文章编号：1001-6325(2026)07-0925-07

研究论文

新型多肽偶联药物 TPL-P7 具有良好抗肿瘤活性

王润霖，武 沫，黄 薇，李文华，杨 楠，刘雁勇*

中国医学科学院北京协和医学院 基础医学研究所 药理学系，北京 100005

摘要：目的 探究热休克蛋白 90 靶向抑制双功能多肽 P7 与雷公藤甲素(TPL)的多肽偶联药物 TPL-P7 的抗肿瘤作用。**方法** 针对非小细胞肺癌细胞系 A549，进行 TPL 单独用药及与 P7 联合处理 48 h 后，采用磺酰罗丹明 B(SRB)比色法评价细胞活性；采用流式细胞测量术评价二者联合使用对凋亡的诱导及协同作用；采用 SRB 法评价多肽偶联药物 TPL-P7 的体外抗肿瘤活性，并建立 A549 细胞的皮下异种移植瘤模型评价 TPL-P7 的体内抗肿瘤活性。**结果** TPL 与 P7 联合使用后 TPL 的细胞存活曲线发生明显左移，表明联合使用显著提高细胞对 TPL 敏感性。等效线图表明 P7 联合 TPL 的剂量比例为 2∶1、1∶1、1∶2 时均为协同作用，最佳联合使用比例为 1∶1。流式细胞测量术表明当 P7 与 TPL 联合使用时，凋亡细胞比例显著升高，且高于 TPL 单药组($P<0.05$)。此外，TPL-P7 在 A549 及 PANC-1(人胰腺癌细胞系)两种细胞中均具有良好的肿瘤杀伤作用，IC_{50}分别为 14.0 μmol/L 和 2.8 μmol/L。体内抗肿瘤作用结果表明，TPL-P7 的抑瘤率高达 60%，高于等摩尔剂量的 TPL($P<0.05$)。**结论** 靶向肽 P7 与 TPL 具有协同杀伤作用，多肽偶联药物 TPL-P7 具有良好的体内外抗肿瘤活性，且不良反应较小。

关键词： 凋亡；雷公藤甲素(TPL)；热休克蛋白 90(Hsp90)；多肽偶联药物；协同作用

中图分类号：R730.5 **文献标志码：**A

DOI：10.16352/j.issn.1001-6325.2026.07.0925

Anti-tumor activity of a novel peptide-drug conjugate TPL-P7

WANG Runlin, WU Mo, HUANG Wei, LI Wenhua, YANG Nan, LIU Yanyong*

Department of Pharmacy, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 10005, China

Abstract: Objective To investigate the anti-tumor effect of the peptide conjugate drug TPL-P7, which is a dual-targeting Peptide 7(P7) and triptolide (TPL), and targeted at HSP90. **Methods** In the test system of non-small cell lung cancer cell line A549, the cell viability was evaluated by sulforhodamine B (SRB) assay after 48 hours of treatment with TPL alone or in combination with P7. Furthermore, the apoptosis was evaluated by flow cytometry to explore the synergistic effect of the targeting peptide P7 and triptolide. The anti-tumor activity of the peptide conjugate drug TPL-P7 was evaluated by SRB assay. Subsequently, an *in vivo* anti-tumor activity of TPL-P7 was assessed in the subcutaneous xenograft tumor model of non-small cell lung cancer cell line A549. **Result** TPL and P7 combination led to a significant left shift in the cell survival curve of TPL, indicating that the P7 significantly increased the sensitivity to TPL. The equivalent line graph showed that the dose ratios of P7 combined with TPL were 2∶1, 1∶1, and 1∶2, all of which were below the equivalent line, and the optimal ratio point was 1∶1. Flow cytometry

收稿日期：2026-03-30 **修回日期：**2026-04-27

基金项目：北京市自然科学基金(7242198)；中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-026)

* **通信作者(corresponding author)：**yanyongliu@ibms.pumc.edu.cn

results demonstrated that combination significantly promoted apoptosis, which was higher than that of the TPL single drug group ($P<0.05$). TPL-P7 exhibited significant tumor-killing effects in both A549 and PANC-1 cells, with IC_{50} values of 14.0 μmol/L and 2.8 μmol/L respectively. After four weeks of administration, the tumor inhibitory rate of TPL-P7 was as 60%, significantly different from the equal-molar dose of TPL ($P<0.05$). **Conclusions** There are a synergistic killing effect of targeting peptide P7 and triptolide. The peptide conjugate drug TPL-P7 exerts an anti-tumor activity both *in vitro* and *in vivo* with low toxic side effects.

