

文章编号:1673-9469(2008)01-0092-04

5-氟尿嘧啶衍生物的抗癌活性研究

李雅^{1,2}, 王晓梅³, 韩士田¹, 刘彦钦¹

(1.河北师范大学 化学与材料科学学院, 河北 石家庄 050016; 2.邯郸学院 化学系, 河北 邯郸 056005; 3.机械工程学院 理化教研室, 河北 石家庄 050003)

摘要:5-氟尿嘧啶(5-Fu)是临床上广为应用的一类抗癌谱广、有效率高的抗癌药物,对肿瘤具有明显的抑制作用,但其毒副作用强,对正常细胞杀伤严重。因此发现高效、低毒的5-氟尿嘧啶衍生物受到科学界广泛关注,借此对5-氟尿嘧啶衍生物的抗癌活性研究做一综述。

关键词:5-氟尿嘧啶; 衍生物; 抗癌活性

中图分类号: O626

文献标识码: A

Antitumor activity development of 5-Fluorouracil derivatives

LI Ya^{1,2}, WANG Xiao-Mei³, HAN Shi-tian¹, LIU Yan-qin¹

(1. College of Chemistry and Material Sciences, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016, China; 2. Department of Chemistry, Handan College, Handan 056005, China; 3. Physical Chemistry Section, Ordnance Engineering College, Shijiazhuang 050003, China)

Abstract: 5-Fluorouracil is a kind of effective anticancer drug used in clinic and to control tumor cells obviously. But it also has strongly toxic side-effect. Normal cells will be killed seriously. Therefore, synthesizing highly effective and lowly toxic 5-fluorouracil ramifications is considered widely by scientists. In this paper, anticancer activity of 5-fluorouracil ramifications is reviewed.

Key words: 5-Fluorouracil; derivatives; antitumor activity

5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)1957年由Duschinsky等合成,同年由Curren及Ausfield首先试用于临床。该物质为白色或类白色结晶粉末,略溶于水,微溶于乙醇,几乎不溶于氯仿,溶于稀盐酸或氢氧化钠溶液,它是一种作用于DNA合成期的抗恶性肿瘤药物,对增殖性细胞各项均有杀伤作用。适应于乳腺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌、前列腺癌和头颈部肿瘤等治疗,也可作为放射治疗的增敏剂,局部应用还可以治疗基底细胞癌和某些恶性皮肤病。5-FU及其衍生物在体内先转变成5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸,抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,抑制DNA的生物合成;还能渗入RNA,阻止尿嘧啶渗入RNA而抑制RNA的合成。5-FU代谢后主要生成二种活性物:一个为尿氟三磷(FUTP),结合到RNA上,干扰其功能;另一个是通过尿苷激酶的作用,生成氟去氧尿一磷(FdUMP),它抑制胸苷酸

合成酶而阻止DNA的合成,后者是其抗肿瘤的主要机理。由于5-氟尿嘧啶首过代谢显著及亲脂性较低,故影响抗肿瘤疗效,且其治疗剂量与中毒剂量接近,导致临床应用时存在不良反应:恶心、呕吐、口腔炎、胃炎、腹痛、腹泻、严重者可以出现血便,骨髓抑制为主要毒性,表现为白细胞减少,血小板减少和贫血、脱发、指甲改变、皮炎、皮肤色素增加,也有极少见的急性小脑综合症和心肌缺血。5-氟尿嘧啶体内吸收不规则,口服后20min血药浓度最高。静脉给药后药物浓度迅速下降,半衰期仅为15~20min,24h后大部分消失,10~30%从尿中排出,30~60%分解后以CO₂形式由呼吸道排出。

多年来,国内外学者对5-氟尿嘧啶进行了大量的化学修饰工作,如用小分子的氨基酸、短肽、葡萄糖进行修饰;通过天然或合成的高分子化合物、卟啉类化合物与5-FU键连;还有在5-FU

收稿日期:2007-12-05

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(203147);河北省教育厅科学研究基金资助项目(2001120)

