

血清白蛋白水平可预测 UGT1A1 基因分型伊立替康化疗的不良反

徐 静^{1,2}, 周 鑫², 张 慧³, 周建伟^{1*}

(¹南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学第一附属医院肿瘤科, ³肝脏外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 探讨按 UGT1A1 基因多态性分型指导伊立替康治疗肿瘤用药后部分患者的不良反应原因, 寻找新的辅助性分子分型标志物。方法: 收集本院收治的 269 例含伊立替康化疗方案治疗的恶性肿瘤患者。在治疗前采用 PCR 毛细管电泳法分析每例患者 UGT1A1 的基因多态性, 用常规试剂盒检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清肌酐及血清白蛋白等肝肾功能水平, 按现有 NCCN 指南建议的基因分型标准确定伊立替康化疗方案, 观察患者接受分型治疗后不良反应减轻程度, 采用 Wilcoxon 秩和检验比较患者的不良反应与多个肝肾功能指标之间的可能关系。结果: 根据 UGT1A1*28 基因型实施剂量差异化治疗后的 269 例中均获得预期效果, 其中 238 例未观察到明显不良反应, 但 31 例(11.5%) 出现白细胞计数减少和腹泻等为特征的较严重的不良反应。发生严重的不良反应组治疗前血清白蛋白水平(34.9±3.0 g/L) 显著低于无不良反应组(41.4±3.5) g/L ($P < 0.05$)。ROC 分析提示白蛋白水平具有良好的可预测伊立替康不良反应的能力(曲线下面积达到 0.926 6)。两组之间 AST 水平差异虽具有统计学意义(OR=0.98, 95%CI: 0.97~1.00, $P < 0.05$), 但其 ROC 曲线下面积仅为 0.679 7, 预测价值一般。肿瘤的病理类型、性别、年龄、UGT1A1*28、UGT1A1*6 基因型以及其他肝肾功能指标与不良反应的发生无明显统计学相关性($P > 0.05$)。结论: 肿瘤患者治疗前的血清白蛋白水平较低与伊立替康导致的不良反应有密切关系, 血清白蛋白水平可作为预测伊立替康产生不良反应的生物标志物。

[关键词] UGT1A1; 基因型; 白蛋白; 伊立替康; 不良反应

[中图分类号] R730.53

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)12-1567-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20171206

The serum albumin as a biomarker to predict toxic effects of UGT1A1 genotyping directed irinotecan chemotherapy

Xu Jin^{1,2}, Zhou Xin², Zhang Hui³, Zhou Jianwei^{1*}

(¹School of Public Health, NJMU, Nanjing 211166; ²Department of Oncology, ³Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the new biomarkers for predicting the side effects of UGT1A1 genotyping directed chemotherapy. **Methods:** A total of 269 patients were enrolled in the present study. Each patient was determined polymorphism of UGT1A1 gene for genotyping. Serum biochemical markers including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (Scr) and plasma albumin (ALB) were also analyzed routinely prior to treatment. According to the NCCN(2017V1) guidelines, the differential doses of irinotecan were set according to the genotyping of the patients. The relationships between the side effects and blood biochemical markers were analyzed by Wilcoxon's rank-sum test. **Results:** The overall toxic effects in patients was significantly reduced under the genotyping directed irinotecan treatment in patients. However, 31 cases (11.5%) were found with severe irinotecan specific toxic effects. Further analysis indicated that serum AST was associated with toxic effects of irinotecan but with lower predicted value (OR=0.98, 95% confidence interval: 0.97 ~ 1.00, $P < 0.05$; Area under the ROC curve, AUC was 0.6797). Interestingly, low ALB level before treatment was indicated significant correlation with irinotecan induced toxic effects (OR=1.51, 95% confidence interval: 1.34 ~ 1.71, $P < 0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve of albumin was reached up to 0.9266. However, pathological type of tumor, gender, age, and other serum biomarker were without obvious correlations with irinotecan induced toxic effects. **Conclusion:** Low ALB before treatment was significantly associated with irinotecan induced toxic effects in patients and it might be a potential predicting biomarker for UGT1A1 genotyping directed chemotherapy in clinic.