Key words: apoptosis; triptolide (TPL); heat shock protein 90 (Hsp90); peptide-drug conjugate; synergy

肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病,其发生发展涉及众多分子机制的复杂演变,而单靶点治疗易因肿瘤异质性而导致治疗失败。因此,寻找更具广谱性和高效性的治疗策略成为当前肿瘤研究的重要方向[1,4]。热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)作为细胞内含量最丰富的分子伴侣蛋白质,广泛参与数百种客户蛋白质(client proteins)的折叠、稳定与活化,涵盖了几乎所有基本的生物信号通路,被誉为细胞内的“信号枢纽”[2-3]。在肿瘤细胞中,HSP90 异常高表达能有效维持多种癌蛋白质的结构与功能,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及耐药,因此成为抗肿瘤药物研发的关键靶点[5-6,8]。本课题组前期利用噬菌体展示技术,以非小细胞肺癌细胞系为筛选模型得到能特异性结合肿瘤细胞膜 HSP90 的多肽(peptide 7,P7)。该多肽由 7 个氨基酸组成(LPLTPLP),不仅能实现肿瘤细胞的靶向识别,还可诱导膜 HSP90 降解,发挥双重功能,为靶向 HSP90 的药物递送提供了新策略[7]。雷公藤甲素(triptolide, TPL)是从卫矛科植物雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)中提取的一种环氧二萜内酯类天然化合物,具有显著的抗肿瘤等生物活性[11],能够同时抑制 HSP70、HSF1 及 HSP90 等多个关键蛋白质[9-10],全面干扰肿瘤细胞的蛋白质稳态[12]。为进一步增强对 HSP90 及其相关调控网络的干预效果,将 TPL 与 P7 偶联[14],构建新型单分子多肽偶联药物 TPL-P7,以期在 P7 多肽精准介导的肿瘤特异性识别的基础上,实现通过多靶点抑制,发挥协同杀伤效应高效清除恶性肿瘤细胞[13-14],为恶性肿瘤的治疗提供新的思路与策略。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物和细胞系:SPF 级 4~6 周龄 Balb/C 雄性裸鼠 18 只,体质量 18~20 g(北京华阜康生物科技有限公司);人非小细胞肺癌细胞系 A549、人胰腺癌细胞系 PANC-1(中国医学科学院基础医学研究所细胞中心)。

1.1.2 主要试剂:HSP90 单抗(Cat. no.:4877)、HSF1 单抗(Cat. no.:4356)、MEK1/2 单抗(Cat. no.:9122)、p38 单抗(Cat. no.:9212)、VEGFR 多抗(Cat. no.:2479)和 BCL-2 多抗(Cat. no.:3498)(Cell Signaling Technology 公司);Annexin V-FITC/PI(DOJINDO 公司);ECL 发光试剂盒(北京全式金生物技术公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养:当细胞生长汇合度达约 80%时,弃去培养基并加入 PBS 清洗,弃去 PBS 后加入2 mL 0.25%胰酶,置于培养箱中消化 37 ℃,4 min。使用培养基终止消化,取灭菌后的弯头吸管吹打细胞,待细胞完全脱离瓶壁后将细胞悬液转移至 15 mL 离心管中,800 r/min,离心 5 min,弃上清,加入适量含血清培养基将细胞重悬混匀,按照 1∶3 的比例将细胞悬液转移至新的培养瓶中,补充培养基后继续放入培养箱中培养。

1.2.2 皮下移植瘤模型的建立与体内药效评估:雄性 BALB/c 裸鼠,适应环境 1 周后,于小鼠右后背皮下注射 100 μL 细胞悬液,共计 $1\times10^6\sim5\times10^6$ 个细胞。待小鼠出瘤后肿瘤体积长至 100 mm^3,将动物分为 3 组,分别为:溶媒对照组、TPL 组、TPL-P7 组(给出剂量)。动物分组后,每周 1 次进行尾静脉注射给药,共给药 4 周。动物实验期间每周 2 次监测小鼠状态,并记录体质量和肿瘤大小。4 周后,收集肿瘤组织及血清用于其他实验检测。

1.2.3 细胞存活实验与体外药效评估:各细胞按适当数量接种于 96 孔板内,置于 37 ℃、5% CO_2 的细胞孵箱内过夜培养,翌日加入不同浓度药物继续培养一定时间,平行 3 孔,而后弃去上清,每孔加入磺酰罗丹明 B(sulforhodamine B,SRB)染液 50 μL,室

