

· 综述 ·

拓扑异构酶 I 和 II 双重抑制剂的研究进展

蒋 琰, 盛春泉, 董国强 (第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433)

[摘要] 拓扑异构酶(topoisomerases, Tops)是参与调节细胞内 DNA 复制、转录、重组和修复等过程的必需酶。Tops 分为 Top I 和 Top II, 两者通过 DNA 切断和连接, 维持 DNA 正常拓扑结构和代谢过程。由于 Tops 在 DNA 代谢过程的重要作用, 干扰 Tops 的催化活性或者诱导产生 Tops 介导的 DNA 损伤已经成为抗肿瘤治疗的重要策略。Tops 已经成为最重要的抗肿瘤靶点之一。综述近年来 Tops 双重抑制剂的研究进展。

[关键词] Top I; Top II; 双重抑制剂; 抗肿瘤药物

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)04-0303-07

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.004

Research progress of dual topoisomerase I and II inhibitors

JIANG Yan, SHENG Chunquan, DONG Guoqiang (Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] DNA topoisomerases (Tops) are essential enzymes that regulate the cellular processes such as replication, transcription, recombination and repair. DNA Tops can be classified into two types, topoisomerase I (Top I) and topoisomerase II (Top II). They catalyze the breakage and religation of DNA, maintaining the topological changes of DNA and various DNA metabolic processes. Due to their important role in DNA metabolism, the ability to interfere with the functions of Tops or generating Top-mediated DNA damage is an effective strategy for cancer chemotherapy. Tops have been considered as the most important targets for tumor chemotherapy. In this review, we used examples to describe the development of dual topoisomerase I and II inhibitors.

[Key words] topoisomerase I; topoisomerase II; dual inhibitors; anticancer drugs

拓扑异构酶(topoisomerases, Tops)抑制剂是抗肿瘤药物其中的一个独特分支, 拥有着广阔的市场和较好的临床治疗效果。这些药物主要分为两类: Top I 抑制剂和 Top II 抑制剂。

以 Tops 为靶点的药物大多发展于 20 世纪六七十年代, 早期发现的此类药物以 Top II 为靶点, 代表药物为多柔比星、米托蒽醌、依托铂苷、玫瑰树碱等。后来, 美国化学家 Wall 等^[1] 从我国珙桐科(Nyssaceae)植物喜树(*Camptotheca acuminata*)中提取得到喜树碱, 霍普金斯大学 Hisang 教授^[2] 发现其能够特异性抑制 Top I, 从而有效抑制肿瘤生长。之后对喜树碱进行深入的结构改造, 发现了一系列替康类药物, 其中以拓扑替康、伊立替康、SN-38 为代表, 它们对血液型肿瘤有较好的疗效。

然而, 单一靶点的 Tops 抑制剂有着骨髓抑制、

胃肠道毒性和可能导致白血病等副作用, 且该类药物因一种酶的抑制导致了另一种酶的过表达, 易产生耐药性。Top I /Top II 双重抑制剂可同时作用在细胞周期的两个关键酶, 有助于提高药物抗肿瘤活性, 降低耐药性, 为开发新型抗肿瘤药物提供了新思路^[3]。本文综述近年来作用较为突出的、拥有 Top I /Top II 双重抑制机制的化合物, 其中一类是已多次报道并有更深入研究的药物, 另一类是最新报道的天然产物及其合成的结构衍生物。

1 Tops I 和 II 双重抑制剂

1.1 tafluposide (F11782) tafluposide (F11782, 2)是依托铂苷(etoposide, 1)的衍生物(图 1), 是目前发现的 Top I /Top II 双重抑制剂中机制最为清楚的化合物, 其在糖苷键上连有的 2 个五氟苯酚基, 可以缓和化合物与 Top II 的作用强度。2004 年, Kruczynski 等^[4] 确定 tafluposide 的作用靶点为 Top I 和 Top II, 同时发现当该化合物与顺铂联合用药后, 有助于长久保持药物敏感性, 因此

[作者简介] 蒋 琰, 硕士研究生. E-mail: jy930626@sina.com

[通讯作者] 董国强, 讲师. 研究方向: 抗肿瘤药物化学. E-mail: dgq-81@163.com

Kruczynski等认为当 tafluposide 与其他类抗肿瘤药物联合使用可以保持药物敏感性,降低肿瘤耐药性的发生率。后来, Bailly 等^[5]证实了该化合物对白血病细胞株 HL-60 有激活线粒体凋亡的级联作用。

