

短肽在靶向药物递送系统中的研究进展

孙艳, 王驰*

(重庆医科大学药学院, 重庆 400016)

摘要: 近年来研究发现许多肿瘤细胞表面高表达一些肽类受体, 这些肽类受体与相应的配体亲和性高, 能以配体-受体方式特异性结合。以小片段活性肽作为导向物形成复合物而发展的靶向药物递送系统, 能够将药物定向转运到靶细胞内, 显示了良好的研究价值和应用前景。如蛙皮素/胃泌素释放肽受体介导的靶向药物递送系统、生长抑素受体介导的靶向药物递送系统、十肽 SynB₃ 受体介导的靶向药物递送系统、黄体酮释放激素受体介导的靶向药物递送系统及其他肽类受体介导的靶向药物递送系统, 其中短肽作为靶向基团与阿霉素、吡咯阿霉素、甲氨蝶呤、顺铂和喜树碱等结合形成高效的复合物, 用于表达有相应受体的肿瘤, 获得靶向治疗的研究非常有意义。

关键词: 肽; 受体; 配体; 复合物; 靶向; 药物递送系统

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2008)10-0992-05

Advances in the study of small peptides in targeted drug delivery system

SUN Yan, WANG Chi*

(College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Recently various peptide receptors which displayed the highest binding affinity and specificity with their peptide ligands by ligand-receptor have been exploited to develop drug delivery system which can directionally deliver drug to targeted cell. It is significant to study and applicate, including targeted drug delivery system mediated by bombesin receptor, somatostatin receptor, SynB₃ receptor, LH-RH receptor and other peptide receptor, et al. Several small peptide fragments were selected as carriers radicals combining doxorubicin, 2-pyrrolino-DOX, methotrexate, cis-platinum, and camptothecin to form hybrid cytotoxic analogs. These highly potent cytotoxic analogs have been designed as targeted anti-tumor agents for the treatment and study of various cancers that possess receptors for the carrier peptide.

Key words: peptide; receptor; ligand; conjugate; target; drug delivery system

多肽分子是机体内重要的一类生物活性物质。与蛋白质比较, 具有分子量小, 制备容易, 抗原性弱, 毒副作用小等优点, 在医药研究和临床应用上越来越受到重视。目前, 临床已经使用的多肽类激素有谷胱甘肽(3肽)、胸腺五肽(5肽)、奥曲肽(8肽)、催产素(9肽)、环孢素 A(11肽)、生长抑素(14肽)和促黄体释放激素等。由于小片段肽的低毒性、靶向性、无免疫原性、良好的生物相容性以及本

身的治疗作用等特点, 同时肿瘤细胞表面高表达肽类受体的发现, 使得一些短肽可被作为导向物, 以配体-受体特异性结合的方式应用于靶向药物递送系统(drug delivery system, DDS)。目前短肽在各种肽类受体介导的靶向药物递送系统中的作用受到越来越广泛地研究。利用肽与其受体的特异性结合特性, 将肽与药物结合形成复合物, 增加药物在体内的选择性, 减少药物的毒副作用, 为提高药物的治疗指数提供了可能性, 显示了良好的研究价值和应用前景。本文综述了肽类作为导向物在靶向药物递送系统中的研究进展。

收稿日期: 2008-03-15.