作者简介:李雅(1962-),女,河北永年人,硕士,副教授,从事卟啉化合物的合成及性能研究。

子中引入稳定氮氧自由基等,合成了多种 5-氟尿嘧啶衍生物,并对其药理、毒理、代谢等进行研究。结果表明:将 5-FU 适当衍生化可克服其吸收差的缺点,提高选择性并降低毒副作用。有些药物已用于临床,如呋喃啉(FT-20)、双呋喃啉(THF₂-5-FU)、氟尿嘧啶脱氧核苷(FUDR)及卡莫氟(HCFU)等,毒性均比 5-FU 低,化疗指数较 5-FU 高出许多。

1 小分子修饰的 5-氟尿嘧啶衍生物

鉴于正常细胞与肿瘤细胞对于氨基酸的需求量不同,如肿瘤细胞对苯丙氨酸和赖氨酸的需求量是正常细胞的 2~3 倍,用氨基酸作为氮芥的载体以提高 5-FU 对肿瘤细胞的选择性均有报导。1986 年以来卓仁禧^[1]等人成功合成了数十种新的含 5-氟尿嘧啶的氨基酸衍生物,通过动物实验和体外抗癌活性测试,其中许多化合物表现较高的肿瘤抑制率。尹晓燕^[2]采用 BEL-7402 细胞株建立裸鼠人肝癌移植瘤模型,分别给裸鼠腹腔注射生理盐水、5-FU、L-Arg(L-精氨酸)、5-FU+L-Arg,观察各组药物对肿瘤的抑制作用,病理学观察移植瘤的坏死程度和范围,TUNEL 法检测瘤组织内肿瘤细胞的凋亡指数。统计分析采用 SPSS11.0 软件进行 one-way ANOVA, Bonferroni, Kruskal-Wallis H 检验。结果:5-FU 联合 L-Arg 能明显增加对肿瘤生长的抑制作用,病理显示肿瘤的坏死范围增大,TUNEL 法显示瘤组织内瘤细胞的凋亡指数明显增加。结论:L-Arg 能够协同 5-FU 抑制裸鼠人肝癌移植瘤的生长,L-精氨酸可以成为 5-FU 治疗肝癌的有效辅助剂。

肽类化合物对细胞及核酸具有很好的亲合性,用肽类化合物作为抗癌药物的载体,将有利于药物到达细胞组织内而使之更有效地发挥作用。1991 年卓仁禧制备了 5-氟尿嘧啶-N⁻¹ 甲酰基二肽甲酯和三肽甲酯^[3];又采用活性酯法,合成了一系列疏水性氨基酸的 5-FU 酯,如苄氧羰基二肽 5-氟尿嘧啶甲酯和苄氧羰基三肽 5-氟尿嘧啶甲酯^[4],利用正常细胞与肿瘤细胞中酶系的不同,使 5-氟尿嘧啶在细胞内的血纤维蛋白溶酶作用下释放,具有一定的选择性。对艾氏腹水癌细胞生长的体外抑制实验表明该类化合物呈现较好的抗癌活性。作为氨基酸和肽的类似物, α -氨基磷酸和磷酸等小分子量的磷酸类物质也具有

很强的生物活性和药学价值,刘学军等于 2001 年设计合成了一系列 5-氟尿嘧啶-1-基磷二肽化合物和 5-氟尿嘧啶-1-基磷三肽化合物^[5-6]。对部分化合物进行了抗癌活性测试,结果表明该类化合物对 BEL-7404(人肝癌细胞株)和 HL-60(人白血病细胞株)癌细胞生长具有一定的抑制作用。D-氨基葡萄糖(2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖)是高等动物糖蛋白链的一个重要单糖,具有多种生物活性,特别是对肿瘤细胞具有较好的杀伤作用,而对人体正常细胞毒性较小。1994 年孙昌俊等合成了 12 种新的 5-氟尿嘧啶 N-葡萄糖醛酸苷类化合物^[7],并对部分化合物以小白鼠 S-180 腹水瘤进行抑瘤实验,抑瘤率分别为 78.8%($P < 0.01$)和 57.3%($P < 0.01$),具有明显的抑瘤活性。因为在癌组织特别是胃癌、乳腺癌、结肠癌、子宫癌等恶性肿瘤中的 β -D-葡萄糖醛酸苷酶的活性较正常组织中高许多倍,连有 5-FU 的 β -D-葡萄糖醛酸类糖苷,有可能在体内经此酶分解,定向释放出 5-FU,提高抑瘤效果。1996 年罗宣干和卓仁禧以 α -氨基酸为连接基,将 5-氟尿嘧啶同 D-氨基葡萄糖键连合成 4 种新型 5-氟尿嘧啶的衍生物^[8],体外抗肿瘤活性试验表明键连的 D-氨基葡萄糖使 5-氟尿嘧啶的抗肿瘤活性有明显提高,表明它们之间可能存在着某种抗肿瘤的协同作用。

