

RRx-001衍生物的合成和抗肿瘤活性研究

吴若南, 汤文敏, 高林, 吴岳林, 罗川, 缪震元

Synthesis and antitumor activity of novel RRx-001 derivatives

WU Ruonan, TANG Wenmin, GAO Lin, WU Yuelin, LUO Chuan, MIAO Zhenyuan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202408053>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新型Hsp90抑制剂的设计合成及其抗真菌和抗肿瘤活性研究

Design, synthesis and antifungal and antitumor activity research of novel Hsp90 inhibitors

药学实践与服务. 2025, 43(3): 124-135 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202501019](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202501019)

具核梭杆菌小分子抑制剂的筛选及其抗结直肠癌活性研究

Screening and anti-colorectal activity of small molecule inhibitors of *Fusobacterium nucleatum*

药学实践与服务. 2024, 42(12): 503-507 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405009](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405009)

黄芪甲苷衍生物治疗慢性心力衰竭小鼠的药效评价及作用机制研究

Efficacy and mechanism of astragaloside IV derivatives on chronic heart failure in mice

药学实践与服务. 2024, 42(5): 190-197 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310004](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310004)

紫杉醇棕榈酸酯的合成及其脂质体的制备与处方研究

Synthesis of paclitaxel palmitate and the formulation optimization of its liposomes

药学实践与服务. 2024, 42(9): 379-384, 410 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404062](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404062)

铁死亡调控蛋白GPX4的小分子抑制剂研究进展

Research progress on small-molecule inhibitors of ferroptosis regulatory protein GPX4

药学实践与服务. 2024, 42(9): 375-378 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312075](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312075)

mRNA肿瘤疫苗非病毒递送系统研究进展

Progress on mRNA tumor vaccine with non-viral delivery system

药学实践与服务. 2025, 43(3): 109-116 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202410034](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202410034)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

RRx-001 衍生物的合成和抗肿瘤活性研究

吴若南¹, 汤文敏^{2,3}, 高 林¹, 吴岳林³, 罗 川¹, 缪震元² (1. 安徽华润金蟾药业有限公司, 安徽 淮北 235000; 2. 海军军医大学药理学系, 上海 200433; 3. 上海应用技术大学化学与环境工程学院, 上海 201418)

[摘要] 目的 研究引入共价结合片段后的 RRx-001 衍生物的抗肿瘤活性。方法 设计合成了 4 个目标化合物, 其结构通过 ¹H NMR 和 HRMS 等确证; 选择人肺癌细胞株 A549 和人结肠癌细胞株 HCT116 进行体外抗肿瘤活性测试。结果 所有化合物均显示出一定的抗肿瘤活性, 其中化合物 **ZM528** 活性最高, 对两种肿瘤细胞株的 IC₅₀ 值分别为 (5.1±4.8) μmol/L 和 (6.0±2.7) μmol/L。结论 以新的共价结合片段代替 RRx-001 的溴代乙酰基后可保持抗肿瘤活性。

[关键词] RRx-001; 肿瘤免疫; 共价抑制剂; 合成; 抗肿瘤

[文章编号] 2097-2024(2025)08-0400-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202408053

Synthesis and antitumor activity of novel RRx-001 derivatives

WU Ruonan¹, TANG Wenmin^{2,3}, GAO Lin¹, WU Yuelin³, LUO Chuan¹, MIAO Zhenyuan² (1. Anhui Huarun Golden Frog Pharmaceutical Ltd., Huaibei 235000, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 3. School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China)

[Abstract] **Objective** To study the antitumor activities of RRx-001 derivatives with novel covalent fragments. **Methods** Four targeted compounds were designed and synthesized. The structures were confirmed by ¹H NMR and HRMS. A549 and HCT116 cancer cell lines were selected for antiproliferative activity assays. **Results** All the compounds revealed antitumor activities and compound **ZM528** showed the best antitumor activity against these two cell lines with IC₅₀ values of (5.1±4.8) μmol/L and (6.0±2.7) μmol/L, respectively. **Conclusion** The result indicated that bromoacetyl group of RRx-001 could be substituted with other covalent fragments.