*通讯作者 Tel: 86-23-68485578, Fax: 86-23-68485881,
E-mail: Wehi639@sohu.com

1 蛙皮素 (bombesin, BN)/胃泌素释放肽 (gastrin releasing peptide, GRP) 受体介导的靶向药物递送系统

Keller 等^[1]应用 RT-PCR 技术及放射配基结合实验对 3 种肾癌细胞株 (A-498, ACHN 及 786-0) 进行了分析, 结果证明了这些细胞株的细胞膜上都有 BN/GRP 受体的表达。将一种蛙皮素 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Ψ(CH₂-NH)-Leu-NH₂ (RC-3094) 作为配体, 与吡咯琳阿霉素 (2-pyrrolinodoxorubicin, P-DOX, AN-201) 制成蛙皮素的复合物 (AN-215), 发现 AN-215 与肾癌细胞膜上的 GRP 受体的亲和力较高, 与游离的 AN-201 比较, 抑瘤效果更显著, A-498、ACHN 及 786-0 肿瘤体积和重量分别减少了 64.9%、74.9%、59.2%、60.7%、67.6%、65.4%; 而游离的 AN-201 对增殖中的肾癌细胞则几乎没有抑瘤效果。通过实时 PCR 分析还发现, 肾癌细胞株中 AN-215 发挥强的抑瘤作用并不依赖耐药基因 *MDR-1* 或 *MRP-1* 的表达, 表明 RC-3094 有可能靶向多种化学药物到达肾癌细胞而不会产生耐药。Engel 等^[2]发现 AN-215 与含有 BN 受体的 5 种乳腺癌细胞株 (MDA-MB-231, DU-4475, MDA-MB-468, MDA-MB-435 及 MX-1) 的亲和力很高, 而 AN-215 对此肿瘤细胞增长的抑制作用达 40.7%~68.4%, 并且这种抑瘤作用发挥几乎不会诱导任何耐药基因表达。Zhou 等^[3]将一种单克隆抗体 OKT3 与 BN/GRP 对抗物 Antag2 结合形成复合物 OKT3xAntag2, 体内外实验发现该复合物对小细胞肺癌的间接抑制作用达 (63 ± 18)%, 还可通过激活 T 淋巴细胞诱导程序性细胞死亡, 并认为这种复合物对小细胞肺癌进行靶向免疫治疗能显著抑制肿瘤细胞的生长。

Nagy 等^[4]将羧基末端 BN-(6-14) 或 BN-(7-14) 五肽序列的蛙皮素与阿霉素 (doxorubicin, DOX) 或 AN-201 形成蛙皮素的复合药物, 其结构共同点是在 13 位和 14 位之间存在一个缺失的肽键 (CH₂-NH 或 CH₂-N), 与五肽序列 BN/GRP 受体的亲和力高。体外实验证明, 对于表达有 BN/GRP 受体的胰腺癌细胞、肺癌细胞、前列腺癌细胞和胃癌细胞都具有相似的抑瘤效果。Moody 等^[5]将喜树碱 (camptothecin, CPT) 和 BN-(6-14) 通过 L2[*N*-(*N*-甲基-氨基-乙基) 甘氨酸氨基甲酸酯共价连接形成 CPT-L2-[*D*-Tyr⁶, β-Ala¹¹, *D*-Phe¹³, Nle¹⁴]Bn(6-14) (BA3) 复合物, 实验证明 CPT-L2-BA3 与 BN 的 3 种受体亚型 hGRPR 的亲和力很高。在体外实验中 CPT-L2-BA3 对多种细胞增殖有抑制作用, 包括乳腺癌 MCF-7 细

胞、结肠癌 HT-29 细胞、胃癌 Hs746T 细胞、恶性胶质瘤 U-87MG 细胞、非白血性白血病 MOLT-4 细胞、肺癌 NCI-H69 细胞、成神经细胞瘤 IMR32 细胞、胰腺癌 CFPAC-1 细胞、前列腺癌 PC-3、DU-145 和 LNCaP 细胞 (IC₅₀ = 33 ~ 2 269 nmol · L⁻¹)。在体内实验中 CPT-L2-BA3 显著抑制了人类非小细胞肺癌 NCI-H1299, 每周两次注射对胰腺癌 CFPAC-1 增长抑制 84%。

2 生长抑素 (somatostatin, SRIF) 受体 (sst) 介导的靶向药物递送系统

结肠直肠癌的治疗通常面临抑癌基因 p53 的变异, 严重阻碍了治疗的发展。Szepeshazi 等^[6]研究发现结肠直肠癌细胞膜上有高表达 ssts。将辛肽 SRIF 的类似物 RC-121 与 AN-201 连接, 形成靶向的 SRIF 复合物 (AN-238), 能够将药物 AN-201 定向转运到肿瘤细胞, 使得肿瘤细胞内药物的浓度大大提高, 克服了抑癌基因 p53 的变异阻碍。免疫痕迹分析表明对表达有 ssts 的 4 种结肠癌细胞株 HCT-116、HCT-15、HT-29 和 LoVo; 其中 HCT-116 和 LoVo 表达有 p53, HCT-15、HT-29 表达有变异型 p53, 而 LoVo 不表达功能性的 ssts。体内实验结果表明, AN-238 基本不影响 p53 的水平, 并可增加其活性, 而同剂量 DOX 和 AN-201 显著提高 p53 的水平且多数 p53 变异、不活泼。对于表达有 p53 的 HCT-116 裸鼠肿瘤细胞, AN-201、DOX、AN-238 的作用基本相同。对于无功能性 ssts 表达的 LoVo 细胞则均没有明显作用。对于表达有变异型 p53 的细胞 HCT-15 和 HT-29, 仅有 AN-238 有明显的抑制作用, 证明了此抑瘤作用并不依赖 p53 的表达, HCT-116、HCT-15、HT-29 和 LoVo 肿瘤的体积和重量分别减少: 74%、74.2%、78%、72%、74%、69.6%、38%、47.2%。