2 卟啉类修饰的 5-氟尿嘧啶衍生物

卟啉类化合物能选择性的滞留在癌细胞中,对恶性肿瘤有特殊的亲合性,而且对光敏感,在可见光区吸收带宽。用对癌细胞有亲合性的卟啉类化合物修饰 5-FU,将卟啉与 5-FU 连接起来,合成卟啉-5-氟尿嘧啶化合物;期望卟啉起到“生物导弹”作用,将 5-FU 直接运至癌组织,杀伤癌细胞,减少对正常细胞的损伤,降低 5-FU 的毒副作用。黄素秋^[9]和我们课题组^[10-11]在这方面做了大量的工作,合成了一系列全新型卟啉-5-氟尿嘧啶化合物及其金属配合物,如韩士田、刘彦钦等^[12]合成的四种卟啉-5-氟尿嘧啶化合物,经北京军事医学研究所抗癌活性测试,对 HeLa(宫颈癌细胞)有明显的抑制作用;陈涛^[13]合成的四种金属卟啉-5-氟尿嘧啶化合物,经中国医学科学院药物研究所采用四氮唑盐(MIT)还原法对五种人癌细胞株 Bel-7402(肝癌)、BGC-823(胃癌)、

A549(非小细胞肺癌)、MCF-7(乳腺癌)、HCT-8(结肠癌)进行细胞活性试验,结果有三种化合物对人癌细胞株有一定的细胞毒作用。

3 自旋标记的 5-氟尿嘧啶衍生物

抗癌药物分子中引入稳定氮氧自由基,能增强母体化合物的抗癌活性,降低其毒副作用,而且可用 ESR 技术研究药代动力学。近年来有学者将稳定氮氧自由基引入 5-氟尿嘧啶分子中。王彦广、田暄等在 1992~1993 年间合成了一系列 1-取代及 1,3-二取代的氟尿嘧啶自旋标记衍生物^[14-15]。之后又进行了改进,将吡咯啉氮氧自由基和哌啶氮氧自由基通过不同的键连方式引入 5-FU^[16],其中部分化合物的抗癌活性有所提高,毒性显著降低。随后毛曼君将四氢吡咯氮氧自由基和四氢吡啶氮氧自由基引入,也合成一系列新的 5-氟尿嘧啶自旋标记衍生物^[17],以探讨不同类型的氮氧自由基和键连方式对 5-FU 抗癌活性及毒性的影响。通过体外抗癌活性测试发现:这几种类型的氮氧自由基都能提高母体药物的抗癌活性,但是所采用的键连方式和连接基团可能对母体化合物的抗癌活性产生重要影响。当氮氧自由基和母体药物的连接基团都是较易断裂基团如 N-CH₂O-时,抗癌活性较高,且含有五元环氮氧自由基的衍生物的抗癌活性高于六元环氮氧自由基衍生物。

4 高分子修饰的 5-氟尿嘧啶衍生物

近年来,高分子科学已在医学领域得到广泛的应用,人们发现小分子活性药物经高分子固定后在体内缓慢释放而发挥作用,具有长效、缓释的特点;同时高分子药物具有较高的被细胞吞噬的特性,易被肿瘤细胞摄取,具有动力释放的功能,也降低了毒副作用,特别适合于癌症的化疗。因此在抗肿瘤药物的研究中含 5-FU 的高分子前体药物引起人们的极大兴趣。