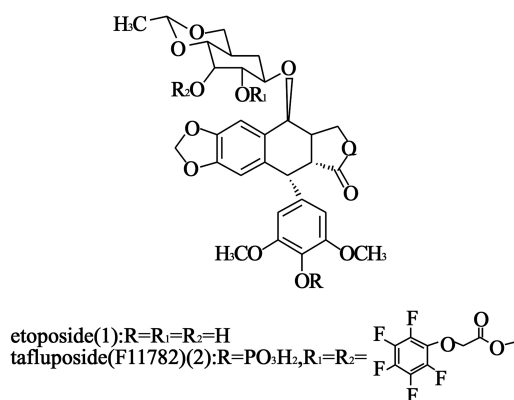


图1 tafluposide 和 etoposide 结构

1.2 batracylin (NSC320846) batracylin (3)是玫瑰树碱(4)的类似物(图2),由 Leverkusen 合成,后来被选为美国国立癌症研究所(NCI)发展肿瘤治疗

计划的测试药,在后来的研究中发现了其 Top II 抑制活性^[6,7]。2007年,Rao 和 Pommier^[8]在 Top I 和 Top II 介导的 Top-DNA 裂解复合物检测实验中,发现 batracylin 在 Top I 缺陷细胞和依托泊苷抗性细胞中含量只是部分减少,从而确定该化合物是 Top I /Top II 的双重抑制剂。此外,研究中还发现该化合物比依托泊苷和喜树碱拥有更长的半衰期,使得其比传统的 Tops 抑制剂切割复合物拥有更为缓慢的可逆性,降低了耐药性和毒副作用。

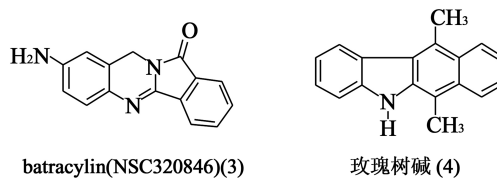


图2 batracylin 和玫瑰树碱结构

1.3 吩嗪类衍生物 XR11576 和 XR5944 21世纪初期,拥有抗肿瘤活性的吩嗪类药物陆续被发现,其中 XR11576 (MLN576, 5)和 XR5944 (MLN944, 6)药效最为显著(图3)。

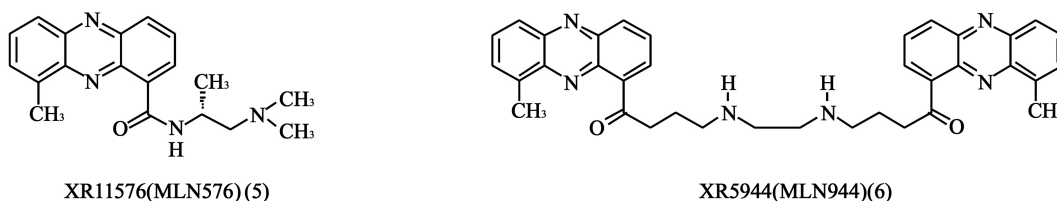


图3 吩嗪类衍生物结构

Lewis 和他的同事^[9]在针对小鼠多肿瘤细胞抑制实验中发现,XR11576 比喜树碱和依托泊苷的体外抗肿瘤活性更强。而且,XR11576 具有较好的口服生物利用度,I 期临床试验的药理学实验证实,当每3周的口服剂量为 120 mg/d 时,该药发挥药效和控制毒性最为理想^[10]。

XR5944 在临床试验上的研究表明,它比目前常用的 Tops 抑制剂,如多柔比星、拓扑替康、喜树碱等活性更强,II 期临床试验因为缺少毒性和药动学的关系研究没有确定其使用剂量^[11],还需要对药物产生的体内和体外变异进行更多的研究。

1.4 灵菌红素 灵菌红素(prodigiouson, 7)是一种由微生物 *S. marcescens* 和 *Streptomyces* 产生的天然红色素,有促进细胞凋亡、对抗肿瘤细胞的作用。Montanor 等^[12]发现该化合物与 DNA 嵌入药物氯喹类似,与 DNA 双链之间的碱基对竞争结合,松弛 DNA 双螺旋结构。当灵菌红素与 DNA 结合时,这

