

# 放射增敏剂IPdR的作用机制及研究进展

丁艺, 张庆生\* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要** 目的: 对放射增敏剂5-碘-2-嘧啶酮-2'-脱氧核糖(IPdR)进行综述, 为放射增敏剂提供研发思路及参考。方法: 通过查阅国内外相关文献, 分析IPdR理化性质、作用机理及其作为放射增敏剂的优势, 总结IPdR的药效和毒理学研究结果以及I期临床的最新进展, 对II期临床试验的开展及安全评估方案进行展望。结果与结论: IPdR作为IUdR(5-碘-2'-去氧尿苷)的前体化合物, 是一种卤代核苷类似物, 可通过口服进入人体。血液中的IPdR在醛氧化酶的作用下, 逐渐转化为能够发挥药效的IUdR, 进而与肿瘤细胞的DNA结合, 提高了病灶组织的放射敏感性, 从而发挥药效。根据前期药效和毒理学数据发现, IPdR作为放射增敏剂效果良好, 具有可口服、毒性较低的特点。目前该药物已经完成I期临床, 即将开展II期临床试验, 有望成为一种新型的口服放射增敏药物。

**关键词:** 放射增敏剂; 抗肿瘤; IPdR; 机制; 放射治疗

中图分类号: R95; R979.12 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)06-0687-06  
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.06.011

## Research Progress and Mechanism of Action on Radiosensitizer IPdR

Ding Yi, Zhang Qingsheng\* (National Institute of Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**Abstract Objective:** Radiosensitizer IPdR (5-iodo-2-pyrimidin-2' deoxyribose) was reviewed for providing ideas and references of the development of IPdR. **Methods:** Through the review of related literature at home and abroad, analysis of properties, mechanism and advantages of IPdR as a radiotherapy sensitization, the pharmacodynamic and toxicological findings of IPdR and the latest clinical advances in phase I were summarized, Phase II clinical trials were conducted and safety assessment scheme was discussed. **Results and Conclusion:** IPdR, as a precursor compound of IUdR (5-iodo-2' deoxyuridine), is a halogenated nucleoside analog which can enter the body by oral administration. With catalysis of aldehyde oxidase, the IPdR in the blood is gradually converted into IUdR which binds to the DNA of tumor cells and increases the radiosensitivity of the lesion tissues, thus exerting the drug effect. According to the preliminary efficacy and toxicological data, IPdR showed good effect as a radiosensitizer and has the characteristics of oral administration and low toxicity. At present, the drug has completed Phase I clinical trial and is about to process further clinical trials. It is expected to become a new oral radiosensitizer.

**Keywords:** radiosensitizer; anti-tumor; IPdR; mechanism; radiation therapy

据国家癌症中心<sup>[1]</sup>统计, 我国2019年的癌症发病人数占全球癌症发病人数的22%, 死亡率占全球因癌症死亡人数的27%, 恶性肿瘤已经成为影响我

国居民生活质量的重要因素之一。目前, 在临床上, 放射疗法依旧是治疗恶性肿瘤的一种常见手段, 其主要原理是利用不同剂量的射线对肿瘤细

作者简介: 丁艺, 硕士; 研究方向: 药学; Email: dingyi19901230@163.com

通信作者: 张庆生, 研究员; 研究方向: 药学; Tel: (010) 53851375; E-mail: zqs@nifdc.org.cn

胞进行放射治疗,从而达到抑制肿瘤的效果<sup>[2-3]</sup>。然而,在临床治疗中发现,不同肿瘤细胞对辐射的敏感性有较大的差异,影响了放射疗法的实际效果<sup>[4]</sup>。近年来,科研人员将研究重点放在借助其他方式来增加肿瘤细胞对于放射疗法的敏感性。经临床考察,放射增敏剂能有效提高乏氧细胞的放射敏感性<sup>[5-7]</sup>。目前,市面上的放射增敏剂类型较多,部分放射增敏剂虽然在临床辅助方面具有大的潜力,但由于给药途径、药效与毒性限制了其成药性<sup>[8]</sup>。专家们正通过分子结构分析、分子克隆技术、生物信息学分析等多种手段对放射增敏剂进行筛选及优化<sup>[9]</sup>。5-碘-2-嘧啶酮-2'-脱氧核糖(5-Iodo-2-pyrimidinone-2'-deoxyribose, IPdR)作为一种优化的卤代核苷类放射增敏剂,凭借其服用方便、毒性较低、易于管理的特点逐渐引起人们的关注。本文对IPdR理化性质、作用机理、药理与毒理以及临床实验结果进行梳理,希望为研究人员提供帮助。

