

## 羧酸酯酶在抗肿瘤药物研究中的作用

田园<sup>1,2)</sup> 综述 卿晨<sup>1)</sup> 审校

(1) 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室; 2) 云南中医学院基础医学院, 云南昆明 650500)

**[摘要]** 哺乳动物羧酸酯酶 (carboxylesterase, CESs) 是一个多基因家族, 其基因产物定位于多种组织的内质网中. 羧酸酯酶能有效催化酯类和酰胺类化合物水解, 承担多种前体药物的生物转换功能. 综述羧酸酯酶的结构、分类、生化性质、作用机制及其在抗肿瘤药物研究中的最新进展.

**[关键词]** 羧酸酯酶; 药物代谢; 抗肿瘤药物

**[中图分类号]** R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 01-0157-05

## The Role of Carboxylesterase in Anti-tumor Drug Research

TIAN Yuan, QING Chen

(1) School of Pharmaceutical Science &amp; Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University; 2) School of basic medicine, Yunnan University of TCM, Kunming Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** Mammalian carboxylesterases CESs represent a multigene family, the products of which are localized in the endoplasmic reticulum of many tissues. CESs play an important role in the hydrolytic biotransformation of ester and amide-containing chemicals. A significant number of prodrugs are metabolized by carboxylesterase. This review covers current developments in the structure, function, biochemical characteristics, mechanisms and progress in the anti-tumor drug-researches of carboxylesterases.

**[Key words]** Carboxylesterases; Drug metabolism; Anti-tumor drug

羧酸酯酶 (carboxylesterase, CESs) 又名脂族酯酶, 是由几种底物特异性及抑制剂亲和性不同的同功酶组成, 且在生物化学、免疫和遗传性质上有所不同, 共同组成的一个同功酶家族. 与单酰丙三醇酯酶、芳酰胺酶及胆碱酯酶同属 B 类酯酶<sup>[1]</sup>. CESs 是一种在各种组织中都有表达的药物代谢酶, 属于 I 相药物代谢酶<sup>[2]</sup>. 能有效催化酯类和酰胺类化合物水解, 参与多种药物、环境毒物及致癌物的解毒和代谢过程, 并参与脂质运输和代谢. 承担各种包含酯类药物和激活前体药物 (Prodrug)<sup>[3-5]</sup>, 如血管紧张素转化酶抑制剂 (Temocapril, cilazapril, quinapril and imidapril), 抗肿瘤药物 (CPT-11, cap-ecitabin)<sup>[6,7]</sup> 和麻醉药 (Cocain, heroin, meperidine)<sup>[8,9]</sup> 生物转化的功

能.

众所周知, 在临床上, 人体对药物的反应存在有明显的个体差异, 而且在多种药物同时使用时, 药物与药物、药物与草药、药物与激素之间的相互作用也会影响药物的治疗效果. 这些作用的产生大多数是由药物代谢酶介导的药物代谢发生改变而引起的, 所以药物代谢酶在药物的药理学和毒理学上具有及其重要的作用. 本文就羧酸酯酶在抗肿瘤药物研究中的作用作一综述.

