在实验室研究层面；Smo蛋白的特殊结构使之能与药物高效、选择性地结合，是一个强大而有效的药物作用靶点，因而Smo选择性抑制剂一直是相关研究的活跃领域，且已有多个Smo抑制剂进入临床使用或试验阶段；Gli能调控多个致癌基因，促进细胞异常增殖而导致肿瘤的发生，还可对Hh信号通路进行反馈抑制，因此研发能够抑制Gli活性的药物具有广阔前景。在今后的研发中，可考虑设计作用于多种通路抑制剂，以避免耐药性和其他副作用的出现。

关键词　Hedgehog信号通路；抑制剂；抗肿瘤；进展

Research progress of Hedgehog signaling pathway inhibitors in anti-tumor field

LIU Gege[1], CHEN Wang[1, 2]（1. School of Biological Science and Engineering, Shaanxi University of Technology, Shaanxi Hanzhong 723001, China; 2. Qinba State Key Laboratory of Biological Resources and Ecological Environment, Shaanxi University of Technology, Shaanxi Hanzhong 723001, China）

ABSTRACT　Hedgehog (Hh) signaling pathway plays an important regulatory role in the process of cell proliferation, differentiation and tissue formation. Proper intensity and action time of Hh signal are crucial for the normal development of various tissues of the body, and its abnormal activation will lead to the occurrence and development of most malignant tumors, including breast cancer, liver cancer, pancreatic cancer, and lung cancer, which makes Hh signaling pathway an ideal target for anti-tumor drug research and development. At present, the main targets of Hh signaling pathway inhibitors include Hh ligand, receptor Smoothened (Smo) and transcription factor Gli. Among them, the compounds that depend on the Hh ligand pathway still remain at the stage of laboratory research because they cannot act on the non-classical Hh signaling pathway. The special structure of Smo protein enables it to combine with drugs efficiently and selectively, which is a powerful and effective drug target. Therefore, Smo selective inhibitors have been an active field of related research, and many Smo inhibitors have entered the clinical use or trial stage. Gli can regulate multiple carcinogenic genes, promote abnormal cell proliferation and lead to tumor, and can also cause feedback inhibition to Hh signaling pathway. Therefore, the development of drugs that can inhibit the activity of Gli has broad prospects. In the future, a combination of multiple pathway inhibitors can be designed to avoid drug resistance and other side effects.

KEYWORDS　Hedgehog signaling pathway; inhibitors; anti-tumor; progress

20世纪80年代，Nüsslein-Volhard等[1]在果蝇体内发现了一种“极性”基因，该基因突变可使原本表面无毛的果蝇胚胎出现多毛突起，形似刺猬，故而被称为*Hedgehog*（*Hh*）基因。后有研究证实，*Hh*基因在胚胎发育过程中负责调控细胞增殖、分化和组织维持、再生等生物过程，同时其在成年动物干细胞更新、组织稳定和器官稳态等方面也具有重要作用[2]。适当的Hh信号强度及作用时间对机体各组织的正常发育至关重要，而异常活化的Hh信号会导致多种癌症的发生，这使得Hh途径成为抗肿瘤药物研发的理想靶点。目前，临床存在部分Hh

Δ **基金项目**　陕西省自然科学基础研究计划项目（No.2022JM-576）；陕西省重点研发计划项目（No.2022SF-406）；陕西省教育厅服务地方专项计划项目（No.22JC024）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：抗肿瘤活性分子合成与生物活性评价。E-mail：2432896540@qq.com

\# **通信作者**　副教授，硕士生导师。研究方向：药物结构修饰与改造。E-mail：chenwang0519@126.com

信号通路抑制剂耐药现象，新药物的研发迫在眉睫。本研究拟汇总现有Hh信号通路抑制剂及其作用靶点，对其在抗肿瘤领域的研究进展进行归纳与分析，以期为新型Hh信号通路抑制剂的研发提供参考，为癌症的干预和治疗提供可能的应对策略。

