

【安全性评价】

注射用紫杉肽对比格犬骨髓造血系统的毒性作用研究

郭景玥, 滕晋莹, 裴天仙, 王晶晶, 郭传敏, 申秀萍, 张宗鹏, 胡雷*

天津药物研究院新药评价有限公司, 天津市新药非临床评价技术工程中心, 天津 300301

摘要: **目的** 从临床检验及病理学角度研究注射用紫杉肽对比格犬骨髓造血系统的毒性作用。**方法** 24只比格犬, 每组6只, 雌雄各半, 分为溶剂对照组和紫杉肽注射液3、10和30 mg/kg组; 注射用紫杉肽静脉滴注给药, 以每21天为1个给药周期, 每个周期给药1次, 共9个周期。第1、5、9次给药周期后约2、24、72 h取静脉外周血, 血液分析仪检测红细胞(RBC)、白细胞(WBC)和淋巴细胞(Lym), 并进行血涂片观察; 取股骨骨髓, 进行涂片分类计数; 剖取胸骨切片、HE染色, 进行组织病理学检查。**结果** 与溶剂对照组比较, 注射用紫杉肽在每次给药2 h后, 各剂量组WBC、Lym出现不同程度升高, 均呈剂量相关性; 24、72 h后呈降低趋势, 72 h后30 mg/kg组均显著降低($P < 0.05$ 、 0.01); RBC在各时间段随着剂量的增加表现出一定的降低趋势, 但波动范围较小, 差异不显著。涂片结果显示, 与溶剂对照组比较, 注射用紫杉肽3、10、30 mg/kg组骨髓细胞呈稀松散在, 出现不同程度造血抑制, 30 mg/kg组差异明显; 组织学病理检查显示, 注射用紫杉肽30 mg/kg组骨髓腔内出现明显造血抑制($P < 0.01$), 而3、10 mg/kg组则造血抑制不明显。**结论** 注射用紫杉肽对比格犬骨髓造血系统具有毒性作用, 主要表现为骨髓造血抑制, 3、10 mg/kg组呈抑制趋势但差异不显著, 30 mg/kg组较明显。

关键词: 注射用紫杉肽; 血液学; 骨髓; 毒性; 造血抑制

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)12-1717-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.008

Toxicity of paclitaxide injection on bone marrow hematopoietic system in Beagle Dogs

GUO Jing-yue, TENG Jin-ying, PEI Tian-xian, WANG Jing-jing, GUO chuan-min, SHEN Xiu-ping, ZHANG Zong-peng, HU Lei

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Assessment Co., Ltd., Tianjin 300301, China

Abstract: Objective To study the toxicity of paclitaxide injection on beagle bone marrow hematopoietic system from the perspectives of clinical examination and pathology. **Methods** Totally 24 beagles were randomly divided into four groups consisting of six animals each: solvent control group and paclitaxide injection 3, 10 and 30 mg/kg groups, sex in half. The beagles in paclitaxide injection groups were administered with different concentrations by intravenous drip one cycle per 21 days for 9 cycles, and administered once for every cycle. The peripheral blood of the vein was taken at 2, 24 and 72 h after the first, fifth, ninth cycle. White blood cells (WBC), red blood cells (RBC) and lymphocytes (Lym) were detected by hematology analyzer. Bone marrow smears were made for counting and classification. Sternum marrow were observed by histopathological examination. **Results** Compared with solvent control group, after each administration of 2 h, the numbers of WBC and Lym in paclitaxide injection groups were increased in different levels, and decreased after 24 and 72 h in a dose-dependent manner, and the numbers of that in 30 mg/kg groups after 72 h were significantly decreased ($P < 0.05$, 0.01). Although the number of RBC showed a decreasing trend with the increase of dose, there was no obvious difference in each dose group, and the range of fluctuation was small. The results of bone marrow smears indicated that bone marrow cells were scattered in each dose group of paclitaxide injection compared with the solvent control group, and showed different degrees of change. Also, there were different degrees of hematopoietic suppression, and

收稿日期: 2017-06-17

基金项目: 国家科技重大新药创制项目(2015ZX09501004); 天津市科技计划项目(16PTGCCX00090)