[Key words] UGT1A1; genotype; albumin; irinotecan; toxic effects

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(12):1567-1571]

[基金项目] 江苏省六大人才高峰(2015-WSW-022)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jwzhou@njmu.edu.cn

伊立替康(CPT-11)是一种强效 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂,通过与拓扑异构酶 I 和 DNA 结合,形成稳定复合物,从而引起 DNA 链断裂、抑制 DNA 复制,抑制细胞增殖。目前临床上广泛用于结直肠癌、食管癌、胃癌、肺癌、宫颈癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤的治疗。作为一种无活性的前体药物,伊立替康需在体内经羧酸酯酶(CES)激活成活性代谢物 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)而发挥抗肿瘤的作用。然而,SN-38 也是伊立替康产生不良反应的主要原因。位于肝脏中的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT1A1)可催化 SN-38 为无活性的 SN-38G,进而通过胆汁、尿液排出体外,从而减轻不良反应^[1]。而较低的 UGT1A1 酶活性,可导致 SN-38 在体内不同程度蓄积,进而引起不同程度的不良反应。

UGT1A1 基因多态性可显著影响 UGT1A1 酶的活性,参与 SN-38 在体内的代谢过程,从而影响患者出现不良反应的严重程度^[2]。其中,UGT1A1*28 的杂合子(TA6/7)及纯合子(TA7/7)突变型增加了其基因启动子区的 TA 重复序列,进而引起 UGT1A1 酶表达下降,导致伊立替康活性成分 SN-38 在体内蓄积,最终使得迟发性腹泻、中性粒细胞减少等不良反应几率显著增加^[3]。鉴于此,美国 NCCN 指南(2015 年最新版),修订了伊立替康使用方法,要求临床依据患者 UGT1A1*28 基因型确定使用推荐的伊立替康剂量。然而,在临床实践中却发现,即便按照 NCCN 指南用药,部分患者仍然出现严重不良反应,原因尚不清楚。本研究拟探讨临床常规检查的肝肾功能指标等参数与患者不良反应之间是否存在相互关系,探讨根据 NCCN 指南下伊立替康导致部分患者严重不良反应的可能原因,为进一步完善适合中国患者的治疗方案提供学术依据。

1 对象和方法

1.1 对象

参照 NCCN 指南,伊立替康用于晚期结直肠癌、晚期胃癌、肺癌的术后或晚期姑息治疗。本研究纳入的研究对象为 2015 年 1 月—2016 年 12 月期间在南京医科大学第一医院肿瘤科接受含伊立替康化疗方案治疗的 269 例恶性肿瘤患者。治疗前均有明确的组织病理学诊断,并签署化疗知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案和不良反应观察

根据 NCCN 指南,伊立替康的治疗剂量分为:3 周方案 300 mg/m²,双周方案 180 mg/m²,每周方案

60 mg/m²,结合基因型,野生型、杂合子突变、纯合子突变型患者可给予伊立替康每个疗程的最大耐受剂量分别为 850、700、400 mg。研究中,对患者化疗后出现的不良反应根据美国国立癌症研究所药物毒性评价(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria,NCI-CTC4.0)标准进行评价。在治疗过程中腹泻 Grad3-Grad4 和白细胞 Grad3-Grad4 均评判为严重不良反应。

1.2.2 患者 UGT1A1 基因型分析及肝肾功能、白蛋白测定

初次化疗前收集 2 mL 患者 EDTA-K2 抗凝血,利用 PROMEGA 外周血 DNA 提取试剂盒抽提基因组 DNA,测定核酸纯度(≥ 1.8)及浓度(≥ 150 ng/ μ L)。采用上海源奇基因检测技术有限公司 UGT1A1 基因检测试剂盒,按照说明书进行 PCR 扩增。UGT1A1*28 扩增:42 °C 5 min,94 °C 5 min;94 °C 15 s,55 °C 25 s,72 °C 50 s,40 循环;72 °C 10 min,4 °C 保存;测序:稀释后产物加入 HIDI 混合物变性,上测序仪进行毛细管电泳,结束后人工校读分析。UGT1A1*6 扩增:42 °C 5 min,94 °C 5 min;94 °C 15 s,60 °C 25 s,72 °C 1 min,40 循环;72 °C 5 min;酶解:37 °C 60 min,80 °C 15 min;测序:96 °C 1 min;96 °C 10 s,50 °C 5 s,60 °C 4 min,25 循环;4 °C 保存;纯化:依次加醋酸钠乙醇混合物和预冷乙醇离心;测序:加入 HIDI 溶解 DNA 上测序仪,测序结束后人工校读分析。根据 UGT1A1*28 基因型结果确定伊立替康化疗剂量,即野生型、杂合子突变、纯合子突变型患者分别给予 850、700、400 mg 化疗剂量。化疗前常规用 IFCC 速率法检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST),肌氨酸氧化酶法检测血清肌酐,溴甲酚绿法检测血清白蛋白浓度。

