

综述

Review

## 血管生成抑制剂的耐药机制研究进展

## Advance in search for drug- resistance mechanism of angiogenesis inhibitor

徐媛, 刘皋林

(上海交通大学附属第一人民医院 临床药理研究室, 上海 200080)

XU Yuan, LIU Gao-lin

*(Department of Pharmacy, Affiliated First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)*

**摘要:** 血管生成是实体肿瘤发展、转移的关键步骤。近年来, 血管生成抑制剂已应用于临床, 并成为控制肿瘤的一个重要策略。鉴于许多患者在开始接受血管抑制剂治疗时或治疗数月后出现耐药现象, 探索耐药机制已成为解决耐药问题、提高化疗效果的关键。

**关键词:** 肿瘤; 血管生成; 耐药

中图分类号: R730 R979.1 文献标识码: A

文章编号: 1001-6821(2011)02-0156-05

**Abstract** Angiogenesis is critical for solid tumor growth and metastasis. In recent years, anti-angiogenesis therapy have been widely used and become an important strategy in tumor treatment. However, many tumours resistance initially. Others develop resistance after a few months of treatment. Drug-resistance has been a major obstacle in the clinical therapy. So searching for the resistance mechanisms is the key point for solving the problem of resistance and improving the effect of chemical therapy.

**Key words** cancer; angiogenesis; drug-resistance

肿瘤的生长归因于其无限增殖、转移等恶性潜能, 通过新生血管生成等方式为肿瘤提供氧气和养料也是关键。抗血管生成药物已成为肿瘤治疗领域未来的发展方向。目前研究显示, 抗肿瘤血管生成治疗, 可改善患者的生存状况, 常见肿瘤的治愈率也有了一定程度的提高, 但临床中仍遇见一些问题。与传统化疗相比, 抗血管生成治疗延长无进展生存期 (PFS), 但总生存期 (OS) 并没有改变。许多肿瘤患者在开始接受血管抑制剂治疗时或治疗数月后, 出现耐药现象。对抗血管生成药物耐药机制进行探讨, 不仅有利于深入了解肿瘤的发生发展, 更有助于采取针对性的治疗措施来逆转耐药, 从而提高肿瘤患者的生存率。本文就血管生成抑制剂耐药机制研究进展进行综述。

### 1 VEGF基因多态性

VEGF (vascular endothelial growth factor) 是调节血管生成的最重要调节因子。其与特异性受体结合后, 既能刺激内皮细胞增殖, 又能提高血管通透性, 从而促进肿瘤血管的生成。血管生成抑制剂通过阻断 VEGF 通路的某个特定环节而发挥作用。例如, 贝伐单抗作用于 VEGF; 酪氨酸激酶抑制剂 (Sunitinib) 阻断 VEGFR-1、VEGFR-2、FLT3、PDGFR $\alpha$ 、c-kit 和 c-RET; Sorafenib 的靶点是 VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR、c-kit、FGFR1 和 B-raf; VEGF Trap 拮抗 VEGF-A、VEGF-B 和 PlGF 等。在抗 VEGF 治疗效果及副作用易

收稿日期: 2010-09-16

修回日期: 2010-11-09

作者简介: 徐媛 (1983-), 女, 博士研究生, 主要从事临床药理学研究

通讯作者: 刘皋林, 教授, 博士生导师

Tel (021) 63240090-4408

E-mail: gaolinliu@yahoo.com.cn

感性中, VEGF单核苷酸多态性可能发挥重要作用<sup>[1]</sup>。VEGF多态性位点已有诸多报道, 包括启动子(-2578C>A、-2489C>T、-1498C>T和-1154G>A)、5'-UTR(-634G>C和-7C>T)和3'-UTR(+936C>T、1612G>A)等, 其中-2578C、-1498C、-1154G、-634C和+936C等位基因与VEGF表达量相关。