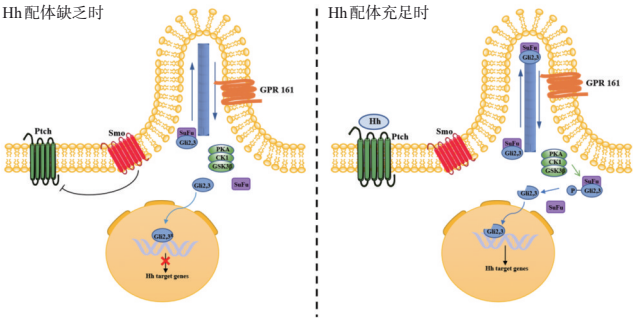
1 Hh信号通路

Hh信号通路是一种进化上高度保守的信号级联反应，其信号元件包括：Hh配体、2种受体[Patched（Ptch）和Smoothened（Smo）]、转录因子Gli及下游靶基因等。其中，Hh配体存在3个结构和功能相似的同源物，包括Sonic Hedgehog（SHh）、Indian Hedgehog（IHh）和Desert Hedgehog（DHh）。3个同源物在功能上高度相似，但作用于不同组织或器官[3]。Hh配体的主要受体是由肿瘤抑制基因*Ptch*编码的跨膜受体蛋白Ptch[4]。Ptch在脊椎动物体内有2个同源物，Ptch1和Ptch2，其中Ptch1发挥主要的膜受体功能，对Hh信号通路起负调控作用，而Ptch2则是Ptch1的补充[5]。Smo是由原癌基因*Smoothened*编码的G蛋白偶联受体161（G protein-coupled receptors，GPR161），负责与胞外配体结合并启动细胞内的信号转导。Gli家族蛋白（Gli1、Gli2、Gli3）作为Hh信号通路的胞内转录因子，负责启动效应细胞内靶基因的转录，其羧基端被蛋白酶体水解后，所得产物可阻止下游靶基因的转录[6]。这些信号分子广泛参与了从胚胎形成到成体生长的全过程，因此其相关基因及下游因子的异常表达与个体生长发育不同阶段多种疾病的发生密切相关[2]。

2 Hh信号通路诱导肿瘤发生的信号机制

研究表明，Hh信号通路参与调控多个核心原癌基因和抑癌基因的表达，其可使原癌基因上调，也可使抑癌基因失活，因此该通路激活与否在癌症的发生发展、血管新生、侵袭转移、肿瘤细胞耐药等过程中起着至关重要的作用[7]。

诱发肿瘤的Hh信号通路活化方式有两种——配体依赖型（经典Hh信号通路）和非配体依赖型（非经典Hh信号通路）。当Hh配体缺乏时，位于细胞表面纤毛膜上的Ptch1与Smo结合，阻止Smo进入初级纤毛，从而抑制Smo的功能，阻止典型Hh通路信号的激活；当Hh配体充足时，Hh配体与Ptch1结合，使Ptch1与Smo解离，Smo通过侧向运输被转运至纤毛而发生磷酸化，导致Smo构象改变，从而调控蛋白激酶依赖的Gli水解并进入细胞核，启动下游Gli1、Ptch1和血管内皮生长因子等编码基因的转录和翻译，从而激活Hh信号通路[8]。Hh信号通路活化过程如图1所示。其中，由Ptch1、Smo或Gli1直接激活Hh信号通路的方式被称为“非配体依赖型机制”，主要发生在基底细胞癌、髓母细胞瘤以及多发性骨髓瘤中。针对Hh信号通路非配体依赖型机制的抗肿瘤药物是当前研究的主流方向[9]。



SuFu：融合抑制因子（suppressor of fused）；PKA：蛋白激酶A（protein kinase A）；CK1：酪蛋白激酶1（casein kinase 1）；GSK3β：糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β）

图1 哺乳动物细胞中经典Hh信号通路活化示意图

已有大量文献和临床证据报道Hh信号通路异常与多种肿瘤相关[10－17]。例如，在大部分基底细胞癌细胞中存在*Smo*编码基因的激活突变和Ptch1或SuFu失活[11]；在三阴性乳腺癌中，SHh、Ptch1、Smo、Gli1 mRNA的表达水平均显著提高[12]；Hh信号通路异常激活和过度表达与肝癌、肝纤维化、代谢相关性脂肪肝病、慢性肝损伤及其修复[13]、胰腺癌[14]、肺癌[15]、胃癌[16]、横纹肌肉瘤[17]和慢性髓细胞性白血病[18]等疾病的发生和发展均有明确的相关性。