1.3 统计学方法

根据 RECIST 指南修订版(版本 1.1)对患者疗效进行评价;记录患者在化疗中是否存在白细胞、粒细胞、腹泻等不良反应。数据经逻辑检错、清理后,应用 Excel 进行数据收集与管理。采用 Stata13.0 软件进行统计分析,定量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,由于肿瘤患者的肝肾功能指标多呈现偏态分布,故组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 Logistic 回归分析计算 OR 值及 95%可信区间,利用 ROC 曲线评估血清 AST 及白蛋白对用药后不良反应发生的预测价值。双侧检验 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者情况

本研究共纳入 269 例接受含伊立替康方案化疗的患者,其中男 200 例,女 69 例,年龄 24~83 岁,中位年龄 60 岁;入组的病例中Ⅳ期肠癌 129 例,Ⅳ期胃癌 58 例,肺癌 82 例(Ⅰ期 3 例,Ⅱ期 2 例,Ⅲ期 2 例,Ⅳ期 75 例)。

2.2 UGT1A1 检测结果分析

入组的 269 位患者中 UGT1A1*28 基因启动子区 TA 序列呈 6 次重复的野生型(TA6/6)有 128 例(47.6%),UGT1A1*28 突变型(含 TA6/7、TA7/7)有 141 例(52.4%)。与此同时,本课题组在 UGT1A1*28 检测的基础上增加了 UGT1A1*6 位点联合检测。纳入研究的 269 例患者中 UGT1A1*6 基因型为野生型(G/G)有 178 例(66.2%),UGT1A1*6 突变(含 G/A、A/A)型有 91 例(33.8%)。

2.3 不良反应及相关性分析

与不按基因型进行差异化治疗相比,各基因型实施剂量差异化治疗后患者总体不良反应明显减少,但仍然有 31 例(11.5%)患者不良反应较严重(Grad3-Grad4),其他患者无或不良反应不明显(Grad0-Grad2)。31 例不良反应严重的患者中男 26 例,女 5 例,年龄 52~82 岁,中位年龄 65.5 岁,Ⅳ期肠癌 4 例,Ⅳ期胃癌 13 例,Ⅳ期肺癌 14 例,UGT1A1*28 突变型(含 TA6/7、TA7/7)有 16 例(51.6%),UGT1A1*6 突变型(含 G/A、A/A)有 8 例(25.8%)。肿瘤的病理类型、患者的性别、年龄、UGT1A1*28 以及 UGT1A1*6 基因型与剂量差异化治疗后发生的不良反应无明显统计学相关性($P>0.05$)。

以用药后患者是否出现严重不良反应分组,两组患者入院检查时的肝肾功能指标(白蛋白、ALT、AST、肌酐等)结果见表 1。由于肿瘤患者的肝肾功能指标呈现偏态分布,故采用 Wilcoxon 秩和检验进行组间比较分析。结果显示,用药后出现严重不良反应组血清白蛋白水平(34.9 ± 3.0 g/L)显著低于无不良反应组(41.4 ± 3.5 g/L)($P<0.05$)。Logistic 回归分析发现,用药前血清白蛋白水平与用药后不良反应的发生存在相关性,即白蛋白每下降 1 个单位(1.0 g/L),患者出现不良反应的可能性增加 0.51 倍;采用性别、年龄调整后结果也相似(OR=1.55, $P<0.05$)。两组 AST 水平在用药前存在统计学差异,但因组内个体间差异较大,其实际效应并不大(OR=0.98, 95% CI:0.97~1.00, $P<0.05$)。两组患者用药前 ALT、肌酐

