

基于 FAP 靶点的酶激活式抗肿瘤前体药物的研究进展

史敬芳¹, 魏孝义², 吴 萍², 蒋子华³

1. 广东省农业科学院 农业生物基因研究中心, 广东 广州 510640

2. 中国科学院大学 华南植物园, 广东 广州 510650

3. 加拿大湖首大学 化学系, 安大略 桑德贝 P7B 5E1

摘 要: 成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 是肿瘤相关成纤维细胞表面重要的标志物之一, 在 90% 以上的上皮癌的基质成纤维细胞中高表达, 在肿瘤的发生和发展中发挥着重要的作用。FAP 属于 DPP IV 蛋白家族, 能特异性水解 Gly-Pro 序列后的脯氨酸和其他小分子形成的肽键。FAP 作为肿瘤治疗的靶点已经在多方面进行研究, 主要介绍基于 FAP 靶点的酶激活式抗肿瘤前体药物的研究进展。

关键词: FAP; 酶激活式前体药物; 靶向; 抗肿瘤活性

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)10 - 3182 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.062

Research progress on enzyme activated antitumor prodrugs based on FAP

SHI Jing-Fang¹, WEI Xiao-Yi², WU Ping², JIANG Zi-Hua³

1. Agro-Biological Gene Research Center, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangzhou 510640, China

2. South China Botanical Garden, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650, China

3. Department of Chemistry, Lakehead University, Thunder bay P7B 5E1, Canada

Abstract: FAP (fibroblast activation protein), one of the most important markers of cancer associated fibroblasts, overexpresses in more than 90% stromal fibroblasts of epithelial carcinoma. It plays an important role in the genesis and development of cancer. FAP belongs to the DPP IV family. A remarkable exhibition of dipeptidase activity of FAP is its ability to cleave various molecules from polypeptide after proline in the Gly-Pro sequence. Therapeutic approaches targeting to FAP have been researched from different aspects. Research progress on enzyme activated antitumor prodrugs based on FAP are reviewed in this article.

Key words: FAP; enzyme-activated prodrugs; tumor targeting; antitumor activities

目前, 癌症依然是人类健康最大的威胁之一, 癌症导致的死亡人数每年都在增加, 中国癌症的每年发病数和死亡数分别占全球的 23.7%、30%^[1]。化疗仍是目前治疗癌症最常用、最有效的手段之一, 然而现今临床常用的抗肿瘤药物, 如阿霉素、顺铂、紫杉醇、长春新碱等, 对肿瘤组织缺乏选择性, 毒副作用明显, 较大限制了化疗药物的临床应用, 因此靶向治疗策略已成为化疗药物的发展趋势。靶向治疗策略是基于恶性组织和健康组织之间表型和基

因型的不同, 如肿瘤膜相关受体、抗原、pH 值、组织缺氧和特异蛋白的高表达等。因此, 靶向药物可以通过载体如多肽、碳水化合物、激素、维生素、多聚体或是抗体运输到肿瘤部位或是在肿瘤部位释放具有活性的药物^[2-6]。

肿瘤的发生是一个复杂的生物学过程, 除了与肿瘤细胞自身因素有关, 还涉及所处的微环境^[7]。肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤微环境的主要组成部分, 起源于骨髓和局部组织的成纤维细胞, 它是在

收稿日期: 2019-05-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31470423); 广东省公益研究与能力建设资助项目 (2017A020208031); 广东省农业科学院院长基金资助项目 (201616)

