

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.01.011

PIP5K1A 与肿瘤*

尹 媛¹ 综述 王云飞^{2△} 审校

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘 要 恶性肿瘤表现为细胞分裂失控的病理过程, 严重危害人类健康。PI3K/AKT 信号通路在癌症的发生发展中具有重要作用, PIP5K1A 作为一种脂质激酶, 作用于 PI3K/AKT 信号通路上游, 具有多种生物学功能, 包括细胞分化、细胞迁移等。越来越多的研究表明, PIP5K1A 的过表达促进了癌细胞的生长、侵袭和迁移, 抑制 PIP5K1A 可有效阻碍肿瘤进展。鉴于 PIP5K1A 在肿瘤中的重要作用, PIP5K1A 抑制剂在恶性肿瘤中的应用研究值得关注。

关键词 PIP5K1A; 肿瘤; 抑制剂

中图分类号: R71 **文献标识码:** B **文章编号:** 1000-9760(2022)02-049-05

PIP5K1A and tumor

YIN Man¹, WANG Yunfei^{2△}

(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, 272013, China;

² Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, 272029, China)

Abstract: Malignant tumor is a pathological process of uncontrolled cell division, which seriously endangers human health. PI3K/AKT signaling pathway plays an important role in the occurrence and development of various cancers. As a lipid kinase, PIP5K1A acts on the upstream of PI3K/AKT signaling pathway and has a variety of biological functions, including cell differentiation, cell migration and so on. An increasing number of studies have shown that the overexpression of PIP5K1A promotes the growth, invasion and migration of cancer cells, and the inhibition of PIP5K1A can effectively hinder tumor progression. In view of this important role of PIP5K1A in tumors, the application of PIP5K1A inhibitor in malignant tumors deserves attention.

Keywords: PIP5K1A; Tumor; Inhibitor

肿瘤是正常细胞在各种致癌因子作用下, 发生基因突变导致组织过度增殖所形成的新生物, 严重危害着人类的生命健康。

PIP5K1A (phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase type-1 alpha) 是一种 I 型磷脂酰肌醇磷酸激酶, 其作用于 PI3K/AKT 通路的上游, 是许多生物过程中的主要调节因子, 它的主要作用是通过磷酸化和去磷酸化过程来调控细胞中的生物合成和信号通路。已有研究表明, 多种恶性肿瘤中存在 PIP5K1A 的过表达或其环状 RNA (circPIP5K1A) 的表达异常。本文就 PIP5K1A 的结构与功能、

PIP5K1A 与肿瘤的关系以及相关抑制剂进行了归纳与阐述, 以期对 PIP5K1A 的研究提供有价值的信息。

1 PIP5K1A 结构与功能

1.1 PIP5K1A 结构

PIP5K1 有 3 个同工酶: PIP5K1A、PIP5K1B 和 PIP5K1C。因为小鼠基因的命名法与人类基因的命名法相反, PIP5K1A 亚型的命名法变得有些混乱^[1-3]。此外, 该蛋白家族还使用了一些同义词, 包括 PI5PK、PIPK1、PIP5K 和 PIPkin。其中, PIP5K1A 是脂质激酶家族中的主要成员, 是作用于 PI3K/AKT 通路上游的关键脂质激酶^[1-4], 通过此通路, PIP5K1A 调控细胞增殖、凋亡和迁移, 调

* [基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2017WS336); 济宁市重点研发计划 (2020YXNS026)

△ [通信作者] 王云飞, E-mail: wangyunfei@mail.jnmc.edu.cn

节各种靶蛋白的定位和活性。

PIP5K1A 的晶体结构是在 3.3 Å 分辨率下确定的^[5]。在晶体中,可以看到 PIP5K1A 形成了一个边对边的二聚体,生物物理和生化证据表明,这种二聚体在溶液中形成,是完全催化活性解析所必需的^[5]。Amos 等^[6]利用多尺度分子动力学方法研究了 PIP5K1A 激酶的膜结合机制,发现 PIP5K1A 可以作为单体或二聚体与细胞膜结合,二聚体 PIP5K1A 一次仅通过一个催化位点与膜接触结合;PIP5K1A 激酶通过激活环与含 PIP 的膜相互作用;激酶和双分子层接触后,再进行重新定位,使其与含有 PI4P 的膜产生有效地结合。这为研究 PIP5K1A 的信息传递、物质交换等提供了依据。