温染色 20 min，再用 1%的乙酸溶液清洗4 次以去除未结合的染料，自然晾干，每孔加入10 mmol/L Tris 溶液 200 μL，轻轻振荡 10 min 使之充分溶解，使用酶标仪在 570 nm 下测定吸收度。使用 GraphPad 软件绘制细胞存活曲线并计算 IC_{50}。

1.2.4　细胞凋亡评价：肿瘤细胞经消化处理后，收集约 1×10^6 个细胞，预冷 PBS 洗涤 2 次，然后加入 500 μL 含有 1.25 μL annexin V-FITC 的 PBS 进行染色，室温避光孵育 15 min，收集细胞，并重悬于加入碘化丙啶的 PBS，采用 Accuri C6 流式细胞仪进行凋亡细胞检测。

1.2.5　免疫印迹分析（Western blot）：提取肿瘤组织或细胞的全蛋白质或胞质蛋白质，使用 BCA 蛋白质定量试剂盒按说明书进行蛋白质定量，配制蛋白质上样液，95 ℃变性 5 min，冷至室温，-20 ℃保存备用。配制 SDS-PAGE。取一定量蛋白质样品上样，恒流20 mA/胶进行电泳分离，直至溴酚蓝指示剂达到凝胶底部，70 V 恒压冰浴 90 min 转印至 PVDF 膜，封闭液室温封闭 1 h，室温孵育一抗 2 h 或 4 ℃孵育过夜，TBST 漂洗 3 次，每次 5 min，室温孵育二抗 1 h，TBST 漂洗 3 次，每次 5 min，沥干，加入 ECL 显色液，使用化学发光显像仪进行显影。

1.2.6　实时定量 PCR 分析：使用 OMEGATM Total RNA 试剂盒提取细胞或肿瘤组织的总 RNA，使用 All-In-One RT MasterMix 试剂盒将总 RNA 反转录成 cDNA，使用 Vazyme qPCR MaxterMix 在实时定量 PCR 仪上进行检测，测定各基因的循环阈值，并与内参 *GAPDH* 进行标准化，以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的数值计算相对 mRNA 表达水平。

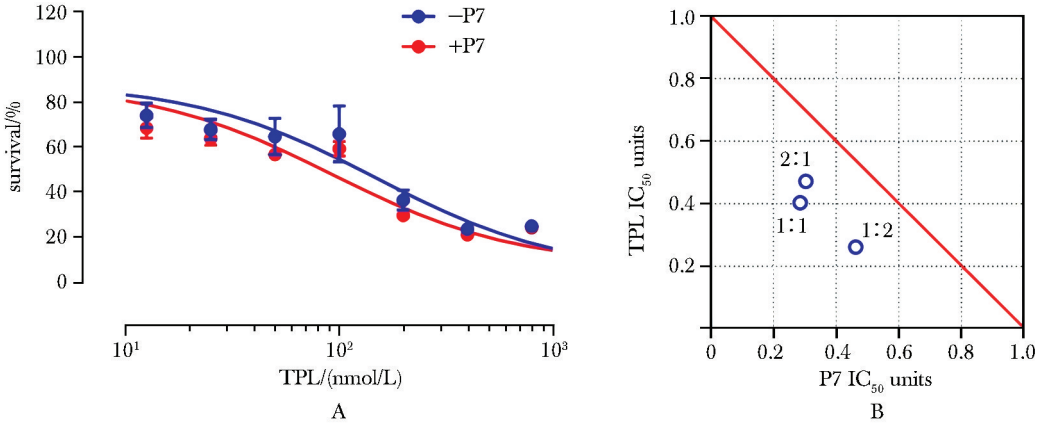
1.3　统计学分析

所有实验均独立重复 3 次，结果以均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。采用 GraphPad Prism 软件进行统计分析，多组间比较采用单因素方差分析（One-way Anova），两组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　靶向肽 P7 与雷公藤甲素（TPL）的协同作用