3 Hh信号通路抑制剂及其作用靶点

随着Hh信号通路在癌症发生发展中的作用被逐步阐明，Hh信号通路成为了抗肿瘤药物开发的热门靶标。据统计，现已开发的靶向Hh信号通路的抑制剂主要包括3类，即Hh配体抑制剂、Smo抑制剂和Smo下游靶点抑制剂（主要是Gli1拮抗剂）。

3.1 以Hh配体为靶点的抑制剂

目前，主要的Hh配体抑制剂有Hh蛋白抑制剂和Hh酰基转移酶抑制剂。在已知的3种Hh信号通路配体中，SHh被认为是在成年动物体内表达广泛、作用效果较强的配体。5E1是一种可在纳摩尔水平发挥作用的SHh配体蛋白单克隆抗体，能与SHh结合并抑制其发挥原本的信号分子活性，对胰腺癌模型小鼠具有良好的肿瘤抑制效果，且具有作用浓度低和副作用小的优点[19]。Hh定向酰基转移酶（hedgehog-directed acyltransferase，HHAT）催化的棕榈酰化是维持Hh配体稳定和正常活性的重要环节。Petrova等[20]通过高通量筛选发现，以SHh为靶点的小分子抑制剂RU-SKI类化合物能够抑制HHAT介导的SHh棕榈酰化，从而阻断Hh信号通路的活化，但表现出较强的细胞毒性。Owens等[21]研究发现，环肽HL2-m5可通过影响SHh和Ptch1之间的相互作用，抑制细胞中SHh介导的信号转导和Gli控制的基因转录，半数抑制浓度（median inhibition concentration，IC_{50}）为230 nmol/L。这是文献报道的首类大环肽SHh/Ptch相互作用抑制剂，为Hh抑制剂的研发提供了新的方向。尽管这些研究提供了一些化学分子干扰Hh信号通路的方法，但迄今为

止，上述研究仅限于实验室研究层面，且其作用的发挥依赖于Hh配体途径，仍无法作用于非经典Hh信号通路。

3.2 以Smo为靶点的抑制剂

Smo抑制剂是Hh信号通路最主要的抑制剂，就其特异性和药理学性质而言，也是目前最有效的化合物类别。Smo包含2个小分子结合位点：一个位于胞外富含半胱氨酸的结构域（cysteine-rich domain，CRD），另一个位于7-跨膜螺旋区域（7-transmembrane domain，7-TM）。CRD位点具有甾醇结合特性，内源性的氧化甾醇可通过与CRD结合来调节Smo活性；而7-TM位点则是合成Smo调节剂的结合位点，主要发挥抑制Smo的作用，是已上市药物和大多数处于临床前及临床研究阶段的药物的作用靶点。

3.2.1 作用于CRD的化合物 CRD对于Smo的活性和纤毛易位至关重要。研究表明，胆固醇、含氧甾醇[22]和个别糖皮质激素[23]可通过结合CRD位点来激活Smo；而一些甾体化合物（如22-NHC和抗哮喘药物布地奈德、环索奈德[24]）、抗肿瘤药物（如venetoclax）[25]可竞争性结合CRD位点，干扰Smo在纤毛上的易位，从而抑制Hh信号通路的激活。Tao等[26]报道，非甾体化合物Allo-1能通过与CRD位点结合而阻断Hh信号转导，进而能够抑制对维莫德吉耐药的Smo突变体的功能，推测开发CRD结合类化合物可能是干预Smo突变致抗肿瘤药物耐药的可行方法。

3.2.2 作用于7-TM位点的化合物 （1）美国FDA批准的Smo抑制剂：已上市的Smo抑制剂有维莫德吉、索尼德吉和格拉吉布，这些药物对基底细胞癌、肺癌、髓母细胞瘤和白血病均有良好的控制和治疗效果。由瑞士Roche公司研发的维莫德吉于2012年被美国FDA批准用于治疗转移性或局部晚期基底细胞癌[27]。瑞士Novartis公司通过高通量筛选得到一种选择性Smo抑制剂索尼德吉，该药具有高组织渗透性，并能穿透血脑屏障，于2015年被美国FDA批准用于晚期基底细胞癌的治疗[28]。格拉吉布是美国Pfizer公司研制的靶向Smo的抑制剂，可在纳摩尔水平抑制Hh信号通路的信号转导，于2018年被美国FDA批准用于治疗急性髓系白血病[29]。但由于维莫德吉耐药Smo突变体的出现和交叉耐药的产生，使得肿瘤细胞对上述药物的敏感度有所降低[30]；除此之外，胃肠道反应、肌肉痉挛、脱发和味觉障碍等多种不良反应也使得这些药物的临床应用受到了限制。