甲壳素又名甲壳质,是一类来源极丰富的天然有机化合物。它广泛存在于昆虫、甲壳类动物的硬壳以及菌类的细胞壁中。甲壳素衍生物壳聚糖是甲壳素脱乙酰化得到的产物,具有很好的生物相容性,在体内能逐渐降解和代谢,其自身具有抗癌和抗菌等作用,甚至已被开发成功能保健食品,

是很有前景的高分子药物载体^[18]。甲壳素衍生物与药物分子进行共价偶联得到的偶联物具有缓释作用,能改善药物药代动力学性质,降低毒副作用,增强药效。Ouchi T 等人^[19]报道了 5-氟尿嘧啶与甲壳素衍生物通过合适的桥以酯键、氨基甲酰基、酰胺键、醚键合成了四类偶联物,研究在 37℃ 下不同溶液介质中 5-氟尿嘧啶的释放行为,试验在 CDF₁ 雌性小鼠体内对 P-388 淋巴细胞白血病的抑制活性,发现部分偶联物比游离的 5-氟尿嘧啶作用时间更长,四类偶联物在高剂量范围内均未呈现强烈的毒性。杨福顺等^[20]报道了以 5 种不同分子量的壳聚糖为载体,侧链含 5-氟尿嘧啶的三类偶联物:5-氟尿嘧啶-N¹-烷基壳聚糖,5-氟尿嘧啶-N¹-羧烷基壳聚糖及 5-氟尿嘧啶-N¹-烷基壳聚糖。用 IR,UV 和 ¹³C-NMR 研究了偶联物的结构,用定氮分析确定了氨基反应率,进行了偶联物水解实验和体外抑制艾氏腹水癌细胞的活性实验。体外初步实验表明,侧链含 5-氟尿嘧啶壳聚糖对艾氏腹水癌细胞有较强的杀伤作用,且随着壳聚糖分子量的降低,抗癌活性有所增强。目前使用的抗癌药物大多是细胞毒物质,有杀灭癌细胞控制癌症的正面效应,也有杀死正常人体细胞造成损伤的不良作用。实践证明,给予足量的甲壳素,它可与抗癌药物的降解产物形成络合或复合物,经过肝、肾、肠道排出体外。甲壳素在联合化疗中能够增加疗效,减缓毒副作用,显示出良好的协同作用。

5 结束语

5-氟尿嘧啶衍生物的合成及抗癌活性的研究,虽然取得一些进展,但与 5-氟尿嘧啶分子键合何种载体有利于将药物运至靶点,以减少 5-氟尿嘧啶对正常细胞的损伤,同时载体又无毒副作用,且在体内易于降解;另外以何种键键合载体和 5-氟尿嘧啶分子在体内有利于药物的释放,这些问题还有待深入研究。

参考文献:

- [1] 卓仁禧,范昌烈,赵儒林.含 5-氟尿嘧啶的氨基酸衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究[J].高等学校化学学报,1986,(6):508-512.
- [2] 尹晓燕.5-氟尿嘧啶联合 L-精氨酸对裸鼠人肝癌移植瘤的治疗作用[D].济南:山东大学.2005.
- [3] 卓仁禧,刘高伟,彭普平.5-氟尿嘧啶 N¹-甲酰基氨