2.1.1　P7 与雷公藤甲素具有协同杀伤作用：在 A549 细胞中，TPL 单用药或与 P7 联合使用 48 h 后，采用 SRB 法评价细胞活性。TPL 与 P7 联合使用导致 TPL 的细胞存活曲线发生明显的左移，表明 P7 联合使用显著提高细胞对 TPL 的敏感性（图 1A）。TPL 与 P7 按照 2∶1、1∶1、1∶2的比例混合，处理 A549 细胞 48 h，采用 SRB 法检测细胞存活。采用 GraphPad 软件，计算不同比例混合相当于各自单药 IC_{50} 的倍数，绘制等效线图，斜线为 P7 与 TPL 两种药物联合作用产生 50%细胞毒性时对应的曲线（图 1B）。结果显示，P7 联合 TPL 的剂量比例为 2∶1、1∶1、1∶2 时均处于等效线下方，表明二者有协同作用，且最佳比例点为 1∶1。上述结果表明，靶向肽 P7 与雷公藤甲素具有协同杀伤作用。



A. survival curve of A549 cells; B. equivalent dose curve for combined administration; Points located above and to the right of the equivalent line indicated an antagonistic effect; Points located below and to the left indicated a synergistic effect.

图 1　靶向肽 P7 与 TPL 的协同杀伤作用

Fig 1　Synergistic cytotoxic effect of the targeted peptide P7 and TPL（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

2.1.2 2P7 与雷公藤甲素的协同促凋亡作用：人非小细胞肺癌细胞系 A549 分别经 TPL、P7 以及二者联合处理 48 h 后，收集细胞，进行 annexin V/PI 凋亡流式分析。结果表明，当 P7 与 TPL 联合使用时，凋亡细胞比例显著升高，且高于 TPL 单药组（图 2）。上述结果表明，靶向肽 P7 与雷公藤甲素的协同杀伤作用的机制为显著提高了细胞凋亡。