学者们对不同肿瘤与VEGF基因多态性的关系进行了相关研究。-2578A/-1154A/-634G和-1154A/-634G单倍体, 能预测患乳腺癌的风险, 携带若干个高风险基因型(如VEGF-1154AA/VEGF-634GG/MMP9CC)比仅携带VEGF-1154GG/VEGF-634CC/MMP9TT基因型的人群, 前列腺癌的易感性更高<sup>[2,3]</sup>。ECOG 2100临床试验中, Schneider等<sup>[4]</sup>进行了VEGF基因型与治疗疗效及毒副作用相关性研究, 发现进展期乳腺癌患者使用紫杉醇+贝伐单抗治疗时, VEGF-2578AA基因型与OS的提高相关, VEGF-634CC和VEGF-1498TT与高血压的发生相关。Tzanakīs等<sup>[5]</sup>发现, -634CC基因型与胃癌发生风险相关; -2578AA和-634CC基因型与肿瘤低分化和肿瘤进展显著相关; 936TT基因携带者更容易出现转移; -634CC基因型与患者OS下降相关。Schultheis等<sup>[6]</sup>在研究卵巢癌患者时发现, 使用环磷酰胺+贝伐单抗治疗时, PFS的延长与CXCR2 C+785T, VEGF C+936T及AM 3'基因多态性相关。VEGF C+936T基因型表现为C/T的患者, 其PFS较C/C或T/T明显延长。VEGF和其他血管生成相关基因的单核苷酸多态性, 可能成为预测抗VEGF疗效的位点。

## 2 内皮细胞突变

血管异质性是近年肿瘤血管生成研究的热点。过去认为肿瘤血管内皮细胞在结构及细胞功能上与正常血管内皮细胞不同, 但其具有稳定的遗传学特征, 不易出现突变和耐药性。目前, 基于此理论的血管生成抑制剂已广泛应用于临床; 但没有达到预期疗效, 而且还引起严重的毒副作用。

研究发现在肿瘤微环境中肿瘤血管内皮细胞发生遗传特质的改变, 并且比正常内皮细胞更易获得耐药性。在非上皮肿瘤中, 内皮细胞会出现基因突变<sup>[7]</sup>。Hida等<sup>[8,9]</sup>比较了移植人黑素瘤和裸鼠的肿瘤内皮细胞及正常皮肤和脂肪组织内皮细胞, 发现肿瘤内皮细胞表达内皮细胞标记物(如CD31), 并且存在巨大异常的核。荧光原位杂交(FISH)分析肿瘤内皮细胞, 出现非整倍体并伴有过多的中心体, 在传代培养后非整倍体增加, 提示肿瘤内皮细胞基因存在不

稳定性, 并且可能出现耐药。Gunsilius等<sup>[10]</sup>报道, 体外培养慢性髓系白血病(CML)患者正常心肌和骨髓来源的内皮细胞, 存在BCR/ABL融合基因。Xiong等<sup>[11]</sup>研究肝细胞癌时发现, CD105<sup>+</sup>肿瘤内皮细胞与CD105<sup>+</sup>正常内皮细胞和人脐静脉内皮细胞相比, 其抗凋亡、促血管生成及粘附肿瘤细胞能力增加; CD105<sup>+</sup>肿瘤内皮细胞对于多柔比星、5-FU和Sorafenib更容易产生耐药。

## 3 血管改变

肿瘤血管生成的方式主要包括以下4个方面: ①血管共择(co-option); ②血管新生(angiogenesis); ③血管发生(vasculogenesis); ④血管套叠(intussusception)。

肿瘤生长有赖于新生血管生成, 但并非必需。肿瘤细胞可以依赖其周围即存的脉管系统, 获得血液供应。Rubenstein等<sup>[12]</sup>进行了恶性胶质瘤移植模型抗VEGF治疗研究, 发现虽然一系列抗VEGF治疗, 使颅内胶质瘤生长减慢, 但是肿瘤可以通过增加血管渗透和血管共择来适应。在黑色素瘤移植模型中也出现相同的现象, 血管生成抑制剂可能通过血管共择促进肿瘤的进展, 而且血管共择的肿瘤能高表达VEGF-A<sup>[13]</sup>。这就要求VEGF抑制剂需要同时抑制新生血管形成与血管共择。血管生成素-2在血管共择退行性变的过程中发挥重要作用。在缺乏VEGF的肿瘤中, 血管生成素-2能促进血管退化; 与VEGF共表达时, 血管生成素-2能诱导VEGF活化, 继而促进血管萌芽。靶向作用于VEGF与血管生成素, 可能更加有效的抑制肿瘤生长。