[Key words] RRx-001; immuno-oncology; covalent inhibitor; synthesis; antitumor

RRx-001 是一种源于航空工业的肿瘤免疫治疗药物^[1], 其化学结构中含有溴代乙酰和双硝基氮杂环丁基团, 目前处于 III 期临床试验^[2]。RRx-001 作为单一药物、放疗增敏剂或免疫增敏剂^[3], 用于细胞肺癌^[4]、转移性结直肠癌^[5]、卵巢癌^[6]和胶质母细胞瘤^[7]等肿瘤的治疗, 显示出良好的疗效和安全性。研究发现, RRx-001 具有多种作用机制, 如靶向 CD47-SIRPα 信号通路, 使肿瘤相关巨噬细胞复极化, 由抗炎 M2 表型转为促炎症 M1 表型^[8]; 使肿瘤血管正常化, 增加化疗药物渗透, 产生代谢产物 RONS, 导致肿瘤细胞坏死^[9]; 通过表观遗传抑制活性激活抑癌基因^[10]等。作为靶向 CD47 的小分子药物, RRx-001 在临床试验中未发现 CD47 抗体药物常见的嗜血综合征, 表现出优于抗体大分子

药物的安全性^[11]。但 RRx-001 也存在明显的输注部位反应, 因而临床需要采用特殊的注射器材, 通过血液共同输注方式给药。

RRx-001 结构中的溴代乙酰基为共价结合片段, 也是其产生活性的药效基团^[1]。为进一步探讨 RRx-001 的构效关系, 本文拟采用骨架跃迁的药物设计策略, 以不同的共价结合片段代替溴代乙酰基, 分析其对抗肿瘤活性的影响, 从而为后续基于 RRx-001 骨架的药物设计研究提供借鉴(图 1)。

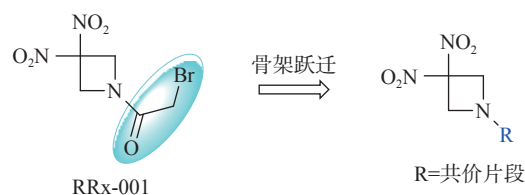


图 1 RRx-001 化学结构及其衍生物设计策略

[作者简介] 吴若南, 工程师, 研究方向: 抗肿瘤药研究与开发, Tel: (0561)3152858, Email: wurn521@163.com

[通信作者] 吴岳林, 副教授, 研究方向: 药物设计及药物合成工艺研究, Email: wyldragon@sit.edu.cn; 罗川, 教授级高级工程师, 研究方向: 基于传统中药材的抗肿瘤天然产物研究, Tel: (0561) 3152858, Email: luoch51@126.com

1 材料

1.1 仪器

核磁共振仪(型号: 600 MHz、400 MHz 和

300 MHz)、高分辨质谱(型号: micrOTOF 10257)(德国 Bruke); 多功能酶标仪(Biotek Synergy H2)。

1.2 药物与试剂

氢氧化钠、氯化钠、无水硫酸钠、碳酸氢钠、甲醇、乙醇、二氯甲烷、硝基甲烷、异丙醇、四氢呋喃、乙酸酐、 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 D_2O (分析纯, 上海泰坦科技股份有限公司), 试剂的合成工作底物详见实验方法。

2 实验方法

2.1 关键中间体 3, 3-二硝基氮杂环丁烷(7)的合成

2.1.1 3-叔丁基-5-羟甲基-5-硝基-四氢-1, 3-噁嗪(1)的合成^[12]

将多聚甲醛(24.1 g, 0.8 mol)加入 250 ml 三颈烧瓶中, 然后加入 0.16 % 氢氧化钠水溶液(40 ml), 升温至 40℃。缓慢滴加硝基甲烷(10.6 ml, 0.2 mol), 滴加结束后升温至 60℃, 滴加叔丁胺(21.2 ml, 0.2 mol), 滴加结束后继续反应 10 min。反应液冷却至室温后过滤, 水洗, 干燥得 38.8 g 白色固体 **1**, 收率 89.4 %, mp: 136.1℃ ~ 138.2℃。¹H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.35(t, $J=5.8$ Hz, 1 H), 4.42(t, $J=10.0$ Hz, 2 H), 3.81(d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 3.63~3.51(m, 4 H), 2.59(d, $J=12.3$ Hz, 1 H), 0.95(s, 9 H)。

2.1.2 2-叔丁胺基甲基-2-硝基-1, 3-丙二醇盐酸盐(2)的合成^[12]