作者简介: 史敬芳, 博士, 助理研究员, 主要从事天然产物化学方面的研究。E-mail: shijingfang@gdaas.cn

肿瘤细胞及肿瘤微环境中各种因素的刺激下形成的一种“激活状态”的特殊成纤维细胞，其具有极强的增殖、迁移、分泌细胞因子和合成各种细胞基质蛋白的能力^[8-9]。成纤维细胞活化蛋白（FAP）最初是在用单克隆抗体 F19 培养的成纤维细胞中发现的抗原^[10]，后来根据其主要分布在激活的成纤维细胞，将其命名为成纤维细胞活化蛋白^[11]，随后 FAP 在上皮细胞^[12-13]、CD45⁺ 基质细胞亚型^[14]、多发性骨髓瘤的破骨细胞^[12]和一些转化细胞^[15-16]中被发现。大多数健康成人组织中 FAP 表达量很少或不表达，仅在受伤组织^[17]、炎症组织^[18]、动脉粥样硬化^[19]和肝硬化^[20]等组织中有所表达，在 90% 以上的上皮癌的基质成纤维细胞中高表达^[21]。FAP 的表达与恶性肿瘤的生存率有关^[22]，这也在结肠癌^[23]、胰腺癌^[24]、肝癌^[25]、卵巢癌^[26]、非小细胞肺癌^[27]和骨肉瘤^[28]中得到证实。FAP 与 DPP4 高度同源，存在 52% 的相同氨基酸序列，但两者的水解底物不尽相同。通过对 DPP4 降解底物组筛选发现，FAP 对胰高血糖素样肽-1 和糖依赖性促进胰岛素释放肽的水解效果较差，对趋化因子几乎没有水解能力^[29]。FAP 除了具有 DPP4 蛋白家族的水解功能外，还具有水解 I 型和 III 型胶原的内肽酶活性^[30]。用人工合成的底物研究 FAP 的活性和特异性，发现 FAP 优先选择水解 Gly-Pro 后的肽键^[31-32]。鉴于 FAP 特异性的高表达肿瘤相关成纤维细胞表面，又能特异性的裂解 N-末端被封闭且第 2 位为脯氨酸和其他氨基酸或小分子形成的肽键，而体内广泛存在的二肽激酶无此活性，因此可作为酶激活式前体药物的靶点。

酶激活式前体药物的设计是通过将细胞毒性药物与特殊分子偶联形成毒性较低的前体药物，前体药物只有在靶向部位能被特定的酶水解，释放出活性药物，达到靶向治疗的目的。前体药物的合成思路如图 1 所示，将药物与甘脯二肽通过酰胺键直接偶联或是药物与甘脯二肽之间通过 linker 偶联。

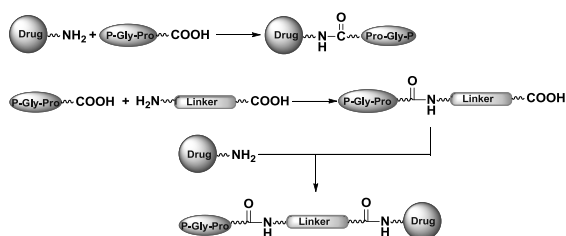


图 1 基于 FAP 为靶点的酶激活式抗肿瘤前体药物的合成
Fig. 1 Synthesis of enzyme activated antitumor prodrugs based on FAP