### 1 羧酸酯酶的分类及组织分布

#### 1.1 羧酸酯酶分类

1953 年, Aldridge<sup>[10]</sup> 根据兔子、大鼠及马血清

**[基金项目]** 国家科技部重大新药创制专项基金资助项目 (2011ZX09401-026)

**[作者简介]** 田园 (1988~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 助教, 主要从事肿瘤药理学研究工作.

**[通讯作者]** 卿晨. E-mail: qingchenhh@yeah.net

酯酶与有机磷酸酯相互作用的性质对其进行了分类. 不受有机磷酸酯影响并分解这一物质的酯酶为 A 组酯酶, 可被有机磷酸酯抑制的酯酶为 B 组酯酶. 不与有机磷酸酯作用的酯酶为 C 组酯酶<sup>[11]</sup>. 根据上述分类方法酯酶的丝氨酸超家族如乙酰胆碱酯酶、丁基胆碱酯酶和羧酸酯酶, 均属于 B 族酯酶. Walker 等<sup>[12, 13]</sup>根据羧酸酯酶底物特异性和等电点分类对其进行分类. 由于羧酸酯酶底物众多且之间有重叠导致该分类模糊不清. 1998 年, Satoh 等<sup>[14]</sup>根据编码基因的氨基酸序列同源性、底物特异性、组织分布、免疫特性以及基因调节的特性对羧酸酯酶进行了新的分类. 将哺乳动物羧酸酯酶分为 5 个家族, 分别为 CES1、CES2、CES3、CES4 和 CES5 (表 1), 根据其氨基酸序列同族关系分成几个亚类. 目前已发现的羧酸酯酶大多属于 CES1 和 CES2, 即 CES1 和 CES2 是 CESs 中的主要同工酶家族, 且分别是哺乳动物肝脏和肠道中水解药物和外源性物质的主要酶<sup>[15]</sup>.

## 1.2 羧酸酯酶组织分布

哺乳动物普遍存在羧酸酯酶表达. 各组织中, 肝脏表达最多<sup>[16]</sup>. 此外, 小肠、肾脏和肺中均有羧酸酯酶表达<sup>[15]</sup>. 人体中主要的 CESs 为 hCE-1 (人类 CES1 家族同工酶, CES1A1) 和 hCE-2 (人类 CES2 家族同工酶, CES2A1, hiCE), 其中: hCE-1 在肝脏中高表达, 并在巨噬细胞、肺上皮细胞、心脏、睾丸等组织中存在<sup>[17]</sup>, 而在胃肠道表达甚微<sup>[18]</sup>. hCE-2 在小肠、结肠、肾、肝脏、心脏、脑组织和睾丸中存在<sup>[19]</sup>, 但其他组织基本不含有 hCE-2<sup>[20]</sup>. 尽管 CES1 和 CES2 在很多组织均有分布, 但人 CES1 和 CES2 水解活性仍分别以肝脏和小肠中较高. 同时, CESs 最多表达于大多数器官的上皮, 从而对外源性化合物进入机体起到保护作用.

羧酸酯酶的表达存在种属差异. Li 等<sup>[21]</sup>研究发现血浆中没有羧酸酯酶, 而小鼠、大鼠、兔子、马、猫及老虎的血浆中均有较高水平羧酸酯酶存在. 而人血浆中的丁酰胆碱酯酶和对氧磷酶发挥着其他物种血浆羧酸酯酶类似的功能.

## 2 羧酸酯酶的结构特征及作用机制

### 2.1 羧酸酯酶的结构

哺乳动物的羧酸酯酶在细胞内定位于细胞内质网中. Rochele 等<sup>[22]</sup>研究发现哺乳类动物的羧酸酯酶的基因组是一个全长约 30 kB 的 DNA 片段, 含有 14 个外显子, 13 个内含子. Potter 等<sup>[23]</sup>研究

发现末端含有一个疏水性的 17~20 个氨基酸信号肽来负责羧酸酯酶定位于内质网, 通过去除 N 末端区域而失活. 在 C-末端有一个 His-X-Glu-Leu (HXEL) 序列可与 KDEL 受体结合并滞留在内质网的腔面, 该结合为羧酸酯酶固定于内质网所必须.

2003 年人 CES1 的晶体结构被测定. 该酶包含 3 个结构域: 1 个中心催化区, 1 个  $\alpha/\beta$  区和 1 个调节区. 中心催化区包含位于活性位点底部的丝氨酸水解酶催化三联体, 调节区包含低亲和力和表面配体结合 Z 位点<sup>[24, 25]</sup>. 人羧酸酯酶 cDNA 全长为 1 963 bp, 开放阅读框架为 1 700 bp, 从 68 bp 起始密码子开始到 1 768 终止密码子, 共编码 566 个氨基酸, 包括 18 个氨基酸的信号肽, 548 个成熟蛋白质氨基酸. 其表达的单体含有一个谷氨酰胺糖基化位点, 在近 N 端 61 个氨基酸处, 含有 4 个半胱氨酸, 形成 2 对二硫键. 单体蛋白经糖基化和单体之间的聚合, 可形成 180 KD 三聚体, 并具有天冬氨酸、组氨酸和丝氨酸活性中心电荷中继系统<sup>[26]</sup>.

