

**编者按** 我国肿瘤发生率呈逐年增加趋势,国家癌症中心 2023 年发布的数据显示,我国每年新发癌症病例约为 406 万例,每年癌症死亡约 241 万例。肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌、肝癌、食管癌、甲状腺癌、胰腺癌、前列腺癌以及宫颈癌是我国发生率排名前 10 位的恶性肿瘤类型。肿瘤的治疗主要包括手术治疗、化学治疗、放射线治疗、靶向治疗、免疫治疗以及基因治疗等。本期“特别关注”和“医学前沿”栏目聚焦肿瘤治疗的相关研究进展,重点关注二氢乳清酸脱氢酶在肿瘤治疗中的研究进展、纳米材料在卵巢癌靶向治疗中的应用进展、调节性 B 细胞在血液系统恶性肿瘤中的研究进展、乙醇脱氢酶含铁 I 在恶性肿瘤中的研究进展,旨在分享相关的临床经验和研究进展,提高全民肿瘤防治意识,助力健康中国行动。

## 二氢乳清酸脱氢酶在肿瘤治疗中的研究进展

訾刘留 乔博洋 董可帅 赵庆彦

**摘要** 肿瘤细胞高能量、高营养需求反映肿瘤代谢微环境具有其特殊性,代谢重编程可使肿瘤细胞快速增殖、侵袭、迁移,可以是肿瘤发展内驱力,并能在营养缺乏的微环境中存活。与健康细胞比较,肿瘤细胞不断分裂扩增过程中需要足够的核苷酸。二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)是从头合成嘧啶核苷酸限速酶,其抑制剂特立氟胺(Teriflunomide)、布喹那(Brequinar)和来氟米特(Leflunomide)等可抑制核苷酸生成,致细胞停滞于 S 期,因此 DHODH 可作为肿瘤治疗靶点。

**关键词** 肿瘤代谢 二氢乳清酸脱氢酶抑制剂 二氢乳清酸脱氢酶 嘧啶合成

**中图分类号** R730

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.05.002

细胞代谢是生命活动的基础,代谢异常有助于肿瘤细胞增殖、迁移和分化,因此,研究代谢关键酶成为众多抗癌药物关键靶点<sup>[1]</sup>。嘧啶核苷酸作为 DNA 和 RNA 合成必需的原材料,在肿瘤增殖中起重要作用。体内核苷酸合成包含从头和补救合成两种途径,静止期细胞主要依赖补救合成途径,增殖期细胞(如活化的免疫细胞或肿瘤细胞)则依赖从头合成途径<sup>[2]</sup>。与正常增殖细胞比较,肿瘤细胞嘧啶代谢显著失衡,嘧啶从头合成相关酶可作为抑制癌细胞过度增殖的靶点<sup>[3]</sup>。二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)是嘧啶从头合成关键酶,越来越多证据表明,DHODH 与肿瘤进展密切相关,因此有必要对近年来关于 DHODH 与

肿瘤研究进行综述。

### 一、DHODH 简介

DHODH 位于线粒体内膜,是一种含铁黄素依赖性酶,在嘧啶的从头合成中起至关重要的作用<sup>[4]</sup>。嘧啶从头合成途径包含 6 个步骤,前 3 个步骤是由氨基甲酰 - 磷酸合成酶(carbamoyl - phosphate synthetase, CAD)将谷氨酰胺转换为二氢乳酸盐(dihydroorotate, DHO);第四步是 DHODH 将 DHO 氧化为乳酸盐(oroate, ORO);接下来 PRPP 提供核糖,尿苷单磷酸合酶(uridine monophosphate synthetase, UMPS)催化 ORO 转化为尿苷单磷酸(uridine monophosphate, UMP);最后 UMP 通过复杂的核酸代谢依次转化为三磷酸胞嘧啶(cytidine triphosphate, CTP)和脱氧尿苷单磷酸(2' - deoxyuridine 5' - monophosphate, dUMP)。DHODH 主要催化两个氧化还原反应:DHO 转化为乳酸盐;黄素单核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)转化为二氢黄素单核苷酸(dihydroflavin mononucleotide, FMNH<sub>2</sub>),因此 DHODH 将线粒体呼吸链与嘧啶从头合成联系起来<sup>[5]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(82170312, 81970277);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(82003063)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科(訾刘留、赵庆彦),肝胆胰外科(訾刘留、董可帅);430060 武汉大学药学院(乔博洋)