作者简介: 郭景玥, 男, 硕士, 助理研究员, 主要从事毒性病理研究。Tel: (022)84845246 E-mail: guojy@tjpr.com

*通信作者 胡雷, 男, 副研究员, 主要从事药理毒理方向研究。

differences of 30 mg/kg groups were obvious. Histopathological examination showed that the hematopoietic suppression of bone marrow cavity was significant ($P < 0.01$) in the paclitaxide injection 30 mg/kg group, while it was not significant in 3 and 10 mg/kg groups. **Conclusion** Paclitaxide injection has toxic effects on the bone marrow hematopoietic system of Beagles, which was mainly manifested by the suppression of bone marrow hematopoiesis, especially in the 30 mg/kg groups.

Key words: paclitaxide injection; hematology; bone marrow; toxicity; hematopoietic suppression

紫杉肽 (Paclitaxide) 是新型高分子载体的紫杉醇前药, 国家一类新药, 具有与紫杉醇同样的广谱抗肿瘤活性。它通过引入中间产物 (多肽) 形成了一种相对分子质量在 $(1 \sim 4) \times 10^4$ 的新药——注射用紫杉肽, 与紫杉醇比较, 具有良好的水溶性以及更好的抗肿瘤活性^[1], 主要用于治疗卵巢癌和乳腺癌, 对其他癌症, 如肺癌、脑癌等, 也一定疗效。注射用紫杉肽解决了紫杉醇因难溶于水而制约使用剂量、溶媒聚氧乙烯蓖麻油 (CrEL) 毒副作用等问题, 应用前景十分广阔, 潜力巨大^[2-4]。本研究主要通过动物试验观察紫杉肽对比格犬体内骨髓造血系统的影响。

1 材料

1.1 动物

普通级比格犬, 月龄 8~9 月, 引进 24 只, 雌雄各半, 均由上海新冈实验动物场提供, 实验动物生产许可证编号 SCXK (沪) 2012-0009。

1.2 药物及主要试剂

注射用紫杉肽, 批号 20120301, 性状: 白色块状物或粉末, 规格 30 mg/支: 103.4% (以紫杉醇计), 保存条件 2~8 °C; 提供单位: 合肥安德生制药有限公司; 生产单位: 哈药集团生物工程有限公司。溶剂对照: 5% 葡萄糖注射液, 性状: 无色或几乎无色的澄明液体, 规格: 250 mL/瓶, 保存条件: 密闭。白细胞 (WBC)、淋巴细胞 (Lym)、红细胞 (RBC) 检测试剂, 购自德国西门子公司。

1.3 主要仪器

SIEMENS ADVIA2120 血液分析仪, SIEMENS 公司生产; PL203、ML203 天平, 梅特勒托利多仪器 (上海) 有限公司生产; OCS-W-100 kg 电子吊秤 (动物称质量), 昆山钰恒电子衡量器有限公司生产; LEICA DM LB2 显微镜, 德国 LEICA 公司生产; OLYMPUS BX51、BX53 显微镜、OLYMPUS DP71 显微摄影, 日本奥林巴斯光学株式会社生产; 樱花全封闭组织脱水机 VIP5J-F2、DRS-2000J-D2 染色机、Glas-J2 封片机, 日本樱花检验仪器株式会社生产; LeicaEG-1150H+C, 德国 LEICA 公司生产;

IVS-410 组织切片机, 日本大和光机工业株式会社生产。

2 方法

2.1 动物分组及给药

24 只动物随机分成 4 组, 雌雄各半, 每组 6 只, 分别为溶剂对照组、注射用紫杉肽 3、10、30 mg/kg 组, 为临床拟给药日剂量 300 mg/m² 的 0.20、0.68、2.04 倍 (以 m² 计, 低、中、高剂量分别为 61.3、204.4、613.2 mg/m²), 溶剂对照组给予 5% 葡萄糖注射液。注射用紫杉肽需用 5% 葡萄糖注射液溶解后按上述剂量稀释至 0.3、1.0、3.0 mg/mL, 缓慢静脉滴注给药 10 mL/kg, 滴注速度约为 1 mL/min。每 3 周 (21 d) 给药 1 次, 为 1 个给药周期, 给药 1、22、43、64、85、106、127、148、169 d 各给药 1 次, 试验共 9 个周期。各组动物于给药第 172 天进行剖杀, 取胸骨、胸骨骨髓备用。