### 2.2 羧酸酯酶的作用机制

许多学者通过生物化学和结构分析的方法研究羧酸酯酶水解底物的机制<sup>[14, 27]</sup>. 2003 年研究公布的有关哺乳动物 CESs 的晶体结构, 对于我们理解 CESs 的水解机制有很大帮助. 通用的催化机制包含了一个催化三连体, 由丝氨酸、组氨酸以及谷氨酸或是天冬氨酸残基构成. 人羧酸酯酶 1 (hCE1) 的催化三连体是丝氨酸 203、组氨酸 448、谷氨酸 335. 然而 Stok 等<sup>[28]</sup>学者研究发现潜在的第 4 个具有催化功能的丝氨酸残基.

羧酸酯酶通过两步过程完成水解, 即首先形成一个酰基化的酶中间体, 最终降解此中间体. 图 1 展示了羧酸酯酶催化水解的作用机制. 首先一个质子从丝氨酸转移到组氨酸, 使丝氨酸羟基更具亲核性. 接着组氨酸与谷氨酸或是天冬氨酸间形成氢键而变得稳定. 亲核性的丝氨酸攻击底物的酰基羰基基团, 诱导形成四面体中间体. 此四面体中, 在组氨酸和谷氨酸间形成稳定的低阻性氢键, 氢键的形成能稳定这种质子的转移, 同时由于氧离子洞与 N-H 键形成的弱氢键而变得稳定. 接着此中间体解体形成酰基化酶复合物, 在此过程中释放丝氨酸和醇产物. 随后被水分子激活的组氨酸攻击酰基酶复合物, 重复上面的步骤且释放羧酸. 最终, 被保留下来的丝氨酸残基为谷氨酸的空间位置的确定提供结构支持, 从而稳定了此催化三联体.

表 1 羧酸酯酶的分类及命名  
**Tab. 1 classification and nomenclature of human carboxylesterases**

Gene symbol	Trivial name	Homology	Genebank
CES1A1	Macrophage/hCE1/HU1a	100.0	L07765/AB119995
CES1A2	CES HU1b	99.3	AB119996
CES1A3	Human placenta	93.3	MN016280
CES2A1	Human CES2/hCE2	46.8	U60553
CES3A1	Human hCE3	44.8	XM016735
CES4C1	Human AcylCoA	36.8	AK056109
CES5A1	Human AADAC	31.3	NM001086