- 基酸、短肽的合成及抗肿瘤活性[J]. 高等学校化学学报, 1991, 12(4): 555 - 557.
- [4] 罗毅, 卓仁禧, 范昌烈. 短肽 5-氟尿嘧啶前体药物的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. 高等学校化学学报, 1994, 15(4): 545 - 547.
- [5] 刘学军, 陈茹玉, 杨媛媛. 5-氟尿嘧啶-1-基磷二肽化合物的合成及抗癌活性[J]. 天津大学学报, 2001, 34(6): 745 - 748.
- [6] 刘学军, 陈茹玉, 杨媛媛. 5-氟尿嘧啶-1-基磷三肽化合物的合成及抗癌活性研究[J]. 高等学校化学学报, 2002, 23(7): 1299 - 1303.
- [7] 孙昌俊, 王义贵, 陈再成, 等. 糖苷合成研究(IV)* - 氟尿嘧啶 N-葡萄糖醛酸苷的合成及其抗肿瘤活性[J]. 高等学校化学学报, 1994, 15(8): 1168 - 1171.
- [8] 罗宣干, 卓仁禧, 李满庆. 5-氟尿嘧啶的 D-氨基葡萄糖衍生物的合成及其抗肿瘤活性的研究[J]. 高等学校化学学报, 1996, 17(9): 1416 - 1420.
- [9] 胡泉源, 黄素秋. 5, 10, 15, 20-四[邻(5-氟尿嘧啶-1)乙酰苯胺]苯基卟啉的合成[J]. 湖北医科大学学报, 1998, 19(4): 305 - 307.
- [10] 邱红, 刘彦钦, 韩士田. 双(氯代苯基卟啉)5-氟尿嘧啶化合物的合成[J]. 化学试剂, 2001, 23(6): 346 - 348.
- [11] 刘彦钦, 韩士田, 陈素霞. 新型吡啶卟啉-5-氟尿嘧啶化合物的合成[J]. 应用化学, 2005, 22(2): 219 - 221.
- [12] 刘彦钦, 张慧娟, 韩士田. 5-氟尿嘧啶-卟啉化合物的合成及抗癌活性[J]. 有机化学, 2002, 22(4): 279 - 282.
- [13] 陈涛. 金属卟啉-5-氟尿嘧啶化合物的合成及其生物活性的研究[M]. 石家庄: 河北师范大学出版社, 2004.
- [14] 王彦广, 田暄, 李景新, 等. 具有抗癌活性氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成[J]. 高等学校化学学报, 1992, 13(12): 1561 - 1563.
- [15] 王彦广, 田暄, 李景新, 等. 氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成与抗肿瘤活性[J]. 高等学校化学学报, 1993, 14(10): 1399 - 1401.
- [16] 王彦广, 陈耀祖, 肖新亮, 等. 氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成与抗肿瘤活性[J]. 高等学校化学学报, 1995, 16(6): 896 - 899.
- [17] 毛曼君, 田暄, 陈耀祖. 5-氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. 高等学校化学学报, 1998, 19(3): 395 - 398.
- [18] 蒋挺大. 甲壳素[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 1996, 376 - 468.
- [19] OUCHI T, BANBA T, FUJIMOTO M, et al. Synthesis and antitumor activity of chitosan carrying - 5 - fluorouracils [J]. Makromol Chem., 1989, 190(8): 1817.
- [20] 杨福顺, 卓仁禧. 侧链含 5-氟尿嘧啶甲壳胺的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. 高分子学报, 1990, (3): 332 - 338.

(责任编辑 刘存英)

(上接第 84 页)

参考文献:

- [1] BAXTER L F, FERGUSON N, MACBETH D K, et al. Getting the message across supplier quality improvement programs: some issue in practice[J]. International Journal of Operations & Production Management, 1989, 9(5): 76 - 79.
- [2] 于洋, 孙宇博. 现代物流环境下的煤炭企业供应物流系统研究[J]. 煤炭经济研究, 2002, (5): 35 - 36.
- [3] 刘宏伟, 汝宜红, 蔡云蛟. 我国煤炭开采企业采购模式研究[J]. 物流科技, 2006, (10): 128 - 131.
- [4] 刘璧. MRP 技术及其在煤矿物资采购中的应用[J]. 煤炭经济研究, 2003, (1): 44 - 45.
- [5] 关志民. 供应链环境下供应商选择方法及其应用研究[D]. 沈阳: 东北大学, 2006.
- [6] 刘云. 信息工程基础[M]. 北京: 中国铁道出版社, 1997.
- [7] 曹庆奎, 杨艳丽, 任向阳. 基于未确知理论的客户满意度评价模型研究[J]. 河北建筑科技学院学报, 2006, 23(1): 76 - 79.
- [8] 王元华, 曾凤章. 基于熵值法的顾客满意度测评[J]. 商业研究, 2004, (22): 11 - 13.
- [9] 曹庆奎, 蔡振禹, 段晓惠. 煤层顶板稳定性的加权灰关联评价模型[J]. 河北建筑科技学院学报, 2004, 21(2): 66 - 68.