种结合在 AT 和 GC 区是没有区别的,这与很多干扰 Tops 催化活性的抗肿瘤药物类似。他们同时也验证了该化合物是 Top I 和 Top II 双重抑制剂。灵菌红素在体外细胞毒性实验中分别对 Jurkat, SW-620 和拉莫斯肿瘤细胞株的 IC₅₀ 值分别为 225、275 和 400 nmol/L^[13,14]。当与灵菌红素的其他两种衍生物在相同实验条件下对比后, Montanor 等认为该化合物 C-6 甲氧基和吡咯母环为化合物发挥抗肿瘤活性的必需结构(8, 9),见图4。

1.5 姜黄素 研究发现姜黄素(图5、10)可以影响转录因子和酶的生理活性,这其中就包括了 Top I 和 Top II^[15]。López-Lázaro 和他的同事^[16]通过在 K562 白血病细胞中研究姜黄素对 Top I 和 Top II 的影响时发现,无论姜黄素浓度为多少,喜树碱诱导的 Top I-DNA 裂解复合物总量不变。在 Top II 抑制剂依托泊苷上也有类似的现象出现,可见姜黄素并没有影响到 Top I 和 Top II 对 DNA 的催

化活性。同样在 K562 细胞中,喜树碱与姜黄素联合用药的药效虽强于各自独立用药,却小于两种化合物分别使用的药效总和,这与依托泊苷就有所不同。依托泊苷与姜黄素对各自产生了增强作

用^[17]。这与经典 Top_s 抑制剂的作用不尽相同。作为有前景的肿瘤化学预防药物,针对姜黄素吸收较差且代谢较快等^[18]特点进行的脂质体等剂型改造成为近几年的热点。

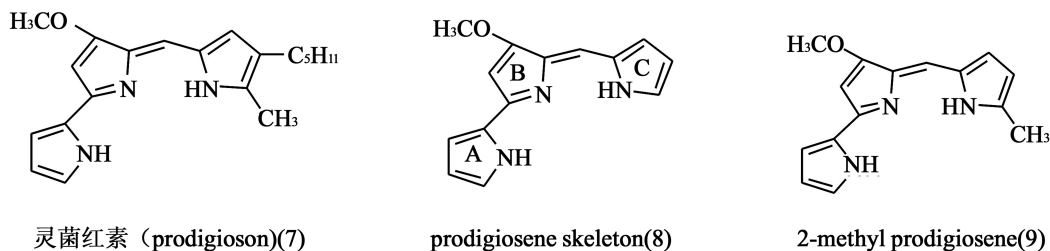


图4 灵菌红素及其衍生物结构

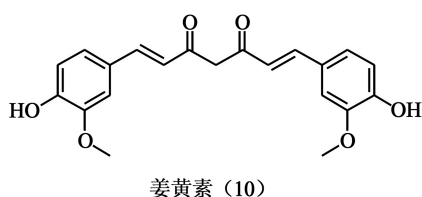


图5 姜黄素结构

1.6 紫椴树皮提取的有效成分 紫椴树是传统

的药用植物,其有效成分有镇静、抗焦虑、利尿等作用。2008年,Choi等^[19]从紫椴树皮中提取出6个天然化合物(11~16),研究化合物对拓扑异构酶的DNA解螺旋活性的抑制。结果显示,化合物12和13对两种 Top I 和 Top II 均有较强的抑制活性,结构见图6。在 20 μmol/L 的浓度下,两种化合物对 Top II 的 DNA 解螺旋强于对照药依托泊苷,在 100 μmol/L 的浓度下,对 Top I 的 DNA 解螺旋强于对照药喜树碱,抑制率分别为 74% 和 92%。