出芽血管新生是内皮细胞增殖、迁移、成熟并形成新的血管的过程。当缺乏VEGF时, 血管会分裂形成新的血管, 这并不需要内皮细胞增殖, 这个过程被定义为血管套叠, 并在多种恶性肿瘤中存在。抑制出芽血管新生, 可能促进血管套叠形成。血管套叠的过程只涉及内皮细胞迁移和血管重塑, 而不涉及细胞增殖。因此, 抗VEGF抑制内皮细胞增殖的治疗, 并不能抑制血管套叠; 而抗迁移治疗可能更加有效的抑制这种类型的血管生成<sup>[14]</sup>。

## 4 缺氧

缺氧不仅使肿瘤对放化疗的拮抗性增加, 而且能增加肿瘤自身的侵袭力。缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是调节肿瘤细胞缺氧反应的重要转录因子。HIF-1α在许多肿瘤中大量表达, 并与肿瘤的发生发展、侵袭转移、新生血管生成、凋亡及化疗耐药等密切相关。在抗血管生成治疗耐

药中,缺氧也起了重要的作用。

Sathomsumetee等<sup>[15]</sup>研究恶性星形细胞瘤时发现,CA9和HIF-2 $\alpha$ 水平的上调与不良预后正相关,与接受贝伐单抗和依立替康的治疗效果呈负相关;患者接受贝伐单抗治疗后,VEGF表达增加,并且能增强肿瘤对放射线的反应。酪氨酸激酶抑制剂治疗后,患者血浆中VEGF和PGF含量增加,VEGF R-2水平减少,这些变化可能是由于药物引起的血管功能的降低、缺氧的增加以及缺氧调节基因的改变<sup>[16]</sup>。VEGF阻断剂会引起肿瘤缺氧、VEGF水平升高,停用VEGF抑制剂也会导致肿瘤血管再生。最近有研究报告<sup>[17-18]</sup>,由血管生成抑制剂引发的缺氧,能引起肿瘤侵袭与转移能力增强。

单药抗血管治疗引起的缺氧,会导致其他促血管生成途径的激活,从而表现出对原始药物的耐药。抗血管生成治疗后,由于缺氧会引起骨髓源性细胞的增加。VEGF趋化骨髓源性细胞,并且表达细胞因子、生长因子和蛋白酶,调节血管生成;缺乏HIF-1的恶性胶质瘤中,骨髓源性细胞很少,且血管生成和肿瘤生长的表型也减少<sup>[19]</sup>。De Palma等<sup>[20]</sup>研究恶性胶质瘤血管生成过程中发现,HIF-1能通过趋化血管源性的CD45<sup>+</sup>骨髓细胞,促进血管生成和肿瘤生长;同时内皮细胞和周皮细胞的祖细胞也非常丰富。

## 5 血管生成拟态

抗血管生成治疗的靶点是恶性肿瘤中的血管内皮细胞。因此,如果肿瘤不依赖内皮细胞而形成血管,那么抗血管生成治疗就可能失败。

Maniotis等<sup>[21]</sup>在研究高侵袭性葡萄膜黑色素瘤时,发现一种高碘酸-希夫(periodic acid-Schiff PAS)染色阳性、CD34阴性的管道结构;结构中可见红细胞,血管造影证实其为血管;其称之为血管生成拟态(vasculogenic mimicry VM)。VM管壁内没有血管内皮细胞衬覆,肿瘤细胞模仿机体血管生成而形成瘤细胞条索并围成管道。有证据显示,在某些高侵袭性肿瘤中存在VM,包括恶性黑色素瘤、肉瘤、星形胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌及透明细胞癌等<sup>[22-25]</sup>,而且发现其存在与疾病发展和预后不良相关。在局部缺氧的环境下,黑色素瘤的细胞形态消失,并表现出血管的表型<sup>[26-27]</sup>。在乳腺癌移植瘤中,用MRI血管造影术观察到,由肿瘤细胞围成的管道,并且有血流灌注;肿瘤细胞线性排列的管道,表达内皮细胞标记物,如Flk-1和 Tie-2,但是不表达CD31<sup>[25]</sup>。在神经胶质瘤移植鼠模型中,发现包含红细胞的脉管并没有内皮