(责任编辑 闫纯有)

5-氟尿嘧啶衍生物的抗癌活性研究

作者: [李雅](#), [王晓梅](#), [韩士田](#), [刘彦钦](#), [LI Ya](#), [WANG Xiao-mei](#), [HAN Shi-tian](#), [LIU Yan-qin](#)
作者单位: [李雅, LI Ya \(河北师范大学, 化学与材料科学学院, 河北, 石家庄, 050016; 邯郸学院, 化学系, 河北, 邯郸, 056005\)](#), [王晓梅, WANG Xiao-mei \(军械工程学院, 理化教研室, 河北, 石家庄, 050003\)](#), [韩士田, 刘彦钦, HAN Shi-tian, LIU Yan-qin \(河北师范大学, 化学与材料科学学院, 河北, 石家庄, 050016\)](#)
刊名: [河北工程大学学报 \(自然科学版\)](#) ISTIC
英文刊名: [JOURNAL OF HEBEI UNIVERSITY OF ENGINEERING \(NATURAL SCIENCE EDITION\)](#)
年, 卷(期): 2008, 25 (1)

参考文献(20条)

1. [卓仁禧; 范昌烈; 赵儒林](#) [含5-氟尿嘧啶的氨基酸衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 1986(06)
2. [尹晓燕](#) [5-氟尿嘧啶联合L-精氨酸对裸鼠人肝癌移植瘤的治疗作用](#) 2005
3. [卓仁禧; 刘高伟; 彭普平](#) [5-氟尿嘧啶N1-甲酰基氨基酸、短肽的合成及抗肿瘤活性](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 1991(04)
4. [罗毅; 卓仁禧; 范昌烈](#) [短肽5-氟尿嘧啶前体药物的合成及其抗肿瘤活性研究](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 1994(04)
5. [刘学军; 陈茹玉; 杨媛媛](#) [5-氟尿嘧啶-1-基磷二肽化合物的合成及抗癌活性](#)[期刊论文]-[天津大学学报](#) 2001(06)
6. [刘学军; 陈茹玉; 杨媛媛](#) [5-氟尿嘧啶-1-基磷三肽化合物的合成及抗癌活性研究](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 2002(07)
7. [孙昌俊; 王义贵; 陈再成](#) [糖苷合成研究\(IV\)*-氟尿嘧啶N-葡萄糖醛酸苷的合成及其抗肿瘤活性](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 1994(08)
8. [罗宣干; 卓仁禧; 李满庆](#) [5-氟尿嘧啶的D-氨基葡萄糖衍生物的合成及其抗肿瘤活性的研究](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 1996(09)
9. [胡泉源; 黄素秋](#) [5, 10, 15, 20-四\[邻\(5-氟尿嘧啶-1\)乙酰苯胺\]苯基卟啉的合成](#) 1998(04)
10. [邱红; 刘彦钦; 韩士田](#) [双\(氯代苯基卟啉\)5-氟尿嘧啶化合物的合成](#)[期刊论文]-[化学试剂](#) 2001(06)
11. [刘彦钦; 韩士田; 陈素霞](#) [新型吡啶卟啉-5-氟尿嘧啶化合物的合成](#)[期刊论文]-[应用化学](#) 2005(02)
12. [刘彦钦; 张慧娟; 韩士田](#) [5-氟尿嘧啶-卟啉化合物的合成及抗癌活性](#)[期刊论文]-[有机化学](#) 2002(04)
13. [陈涛](#) [金属卟啉-5-氟尿嘧啶化合物的合成及其生物活性的研究](#) 2004
14. [王彦广; 田暄; 李景新](#) [具有抗癌活性氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 1992(12)
15. [王彦广; 田暄; 李景新](#) [氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成与抗肿瘤活性](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 1993(10)
16. [王彦广; 陈耀祖; 肖新亮](#) [氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成与抗肿瘤活性](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 1995(06)
17. [毛曼君; 田暄; 陈耀祖](#) [5-氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 1998(03)
18. [蒋挺大](#) [甲壳素](#) 1996
19. [OUCHI T; BANBA T; FUJIMOTO M](#) [Synthesis and antitumor activity of chitosan carrying -5-fluorouracil](#) [外文期刊] 1989(08)
20. [杨福顺; 卓仁禧](#) [侧链含5-氟尿嘧啶甲壳胺的合成及其抗肿瘤活性研究](#) 1990(03)

