

蛋白降解靶向嵌合体技术在实体肿瘤外科治疗中的研究进展与应用前景^Δ

孙悦^{1*}, 郭彦廷², 郑瑞洁¹, 武静², 王洪波^{1#} (1. 烟台大学药学院, 山东烟台 264005; 2. 山东第一医科大学第一附属医院药学部, 济南 250014)



中图分类号 R979.1+9; R730.56 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)09-1141-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.09.025

摘要 外科手术是治愈实体瘤的基础,但术后微小残留病灶(MRD)常致复发与转移。蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)技术凭借“事件驱动”的催化式降解机制,有效突破了传统抑制剂在“不可成药”靶点与获得性耐药上的局限。文章系统梳理了PROTAC的作用机制及实体瘤关键靶标的研究进展,同时聚焦外科围手术期窗口,探讨了PROTAC技术在术前新辅助缩瘤、术后精准清除MRD的临床前潜力,以及结合水凝胶等局部递送策略重塑切除腔微环境的优势。此外,文章展望了PROTAC技术与嵌合抗原受体巨噬细胞(CAR-M)等前沿疗法的协同机制,以期为实体瘤围手术期精准干预提供理论依据。

关键词 靶向蛋白降解; 实体瘤; 外科治疗

Advances and Future Perspectives of Proteolysis-Targeting Chimera in Surgical Treatment for Solid Tumors^Δ

SUN Yue¹, GUO Yanting², ZHENG Ruijie¹, WU Jing², WANG Hongbo¹ (1. School of Pharmacy, Yantai University, Shandong Yantai 264005, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250014, China)

ABSTRACT Surgical resection remains the foundational therapeutic strategy for curative intent in solid tumors; however, postoperative minimal residual disease (MRD) frequently drives recurrence and metastasis. Leveraging an "event-driven" catalytic degradation mechanism, proteolysis-targeting chimera (PROTAC) technology effectively overcomes the pharmacological limitations of traditional inhibitors, particularly concerning "undruggable" targets and acquired resistance. This review systematically delineates the mechanisms of action of PROTAC and recent advancements in targeting critical oncogenic proteins in solid tumors. Focusing specifically on the perioperative clinical window, it also explores the preclinical potential of PROTAC technology in preoperative neoadjuvant tumor downstaging and postoperative precise eradication of MRD. Furthermore, the advantages of utilizing localized delivery strategies such as hydrogels to remodel the microenvironment of the surgical resection cavity are highlighted. Additionally, the prospective synergistic mechanisms between PROTAC technology and cutting-edge immunotherapies, notably chimeric antigen receptor macrophages (CAR-M), are discussed. Ultimately, this review aims to provide a theoretical foundation for precision interventions in the perioperative management of solid tumors.

KEYWORDS Proteolysis-targeting; Solid tumors; Surgical treatment

手术切除在实体瘤治疗中具有不可替代的治疗价值。但即便完成肿瘤宏观完整切除,患者依旧面临较高的术后局部复发与远处转移风险,该现象的生物学根源与微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)存活、循环肿瘤细胞介导的肿瘤播散密切相关^[1]。目前临床多采用放化疗、靶向药物等围

手术期辅助方案降低复发风险,但上述传统治疗手段仍存在获得性耐药、机体器官毒性,且难以作用于大量“不可成药”靶点等短板^[2],亟需突破传统药理模式的新策略。

靶向蛋白降解技术是近年飞速发展的新兴药物研发方向,其中蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimera, PROTAC)技术实现了从传统“占据驱动”向“事件驱动”药理模式的关键转变^[3]。雌激素受体降解剂维普德司特兰(vepedegestrant, ARV-471)推进至Ⅲ期临床试验,标志着PROTAC技术已从基础研究迈入肿瘤临床转化阶段。将PROTAC技术和实体瘤外科治疗相结合,有望为抑制术后肿

Δ 基金项目: 创新药物研发国家科技重大专项项目 (No. 2025ZD1800504)

* 硕士研究生。研究方向: 药学。E-mail: s4119140066@163.com

通信作者: 教授, 博士生导师。E-mail: honghowangyt@163.com

瘤复发及克服部分耐药机制提供新的干预策略^[4-6]。

现有 PROTAC 相关综述多聚焦药物分子设计、全身抗肿瘤药效评价,较少立足于外科围手术期临床视角梳理该技术应用潜力。鉴于实体瘤术后 MRD 复发的临床痛点,本文围绕 PROTAC 的作用机制、实体瘤相关靶点、临床管线、局部递送及联合免疫治疗策略展开综述,旨在为实体瘤围手术期精准靶向干预提供理论参考,为后续相关基础研究与临床转化提供新思路。