## 1 IPdR的理化性质

IPdR分子式为 $C_9H_{11}IN_2O_4$ ,分子量 338.09 Da, CAS号 93265-81-7<sup>[10-11]</sup>。IPdR的熔点 179℃,沸点  $(478.6 \pm 55.0)^\circ\text{C}$  (均在1个标准大气压下),在水中的溶解度为 $0.141 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[12]</sup>。IPdR常温下为固态,白色晶体<sup>[13]</sup>。其结构式<sup>[14]</sup>如图1所示:

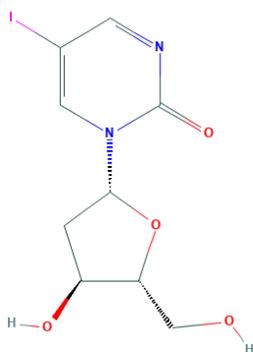


图1 IPdR的化学结构式

## 2 IPdR的作用机理

目前,市面上的放射增敏剂种类较多,作用机理各不相同<sup>[15]</sup>。随着科研人员对放射增敏剂的不断探究,一些新的药物作用靶点及机制也不断被人们发现<sup>[16]</sup>。常见的作用机理:第一,抑制肿瘤细胞的DNA损伤修复,增加DNA受到放射的损伤程度,进而提高对肿瘤细胞的杀伤作用。以硝基咪唑为

例,它能够抑制肿瘤细胞的DNA损伤修复过程,达到提高乏氧细胞辐射敏感性的效果<sup>[17]</sup>;第二,通过扰乱细胞周期、线粒体功能等途径诱导细胞毒性的产生,从而增强对肿瘤细胞的杀伤作用。目前,国内的许多中药提取物,如姜黄素、白藜芦醇等物质能有效增加细胞周期阻滞,提高肿瘤细胞放射增敏的效果<sup>[18-20]</sup>;第三,通过抑制肿瘤细胞辐射防护物质,起到抑制抗辐射基因表达的作用<sup>[16]</sup>。如环氧化酶-2是一种在肿瘤发生过程中的关键性诱导酶,能够促进肿瘤的生长<sup>[18]</sup>。环氧化酶-2抑制剂能够有效抑制环氧化酶-2的表达,提高肿瘤细胞的氧合状态,增加其放射敏感性<sup>[21]</sup>。

IPdR作为一种核酸类似物,其作用机理与上述药物有一定的差异。IPdR是5-碘-2'-去氧尿苷(5-Iodo-2'-deoxyuridine, IUdR)的前体化合物<sup>[22]</sup>。根据资料<sup>[23]</sup>显示, IUdR是一种嘧啶类似物,可用于治疗单纯疱疹病毒(HSV)并具有潜在的放射增敏作用。进入人体后, IUdR将转化为单磷酸、双磷酸以及三磷酸形式,并与细胞内的DNA进行结合并干扰DNA的复制。1994年, Timothy J. Kinsella等<sup>[24]</sup>发现IPdR通过口服进入人体,在醛氧化酶(Aldehyde Oxidase, AOX)的作用下, IPdR能够于肝脏处大量转化为IUdR。由于IPdR极大地提高了IUdR干扰细胞DNA复制的靶向性,使之能对特定部位的肿瘤细胞产生作用, Timothy J. Kinsella等<sup>[22]</sup>提出了以IPdR作为IUdR前药,用于肿瘤治疗的可能性。随着对IPdR的深入研究, Kinsella等指出由IPdR转化而来的IUdR参与了卤代胸苷的补救通路,在限速酶胸苷激酶的作用下, IUdR发生磷酸化,并与脱氧胸苷三磷酸一起,在DNA聚合酶的作用下参与病灶细胞的DNA的复制过程。由于IUdR取代后的DNA极不稳定,电离辐射产生的自由基进一步加大对肿瘤细胞的损伤,从而抑制了肿瘤的发展。在整个过程中,放射增敏程度与卤代胸苷置换DNA的百分比呈正相关。