1.2 生物功能

1.2.1 PIP5K1A 基本细胞学作用 PIP5K1A 存在于表皮的所有层中,在细胞外钙(Cao)处理的人角化细胞中,PIP5K1A、PIP2、IP3 和细胞内钙(Cai)的水平增加;而 PIP5K1A 的敲除或沉默则阻碍了 Cao 诱导的 Cai 升高以及角化细胞分化标记物的诱导^[7]。因此,PIP5K1A 是 Cao 诱导的第二信使 IP3、Cai 和角化细胞分化所必需的。PIP5K1A 还通过调控 PIP2 介导的 AKT 通路和细胞质钙释放促进成肌细胞分化^[8],是成肌细胞分化中的重要调节因子。

PIP5K1A 是细胞定向迁移过程中的重要调节因子,PIP5K1A 的缺失会导致膜皱缩、细胞扩散和肌动蛋白组织缺陷,使局部黏着点形成受损,最终影响迁移的方向持久性^[9]。

PIP5K1A 还参与了自噬性溶酶体再生(ALR)过程的调节^[10],并且调节 ALR 管化后的断裂过程。ALR 后期自噬溶酶体管化后,PIP5K1A 在其管状结构上将 PI4P 转化为 PIP2,并且招募网格蛋白 Clathrin,从而导致管状结构断裂形成原溶酶体^[11]。

1.2.2 PIP5K1A 的促癌作用 在肿瘤细胞中,PIP5K1A 能调控侵袭性伪足的形成。由于侵袭性伪足具有细胞外基质(ECM)降解活性,故在癌症侵袭中起作用^[12-13]。在趋化或机械刺激的反应下,PIP5K1A 被招募到质膜的前缘,诱导侵袭性伪足的形成^[14]。因此,PIP5K1A 在 PIP5K1 家族成员中特异性参与了侵袭性伪足的形成。

PIP5K1A 能够调控癌细胞中的 MRP2 活性。

在小鼠原代肝细胞、PANC1 和 HepG2 细胞中,siP-IP5K1A 处理增加了细胞内的 CDF(MRP2 底物)^[2],表明 PIP5K1A 缺失导致肝细胞和癌细胞中 MRP2 活性降低。因此,PIP5K1A 在癌细胞中的缺失可能有利于阻止抗癌耐药和恶性进展。

PIP5K1A 调控 P53 的稳定性。多种癌症都有 TP53 的突变,从而促进肿瘤进展^[15]。细胞核中的 PIP5K1A 在应激状态下与 P53 结合,突变的 P53 蛋白在细胞核中积聚,产生致癌活性,促进肿瘤进一步发展,而 PIP5K1A 的缺失或抑制会降低突变体 P53 蛋白水平^[16]。因此,P53 的稳定性受细胞核 PIP5K1A 及其产物 PI(4,5)P2 调控,该通路是一个很有前途的癌症治疗靶点。

在大约 25% 的人类癌症中发现 KRAS 突变,KRAS 突变是超过 90% 胰管腺癌病例的驱动因素^[15]。PIP5K1A 表达的减少可特异性降低致癌 KRAS 信号和增殖,抑制 KRAS 驱动的致癌基因,并使胰腺癌细胞系对 MAPK 抑制剂敏感^[17]。因此,PIP5K1A 可作为 KRAS 信号通路中治疗 KRAS 突变癌症的潜在靶点。

2 PIP5K1A 与肿瘤

2.1 PIP5K1A 与前列腺癌(PCa)

PIP5K1A 在高级别 PCa 中过表达,并与 PIP2 和雄激素受体(AR)表达相关。Flemming 等^[18]研究发现,在 PCa 患者中,PIP5K1A 表达水平较高,且与 AR 表达呈正相关。此外,转移病灶中发现的 PIP5K1A 和 AR mRNA 水平较原发肿瘤相比明显增高。在 PCa 细胞中,AR 过度表达显著增加了 PIP5K1A 的表达和 AKT 磷酸化^[3];在 PCa 患者的肿瘤标本中 AR-V7 表达与 PIP5K1A 呈正相关^[19]。因此,PIP5K1A 是 AR-V7 和 AR 的关键辅助因子。这些研究结果确定了包括 PIP5K1A、AR-V7 和 AR 在内的新型协同机制,它们驱动 PCa 的进展,为靶向治疗侵袭性 PCa 提供了新的信息。