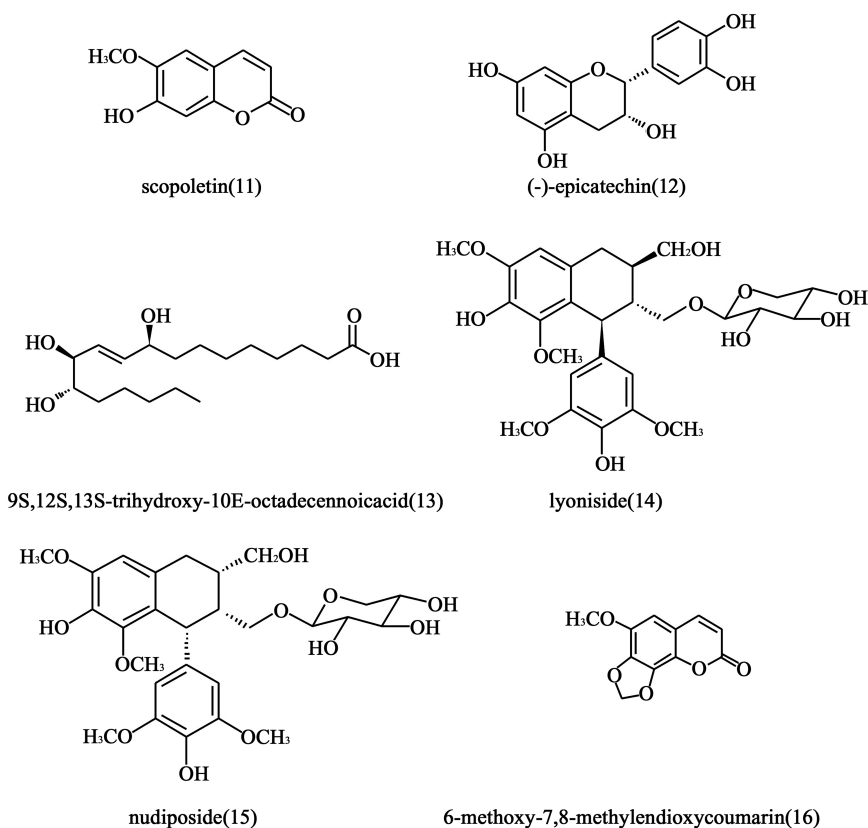


图6 紫椴树皮提取的有效成分结构

1.7 Topopyrones 类似物 Topopyrones 为真菌 *Phoma sp.* BAUA2861 和 *Penicillium sp.* BAUA4206 中提取发现的一系列平面蒽醌类化合物^[20,21]。这些化合物在结构上与多柔比星、米托蒽醌类似(图 7),作用机制上也有相似之处,均为 DNA 嵌入剂。早期发现认为这些化合物仅为 Top I 抑制剂。在 2008 和 2010 年, Khan 和 Hecht 等^[22]发现注入该结构类似物的大多数人白血病细胞停滞在 G1 期,并不能进入 G2/M 期,因此他们猜测 topopyrones 的靶标不只是 Top I,后经进一步研究发现,在 5 μmol/L 和 20 μmol/L 浓度时,该类化合物稳定 Top II-DNA 裂解复合物的效果同依托泊苷相当,从而证明了 Top I 和 Top II 均为该药物靶标^[23]。

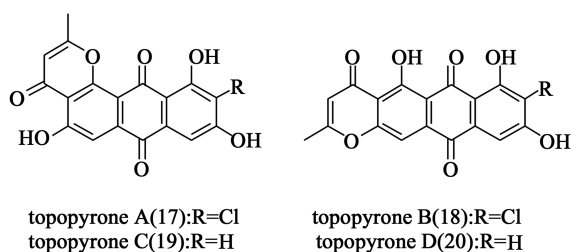


图 7 topopyrones 类似物结构

1.8 黄酮类及黄酮醇类衍生物 2010 年, López-Lázaro 等^[24]对黄酮类化合物 quercetin (21)、apigenin (22)、fisetin (23)和 myricetin (24)(图 8)在人 K562 白血病细胞中进行细胞 TARDIS 鉴定,同时以依托泊苷和喜树碱作为阳性对照药物,发现这些化合物在不同浓度和曝光时间下, 21、22 和 23 并没有诱导出 Top I-DNA 复合物,而且 Top II-DNA 复合物表达量也不高,只有 20 在曝光 6~24 h 的条件下,能够高表达 Top-DNA 复合物。有趣的是,在 XTT 基础上的色度比较表明, 23 虽没有像 24 一样嵌入 DNA 分子,但却对两种 Tops 均有催化抑制活性。通过与其他针对 Tops 的药物比较,他们认为这 4 种黄酮类衍生物 5 位的羟基是发挥 Top I 和 Top II 毒性抑制作用的必需基团,而 5 位没有羟基的结构则表现出拓扑异构酶的催化抑制作用。

1.9 BN 80927 (25) 以喜树碱为先导化合物,通过对 E 环结构改造得到活性更强、代谢稳定性更好的同源类似物高喜树碱 (homocamptothecin, hCPT)。2004 年, Demarquay 等首次报道了新的 hCPT——BN80927^[25](图 9)。Lavergne 和 Demarquay 经 DPC 和 ICT 实验发现与 hCPT 类化合物 SN-38 相同,且可以稳定 Top I-DNA 裂解复合