细胞<sup>[28]</sup>。最近研究<sup>[29]</sup>发现,急性白血病患者的骨髓源基质细胞在体外三维培养时,通过PI3激酶和pGTPase途径亦能形成VM。

目前,对于VM的研究尚属初步阶段,针对VM的治疗仍处于探索阶段。有研究报道,血管生成抑制剂TNP470(烟曲霉素衍生物)、血管抑素(肿瘤血管生成抑制肽)及内皮他丁(内皮抑素)不能抑制血管生成拟态的形成<sup>[30]</sup>。Bo Qu等<sup>[31]</sup>研究肝癌动物模型时发现,经过恩度(重组人血管内皮抑制素)抗血管治疗后,肿瘤中VM增加。当内皮依赖的血管生成受抑制时,肿瘤细胞出现缺氧,引起VM增加,从而取代内皮依赖的血管维持肿瘤的血液供应,最终导致抗血管生成治疗失败。

## 6 药物转运的作用

肿瘤化疗失败的重要原因之一,就是ABC(ATP binding cassette)型膜载体蛋白家族所介导的肿瘤细胞多重耐药机制。ABC家族有至少50种蛋白质,包括P-糖蛋白(P-glycoprotein P-gp)、多药耐药相关蛋白(multi-drug resistance-associated protein 1 MRP1)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein BCRP)以及肺耐药相关蛋白(lung resistance related protein LRP)等,能够将多种抗肿瘤药物排出细胞外,从而降低细胞内的药物浓度,使细胞产生耐药性。

Azan等<sup>[32]</sup>研究发现,在造血干细胞和白血病干细胞中都存在ABC转运体,并且能介导抗血管生成药物耐药的产生。Brendel等<sup>[33]</sup>研究慢性髓细胞样白血病时发现,接受酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者,能维持长期的疗效;但是在停药后,大部分进展期患者会出现耐药;这是由于P-gp和BCRP1在造血干细胞中高度表达,并与酪氨酸激酶抑制剂相互作用,从而介导酪氨酸激酶抑制剂耐药。Sharad等<sup>[34]</sup>研究报告,Rip76能转运Sunitinib和Sorafenib,并且介导肾细胞癌的耐药。

## 6 药物有效剂量

治疗肿瘤患者传统的用药方案,是使用最大耐受量,以骨髓抑制为限制因素。通常是每3周一次,持续3~12月。使用血管生成抑制剂治疗时,理想的剂量方案并不确定。制定用药方案并非易事,用药的剂量和持续时间,对于获得理想的疗效都非常重要的。在肾细胞癌患者中,给予10 mg·kg<sup>-1</sup>的VEGF单克隆抗体(贝伐单抗)很明显比3 mg·kg<sup>-1</sup>的效果更佳,虽然临床前试验显示,3 mg·kg<sup>-1</sup>为最佳剂量<sup>[35]</sup>。长期给予抗-VEGF治疗的IV期肾细胞癌患者的临床资料提示,只要患者有反应并且能够耐受,治疗可

持续<sup>[28]</sup>。

除了以上与血管生成抑制剂耐药有关的机制外, 参与其耐药的, 还有促血管生成因子上调 (FGFs, PDGFs, PGF)、间质细胞增加等。最近研究发现<sup>[36]</sup>, 在肾细胞癌中, E- 8能介导 Sunitinib耐药, 它们通过不同的机制和途径参与耐药, 不同的肿瘤细胞对同一种药物也可能存在不同的耐药机制, 因此肿瘤的耐药是多因素、多水平及多环节参与的复杂过程, 各个机制间存在着相互关联、相互依赖的关系。目前研究显示, 血管生成抑制剂耐药机制的研究还有很多工作要做。相信随着各种机制深入研究, 最终将能改善抗血管生成治疗的整体效果, 提高肿瘤患者的生存率。