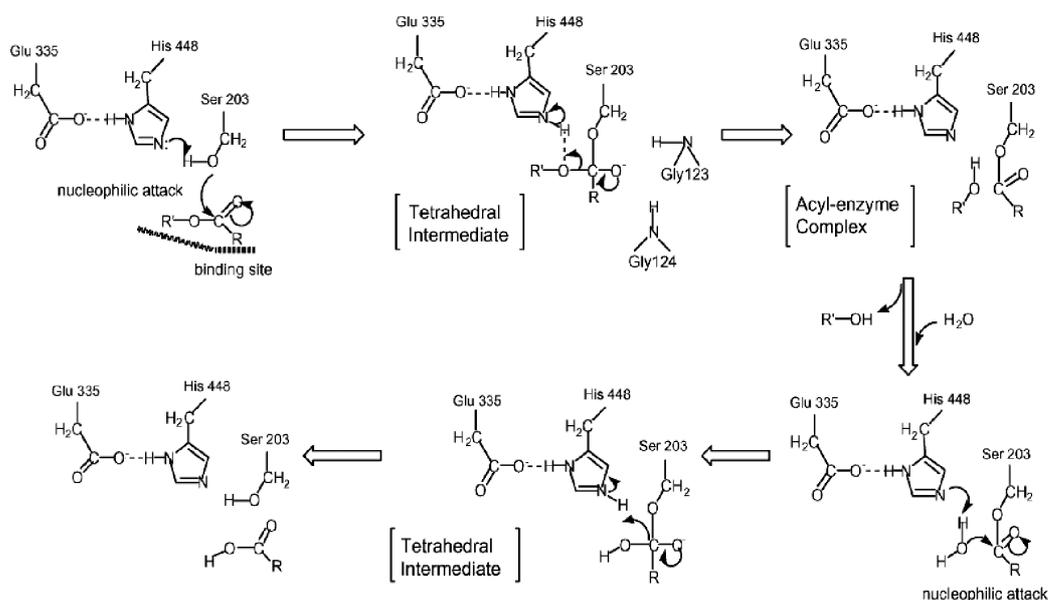


图 1 CESs 水解形成四面体中间体的作用机制

Fig. 1 A proposed mechanism for the formation of the tetrahedral intermediate

### 3 人羧酸酯酶在抗肿瘤药物研究中的作用

#### 3.1 抗肿瘤药物药理学机制研究

与大多数对肿瘤具有直接杀灭作用的物质不同,羧酸酯酶在体内外对肿瘤均无直接的杀灭作用,而主要是通过对抗肿瘤前体药物的活化而产生抗肿瘤作用,也因此受到抗肿瘤药物研究者的重视。

**3.1.1 伊立替康** 伊立替康 (CPT-11) 是半合成的喜树碱衍生物,为选择性拓扑异构酶 I (Topo-I) 抑制剂。其活性代谢物 7-乙基-10-羟基喜树碱 (SN-38) 与 Topo-I-DNA 复合物结合<sup>[29]</sup>,结合体与复制酶作用,产生双链 DNA 的损伤,导致复制叉与结合体“碰壁”,形成不可修复的缺口,使 DNA 合成受到抑制,从而诱导细胞的凋亡<sup>[30]</sup>。

CPT-11 是一无抗癌活性的前体药物,需经羧酸酯酶活化转变为其活性代谢产物 SN-38 而发挥效用,在羧酸酯酶家族中 CES2 与 CPT-11 亲和力

最高,是将 CPT-11 水解成 SN-38 的关键酶<sup>[31]</sup>。SN-38 再由尿苷二磷酸葡萄糖苷转移酶 (UGT) 葡萄糖醛基化灭活为非活性结合型 SN-38G。近年越来越多的实验表明:肿瘤组织本身而非肝组织内 CPT-11 代谢酶的表达是影响化疗敏感性的关键<sup>[20,32,33]</sup>。2013 美国罗德岛州大学的最新研究发现,被人们所熟知的减肥药奥利斯特,能抑制 CES-2,引起肝脏和肾脏等内脏器官严重毒性。且抑制作用不可逆,在低浓度时该药物即能发挥抑制作用。同时该药物与其他药物共同使用时,能改变其他药物的药效,尤其是限制或减弱一些抗肿瘤药物的疗效<sup>[34]</sup>。

**3.1.2 卡培他滨** 卡培他滨 (capecitabine) 是第一个在肿瘤内激活的氟尿嘧啶氨甲酸酯衍生物,是一种对肿瘤细胞有选择性活性的口服细胞毒制剂<sup>[35]</sup>,为 5-FU 前药,适用于联合化疗治疗晚期或转移性结肠癌、晚期或转移性胃癌;也适用于紫杉醇和化疗方案治疗无效的晚期原发性或转移性乳腺

癌的进一步治疗.

卡培他滨通过胃肠壁,经肝脏羧酸酯酶催化代谢为 5-脱氧-5-氟胞苷(5-DFCR),然后经肝脏和肿瘤细胞中的胞苷脱氨酶催化转化为 5-脱氧-5-氟尿嘧啶(5-DFUR),最后经胸苷磷酸化酶(TP,该酶在肿瘤组织中浓度较高)催化转化为 FU<sup>[36]</sup>.因而它对肿瘤具有高度选择性和特异性,抗肿瘤作用增强,而毒副作用大大减少.因此卡培他滨的释放具有靶向性,在维持高效抗肿瘤活性同时减轻了耐受性<sup>[37]</sup>.