等其他肝肾功能指标未见显著差异($P>0.05$)。

2.4 AST 与伊立替康不良反应相关性

虽然用药前 AST 水平与不良反应存在关联($P<0.05$),但其实际效应不大,ROC 曲线下面积仅有 0.679 7(图 1)。以 AST 的不同取值为截断点,预测用药后不良反应是否发生的灵敏度、特异度、分类准确率结果见表 2。

2.5 白蛋白浓度与伊立替康不良反应相关性

为了进一步评估血清白蛋白对用药后不良反应发生的预测价值,采用不同的分界值对患者分组,以真阳性率(灵敏度)为纵坐标、假阳性率(特异度)为横坐标绘制 ROC 曲线,得到的曲线下面积为 0.926 6,提示具有较好预测价值(图 2)。

用血清白蛋白的不同取值(以 2.5 为间隔)计算灵敏度、特异度以及分类准确率(表 3);结果发现以血清白蛋白=32.5 g/L 这个浓度作为截断点,其与伊立替康不良反应发生之间的灵敏度为 97.9%、特异度为 29.0%,分类准确率最高,达到 90.0%。提示当患者血清白蛋白<32.5 g/L 时如接受依立替康治疗则易发生不良反应。

3 讨 论

伊立替康所引起的不良反应如骨髓抑制、消化道反应等限制了其在临床上的更好应用。因此,寻找能够预测伊立替康不良反应的指标,以进一步提高其安全性和临床疗效,对于肿瘤患者的个体化治疗具有重要意义。

UGT1A1 基因多态性可影响 UGT1A1 酶的活性,进而影响伊立替康代谢过程,介导其不良反应的发生。其中,UGT1A1*28 基因型与伊立替康不良反应之间的研究报道最多。最早于 2000 年就有研究发现 UGT1A1 基因多态性与伊立替康毒性相关^[4]。该研究显示 UGT1A1*28 的杂合子(TA6/7)及纯合子(TA7/7)突变型增加了其基因启动子区的 TA 重复序列,进而引起 UGT1A1 酶表达下降,导致伊立替康活性成分 SN-38 在体内的蓄积,最终使得迟发性腹泻、中性粒细胞减少等不良反应的几率显著增加。随后,包括本课题组前期研究^[5]在内的越来越多的报道,证实了 UGT1A1*28 突变型与伊立替康腹泻、粒细胞减少等不良反应之间的关系^[6]。对于 UGT1A1 另一位点,UGT1A1*6 位点在功能上与 UGT1A1*28 位点极其相似,两者均可导致伊立替康在体内失活代谢的减少,减少 SN-38 向 SN-38G 的转化,从而增加不良反应发生的风险^[4,7]。且由于在亚洲人群中相对

表 1 用药前肝肾功能指标与用药后不良反应发生的关系

Table 1 The relationship between liver and kidney function before the use of drugs and the toxic side effect after treatment

指标	正常值	无不良反应(n=238)	有不良反应(n=31)	z 值	P 值	OR 值(95% CI)	调整 OR 值(95% CI)
ALT(U/L)	9~50	30.9±19.7	37.1±25.0	1.18	0.238	0.99(0.97~1.01)	0.99(0.97~1.00)
AST(U/L)	15~40	33.5±19.5	44.5±27.4	2.90	0.004	0.98(0.97~1.00)	0.98(0.97~1.00)
谷氨酰转肽酶(U/L)	10~60	74.1±121.7	49.4±47.9	0.82	0.411	1.01(1.00~1.01)	1.00(1.00~1.01)
碱性磷酸酶(U/L)	30~120	120.5±92.1	134.6±149.7	0.94	0.350	1.00(1.00~1.00)	1.00(1.00~1.00)
乳酸脱氢酶(U/L)	140~271	264.6±155.6	235.2±109.8	1.13	0.259	1.00(1.00~1.00)	1.00(1.00~1.01)
总胆红素(μmol/L)	5.1~19.0	12.1±9.2	10.8±5.0	1.08	0.278	1.04(0.94~1.14)	1.04(0.94~1.14)
总蛋白(g/L)	65~85	67.2±5.4	65.5±6.0	1.34	0.168	1.05(0.98~1.14)	1.05(0.97~1.13)
白蛋白(g/L)	40~55	41.4±3.5	34.9±3.0	7.59	<0.001	1.51(1.34~1.71)	1.55(1.36~1.78)
肌酐(μmol/L)	44~133	67.1±16.5	73.4±21.5	1.82	0.068	0.98(0.96~1.00)	0.98(0.96~1.00)
尿素(mmol/L)	2.9~8.2	5.1±1.4	5.2±1.0	0.74	0.460	0.96(0.70~1.32)	0.99(0.70~1.38)
血糖(mmol/L)	3.9~6.1	5.5±1.2	5.3±0.8	0.57	0.566	1.22(0.75~1.97)	1.24(0.76~2.01)