IPdR在体内转化为IUdR的过程与AOX密切相关。AOX是一种具有高度保守的钼-黄素蛋白,能够催化醛类及含氮、含氧杂环类化合物的氧化反应,是参与腺嘌呤类分解代谢的重要酶系。它主要存在于哺乳动物体内,在大鼠、小鼠和人类的肝脏组织中分布较广,能够有效地将IPdR转化为IUdR<sup>[25]</sup>。其反应机理<sup>[26]</sup>见图2:

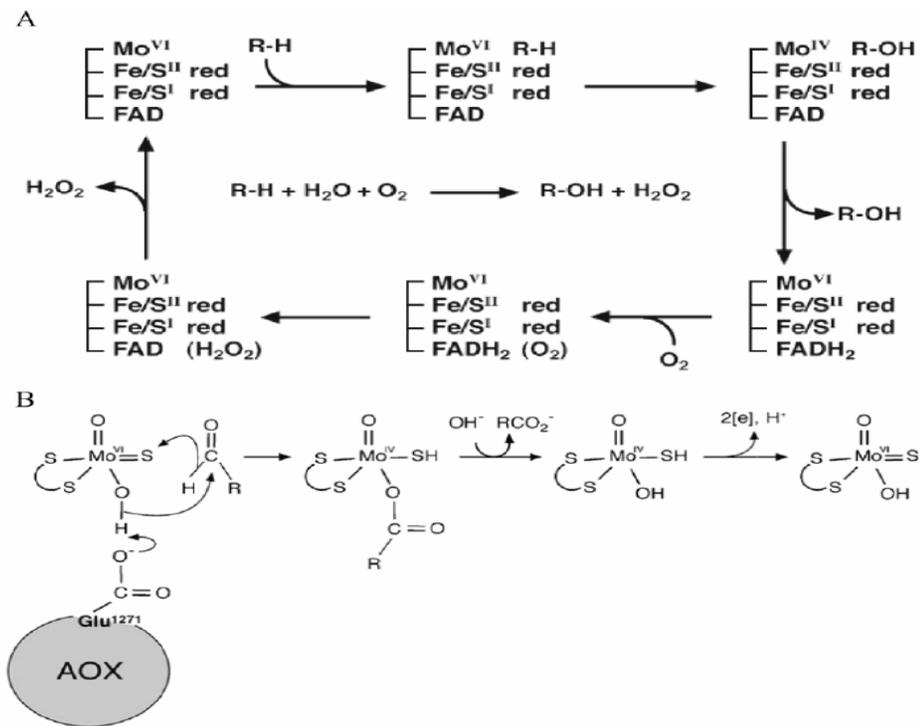


图2 AOX 催化过程及机制示意图

如图2所示，底物R-H 在钼原子处被氧化生成产物R-OH，相应的还原产物则在黄素辅助因子处被氧分子重新氧化回到氧化形式，Fe/S介导电子在AOX结构域之间的传导，同时也可在催化过程中储存反应中间体。催化机制为在碱性条件下，结合位点Mo-OH对底物羰基C原子进行亲核攻击从而发生氧化反应<sup>[27]</sup>。

AOX主要存在于哺乳动物体内，种属之间存在较大的差异。文献<sup>[27]</sup>报道，人体内的AOX只有1种，而小鼠中存在4种。小鼠（体内）的AOX主要集中在1号染色体的c1带上，其中，小鼠的AOX-1与人体内的AOX属同源基因<sup>[28]</sup>，由染色体2q32.3-33.1 基因编码。而犬体内的AOX与啮齿类动物的AOX虽然具有高度相似的DNA 序列，但不能编码活性蛋白产物，即AOX以假基因形式存在，所以检测不到AOX活性，不适宜作为体内研究的实验动物。因此，实验动物应选择可与人体表达同种AOX的小鼠、大鼠和猴等。Chang等<sup>[25]</sup>研究发现，在免疫缺陷鼠模型中，小鼠的肠、骨髓、肺脏、肝脏处的AOX含量超过其他组织中AOX含量的10倍。因此，IPdR可能通过提高肝脏等上述器官中IUdR的含量，增加靶器官对放射治疗的敏感性。