3 十肽 SynB₃ 受体介导的靶向药物递送系统

近年来, Castex 等^[7]研究了许多小分子肽类载体及其应用, 比如十肽 SynB₃。它能靶向药物的脑部吸收, 包括抗肿瘤药物 DOX。将一种十肽载体 SynB₃ 与 AN-201 通过丁二酸酐共价连接形成复合物 P-DOX-SynB₃, 该复合物能显著增加 AN-201 的脑部吸收同时伴随减少其心脏毒副作用。共聚焦显微镜下观察 P-DOX-SynB₃ 聚集浓度同游离的 P-DOX 相似; 体外毒性研究表明, 其毒性明显高于 DOX 而略低于 P-DOX。研究发现该复合物能靶向脑部肿瘤组织, 增加 DOX 的脑部吸收, 减少其心脏毒性却不影响其药效发挥。针对白血病细胞株 K562 和卵

巢癌细胞株 A2780, EC_{50} 分别为 (2.29 ± 0.70) 和 $(1.44 \pm 0.70) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 细胞死亡率分别达 (91.14 ± 0.8) 和 $(98.1 \pm 0.8)\%$ 。

4 黄体酮释放激素 (LH-RH) 受体介导的靶向药物递送系统

Buchholz 等^[8]把一种黄体化的激素释放激素 (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH) 作为靶向配体, 连接上 DOX 或 AN-201 形成复合物 (AN-207)。对乳腺癌细胞的体外实验结果表明, LH-RH 可以作为多肽配体, 用来靶向各种表达有 LH-RH 受体的肿瘤细胞, 如乳腺癌细胞、卵巢癌细胞、子宫内膜癌细胞及前列腺癌细胞等, 从而更好发挥抗癌药物的疗效, 达到显著抑制肿瘤细胞增殖的效果。对 3 种卵巢癌细胞株 UCI-107、OV-1063 和 ES-2 以不同作用的方式给药, 体内实验结果显示, 靶向蛙皮素的复合物 (AN-215)、靶向生长抑素的复合物 (AN-238) 和靶向黄体酮释放激素的复合物 (AN-207) 单独给药都具有明显的抑制卵巢癌细胞生长的作用, 同时这些化合物并没有诱导耐药基因的表达。将 AN-215 + AN-238 和 AN-207 + AN-238 以相同剂量联合给药时, AN-215 + AN-238 对 UCI-107 肿瘤的面积和重量减少分别为: 46.2%、44.2%; AN-207 + AN-238 减少 OV-1063 和 ES-2 肿瘤面积和重量分别为: 58.1%、69.1%、53.5%、25.79%。说明更多的实体瘤细胞上受体的表达多样化, 各种多肽复合物的联合治疗可能抑瘤效果更好。Keller 等^[9]通过对人类肾细胞肿瘤进行免疫组织化学分析, 对 3 种肾癌细胞株 A-498、ACHN 和 786-0 进行了放射性受体测定和免疫印迹及逆转录 PCR 分析。结果表明, 3 种肾癌细胞株都有高表达 LH-RH 受体。体内实验发现 AN-207 对 3 种肾癌细胞的肿瘤体积抑制作用达 67.8% ~ 73.8%, 对肿瘤重量的抑制作用为 62.2% ~ 77.3%, 而游离的 AN-201 则没有显著抑瘤效果。如果使用过量的 LH-RH 激动剂 6-D-色氨酸戈那瑞林封闭 LH-RH 受体, AN-207 则无显著抑瘤效果。这说明了 AN-207 是通过配体-受体结合的方式发挥抑瘤作用的。