（2）处于临床研究的Smo抑制剂：除已经上市的药物外，各大制药公司也开发出了一些高效、高选择性的Smo抑制剂，并进行了大量的临床试验。例如，美国Infinity公司通过对选择性Hh抑制剂环巴胺（cyclopamine，Cyc）进行结构改造，得到了具有水溶性和对酸稳定的saridegib（IPI-926）；髓母细胞瘤动物实验结果显示，该成分能显著诱导肿瘤消退，并延长实验动物的寿命[31]。Saridegib用于多发性骨髓瘤和转移性胰腺癌的Ⅱ期临床试验于2012年完成，用于基底细胞癌的Ⅲ期临床试验于2020年完成，但之后未见该化合物的相关报道。BMS-833923是美国Bristol-Myers Squibb公司通过高通量筛选得到的Smo蛋白选择性抑制剂，可降低Gli1、Ptch1的表达，进而抑制多种肿瘤细胞的增殖。该成分联合卡铂用于小细胞肺癌、联合顺铂用于食管癌的Ⅰ期临床研究和联合达沙替尼用于慢性髓细胞性白血病的Ⅱ期临床研究分别于2013、2017年完成，但未见后续报道[32]。有学者发现，抗真菌药物伊曲康唑可通过抑制Smo突变体和Gli2信号来阻断细胞中Hh信号的转导，IC_{50}为800 nmol/L，其对基底细胞癌和食管癌的治疗具有明显效果，目前正处于基底细胞癌的Ⅰ期临床试验和食管癌的Ⅱ期临床试验阶段[33－35]。瑞士Novartis公司通过活性筛选和结构优化发现了具有酞嗪核心结构的类似物Anta XV，该成分可选择性抑制Smo，能有效抑制模型动物的肿瘤生长，但具有一定的毒性[36]。对Anta XV进一步修饰得到的水溶性Smo抑制剂NVP-LEQ506能显著下调人类胚胎间充质干细胞中Gli1 mRNA的表达水平，但其用于髓母细胞瘤的Ⅰ期临床试验于2015年结束后，再未见后续报道[37]。Taladegib（LY2940680）是美国Lilly公司开发的Smo抑制剂，可通过抑制Hh介导的相关基因表达而抑制皮下肿瘤细胞生长，目前处于晚期实体瘤和特发性肺纤维化的Ⅱ期临床研究中[38]。维生素D_3及其衍生物可直接与Smo结合并改变后者的构象，从而抑制Hh信号通路的信号转导，其对Hh信号通路的作用类似于Cyc，且不依赖于经典的维生素D受体途径[39]。维生素D_3对多种Hh信号过度活跃的细胞系具有明显的抑制作用（IC_{50}为5～10 nmol/L），动物体内研究表明，其对模型小鼠的基底细胞癌细胞具有显著的抑制作用，目前正作为基底细胞癌治疗的新型辅助剂处于Ⅰ期临床试验阶段，且已完成胰腺癌和乳腺癌治疗的Ⅱ期临床试验[40]。另外，经芳香A环修饰和侧链改造的维生素D_3衍生物也具有选择性抑制Hh活性的作用。该类化合物失去了维生素D受体激活能力，但保留了与Smo特异性结合的能力，从而可以克服维生素D受体激活而引起的高钙血症，作用效果确切且安全性较高，具有广阔的研发前景和应用空间[41－43]。

（3）处于临床前研究的Smo抑制剂：通过活性筛选和结构改造可得到大量对Smo及Smo突变体有抑制活性的化合物，这些化合物多数处于临床前研究阶段。复旦大学的学者通过对Anta XV进行结构改造，得到一系列吡唑酞嗪类化合物，其中化合物10e对小鼠髓母细胞瘤细胞表现出较好的抑制作用，且其生物耐受性和安全性也优于Anta XV[44]。法国国家科学研究院合成的MRT-92可抑制由Smo激动剂激活的Hh信号通路，且其