物^[26]。进一步研究表明,化合物 25 也可以作用于 Top II,抑制 Top II 活性,但不能稳定 Top II-DNA 裂解复合物。通过在 Top I 抗性细胞 KBSTP2 中加入化合物 25 的研究发现,该化合物可能属于 Top II 催化性抑制剂而非毒剂^[27]。后来又通过体外实验,验证了本药物活性强于 SN-38 和依托泊苷 (VP-16)。此外,它也可以同时针对 G0~G1 期的肿瘤细胞,这是喜树碱和其他 hCPT 类似物所没有的。因此, BN80927 被认为是将来可被研究和实用于临床的有潜力的新型药物。

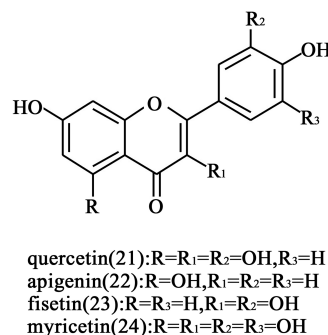


图 8 黄酮类及黄酮醇类衍生物结构

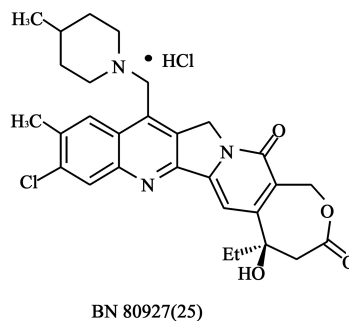


图 9 BN80927 结构

1.10 2,4,6 三取代吡啶类似物 2007 年, Basnet 等^[28]合成了一系列的 2,4,6 三取代吡啶类化合物(图 10)来研究该结构的构效关系。化合物 26~42 被筛选出来进行进一步的拓扑异构酶双重抑制活性的研究,并对其中的 35~37 进行了细胞毒性评估。在 Top I 抑制实验中(CPT 为阳性对照), 35~37 和 39 对 Top I 具有显著抑制作用,但对 Top II 抑制作用不强。对 Top II 抑制实验(依托泊苷为阳性对照)的结果显示, 38、40~42 的实验结果刚好与前面的结论相反。针对 37~42 的毒性评估测试(依托泊苷为阳性对照),得到它们针对人 4 种肿瘤细胞 (A549、SK-OV-13、SK-MEL-2、HCT15) 的检测结果(表 1)。结果表明, 2,4'-和 2,2'-的联吡啶部分和 b, c, d, e, g, h 取代基连接对于活性是必需的,而