1 PROTAC 的作用机制及优势

PROTAC 是一类由靶蛋白配体、E3 泛素连接酶配体以及连接子(linker)组成的异双价小分子^[3]。靶蛋白配体特异性识别目标蛋白,其结合特性影响三元复合物的稳定性及降解效率,并需在保留高亲和力的同时引入可修饰位点以连接 linker^[7]。E3 连接酶配体则用于招募特定 E3 泛素连接酶[如冯·希佩尔-林道蛋白(von Hippel-Lindau, VHL); Cereblon(CRBN)蛋白;凋亡抑制蛋白(IAP);鼠双微体 2(murine double minute 2,MDM2)]。linker 可优化三元复合物空间接触界面,提高降解效率与靶点选择性。PROTAC 的独特机制赋予了其在实体瘤治疗尤其是围手术期中难以替代的三大药理优势。

1.1 催化式降解契合围手术期短期干预

PROTAC 的核心优势在于事件驱动与催化式降解^[8],其在促使靶标泛素化后即可脱落并循环利用(见图 1),实现低剂量下的高效清除^[3],如 ARV-471 在雌激素受体(estrogen receptor,ER)乳腺癌模型中 4 h 内即可降解超过 80% 的蛋白^[6]。PROTAC 起效迅速、作用持久,契合围手术期短暂干预窗口,可于术前有限时间内快速缩瘤,并在术后高效清除富含耐药克隆的 MRD。

1.2 突破“不可成药”与耐药瓶颈

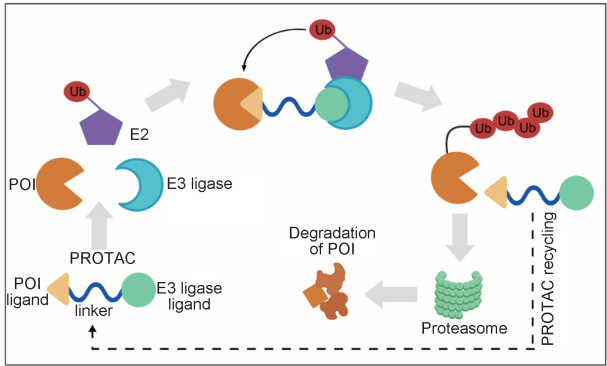
通过全蛋白降解机制,PROTAC 不仅消除靶标的酶催化活性,更彻底破坏了其支架等非酶功能^[8]。该机制不仅成功攻克了缺乏经典活性位点或构象复杂的“不可成药”靶点^[9],如靶向 KRAS-G12D 的 ASP3082^[10]和靶向 STAT3 的 KT-333 均在实体瘤早期临床中展现出优异的靶点降解效能;而且有效规避了因靶点突变引发的获得性耐药,如巴维鲁胺(ARV-110)可降解前列腺癌雄激素受体(androgen receptor,AR)突变体^[9],EGFR-PROTAC 能清除肺癌 T790M 耐药突变^[11]。

1.3 安全性好赋能联合治疗

在安全性上,通过利用特定组织的 E3 连接酶表达差异(如 Bcl-xL 降解剂 DT2216 利用血小板中 VHL 低表达)以规避靶向毒性^[12];亦可联合纳米制剂或局部递送策略提升药物的肿瘤组织富集水平,为围手术期用药提供更优的疗效-安全性平衡。在联合治疗上,深度的蛋白耗竭可阻断致癌信号的反馈激活,进而敏化化疗、靶向及免疫疗法。如 ARV-471 联合 CDK4/6 抑制剂在乳腺癌动物模型中展现出显著优于单药的协同抑瘤效应^[6];靶向 BRD4 的 PROTAC 与聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂联合可加深 DNA 损伤累积,进一步增强肿瘤细胞凋亡^[13]。这种既拓宽临床治疗窗又具有强协同潜力的特性,为围手术期复杂的多模式联合干预奠定了坚实的机制基础。

PROTAC 通过三元复合物介导的催化降解机制,区别于

传统小分子抑制剂的占据驱动模式,具备起效迅速、可靶向“不可成药”靶点、克服获得性耐药及组织选择性安全窗等药理学特征,为实体瘤围手术期术前缩瘤与术后 MRD 清除提供了机制基础。