对小鼠髓母细胞瘤的抑制效果强于维莫德吉。目前，Smo抑制剂的结合位点多位于G蛋白偶联受体的胞外区域，而MRT-92既可作用胞内位点也可作用于胞外结合位点，因此具有更高的选择性，具有良好的临床应用前景[45]。苏州大学根据维莫德吉结构改造得到的化合物Hh78可竞争性结合Smo并抑制Gli的转录，可抑制人慢性髓系白血病细胞的生长，且未表现出明显毒性[46]。除此之外，研究者们还通过虚拟筛选加活性验证得到了一些具有黄酮[47]、2-芳基喹啉酮[48]、环酰胺[49]、酰基脲（胍）[50]等母核结构的化合物，这些化合物均可作用于Smo的7-TM位点，抑制Hh信号通路的信号转导。

3.3 以Gli为靶点的抑制剂

Gli是Hh信号通路终端的转录因子，大部分经典或非经典Hh信号通路都是通过Gli启动靶基因转录而发挥作用的，因此直接或间接靶向Gli转录因子能有效抑制Hh信号通路的激活，特别是在Smo获得性耐药或非典型Hh信号通路被激活的情况下具有重要意义。

文献报道的首类小分子Gli拮抗剂包括GANT-58和GANT-61，二者能直接与Gli1或Gli2的锌指结构域结合，从而抑制Gli1、Gli2与DNA结合，在前列腺癌、髓母细胞瘤和基底细胞癌的治疗方面表现出良好的效果，但由于其使用浓度较高且难以被靶向识别，目前仅作为药物开发研究中的工具分子使用[51]。日本Takeda公司研发的TAK-441能明显降低胰腺癌模型小鼠肿瘤细胞Gli1的转录水平，抑制Gli1、Gli2、Ptch1的表达[52]。FN1-8是一种能够显著抑制Gli1、Gli2羧基端结构域转录活性的Hh信号通路Gli抑制剂，其对肿瘤细胞的抑制效果优于维莫德吉，且在小鼠肿瘤模型中并未表现出明显的副作用，有望克服Smo抑制剂毒副作用大的问题[53]。

目前还没有Gli抑制剂获批上市，但有3个已上市药物被报道具有Gli抑制活性。其中，三氧化二砷是美国FDA批准用于急性早幼粒细胞白血病的治疗药物，其可在抑制Gli1转录活性的同时降低Gli2转录因子的稳定性，阻止初级纤毛对Hh信号的反应，从而达到阻断Hh信号通路被激活的目的[54]。目前，有多个三氧化二砷用于治疗急性早幼粒细胞白血病和神经母细胞瘤的Ⅰ/Ⅱ期临床试验正在进行中。此外，吡维铵被发现可促进Gli1/Gli2的磷酸化和蛋白酶体降解，是一种能在纳摩尔浓度范围内阻断细胞Hh信号通路的Gli抑制剂[55]。吡非尼酮可通过促进Gli2蛋白酶体降解来抑制成纤维细胞中的Hh信号转导，但由于其作用浓度较高，应用于肿瘤治疗具有一定难度[56]。

Gli抑制剂不受Hh信号通路上游异常的影响，能很好地规避Smo抑制剂耐药的问题。目前，除三氧化二砷、吡维铵和吡非尼酮外，其余Gli抑制剂还未能进入临床试验阶段。同时遗憾的是，在这些已确定的处于临床前研究的小分子中，尚未发现在效力和选择性方面有突出优势的化合物，这可能与转录因子通常具有较为简单的结构且很难被小分子靶向作用有关。

4 总结与展望

Hh信号通路在动物体内的作用机制已被许多研究阐明，其异常激活与多种肿瘤的发生发展相关，因此开发有效的Hh信号通路抑制剂对肿瘤的治疗具有重要意义。Smo蛋白的特殊结构使之能与药物高效、选择性地结合，是一个强大而有效的药物作用靶点，因而Smo选择性抑制剂一直是相关研究的活跃领域，且已有多个Smo抑制剂进入临床使用或试验阶段。然而，耐药Smo突变体的出现和非典型Hh信号的激活，使得研究者们意识到Hh信号通路异常引起肿瘤发生的机制和阶段各不相同，单一抑制剂并不能完全遏止肿瘤的产生且极易产生化学耐药性。因此，开发能够精确靶向Smo下游信号分子的抑制剂被认为是一种更有前景的新药研发策略。