IPdR作为IUdR的药物前体，其最大特点是能够通过口服降低药物毒性并依赖AOX在体内的分布差异提高了放射增敏作用的靶向性。Kinsella等<sup>[29]</sup>在试验中对比了口服IPdR与静脉给予IUdR的药效区别。试验结果表明，当每日给予小鼠灌胃IPdR，肿瘤组织处发生IUdR与DNA交联的数量比通过静脉注射IUdR在肿瘤处发生IUdR与DNA交联的数量增加了两倍；而在正常组织中，口服IPdR试验组发生IUdR与DNA交联的数量则相对较低。因此，在小鼠移植模型中，与静脉注射IUdR相比，口服IPdR更能提高肿瘤组织在放射治疗（Radiation Therapy, RT）中的效果。

### 3 IPdR的药效和毒理学研究

试验<sup>[30]</sup>表明，灌胃给予IPdR，小鼠可以耐受持续6天的1000 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>剂量，而通过静脉注射给予IUdR 250 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>，小鼠在第4天便出现显著的全身毒性（体重损失大于10%）；口服IPdR与静脉注射IUdR相比，IUdR-DNA的掺入比提高了2~3倍。结果表明，IPdR的最大耐受剂量（MTD）是IUdR的4倍以上，且口服IPdR用于放射增敏具有更大的肿瘤治疗增益。

2007年，Kinsella等<sup>[31]</sup>将接种U87人胶质母细

瘤异种移植肿瘤的85只免疫缺陷小鼠随机分为5组, 每组设对照组8只、剂量组9只, 分别给予各组小鼠0、100、250、500、1000  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的IPdR, 持续14天。第11~14天, 所有剂量组小鼠给予放射治疗, 对照组不进行放射治疗。结果表明, 单独给予IPdR  $\geq 500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量可适度抑制肿瘤生长。IPdR伴随放射治疗的组合可产生明显的与IPdR剂量相关的肿瘤生长延迟。

免疫缺陷小鼠14天重复给药毒性试验<sup>[32]</sup>表明, 最高剂量灌胃给予1500  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的IPdR为安全剂量, 给药后第14天至28天期间小鼠状态良好, 无明显体重损失。IUdR-DNA在正常骨髓、小肠和肝组织中的掺入率分别为(1.2 ± 0.2)%、(3.3 ± 0.3)%和(0.2 ± 0.1)%, 表明IUdR-DNA的结合主要发生在肝脏部分。

根据Fischer-344大鼠28天重复给药毒性试验<sup>[33]</sup>, 80只大鼠随机分为4组, 每组分别连续28天口服给予0、200、1000、2000  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  IPdR, 以进行IPdR的毒理学评价。试验结果发现: 没有出现与药物相关的致死现象。在2000  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量下, 大鼠出现短暂的体重减轻以及短暂的血红蛋白指数下降, 但白细胞及血小板并未受到影响。血清化学评价发现: 总蛋白、白蛋白和碱性磷酸酶出现短暂的轻微下降。解剖发现: 大鼠骨髓、淋巴结和肝组织出现轻微病变。第59天时, 上述所有症状均得到改善, 血浆中IPdR成线性消除。毒理学试验表明: 在采用2000  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  IPdR剂量, 连续28天口服IPdR的Fischer-344大鼠毒理学试验中, 大鼠耐受性良好, 为后期临床I期试验提供了数据支持。

雪貂重复给药14天试验<sup>[32]</sup>中, Kinsella等探究了IPdR对于非啮齿类动物的全身毒性。试验将雪貂分为4组, 每组分别口服给予0、15、150和1500  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的IPdR, 于第15天处死, 观察试验结果。毒理实验结果发现: 在剂量上升到1500  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时, 该组出现明显的活动减少、体重降低和腹泻、呕吐等胃肠道副作用, 但所有剂量组均未发现毒性死亡现象。各组雪貂均出现了轻度到中度的肝细胞空泡变性, 变性程度与IPdR剂量呈正相关。各组雪貂的中枢神经系统并未出现变化。雪貂的血细胞总数、肝功能、尿液分析并未出现明显异常。1500  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组出现了AOX