### 3.2 抗肿瘤新药研发

随着分子生物学的发展,有关正常细胞和肿瘤细胞在分子层面的差异逐步被发现,针对肿瘤的靶向药物也应运而生.这些药物与传统的化学治疗药物不同,具有靶向性.它们所作用的“靶标”,就是细胞癌变过程中的基因、受体和信号转导途径中的关键酶的异常变化<sup>[38]</sup>.

自从 20 世纪 30 年代,哺乳动物羧酸酯酶首次被报道可以代谢多种不同结构的药物和化合物以来,羧酸酯酶就被看作是代谢活化前体药物的关键酶.抗肿瘤药物研究者借鉴 CTP-11 及卡培他滨的抗肿瘤药理学机制,以羧酸酯酶为作用“靶标”分别对依托泊苷<sup>[39]</sup>,紫杉醇<sup>[40,41]</sup>及阿霉素<sup>[42]</sup>进行结构改造,以期寻找其对应的具有羧酸酯酶活性的前体药物.在结构改造过程中需要注意以下几点:(1)前体化合物结构和空间位阻要尽量小,为羧酸酯酶与其作用提供空间;(2)前体化合物需要提供一个亲羧酸酯酶的酯基或氨基甲酸酯结构;(3)与羧酸酯酶作用后产生的中间产物,不能被蛋白水解;(4)针对羧酸酯酶在组织中的分布,合成不同功效的前体药物;(5)充分考虑前体药物的溶解性及生物利用度<sup>[17,43-45]</sup>.

## 4 结语

随着人们对肿瘤发病机制研究的不断深入,越来越多的分子机制得到清晰的认识,随之而来的是相应的靶向治疗药物的研发和应用.针对羧酸酯酶作用“靶标”,通过对现有药物的前体药物设计,提高原药的生物利用度的同时,降低不良反应,这逐渐成为具有羧酸酯酶活性的抗肿瘤新药的研究热点.国外的研究成果已有报道,而国内则无相关报道.开展这一方向的研究无疑是继羧酸酯酶解毒作用后,在肿瘤治疗方面羧酸酯酶功用的发现和拓展.相信随着有关肿瘤发病的分子机制的阐明,更多靶向位点会应用于临床,肿瘤

靶向药物治疗将会为患者减轻痛苦作出贡献,并为癌症治疗开辟新的前景.