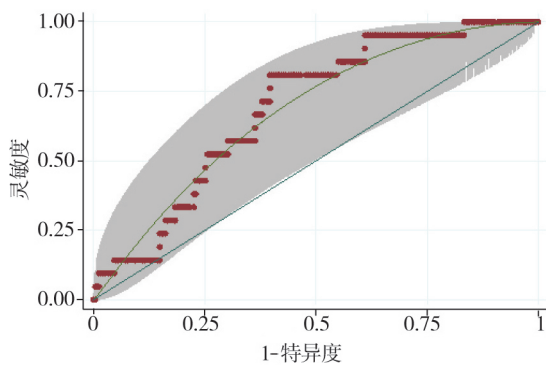


图 1 用药前 AST 水平预测用药后有无不良反应发生的 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of non-toxic side effects occurred after the use of the pre-medication glutamate transaminase

表 2 AST 不同截断点时的灵敏度、特异度、分类准确率

Table 2 The sensitivity, specificity and correctly classified of different cut-off points of AST

截断点(U/L)	灵敏度(%)	特异度(%)	分类准确率(%)
20.0	100.0	16.2	23.1
30.0	80.9	58.1	60.0
40.0	33.3	78.6	74.9
50.0	14.3	87.2	81.2
60.0	14.3	90.6	84.3
70.0	14.3	94.4	87.8
80.0	9.5	96.2	89.0
20.0	100.0	16.2	23.1

较高的突变率,UGT1A1*6 基因型的检测可作为 UGT1A1*28 预测伊立替康化疗不良反应的良好补充^[8]。本研究在进行伊立替康剂量调整后的 269 例患者中,仍有 31 例(11.5%)患者出现了较严重的不良

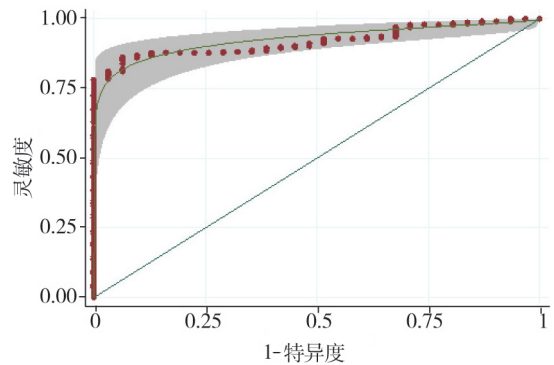


图 2 用药前白蛋白水平预测用药后有无不良反应发生的 ROC 曲线

Figure 2 The ROC curve of non-toxic side effects after the use of pre-drug albumin

表 3 不同截断点时的灵敏度、特异度、分类准确率

Table 3 sensitivity, specificity and correctly classified of the different truncation points of ALB

截断点(g/L)	灵敏度(%)	特异度(%)	分类准确率(%)
30.0	99.6	6.5	88.9
32.5	97.9	29.0	90.0
35.0	92.9	42.0	87.0
37.5	87.8	80.7	87.0
40.0	74.4	100.0	77.3
42.5	42.9	100.0	49.4
45.0	10.9	100.0	21.2

良反应。这一现象与 UGT1A1*28 及 UGT1A1*6 基因型无明显相关性。日本结直肠癌协会指南(JSC-CR)指出,单独的 UGT1A1 基因型检测无法对伊立替康产生的不良反应做出准确预测,对于不管有没有进行 UGT1A1 基因检测的患者都要检测患者的一般情况并作出对症处理^[9]。因此,寻找 UGT1A1 基