两颈烧瓶中依次加入 500 ml 无水乙醇、12 ml 浓盐酸和化合物 **1**(20.0 g, 0.09 mol), 加热回流反应 6 h。反应结束后, 减压蒸去溶剂, 加入异丙醇搅拌 0.5 h, 过滤, 洗涤, 干燥得 17.0 g 白色晶体 **2**, 收率 78.2 %, mp: 175.5℃ ~ 178.3℃。¹H NMR(400 MHz, D_2O) δ : 4.12(d, $J=12.5$ Hz, 2 H), 3.88(d, $J=12.5$ Hz, 2 H), 3.76(s, 2H), 1.36(s, 9 H)。

2.1.3 1-叔丁基-3-羟甲基-3-硝基氮杂环丁烷盐酸盐(3)的合成^[12]

在氮气保护下, 将化合物 **2**(5.0 g, 0.02 mol)加入到 250 ml 三颈烧瓶中, 分别加入 50 ml 无水四氢呋喃和偶氮二甲酸二异丙酯(5.6 g, 0.03 mol), 升温至 60℃。然后, 将溶有三苯基磷(7.4 g, 0.03 mol)的四氢呋喃溶液(15 ml)滴加到反应液中, 滴加结束后继续反应 5 h。反应液冷却至室温后过滤, 洗涤, 干燥得 3.9 g 白色固体 **3**, 收率 86.6 %, mp: 165.3℃ ~ 174.0℃。¹H NMR(400 MHz, D_2O) δ : 4.74(s, 2 H), 4.43(s, 2 H), 4.16(s, 2 H), 1.26(s, 9 H)。

2.1.4 1-叔丁基-3,3-二硝基氮杂环丁烷(4)的合成^[12]

将化合物 **3**(7.0 g, 0.03 mol)和氢氧化钠水溶液(4.3 g, 90 ml H_2O)加入到 250 ml 两颈烧瓶中, 室温搅拌 2 h, 冰浴冷却到 10℃ 以下后, 滴加亚硝酸钠(8.6 g, 0.12 mol)、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (1.0 g, 0.003 mol)和水(5 ml)配成的溶液。控制反应温度为 10℃ ~ 15℃ 下, 分批次加入过硫酸钠(10.3 g, 0.04 mol), 然后升温至室温, 反应过夜。反应液用 20 ml 二氯甲烷萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸去溶剂得 5.5 g 黄色液体 **4**, 收率 88.1 %。¹H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 4.12(s, 4 H), 1.05(s, 9 H)。

2.1.5 N-乙酰基-3,3-二硝基氮杂环丁烷(5)的合成^[12]

25 ml 两颈烧瓶中依次加入化合物 **4**(5.0 g, 0.03 mol)、醋酸酐(9.8 ml, 0.11 mol)和三氟硼酸乙醚溶液(0.5 ml, 3.88 mmol), 加热至 120℃, 回流反应 12 h。减压蒸去溶剂, 柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=100:1)得 2.8 g 淡黄色固体 **5**, 收率 60.0 %, mp: 110.1℃ ~ 113.9℃。¹H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 4.98(s, 2 H), 4.82(s, 2 H), 2.02(s, 3 H)。

2.1.6 3, 3-二硝基氮杂环丁烷盐酸盐(6)的合成^[13]

将化合物 **5**(1.0 g, 5.29 mmol)加入到 50 ml 单颈烧瓶, 然后加入 6.3 ml 的 5 % 盐酸溶液, 回流反应 4 h。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压蒸去溶剂得 0.6 g 黄色固体 **6**, 收率 58.2 %, mp: 150.3℃ ~ 155.2℃。¹H NMR(600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.98(s, 4 H), 3.42(s, 2 H)。

2.1.7 3, 3-二硝基氮杂环丁烷(7)的合成^[13]

将化合物 **6**(0.6 g, 3.16 mmol)和 15 ml 水加入到 50 ml 两颈烧瓶中, 升温至 40℃, 再滴加 5 % 碳酸氢钠溶液至 pH 为 8。反应液用 10 ml 二氯甲烷萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂得 0.4 g 黄色油状液体 **7**, 收率 84.7 %。¹H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 4.51(s, 4 H), 2.20(s, 1 H)。