### [参考文献]

- [1] JOCHENS H, HESSELER M, STIBA K, et al. Protein engineering of alpha/beta-hydrolase fold enzymes [J]. *ChemBiochem*, 2011, 12(10):1 508 - 1 517.
- [2] TAKAI S, MATSUDA A, USAMI Y, et al. Hydrolytic profile for ester- or amide-linkage by carboxylesterases pI 5.3 and 4.5 from human liver [J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(8): 869 - 873.
- [3] IMAI T, YOSHIGAE Y, HOSOKAWA M, et al. Evidence for the involvement of a pulmonary first-pass effect via carboxylesterase in the disposition of a propranolol ester derivative after intravenous administration [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(3):1 234 - 1 242.
- [4] YOSHIGAE Y, IMAI T, ASO T, et al. Species differences in the disposition of propranolol prodrugs derived from hydrolase activity in intestinal mucosa [J]. *Life Sci*, 1998, 62(14):1 231 - 1 241.
- [5] AHMED S, IMAI T, OTAGIRI M. Evaluation of stereoselective transdermal transport and concurrent cutaneous hydrolysis of several ester prodrugs of propranolol: mechanism of stereoselective permeation [J]. *Pharm Res*, 1996, 13(10):1 524 - 1 529.
- [6] HUMERICKHOUSE R, LOHRBACH K, LI L, et al. Characterization of CPT-11 hydrolysis by human liver carboxylesterase isoforms hCE-1 and hCE-2 [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(5):1 189 - 1 192.
- [7] TABATA T, KATOH M, TOKUDOME S, et al. Identification of the cytosolic carboxylesterase catalyzing the 5'-deoxy-5-fluorocytidine formation from capecitabine in human liver [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(10):1 103 - 1 110.
- [8] PINDEL E V, KEDISHVILI N Y, ABRAHAM T L, et al. Purification and cloning of a broad substrate specificity human liver carboxylesterase that catalyzes the hydrolysis of cocaine and heroin [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(23):14 769 - 14 775.
- [9] ZHANG J, BURNELL J C, DUMAUAL N, et al. Binding and hydrolysis of meperidine by human liver carboxylesterase hCE-1 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 290(1):314 - 318.
- [10] ALDRIDGE W, SERUM E, I. Two types of esterase (A and B) hydrolyzing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination [J]. *Biochemical Journal*, 1953, 53(1):110 - 117.
- [11] BERGMANN F, SEGAL R, RIMON S. A new type of esterase in hog-kidney extract [J]. *Biochem J*, 1957, 67(3): 481 - 486.
- [12] WALKER C H, MACKNESS M I. Esterases: problems of identification and classification [J]. *Biochem Pharmacol*, 1983, 32(22):3 265 - 3 269.
- [13] MENTLEIN R, SUTTROP M, HEYMANN E. Specificity of purified monoacylglycerol lipase, palmitoyl-CoA hydrolase, palmitoyl-carnitine hydrolase, and nonspecific car-