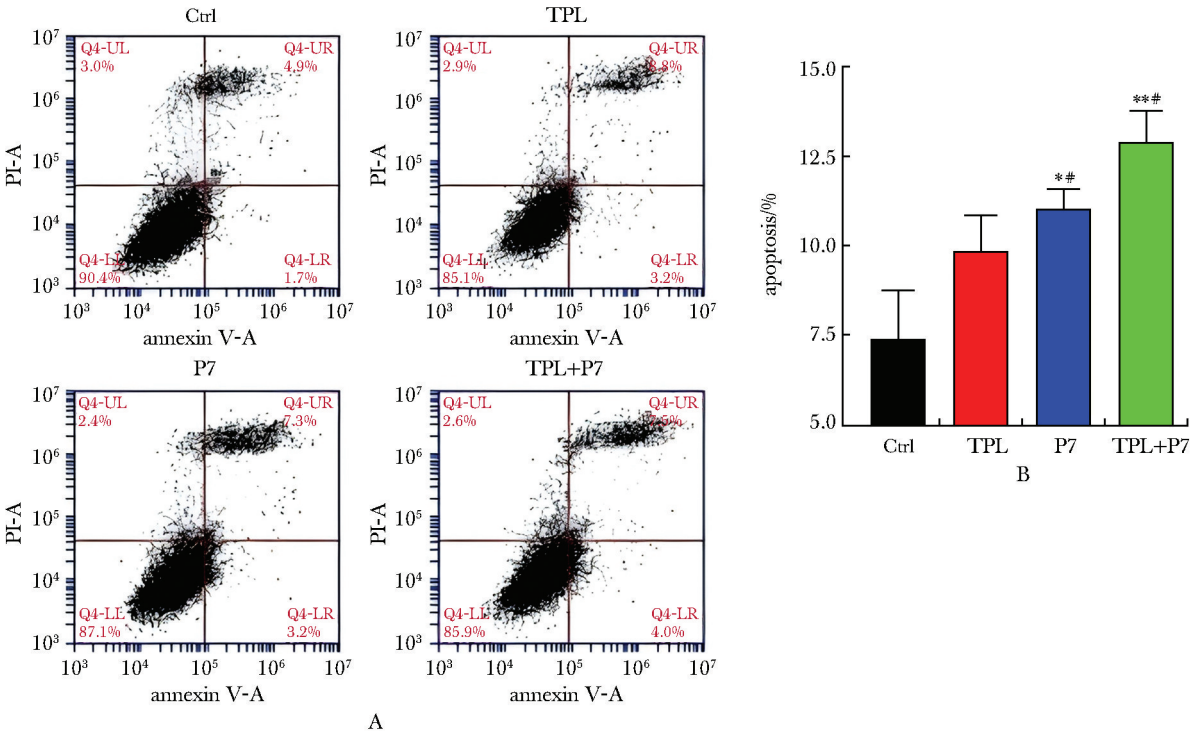
2.2 靶向肽 P7 雷公藤甲素（TPL）偶联物 TPL-P7 的抗肿瘤作用

2.2.1 单分子多肽偶联药物 TPL-P7 的体外抗肿瘤活性：人 A549 细胞与 PANC-1 细胞分别经 TPL-P7 和 TPL 处理 48 h，采用 SRB 法评价其对细胞存活的影响，采用 GraphPad 软件绘制细胞生存曲线，计算 IC_{50}。TPL-P7 在 A549 与 PANC-1 细胞中 IC_{50} 分别为 14.0 μmol/L 和 2.8 μmol/L，而 TPL 在两种细胞中的 IC_{50} 分别为 68.4 nmol/L 和 51.0 nmol/L，但多肽偶联药物在体内凭借着肿瘤靶向分布、多效抑制协同杀伤的优势，具有显著优于单一化疗药的药效，且不良反应更少。

2.2.2 单分子多肽偶联药物 TPL-P7 的体内抗肿瘤活性：为了证实 TPL-P7 是否也具有体内抗肿瘤优势，采用 A549 细胞的裸鼠皮下异种移植瘤模型，腹腔注射溶媒对照、TPL、等量 TPL-P7，每周 1 次，共 4 周，每周两次测量肿瘤体积。结果表明，TPL-P7 显著抑制了肿瘤的生长，等摩尔剂量的 TPL 则几乎明显的抑瘤作用（图 4A）。在四周给药后，TPL-P7 的抑瘤率高达 60%，显著低于溶媒对照（$P<0.05$）和等摩尔剂量的 TPL（$P<0.05$）（图 4C）。在给药期间，TPL-P7 与 TPL 均为造成明显的体质量下降（图 4B）；在实验终点，各给药组的重要器官质量差异无统计学意义（图 4D）。上述结果表明，TPL-P7 具有良好的体内抗肿瘤活性，且不良反应较小。

2.3 TPL-P7 的抗肿瘤作用机制

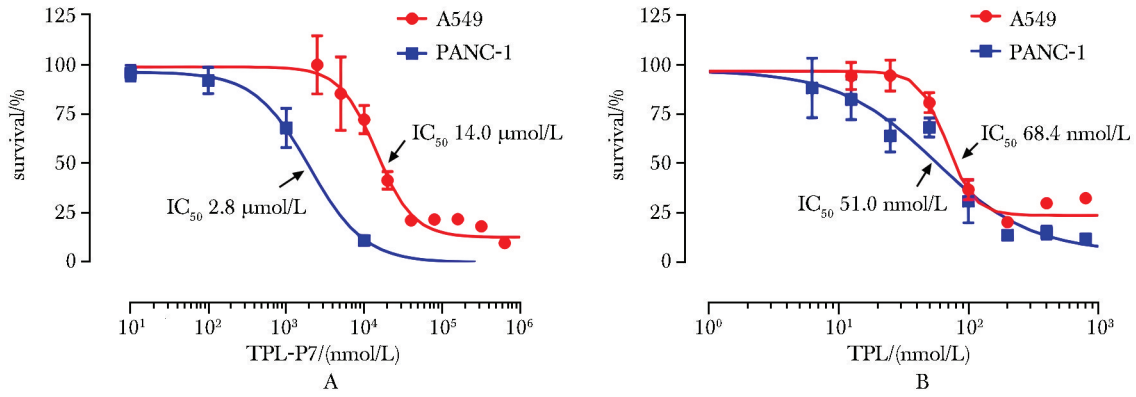
为了探究 TPL-P7 的抗肿瘤作用机制，采用 Western blot 检测动物实验的肿瘤组织中各给药组蛋白质平衡网络相关调控因子的表达水平。结果表明，TPL 给药组降低了 HSF1 的表达水平，抑制了其



A. representative flow cytometry analysis of annexin V/PI apoptosis; B. quantitative results from three experiments; $^{*}P<0.01$, $^{**}P<0.001$ compared with the Ctrl; $^{\#}P<0.05$ compared with TPL.