2.2 RRx-001 衍生物(ZM528-ZM531)的合成

将关键中间体 3, 3-二硝基氮杂环丁烷 **7**(74.0 mg, 0.50 mmol)加入到 25 ml 单颈烧瓶后, 分别加入干燥的二氯甲烷(4 ml)和碳酸氢钠(42.0 mg, 0.50 mmol), 冰浴冷却至 0℃ 后, 滴加各种酰氯或磺酰氯(0.55 mmol), 完全反应后减压蒸去溶剂, 柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=100:1)得化合物 **ZM528** ~ **ZM531**。

ZM528, 白色固体, 83 mg, 收率 61.3%。¹H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 6.46(dd, $J=16.9, 1.2$ Hz, 1 H), 6.16(dd, $J=16.9, 10.4$ Hz, 1 H), 5.88(dd, $J=10.4, 1.2$ Hz, 1 H), 4.96(s, 4 H)。HRMS(ESI, positive) m/z calcd

for $C_5H_7N_3O_5$ $[M + H]^+$: 202.0464; found 202.0458。

ZM529, 白色固体, 77 mg, 收率 60.2%。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.47(s, 2 H), 4.77(s, 4 H)。HRMS(ESI, positive) m/z calcd for $C_3H_6N_4O_6S$ $[M + H]^+$: 226.0008; found 226.0013。

ZM530, 白色固体, 54 mg, 收率 50.1%。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.63–5.61(m, 1 H), 5.45(s, 1 H), 4.93(s, 4 H), 1.97(dd, $J=1.6, 1.1$ Hz, 3 H)。HRMS(ESI, positive) m/z calcd for $C_7H_9N_3O_5$ $[M + H]^+$: 216.0620; found 216.0615。

ZM531, 淡黄色固体, 81 mg, 收率 69.6%。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.58(dd, $J=16.5, 9.8$ Hz, 1 H), 6.46(d, $J=16.6$ Hz, 1 H), 6.27(d, $J=9.8$ Hz, 1 H), 4.75(s, 4 H)。

2.3 体外抗肿瘤活性测试

选用人结肠癌细胞 HCT-116 和人非小细胞肺癌细胞 A549, 于海军军医大学药学院药物化学教研室冻存和传代。96 孔板边缘每孔加入 100 μ l 的 PBS 溶液防止边缘效应, 内部每孔加入浓度为 7×10^4 个/ml 的细胞悬液 100 μ l, 置于 37℃、5% 二氧化碳培养箱内。24 h 后, 弃去 96 孔板内培养液, 每孔分别加入 100 μ l 受试化合物样品液和对照品液, 设三复孔。将 96 孔板置于 37℃、5% 二氧化碳培养箱中培养 72 h。实验采用 CCK-8 法^[14-16]。在基础培养基中加入 10% CCK-8 试剂制成混合液,

弃去 96 孔板内旧培养基, 加入混合液, 100 μ l/孔, 将 96 孔板置于 37℃、5% 二氧化碳培养箱中孵育 2~4 h。使用酶标仪于 450 nm 波长处测定荧光 OD 值。细胞生长抑制率 $IC\% = (\text{空白对照孔 OD 值} - \text{给药孔 OD 值}) / \text{空白对照孔 OD 值} \times 100\%$ 。根据各个浓度的 $IC\%$ 值, 用 GraphPad 软件进行线性回归, 算出各受试化合物抑制细胞生长 50% 的药物浓度, 即 IC_{50} 。

3 结果与讨论

3.1 化学合成

参考文献^[12-13]设计了关键中间体 3, 3-二硝基氮杂环丁烷的合成路线, 合成路线见图 2。以多聚甲醛和硝基甲烷为起始原料, 通过环合、开环、Mistunobu、反向 Henry、脱叔丁基/乙酰化、脱乙酰基、碱化等 7 步反应合成出关键中间体 7, 总收率为 14.9%。其中, 反向 Henry 反应对催化剂的用量和反应温度较为敏感, 经过反应条件优化, 反应温度为 10℃~15℃ 时, 亚硝酸钠和 $K_3Fe(CN)_6$ 的用量分别为化合物 3 的 4 倍和 10% 时, 该步反应收率达 88.1%, 相比原有路线提升了 6.3%。