通信作者:赵庆彦,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:ruyan71@163.com

## 二、DHODH 与恶性肿瘤

在肿瘤细胞中,高嘧啶通量对于满足核酸和其他细胞成分的额外要求是必不可少的。因嘧啶补救合成不足以满足肿瘤细胞需求,故其主要依赖嘧啶从头合成。DHODH 作为嘧啶从头合成关键酶,有望成为癌症治疗的重要靶标,了解 DHODH 对肿瘤的作用机制至关重要。

1. DHODH 与急性髓细胞白血病:急性髓细胞白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 是髓系造血干/祖细胞恶性疾病,多数病情急重,预后凶险,近 5 年以来总生存率低于 50%,且老年患者 2 年存活率仅为 20%<sup>[6]</sup>。近年来研究发现,DHODH 抑制剂对 AML 尤为敏感,可改变 AML 细胞表面标志物,促进其原始细胞分化,致其病死率增加<sup>[7]</sup>。此外,DHODH 抑制剂可下调 AML 细胞分化相关转录因子 Myc,使其髓系分化<sup>[8]</sup>。抑制 DHODH 表达可参与抑制 AML 细胞核酸合成、周期停滞以及影响关键蛋白翻译后糖基化<sup>[9]</sup>。抑制 DHODH 可迅速关闭白血病干细胞的蛋白质翻译,对多种 AML 亚型均有治疗作用<sup>[10]</sup>。

2. DHODH 与肺癌:肺癌包括小细胞肺癌 (small cell carcinoma of lung, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell carcinoma of lung, NSCLC),在 2020 年版本的全球癌症统计 (global cancer statistics 2020, GLOBOCAN 2020) 中发生率排第 2 名,在男性中,肺癌占引起癌症相关死亡比例为 21.5%<sup>[11]</sup>。既往研究表明,肺癌细胞 DHODH 表达显著高于正常肺细胞,且 DHODH 抑制剂可显著抑制肺癌细胞增殖<sup>[12]</sup>。近年来研究表明,SCLC 细胞对嘧啶生物合成途径敏感,DHODH 抑制剂可明显抑制 SCLC 体内生长且延长小鼠存活期<sup>[13]</sup>。此外,因不同的肿瘤基因环境具有差异性,SCLC 变异亚型对 DHODH 抑制剂具有选择性敏感性,其具体机制仍有待于进一步阐明<sup>[14]</sup>。虽然 DHODH 在肺癌中研究不多,但对于未来在肺癌中靶向 DHODH 的研究应用至关重要。

3. DHODH 与乳腺癌:GLOBOCAN 2020 数据显示,乳腺癌已超过肺癌成为全球癌症发生率的第 1 名,占有所有癌症病例的 11.7%<sup>[11]</sup>。研究发现,人乳腺癌组织高表达 DHODH,且高表达 DHODH 的乳腺癌细胞系对 DHODH 抑制剂更为敏感,可导致 ATP 耗竭,S 期停滞,并上调 p53、p56 和 State6 表达<sup>[15]</sup>。DHODH 抑制剂可提高 PTEN 突变型乳腺癌细胞病死率<sup>[16]</sup>。此外在 p53 突变型和 p53 缺陷型乳腺癌细胞中敲除 DHODH 可发生明显的嘧啶耗竭<sup>[17]</sup>。以上提