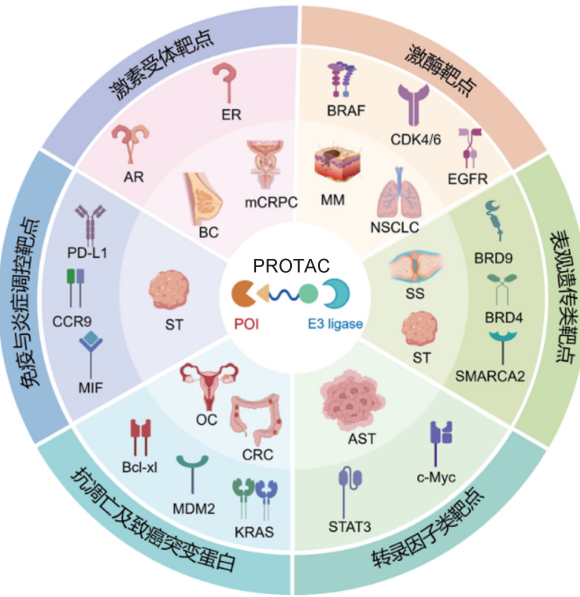


POI:靶蛋白;POI ligand:靶蛋白配体;linker:连接子; E3 ligase ligand:E3 泛素连接酶配体;E3 ligase:E3 泛素连接酶; E2:E2 泛素结合酶;Ub:泛素;Proteasome:蛋白酶体; PROTAC recycling:PROTAC 循环利用。

图 1 PROTAC 结构要素以及降解作用机制

2 PROTAC 在实体瘤中的靶点

针对实体瘤高异质性及复发机制的复杂性,PROTAC 技术的靶点选择已从传统的激素受体延伸至转录因子及表观遗传调控网络等多个维度(图 2)。



NSCLC,非小细胞肺癌;BC,乳腺癌;mCRPC,转移性去势抵抗性前列腺癌;SS,平滑肉瘤;ST,实体瘤;OC,卵巢癌;AST,晚期实体瘤; CRC,结直肠癌;MM,恶性黑色素瘤。

图 2 代表性 PROTAC 靶点及其对应肿瘤类型

2.1 激素受体

激素依赖型实体瘤(如乳腺癌和前列腺癌)高度依赖 AR 与 ER 的持续激活,术前新辅助内分泌治疗虽可降低肿瘤负荷,但传统拮抗剂因依赖竞争性抑制,易受受体突变、扩增及

剪切变体(如 AR-V7、ESR1 突变)影响产生耐药^[14-15]。PROTAC 在机制上克服上述局限。在前列腺癌中,靶向配体结合域(LBD)的 AR-PROTAC(如 ARV-110)能降解全长 AR 及点突变体^[16]。针对缺失 LBD 的 AR-V7 剪切变体无效的局限,靶向 AR 的 N 端结构域的新型共价降解剂(如 EN1441)及自噬靶向嵌合体(AUTOTAC,如 ATC-324)实现了全长 AR 与 AR-V7 的同步清除^[17-18]。同时口服 AR 降解剂 HP518 已进入 I 期临床研究阶段^[19]。在乳腺癌中,ER-PROTAC(如 III 期的 ARV-471^[20])可降解 ER α 及其常见突变体,恢复内分泌敏感性^[6]。

2.2 激酶

激酶在肿瘤信号网络中居核心地位,传统小分子抑制剂常因耐药基因突变及旁路信号激活等失效,导致 MRD 存活和局部复发^[11]。PROTAC 通过降解靶蛋白,能够消除激酶的催化与支架功能,从机制上突破上述耐药限制。当前主要集中在三类激酶靶点:(1)受体酪氨酸激酶(RTK),如 EGFR(含 L858R/T790 M 突变)及 FGFR,其降解剂可显著抑制肿瘤增殖与血管生成,但体内稳定性与安全性仍待优化^[21-23];(2)非受体激酶,如 FAK 降解剂可通过破坏黏附斑复合物显著遏制肿瘤侵袭^[24];(3)细胞周期相关激酶,以 CDK 为代表的 PROTAC 在临床前研究中展现出良好的抗肿瘤作用^[25]。此外,BRAF V600E 突变的 PROTAC(CFT1946,SJF-0628)能阻断 MAPK 信号抗肿瘤,而 IRAK4 等新兴免疫激酶降解剂可能重塑肿瘤免疫微环境来抗肿瘤。

2.3 转录因子与表观遗传蛋白

长期被认为“不可成药”的转录因子及支架蛋白(如 c-Myc、STAT3)在实体瘤侵袭与术后复发中发挥重要作用,PROTAC 通过全蛋白降解为术前快速缩瘤和术后微环境重塑提供了新的干预角度。术前阶段,BET 降解剂(如 dBET57)可通过耗竭 BRD4 并抑制 MYCN 表达降低肿瘤负荷^[26],ARV-825 进一步优化了抗肿瘤疗效。术后治疗中,靶向表观遗传蛋白可抑制残留克隆扩增,如 HDAC-PROTAC Z16 降解 HDAC8 干扰 Cohesin 功能并诱导有丝分裂障碍^[27];p300/CBP 双靶点降解剂 QC-182 抑制超增强子驱动的转录程序,肿瘤体积减少约 60%^[28]。针对特定转录因子,Aptamer-PROTAC ProMyc 特异性诱导 c-Myc 降解^[29];降解维持转录因子稳定的支架蛋白 TRIB3 也能抑制肿瘤生长^[30]。通过空间约束,Compound 1 等 PROTAC 可在高度同源家族中实现亚型选择性降解^[31]。此类策略可在围手术期削弱 MRD 存活的关键网络,为降低复发风险提供依据。