活性降低的现象, 活性下降约30%~50%。试验结果表明: 在非啮齿动物中出现了与剂量相关的全身毒性, 而该结果在小鼠毒理试验中并未出现。试验中出现AOX活性降低, 暗示出现了酶饱和现象。该结果将有助于临床I期试验的设计。

#### 4 IPdR的最新临床进展

2013年2月, 美国发布了恶性肿瘤晚期患者口服IPdR的人类首次0期试验结果<sup>[34]</sup>。试验选取年龄在18岁及以上成年人, 至少接受一线标准治疗难以治愈的晚期恶性肿瘤患者。每位患者单次口服给予IPdR, 并随访患者14天以进行安全性评估。口服剂量分别为150、300、600、1200和2400 mg, 除最高剂量组为6名患者外, 其他每个剂量组均为1名患者。在24 h内进行血液采样以进行药代动力学分析。结果显示: 患者单次口服给药最大耐受量为2400 mg, 安全给药剂量范围内, IUdR的血浆浓度与给药量成正比。所有口服2400 mg剂量的6位患者在(1.67 ± 1.21) h内血浆中的IUdR达到峰值水平(4.0 ± 1.21)  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2019年7月, 美国发布了关于IPdR的首次人类I期临床试验结果<sup>[35]</sup>。该试验选取经组织学或细胞学检查证实为食管、肝脏、胃、小肠、胰腺、胆管、结肠或直肠癌的晚期患者, 或因姑息性放疗转诊至胸部、腹部和/或骨盆, 无法治愈的18岁及以上成年患者, 共19名。患者在研究前1个月和为期8周的研究周期内未接受其他全身治疗。患者从放射治疗前7天开始每天口服IPdR, 连续28天, 每日一次, 并采用了剂量递增方案。试验结果显示, 连续口服剂量150~1200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时, 患者未出现明显的毒性反应; 当使用剂量为1800  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时, 患者出现药物相关毒性反应。因此, 在28天重复口服IPdR试验中, 人类的最大耐受量应设定为1200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。试验以实体瘤的疗效评价标准(RECIST)来对目标病灶部位的治疗情况进行评价, 结果发现: 2个病灶部位表现为完全缓解(CR), 3个病灶部位表现为部分缓解(PR), 9个病灶部位表现为稳定(SD), 没有出现病情发展(PD)的情况。药代动力学评价显示: IPdR进入体内后, IUdR的血药浓度在1 h内迅速上升, 并能维持超过4 h, 这与先前临床前试验的结果一致。血药浓度随着给药剂量稳定上升, 将第1天、第15天、第22天给药后的IUdR血药浓度进行纵向

比较,结果表现出很好的稳定性。因此,根据临床 I 期试验结果显示,口服 IPdR 对癌症病人的病灶部位有一定的改善作用。通过对 IPdR 伴随 RT 的治疗方案的安全性、毒性以及 MTD 的考察,试验建议将 II 期临床的推荐剂量定为  $1200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。药代动力学分析表明,血浆 IUdR 的浓度可达到  $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  以上,并在此水平上保持稳定(根据试验<sup>[33]</sup>表示:当血浆 IUdR 浓度  $\geq 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,可介导放射增敏作用)。该试验证明:在人类 I 期临床试验中,采用 IPdR 作为放射增敏剂,连续口服 28 天,能够达到预期的治疗效果。该结果为 II 期临床研究提供了剂量参考和数据支持。

## 5 总结与展望

IPdR 具有结构明确、口服安全有效、抗肿瘤机制明确等特点。前期的动物试验、人类 0 期试验、临床 I 期试验表明该药物在发挥作用的同时,减少了现有放射增敏剂所存在的毒性较大的问题,降低了放疗的副作用。研究放射增敏剂的作用不仅需要研究药物本身的机理,同时还需要考虑剂量、试验方案、受试者状态以及放射源的情况。目前,该药物正在积极筹备并申请开展临床 II 期试验,如果得到批准,IPdR 将在不同临床条件下,考察其作为放射增敏剂的可行性,并进一步研究其针对不同适应症患者的治疗作用和给药方案,建立完整的利益评价体系和风险评估方案,为最终的注册申请提供充足的依据。

## 参考文献:

[1] Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of Cancer Epidemiology in China, 2015[J]. *Chin J Oncol*, 2019, 41 (1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.

