

# DLL4-Notch 信号传递系统的研究进展

于治成, 沈志滨\*

广东药学院, 广东 广州 150006

**摘要:** DLL4-Notch 信号传递在人体组织的发育过程和细胞间通讯中发挥关键作用, 其中包括调控细胞命运, 调节细胞迁移、分化和增殖。最近的研究已经证实, 在多种肿瘤细胞系中存在 Notch 基因的异常表达, 且 DLL4-Notch 信号与肿瘤细胞的生长调控密切相关, 因此该信号通路成为肿瘤诊断与治疗的新靶点。简要介绍 DLL4-Notch 信号传递系统的组成, 以及国外关于 DLL4-Notch 信号传递途径在抗肿瘤、调节血管生成与调节淋巴网络形成等方面最新的研究进展。

**关键词:** DLL4-Notch; 信号传递系统; 血管生成; 抗肿瘤; 淋巴组织生成

中图分类号: R912.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)02-0091-05

## Advances in studies on DLL4-Notch signal transduction system

YU Zhi-cheng, SHEN Zhi-bin

Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

**Abstract:** The DLL4-Notch signal transduction plays a key role in cell development and cell-cell communication in vertebrates and invertebrates, including the regulations of cell fate, migration, differentiation, and proliferation. Recent studies have shown that in many tumor cell lines, Notch genes were abnormally expressed and DLL4-Notch signaling was correlated with the regulation of tumor cells, so this pathway could provide potential new targets for the diagnosis and therapy of tumor. The latest researches about the DLL4-Notch pathway in antitumor, angiogenesis, and lymphopoiesis abroad in recent years have been overviewed in this paper.

**Key words:** DLL4-Notch; signaling transduction system; angiogenesis; antitumor; lymphopoiesis

DLL4-Notch 信号传递是由多种分子参与的、复杂的细胞信号途径, 是相邻细胞间通讯进而调控细胞发育的典型例子<sup>[1]</sup>。该信号系统在脊椎动物和无脊椎动物许多组织的发育过程和细胞之间通讯中都发挥了关键的作用, 包括调控细胞命运, 调节细胞迁移、分化和增殖<sup>[2]</sup>。1919 年 Moohr 等<sup>[3]</sup>在研究果蝇的发育过程中鉴定出来该信号, 因其部分功能缺失可导致果蝇翅膀出现缺口而得名。2006 年 Noguera-Troise 等<sup>[4]</sup>在“Nature”上发表文章提出阻断 DLL4-Notch 信号可以作为治疗癌症的新方法, 再一次引发了学术界对此信号传递途径的积极关注。目前, 国内外对此信号传递系统的研究主要集中在抗肿瘤、血管与淋巴网络形成等方面, 笔者就近年来国外对此信号途径的研究进展进行综述。

### 1 DLL4-Notch 信号系统简述

DLL4-Notch 是一条进化保守的信号传递途径,

该信号传递途径的结构主要由 Notch 受体、DLL4 配体及细胞内效应器分子 3 个部分组成。

#### 1.1 Notch 受体

Notch 为基因编码的一种膜蛋白受体, 目前共发现 4 种哺乳动物的 Notch 受体, 它们分别为 Notch 1~Notch 4。Notch 受体是由  $1.8 \times 10^5$  (p180) 和  $1.2 \times 10^5$  (p120) 多肽段构成的异二聚体。多肽段 p180 包含大部分的胞外区, 该结构域包含 29~36 个串联的表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 序列及 3 个富含半胱氨酸的 Lin Notch 重复序列 (Lin Notch repeats, LNR), 它们的主要功能是和配体结合并启动 Notch。多肽段 p120 部分则包含跨膜区和胞内区<sup>[5-6]</sup>。其胞内区域主要包含 5 个部分: 1) 重组信号结合蛋白区 (RBP2J kappa associated molecular, RAM), 可与 DNA 结合蛋白相结合; 2) 6 个锚蛋白重复序列 (ankyrin repeats, ANK), 是