2,4'-和 2,3'-的联吡啶和 b, c, d 取代基连接时,则 更多地表现了较强的细胞毒作用。

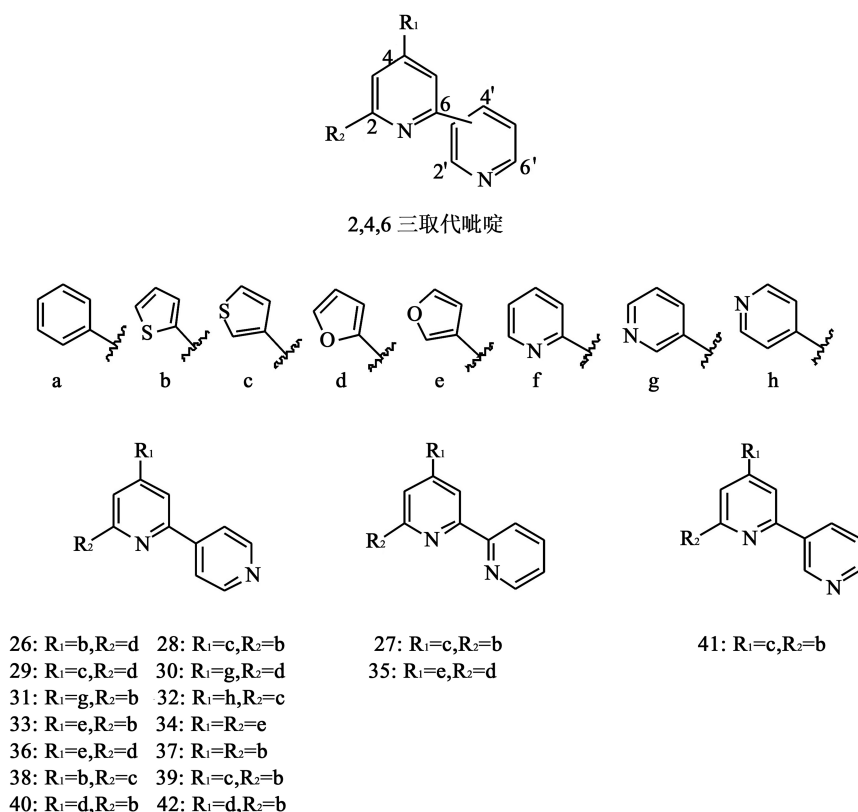


图 10 2,4,6 三取代吡啶类似物结构

表 1 化合物 40~45 对人 4 种肿瘤细胞的检测结果

化合物	IC ₅₀ (CB/μmol · L ⁻¹)			
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	HCT15
40	4.16	5.75	3.68	1.72
41	5.69	14.52	8.94	3.79
42	27.83	9.86	9.76	2.54
43	10.94	8.69	5.43	4.18
44	2.73	7.49	5.61	4.06
45	14.51	5.90	1.95	5.87
依托泊苷	0.32	1.72	0.30	2.43

1.11 Benzothioapyranoindoles 2009 年, Dalla 等^[29]发现四环化合物 benzothioapyranoindoles 类似物具有抑制肿瘤增殖的活性。通过分子对接等手段最终发现,吡啶环部分与 N 原子直接相连的 N-甲基乙胺基侧链可以通过质子化与 DNA 分子上富含 AT 碱基对的区域以离子静电力作用结合,嵌入在 DNA 分子的小沟中。在人宫颈癌细胞和 HL-60 细胞株生长抑制实验中,该类似物(图 11)的 IC₅₀ 值为 0.45~3.21 μmol/L。此外,还证实该类化合物的抗肿瘤活性确与 N-甲基乙胺基侧链有关,且不受生色团影响。该类化合物在较低剂量下主要通过抑制 Top II 活性引发细胞毒作用,而在更高浓度时可以

通过对 Top I 和 Top II 的双重抑制,抑制肿瘤细胞的生长。

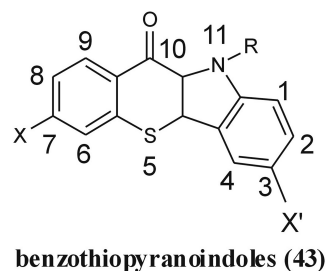


图 11 benzothioapyranoindoles 类似物结构

2 讨论

Top I 和 Top II 的单一抑制剂是现在临床上使用较多的广谱抗肿瘤化疗药物,但由于肿瘤对该类药物普遍具有耐药性,从而导致临床治疗效果降低。而近几年 Tops 双重抑制剂的诞生使得该类药物的临床疗效大幅提升。本综述通过总结近年 Top I / Top II 双重抑制剂的相关报道,意在归纳双分子靶标抗肿瘤药物的进展。以上药物主要分为 3 类:①研究较为成熟的药物。tafluposide、betracylin、吩嗪类衍生物 XR11576 和 XR5944 是现在已经报道较

多的、抑制机制较为明确的 Top I /Top II 双重抑制剂,也是很有发展潜力的候选药物。②植物提取的天然产物及其衍生物 7~24。这些天然及其衍生物虽然往往不止是一种结构,但它们却拥有相似的作用机制,这类化合物可以通过结构改造来改善药效。③人工合成化合物 25~43。目前主要通过基因转换研究构效关系,并筛选得到拥有双靶标机制的抗肿瘤药物。其中双环衍生物和 BN80927 被认为是活性较为良好的候选药物。

Top I /Top II 双重抑制剂在未来的抗肿瘤药物研究中有较为广阔的市场,这些 Top I /Top II 双重抑制剂如 tafluposide、XR11576、BN80927 在降低药物毒性、克服耐药性、提高药物耐受性和有效性等方面迈出重要一步,取得了长足的发展,有些药物已经进入临床 III 期研究,即将上市。未来研究可着眼于通过研究不同结构的药物对 Top I 和 Top II 作用的相似机制来诠释药物结构与 Top I /Top II 双靶的作用关系,为设计出更为合理的 Top I /Top II 双重抑制剂,开发高效低毒的双靶标抗肿瘤药物服务。

【参考文献】

[1] Wall ME, Wani MC, Cook CE, *et al.* Plant antitumor agents I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from camptotheca acuminata. *J Am Chem Soc*, 1966, 88(16): 3888-3890.

[2] Hsiang YH, Hertzberg R, Hecht S, *et al.* Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I [J]. *J Biol Chem*, 1985, 260(27): 14873-14878.

[3] Dallavalle S, Gattinoni S, Mazzini S, *et al.* Synthesis and cytotoxic activity of a new series of topoisomerase I inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(4): 1484-1489.