1 与 Gly-Pro 直接偶联合成抗肿瘤前体药物

阿霉素在临床上经常被用于治疗急性淋巴细胞白血病、乳腺癌和肺癌等癌症。但是阿霉素在化疗的同时会给机体带来巨大毒副作用，最主要为心脏毒性，这也大大限制了它在临床上的应用。为了降低阿霉素的毒副作用，关键是提高其对肿瘤的靶向性。Huang 等^[33]合成了苄氧基保护的 Gly-Pro 与阿霉素偶联的前体药物（Z-GP-Dox），Z-GP-Dox 在 FAP α 重组酶作用情况下能够顺利水解释放出阿霉素；比较前药和原药的细胞毒性发现，阿霉素经二肽修饰改造后毒性明显减小，而该前药经 FAP α 酶解作用后，几乎能达到阿霉素本身的毒性强度，说明阿霉素经过改造后能够有效屏蔽母体分子的毒性，待前药经靶标酶 FAP α 酶切后能正常发挥其对癌细胞的毒性作用。Z-GP-Dox 在 FAP α 阳性的 4T1 肿瘤细胞匀浆中可以被 FAP α 水解，释放出阿霉素，而在小鼠血浆和心脏、肝脏等器官的匀浆中比较稳定。Z-GP-Dox 与阿霉素在小鼠体内实验中对 4T1 细胞的活性相似而且没有明显的心脏中毒反应。随后，为了提高 Z-GP-Dox 的水溶性，Zhang 等^[34]用纳米胶束装载 Z-GP-Dox，药理学模型研究发现装载后，药物在肺、肝脏和脾脏的分布有了很大的改善。此外，阿霉素还与膦酰乙酰基保护的 Ala-Leu-Gly-Pro 偶联合成前体药物（PhAc-ALGP-Dox），通过滑膜肉瘤和 2 种去分化脂肪肉瘤的异种移植模型，发现与对照和阿霉素相比，PhAc-ALGP-Dox 可以使滑膜肉瘤明显萎缩，维持脂肪肉瘤稳定。而且在高于阿霉素剂量 30~40 倍的情况下，也能耐受并且没有明显副作用^[35]。FAP 前体药物的研究也应用于表阿霉素，Wang 等^[36]还合成了前体药物 Z-GP-EPI，Z-GP-EPI 对小鼠体内 4T1/FAP α ⁺ 肿瘤的活性与 EPI 相似但却没有明显的心脏毒性。去乙酰长春花碱单酰肼被广泛的应用于癌症的化疗方案，但存在着比较严重的骨髓抑制，肠胃道反应和肝肾损伤等副作用，将去乙酰长春花碱单酰肼与 Z-GP 偶联，合成可以被 FAP 激活的前体药物，选择性作用于肿瘤周皮细胞，前体药物在周皮细胞中可以被水解释放出活性药物，选择性的破坏表达 FAP α 的肿瘤周皮细胞的细胞骨架，扰乱肿瘤核心和外围的血管，在体内活性实验中对多个移植肿瘤细胞系有抑制作用，但与乙酰长春花碱单酰肼相比没有对正常组织产生毒性^[37]。吉西他滨是治疗胰腺癌和非小细胞肺癌的一线用药，也常用于其他多种肿瘤，将

吉西他滨与 Z-GP 偶联, 合成前体药物 Z-GP-Gem, Z-GP-Gem 在体内循环时间延长, 被肿瘤的吸收也得到改善。与吉西他滨相比, 在小鼠体内 Z-GP-Gem 可以明显抑制移植 4T1 肿瘤细胞的生长和肺转移^[38]。

毒胡萝卜素是一类细胞毒性非常强的天然化合物, 可以引起胞内钙水平上升和细胞凋亡, 对正常细胞也具有细胞毒性。Brennen 等^[39]将 FAP 特异性水解多肽与毒胡萝卜素偶联合成前体药物, 研究结果发现该前药可以有效被 FAP α 重组酶或是血清中可溶性的 FAP α 酶切释放出毒胡萝卜素。细胞实验发现, 经修饰得到的毒胡萝卜素前药丧失了细胞毒活性。体内移植瘤模型药效评价实验发现: 毒胡萝卜素的前药可以利用基质细胞的 FAP α 释放药物并对纤维细胞直接产生杀伤作用, 自由的毒胡萝卜素接着通过旁观者效应杀伤肿瘤细胞和内皮细胞。前体药物到达 MCF-7 和 LNCaP 移植的肿瘤部位可被 FAP 激活, 促使大量间质细胞死亡, 触发临近周细胞、内皮细胞和恶性上皮细胞的死亡, 而且前体药物对全身毒性表现轻微^[39-40]。BF21 是蟾毒灵衍生物, 抗肿瘤活性比蟾毒灵强, 但是有潜在的心脏毒副作用。BF21 与 Gly-Pro 二肽偶联, 合成了前体药物 BF21-03。BF21-03 在血浆和心脏、肾脏等正常器官匀浆中表现出较好的稳定性, 但可以被重组人源 FAP α 和人结肠癌 HCT-116 细胞及人胃癌细胞 MGC-803 匀浆水解。对高表达 FAP α 的 MDA-MB-435 细胞的细胞毒活性与 BF21 的相差不大, 但是对 FAP α 表达量较低的 HCT-116 和 MGC-803 细胞的细胞毒活性要远低于 BF21。在体内活性实验中 BF21-03 能有效的抑制小鼠体内移植 HCT-116 肿瘤细胞的生长^[41]。