收稿日期: 2010-10-18

基金项目: 广东省科技计划项目 (2010B030700044); 广东省高等学校高层次人才项目

作者简介: 于治成 (1985—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药及复方药效物质基础的研究与开发。Tel: 15920472887 E-mail: yzc165@163.com

\*通讯作者 沈志滨, 教授, 博士, 研究生导师。Tel: (020)39352179 E-mail: szb8113@yahoo.com.cn

启动 Notch 的增强子,可介导 Notch 与其他蛋白质之间的相互作用;3)核定位信号(nuclear localization signal, NLS);4)翻译启动区(translational active domain, TAD);5)一个 PEST 区域,即富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸的区域,该区域与 Notch 受体的稳定性有关。Notch 膜蛋白受体必须与同为跨膜蛋白的配体结合才能被激活。

## 1.2 DLL4 配体

Notch 的配体又称作 DSL 蛋白,目前已在哺乳动物中发现的 5 种 Notch 配体分别称为 Delta like1(DLL1)、DLL3、DLL4、Jagged1 和 Jagged2。DLL4 是定位于人染色体 15q14、基因编码长度为 685 个氨基酸的单链跨膜蛋白,其胞外区含有数个 Notch 受体结合活化所必需的 EGF 样重复序列(EGF-like repeats)及保守的 Delta 和 Serrate 配体结构域(Delta and Serrate ligands, DSL)。它在进化过程中高度保守,人和鼠 DLL4 基因编码的蛋白具有 87%的同源序列。经 Mailhos 等<sup>[7-9]</sup>的多年研究发现 Notch 配体 DLL4 是 5 个配体中唯一特异性存在于内皮细胞的配体,在血管与淋巴管的新生、发育和成熟及肿瘤血管生长过程中起关键作用。

## 1.3 DLL4-Notch 信号的传递过程

在哺乳动物体内,该信号在 DLL4 配体与 Notch 受体结合后传递,Notch 通路激活过程需要 3 次蛋白裂解,参与其中的关键酶分别是 Furin 样转化酶、去整合素-金属蛋白酶家族(a disintegrin and metalloprotease, ADAM)及  $\gamma$ -分泌酶,作用后的 Notch 受体释放其胞内活化片段 Nidc 并进入细胞核,与 DNA 黏附蛋白、Mastermind(Mam)蛋白结合形成 CSL-Nidc-Mam 三聚体,激活下游靶基因。Notch 通路靶基因主要包括发状分裂相关增强子(hairy/enhancer of split)及其阻遏蛋白家族,它们参与并调节细胞分化和组织发生<sup>[10-12]</sup>。

## 2 DLL4-Notch 信号系统的作用

### 2.1 调节血管生成

血管生成(angiogenesis)是血管丛萌发、分支,形成血管网络的过程,即从现存的血管形成新血管,并得以广泛地重建。此过程依赖促血管发生因子和抗血管发生因子调控。正常人体内有多种抗血管发生因子,因此可抑制血管生成;然而,当组织成长和生存依赖血液持续地供给氧气和营养时,在胚胎发育、女性月经周期、怀孕和伤口修补等过程,抗血管发生因子会减少,促血管发生因子就会增加,

从而诱导血管生成。若血管生成的调控出现问题,可导致各种疾病(包括恶性肿瘤)的发生。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进血管形成的一个最主要的生长因子,它在原始血管网形成以及在血管生长过程中的引导作用得到广泛的认可。先前的研究表明 DLL4 是 VEGF 的重要下游基因,它通过对 VEGF 的负反馈来限制其作用,减少血管的过度生长<sup>[13-14]</sup>。Gerhardt 等<sup>[15]</sup>研究发现,新生血管上的内皮细胞有尖端细胞和杆细胞两个亚型;在血管生成过程中,尖端细胞控制血管的出芽及形成新的血管分支,杆细胞完成新生分支血管的延伸,因此两种细胞生成的比例就会影响到整个血管的生成过程。