2.2 RBC、WBC、Lym 检测

第 1、85、169 天给药后进行血液学检测, 在给药 2 h、1 d、3 d 后 (即第 1、5、9 次给药后约 2、24、72 h) 取前肢静脉外周血 1.0~1.5 mL 置于 EDTA.K2 采集管中混匀, 用 ADVIA2120 血液分析仪测定 RBC、WBC 和 Lym。

2.3 胸骨骨髓涂片分类计数

取第 4 或 5 胸骨, 暴露胸骨骨髓, 用止血钳挤压胸骨, 将挤压出的骨髓少许, 粘在玻璃片上, 加等量的狗血清, 混合均匀后制成标准骨髓涂片, 采用瑞士染色方法, 使用光学显微镜对涂片中骨髓细胞各系统进行大体观察其增生程度、细胞数量及质量变化, 计数 500 个骨髓细胞, 按照细胞的种类、发育阶段分别统计并计算各自的百分率。

2.4 胸骨组织病理学检查

取胸骨于 NBF 固定液中静置 72 h 以上, 按常规进行脱钙、取材、包埋、切片、HE 染色、封片等病理制片工作, 于光学显微镜下进行组织学病理检查。胸骨骨髓的病理变化程度及分级标准见表 1。

2.5 统计学分析

结果均以 $\bar{x} \pm s$ 或分级指数表示, 应用 SPSS 11.5

表1 胸骨骨髓病理改变 HE 染色分级标准

Table 1 Degree standard of pathological changes for sternum marrow by HE staining

病理改变标准	等级
骨髓腔中均匀分布粒系、红系、淋巴系及巨核系细胞	—
骨髓腔内各系细胞有轻微减少	±
骨髓腔内各系细胞轻度减少, 出现骨髓造血抑制趋势	+
骨髓腔内各系细胞出现中度减少, 出现骨髓造血抑制	++
骨髓腔内各系细胞重度减少, 骨髓造血抑制非常明显	+++

数据分析统计软件, 组间比较采用曼-惠特尼检验 (Mann-Whitney test) 及单因素方差分析 (one-way ANOVA)。

3 结果

3.1 对比格犬血液学指标的影响

如表2所示, 各组于给药前血液学指标无明显差异。如表3、4、5所示, 注射用紫杉肽在每次给药2h后, 3、10、30 mg/kg 组 WBC 均呈不同程度升高, 并出现明显的剂量相关性, 与溶剂对照组比较, 高、中剂量组均差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01); 24h 时逐渐降低, 72h 后高剂量组均显著低于溶剂对照组 ($P < 0.05$ 、 0.01)。RBC 在各时间段随着剂量的增加出现一定的降低趋势, 但各剂量组并未出

现明显差异, 波动范围较小。Lym 各剂量组在给药后2h 也出现升高趋势, 24、72h 后降低并出现统计学差异, 30 mg/kg 组于72h 均差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01)。血液学指标 WBC、RBC、Lym 的变化反映了药物的毒副作用, 但随着给药次数的增多, 血液学指标表现出了一定的稳定性, 表明机体对药物的适应性在增强。

3.2 对比格犬胸骨骨髓分类计数的影响

如表6及图1所示, 低倍镜下, 溶媒对照组及骨髓涂片染色良好, 涂片均匀; 骨髓涂片可见小粒和油滴, 有核细胞增生极度活跃, 巨核细胞数目 > 200 , 分类25个, 各阶段形态未见异常。注射用紫杉肽3、10、30 mg/kg 组骨髓细胞呈稀松散在, 出现不同程度