图 2 靶向肽 P7 与 TPL 协同促凋亡效应

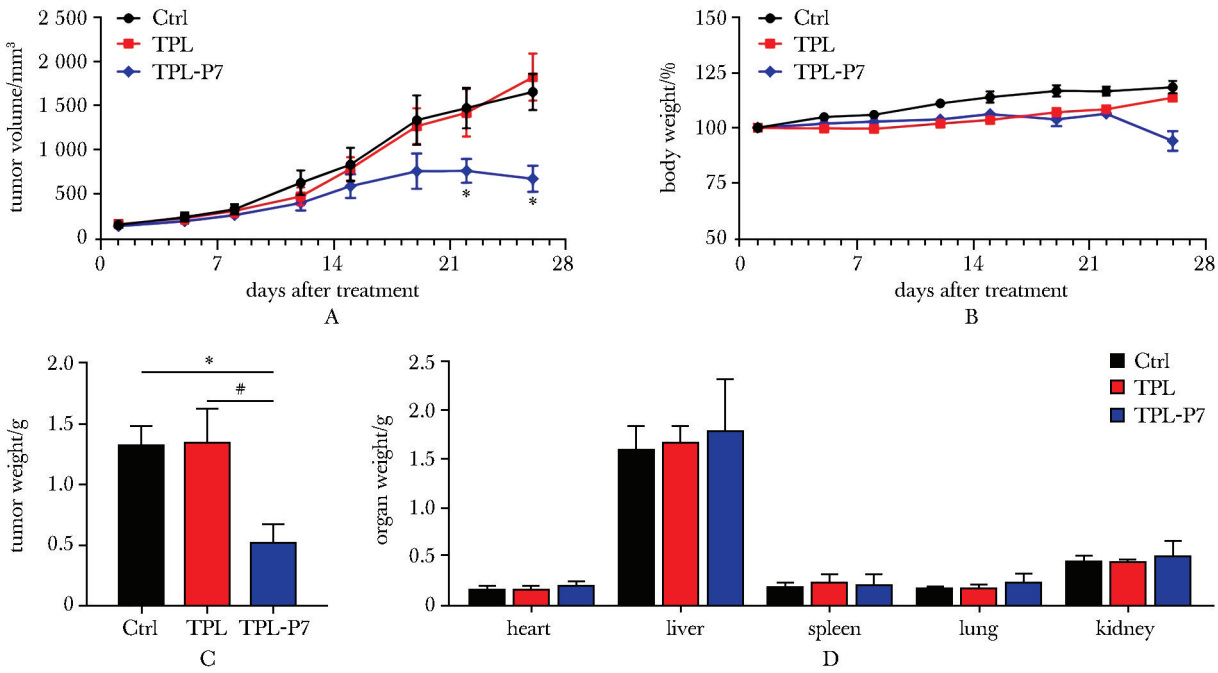
Fig 2 Synergistic pro-apoptotic effect of the targeted peptide P7 and TPL（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）



A. survival curves of A549 and PANC-1 cells treated with TPL-P7; B. survival curves of A549 and PANC-1 cells treated with TPL.

图 3　TPL-P7 的体外细胞毒性分析

Fig 3　*In vitro* cytotoxicity assay of TPL-P7($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