2.2 PIP5K1A 与卵巢癌

卵巢癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,其最常见的亚型是上皮性卵巢癌(EOC),5 年生存率很低。卵巢癌中环状 RNA PIP5K1A(circPIP5K1A)的表达较邻近正常组织高^[20];Kaplan-Meier 生存分析数据显示 circPIP5K1A 表达增加是卵巢癌患者预后不良的预测因素,支持其参与卵巢癌的进展。miR-661(circPIP5K1A 的靶点)的表达抑制了体外

卵巢癌细胞的生长、侵袭和迁移,而 IGFBP5(miR-661 的靶点)发挥相反的作用。因此,沉默 circPIP5K1A 可以通过靶向 miR-661/IGFBP5 轴从而抑制卵巢癌细胞的生长、迁移和侵袭,circPIP5K1A 在卵巢癌进展中发挥着重要作用,为靶向抑制 circPIP5K1A 治疗卵巢癌提供了新方法。

2.3 PIP5K1A 与乳腺癌

近些年来,乳腺癌已成为女性发病率第一的恶性肿瘤^[21],其有效治疗方式变得尤为重要。在 MDA-MB-231 细胞系中检测到过表达 PIP5K1A,显示其参与了乳腺癌的发生与发展^[4]。Waugh 等^[22]在 COSMIC 数据库中对乳腺癌病例进行分析,发现大多数病例 PIP5K1A 的基因拷贝数有所上升,这个基因对应于 1q-a 染色体,而该染色体在 50%~60%的乳腺癌中数量异常,PIP5K1A 基因在大约 10%的乳腺癌样本中扩增。此外,通过对多个组织的拷贝数变异进行了评估发现,PI4KB/PIPK1A/AKT3/PIK3C2B 的共扩增在乳腺癌中最为显著。Sarwar 等^[4]亦通过 MDA-MB-231 细胞系和体内异种移植小鼠模型揭示了 PIP5K1A 在三阴性乳腺癌的增殖、存活和转移中可能发挥重要作用。

2.4 PIP5K1A 与结肠癌

结肠癌是全球常见的恶性疾病,是导致死亡的主要原因之一。circPIP5K1A 在结肠癌组织中较其邻近的正常组织明显上调,这说明 circPIP5K1A 参与了结肠癌的发生发展^[23]。Transwell 实验中, circPIP5K1A 的强化表达显著增强了细胞的侵袭和迁移,而在 COLO320DM 细胞中沉默 circPIP5K1A 可诱导细胞死亡和抑制细胞迁移。此外, circPIP5K1A 过表达增加了 AP-1 的表达,但降低了 IRF-4、CDX-2 和 Zic-1 的表达,而 miR-1273a 的过表达抑制了 circPIP5K1A 在结肠癌进展中的致癌作用。这些结果表明了 circPIP5K1A-miR-1273a 轴在调控结肠癌发展中的致癌作用,并为研究结肠癌的发病机制提供了新的视角。

2.5 PIP5K1A 与非小细胞肺癌(NSCLC)

在全球范围内,最常见的癌症是肺癌,NSCLC 占有肺癌病例的 80%以上,大多数 NSCLC 患者发现较晚,诊断时已经有晚期局部浸润或远处转移。因此,更好地理解与 NSCLC 发病机制相关的分子机制对于有效的诊断和治疗至关重要。根据 circBase 数据库(<http://www.circbase.org/>), hsa_circ_0014130 位于 chr1:151206672-151212515,对