## 参考文献:

- [ 1 ] Jain RK, Duda DG, Willett CG, et al. Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy[ J ]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009; 6: 327- 338
- [ 2 ] Kataoka N, Cai Q, Wen W, et al. Population- based casecontrol study of VEGF gene polymorphisms and breast cancer risk among Chinese women[ J ]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15: 1148- 1152
- [ 3 ] Sfar S, Saad H, Mosbah F, et al. Combined effects of the angiogenic genes polymorphisms on prostate cancer susceptibility and aggressiveness[ J ]. *Mol Biol Rep*, 2009; 36: 37- 45.
- [ 4 ] Schneider BP, Wang M, Radovich M, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor- 2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: EOC2100[ J ]. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 4672- 4678
- [ 5 ] Sfar S, Hassen E, Saad H, et al. Association of VEGF genetic polymorphisms with prostate carcinoma risk and clinical outcome[ J ]. *Cytokine*, 2006; 35: 21- 28
- [ 6 ] Schulteis AM, Lurje G, Rhodes KE, et al. Polymorphisms and clinical outcome in recurrent ovarian cancer treated with cyclophosphamide and bevacizumab[ J ]. *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 7554- 7563
- [ 7 ] Ekedahl HP, Kalluri R. Drug resistance associated with antiangiogenesis therapy[ J ]. *Semin Cancer Biol*, 2009; 19: 310- 317
- [ 8 ] Hida K, Hida Y, Amin DN, et al. Tumor-associated endothelial cells with cytogenetic abnormalities [ J ]. *Cancer Res*, 2004; 64: 8249- 8255.
- [ 9 ] Hida K, Klagsbrun M. A new perspective on tumor endothelial cells: unexpected chromosome and centrosome abnormalities[ J ]. *Cancer Res*, 2005; 65: 2507- 2510.
- [ 10 ] Gunsilius E, Duba HC, Petzer AL, et al. Evidence from a leukemic mouse model for maintenance of vascular endothelium by bone- marrow- derived endothelial cells[ J ]. *Lancet*, 2000; 355: 1688- 1691.
- [ 11 ] Xiong YQ, Sun HC, Zhang W, et al. Human hepatocellular carcinoma tumor- derived endothelial cells manifest increased angiogenesis capability and drug resistance compared with normal endothelial cells[ J ]. *Clin Cancer Res*, 2009; 15: 4838- 4846.
- [ 12 ] Rubenstein JL, Kim J, Ozawa T, et al. Anti- VEGF antibody treatment of glioblastoma prolongs survival but results in increased vascular cooption[ J ]. *Nephrol*, 2009; 2: 306- 314
- [ 13 ] Leenders WP, Kusters B, Verrijp K, et al. Antiangiogenic therapy of cerebalmelanomametastases results in sustained tumor progression via vessel co- option[ J ]. *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 6222- 6230
- [ 14 ] Hillen F, Griffioen AW. Tumor vascularization: sprouting angiogenesis and beyond[ J ]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007; 26: 489- 502
- [ 15 ] Sathornsumetee S, Cao Y, Marcello JE, et al. Tumor angiogenic and hypoxic profiles predict radiographic response and survival in malignant astrocytoma patients treated with bevacizumab and irinotecan[ J ]. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 271- 278
- [ 16 ] Ebos JM, Lee CR, Christensen JC, et al. Multiple circulating proangiogenic factors induced by sunitinib malate are tumor- independent and correlate with antitumor efficacy[ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104: 17069- 17074
- [ 17 ] Ebos JM, Lee CR, Cruz- Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short- term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis[ J ]. *Cancer Cell*, 2009; 15: 232- 239
- [ 18 ] Paez- Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[ J ]. *Cancer Cell*, 2009; 15: 220- 231
- [ 19 ] Du R, Lu KV, Petritsch C, et al. HIF1alpha induces the recruitment of bone marrow- derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion[ J ]. *Cancer Cell*, 2008; 13: 206- 220.
- [ 20 ] De Palma M, Venner MA, Galli R, et al. Tie2 identifies a hematopoietic lineage of proangiogenic monocytes required for tumor vessel formation and a mesenchymal population of pericyte progenitors[ J ]. *Cancer Cell*, 2005; 8: 211- 226.
- [ 21 ] Maniatis AJ, Folberg R, Hess A, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells *in vivo* and *in vitro*: vasculogenic mimicry [ J ]. *Am J Pathol*, 1999; 155: 739- 752
- [ 22 ] Sook AK, Fletcher MS, Zahn CM, et al. The clinical significance of tumor cell- lined vasculature in ovarian carcinoma: implications for anti- vasculogenic therapy[ J ]. *Cancer Biol Ther*, 2002; 1: 661- 664.
- [ 23 ] Van der Schaft DW, Hillen F, Pauwels P, et al. Tumor cell plasticity in Ewing sarcoma: an alternative circulatory system stimulated by hypoxia[ J ]. *Cancer Res*, 2005; 65: 11520- 11528
- [ 24 ] Vartanian AA, Stepanova EV, Guturov SL, et al. Prognostic significance of periodic acid- Schiff- positive patterns in clear cell renal cell carcinoma[ J ]. *Can J Urol*, 2009; 16: 4726- 4732
- [ 25 ] Shinakawa K, Kobayashi H, Heike Y, et al. Hemodynamics in vasculogenic mimicry and angiogenesis of inflammatory breast cancer xenograft[ J ]. *Cancer Res*, 2002; 62: 560- 566
- [ 26 ] Hendrix MJ, Sefter RE, Sefter EA, et al. Transendothelial function of human metastatic melanoma cells: role of the microenvironment in cell- fate determination[ J ]. *Cancer Res*, 2002; 62: 665- 668
- [ 27 ] Hendrix MJ, Sefter EA, Hess AR, et al. Vasculogenic mimicry and