5 其他肽类介导的靶向药物递送系统

5.1 前体药物递送系统 癌症治疗的一个关键问题是目前抗癌药物对于癌细胞的选择性较差。克服这个问题的一个可行性方法之一是设计抗癌的前体药物。由于蛋白质药物在穿越生理膜屏障 (如胃肠屏障、血脑屏障等) 的过程中具有水溶性低、稳定性差及渗透性差等缺点, 从而阻碍了它的应用。最近

研究表明, 通过使用前体药物, 可有效地克服以上缺点。Denmeade 等^[10]将一种前列腺特异性抗原 (PSA) 蛋白酶的底物作为载体, 与经过修饰的毒胡萝卜素内酯 L12ADT 结合, 产生了一个可溶的、可穿透细胞膜的前药。通过对由 PSA 诱导产生的 LNCaP 前列腺癌细胞株和非 PSA 诱导产生的 HCT-116 结肠癌细胞株进行体外实验。动力学结果表明, 该前药能被 PSA 水解, 靶向由 PSA 产生的前列腺癌细胞, 包括迁移了的前列腺癌细胞, 而且在人血浆中非常稳定。体内实验对接种由 PSA 产生的 LNCaP 前列腺癌细胞的小鼠静脉注射该前药, 能显著抑制癌细胞的生长, 肿瘤细胞体积减少了 55%, 当连续皮下注射时能完全抑制癌细胞的生长, 对非 PSA 产生的前列腺癌细胞却没有作用。

5.2 基因递送系统 基因治疗成功的关键是如何将目的基因有效地释放到靶细胞中, 这一点依赖于高转染效率和特异靶向性的载体。目前基因载体主要分为病毒载体系统和非病毒载体系统。其中, 非病毒转基因载体虽然转染效率相对于病毒载体而言较低, 但因其具有携带目的基因容量大、低免疫原性、无恶性转化可能以及易于大规模制备等优点而受到瞩目, 其中包括小分子多肽。

Pan^[11]等经实验证明一种包含了 RGD 的寡肽 (K)₁₆GRGDSPC 是一种易合成的、高效无毒的载体, 它可以把外源性的基因靶向转入小鼠的骨髓基质细胞 (BMSCs) 内。发现寡肽 (K)₁₆GRGDSPC 的转运效率在氯奎或聚乙烯亚胺存在时极大地增加。实验结果说明, 寡肽 (K)₁₆GRGDSPC 是一种理想的、靶向的非病毒基因载体。

5.3 形成免疫交联物 Szyndol 等^[12]筛选出了 dhvar5, 一个来源于富组蛋白, 含有 14 个氨基酸的人工合成小分子肽, 具有高度疏水的氨基末端及带阳离子羧基末端, 既亲水又亲脂的性质。利用重组 DNA 技术将合成的抗微生物肽 dhvar5 和一种重链抗体 VHH 进行 DNA 重组, 形成了免疫交联物 VHH-dhvar5, 为了提高体内活性肽的释放, 在 VHH 和 dhvar5 之间插入了 Xa 因子切割位点, 这种重组肽通常都是很稳定而又能很快被降解。因为抗微生物肽通常对宿主组织都有毒性, 所以常常被制成融合蛋白。与抗体融合可以稳定抗微生物肽, 能靶向到达病变组织。

最近从噬菌体肽库中筛选出一类含谷氨酸 (E) 和精氨酸 (R), 即 ER 模序 (-ECLRSVVTC-) 的多肽, 能够与 TF 胞外区紧密结合但不会激活 F VII 引发

外源性凝血。实验针对 TF 设计合成一种多肽,作为靶向抗癌药物的载体,命名为 FHS001。Xiang 等^[13]采用固相法设计、合成能与组织因子(TF)特异性结合的配体分子 FHS001,通过异型双功能交联剂 Sul-f0-SANPAH,将 FHS001 与 Genistein 交联,制备了 Genistein 靶向多肽偶联物 GEN-P。荧光显微镜直接检测其与高表达 TF 的人乳腺癌细胞株 MCF-7 的结合。结果表明,合成的 FHS001 多肽能与高表达 TF 的 MCF-7 细胞特异性结合且无明显的凝血活性。MTT 法检测其对 MCF-7 的杀伤作用。结果表明,GEN-P 偶联物在 $0.2 \sim 200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 内对 MCF-7 细胞均有不同程度的增殖抑制作用,作用 6 h 后抑制率为 16.3% ~ 83.1%,且呈一定的剂量依赖性。GEN-P 和 Genistein 对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 分别为 2.0 和 $120 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,GEN-P 效果明显优于游离药物 Genistein。