示我们,应用 DHODH 作为靶点治疗乳腺癌可先区分乳腺癌细胞对 DHODH 的敏感度再定方案实施。

4. DHODH 与结直肠癌:结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 在 GLOBOCAN 2020 中以 6% 的发生率排名第 3,以 5.8% 的病死率排名第 2<sup>[11]</sup>。与正常结肠组织比较,CRC 肿瘤组织中 DHODH 表达水平更高且 CRC 细胞系对 DHODH 抑制剂更为敏感<sup>[12]</sup>。敲低 CRC 细胞系 DHODH 可抑制其增殖,但对 DHODH 抑制剂的敏感度与细胞 DHODH 表达水平相关<sup>[18]</sup>。KRAS 突变是转移性 CRC 患者中最突出的分子标志物之一,DHODH 抑制剂可使细胞对抗癌治疗 (如抗 EGFR 抗体治疗) 敏感。研究发现,DHODH 抑制剂可抑制 KRAS 突变型 CRC 细胞增殖,降低其谷氨酰胺和谷氨酸水平<sup>[19]</sup>。DHODH 抑制剂可通过抑制电子传递链复合物 III 的表达从而触发表达 p53 转录因子的 CRC 细胞凋亡<sup>[20]</sup>。且可通过以 p53 和检查点激酶 1 (checkpoint kinase 1, Chk1) 依赖的方式诱导 CRC 细胞核糖体应激,从而抑制增殖<sup>[17]</sup>。DHODH 抑制剂可通过抑制核苷酸合成抑制结直肠癌肝转移<sup>[21]</sup>。此外,DHODH 抑制剂可通过参与尿苷核苷酸池协同增加 5-氟尿嘧啶抗肿瘤活性<sup>[22]</sup>。以上结果表明,抑制 DHODH 表达可能是 CRC 治疗的潜在靶标,特别是在 KRAS 突变,p53 缺陷或其他遗传背景 CRC 细胞中。

5. DHODH 与胰腺癌:胰腺癌的发生率为 2.6%,病死率为 4.7%,预后差,平均 5 年生存率为 9%<sup>[11]</sup>。与正常胰腺组织比较,DHODH 在人类胰腺癌组织中具有更高的 mRNA 水平<sup>[12]</sup>。近年来研究显示,在人类胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 细胞系中,新合成的 UMP 浓度随着时间推移而增加,表明 PDAC 细胞通过新的嘧啶合成途径表现出更高的通量<sup>[14]</sup>。在胰腺肿瘤异种移植模型中,DHODH 抑制剂有很强的抗癌活性<sup>[19]</sup>。此外,DHODH 抑制剂不仅显示出体外抗增殖活性,而且与化疗药物吉西他滨在胰腺癌细胞中具有协同作用,主要机制为干扰 PIM-3 激酶,而 PIM-3 激酶对胰腺癌细胞的增殖和蛋白质合成很重要<sup>[23]</sup>。以上结果表明,DHODH 可能在胰腺癌中起着至关重要的作用,其耗竭可能具有抗癌效果。

6. 其他恶性肿瘤:DHODH 抑制剂可降低蛋白质葡萄糖酰胺修饰 (O-GlcNAcylation) 和 c-Myc 降解,导致细胞周期停滞和细胞凋亡,从而抑制随 Myc 驱动的髓母细胞瘤发展<sup>[24]</sup>。抑制 DHODH 可通过激活

凋亡通路抑制慢性粒细胞白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML) 发展<sup>[25]</sup>。抑制 DHODH 可通过诱导 DNA 损伤和细胞凋亡阻碍胶质瘤干细胞增殖<sup>[26]</sup>。IDH1 突变胶质瘤细胞对 DHODH 抑制剂敏感<sup>[27]</sup>。抑制 DHODH 联合替莫唑胺在神经母细胞瘤中具有治疗潜力, DHODH 是神经母细胞瘤的独立预后标志物和有效的治疗靶点<sup>[28]</sup>。DHODH 抑制剂与顺铂协同作用可通过调节 mTOR 通路诱导宫颈癌细胞死亡<sup>[29]</sup>。

### 三、DHODH 抑制剂与肿瘤

1. 特立氟胺: 特立氟胺 (Teriflunomide) 主要通过非竞争选择性抑制线粒体 DHODH 酶、酪氨酸激酶、核因子- $\kappa$  基因结合 (nuclear factor- $\kappa$  B, NF- $\kappa$ B) 和环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 来发挥抗增殖和抗炎作用<sup>[30]</sup>。Teriflunomide 于 2012 年获批用于多发性硬化症。近年来研究发现, Teriflunomide 可能抑制 NSCLC 细胞活力并延迟细胞集落形成能力<sup>[31]</sup>。Teriflunomide 衍生物在小鼠模型中每日口服剂量为 4mg/kg 表现出良好的治疗结直肠癌的潜力<sup>[32]</sup>。Teriflunomide 耐受性良好, 半衰期达 2 周以上, 可通过血-脑脊液屏障, 这些特性使其成为 DHODH 抑制剂的优先选择<sup>[33]</sup>。Teriflunomide 可在极低浓度 (3~5 $\mu$ g/ml) 下阻断 DHODH, 并在中等浓度 (>10 $\mu$ g/ml) 下抑制 JAK/STAT 通路抑制慢性淋巴细胞白血病的增殖<sup>[34]</sup>。