2.4 抗凋亡及致癌突变蛋白

病灶切除后,残存肿瘤细胞常通过上调抗凋亡通路或依赖特定驱动突变(如 KRAS、BRAF)逃逸凋亡。PROTAC 可通过降解机制重新激活细胞凋亡程序。例如,抗凋亡蛋白 Bcl-xL 降解剂 DT2216 及 XZ739 在诱导肿瘤细胞凋亡的同时,可有效减轻其对血小板的毒性^[32-33];MDM2-PROTAC(如 MD-224)则通过靶向降解 MDM2 恢复 p53 活性,发挥抗肿瘤作用。对携带侵袭性突变的残留病灶,针对 KRAS G12C 及 BRAF V600E 突变的 LC-2 与 SJF-0628 能阻断下游 MAPK 信号克服突变耐药^[34]。SHP2-D26 等分子通过全蛋白降解阻断 RAS-ERK 信

号^[35],为术后高危突变克隆清除提供协同干预。

2.5 免疫与炎症微环境

手术本身会不可避免地引发局部的创伤性炎症反应,这种组织修复微环境易激活处于休眠状态的 MRD。因此,围手术期的免疫与炎症微环境干预对于预防复发具有决定性意义。PROTAC 不仅能直接杀伤肿瘤细胞,还能精准调控免疫检查点。例如,小分子 P22 通过降解 PD-L1 提高 T 细胞活性^[36];STAT3 降解剂(如 SD-91、KP-18)不仅抑制免疫抑制基因表达,还能逆转术后局部的免疫抑制微环境^[37]。随着针对 MIF、CCR9 等炎症靶点 PROTAC 的探索^[38],有望在手术前后通过降解关键炎症介质,切断“手术创伤-炎症-复发”的恶性循环。

实体瘤 PROTAC 靶点已从经典激素受体拓展至激酶、转录因子与表观遗传蛋白、抗凋亡及致癌突变蛋白、免疫炎症调控分子等多个维度,分别覆盖肿瘤增殖、凋亡逃逸、微环境失衡等术后复发关键环节,为围手术期多靶点联合干预提供了靶点选择依据。

3 PROTAC 在实体瘤的临床研究

截至 2026 年,PROTAC 已进入临床转化加速阶段,其中靶向 ER 的 ARV-471 已在 III 期临床试验中获得阳性结果并推进上市申请^[39]。当前临床阶段 PROTAC 主要覆盖 ER、AR、BTK、KRAS 等核心靶点体系,结合表 1 汇总的实体瘤临床管线可见,管线集中于 ER、AR 等激素受体靶点,多数新型靶点仍处于早期临床阶段,其围手术期应用的安全性与有效性有待进一步临床验证。表 1 展示了当前 PROTAC 在实体瘤领域的临床布局。

4 新一代 PROTAC 在实体瘤中的应用探索

4.1 递送系统优化

PROTAC 研发正朝着靶向递送与时空可控激活的方向演进。研究者可借助纳米技术与高分子材料优化药物的体内组织分布^[40]。除脂质纳米颗粒(LNP)或抗体-降解剂偶联物(DAC)的系统递送外,水凝胶、微针阵列及可降解高分子载体的局部递送策略更具转化潜力。在高侵袭性实体瘤手术中,将负载 PROTAC 的可注射水凝胶植入切除腔,可实现局部持续释放,在维持高药物浓度清除 MRD 的同时降低系统毒性^[4]。研究显示,负载 BRD4-PROTAC 的纳米水凝胶不仅实现持续降解,还可促进树突状细胞成熟改善免疫抑制微环境^[4]。前药型 PROTAC(pro-PROTAC)通过缺氧或酶触发实现条件性激活。光控 PROTAC 及生物正交化学则提供更精确的时空控制^[41]。这些策略通过原位构建药物储库,在提高局部降解效率的同时拓展了治疗窗口。

4.2 协同免疫治疗

PROTAC 技术与嵌合抗原受体巨噬细胞(chimeric antigen receptor macrophage,CAR-M)疗法在机制上具有高度的互补性。靶向特定信号通路的 PROTAC(如处于临床试验阶段的 STAT3 降解剂 KT-333)不仅能直接诱导肿瘤细胞凋亡,还能有效重塑肿瘤免疫微环境^[42]。将这种 PROTAC 作为辅助干预手段,能够预先削弱实体瘤的免疫抑制屏障,为靶向特定肿瘤抗原的 CAR-M 效应细胞创造更为有利的浸润和杀伤条件。PROTAC 与分子胶、溶酶体靶向嵌合体、自噬靶向嵌合体等新