表2 给药前比格犬血液学指标 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Hematological indexes before administration of beagles ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	WBC/ (× 10 ⁹ ·L ⁻¹)	RBC/ (× 10 ¹² ·L ⁻¹)	Lym/ (× 10 ⁹ ·L ⁻¹)
溶剂对照	—	12.22±1.83	6.70±0.58	4.82±1.69
注射用紫 杉肽	3	12.58±4.61	7.08±0.44	4.70±2.60
	10	13.03±3.84	6.66±0.79	4.05±1.56
	30	13.13±2.86	6.78±0.94	5.90±1.52

表3 第1次给药周期比格犬血液学指标 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Hematological indexes of 1st dosing cycle on beagles ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	n/ 只	WBC/ (×10 ⁹ ·L ⁻¹)			RBC/ (×10 ¹² ·L ⁻¹)			Lym/ (×10 ⁹ ·L ⁻¹)		
			给药2h	给药24h	给药72h	给药2h	给药24h	给药72h	给药2h	给药24h	给药72h
溶剂对照	—	6	15.27±2.62	13.68±2.84	15.57±2.61	6.55±0.59	6.46±0.69	6.31±0.68	5.84±1.34	5.44±1.82	5.76±1.29
注射用紫 杉肽	3	6	20.70±4.01*	14.63±6.62	14.07±4.69	6.46±0.50	6.61±0.42	6.29±0.75	5.32±1.81	4.18±3.25	4.72±2.62
	10	6	22.84±4.02**	17.90±6.51	11.95±2.27*	7.05±0.67	6.49±0.61	6.26±0.57	8.03±1.70*	2.64±1.21*	2.99±1.00**
	30	4	26.18±7.60**	13.82±6.60	3.55±2.26**	6.68±0.54	5.98±0.64	5.93±0.73	11.32±3.61	1.88±1.12**	1.66±1.19**

与溶媒对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs solvent control group

表4 第5次给药周期比格犬血液指标 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Hematological indexes of fifth dosing cycle on beagles ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	n/ 只	WBC/ (×10 ⁹ ·L ⁻¹)			RBC/ (×10 ¹² ·L ⁻¹)			Lym/ (×10 ⁹ ·L ⁻¹)		
			给药2h	给药24h	给药72h	给药2h	给药24h	给药72h	给药2h	给药24h	给药72h
溶剂对照	—	6	14.26±3.81	13.96±2.84	13.98±5.01	6.63±0.42	7.21±0.57	6.86±0.67	4.76±0.93	4.86±1.10	4.99±1.11
注射用紫 杉肽	3	6	17.54±4.05	11.77±3.93	11.51±2.90	6.79±0.40	7.07±0.26	7.12±0.55	4.30±1.79	4.87±2.56	5.02±2.18
	10	6	20.35±4.71*	11.11±3.54	9.94±3.30	7.05±0.60	6.97±0.34	6.53±0.55	7.53±0.75**	3.15±0.99*	3.19±1.04*
	30	4	26.21±10.37*	11.04±4.66	6.44±2.34*	6.42±0.60	6.50±1.38	5.93±0.64	9.63±3.20**	3.98±1.17	2.73±1.19*

与溶媒对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs solvent control group

表5 第9次给药周期比格犬血液指标($\bar{x} \pm s$)Table 5 Hematological indexes of ninth dosing cycle on beagles ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	n/ 只	WBC/ ($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)			RBC/ ($\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$)			Lym/ ($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)		
			给药 2 h	给药 24 h	给药 72 h	给药 2 h	给药 24 h	给药 72 h	给药 2 h	给药 24 h	给药 72 h
溶剂对照	—	6	12.80 \pm 2.52	13.23 \pm 3.40	10.81 \pm 1.67	7.60 \pm 0.35	7.21 \pm 0.57	7.26 \pm 0.71	3.97 \pm 1.17	3.76 \pm 0.71	3.94 \pm 0.69
注射用紫 杉肽	3	6	16.12 \pm 4.03	12.93 \pm 2.89	10.34 \pm 2.66	7.52 \pm 0.52	7.07 \pm 0.26	7.26 \pm 0.42	5.47 \pm 1.95	4.13 \pm 1.95	3.77 \pm 1.57
	10	6	19.80 \pm 3.50**	13.14 \pm 5.35	9.15 \pm 5.30	7.34 \pm 0.32	6.97 \pm 0.34	7.06 \pm 0.23	8.96 \pm 3.62*	4.95 \pm 4.73	4.42 \pm 4.70
	30	4	20.77 \pm 5.46*	8.63 \pm 1.92*	5.07 \pm 1.47**	6.74 \pm 1.11	6.50 \pm 1.38	6.35 \pm 1.01	9.52 \pm 2.20**	3.93 \pm 1.32	1.84 \pm 0.71**