2. 来氟米特: 来氟米特 (Leflunomide) 是一种免疫调节剂, 广泛用于抗风湿药, 在肝脏和肠黏膜中形成其活性代谢物 Teriflunomide。与 Teriflunomide 比较, 其 IC<sub>50</sub> 大于 Teriflunomide, 表明 Leflunomide 对 DHODH 抑制效果弱于 Teriflunomide<sup>[31]</sup>。Leflunomide 是一种前体药物, 0~1.0 $\mu$ mol/L 范围内对 DHODH 呈现非浓度依赖性抑制, 可降低嘧啶合成, 干扰细胞增殖, 并将细胞从 G<sub>1</sub> 期激活至 S 期, 且具有免疫调节和抗炎作用, 如防止 T 细胞和 B 细胞的增殖, 抑制 IL-3 和 IL-4 的释放<sup>[35]</sup>。Leflunomide 可抑制血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 受体介导的磷酸化, 从而抑制卡波西肉瘤发展<sup>[36]</sup>。临床 I 期试验表明, 复发性/难治性多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者使用 Leflunomide 治疗可获得疾病稳定 (stable disease, SD), 且安全性研究表明, Leflunomide 的耐受性良好, 每天剂量可达 60mg, 毒性最小<sup>[37]</sup>。

3. 布喹那: 布喹那 (Brequinar) 是一种 4-喹啉羧

酸衍生物, 在晚期实体恶性肿瘤中 I 期和 II 期进行了评估, 如头颈鳞状细胞癌<sup>[38]</sup>。然而并没有显著的实体瘤抗癌效应, 且使用浓度范围较窄也限制了临床应用, 但 Brequinar 引起的髓系毒性可成为治疗白血病的候选药物<sup>[39]</sup>。Brequinar 抑制髓系来源的抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC), 激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 促进骨髓成熟, 从而抑制人骨髓细胞发展, 且发现 Brequinar 可在免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 耐药乳腺癌模型中通过激活程序性细胞死亡增强 ICI 治疗的抗肿瘤活性<sup>[40]</sup>。

4. BAY2402234 等新药: BAY2402234 是一种 DHODH 酶选择性抑制剂, 具有良好的药代动力学、生物利用度和理化特性, 允许连续口服给药, 可有效抑制肿瘤细胞的增殖。BAY2402234 在多种 AML 亚型中显示出单药治疗疗效和分化诱导优势<sup>[41]</sup>。然而, 其他肿瘤的不良反应和抗增殖作用仍有待于探索。PTC299 是一种新型口服生物可利用小分子, 转录后选择性抑制血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 蛋白合成, 可作为单一药物延长骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 细胞系异种移植模型小鼠存活期, 并且与地西他滨联合使用更有效<sup>[42]</sup>。近年来研究表明, PTC299 是更有效的线粒体 DHODH 抑制剂, 表现出良好的生化和药理学特性, 针对 AML 患者的 I 期临床试验中发现其有助于血液恶性肿瘤靶向治疗<sup>[43]</sup>。ASLAN003 作为 DHODH 的抑制剂, 其 IC<sub>50</sub> 为 35nmol/L, 可在体内外诱导 AML 细胞分化并触发细胞凋亡。临床试验验证 ASLAN003 单次和多次递增剂量机体是可耐受的, 而其不良反应和在其他癌症中的抗肿瘤功能需要进一步体现<sup>[44]</sup>。单药 AG-636 在伊布替尼耐药淋巴瘤细胞中发现可使体内肿瘤显著消退, 并且在 B 淋巴瘤亚型中效果更明显<sup>[45]</sup>。新发现的 DHODH 抑制剂 N-杂环 3-吡啶甲酰胺 (N-heterocyclic 3-pyridyl carboxamide inhibitors) 可用来治疗急性骨髓性细胞白血病<sup>[46]</sup>。