Smo下游核转录因子Gli能调控*Blc-2*、c*yclinD1/2*等多个致癌基因，促进细胞异常增殖而导致肿瘤的发生；同时，Gli还可通过对其靶蛋白Ptch和Gli1的调控来实现对Hh信号通路的反馈抑制，因此研发能够抑制Gli活性的药物具有广阔前景。肿瘤的发生是一个复杂的生理过程，通常由多个信号通路异常所致，联合使用多种信号通路抑制剂能有效避免耐药性和其他副作用的发生。在后续研究中，研究者可针对Hh信号通路设计一系列作用于下游不同靶点的抑制剂，或者对现有下游抑制剂进行结构改造，筛选出专一性更高、药效更强的化合物，并尝试联合使用这些化合物，以期在避免获得性耐药出现的同时达到根据特定肿瘤类型和患者症状而实施个性化治疗的目的。

参考文献

[1] NÜSSLEIN-VOLHARD C, WIESCHAUS E. Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila[J]. Nature, 1980, 287(5785): 795-801.

[2] BRISCOE J, THÉROND P P. The mechanisms of hedgehog signalling and its roles in development and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013, 14(7): 416-429.

[3] ROBBINS D J, FEI D L, RIOBO N A. The hedgehog signal transduction network[J]. Sci Signal, 2012, 5(246): re6.

[4] MARIGO V, DAVEY R A, ZUO Y, et al. Biochemical evidence that patched is the hedgehog receptor[J]. Nature, 1996, 384(6605): 176-179.

[5] ZHULYN O, NIEUWENHUIS E, LIU Y C, et al. Ptch2 shares overlapping functions with Ptch1 in Smo regulation and limb development[J]. Dev Biol, 2015, 397(2): 191-202.

[6] WANG B L, FALLON J L, BEACHY P A. Hedgehog-regulated processing of Gli3 produces an anterior/posterior repressor gradient in the developing vertebrate limb