2 通过 linker 与 Gly-Pro 偶联合成抗肿瘤前体药物

FAP 用于酶激活式前体药物靶点的研究最早在 2009 年报道的蜂毒肽前体药物的设计。蜂毒肽是蜂毒的主要成分, 具有抗肿瘤活性。设计将多肽片段插入到蜂毒肽前端, 合成的前体药物只能被 FAP 水解释放具有活性的蜂毒肽, 而且在 FAP 转染的 MCF-7 细胞中的活性要比没有转染的强, 瘤内注射也表现出较好的活性, 然而由于蜂毒肽在实验动物中具有溶血作用, 所以没有继续研究^[42]。Peng 等^[43]用 Gly-Pro 作为 linker 合成了一系列酞菁-阿霉素偶联物, 发现 FAP 对长链 linker 的 Gly-Pro 更为敏感, 表明较小的位阻有利于 FAP 的识别。吐根碱是蛋白合成的抑制剂, 对所有的细胞都具有毒性。但

当它的 N-2' 位置改变后活性丧失, 根据此将 FAP 和 DPPVI 特异识别的多肽偶联在吐根碱的 N-2' 位置, 合成了一系列的前体药物, 其中一个前体药物在有 FAP 和 DPPVI 的乳腺和前列腺癌细胞中的活性与吐根碱类似, 在人前列腺上皮细胞系中, 前体药物的活性比吐根碱降低了 200 倍^[44]。沙地蟾蜍素是 Na⁺/K⁺-ATPase 抑制剂, 具有很强的细胞毒活性, 但是能引起明显的心脏毒副作用。将沙地蟾蜍素与三肽偶联, 合成能被 FAP 特异性水解的前体药物, 前体药物能被重组人源 FAP α 和 FAP α 有效水解, 并在肿瘤细胞中被激活。在体内和体外实验中, 前体药物在拥有明显的抗肿瘤活性的同时能有效的降低心脏毒性^[45]。

3 结语

FAP 作为肿瘤相关成纤维细胞表明重要标志物之一, 已经成为抗肿瘤药物的新靶点。目前针对 FAP 的靶向策略有酶抑制剂、疫苗、抗体、酶激活式前体药物和 CAR-T 细胞疗法, 本文着重论述了以 FAP 为靶点的酶激活式前体药物的研究进展, 但是目前关于 FAP 还有很多问题未被证实, 如 FAP 的作用底物以及 FAP 在肿瘤的发生、侵袭和转移过程中的具体作用及相关的分子机制都未完全阐明。而且, 针对 FAP 的靶向治疗也存在一些问题: FAP 酶抑制剂 talabostat 的临床效果并不理想; 前体药物距离临床应用还有多的问题需要解决。尽管如此, 目前的研究结果表明 FAP 作为肿瘤的治疗靶点仍具有进一步的研究意义。

参考文献

- [1] 曹毛毛, 陈万青, 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
- [2] Lutz F T, Kianga S. Prodrugs for targeted tumor therapies: recent developments in ADEPT, GDEPT and PMT [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(32): 3527-3547.
- [3] Albertini B, Mathieu V, Iraci N, et al. Tumor targeting by peptide decorated gold nanoparticles [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(6): 2430-2444.
- [4] Yan C, Liang N, Li Q, et al. Biotin and arginine modified hydroxypropyl- β -cyclodextrin nanoparticles as novel drug delivery systems for paclitaxel [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 216: 129-139.
- [5] Mishra A P, Chandra S, Tiwari R, et al. Therapeutic potential of prodrugs towards targeted drug delivery [J]. *Open Med Chem J*, 2018, 12: 111-123.
- [6] Ma J, Liu H, Xi Z, et al. Protected and de-protected