表 1 PROTAC 在实体肿瘤中的靶点及临床进展

靶点	PROTAC 分子	研发企业	研究适应症	NCT 编号	试验阶段
雌激素受体 (ER)	ARV-471	Arvinas/Pfizer	ER ⁺ /HER2 ⁻ 晚期乳腺癌	NCT05654623	Ⅲ期/新药上市申请 (NDA)
	AC682	Accutar	ER ⁺ /HER2 ⁻ 晚期乳腺癌	NCT05929768	
	HRS-1358	Hengrui Medicine	局部晚期/转移性乳腺癌	NCT05080842	I 期
	HRS-1358 联用 HRS-6209 (CDK4)	Hengrui Medicine	晚期实体瘤	NCT05628870	II 期
	HP568	Hinova	ER ⁺ /HER2 ⁻ 晚期乳腺癌	NCT06555068	I / II 期
雄激素受体 (AR)	BMS-986365	Celgene/BMS	mCRPC	NCT06757335	I / II 期
	ARV-110	Arvinas	mCRPC	NCT06764485	III 期
	ARV-766	Arvinas	mCRPC	NCT03888612	I / II 期
	HP518	Haisco	mCRPC	NCT05067140	I / II 期
	HRS-5041	Hengrui Medicine	mCRPC	NCT05252364	II 期
	TQB3201	Sino Biopharm/CTTQ	mCRPC	NCT05942001	I / II 期
	QLH12016	Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.	mCRPC	NCT07172126	I / II 期
	CFT1946	C4 Therapeutics	BRAF V600 突变晚期实体瘤、NSCLC	NCT05973149	I / II 期
	CFT8919	C4 Therapeutics	EGFR-L858R 突变晚期 NSCLC	NCT05668585	I / II 期
	BG-60366	BeiGene	EGFR 突变晚期 NSCLC	NCT05822055	I / II 期
STAT3	IV-3	CPU	EGFR 突变晚期 NSCLC	NCT06685718	I 期
	HSK40118	Haisco Pharmaceutical	EGFR 突变晚期 NSCLC	未公开	I 期
	HJ-002-03	Jing Medicine	EGFR 突变晚期 NSCLC	NCT06050980	I 期
	KT-333	Kymera Therapeutics	复发/难治实体瘤、血液恶性肿瘤	未公开	I 期
	FHD-609	Foghorn Therapeutics	晚期滑膜肉瘤、SMARCB1 缺失肿瘤	NCT05225584	I 期
BRD9	CFT8634	C4 Therapeutics	SMARCB1 缺失晚期实体瘤	NCT04965753	I 期
	PRT3789	Prelude Therapeutics	SMARCA4 突变晚期实体瘤	NCT05355753	I 期
SMARCA2			SMARCA4 突变晚期实体瘤	NCT05639751	I 期
Bcl-xL	DT2216	Dialectic Therapeutics	铂耐药卵巢癌、恶性实体瘤	NCT04886622	I / II 期
				NCT06964009	
BRD4	BRD4-CHAMP	Ranok Therapeutics	晚期实体瘤、DLBCL	NCT05487170	I / II 期
Trk	CG001419	Cullgen	实体瘤	NCT07394374	I / II 期
HPK1	HDM2006	Huadong Medicine	实体瘤	NCT07377591	I 期
KRAS	ASP3082	Astellas	G12D 突变胰腺癌、结直肠癌等	NCT05382559	I 期
MDM2	KT-253	Kymera Therapeutics	默克尔细胞癌、p53 野生型恶性实体瘤	NCT05771426	I 期
CDK2	NKT3964	NiKang Therapeutics	CCNE1 扩增晚期实体瘤 (卵巢癌、胃癌、乳腺癌)	NCT06586957	I 期
CDK4/6	BTX-9341	Biotheryx	HR ⁺ /HER2 ⁻ 晚期乳腺癌	NCT06515470	I 期

注:ER,雌激素受体;AR,雄激素受体;HER2,人表皮生长因子受体 2;mCRPC,转移性去势抵抗性前列腺癌;NSCLC,非小细胞肺癌;DLBCL,弥漫大 B 细胞淋巴瘤;NDA,新药上市申请;NCT 编号,美国临床试验注册平台编号;“未公开”代表临床试验注册信息尚未对外披露;ER⁺/HER2⁻指雌激素受体阳性、HER2 阴性;HR⁺指激素受体阳性。