[2] Citrin DE. Recent Developments in Radiotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (11): 1065-1075. doi: 10.1056/NEJMra1608986.

[3] Perrot M, Wu L, Wu M, et al. Radiotherapy for the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (9): 532-542. doi: 10.1016/S1470-2045 (17) 30459-X.

[4] 王静,周志孝.“减时增量”放疗技术原理及临床应用[J]. *中国医学物理学杂志*, 2008, 2: 555-559.

[5] 陈雅云,蔡文杰.肿瘤放射增敏剂在鼻咽癌放疗中的应

用效果观察[J]. *中国医药指南*, 2019, 31: 30-31.

[6] Laird JH, Lok BH, Ma J, et al. Talazoparib Is a Potent Radiosensitizer in Small Cell Lung Cancer Cell Lines and Xenografts[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (20): 5143-5152. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0401.

[7] Lee YE, Choi SA, Kwack PA, et al. Repositioning Disulfiram as a Radiosensitizer Against Atypical Teratoid/rhabdoid Tumor[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19 (8): 1079-1087. doi: 10.1093/neuonc/now300.

[8] 刘磊,王学薇.肿瘤放射增敏剂在鼻咽癌放疗治疗的临床价值[J]. *中国现代药物应用*, 2017, (1): 126-127.

[9] 冉晨曦,何人可,汤小玲,等.肿瘤放射治疗中辐射增敏剂的应用进展[J]. *山东医药*, 2015, 55 (3): 86-88.

[10] Efang SM, Alessi EM, Shih HC, et al. Synthesis and Biological Activities of 2-pyrimidinone Nucleosides. 2.5-Halo-2-pyrimidinone 2'-deoxyribonucleosides[J]. *J Med Chem*, 1985, 28 (7): 904-910.

[11] Lewandowski GA, Grill SP, Fisher MH, et al. Anti-herpes Simplex Virus Activity of 5-substituted 2-pyrimidinone nucleosides[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33 (3): 340-344.

[12] EPA Chemical and Products Database (CPDat). 1-(2-deoxy-beta-ribofuranosyl)-5-iodo-2-pyrimidinone [EB/OL]. (2020-02-20). <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=DTXSID00239353#properties>.

[13] Bardos TJ, Cheng YC, Schroeder AC, et al. Novel 5-substituted 2-pyrimidinone Nucleosides and Methods of Use: U. S. Patent, 4468384[P]. 1984, 7 (1): 76.

[14] National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Ropidoxuridine[EB/OL]. (2020-02-16). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ropidoxuridine>.

[15] Wang H, Mu X, He H, et al. Cancer Radiosensitizers[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39 (1): 24-48. doi: 10.1016/j.tips.2017.11.003.

[16] 陶银平,赵国平.放射增敏剂在肿瘤治疗中的应用[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2019, 39 (9): 715-720.

[17] 柯士义.硝基咪唑类药物——放射增敏剂[J]. *中国医院药学杂志*, 1990, 3: 18-20.

[18] 李刚,刘莹,种铁,等.姜黄素对裸鼠人ACHN肾癌移植瘤的放射增敏作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 2: 284-289.