- boxylesterase from rat liver microsomes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1984, 228(1):230 – 246.
- [14] SATOH T, HOSOKAWA M. The mammalian carboxylesterases: from molecules to functions [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1998, 38(1):257 – 288.
- [15] SATOH T, HOSOKAWA M. Structure, function and regulation of carboxylesterases [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 162(3):195 – 211.
- [16] HOSOKAWA M, SUZUKI K, TAKAHASHI D, et al. Purification, molecular cloning, and functional expression of dog liver microsomal acyl-CoA hydrolase: a member of the carboxylesterase multigene family [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2001, 389(2):245 – 253.
- [17] MUNGER J S, SHI G P, MARK E A, et al. A serine esterase released by human alveolar macrophages is closely related to liver microsomal carboxylesterases [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(28):18 832 – 18 838.
- [18] BARTHEL B L, TORRES R C, HYATT J L, et al. Identification of human intestinal carboxylesterase as the primary enzyme for activation of a doxazolidine carbamate prodrug [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(2):298 – 304.
- [19] SCHWER H, LANGMANN T, DAIG R, et al. Molecular cloning and characterization of a novel putative carboxylesterase, present in human intestine and liver [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 233(1):117–120.
- [20] XU G, ZHANG W, MA M K, et al. Human carboxylesterase 2 is commonly expressed in tumor tissue and is correlated with activation of irinotecan [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(8):2 605 – 2 611.
- [21] LI B, SEDLACEK M, MANOHARAN I, et al. Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(11):1 673 – 1 684.
- [22] LONG R M, SATOH H, MARTIN B M, et al. Rat liver carboxylesterase: cDNA cloning, sequencing, and evidence for a multigene family [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988, 156(2):866 – 873.
- [23] POTTER P M, WOLVERTON J S, MORTON C L, et al. Cellular localization domains of a rabbit and a human carboxylesterase: influence on irinotecan (CPT-11) metabolism by the rabbit enzyme [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(16):3 627 – 3 632.
- [24] BENCHARIT S, MORTON C L, HYATT J L, et al. Crystal structure of human carboxylesterase 1 complexed with the Alzheimer's drug tacrine: from binding promiscuity to selective inhibition [J]. *Chem Biol*, 2003, 10(4):341 – 349.
- [25] BENCHARIT S, MORTON C L, XUE Y, et al. Structural basis of heroin and cocaine metabolism by a promiscuous human drug-processing enzyme [J]. *Nat Struct Biol*, 2003, 10(5):349 – 356.
- [26] SABOORI A M, NEWCOMBE D S. Human monocyte carboxylesterase. Purification and kinetics [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(32):19 792 – 19 799.
- [27] REDINBO M R, BENCHARIT S, POTTER P M. Human carboxylesterase 1: from drug metabolism to drug discovery [J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31(Pt 3):620 – 624.
- [28] STOK J E, GOLOSHCHAPOV A, SONG C, et al. Investigation of the role of a second conserved serine in carboxylesterases via site-directed mutagenesis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2004, 430(2):247 – 255.
- [29] POMMIER Y. Topo Isomerase I inhibitors: camptothecins and beyond [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(10):789 – 802.
- [30] MENG F H, GONG L Y, TONG X. Anti-tumor drug-research development of camptothecin derivatives [J]. *Chem Life*, 2002, 22(3):265 – 267.
- [31] CHOWBAY B, JADA S R, WAN TECK D L, et al. Carboxylesterase isoform 2 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells is a predictive marker of the irinotecan to SN38 activation step in colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:6901–7 [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6):1 942 – 1 943.
- [32] GAGNON J F, BERNARD O, VILLENEUVE L, et al. Irinotecan inactivation is modulated by epigenetic silencing of UGT1A1 in colon cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6):1 850 – 1 858.
- [33] LIU C Y, CHEN P M, CHIOU T J, et al. UGT1A1\*28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma [J]. *Cancer*, 2008, 112(9):1 932 – 1 940.
- [34] XIAO D, SHI D, YANG D, et al. Carboxylesterase-2 is a highly sensitive target of the antiobesity agent orlistat with profound implications in the activation of anticancer prodrugs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(3):439 – 447.
- [35] DOOLEY M, GOA K L. Capecitabine [J]. *Drugs*, 1999, 58(1):69 – 76.
- [36] VERWEIJ J. Rational design of new tumor-activated cytotoxic agents [J]. *Oncology*, 1999, 57(1):9 – 15.
- [37] BANG Y J. Capecitabine in gastric cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(12):1 791 – 1 806.
- [38] 郑杰. 做好靶向病理诊断 夯实肿瘤靶向治疗的基础 [J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36(7):433 – 434.
- [39] YOON K J, QI J, REMACK J S, et al. Development of an e-toposide prodrug for dual prodrug-enzyme antitumor therapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(6):1 577 – 1 584.
- [40] WRASIDLO W, GAEDICKE G, GUY R K, et al. A novel 2'-(N-methylpyridinium acetate) prodrug of paclitaxel induces superior antitumor responses in preclinical cancer models [J]. *Bioconjug Chem*, 2002, 13(5):1 093 – 1 099.
- [41] SELIGSON A L, TERRY R C, BRESSI J C, et al. A new prodrug of paclitaxel: synthesis of Protaxel [J]. *Anticancer Drugs*, 2001, 12(4):305 – 313.
- [42] FARQUHAR D, CHERIF A, BAKINA E, et al. Intensely potent doxorubicin analogues: structure-activity relationship [J]. *J Med Chem*, 1998, 41(6):965 – 972.
- [43] LEAMON C P, REDDY J A, VLAHOV I R, et al. Synthesis and biological evaluation of EC140: a novel folate-targeted vinca alkaloid conjugate [J]. *Bioconjug Chem*, 2006, 17(5):1 226 – 1 232.
- [44] LEAMON C P, REDDY J A, VLAHOV I R, et al. Synthesis and biological evaluation of EC72: a new folate-targeted chemotherapeutic [J]. *Bioconjug Chem*, 2005, 16(4):803 – 811.
- [45] LEAMON C P, REDDY J A, VLAHOV I R, et al. Preclinical antitumor activity of a novel folate-targeted dual drug conjugate [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(5):659 – 667.