型降解策略的联合应用也处于探索阶段^[43],突破了单一 PROTAC 分子在组织穿透及耐药克隆覆盖上的局限,实现了对高异质性实体瘤的精准联合干预。

递送系统优化与协同免疫治疗是新一代 PROTAC 的两大发展方向。局部递送载体可实现手术腔时空可控释药,降低全身暴露;PROTAC 与 CAR-M 等免疫疗法联用可重塑免疫抑制微环境,二者共同为高异质性实体瘤围手术期 MRD 清除提供技术储备,但仍需更多转化研究支撑临床落地。

5 总结与展望

实体瘤外科治疗的核心瓶颈在于,术后创伤与机体应激可为 MRD 存活创造有利微环境与时间窗口,而传统药物的毒性及耐药性限制了其在围手术期的应用。PROTAC 技术凭借全蛋白清除的作用特点,为突破这一治疗局限提供了全新研究范式。特别是将 PROTAC 与水凝胶等局部递送策略相结合,可在切除腔局部实现强效抑瘤效果,同时显著降低全身性药物暴露,高度契合加速康复外科理念。

尽管 PROTAC 在实体瘤围手术期干预的临床前研究展现出良好应用潜力,但现阶段仍存在诸多转化挑战。多数实体瘤

相关 PROTAC 分子尚处于临床前或早期临床阶段,分子成药性、体内药代稳定性、靶点脱靶效应仍有待进一步优化;同时实体瘤高度异质性,单一靶点降解难以完全覆盖 MRD 复杂突变克隆,对靶点选择、联合治疗方案提出更高要求。局部递送载体也仍需兼顾生物相容性、药物缓释时效与手术创面组织修复之间的平衡。

未来,随着递送系统的精细化设计、分子结构持续优化及与 CAR-M 等细胞疗法的深度协同,通过合理组合多靶点 PROTAC、免疫调控策略,有望改善肿瘤免疫抑制微环境,抑制 MRD 增殖,降低术后复发转移风险。期待后续更多临床研究进一步验证 PROTAC 围手术期应用价值,推动该技术从基础实验走向实体瘤外科临床,为实体瘤围手术期精准干预提供新思路。

参考文献

[1] Yee E J, McCarter M D, Vogel J D, et al. From early detection to advanced therapies: how circulating tumor DNA is transforming the care of colorectal cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2025, 27(12): 1464-1474.