Hellstrom 等<sup>[16]</sup>研究发现,用  $\gamma$ -分泌酶抑制剂抑制 DLL4-Notch 信号传递,使生成内皮 DLL4 的等位基因遗传失活,或者删除内皮细胞 Notch1 特异性基因,都会增加尖端细胞的数量;相反,用一种可溶性的肽类活化 DLL4-Notch 信号通路,则使新生成的血管分支数量降低,这就说明 DLL4-Notch 信号传递途径通过建立正确的萌芽和分支模式所需要的尖端细胞和杆细胞的适当比例来调控新血管的生成。

Harrington 等<sup>[17]</sup>在此基础上继续研究发现,在人脐静脉内皮细胞里,DLL4-Notch 信号传递系统能上调 VEGFR1 的表达,同时下调 VEGFR2、胎盘生长因子(placenta growth factor, PlGF)、neuropilin-1(NRP1)、NRP2 的表达。结果使血管形成的增长期向成熟和稳定期转换,而且 DLL4-Notch 信号传递系统可以通过与其他信号传递系统的配合来调节远距离的细胞,而不仅是相邻的细胞。通过对动脉内皮细胞的研究也得到类似结论,DLL4-Notch 信号可增加促血管生成因子分泌,增强动脉的稳定性和增加其直径,并且 DLL4-Notch 系统在动脉生成过程中与其他信号系统互动调节,共同完成血管生成中的关键步骤<sup>[18]</sup>。这个发现会为将来的血管病治疗方案提供新思路。

Wnt/beta-catenin 信号通路也可以通过与 DLL4-Notch 通路的配合来调节血管生成过程,并且该信号通路无论在体内或体外都可以在内皮组织上调 DLL4 转录并增强 Notch 通路的信号强度<sup>[19]</sup>,引起血管功能和形态学的改变,但此现象只存在于血管的发生阶段。最近的研究表明 Notch 信号传递系统也可以与表皮生长因子受体(epidermal growth

factor receptor, EGFR) 协同作用调节神经细胞的生成<sup>[20]</sup>。Benedito 等<sup>[18]</sup>研究发现 Notch 的 2 个配体 DLL4 和 Jagged1 在小鼠血管生成过程中存在竞争关系, Jagged1 能减弱 DLL4 传递的信号。这说明血管的生成过程是由两种信号共同完成的, 该作用机制是否在 DLL4-Notch 通路调节的其他生理过程中存在还有待于进一步研究。

不仅如此, Huang 等<sup>[21]</sup>研究表明, 调节性 T 细胞通过影响 DLL4-Notch 信号系统抑制哮喘模型鼠气管中的新生血管, 这说明在不同类型血管生成过程中 DLL4-Notch 通路扮演不同的角色。

## 2.2 抗肿瘤

肿瘤血管生成依赖学说于 1971 年由 Folkman 提出<sup>[22]</sup>。该理论认为肿瘤的生长总是伴随其周围血管的发生与发展, 以供给所需营养成分。一般血管生长越活跃, 肿瘤侵袭性就越强。因此, 抗肿瘤新生血管形成成为肿瘤综合治疗的重要策略之一。目前研究最多的是通过阻断 VEGF 来达到抑制肿瘤新生血管形成的目的。Notch 是 VEGF 的下游信号通路, 它通过对 VEGF 的负反馈来限制其作用, 造成肿瘤组织供血不足, 最终导致肿瘤细胞的生长受到抑制。

2006 年, Noguera-Troise 等<sup>[4]</sup>提出了阻断 DLL4-Notch 信号可以作为治疗癌症的新方法, 从而引起了研究者对于 DLL4-Notch 信号传递系统治疗肿瘤的关注。根据目前的研究情况, 阻断 Notch 信号传递途径的方法主要有 2 类: 一是直接抑制 Notch 受体, 包括应用反义 RNA (antisense RNA)<sup>[23]</sup>、RNA 干扰 (RNA interference, RNAi)<sup>[24-25]</sup>和单克隆抗体 (monoclonal antibody); 另一种是使用 Notch 配体封闭剂如  $\gamma$ -分泌酶抑制剂 ( $\gamma$ -secretase Inhibitors) 等。这两种方法都能有效地抑制肿瘤血管的生成。研究还发现, 阻断 DLL4-Notch 信号疗法与抑制 VEGF 疗法联合使用来抑制肿瘤生长, 会比单独使用更有效, 而且对于抑制 VEGF 疗法不敏感的肿瘤也有作用。因此对于 VEGF 治疗抵抗的实体瘤, 抑制 DLL4 疗法或许可以提供替代疗法或作为辅助疗法。