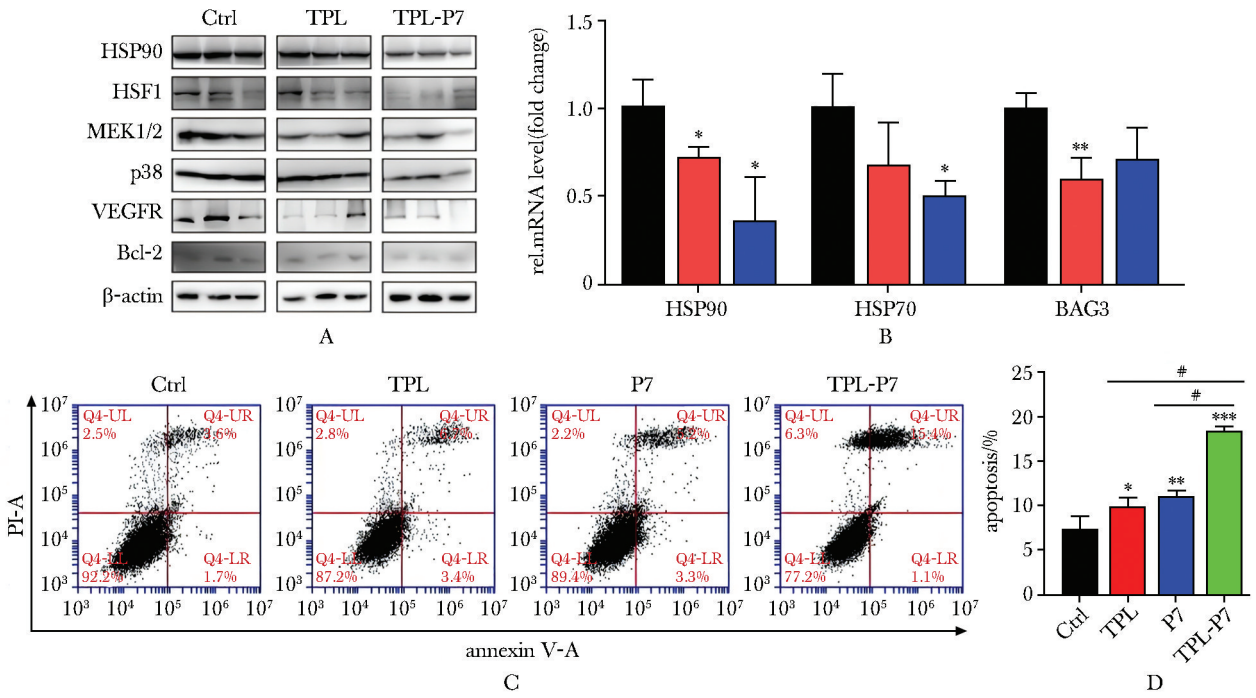


A. changes in tumor volume during drug administration in a nude mouse xenograft model of A549 cells; B. changes in body weight during treatment; C. tumor weight in mice four weeks after administration; D. weights of major organs in mice four weeks after administration; $^{*}P<0.05$ compared with Ctrl; $^{\#}P<0.05$ compared with TPL.

图 4　TPL-P7 的体内抗肿瘤活性

Fig 4　*In vivo* antitumor activity of TPL-P7($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

下游因子 VEGFR 的表达水平，而 TPL-P7 给药组对 HSF1 和 HSP90 均产生了显著的抑制，并且还降低了上游调控因子 MEK1/2 与 P38 的表达水平，VEGFR 的下降更为显著(图 5A)。此外，由于转录因子 HSF1 调控了 HSP90 与 HSP70 的基因转录，采用实时定量 PCR 检测 HSP90、HSP70 以及 HSF1 下游因子 BAG3 的 mRNA 表达水平。结果显示，TPL-P7 给药组显著降低了 HSP90、HSP70 以及 BAG3 的 mRNA 表达水平(图 5B)。抗凋亡因子 BAG3 与 Bcl-2 共同保护肿瘤细胞免于凋亡，而在蛋白质水平上，也证实了 TPL-P7 降低了 Bcl-2 的表达水平(图 5A)。流式凋亡分析也表明，TPL-P7 显著提高了 A549 细胞的凋亡率($P<0.001$)，且显著优于 TPL 或 P7 单药处理组的诱导凋亡作用($P<0.001$)(图 5C~D)。上述结果表明，



A. Western blot to detect the expression levels of relevant proteins in tumor tissues following drug administration in nude mice; B. real-time quantitative PCR was used to detect the mRNA expression levels of related genes; C-D. annexin V/PI apoptosis flow cytometry of A549 cells 48 hours after drug treatment; $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$ compared with the solvent control; $^{\#}P<0.001$ compared with the TPL or P7 monotherapy groups.

图 5 TPL-P7 作用机制:抑制多种下游通路并促进凋亡

Fig 5 Mechanism of TPL-P7: inhibiting multiple downstream pathways and promoting apoptosis($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

TPL-P7 的抗肿瘤作用机制与同时抑制 HSF1 和 HSP90 进而扰乱蛋白稳态及诱导凋亡有关。

3 讨论

本研究通过体外细胞实验与体内动物模型,系统评估了靶向肽 P7 与雷公藤甲素(TPL)联合应用及偶联药物 TPL-P7 的抗肿瘤效应,并初步探讨了其作用机制。结果显示,P7 与 TPL 在非小细胞肺癌细胞系 A549 中具有协同杀伤作用,且最佳协同比例为 1∶1。流式细胞测量术进一步证实,二者联合使用可显著诱导肿瘤细胞凋亡,提示该协同效应主要来源于凋亡通路的激活。

将 TPL 与 P7 偶联后得到 TPL-P7,其在两种不同来源的肿瘤细胞系中均表现出显著的抗增殖活性。尽管其 IC_{50} 值在体外略高于 TPL 单药,但考虑到偶联药物在体内可实现肿瘤靶向分布、延长药物滞留时间并降低系统毒性,其在体内的治疗优势更为突出。本研究在 A549 裸鼠异种移植瘤模型中进一步验证了这一点:TPL-P7 显著抑制肿瘤生长,抑瘤率达 60%,而等摩尔剂量的 TPL 几乎无显著抑瘤效果,同时 TPL-P7 未引起明显质量下降或重要器官质量变化,显示出良好的体内安全性和药效优势。