将关键中间体 7 与各种酰氯或磺酰氯在三乙胺和碳酸氢钠催化下发生酰胺化反应, 以较高收率合成得到目标化合物 **ZM528**~**ZM531**(图 3)。

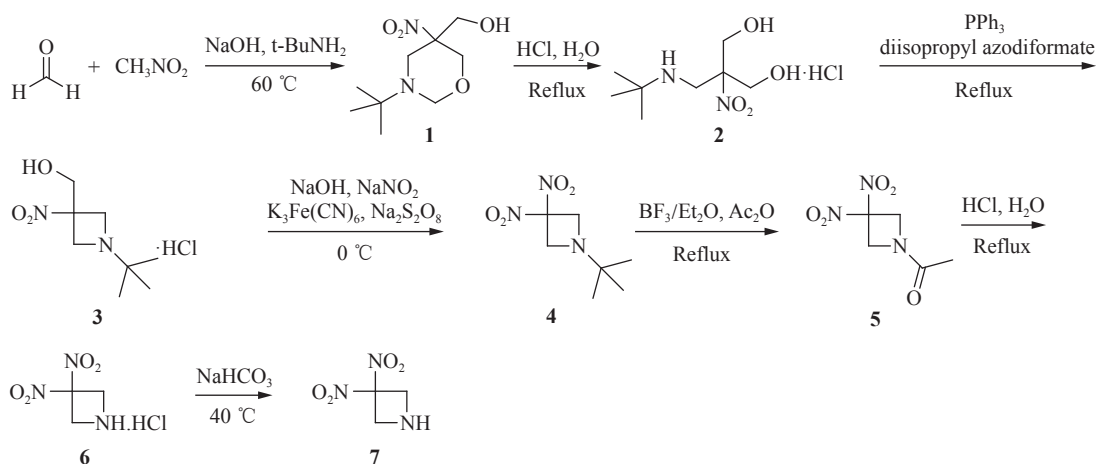


图 2 关键中间体 3, 3-二硝基氮杂环丁烷的合成路线

3.2 体外抗肿瘤活性研究

采用 CCK-8 法测定目标化合物对肿瘤细胞株 HCT-116 和 A549 的体外抗肿瘤活性, 以多柔比星(DOX)和 RRx-001 为阳性对照药, 结果见表 1。从表 1 中可以看出, 4 个化合物均能保持一定的抗肿瘤活性, 但相比 RRx-001 均出现明显下降, 其中丙烯酰基类化合物 **ZM528** 活性最高, 对 HCT-116 和

A549 的 IC_{50} 分别为 (6.0 ± 2.7) 和 (5.1 ± 4.8) μ mol/L。当丙烯酰基的 2 位引入甲基后活性明显下降, 以磺酰基代替酰基后, 活性也呈现下降趋势。以磺酰胺基代替丙烯酰基后, 对 HCT-116 和 A549 肿瘤细胞株的活性分别下降了 6.4 和 5.4 倍, 但当以磺酰基代替磺酰胺基后活性基本保持。以上研究结果初步表明, RRx-001 的溴代乙酰基对抗肿瘤活性影响

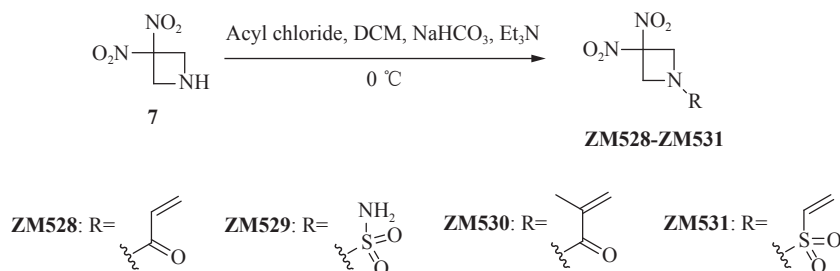


图 3 RRx-001 类似物的合成路线

较大, 以其他共价结合片段代替后活性出现明显下降。

表 1 RRx-001 衍生物体外抗肿瘤活性

化合物	IC ₅₀ (μmol/L)	
	HCT-116细胞株	A549细胞株
RRx-001	0.94±0.7	<0.2
ZM528	6.0±2.7	5.1±4.8
ZM529	38.1±19.7	27.3±10.4
ZM530	>50	14.4±3.0
ZM531	34.5±13.5	36.3±5.3
DOX	<0.2	<0.2