与溶剂对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs solvent control group

造血抑制, 30 mg/kg 组尤为明显。

高倍镜下, 注射用紫杉肽 3、10 mg/kg 组粒系、淋巴系及幼稚粒细胞比例呈降低趋势, 但与溶剂对照组比较差异不显著; 红系比例升高, 与溶剂对照组比较差异显著 ($P<0.05$)。30 mg/kg 组由于药物毒性作用导致 2 只动物死亡, 致使样本量减少, 出现部分数据波动, 但其中个体样本仍能显示出量效关系, 且标本个体均出现了幼稚粒细胞比例偏低, 且多见多分叶核粒细胞, 比例极高, 分叶数量均在 5 个以上, 体现了药物对骨髓细胞的抑制作用。

溶剂对照组血片染色良好, 涂片均匀, 血小板呈散在分布; 注射用紫杉肽各剂量组均出现不同程度的多分叶核粒细胞。

3.3 对比格犬胸骨毒性病理学变化的影响

如图 2 及表 7 所示, 溶剂对照组中比格犬胸骨骨髓腔内均匀分布红系、粒系、淋巴系以及巨核系等各级不同分化期细胞; 注射用紫杉肽 3、10 组造血抑制不明显, 而 30 mg/kg 组骨髓腔内出现明显造血抑制, 各系造血细胞均出现中度至重度减少, 与溶剂对照组比较, 差异显著 ($P<0.01$)。

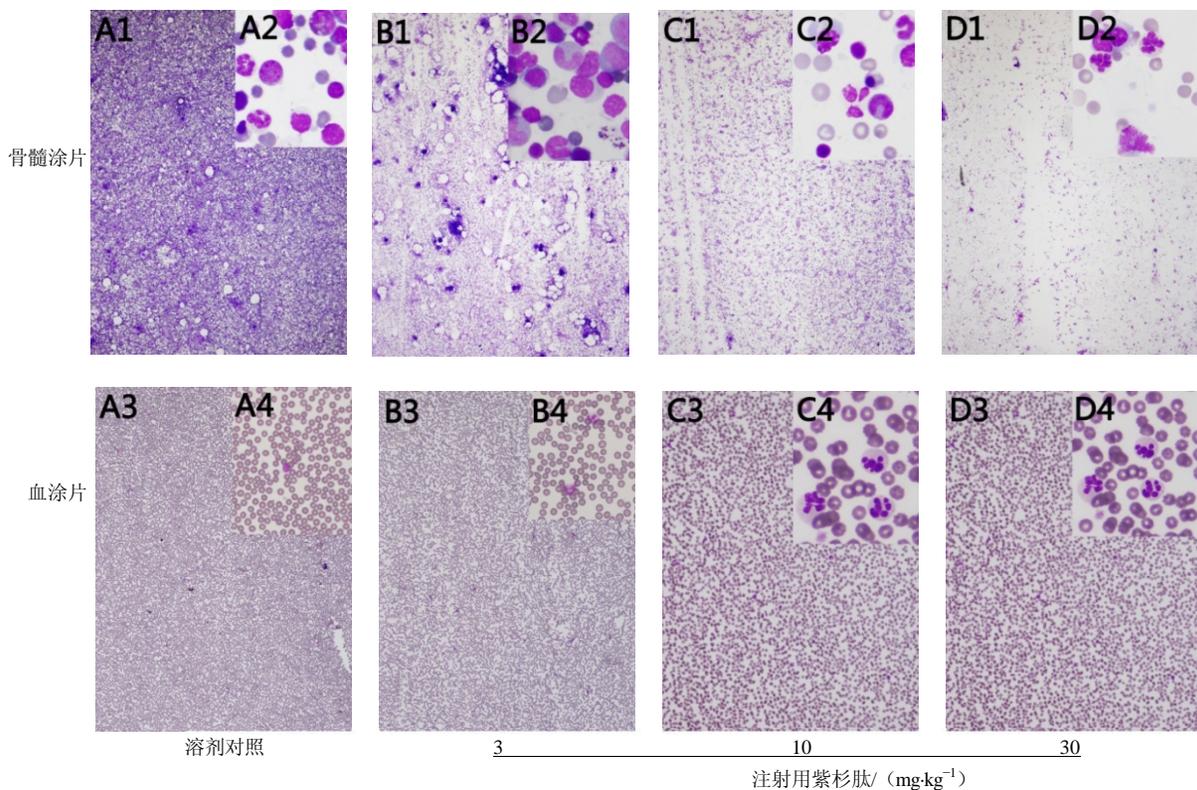
图1 注射用紫杉肽对比格犬骨髓及血涂片病理学改变的影响(瑞士染色, 1、3: $\times 10$; 2、4: $\times 100$)Fig. 1 Effect of paclitaxide injection on pathological changes in bone marrow and blood smears of beagles (Wrights staining, 1: $\times 10$; 2: $\times 100$)