但最近的研究表明可能存在着不同的情况, Hajdu 等<sup>[26]</sup>用转化生长因子  $\beta$  诱导人类非霍奇金 B 细胞淋巴瘤细胞株和原发慢性淋巴性白血病细胞凋亡, 并同时用  $\gamma$ -分泌酶抑制剂抑制 DLL4-Notch 信号, 结果发现上述两种细胞的凋亡率没有明显改变, 可能是因为  $\gamma$ -分泌酶抑制剂抑制一些情况下的细胞

凋亡, 也有可能是因为上述两种细胞株有着不同的细胞凋亡过程。

上述现象的发现, 为进一步完善肿瘤新生血管与肿瘤生长关系学说提供了新的研究方向。但抑制 DLL4-Notch 信号途径后, 血管内皮细胞又是如何演化以影响血管网络构建, 并最终导致肿瘤组织血流量下降的作用机制有待进一步深入研究。目前, 以 DLL4-Notch 为研究靶点治疗肿瘤的临床前期实验正在积极探索中, 相信在不久的将来会成为治疗肿瘤的新方法。

## 2.3 调节淋巴网络形成

最近的研究显示 DLL4-Notch 信号传递途径与淋巴网络的形成有密切的关系。Geudens 等<sup>[27]</sup>通过对斑马鱼的研究发现, DLL4-Notch 信号传递系统可以控制淋巴管的生长, 在斑马鱼胚胎时期, 阻断 Notch-1b 或 Notch-6 受体使其生成的淋巴管受到损坏。说明 Notch 信号对于淋巴网络的形成起到至关重要的作用。DLL4-Notch 信号传递系统在 T 细胞发展过程中起到关键调节作用<sup>[28]</sup>。Mohtashami 等<sup>[29]</sup>的研究也支持上述结论, 体外 DLL4 信号可以高效地促进造血干细胞向 T 细胞分化, 并能增强其在胸腺的功能; 配体 DLL1 也有类似的调节机制, 但 DLL4 比 DLL1 更高效。在 T 细胞里 DLL4-Notch 信号还可以上调白介素-17 (IL-17) 的表达<sup>[30]</sup>。IL-17 的启动子直接被 Notch 转录, 增加 T 细胞的数量。

也有研究发现卡波西氏肉瘤疱疹病毒 (Kaposi sarcoma herpes virus, KSHV) 通过 DLL4 与 Jagged1 基因来控制 Notch 系统, 从而改变淋巴管内皮细胞周期基因的表达<sup>[31]</sup>。KSHV 编码表达的病毒 G 蛋白偶联受体 (viral G protein-coupled receptor, vGPCR) 通过细胞外信号调节激酶使 DLL4 的生成量增多, 从而改变邻近未受感染的细胞的细胞周期, 影响细胞休眠。

## 3 结语

DLL4-Notch 信号通路在肿瘤生长、血管形成、免疫系统形成等方面具有重要的调节作用。随着研究的进一步展开, 发现相对于其他信号转导途径, DLL4-Notch 信号处于复杂的调控网络之中, 该通路与其他通路相互间有广泛的联系<sup>[17]</sup>。同时, DLL4 与该通路其他配体之间也有不同的相互作用<sup>[32]</sup>, 更有研究发现 DLL4 在特定的细胞核内也有表达<sup>[33]</sup>, 这为其发挥多种生理功能提供了基础。

纵观 DLL4-Notch 信号传递系统的研究趋势,

未来研究的主要方向在于揭开 DLL4-Notch 信号复杂调控网络的机制,由此认清 Notch 信号功能多样性的基础,发现该信号传递途径可能存在的防范作用,为开发肿瘤治疗的新靶点提供理论依据。