### 四、目前临床使用和正在临床试验的药物

目前全世界广泛临床应用 Leflunomide 和 Teriflunomide 调节 T 细胞反应, 有效减少炎症发作时间, 然而, 因其存在线粒体功能障碍引起的肝毒性, 目前作为抗癌药物治疗仍处于临床试验阶段<sup>[47]</sup>。Brequinar 在小鼠实验中具有抗肿瘤作用, 但临床 II 期实验可能是由于剂量和给药频率不合适, 治疗对实体瘤无

效<sup>[48]</sup>。目前发现其不良反应包含骨髓抑制、皮疹、口腔炎、黏膜炎<sup>[49]</sup>。BAY2402234 在体内和体外实验中对多种 AML 显示出抑制增殖和诱导分化的双重作用,但是目前临床 I 期实验因治疗恶性骨髓瘤缺乏足够的临床获益而终止 (NCT03404726)<sup>[50]</sup>。PTC299 对 80% 的 AML 细胞系具有明显的抗癌效果,且其对白血病的 I 期临床研究正在进行中 (NCT03761069)<sup>[51]</sup>。AG - 63 对 AML 和 AML 干细胞/祖细胞以及具有不同遗传亚型的体内 AML 异种移植瘤模型敏感,而且对实体瘤来源的癌细胞系具有明显的抗癌效果<sup>[52]</sup>。目前,尽管 AG - 636 在淋巴瘤中的 I 期临床研究申请者决定而终止 (NCT03834584),但它仍然是一种有希望的抗癌药物。RP7214 发现与传统化疗药物联合使用能够更好地治疗乳腺癌和结直肠癌,目前处于临床试验第 I 阶段 (NCT04680429)。JNJ74856665 在体内和体外具有很强的抗白血病活性。I 期临床试验评估了 JNJ74856665 在 AML 和 MDS 患者中的有效性 (NCT04609826)。总的来说,大多数 DHODH 抑制剂作为抗癌药物仍处于临床实验的早期阶段,合适剂量尚未确定,未知的不良反应有待于公布,需要进一步开展临床试验予以证实。

## 五、展 望

DHODH 是从头嘧啶合成途径中关键酶,通过影响嘧啶代谢和线粒体功能在肿瘤发生中起着至关重要的作用。抑制 DHODH 已逐渐成为恶性肿瘤治疗的热点。近几十年来,新型 DHODH 抑制剂正在加速涌现。值得注意的是,联合靶向治疗似乎是一种特别有前途的策略,特别是在特定的遗传背景下,能使肿瘤对传统化疗重新敏感,同时,高度特异性的 DHODH 抑制剂和更合适的给药剂量可以改善与传统治疗不良反应。综上所述,本文阐述了 DHODH 在肿瘤中的多种生物学功能,广谱前景仍有待于探索。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- Counihan, Jessica L, Grossman, *et al.* Cancer metabolism: current understanding and therapies [J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118 (14): 6893 - 6923
- Villa E, Ali E S, Sahu U, *et al.* Cancer cells tune the signaling pathways to empower de novo synthesis of nucleotides [J]. *Cancers*, 2019, 11 (5): 688
- Weber G. Reciprocal regulation: recognition of pattern of gene expression in cancer cells[J]. *Adv Enzyme Regul*, 2002, 42: 83 - 100
- Barnes T, Parry P, Hart I, *et al.* Regional mapping of the gene encoding dihydroorotate dehydrogenase, an enzyme involved in ump syn-