表6 注射用紫杉肽对比格犬骨髓涂片计数及分类影响($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Effect of paclitaxide injection on beagles bone marrow smear counting and classification ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(mg·m ⁻²)	n/只	粒系/%	红系/%	淋巴系/%	幼稚粒细胞/%	粒系/红系
溶剂对照	—	6	48.67±4.42	32.40±3.18	18.40±4.17	17.40±3.85	1.52±0.24
注射用紫杉肽	3	6	44.13±5.39	39.33±5.64*	16.20±2.75	14.40±4.02	1.16±0.30*
	10	6	46.27±6.74	37.87±4.20*	15.47±4.66	14.13±4.01	1.25±0.29
	30	4	45.30±10.22	23.90±4.23**	30.00±6.39**	4.80±4.22**	1.98±0.68

与溶剂对照组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs solvent control group

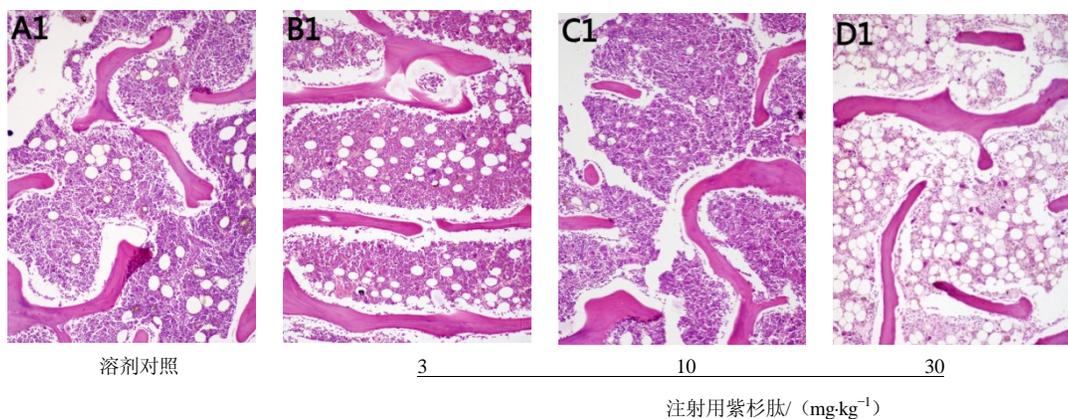


图2 注射用紫杉肽对比格犬胸骨组织病理学改变的影响

Fig. 2 Effect of paclitaxide injection on beagles histopathological changes of sternum marrow

表7 注射用紫杉肽对比格犬胸骨组织病理学改变的影响

Table 7 Effect of paclitaxide injection on histopathological changes of sternum marrow in beagles