5.4 形成脂质体 脂质体(liposome)是磷脂分散在水中时形成的脂质双分子层,其内部为水相的闭合囊泡。近年来,脂质体制剂技术迅速发展并逐渐完善,国内外学者将其广泛应用到蛋白质、多肽和多糖等一些生物活性大分子药物的研究中。由于 EPR 效应,脂质体有一定的被动靶向作用,但是脂质体本身无特异靶向性。在脂质双层中掺入对特定细胞具有选择性和亲和性的配体,利用细胞对配体的识别可得到专一性地作用于靶细胞的靶向脂质体。Maeda 等^[14]分离出 Ala-Pro-Arg-Pro-Gly (APRPG),能特异性结合于肿瘤新生血管。体内实验表明,用 APRPG 修饰的包载 DOX 的脂质体能够显著抑制肿瘤生长,延长存活时间达到 74 d。用 APRPG 修饰的脂质体稳定,粒径在 120 ~ 170 nm 且近中性,在血中无明显聚集。对于高表达血管内皮生长因子的人脐静脉内皮细胞有显著亲和力。而对于不表达血管内皮生长因子的结肠癌细胞 C26 NL17 则几乎没有亲和力。肿瘤的新生血管是肿瘤生长、增殖和转移的关键性因素,应用 APRPG 修饰的脂质体针对肿瘤新生血管进行的抗肿瘤血管新生疗法几乎可以主动靶向到所有的实体瘤,而且不会产生药物耐受,是一种新型、高效的抗肿瘤方法。

6 展望

小肽具有低毒性、靶向性、无免疫原性、良好的生物相容性、可降解性及本身的治疗作用等特点,在不同肽类受体介导的药物递送中的作用受到越来越多的关注,同时也取得了很大的研究进展。多肽分子生物活性的研究和受体不断的发现为肿瘤的诊治

开辟出新的途径,显示了良好的研发应用前景。抗肿瘤多肽的研究目前国际上还处于起步阶段,在 DDS 方面的发展也存在着一些制约因素,如肽类难以预料的翻译后修饰及前体肽被剪切的位点不确定性,筛选和纯化较复杂;应用广泛的化学药物与肽类载体需要化学键的结合,还需要“间隔臂”结构作为桥梁作用的间接参与,某些 LH-RH 复合物合成后对同分异构体的分离纯化,使化学反应的难度增加而产率减少。另外,肿瘤细胞表面受体表达的复杂性和多样性也是制约短肽在药物递送系统中应用的原因之一;肽类在药物递送系统中的作用需要更多的体内数据对其作用机制进行深入的阐述,寻找或发现新型高活性多肽。

References

- [1] Keller G, Schally AV, Nagy A, et al. Targeted chemotherapy with cytotoxic bombesin analogue AN-215 can overcome chemoresistance in experimental renal cell carcinomas [J]. *Cancer*, 2005,104:2266 - 2274.
- [2] Engel JB, Schally AV, Halmos G, et al. Targeted cytotoxic bombesin analog AN-215 effectively inhibits experimental human breast cancers with a low induction of multi-drug resistance proteins [J]. *Endocrine-Related Cancer*, 2005;12:999 - 1009.
- [3] Zhou JH, Chen J, Zhong RK, et al. Targeting gastrin-releasing peptide receptors on small cell lung cancer cells with a bispecific molecule that activates polyclonal T lymphocytes [J]. *Clin Cancer Res*, 2006,12:2224 - 2231.
- [4] Nagy A, Armatis P, Cai RZ, et al. Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of cytotoxic analogs of bombesin-like peptides containing doxorubicin or its intensely potent derivative, 2-pyrrolinodoxorubicin [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1997,94:652 - 656.
- [5] Moody TW, Sun LC, Mantey SA, et al. *In vitro* and *in vivo* antitumor effects of cytotoxic camptothecin-bombesin conjugates are mediated by specific interaction with cellular bombesin receptors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006,318:1265 - 1272.
- [6] Szepeshazi K, Schally AV, Halmos G, et al. Targeted cytotoxic somatostatin analogue AN-238 inhibits somatostatin receptor positive experimental colon cancers independently of their p53 status [J]. *Cancer Res*, 2002,62:781 - 788.
- [7] Castex C, Merida P, Blanc EE, et al. 2-Pyrrolinodoxorubicin and its peptide-vectorized form bypass multidrug resistance [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2004,15:609 - 617.