应的基因符号为 PIP5K1A。因此,我们将 hsa_circ_0014130 表示为 circPIP5K1A^[23]。Shaoyan 等^[24]研究发现 hsa_circ_0014130(即 circPIP5K1A)在 NSCLC 组织中的表达较相邻正常组织显著升高,结合临床病理因素发现, circPIP5K1A 表达水平与 TNM 分期或淋巴转移之间有显著相关性。因此, circPIP5K1A 可能参与 NSCLC 的癌变、进展和转移,可能成为 NSCLC 潜在的非侵袭性生物标志物和治疗 NSCLC 的新靶点,有必要进一步探索。

3 PIP5K1A 抑制剂

3.1 ISA-2011B

通过 Pictet-Spengler 方法开发二酮哌嗪融合 C-1 吡啶-3-基取代 1,2,3,4-四氢异喹啉得到一种四氢异喹啉衍生物,称为 ISA-2011B(CAS 号:1395347-24-6)^[25],相关研究^[20]通过高通量筛选发现 ISA-2011B 表现出与 PIP5K1A 具有最高的结合亲和力,其对各种侵袭性癌细胞系的增殖具有有效的抑制作用。

ISA-2011B 是一种新型抗癌药物,它通过靶向 AKT/AR 相关通路对 PCa 细胞发挥靶向作用,无毒性作用。PIP5K1A 作为 ISA-2011B 的靶点,ISA-2011B 处理使 AR、MMP9、VEGF、VEGFR1 表达下降, PIP5K1A 显著下调,阻断 PI3K 及其下游在丝氨酸 473 的 AKT 磷酸化(pAKT S473),增加 P27 的表达,并下调 CDK1 等细胞周期调控因子,CDK1 的下调可能导致 AR 信号通路的抑制,这些通路参与细胞增殖、存活和侵袭的调控^[3,18-19]。靶向抑制 PIP5K1A 或 ISA-2011B 治疗可诱导细胞凋亡,抑制肿瘤的生长和侵袭性,这一发现为指导 PCa 靶向治疗提供了新的信息。

MDA-MB-231 细胞是一种缺乏 ER、HER-2 和 PR 表达、但 pAKT 组成性高表达的三阴性乳腺癌模型。ISA-2011B 在 MDA-MB-231 细胞中具有靶向作用,其通过抑制 PIP5K1A 及升高的 PI3K/AKT 通路的下游信号从而抑制三阴性乳腺癌的生长和侵袭性。此外,ISA-2011B 可能针对 PIP5K1A 表达升高的 ER+乳腺癌^[4]。这些结果说明了 ISA-2011B 作为一种新的靶向疗法治疗三阴性和 ER+乳腺癌的潜力。

ISA-2011B 目前多试验于 PCa 和乳腺癌肿瘤中,表现出了良好的治疗潜能,有助于确定该化合物作为癌症治疗剂的未来临床应用,在其他过表达

PIP5K1A 肿瘤的作用还有待研究。

3.2 窄谱吡啶-嘧啶化合物(GSK2291363)

GSK2291363 能有效抑制 PIP5K1A, 其 K_d 为 440nM。将 GSK2291363 与 PIP5K1A (PDB: 4TZ7) 的晶体结构对接显示了一个标准的结合位^[15]。一系列羟吡啶也呈现了潜在的药物化学起点。这两个系列以及更广泛的激酶组分析为设计具有细胞活性和激酶选择性的 PIP5K1A 抑制剂提供了潜在的基础。

3.3 吡喃苯醌类

Katja S 等^[1]为了寻找 PIP5K1A 新的抑制剂, 通过非辐射法测定 hPIP5K1A 酶活性, 利用斑马鱼 PIP5K1A 的晶体结构对一个内部化合物库进行电子筛选, 内部库中所有吡喃苯醌支架^[26]的化合物(29 个化合物)都被 hPIP5K1A 抑制。尽管所有被测试的结构共享苯醌主链, 但它们的活性数据差异是明显的。抑制试验中最活跃的化合物 13 是鉴定出的最佳抑制剂, 其 IC_{50} 值为 $1.55\mu M$, 改变 ATP 浓度没有对化合物 13 的 IC_{50} 值产生任何影响, 但其 IC_{50} 值随底物浓度线性增加。这表明化合物 13 不是 ATP 竞争抑制剂, 而是底物竞争抑制剂。吡喃苯醌衍生物的亲油性受 R4 位长烃链的强烈影响, 烃链似乎对化合物的活性很重要。在所有被测的烃链衍生物中, 化合物 2 的活性最高。在今后的工作中, 还需进一步改善这一系列化合物的理化性质才有可能向临床转化。