- thesis, electron transport, and superoxide generation, to human chromosome region 16q22 [J]. *Somatic Cell & Molecular Genetics*, 1993, 19 (4): 405 - 411
- Reis R, Calil FA, Feliciano PR, *et al.* The dihydroorotate dehydrogenases: past and present[J]. *Archives of Biochemistry & Biophysics*, 2017, 632: 175 - 191
- Prada - Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia[J]. *Blood Rev*, 2017, 31 (1): 63 - 76
- Sykes DB. The emergence of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) as a therapeutic target in acute myeloid leukemia[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2018, 22 (11): 893 - 898
- Bester AC, Roniger M, Oren YS, *et al.* Nucleotide deficiency promotes genomic instability in early stages of cancer development[J]. *Cell*, 2011, 145 (3): 435 - 446
- Sykes D, Kfoury Y, Mercier F, *et al.* Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase overcomes differentiation blockade in acute myeloid leukemia[J]. *Cell*, 2016, 167 (1): 171 - 186
- So J, Lewis AC, Smith LK, *et al.* Inhibition of pyrimidine biosynthesis targets protein translation in acute myeloid leukemia[J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14 (7): E15203
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209 - 249
- Madak JT, Bankhead A 3rd, Cuthbertson CR, *et al.* Revisiting the role of dihydroorotate dehydrogenase as a therapeutic target for cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 195: 111 - 131
- He T, Haapa - Paananen S, Kaminsky VO, *et al.* Inhibition of the mitochondrial pyrimidine biosynthesis enzyme dihydroorotate dehydrogenase by doxorubicin and brequinar sensitizes cancer cells to trail - induced apoptosis[J]. *Oncogene*, 2014, 33 (27): 3538 - 3549
- Li L, Ng SR, Colón CI, *et al.* Identification of DHODH as a therapeutic target in small cell lung cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11 (517): eaaw7852
- Mohamad Fairus AK, Choudhary B, Hosahalli S, *et al.* Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitors affect ATP depletion, endogenous ROS and mediate s - phase arrest in breast cancer cells[J]. *Biochimie*, 2017, 135: 154 - 163
- Mathur D, Stratikopoulos E, Ozturk S, *et al.* Pten regulates glutamine flux to pyrimidine synthesis and sensitivity to dihydroorotate dehydrogenase inhibition[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7 (4): 380 - 390
- Hubackova S, Davidova E, Boukalova S, *et al.* Replication and ribosomal stress induced by targeting pyrimidine synthesis and cellular checkpoints suppress p53 - deficient tumors [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (2): 110
- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2014, 383 (9927): 1490 - 1502
- Koundinya M, Sudhalter J, Courjaud A, *et al.* Dependence on the pyrimidine biosynthetic enzyme DHODH is a synthetic lethal vulnerability in mutant kras - driven cancers[J]. *Cell Chem Biol*, 2018, 25 (6): 705 - 717
- Khutormenko AA, Dalina AA, Chernyak BV, *et al.* The role of dihydroorotate dehydrogenase in apoptosis induction in response to inhibition of the mitochondrial respiratory chain complex iii[J]. *Acta Naturae*, 2014, 6 (1): 69 - 75