[4] Kruczynski A, Barret JM, Van Hille B, *et al.* Decreased nucleotide excision repair activity and alterations of topoisomerase II alpha are associated with the *in vivo* resistance of a P388 leukemia subline to F11782, a novel catalytic inhibitor of topoisomerases I and II [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(9): 3156-3168.

[5] Kluza J, Mazinghien R, Irwin H, *et al.* Relationships between DNA strand breakage and apoptotic progression upon treatment of HL(60 leukemia cells with tafluposide or etoposide [J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(2): 155-164.

[6] Mucci (LoRusso P, Polin L, Bissery MC, *et al.* Activity of batracylin (NSC-320846) against solid tumors of mice [J]. *Invest New Drugs*, 1989, 7(4): 295-306.

[7] Plowman J, Paull KD, Atassi G, *et al.* Preclinical antitumor activity of batracylin (NSC 320846) [J]. *Invest New Drugs*, 1988, 6(3): 147-153.

[8] Rao VA, Agama K, Holbeck S, *et al.* Batracylin (NSC 320846), a dual inhibitor of DNA topoisomerases I and II induces histone gamma-H2AX as a biomarker of DNA damage [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 9971-9979.

[9] Lewis LJ, Mistry P, Charlton PA, *et al.* Mode of action of the novel phenazine anticancer agents XR11576 and XR5944. *Anticancer Drugs* 2007, 18, 139-48.

[10] de Jonge MJ, Kaye S, Verweij J, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of XR11576, an oral topoisomerase I and II inhibitor, administered on days 1-5 of a 3-weekly cycle in patients with advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(8): 1459-1465.

[11] Verborg W, Thomas H, Bissett D, *et al.* First-into-man phase I and pharmacokinetic study of XR5944.14, a novel agent with a unique mechanism of action [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(7): 844-850.

[12] Montaner B, Castillo-Avila W, Martinell M, *et al.* DNA interaction and dual topoisomerase I and II inhibition properties of the anti-tumor drug prodigiosin [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 85(2): 870-879.

[13] Montaner B, Navarro S, Pique M, *et al.* Prodigiosin from the supernatant of *Serratia marcescens* induces apoptosis in haematopoietic cancer cell lines [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 131(3): 585-593.

[14] Montaner B, Perez-Tomas R. Prodigiosin-induced apoptosis in human colon cancer cells [J]. *Life Sci*, 2001, 68(17): 2025-2036.

[15] Lin JK. Molecular targets of curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 227-243.

[16] Lopez-Lazaro M, Willmore E, Jobson A, *et al.* Curcumin induces high levels of topoisomerase I- and II-DNA complexes in K562 leukemia cells [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(12): 1884-1888.

[17] Dhandapani KM, Mahesh VB, Brann DW. Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells *via* AP-1 and NF kappaB transcription factors [J]. *J Neurochem*, 2007, 102(2): 522-538.

[18] Chih LL, Jen KL. Curcumin: a potential cancer chemopreventive agent through suppressing NF-κB signaling [J]. *J Cancer Mol*, 2008, 4(1): 11-16.

[19] Choi JY, Seo CS, Zheng MS, *et al.* Topoisomerase I and II inhibitory constituents from the bark of *Tilia amurensis* [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(11): 1413-1418.

[20] Ishiyama D, Kanai Y, Senda H, *et al.* Novel human topoisomerase I inhibitors, topopyrones A, B, C and D. II. Structure elucidation [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2000, 53(9): 873-878.

[21] Kanai Y, Ishiyama D, Senda H, *et al.* Novel human topoisomerase I inhibitors, topopyrones A, B, C and D. I. Producing strain, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activity. *J Antibiot (Tokyo)* 2000, 53, 863-72.

[22] Khan QA, Elban MA; Hecht SM. The topopyrones poison human DNA topoisomerases I and II [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(39): 12888-12889.

[23] Hecht SM, Khan QA, Maini R, *et al.* Topopyrones: Dual topoisomerase inhibitors. Patent PCT/US2009/050081, 2010.