本文读者也读过(10条)

1. [刘学军](#), [陈茹玉](#), [杨媛媛](#) [5-氟尿嘧啶-1-基磷二肽化合物的合成及抗癌活性](#)[期刊论文]-[天津大学学报\(自然科学与工程技术版\)](#)2001, 34(6)
2. [许刘华](#), [翁玲玲](#), [郑虎](#), [XU Liu-hua](#), [WENG Ling-ling](#), [ZHENG Hu](#) [含直链烷酸功能基的5-氟尿嘧啶衍生物的合成](#)[期刊论文]-[四川大学学报\(医学版\)](#) 2006, 37(4)
3. [於海情](#), [刘漪](#), [石德清](#) [含糖苷的5-氟尿嘧啶类抗肿瘤药物的合成](#)[期刊论文]-[有机化学](#)2004, 24(z1)
4. [王卫东](#), [谭祥中](#), [胡茂林](#), [WANG Wei-dong](#), [TAN Xiang-zhong](#), [HU Mao-lin](#) [5-氟尿嘧啶衍生物的研究进展](#)[期刊论文]-[化学试剂](#)2006, 28(11)
5. [扈靖](#), [刘彦钦](#), [韩士田](#), [扈琳](#), [HU Jing](#), [LIU Yan-qin](#), [HAN Shi-tian](#), [HU Lin](#) [5-氟尿嘧啶衍生物的合成及其抗癌活性研究进展](#)[期刊论文]-[河北师范大学学报\(自然科学版\)](#) 2006, 30(5)
6. [游金宗](#), [王彦广](#), [邵爽](#), [张振学](#), [姚倩](#), [YOU Jinzong](#), [WANG Yanguang](#), [SHAO Shuang](#), [ZHANG Zhenxue](#), [YAO Qian](#) [5-氟尿嘧啶异常6-苯基化反应](#)[期刊论文]-[浙江教育学院学报](#)2007(4)
7. [王卫东](#), [李丽](#), [陶清](#), [WANG Wei-dong](#), [LI Li](#), [TAO Qing](#) [\$\alpha\$ -\(5-氟尿嘧啶-1-基甲基甲酰基\)氨基苯丙酸的合成](#)[期刊论文]-[合成化学](#)2008, 16(1)
8. [郝晓伶](#), [王涛](#), [韩士田](#), [刘彦钦](#), [HAO Xiao-ling](#), [WANG Tao](#), [HAN Shi-tian](#), [LIU Yan-qin](#) [吡啶-5-氟尿嘧啶衍生物的合成与表征](#)[期刊论文]-[化学研究与应用](#)2009, 21(3)
9. [罗兴喜](#), [陈涛](#) [氟尿嘧啶类抗癌药物新发展](#)[期刊论文]-[岭南现代临床外科](#)2004, 4(4)
10. [张杰](#), [潘晓艳](#), [张彦民](#), [ZHANG Jie](#), [PAN Xiao-yan](#), [ZHANG Yan-min](#) [5-氟尿嘧啶衍生物的合成与抗肿瘤活性研究](#)[期刊论文]-[中南药学](#)2011, 09(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_hbjzkjxyxb200801025.aspx