[2] Fan Gang, Chen Shilin, Zhang Qingping, et al. Proteolysis-

- targeting chimera (PROTAC): current applications and future directions[J]. *MedComm* (2020), 2025, 6(10): e70401.
- [3] Békés M, Langley D R, Crews C M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 181-200.
- [4] Zhao Weihe, Xu Xiangdong, An Shu, et al. Injectable PROTAC-loaded hydrogel remodels the tumor microenvironment to potentiate radio-immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2025, 387: 114200.
- [5] Yao Yuejun, Wu Mingfei, Wang Yanfang, et al. An oral PROTAC targeting HPK1 degradation potentiates anti-solid tumor immunity [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(3): e2411454.
- [6] Gough S M, Flanagan J J, Teh J, et al. Oral estrogen receptor PROTAC vepdegestrant (ARV-471) is highly efficacious as monotherapy and in combination with CDK4/6 or PI3K/mTOR pathway inhibitors in preclinical ER+ breast cancer models [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16): 3549-3563.
- [7] Faryal B, Ul Abideen Z, Irfan M, et al. Targeted protein degradation in cancer: PROTACs, new targets, and clinical mechanisms[J]. *Biomolecules*, 2026, 16(2): 325.
- [8] Zhong Guangcai, Chang Xiaoyu, Xie Weilin, et al. Targeted protein degradation: advances in drug discovery and clinical practice [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 308.
- [9] Gao Xin, Burris H A III, Vuky J, et al. Phase 1/2 study of ARV-110, an androgen receptor (AR) PROTAC degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6S): 17.
- [10] Park W, Kasi A, Goldman J W, et al. Phase 1 evaluation of ASP3082, a first-in-class selective protein degrader, in patients (pts) with KRAS G12D-mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): Pharmacokinetics (PK) and biomarker insights[J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(2S): 775.
- [11] Cordani N, Nova D, Sala L, et al. Proteolysis targeting chimera agents (PROTACs): new hope for overcoming the resistance mechanisms in oncogene-addicted non-small cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 11214.
- [12] Khan S, Zhang Xuan, Lü Dongwen, et al. A selective BCL-X(L) PROTAC degrader achieves safe and potent antitumor activity[J]. *Nat Med*, 2019, 25(12): 1938-1947.
- [13] Fang Pingping, Saunders A, Minn K, et al. BET inhibition disrupts the FOXM1-MYC axis to induce BRCAness and enhance PARP inhibitor response[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2026, 10(1): 209.
- [14] Valentín López J C, Lange C A, Dehm S M. Androgen receptor and estrogen receptor variants in prostate and breast cancers [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2024, 241: 106522.
- [15] Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current knowledge and future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3528.
- [16] Snyder L B, Neklesa T K, Willard R R, et al. Preclinical evaluation of bavdegalutamide (ARV-110), a novel proteolysis targeting chimera androgen receptor degrader[J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(4): 511-522.
- [17] Zammit C M, Nadel C M, Lin Ying, et al. Covalent destabilizing degrader of AR and AR-V7 in androgen-independent prostate cancer cells[J]. *J Am Chem Soc*, 2025, 147(24): 20512-20524.
- [18] Bae T H, Sung K W, Pham T M, et al. An autophagy-targeting chimera induces degradation of androgen receptor mutants and AR-v7 in castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(2): 342-359.
- [19] Azad A A, Gurney H, Underhill C, et al. Phase 1 study of HP518, a PROTAC AR degrader in patients with mCRPC: results on safety, pharmacokinetics, and anti-tumor activity [J]. *Invest New Drugs*, 2025, 43(2): 435-445.
- [20] Hamilton E P, Ma C, de Laurentiis M, et al. VERITAC-2: a phase III study of vepdegestrant, a PROTAC ER degrader, versus fulvestrant in ER⁺/HER2⁻ advanced breast cancer [J]. *Future Oncol*, 2024, 20(32): 2447-2455.
- [21] Wang Xingrong, Wang Shuai, Mu Hongxia, et al. Discovery of novel VEGFR-2-PROTAC degraders based on the localization of lysine residues via recruiting VHL for the treatment of gastric cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 244: 114821.
- [22] Nafie M S, Diab M K, Yassen A S A, et al. Next-generation proteolysis-targeting chimeras in precision oncology: multifunctional designs, emerging modalities, and translational prospects in targeted protein degradation[J]. *Drug Dev Res*, 2025, 86(8): e70192.
- [23] Kumar A, Sharma V, Kumari P, et al. PROTAC approaches against drug-resistant EGFR C797S/L858R/T790M mutants: biological evaluation and SAR studies (2020-2025) [J]. *RSC Med Chem*, 2026, 17(4): 1888-1906.
- [24] Huo Xueyun, Zhang Wenjing, Zhao Guannan, et al. FAK PROTAC inhibits ovarian tumor growth and metastasis by disrupting kinase dependent and independent pathways [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 851065.
- [25] Alhassan S O, Abd Elmageed Z Y, Errami Y, et al. BRAFV600E-PROTAC versus inhibitors in melanoma cells: deep transcriptomic characterization[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(3): e70251.
- [26] Chen Yi, Yang Huixian, Xiao Lirong, et al. Molecular regulation and therapeutic targeting of MYCN in neuroblastoma: a comprehensive review [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1683331.
- [27] Zhao Chunlong, Zhang Jianqiu, Zhou Hangyu, et al. Exploration of hydrazide-based HDAC8 PROTACs for the treatment of hematological malignancies and solid tumors [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(16): 14016-14039.
- [28] Chang Qi, Li Jiayi, Deng Yue, et al. Discovery of novel PROTAC degraders of p300/CBP as potential therapeutics for hepatocellular carcinoma[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(4): 2466-2486.
- [29] Wang Yuchun, Yang Gang, Zhang Xinyu, et al. Antitumor effect of anti-c-Myc aptamer-based PROTAC for degradation of the c-Myc protein[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(26): 2309639.