[J]. Cell,2000,100(4):423-434.
[7] WU F J,ZHANG Y,SUN B,et al. Hedgehog signaling:from basic biology to cancer therapy[J]. Cell Chem Biol,2017,24(3):252-280.
[8] HUANGFU D W,LIU A M,RAKEMAN A S,et al. Hedgehog signalling in the mouse requires intraflagellar transport proteins[J]. Nature,2003,426(6962):83-87.
[9] PIETROBONO S,GAGLIARDI S,STECCA B. Non-canonical hedgehog signaling pathway in cancer:activation of GLI transcription factors beyond smoothened[J]. Front Genet,2019,10:556.
[10] NIYAZ M,KHAN M S,MUDASSAR S. Hedgehog signaling:an Achilles' heel in cancer[J]. Transl Oncol,2019,12(10):1334-1344.
[11] SARI I N,PHI L T H,JUN N,et al. Hedgehog signaling in cancer:a prospective therapeutic target for eradicating cancer stem cells[J]. Cells,2018,7(11):208.
[12] BIAN Y H,HUANG S H,YANG L,et al. Sonic hedgehog-Gli1 pathway in colorectal adenocarcinomas[J]. World J Gastroenterol,2007,13(11):1659-1665.
[13] DING J,LI H Y,ZHANG L,et al. Hedgehog signaling,a critical pathway governing the development and progression of hepatocellular carcinoma[J]. Cells,2021,10(1):123.
[14] BAILEY J M,MOHR A M,HOLLINGSWORTH M A. Sonic hedgehog paracrine signaling regulates metastasis and lymphangiogenesis in pancreatic cancer[J]. Oncogene,2009,28(40):3513-3525.
[15] MEHLMAN C,TAKAM KAMGA P,COSTANTINI A,et al. Baseline hedgehog pathway activation and increase of plasma Wnt1 protein are associated with resistance to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Cancers (Basel),2021,13(5):1107.
[16] SAQUI-SALCES M,MERCHANT J L. Hedgehog signaling and gastrointestinal cancer[J]. Biochim Biophys Acta,2010,1803(7):786-795.
[17] MANZELLA G,SCHÄFER B W. Interfering with hedgehog pathway:new avenues for targeted therapy in rhabdomyosarcoma[J]. Curr Drug Targets,2016,17(11):1228-1234.
[18] MARTINELLI G,OEHLER V G,PAPAYANNIDIS C,et al. Treatment with PF-04449913,an oral smoothened antagonist,in patients with myeloid malignancies:a phase 1 safety and pharmacokinetics study[J]. Lancet Haematol,2015,2(8):e339-e346.
[19] CHANG Q,FOLTZ W D,CHAUDARY N,et al. Tumor-stroma interaction in orthotopic primary pancreatic cancer xenografts during hedgehog pathway inhibition[J]. Int J Cancer,2013,133(1):225-234.
[20] PETROVA E,RIOS-ESTEVES J,OUERFELLI O,et al. Inhibitors of Hedgehog acyltransferase block sonic hedgehog signaling[J]. Nat Chem Biol,2013,9(4):247-249.
[21] OWENS A E,DE PAOLA I,HANSEN W A,et al. Design and evolution of a macrocyclic peptide inhibitor of the sonic hedgehog/Patched interaction[J]. J Am Chem Soc,2017,139(36):12559-12568.
[22] NACHTERGAELE S,MYDOCK L K,KRISHNAN K,et al. Oxysterols are allosteric activators of the oncoprotein smoothened[J]. Nat Chem Biol,2012,8(2):211-220.
[23] WANG Y,DAVIDOW L,ARVANITES A C,et al. Glucocorticoid compounds modify smoothened localization and hedgehog pathway activity[J]. Chem Biol,2012,19(8):972-982.
[24] NEDELCU D,LIU J,XU Y Q,et al. Oxysterol binding to the extracellular domain of Smoothened in hedgehog signaling[J]. Nat Chem Biol,2013,9(9):557-564.
[25] WANG J,ZHANG Y,HUANG W J,et al. ABT-199 inhibits hedgehog pathway by acting as a competitive inhibitor of oxysterol,rather as a BH3 mimetic[J]. Acta Pharmacol Sin,2021,42(6):1005-1013.
[26] TAO H Y,JIN Q H,KOO D I,et al. Small molecule antagonists in distinct binding modes inhibit drug-resistant mutant of smoothened[J]. Chem Biol,2011,18(4):432-437.
[27] ROBARGE K D,BRUNTON S A,CASTANEDO G M,et al. GDC-0449-a potent inhibitor of the hedgehog pathway[J]. Bioorg Med Chem Lett,2009,19(19):5576-5581.
[28] PAN S F,WU X,JIANG J Q,et al. Discovery of NVP-LDE225,a potent and selective smoothened antagonist[J]. ACS Med Chem Lett,2010,1(3):130-134.
[29] MUNCHHOF M J,LI Q F,SHAVNYA A,et al. Discovery of PF-04449913,a potent and orally bioavailable inhibitor of smoothened[J]. ACS Med Chem Lett,2012,3(2):106-111.
[30] YAUCH R L,DIJKGRAAF G J,ALICKE B,et al. Smoothened mutation confers resistance to a hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma[J]. Science,2009,326(5952):572-574.
[31] TREMBLAY M R,LESCARBEAU A,GROGAN M J,et al. Discovery of a potent and orally active hedgehog pathway antagonist (IPI-926)[J]. J Med Chem,2009,52(14):4400-4418.
[32] SIU L L,PAPADOPOULOS K,ALBERTS S R,et al. A first-in-human,phase Ⅰ study of an oral hedgehog (Hh) pathway antagonist,BMS-833923 (XL139),in subjects with advanced or metastatic solid tumors[J]. J Clin Oncol,2010,28(15_suppl):2501.
[33] KIM J,TANG J Y,GONG R Y,et al. Itraconazole,a commonly used antifungal that inhibits hedgehog pathway activity and cancer growth[J]. Cancer Cell,2010,17(4):388-399.
[34] KIM D J,KIM J,SPAUNHURST K,et al. Open-label,ex-

ploratory phase Ⅱ trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(8): 745-751.

[35] KELLY R J, ANSARI A M, MIYASHITA T, et al. Targeting the hedgehog pathway using itraconazole to prevent progression of barrett's esophagus to invasive esophageal adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2021, 273(6): e206-e213.

[36] MILLER-MOSLIN K, PEUKERT S, JAIN R K, et al. 1-amino-4-benzylphthalazines as orally bioavailable smoothened antagonists with antitumor activity[J]. J Med Chem, 2009, 52(13): 3954-3968.

[37] PEUKERT S, HE F, DAI M, et al. Discovery of NVP-LEQ506, a second-generation inhibitor of smoothened[J]. ChemMedChem, 2013, 8(8): 1261-1265.

[38] JIN G H, SIVARAMAN A, LEE K. Development of taladegib as a sonic hedgehog signaling pathway inhibitor[J]. Arch Pharm Res, 2017, 40(12): 1390-1393.