机制研究方面,Western blot 与实时定量 PCR 结果显示,TPL-P7 不仅抑制 HSF1 及其下游因子 HSP90、HSP70、VEGFR 的表达,还可下调上游调控因子 MEK1/2 与 p38 的表达水平,说明其对蛋白质平衡网络的干扰更为全面。此外,TPL-P7 显著抑制抗凋亡因子 BAG3 与 Bcl-2 的表达,进一步增强了肿瘤细胞对凋亡信号的敏感性。这些结果表明,TPL-P7 通过多重靶向调控蛋白稳态与凋亡通路,发挥协同抗肿瘤作用。

综上所述,靶向肽 P7 与雷公藤甲素的联合应用及偶联策略均展现出良好的协同抗肿瘤效果,尤其在体内模型中表现出优于单药的疗效与安全性。其机制与同时抑制 HSF1/HSP90 通路、扰乱蛋白质

平衡网络并诱导凋亡密切相关。本研究为基于雷公藤甲素的靶向药物递送策略提供了实验依据,也为非小细胞肺癌的治疗提供了新的思路。后续研究可进一步优化偶联策略,探索其在其他实体瘤中的应用潜力,并深入阐明其调控蛋白质稳态网络的分子机制。

参考文献:

[1] Schopf FH, Biebl MM, Buchner J. The HSP90 chaperone machinery[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2017,18:345-360. doi:10.1038/nrm.2017.20.

[2] Taipale M, Jarosz DF, Lindquist S. HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11: 515-528. doi: 10.1038/nrm2918.

[3] Qu X, Zhao S, Wan C, *et al*. Structural basis for the dynamic chaperoning of disordered clients by Hsp90[J]. Nat Struct Mol Biol, 2024, 31: 1482-1491. doi: 10. 1038/s41594-024-01337-z.

[4] Whitesell L, Lindquist SL. HSP90 and the chaperoning of cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2005,5:761-772. doi:10.1038/nrc1716.

[5] Goel B, Jaiswal S, Tripathi N. Recent advances in HSP90 inhibitors as targeted cancer therapy: chemical scaffolds, isoform selectivity, and clinical progress[J]. Bioorg Chem, 2025; 163: 108782. doi: 10. 1016/j. bioorg. 2025.108782.

[6] Reynolds TS, Blagg BSJ. Extracellular heat shock protein 90 alpha (eHsp90α)′s role in cancer progression and the development of therapeutic strategies[J]. Eur J Med Chem, 2024, 277: 116736. doi: 10. 1016/j. ejmech. 2024.116736.

[7] Jiang Y, Huang W, Sun X, *et al*. DTX-P7, a peptide-drug conjugate, is highly effective for non-small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol,2022,15:73. doi:10.1186/s13045-022-01274-8.

[8] Fedorov V, Kurkin A, Fofanov G, *et al*. Heat shock protein chaperome is a multi-faceted vector for tumor cell migratory activity, invasion, and metastasis[J]. Cells, 2025,14:1837. doi:10.3390/cells14231837.

[9] Wu Q, Bao G, Pan Y,*et al*. Discovery of potential targets of Triptolide through inverse docking in ovarian cancer cells[J].PeerJ,2020,8:e8620. doi:10.7717/peerj.8620.

[10] Westerheide, SD, Kawahara, TL,*et al*. Triptolide, an inhibitor of the human heat shock response that enhances stress-induced cell death. J Biol Chem,2006,281: 9616-9622, doi:10.1074/jbc.M512044200.

[11] 刘为萍,刘素香,唐慧珠,等.雷公藤研究新进展[J].中草药,2010,41:1215-1218.

[12] Deng QD, Lei XP, Zhong YH, *et al*. Triptolide suppresses the growth and metastasis of non-small cell lung cancer by inhibiting β-catenin-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. Acta Pharmacol Sin. 2021; 42:1486-1497. doi:10.1038/s41401-021-00657-w.

[13] Wang K, Wang C, Yang H, *et al*. A dual-targeting peptide-drug conjugate based on CXCR4 and FOLR1 inhibits triple-negative breast cancer[J]. Acta Pharm Sin B. 2025;15:4995-5009. doi:10.1016/j.apsb.2025.06.012.

[14] Wang M, Liu J, Xia M, *et al*. Peptide-drug conjugates: a new paradigm for targeted cancer therapy[J]. Eur J Med Chem, 2024, 265: 116119. doi: 10. 1016/j. ejmech. 2023.116119.