组别	剂量/(mg·m ⁻²)	n/只	骨髓造血抑制					P 值
			—	±	+	++	+++	
溶剂对照	—	6	6	0	0	0	0	
注射用紫杉肽	3	6	6	0	0	0	0	1.000
	10	6	6	0	0	0	0	1.000
	30	4	0	0	0	1	3	0.003

4 讨论

紫杉肽属于细胞毒类抗癌药,紫杉肽的作用机理与紫杉醇基本一致,主要是使微管和微管蛋白二聚体之间失去动态平衡,使细胞在进行有丝分裂的时候不能够形成纺锤丝和纺锤体,从而抑制了细胞分裂和增殖,起到了抗肿瘤的作用^[5-8]。紫杉肽具有良好水溶性的特点,使其避免了由于油针制剂所产生的毒副、过敏反应而导致的患者不良反应增多、用药剂量限制^[2]。由于毒性的相对降低,提高了紫杉肽的药效学指标,剂量的增加使抗肿瘤效应增强,研究表明,紫杉肽相对于紫杉醇,毒性明显降低,在相同的剂量下,无论是药效学指标,还是同位素标记,紫杉肽明显优于紫杉醇,最大耐受剂量(MTD)较高,在应用时可以增加使用剂量^[9]。

本研究结果表明,在给药期间,注射用紫杉肽 30 mg/kg 组有两只动物死亡,说明在此剂量下动物有相当的毒副反应。外周血中注射用紫杉肽 3、10、30 mg/kg 组可致 WBC、RBC、Lym 受到不同程度影响并出现一定剂量相关性,但 2 h 的 WBC 都明显出现升高趋势并与剂量相关,说明注射用紫杉肽给药后短时间可刺激动物 WBC 升高,其机制尚不明确,需待进一步研究。骨髓涂片检查结果显示,注射用紫杉肽各剂量组低倍镜下骨髓细胞呈疏松散在,各系出现不同程度造血抑制;高倍镜下,粒系比例降低,红系与淋巴系都受到药物影响而出现不同程度抑制。胸骨骨髓组织病理学检查结果显示,注射用紫杉肽 30 mg/kg 组骨髓腔内出现明显造血抑制。

注射用紫杉肽影响动物骨髓造血系统及外周血,骨髓涂片检查及骨髓组织病理学检查中出现不同程度造血抑制,尤其是30 mg/kg组尤为明显,除了剂量相关性外,还与其通过与微管蛋白进行结合,抑制细胞无法形成纺锤丝而使有丝分裂停止有关。

综上所述,注射用紫杉肽对比格犬具有骨髓造血系统毒性,不同剂量下表现出不同的骨髓造血抑制,本研究结果为临床试验的剂量设置及方案制定提供实验依据。

参考文献

- [1] 李京峰, 孟志云, 朱晓霞, 等. 超高效液相色谱法测定紫杉肽中紫杉醇含量 [J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(6): 703-706.
- [2] Raymond C, Paul J, Sian C. Handbook of Pharmaceutical Excipients [M]. Fifth Edition. London and Chicago: Pharmaceutical Press, 2006: 572-573.
- [3] 高 鹏, 涂家生. 聚氧乙烯蓖麻油及其安全性研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2010, 18(1): 59-63.
- [4] Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, et al. Cemophor E L: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation [J]. Eur J Cancer, 2001, 37(13): 1590-1598.
- [5] Kim Y M, Paik S G. Induction of expression of inducible nitric oxide synthase by Taxol in murine macrophage cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 326(2): 410-416.
- [6] Zhao J, Kim J E, Reed E, et al. Molecular mechanism of antitumor activity of taxanes in lung cancer (Review) [J]. Int J Oncol, 2005, 27(1): 247-256.
- [7] Wang Y F, Chen C Y, Chung S F, et al. Involvement of oxidative stress and caspase activation in paclitaxel-induced apoptosis of primary effusion lymphoma cells [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2004, 54(4): 322-330.
- [8] Schiff P B, Fant J, Horwitz S B. Promotion of microtubule assembly in vitro by Taxol [J]. Nature, 1979, 277(5968): 665-667.
- [9] 宣坚钢. 紫杉醇前体药物及其研究进展 [J]. 世界临床药物, 2009, 30(10): 620-624.