4 结论

采用骨架跃迁药物设计策略, 设计合成出 4 个 RRx-001 衍生物。体外抗肿瘤活性研究发现, 所有新化合物对 HCT-116 和 A549 细胞株的抑制活性均显示出明显的下降, 但能保持一定的抗肿瘤活性, 其中丙烯酰基类化合物 **ZM528** 活性最高, 对两种肿瘤细胞株的 IC₅₀ 分别为 (6.0±2.7) 和 (5.1±4.8) μmol/L, 其原因可能是 RRx-001 的共价结合片段为溴乙酰基, 结合活性高于其他共价结合片段。初步构效关系显示, 氮杂环丁烷的氨基上溴代乙酰基取代后活性最高, 丙烯酰基取代活性次之。研究结果和初步构效关系为以 RRx-001 为骨架的新型靶向 CD47 药物的进一步优化设计研究提供了理论指导。

【参考文献】

- ORONSKY B, GUO X N, WANG X H, et al. Discovery of RRx-001, a myc and CD47 downregulating small molecule with tumor targeted cytotoxicity and healthy tissue cytoprotective properties in clinical development[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(11): 7261-7271.
- ORONSKY B, REID T R, LARSON C, et al. REPLATINUM Phase III randomized study: RRx-001 + platinum doublet versus platinum doublet in third-line small cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(30): 3427-3433.
- JURGENSEN K J, SKINNER W K J, ORONSKY B, et al. RRx-001 radioprotection: enhancement of survival and hematopoietic recovery in gamma-irradiated mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 676396.
- MORGENZSTERN D, ROSE M, WAQAR S N, et al. RRx-001 followed by platinum plus etoposide in patients with previously treated small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 211-217.
- REID T R, ABROUK N, CAROEN S, et al. ROCKET: phase II randomized, active-controlled, multicenter trial to assess the safety and efficacy of RRx-001 + irinotecan vs. single-agent regorafenib in third/fourth line colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2023, 22(1): 92-99.
- REID T, ORONSKY B, CAROEN S, et al. Phase 1 pilot study of RRx-001 + nivolumab in patients with advanced metastatic cancer(PRIMETIME)[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1104753.
- FINE H, REID T, CAROEN S, et al. A multicenter, phase 1, dose escalation clinical trial(G-FORCE-1)of XRT, RRx-001 and temozolomide followed by temozolomide +/- RRx-001 in newly diagnosed glioblastoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1176448.
- ORONSKY B, PAULMURUGAN R, FOYGE K, et al. RRx-001: a systemically non-toxic M2-to-M1 macrophage stimulating and prosensitizing agent in Phase II clinical trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(1): 109-119.
- JANI V P, ASARO R, ORONSKY B, et al. RRx-001 increases erythrocyte preferential adhesion to the tumor vasculature[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4713.
- ZHAO H J, NING S C, SCICINSKI J, et al. Epigenetic effects of RRx-001: a possible unifying mechanism of anticancer activity [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43172-43181.
- ORONSKY B, CABRALES P, CAROEN S, et al. RRx-001, a downregulator of the CD47- SIRPα checkpoint pathway, does not cause anemia or thrombocytopenia[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(4): 355-357.
- 李洪珍, 舒远杰, 刘世俊, 等. N-乙酰基-3, 3-二硝基氮杂环丁烷的合成 [J]. *化学研究与应用*, 2004, 16(3): 393-395.
- 李洪珍, 舒远杰, 黄奕刚, 等. 3, 3-二硝基氮杂环丁烷和 1, 1'-亚甲基-双(3, 3-二硝基-1-氮杂环丁烷)的合成研究 [J]. *有机化学*, 2004, 24(7): 775-777.
- TANG W M, ZHANG Y M, YANG K L, et al. Discovery of novel 3, 11-bispeptide ester arenobufagin derivatives with potential *in vivo* antitumor activity and reduced cardiotoxicity[J]. *Chem Biodivers*, 2023, 20(2): e202200911.
- ZHANG Y M, YANG K L, YE S, et al. Application of a fluorine strategy in the lead optimization of betulinic acid to the discovery of potent CD73 inhibitors[J]. *Steroids*, 2022, 188: 109112.
- 罗川, 马建江, 廖震元, 等. 沙蟾毒精酯类衍生物的合成和抗肿瘤活性研究 [J]. *药学实践杂志*, 2021, 39(1): 35-37,57.

【收稿日期】 2024-08-30 【修回日期】 2025-03-06
【本文编辑】 崔俐俊