因型以外的能够预测伊立替康不良反应的指标对于临床使用伊立替康具有重要指导意义和价值。

本研究分析临床患者常规检查的肝肾功能及白蛋白水平与伊立替康产生的不良反应是否存在相关性。结果显示,治疗前患者的肌酐和 ALT 水平与不良反应并无明显相关性。而 AST 水平较高的患者相较于低水平的患者虽可能更易产生较严重的不良反应,但其实际效应并不大。这一结果说明,治疗前患者的肝肾功能状态可能与伊立替康的不良反应没有明显关联性。令人惊喜的是,本研究发现治疗前血清白蛋白水平低的患者相较于高水平的患者更易发生严重不良反应,且白蛋白每下降 1 g/L,患者出现不良反应的可能性增加了 0.51 倍。通过 ROC 曲线分析可发现,白蛋白预测不良反应发生的曲线下面积高达 0.926 6,具有较高的预测价值。同时,还具有较高的敏感性及特异性。这一结果提示,肿瘤患者治疗前的白蛋白水平可作为预测伊立替康不良反应的标志物。Combes 的研究显示,白蛋白是伊立替康及 SN-38 在血清中的主要载体,且血清中白蛋白结合型 SN-38 的相对减少更易导致 3 级血液不良反应的发生^[10]。Yao 等^[11]通过利用小鼠成瘤体内研究显示,相对于 SN-38,与白蛋白结合的 SN-38 对结肠直肠癌具有更显著的抗肿瘤作用。这些研究显示血清中的白蛋白可与 SN-38 结合,促进 SN-38 的抗肿瘤活性,且与白蛋白结合的伊立替康及 SN-38 可及时被转运到肝脏中去,促进其体内代谢过程,减少体内药物过多的蓄积,从而减少了不良反应的发生。本研究发现对临床依列替康用药的指导意义在于,治疗前白蛋白水平较低的患者,可先补充白蛋白,将患者的白蛋白水平提升到 32.5 g/L 以上,再进行伊立替康化疗,可能会减少不良反应的发生。

本研究认为,血清白蛋白水平可能是预测伊立替康不良反应有用的生物标志物。针对治疗前血清白蛋白水平检测结果,对低白蛋白患者先补充白蛋白,提升白蛋白水平后再实施伊立替康化疗,可能进一步减少药物不良反应。本研究结论需在大样本多中心临床研究及前瞻性干预研究中进一步检验,为指导中国人群肿瘤患者的临床精准治疗提供有价值的学术依据。

[参考文献]

- [1] Schulz C, Boeck S, Heinemann V, et al. UGT1A1 genotyping: a predictor of irinotecan-associated side effects and drug efficacy[J]. *Anticancer Drugs*,2009,20(10):867-879
- [2] Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan[J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(8):1382-1388
- [3] Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11) [J]. *Clin Cancer Res*,2001,7(8):2182-2194
- [4] Minami H, Sai K, Saeki M, et al. Irinotecan pharmacogenetics in Japanese cancer patients: roles of UGT1A1*6 and*28 [J]. *Pharmacogenet Genomics*,2007,17(7):497-504
- [5] 徐 静,朱海涛,邵茜雯,等尿苷磷酸葡萄糖醛酸转移酶 A1 基因多态性与伊立替康为主化疗方案不良反应的关系. *中华实验外科杂志*,2014,2:31(2):431-434
- [6] Innocenti F, Ratain MJ. "Irinogenetics" and UGT1A: from genotypes to haplotypes[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004,75:495-500
- [7] Jada SR, Lim R, Wong CI, Shu X, et al. Role of UGT1A1*6, UGT1A1*28 and ABCG2 c.421C>A polymorphisms in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients[J]. *Cancer Sci*,2007,98(9):1461-147
- [8] 殷 红,高 远. 中国人 UGT1A1 *28 和 UGT1A1*6 基因多态性与伊立替康不良反应的相关性[J]. *江苏医药*, 2014,40(19):2307-2309
- [9] Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*,2015,20(2):207 - 239
- [10] Combes O, Barré J, Duché JC, et al. In vitro binding and partitioning of irinotecan(CPT-11) and its metabolite, SN-38, in human blood [J]. *Invest New Drugs*,2000,18(1):1-5
- [11] Yao Y, Su X, Xie Y, et al. Synthesis, characterization, and antitumor evaluation of the albumin-SN38 conjugate [J]. *Anticancer Drugs*,2013,24(3):270-277

[收稿日期] 2017-06-17