#### 参考文献

- [1] Pires-daSilva A, Sommer R. The evolution of signalling pathways in animal development [J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(1): 39-49.
- [2] Hainaud P, Contreres J O, Villemain A, *et al*. The role of the vascular endothelial growth factor-delta-like 4 ligand/Notch4-ephrin B2 cascade in tumor vessel remodeling and endothelial cell functions [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8501-8510.
- [3] Artavanis-Tsakonas S, Rand M D, Lake R J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development [J]. *Science*, 1999, 284(5415): 770-776.
- [4] Noguera-Troise I, Daly C, Papadopoulos N J, *et al*. Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1032-1037.
- [5] Radtke F, Schweisguth F, Pear W. The Notch 'gospel' [J]. *EMBO Rep*, 2005, 6(12): 1120-1125.
- [6] Rehman A O, Wang C Y. Notch signaling in the regulation of tumor angiogenesis [J]. *Trends Cell Biol*, 2006, 16(6): 293-300.
- [7] Mailhos C, Modlich U, Lewis J, *et al*. Delta4, an endothelial specific notch ligand expressed at sites of physiological and tumor angiogenesis [J]. *Differentiation*, 2001, 69(2/3): 135-144.
- [8] Shutter J R, Scully S, Fan W, *et al*. Dll4, a novel Notch ligand expressed in arterial endothelium [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(11): 1313-1318.
- [9] Hofmann J J, Iruela-Arispe M L. Notch signaling in blood vessels: who is talking to whom about what? [J]. *Circ Res*, 2007, 100(11): 1556-1568.
- [10] Kerbel R S. Tumor angiogenesis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039-2049.
- [11] Ellis L M, Hicklin D J. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 579-591.
- [12] Thurston G, Noguera-Troise I, Yancopoulos G D. The Delta paradox: DLL4 blockade leads to more tumour vessels but less tumour growth [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(5): 327-331.
- [13] Liu Z J, Shirakawa T, Li Y, *et al*. Regulation of Notch1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(1): 14-25.
- [14] Yan M, Plowman G. Delta-like 4/Notch signaling and its therapeutic implications [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(24): 7243-7246.
- [15] Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, *et al*. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia [J]. *J Cell Biol*, 2003, 161(6): 1163-1177.
- [16] Hellstrom M, Phng L K, Hofmann J J, *et al*. Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis [J]. *Nature*, 2007, 445(7129): 776-780.
- [17] Harrington L S, Sainson R C, Williams CK, *et al*. Regulation of multiple angiogenic pathways by Dll4 and Notch in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Microvasc Res*, 2008, 75(2): 144-154.
- [18] Benedito R, Roca C, Sorensen I, *et al*. The notch ligands Dll4 and Jagged1 have opposing effects on angiogenesis [J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1124-1135.
- [19] Corada M, Nyqvist D, Orsenigo F, *et al*. The Wnt/beta-catenin pathway modulates vascular remodeling and specification by upregulating Dll4/Notch signaling [J]. *Dev Cell*, 2010, 18(6): 938-949.
- [20] Yasugi T, Sugie A, Umetsu D, *et al*. Coordinated sequential action of EGFR and Notch signaling pathways regulates proneural wave progression in the drosophila optic lobe [J]. *Development*, 2010, 137(19): 3193-3203.
- [21] Huang M T, Dai Y S, Chou Y B, *et al*. Regulatory T cells negatively regulate neovasculature of airway remodeling via DLL4-Notch signaling [J]. *J Immunol*, 2009, 183(7): 4745-4754.
- [22] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [23] Weijzen S, Zlobin A, Braid M, *et al*. HPV16 E6 and E7 oncoproteins regulate Notch-1 expression and cooperate to induce transformation [J]. *J Cell Physiol*, 2003, 194(3): 356-362.
- [24] Purow B W, Haque R M, Noel M W, *et al*. Expression of Notch-1 and its ligands, Delta-like-1 and Jagged-1, is critical for glioma cell survival and proliferation [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2353-2263.
- [25] Indraccolo S, Minuzzo S, Masiero M, *et al*. Cross-talk between tumor and endothelial cells involving the Notch3-Dll4 interaction marks escape from tumor dormancy [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(4): 1314-1323.
- [26] Hajdu M, Kopper L, Sebestyen A. Notch-regulation upon Dll4-stimulation of TGFb-induced apoptosis and gene expression in human B-cell non-Hodgkin lymphomas [J]. *Scand J Immunol*, 2010, 71(1): 29-37.