- platinum (IV) glycoconjugates with GLUT1 and OCT2-mediated selective cancer targeting: demonstrated enhanced transporter-mediated cytotoxic properties *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Chem*, 2018, 6: 386.
- [7] Fearon D T, The carcinoma-associated fibroblast expressing fibroblast activation protein and escape from immune surveillance [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(3): 187-193.
- [8] Sorrentino C, Miele L, Porta A, *et al.* Activation of the A2B adenosine receptor in B16 melanomas induces CXCL12 expression in FAP-positive tumor stromal cells, enhancing tumor progression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 64274-64288.
- [9] Hassona Y, Cirillo N, Heesom K, *et al.* Senescent cancer-associated fibroblasts secrete active MMP-2 that promotes keratinocyte dis-cohesion and invasion [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(6): 1230-1237.
- [10] Rettig W J, Chesa P G, Beresford H R, *et al.* Differential expression of cell surface antigens and glial fibrillary acidic protein in human astrocytoma subsets [J]. *Cancer Res*, 1986, 46: 6406-6412.
- [11] Scanlan M J, Raj B K, Calvo B, *et al.* Molecular cloning of fibroblast activation protein alpha, a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1994, 91(12): 5657-5661.
- [12] Ge Y, Zhan F, Barlogie B, *et al.* Fibroblast activation protein (FAP) is upregulated in myelomatous bone and supports myeloma cell survival [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(1): 83-92.
- [13] Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, *et al.* Cancer-associated fibroblasts correlate with poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(3): 655-663.
- [14] Arnold J N, Magiera L, Kraman M, *et al.* Tumoral immune suppression by macrophages expressing fibroblast activation protein- α and heme oxygenase-1 [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(2): 121-126.
- [15] Kawase T, Yasui Y, Nishina S, *et al.* Fibroblast activation protein- α -expressing fibroblasts promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15(1): 109.
- [16] Gong C, Nie Y, Qu S, *et al.* miR-21 induces myofibroblast differentiation and promotes the malignant progression of breast phyllodes tumors [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(16): 4341-4352.
- [17] Rettig W J, Garin-Chesa P, Beresford H R, *et al.* Cell-surface glycoproteins of human sarcomas: differential expression in normal and malignant tissues and cultured cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988, 85(9): 3110-3114.
- [18] Bauer S, Jendro M C, Wadle A, *et al.* Fibroblast activation protein is expressed by rheumatoid myofibroblast-like synoviocytes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(6): R171.
- [19] Brokopp C E, Schoenauer R, Richards P, *et al.* Fibroblast activation protein is induced by inflammation and degrades type I collagen in thin-cap fibroatheromata [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(21): 2713-2722.
- [20] Wang X M, Yu D M, McCaughan G W, *et al.* Fibroblast activation protein increases apoptosis, cell adhesion, and migration by the LX-2 human stellate cell line [J]. *Hepatology*, 2005, 42(4): 935-945.
- [21] Garin-Chesa P, Old L J, Rettig W J. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(18): 7235-7239.
- [22] Liu F, Qi L, Liu B, *et al.* Fibroblast activation protein overexpression and clinical implications in solid tumors: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0116683.
- [23] Henry L, Lee H, Lee J, *et al.* Clinical implications of fibroblast activation protein in patients with colon cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1736-1741.
- [24] Shi M, Yu D H, Chen Y, *et al.* Expression of fibroblast activation protein in human pancreatic adenocarcinoma and its clinicopathological significance [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(8): 840-846 .
- [25] Ju M J, Qiu S J, Fan J, *et al.* Peritumoral activated hepatic stellate cells predict poor clinical outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 131(4): 498-510.
- [26] Zhang M, Qiao Y, Nesland J, *et al.* Expression of seprase in effusions from patients with epithelial ovarian carcinoma [J]. *Chin Med J*, 2007, 120(8): 663-668.
- [27] Liao Y, Ni Y, He R, *et al.* Clinical implications of fibroblast activation protein- α in non-small cell lung cancer after curative resection: a new predictor for prognosis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(9): 1523-1528.
- [28] Yuan D, Liu B, Liu K, *et al.* Overexpression of fibroblast activation protein and its clinical implications in patients with osteosarcoma [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(3): 157-162.
- [29] Keane F M, Nadvi N A, Yao T W, *et al.* Neuropeptide Y, B-type natriuretic peptide, substance P and peptide YY are novel substrates of fibroblast activation protein- α [J]. *FEBS J*, 2011, 278(8): 1316-1332.