- tumour cell plasticity: lessons from melanoma[ J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 411-421.
- [ 28] Nicbu SP, Danzeisen C, Eikesdal HP, *et al*. A novel cGFP- expressing immunodeficient mouse model to study tumor- host interactions[ J]. *FASEB J*, 2008, 22: 3120-3128.
- [ 29] Mishahi P, Rafii A, Vincent L, *et al*. Vasculogenic mimicry of acute leukemia bone marrow stromal cells[ J]. *Leukemia*, 2009, 23: 1039-1048.
- [ 30] van der Schaft DW, Seflor RE, Seflor EA, *et al*. Effects of angiogenesis inhibitors on vascular network formation by human endothelial and melanoma cells[ J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96: 1473-1477.
- [ 31] Bo Qu, Long Guo, Jinli Ma, *et al*. Antiangiogenesis therapy might have the unintended effect of promoting tumor metastasis by increasing an alternative circulatory system[ J]. *Medical Hypotheses*, 2010, 74: 360-361.
- [ 32] Azam F, Mehta S, Harris AL. Mechanisms of resistance to antiangiogenesis therapy[ J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46: 1323-1332.
- [ 33] Brendel C, Scharenberg C, Dohse M, *et al*. Inatinib mesylate and nilotinib (AMN107) exhibit high-affinity interaction with ABCG2 on primitive hematopoietic stem cells[ J]. *Leukemia*, 2007, 21: 1267-1275.
- [ 34] Singhal SS, Sehrawat A, Sahu M, *et al*. Rlip76 transports sunitinib and sorafenib and mediates drug resistance in kidney cancer[ J]. *Int J Cancer*, 2010, 126: 1327-1338.
- [ 35] Yang JC. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update[ J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 6367-670.
- [ 36] Huang D, Ding Y, Zhou M, *et al*. Interleukin-8 mediates resistance to antiangiogenic agent sunitinib in renal cell carcinoma[ J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 1063-1071.

• 信息 • 书讯 • 其他 •

## 《儿科药理学杂志》2011年征订启事

《儿科药理学杂志》是目前我国儿科药理学领域唯一的专业性学术刊物。国际标准连续出版物号: ISSN 1672-108X, 国内统一连续出版物号: CN 50-1156/R。是“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”, 儿科学类核心期刊, 被美国化学文摘(CA)和“中国核心期刊(遴选)数据库”、“中国学术期刊综合评价数据库”等国内重要数据库全文刊载。辟有专家论坛、论著(基础研究、儿科药物治疗学、儿科临床药理学、儿科药物制剂与质量控制)、药事管理与法规、综述、经验交流等栏目。

本刊为双月刊, 大16开64页, 铜版纸精美印刷, 双月10日出版, 每册定价9.00元, 全年54.00元。全国各地邮局均可订阅, 邮发代号: 78-133。地址: 重庆市渝中区中山二路136号《儿科药理学杂志》编辑部, 邮编: 400014, 电话: (023) 63633143, 传真: 023-63626877, E-mail: ymj2003@163.com。儿科药理学杂志投稿网址: <http://www.ekyxzz.com>。