- 21 Yamaguchi N, Weinberg EM, Nguyen A, *et al.* PCK1 and DHODH drive colorectal cancer liver metastatic colonization and hypoxic growth by promoting nucleotide synthesis[J]. *Elife*, 2019, 16(8): e52135
- 22 Pizzorno G, Wiegand RA, Lentz SK, *et al.* Brequinar potentiates 5 - fluorouracil antitumor activity in a murine model colon 38 tumor by tissue - specific modulation of uridine nucleotide pools [J]. *Cancer Res*, 1992, 52(7): 1660 - 1665
- 23 Buettner R, Morales C, Wu X, *et al.* Leflunomide synergizes with gemcitabine in growth inhibition of pc cells and impairs c - myc signaling through pim kinase targeting[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 17(14): 149 - 158
- 24 Gwynne WD, Suk Y, Custers S, *et al.* Cancer - selective metabolic vulnerabilities in myc - amplified medulloblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(12): 1488 - 1502
- 25 Houshmand M, Vitale N, Orso F, *et al.* Dihydroorotate dehydrogenase inhibition reveals metabolic vulnerability in chronic myeloid leukemia[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 576
- 26 Spina R, Mills I, Ahmad F, *et al.* DHODH inhibition impedes glioma stem cell proliferation, induces DNA damage, and prolongs survival in orthotopic glioblastoma xenografts[J]. *Oncogene*, 2022, 41(50): 5361 - 5372
- 27 Shi DD, Savani MR, Levitt MM, *et al.* De novo pyrimidine synthesis is a targetable vulnerability in IDH mutant glioma[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 939 - 956
- 28 Olsen TK, Dyberg C, Embaie BT, *et al.* DHODH is an independent prognostic marker and potent therapeutic target in neuroblastoma[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(17): e153836
- 29 Jiang M, Song Y, Liu H, *et al.* DHODH inhibition exerts synergistic therapeutic effect with cisplatin to induce ferroptosis in cervical cancer through regulating mTOR pathway[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 546
- 30 Freedman MS. Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013, 4(5): 192 - 205
- 31 Jiang L, Zhang W, Li W, *et al.* Anti - inflammatory drug, leflunomide and its metabolite teriflunomide inhibit NSCLC proliferation in vivo and in vitro[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 282: 154 - 165
- 32 Li C, Zhou Y, Xu J, *et al.* A novel series of teriflunomide derivatives as orally active inhibitors of human dihydroorotate dehydrogenase for the treatment of colorectal carcinoma[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 238: 114489
- 33 Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, *et al.* Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Immunol*, 1999, 93(3): 198 - 208
- 34 Dietrich S, Kramer OH, Hahn E, *et al.* Leflunomide induces apoptosis in fludarabine - resistant and clinically refractory CLL cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 417 - 431
- 35 Ren A, Fu G, Qiu Y, *et al.* Leflunomide inhibits proliferation and tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9125 - 9130
- 36 Zhang C, Chu M. Leflunomide: a promising drug with good antitumor potential[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 726 - 730
- 37 Rosenzweig M, Palmer J, Tsai NC, *et al.* Repurposing leflunomide for relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(7): 1669 - 1677
- 38 Urba S, Doroshow J, Cripps C, *et al.* Multicenter phase II trial of brequinar sodium in patients with advanced squamous - cell carcinoma of the head and neck[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992, 31(2): 167 - 169
- 39 Peters GJ. Re - evaluation of brequinar sodium, a dihydroorotate dehydrogenase inhibitor [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2018, 37(12): 666 - 678
- 40 Colligan SH, Amitrano AM, Zollo RA, *et al.* Inhibiting the biogenesis of myeloid - derived suppressor cells enhances immunotherapy efficacy against mammary tumor progression[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(23): e158661
- 41 Christian S, Merz C, Evans L, *et al.* The novel dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitor bay 2402234 triggers differentiation and is effective in the treatment of myeloid malignancies[J]. *Leukemia*, 2019, 33(10): 2403 - 2415
- 42 Kayamori K, Nagai Y, Zhong C, *et al.* DHODH inhibition synergizes with DNA - demethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(2): 438 - 450
- 43 Cao L, Weetall M, Trotta C, *et al.* Targeting of hematologic malignancies with ptc299, a novel potent inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase with favorable pharmaceutical properties [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(1): 3 - 16
- 44 Zhou J, Yiyiing Quah J, Ng Y, *et al.* ASLAN003, a potent dihydroorotate dehydrogenase inhibitor for differentiation of acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2020, 105(9): 2286 - 2297
- 45 McDonald G, Chubukov V, Coco J, *et al.* Selective vulnerability to pyrimidine starvation in hematologic malignancies revealed by AG - 636, a novel clinical - stage inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(12): 2502 - 2515
- 46 Cisar JS, Pietsch C, DeRatt LG, *et al.* N - heterocyclic 3 - pyridyl carboxamide inhibitors of DHODH for the treatment of acute myelogenous leukemia[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(16): 11241 - 11256
- 47 Fragoso YD, Brooks JB. Leflunomide and teriflunomide: altering the metabolism of pyrimidines for the treatment of autoimmune diseases [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(3): 315 - 320
- 48 Peters GJ. Re - evaluation of brequinar sodium, a dihydroorotate dehydrogenase inhibitor [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2018, 37(12): 666 - 678
- 49 Schwartzmann G, Bork E, Vermorken JB, *et al.* Mucocutaneous side effects of brequinar sodium, a new inhibitor of pyrimidine de novo biosynthesis[J]. *Cancer*, 1989, 63(2): 243 - 248
- 50 Christian S, Merz C, Evans L, *et al.* The novel dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitor bay 2402234 triggers differentiation and is effective in the treatment of myeloid malignancies[J]. *Leukemia*, 2019, 33(10): 2403 - 2415
- 51 Branstrom A, Cao L, Furia B, *et al.* Emvododstat, a potent dihydroorotate dehydrogenase inhibitor, is effective in preclinical models of acute myeloid leukemia[J]. *Front Oncol*, 2022, 9(12): 832816
- 52 Donato E, Trumpp A. Targeting the leukemic stem cell protein machinery by inhibition of mitochondrial pyrimidine synthesis[J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(7): e16171

(收稿日期: 2023 - 02 - 10)

(修回日期: 2023 - 05 - 12)