的药事管理尚处于探索阶段。如何进行医院内部管理成为焦点,潘祺琦^[19]和韩吉^[20]等均提出过超说明书用药的分类干预方案。

根据本次调研结果,可将用药依据分为3个等级,以备后续分级管理:①用药不合理,判为不适宜处方;②个人经验等低等级证据,可设定处方权限、患者签署知情同意书、处方注明原因等;③有循证医学依据支持,或参照专家共识、指南,可由科室递交书面材料,经医院药事管理与药物治疗学委员会审核后,统一备案。在制订分级管理目录时,应充分查证文献,积极与临床科室联络交流,提高方案的可行性。

【参考文献】

- [1] Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(10):982-990.
- [2] Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-label[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(5):787-795.
- [3] Le Jeune C, Billon N, Dandon A, et al. Off-label prescriptions: how to identify them, frame them, announce them and monitor them in practice? [J]. Therapie, 2013, 68(4):225-239.
- [4] Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, et al. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10(12):1383-1392.
- [5] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians [J]. Arch Intern Med, 2006, 166(9):1021-1026.
- [6] Rodwin MA. Rooting out institutional corruption to manage inappropriate off-label drug use [J]. J Law Med Ethics, 2013, 41(3):654-664.
- [7] Fairman KA, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010 [J]. J Manag Care Pharm, 2010, 16(8):629-639.
- [8] 刘夏. 临床上超说明书用药的分析及对策[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(6):465-468.
- [9] 杨玲玲. 常用抗菌药物合理用药分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(7):94-95.
- [10] 郭威希, 何文, 宋金春, 等. 某院抗菌药物稀释溶媒使用情况调查分析[J]. 中国药师, 2013, 16(10):1570-1573.
- [11] 顾金林, 顾同进, 郑松柏. 头孢他啶治疗老年人下呼吸道感染严重感染的再评价(附41例疗效分析)[J]. 老年医学与保健, 1996, 2(1):25-27.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(9):646-654.
- [13] 章义智, 李昌山, 祝传智. 甲硝唑注射液治疗皮肤擦伤的效果观察[J]. 临床医学, 2010, 30(5):97-98.
- [14] Graham RD. Oral thrush in infancy treated with nystatin[J]. Lancet, 1959, 2(7103):600-601.
- [15] 朱丽丽, 朱晓寒, 江潞, 等. 儿童常见口腔黏膜病药物治疗浅析[J]. 临床口腔医学杂志, 2012, 28(2):100-103.
- [16] 杨清萍. 红核妇洁洗液结合制霉菌素治疗念珠菌性阴道炎60例[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(4):57.
- [17] 张伶俐, 李幼平, 曾力楠, 等. 15国超说明书用药政策的循证评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(4):426-435.
- [18] Le Jeune C, Billon N, Dandon A, et al. Off-label prescriptions: how to identify them, frame them, announce them and monitor them in practice [J]. Therapie, 2013, 68(4):225-239.
- [19] 潘祺琦, 袁红宇. 对超说明书用药的分类干预方案[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(2):183-184.
- [20] 韩吉, 梁宇, 姜明燕. 我院超说明书用药情况分析与分级管理[J]. 中国药房, 2013, 24(14):1318-1320.
- [收稿日期] 2014-09-10 [修回日期] 2014-12-24
[本文编辑] 李睿旻
-
- (上接第308页)
- [24] López-Lázaro M, Willmore E, Austin CA. The dietary flavonoids myricetin and fisetin act as dual inhibitors of DNA topoisomerases I and II in cells[J]. Mutat Res, 2010, 696:41-47.
- [25] Demarquay D, Huchet M, Coulomb H, et al. BN80927: A novel homocamptothecin that inhibits proliferation of human tumor cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Res, 2004, 64:4942-4949.
- [26] Lavergne O, Demarquay D, Bailly C, et al. Topoisomerase I-mediated antiproliferative activity of enantiomerically pure fluorinated homocamptothecins [J]. J Med Chem, 2000, 43(11):2285-2289.
- [27] Taniguchi K, Kohno K, Kawanami K, et al. Drug-induced down-regulation of topoisomerase I in human epidermoid cancer cells resistant to saintopin and camptothecins [J]. Cancer Res, 1996, 56(10):2348-2354.
- [28] Basnet A, Thapa P, Karki R, et al. 2,4,6-Trisubstituted pyridines: synthesis, topoisomerase I and II inhibitory activity, cytotoxicity, and structure-activity relationship [J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(13):4351-4359.
- [29] Dalla Via L, Magno SM, Gia O, et al. Benzothioopyranindole-based antiproliferative agents: synthesis, cytotoxicity, nucleic acids interaction, and topoisomerases inhibition properties [J]. J Med Chem, 2009, 52(17):5429-5441.
- [收稿日期] 2013-10-15 [修回日期] 2014-02-19
[本文编辑] 李睿旻