- [27] Geudens I, Herpers R, Hermans K, *et al.* Role of Dll4/Notch in the formation and wiring of the lymphatic network in zebra fish [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(9): 1162-1163.
- [28] Yan X Q, Sarmiento U, Sun Y, *et al.* A novel Notch ligand, Dll4, induces T-cell leukemia/lymphoma when overexpressed in mice by retroviral-mediated gene transfer [J]. *Blood*, 2001, 98(13): 3793-3799.
- [29] Mohtashami M, Shah D K, Nakase H, *et al.* Direct comparison of Dll1- and Dll4-mediated Notch activation levels shows differential lymphomyeloid lineage commitment outcomes [J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 867-876.
- [30] Mukherjee S, Schaller M A, Neupane R, *et al.* Regulation of T cell activation by Notch ligand, DLL4, promotes IL-17 production and rore activation [J]. *J Immunol*, 2009, 182(12): 7381-7388.
- [31] Emuss V, Lagos D, Pizzey A, *et al.* KSHV manipulates Notch signaling by DLL4 and JAG1 to alter cell cycle genes in lymphatic endothelia [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(10): 1-12.
- [32] Rocha S, Lopes S, Gossler A, *et al.* Dll1 and Dll4 function sequentially in the retina and pV2 domain of the spinal cord to regulate neurogenesis and create cell diversity [J]. *Dev Biol*, 2009, 328(1): 54-65.
- [33] Martinez J, Müller M, Turley H, *et al.* Nuclear and membrane expression of the angiogenesis regulator delta-like ligand4 (DLL4) in normal and malignant human tissues [J]. *Histopathology*, 2009, 54(5): 598-606.

## 2011年1月FDA批准的新药

药品名称	活性成分	适应证	C/R	研发公司	批准日期
Lamivudine; Zidovudine	Lamivudine; Zidovudine	HIV 感染	5/S	Matrix Labs Ltd	2011-01-05
Lamivudine;Tenofovir Disoproxil Fumarate	Lamivudine; Tenofovir Disoproxil Fumarate	病毒感染	4/S	Aurobindo Pharma Ltd	2011-01-07
Abstral	Fentanyl	癌症患者阵痛	3/S	Prostrakan, Inc.	2011-01-07
Argatroban	Argatroban	血栓形成		Sandoz	2011-01-13
Datscan	Ioflupane I 123	帕金森综合征鉴别 诊断	—	Ge Healthcare	2011-01-14
Nithiodote	Sodium Nitrite; Sodium Thiosulfate	解毒剂	—	Hope Pharma	2011-01-14
NATROBA	spinosad	头虱感染	1/S	PARAPRO PHARMS	2011-01-18
VIIBRYD	vilazodone hydrochloride	严重抑郁症	1/S	TROVIS PHARMA LLC	2011-01-21
ALLEGRA ALLERGY; ALLEGRA HIVES	fexofenadine hydrochloride	过敏性鼻炎	8/S	SANOFI AVENTIS US	2011-01-24
SODIUM FLUORIDE F 18	sodium fluoride F 18	五官科用药	5/P	NATIONALCANCER INSTITUTE	2011-01-26
GRALISE	gabapentin	带状疱疹后神经痛	3/S	ABBOTT PRODS	2011-01-28

\*C 为 NDA 化学类别: 1-新分子实体; 3-新剂型; 4-新组合; 5-新生产商; 8-OTC

\*R 为审批类型: P-优先审批药; S-标准审批药