[39] OAK A S W, BOCHEVA G, KIM T K, et al. Noncalcemic vitamin D hydroxyderivatives inhibit human oral squamous cell carcinoma and down-regulate hedgehog and WNT/β-catenin pathways[J]. Anticancer Res, 2020, 40(5): 2467-2474.

[40] TANG J Y, XIAO T Z, ODA Y, et al. Vitamin D_3 inhibits hedgehog signaling and proliferation in murine Basal cell carcinomas[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(5): 744-751.

[41] DEBERARDINIS A M, RACCUIA D S, THOMPSON E N, et al. Vitamin D_3 analogues that contain modified A- and seco-B-rings as hedgehog pathway inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2015, 93: 156-171.

[42] BANERJEE U, DEBERARDINIS A M, HADDEN M K. Design, synthesis, and evaluation of hybrid vitamin D_3 side chain analogues as hedgehog pathway inhibitors [J]. Bioorg Med Chem, 2015, 23(3): 548-555.

[43] MASCHINOT C A, HADDEN M K. Synthesis and evaluation of vitamin D_3 analogues with C-11 modifications as inhibitors of hedgehog signaling[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(17): 4011-4014.

[44] 赵伟利,董肖椿,陆秀宏,等. 吡唑酞嗪化合物及其制备方法和用途:CN105985321B[P]. 2018-10-26.

[45] HOCH L, FAURE H, ROUDAUT H, et al. MRT-92 inhibits hedgehog signaling by blocking overlapping binding sites in the transmembrane domain of the smoothened receptor[J]. FASEB J, 2015, 29(5): 1817-1829.

[46] LIN P, HE Y M, CHEN G D, et al. A novel hedgehog inhibitor for the treatment of hematological malignancies[J]. Anticancer Drugs, 2018, 29(10): 995-1003.

[47] INFANTE P, ALFONSI R, INGALLINA C, et al. Inhibition of hedgehog-dependent tumors and cancer stem cells by a newly identified naturally occurring chemotype[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(9): e2376.

[48] ALFONSI R, BOTTA B, CACCHI S, et al. Design, palladium-catalyzed synthesis, and biological investigation of 2-substituted 3-aroylquinolin-4(1H)-ones as inhibitors of the hedgehog signaling pathway[J]. J Med Chem, 2017, 60(4): 1469-1477.

[49] SCHAEFER G I, PEREZ J R, DUVALL J R, et al. Discovery of small-molecule modulators of the Sonic hedgehog pathway[J]. J Am Chem Soc, 2013, 135(26): 9675-9680.

[50] SOLINAS A, FAURE H, ROUDAUT H, et al. Acylthiourea, acylurea, and acylguanidine derivatives with potent hedgehog inhibiting activity[J]. J Med Chem, 2012, 55(4): 1559-1571.

[51] AGYEMAN A, JHA B K, MAZUMDAR T, et al. Mode and specificity of binding of the small molecule GANT61 to GLI determines inhibition of GLI-DNA binding[J]. Oncotarget, 2014, 5(12): 4492-4503.

[52] GOLDMAN J, ECKHARDT S G, BORAD M J, et al. Phase I dose-escalation trial of the oral investigational hedgehog signaling pathway inhibitor TAK-441 in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(5): 1002-1009.

[53] BOSCO-CLÉMENT G, ZHANG F, CHEN Z, et al. Targeting Gli transcription activation by small molecule suppresses tumor growth[J]. Oncogene, 2014, 33(16): 2087-2097.

[54] BEAUCHAMP E M, RINGER L, BULUT G, et al. Arsenic trioxide inhibits human cancer cell growth and tumor development in mice by blocking hedgehog/Gli pathway [J]. J Clin Invest, 2011, 121(1): 148-160.

[55] LI B, FEI D L, FLAVENY C A, et al. Pyrvinium attenuates hedgehog signaling downstream of smoothened[J]. Cancer Res, 2014, 74(17): 4811-4821.

[56] DIDIASOVA M, SINGH R, WILHELM J, et al. Pirfenidone exerts antifibrotic effects through inhibition of Gli transcription factors[J]. FASEB J, 2017, 31(5): 1916-1928.

(收稿日期:2022-09-13 修回日期:2023-02-12)

(编辑:孙 冰)