4 小结与展望

PIP5K1A 在许多生物过程中都发挥着重要的作用。PIP5K1A 磷酸化和去磷酸化调控细胞中 PIP2 的生物合成和磷脂信号传导, 参与细胞迁移自噬性溶酶体再生等过程, 介导 Cao 诱导角化细胞分化。在致癌方面, PIP5K1A 有助于侵袭性伪足的形成, 调控 P53 稳定和癌细胞中 MRP2 的活性, 是 KRAS 信号通路中治疗 KRAS 突变癌症的潜在靶点, 参与了多种癌症的进展。目前, PIP5K1A 如何通过 PI3K/AKT 通路发挥其在各种癌症中的致癌特性是当前的研究热点。尽管 PIP5K1A 抑制剂已经表现出了在抗癌治疗中的功效, 但其相关研究甚少, 可能的机制有待进一步完善, 对抑制剂的研发也较为局限, 现仅有 ISA-2011B 在 PCa 和乳腺癌中应用较多, 在其他癌症中的作用尚未进行验证, 因此, 应不断深入探究 PIP5K1A 抑制剂的理化性

质及其对 PIP5K1A 过表达肿瘤的治疗及分子机制, 以便促进 PIP5K1A 抑制剂的进一步研制, 为众多癌症患者提供更好的治疗选择。

利益冲突: 所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Strätker K, Haidar S, Amesty Á, et al. Development of an in vitro screening assay for PIP5K1 α lipid kinase and identification of potent inhibitors [J]. *FEBS J*, 2020, 287 (14): 3042-3064. DOI: 10.1111/febs.15194.
- [2] Kawase A, Inoue Y, Hirose M, et al. Decrease in multidrug resistance-associated protein 2 activities by knockdown of phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase in hepatocytes and cancer cells [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2019, 22(1): 576-584. DOI: 10.18433/jpps30444.
- [3] Larsson P, Syed Khaja AS, Semenas J, et al. The functional interlink between AR and MMP9/VEGF signaling axis is mediated through PIP5K1 α /pAKT in prostate cancer [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(6): 1686-1699. DOI: 10.1002/ijc.32607.
- [4] Sarwar M, Syed Khaja AS, Aleskandarany M, et al. The role of PIP5K1 α /pAKT and targeted inhibition of growth of subtypes of breast cancer using PIP5K1 α inhibitor [J]. *Oncogene*, 2018, 38(3): 375-389. DOI: 10.1038/s41388-018-0438-2.
- [5] Hu J, Yuan Q, Kang X, et al. Resolution of structure of PIP5K1A reveals molecular mechanism for its regulation by dimerization and dishevelled [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8205. DOI: 10.1038/ncomms9205.
- [6] Amos SBTA, Kalli AC, Shi J, et al. Membrane recognition and binding by the phosphatidylinositol phosphate kinase PIP5K1A: A multiscale simulation study [J]. *Structure*, 2019, 27(8): 1336-1346, e2. DOI: 10.1016/j.str.2019.05.004.
- [7] Xie Z, Chang SM, Pennypacker SD, et al. Phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase 1 α mediates extracellular calcium-induced keratinocyte differentiation [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(6): 1695-1704. DOI: 10.1091/mbc.e08-07-0756.
- [8] Chen X, Wan J, Yu B, et al. PIP5K1 α promotes myogenic differentiation via AKT activation and calcium release [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 33. DOI: 10.1186/s13287-018-0770-z.
- [9] Chao WT, Daquinag AC, Ashcroft F, et al. Type I PIPK- α regulates directed cell migration by modulating Rac1 plasma membrane targeting and activation [J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(2): 247-262. DOI: 10.1083/jcb.