- [8] Buchholz S, Keller G, Schally AV, et al. Therapy of ovarian cancers with targeted cytotoxic analogs of bombesin, somatostatin, and luteinizing hormone-releasing hormone and their combinations [J]. Proc Natl Acad Sci, 2006, 103: 10403-10407.
- [9] Keller G, Schally AV, Gaiser T, et al. Receptors for luteinizing hormone releasing hormone expressed on human renal cell carcinomas can be used for targeted chemotherapy with cytotoxic luteinizing hormone releasing hormone analogues [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11: 5549-5557.
- [10] Denmeade SR, Jakobsen CM, Janssen S, et al. Prostate-specific antigen-activated thapsigargin prodrug as targeted therapy for prostate cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95: 990-1000.
- [11] Pan HT, Zheng QX, Guo XD, et al. A RGD-containing oligopeptide(K)₁₆GR GDSPC: a novel vector for integrin-mediated targeted gene delivery [J]. Huazhong Univ Sci Tech [Med Sci], 2006, 26: 513-516.
- [12] Szynol A, de Haard JJW, Veerman EC, et al. Design of a peptibody consisting of the antimicrobial peptide dhvar5 and a llama variable heavy-chain antibody fragment [J]. Chem Biol Drug Des, 2006, 67: 425-431.
- [13] Xiang GM, Li YP, Cheng TM, et al. Preparation and study about suppressive tumor activation *in vitro* of genistein targeted peptide conjugate [J]. Chin J Cancer Prev Treat (中华肿瘤防治杂志), 2006, 13: 1614-1616.
- [14] Maeda N, Takeuchi Y, Takada M, et al. Anti-neovascular therapy by use of tumor neovasculature-targeted long-circulating liposome [J]. J Control Release, 2004, 100: 41-52.

欢迎订阅 2009 年《药学报》

《药学报》(CN: 11-2163/R, ISSN: 0513-4870)是由中国药学会主办、中国医学科学院药物研究所承办、国内外公开发行的药学综合性学术期刊。辟有栏目:述评和综述、研究论文、研究简报、学术动态。本刊自 1953 年创刊以来,一直报道药学领域原始性、创新性科研成果,旨在促进国内外学术交流。刊登论文内容包括药理学、合成药物化学、天然药物化学、药物分析学、药剂学、生药学等。

《药学报》为我国自然科学核心期刊,据中国科学引文数据库的数据库统计,在中国科技核心期刊排行表中,《药学报》名列前茅,在药学类期刊中居首位;本刊已被世界主要检索系统收录,为我国药学界高水平的学术刊物,在国际上享有一定知名度。本刊 1999 年荣获首届“国家期刊奖”,2001 年入选中国期刊方阵“双高”(高知名度、高学术水平)期刊;2002 年被评为第二届“国家期刊奖百种重点科技期刊”,并荣获第三届“中国科技优秀期刊奖”二等奖;2002~2007 年连续 6 届荣获“百种中国杰出学术期刊”称号;2007 年获得中国科协精品科技期刊工程项目资助(B 类)。

本刊为 112 页,月刊,大 16 开本。每期定价 20 元,全年定价 240 元。国内邮发代码:2-233,国外代码:M105。欢迎广大作者踊跃投稿,欢迎广大读者订阅。可采用的订阅方式如下:

- 通过当地邮局;
- 通过 E-mail (yxxb@imm.ac.cn) 或从网上 (www.yxxb.com.cn) 下载订阅单,填好后寄至编辑部;
- 通过本刊编辑部,联系人:李淑芬、张晓晔

电话: 86-10-63165208, 传真: 86-10-63026192

编辑部地址:北京市先农坛街 1 号《药学报》编辑部

邮编: 100050