- [30] Kamel E M, Alsalamah S A, Allam A A, et al. Targeting the TRIB3-MYC axis in cancer: mechanistic insights and therapeutic disruption strategies[J]. Invest New Drugs, 2025, 43(4): 1109-1124.
- [31] Liu Lihua, Guan Xian, Zhuo Jiezheng, et al. PROTACs improve selectivity for targeted proteins[J]. Acta Mater Med, 2025, 4(3): 390-412.
- [32] Zhang Xuan, Thummuri D, Liu Xingui, et al. Discovery of PROTAC BCL-XL degraders as potent anticancer agents with low on-target platelet toxicity [J]. Eur J Med Chem, 2020, 192: 112186.
- [33] Zeng Qinghua, Zhang Yan, Yang Yiwen, et al. Targeting BCL-XL for degradation synergizes with gemcitabine against cholangiocarcinoma[J]. BMC Med, 2026, 24(1): 126.
- [34] Bond M J, Chu Ling, Nalawansa D A, et al. Targeted degradation of oncogenic KRASG12C by VHL-recruiting PROTACs[J]. ACS Cent Sci, 2020, 6(8): 1367-1375.
- [35] Wang Mingliang, Lu Jianfeng, Wang Mi, et al. Discovery of SHP2-D26 as a first, potent, and effective PROTAC degrader of SHP2 protein[J]. J Med Chem, 2020, 63(14): 7510-7528.
- [36] Cheng Binbin, Ren Yichang, Cao Hao, et al. Discovery of novel resorcinol diphenyl ether-based PROTAC-like molecules as dual inhibitors and degraders of PD-L1 [J]. Eur J Med Chem, 2020, 199: 112377.
- [37] Bai Longchuan, Zhou Haibin, Xu Renqi, et al. A potent and selective small-molecule degrader of STAT3 achieves complete tumor regression in vivo[J]. Cancer Cell, 2019, 36(5): 498-511. e17.
- [38] Xiao Zhangping, Song Shanshan, Chen Deng, et al. Proteolysis targeting chimera (PROTAC) for macrophage migration inhibitory factor (MIF) has anti-proliferative activity in lung cancer cells[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2021, 60(32): 17514-17521.
- [39] Campone M, de Laurentiis M, Jhaveri K, et al. Vepdegestrant, a PROTAC estrogen receptor degrader, in advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2025, 393(6): 556-568.
- [40] Wu Xiaoqing, Shu Yueli, Zheng Yao, et al. Recent advances in nanomedicine: cutting-edge research on nano-PROTAC delivery systems for cancer therapy [J]. Pharmaceutics, 2025, 17(8): 1037.
- [41] Pfaff P, Samarasinghe K T G, Crews C M, et al. Reversible spatiotemporal control of induced protein degradation by bistable PhotoPROTACs[J]. ACS Cent Sci, 2019, 5(10): 1682-1690.
- [42] Li Shuai, Jin Yushan, Wu Huanhuan, et al. Recent advances in targeting protein degradation for tumor immunotherapy [J]. J Hematol Oncol, 2025, 19(1): 5.
- [43] Kim J, Byun I, Kim D Y, et al. Targeted protein degradation directly engaging lysosomes or proteasomes [J]. Chem Soc Rev, 2024, 53(7): 3253-3272.

(收稿日期:2026-05-08 修回日期:2026-05-25)

(上接第 1128 页)

- [5] 吉建, 张虹, 吕艳艳. 帕累托图及鱼骨图分析法在管理中成药合理用药中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(4): 129-132.
- [6] 黄萍, 朱和平. 基于帕累托图分析法的 1 800 张门诊中成药处方用药情况调查研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(8): 999-1002.
- [7] 黄翠丽, 尹小娟, 马亮, 等. 肾科门诊处方精细化审核的优化策略[J]. 解放军药学报, 2025, 38(5): 471-474, 478.
- [8] 马超, 郭哲, 李春钰, 等. 我院应用处方前置审核系统后门急诊不合理用药情况的帕累托图分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(26): 17-20, 23.
- [9] 国家医保局, 最高人民检察院, 公安部, 等. 关于开展医保领域打击欺诈骗保专项整治工作的通知: 医保发〔2023〕15 号 [EB/OL]. (2023-04-28) [2026-06-27]. https://www.nhsa.gov.cn/art/2023/4/28/art_104_10547.html.
- [10] 卫生部. 处方管理办法: 中华人民共和国卫生部令第 53 号 [EB/OL]. (2007-02-14) [2026-06-27]. <https://www.nhc.gov.cn/bgt/pw10704/200705/5ea52ce203824b259f4f0d38712be093.shtml>.
- [11] 国家中医药管理局, 卫生部. 关于印发中成药临床应用指导原则的通知: 国中医药政发〔2010〕30 号 [EB/OL]. (2010-06-30) [2026-06-27]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 中药成方制剂卷[M]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2022: 349-806.
- [13] 姚怡, 虞晨晓. 合理用药管理系统结合人工审核模式进行中成药处方点评的实践[J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(12): 77-79.
- [14] 陈燕滨. 老年患者门急诊抗菌药物处方点评及帕累托图分析[J]. 临床合理用药, 2025, 18(9): 154-158.
- [15] 黄金娥, 罗红梅, 张亚浩, 等. 某院审方干预系统关于中成药审方规则的设置与实践[J]. 中国处方药, 2024, 22(11): 67-70.
- [16] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 北京地区基层医疗机构中成药处方点评共识报告(2018 版) [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(18): 1877-1887, 1892.
- [17] 岳添芳. 医院中成药处方审核与点评工作的优化策略探讨[J]. 中药与临床, 2025, 16(1): 50-53.
- [18] 谢灵波, 阙富昌, 周本杰, 等. 处方前置审核闭环管理模式的建立与应用[J]. 今日药学, 2021, 31(7): 553-556, 560.
- [19] Schneider E L, Campese V M. Adverse drug responses; an increasing threat to the well-being of older patients: comment on “development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older” [J]. Arch Intern Med, 2010, 170(13): 1148-1149.

(收稿日期:2026-03-17 修回日期:2026-07-23)