- 200911110.
- [10] Zhang X, Wei M, Fan J, et al. Ischemia-induced upregulation of autophagy preludes dysfunctional lysosomal storage and associated synaptic impairments in neurons [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (6) : 1519-1542. DOI: 10. 1080/15548627. 2020. 1840796.
- [11] 刘梅. PIP5KI 家族在自噬中的功能研究 [D]. 北京: 清华大学, 2013.
- [12] Dalecka M, Sabo J, Backova L, et al. Invadopodia structure in 3D environment resolved by near-infrared branding protocol combining correlative confocal and FIB-SEM microscopy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (15) : 7805. DOI: 10. 3390/ijms22157805.
- [13] Bi X, Lou P, Song Y, et al. Msi1 promotes breast cancer metastasis by regulating invadopodia-mediated extracellular matrix degradation via the Timp3-Mmp9 pathway [J]. *Oncogene*, 2021, 40 (29) : 4832-4845. DOI: 10. 1038/s41388-021-01873-8.
- [14] Peng JM, Lin SH, Yu MC, et al. CLIC1 recruits PIP5K1A/C to induce cell-matrix adhesions for tumor metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131 (1) : 1-16. DOI: 10. 1172/JCI133525.
- [15] East MP, Laitinen T, Asquith CRM. PIP5K1A: a potential target for cancers with KRAS or TP53 mutations [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19 (7) : 436. DOI: 10. 1038/d41573-020-00067-3.
- [16] Choi S, Chen M, Cryns VL, et al. A nuclear phosphoinositide kinase complex regulates p53 [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21 (4) : 462-475. DOI: 10. 1038/s41556-019-0297-2.
- [17] Adhikari H, Counter CM. Interrogating the protein interactomes of RAS isoforms identifies PIP5K1A as a KRAS-specific vulnerability [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 3646. DOI: 10. 1038/s41467-018-05692-6.
- [18] Flemming A. Cancer: Lipid kinase PIP5K1 α as a new target in prostate cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13 (10) : 723. DOI: 10. 1038/nrd4446.
- [19] Sarwar M, Semenas J, Miftakhova R, et al. Targeted suppression of AR-V7 using PIP5K1 α inhibitor overcomes enzalutamide resistance in prostate cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (39) : 63065-63081. DOI: 10. 18632/oncotarget. 11757.
- [20] Sun Y, Li X, Chen A, et al. circPIP5K1A serves as a competitive endogenous RNA contributing to ovarian cancer progression via regulation of miR - 661/IGFBP5 signaling [J]. *J Cell Bioch*, 2019, 120 (12) : 19406-19414. DOI: 10. 1002/jcb. 29055.
- [21] 刘方超, 李建军. 乳腺癌前哨淋巴结活检研究进展 [J]. *济宁医学院学报*, 2020, 43 (4) : 276-280. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2020. 04. 012.
- [22] Waugh MG. Amplification of chromosome 1q genes encoding the phosphoinositide signalling enzymes PI4KB, AKT3, PIP5K1A and PI3KC2B in breast cancer [J]. *J Cancer*, 2014, 5 (9) : 790-796. DOI: 10. 7150/jca. 9794.
- [23] Zhang Q, Zhang C, Ma JX, et al. Circular RNA PIP5K1A promotes colon cancer development through inhibiting miR-1273a [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (35) : 5300-5309. DOI: 10. 3748/wjg. v25. i35. 5300.
- [24] Zhang S, Zeng X, Ding T, et al. Microarray profile of circular RNAs identifies hsa_circ_0014130 as a new circular RNA biomarker in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 2878. DOI: 10. 1038/s41598-018-21300-5.
- [25] Larsson R, Blanco N, Johansson M, et al. Synthesis of C-1 indol-3-yl substituted tetrahydroisoquinoline derivatives via a Pictet - Spengler approach [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53 (37) : 4966-4970. DOI: 10. 1016/j. tetlet. 2012. 07. 017.
- [26] Martín-Acosta P, Haider S, Amesty Á, et al. A new family of densely functionalized fused-benzoquinones as potent human protein kinase CK2 inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 144 : 410-423. DOI: 10. 1016/j. ejmech. 2017. 12. 058.

(收稿日期 2021-05-06)

(本文编辑: 石俊强)