- [30] Christiansen V J, Jackson K W, Lee K N, *et al.* Effect of fibroblast activation protein and alpha2-antiplasmin cleaving enzyme on collagen types I, III, and IV [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 457(2): 177-186.
- [31] Lee K N, Jackson K W, Terzyan S, *et al.* Using substrate specificity of antiplasmin-cleaving enzyme for fibroblast activation protein inhibitor design [J]. *Biochemistry*, 2009, 48(23): 5149-5158.
- [32] Edosada C Y, Quan C, Wiesmann C, *et al.* Selective inhibition of fibroblast activation protein protease based on dipeptide substrate specificity [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(11): 7437-7444.
- [33] Huang S, Fang R, Xu J, *et al.* Evaluation of the tumor targeting of a FAP alpha-based doxorubicin prodrug [J]. *J Drug Target*, 2011, 19(7): 487-496.
- [34] Zhang Y, Zhang X, Liu H, *et al.* Mixed nanomicelles as potential carriers for systemic delivery of Z-GP-Dox, an FAP alpha-based doxorubicin prodrug: formulation and pharmacokinetic evaluation [J]. *Int J Nanomed*, 2015, 10: 1625-1636.
- [35] Cornillie J, Wozniak A, Pokreisz P, *et al.* *In vivo* antitumoral efficacy of PhAc-ALGP-Doxorubicin, an enzyme-activated doxorubicin prodrug, in patient-derived soft tissue sarcoma xenograft models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(8): 1566-1575.
- [36] Wang J, Li Q, Li X, *et al.* A novel FAPalpha-based Z-Gly-Pro epirubicin prodrug for improving tumor-targeting chemotherapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 166-172.
- [37] Chen M, Lei X, Shi C, *et al.* Pericyte-targeting prodrug overcomes tumor resistance to vascular disrupting agents [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3689-3701.
- [38] Sun J, Yang D, Cui S H, *et al.* Enhanced anti-tumor efficiency of gemcitabine prodrug by FAP alpha-mediated activation [J]. *Int J Pharm*, 2019, 559: 48-57.
- [39] Brennen W N, Rosen D M, Wang H, *et al.* Targeting carcinoma-associated fibroblasts within the tumor stroma with a fibroblast activation protein-activated prodrug [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(17): 1320-1334.
- [40] Brennen W N, Rosen D M, Chau A, *et al.* Pharmacokinetics and toxicology of a fibroblast activation protein (FAP)-activated prodrug in murine xenograft models of human cancer [J]. *Prostate*, 2014, 74(13): 1308-1319.
- [41] Chai X P, Sun G L, Fang Y F, *et al.* Tumor-targeting efficacy of a BF211 prodrug through hydrolysis by fibroblast activation protein- α [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(3): 415-424.
- [42] LeBeau A M, Brennen W N, Aggarwal S, *et al.* Targeting the cancer stroma with a fibroblast activation protein-activated promelittin protoxin [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(5): 1378-1386.
- [43] Peng X H, Chen S F, Xu C H, *et al.* Synthesis, spectroscopic and fibroblast activation protein (FAP)-responsive properties of phthalocyanine-doxorubicin conjugates [J]. *Chem Select*, 2018, 3(19): 5405-5411.
- [44] Akinboye E S, Brennen W N, Rosen D M, *et al.* Iterative design of emetine-based prodrug targeting fibroblast activation protein (FAP) and dipeptidyl peptidase IV DPPIV using a tandem enzymatic activation strategy [J]. *Prostate*, 2016, 76(8): 703-714.
- [45] Deng L J, Wang L H, Peng C K, *et al.* Fibroblast activation protein alpha activated tripeptide bufadienolide antitumor prodrug with reduced cardiotoxicity [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(13): 5320-5333.