[19] 范昊宁,佟丽,范钦.姜黄素对肿瘤的抑制和放射增

- 敏作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 3: 333-335.
- [20] 邢晓萌, 王彦, 杜利清, 等. 白藜芦醇对肺癌A549细胞的放射增敏作用及其机制研究[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2014, 6: 24-28.
- [21] Salehifar E, Hosseinimehr S J. The Use of Cyclooxygenase-2 Inhibitors for Improvement of Efficacy of Radiotherapy in Cancers[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21 (4): 654-662. doi: 10.1016/j.drudis.2016.02.019.
- [22] Kinsella TJ. An Approach to the Radiosensitization of Human Tumors[J]. *Cancer J Sci Am*, 1996, 2 (4): 184-193.
- [23] National Center for Biotechnology Information, PubChem Database. Idoxuridine[EB/OL]. (2020-03-08). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/idoxuridine>.
- [24] Kinsella Timothy J. Coordination of DNA Mismatch Repair and Base Excision Repair Processing of Chemotherapy and Radiation Damage for Targeting Resistant Cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (6): 1853-1859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1307.
- [25] Chang CN, Doong SL, Cheng YC. Conversion of 5-iodo-2-pyrimidinone-2'-deoxyribose to 5-iodo-deoxyuridine by Aldehyde Oxidase. Implication in Hepatotropic Drug Design[J]. *Biochem Pharmacol*, 1992, 43 (10): 2269-2273.
- [26] Garattini E, Fratelli M, Terao M. Mammalian Aldehydeoxidases: Genetics, Evolution and Biochemistry [J]. *Cell MolLife Sci*, 2008, 65: 1019-1048.
- [27] Kurosaki M, Terao M, Barzago MM, et al. The Aldehyde Oxidase Gene Cluster in Mice and Rats: Aldehyde Oxidase Homologue 3, a Novel Member of the Molybdo-flavoenzyme Family with Selective Expression in the Olfactory Mucosa [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 50482-50498.
- [28] Garattini E, Mendel R, Romao MJ, et al. Mammalian Molybdo-flavoenzymes, an Expanding Family of Proteins: Structure, Genetics, Regulation, Function and Pathophysiology[J]. *Biochem J*, 2003, 372: 15-32.
- [29] Kinsella TJ, Dobson PP, Mitchell JB, et al. Enhancement of X Ray Induced DNA Damage by Pre-treatment with Halogenated Pyrimidine Analogs[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987, 13 (5): 733-739.
- [30] Kinsella TJ, Kunugi KA, Vielhuber KA, et al. An in Vivo Comparison of Oral 5-iodo-2'-deoxyuridine and 5-iodo-2-pyrimidinone-2'-deoxyribose Toxicity, Pharmacokinetics, and DNA Incorporation in Athymic Mouse Tissues and the Human Colon Cancer Xenograft, HCT-116[J]. *Cancer Res*, 1994, 54 (10): 2695-2700.
- [31] Kinsella TJ, Kinsella MT, Seo Y, et al. 5-Iodo-2-Pyrimidinone-2'-Deoxyribose - Mediated Cytotoxicity and Radiosensitization in U87 Human Glioblastoma Xenografts[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2007, 69 (4): 1254-1261.
- [32] Kinsella TJ, Vielhuber KA, Kunugi KA, et al. Preclinical Toxicity and Efficacy Study of a 14-day Schedule of Oral 5-iodo-2-pyrimidinone-2'-deoxyribose as a Prodrug for 5-iodo-2'-deoxyuridine Radiosensitization in U251 Human Glioblastoma Xenografts[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6 (4): 1468-1475.
- [33] Kinsella TJ, Kinsella MT, Hong S, et al. Toxicology and Pharmacokinetic Study of Orally Administered 5-iodo-2-pyrimidinone-2'-deoxyribose (IPdR) x 28 Days in Fischer-344 Rats: Impact on the Initial Clinical Phase I Trial Design of IPdR-mediated Radiosensitization[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61 (2): 323-334.
- [34] Shivaani K, Larry Anderson, Kimberly Hill, et al. First-in-Human Phase 0 Trial of Oral 5-Iodo-2-Pyrimidinone-2'-Deoxyribose in Patients with Advanced Malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (7): 1852-1857.
- [35] Kinsella T, Safran H, Wiersma S, et al. Phase I and Pharmacology Study of Ropidoxuridine (IPdR) as Prodrug for Iododeoxyuridine-Mediated Tumor Radiosensitization in Advanced GI Cancer Undergoing Radiation[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (20): 6035-6043.

(收稿日期 2019年12月27日 编辑 郑丽娥)