

## • 综述 •

## CCR2 拮抗剂研究进展

蔡志强, 袁 静, 黄长江, 李祎亮, 徐为人, 汤立达

天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

**摘要:** 细胞表面趋化因子受体 2 (CCR2) 属于 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 超家族成员, 并且是单核细胞趋化蛋白 1~4 (MCP 1~4) 的受体。MCP 1~4 是促炎症反应的化学诱导物, CCR2 和 MCP-1 在人类侵蚀性疾病模型如动脉粥样硬化、多发性硬化症中均起显著作用。大量研究证明 CCR2 和 MCP-1 拮抗剂可以减少临床炎症模型的发病率, 这些化学拮抗剂的结构多样, 主要包括  $\gamma$ -氨基丁酰胺类、甘胺酰胺类、噻唑类、咪唑类、二取代双哌啶醇类、季铵盐类和不饱和杂环类等, 它们表现出不同的药理活性。CCR2 拮抗剂对各种与趋化因子相关的疾病具有较好的疗效, 部分药物已经进入临床试验阶段, 综述 CCR2 及其受体拮抗剂的研究进展。

**关键词:** CCR2; CCR2 拮抗剂; 药理作用; 构效关系; 作用机制

**中图分类号:** R979.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)03 - 0161 - 07

## Advances in study on chemokine receptor 2 antagonists

CAI Zhi-qiang, YUAN Jing, HUANG Chang-jiang, LI Yi-liang, XU Wei-ren, TANG Li-da

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** CC Chemokine Receptor 2 (CCR2) is a member of the G protein-coupled receptor (GPCR) superfamily that serves as the receptor for monocyte chemoattractant proteins 1—4 (MCP-1 to -4), a group of pro-inflammatory chemotactic cytokines (chemokines). Many researches proved that CCR2 and the MCP-1 antagonist compound reduced the clinical inflammation model disease incidence rate, MCP-1 and CCR2 play the remarkable role in the human corrosive disease model like artery gruel shape hardening and the multiple scierosis. Its chemistry antagonist compound with the structural diversity, including 4-aminobutanamide antagonists, glycinamide antagonists, thiazole antagonists, indole antagonists, disubstituted piperidine alcohols antagonists, quaternary ammonium salts antagonists, and unsaturated heterocyclic antagonists, has displayed the different medicine activeness. CCR2 antagonists have good effect on various chemokine-related diseases, and some drugs have entered clinical trials. In this paper, CCR2 receptor antagonists aere reviewed.

**Key words:** CCR2; CCR2 antagonists; pharmacological effects; structure activity relationship; mechanism

细胞表面趋化因子受体 2 (CCR2) 属于 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 超家族成员, 并且是单核细胞趋化蛋白 1~4 (MCP 1~4) 的受体, 而 MCP 1~4 是促炎症反应的化学诱导物<sup>[1]</sup>。CCR2 是炎症单核细胞最早的化学催化受体<sup>[2]</sup>, 在 T-细胞、树突状细胞和上皮细胞均有表达, 通过与配体衔接, CCR2 介导炎症细胞移动和激活。CCR2 最早被发现的配体 MCP-1 在人类许多炎症中均增加, MCP-1 和 CCR2 在人类侵蚀性疾病模型, 如动脉粥样硬化及多发性硬化症中均起明显作用。CCR2 趋化因子主要针对的病症包括风湿性关节炎、多发性硬化症等, 提示 CCR2 在免疫性疾病中起着重要作用。MCP-1

有使巨噬细胞汇集于硬化斑块的介导作用, 而 CCR2 为此作用的受体。近期研究表明, MCP-1 启动子 rs1024611 的单核苷酸的多态体 (SNP) 与心肌梗死有独立关联。在 CCR2 的生物活性 SNP 区 (即 CCR2 V64I) 与心肌梗死也有同样的关联。因此, CCR2 拮抗剂对新药研发具有重要的意义。

### 1 CCR2 拮抗剂的生物机制

趋化因子 (chemokine) 是一类能诱导免疫细胞向特定组织部位浸润和聚集的具有趋化作用的细胞因子, 在炎症反应中起重要作用。研究表明, 趋化因子在积蓄炎性白细胞中起主要作用, 能调节免疫细胞的活化、细胞因子的分泌、细胞的黏附能力、

收稿日期: 2010-11-02

作者简介: 蔡志强 (1980—), 男, 辽宁人, 博士, 助理研究员, 主要从事抗肿瘤药物研究。Tel: (022)23006023 E-mail: czq0601@gmail.com

细胞毒效应以及造血祖细胞生长和血管生成。趋化因子受体 (chemokine receptors) 是具有 7 个含疏水氨基酸的  $\alpha$  螺旋穿膜区结构, 经异源三聚体 G 蛋白传递信号。趋化因子受体根据其对应趋化因子分类, 目前共发现 18 个趋化因子受体, 其中 5 个 CXC 受体 (CXCR1~CXCR5), 11 个 CC 受体 (CCR1~CCR11), 以及 CX3CR1 和 XCR1。趋化因子与受体之间的关系较为复杂, 两者结合的选择性并非单一, 有些趋化因子 (如炎症型趋化因子) 常与多个不同趋化因子受体作用, 且同一个受体也可被不同因子激活, 但单一的配体-受体结合也是存在的, 这在自稳型趋化因子中比较多见<sup>[3]</sup>。

在细胞水平, MCP-1 和 CCR2 依赖的趋药性是由一种新颖的胞口蛋白 FROUNT 介导的<sup>[4]</sup>。FROUNT 在细胞和组织内与 CCR2 共同表达, FROUNT 与 CCR2 的蛋白-C-终点区域直接连接, 使 CCR2 积聚更为便利<sup>[5]</sup>。在病理条件下, CCR2 在短存活单细胞和炎症细胞中也有表达, 这类单细胞从血液迁移至炎症组织, 在早期是 CCR2 依赖性的; CCR2 在炎症细胞从骨髓到血液的渗出过程中也起作用。MCP-3 在 CCR2 配体介导的决定性功能中起主导作用, 这证明了作为 CCR2 配体, MCP-3 比 MCP-1 更加重要<sup>[6]</sup>。大量研究表明, CCR2 和 MCP-1 拮抗剂减少了临床炎症模型发病的几率, 小分子拮抗剂在胶原诱发的佐剂性关节炎模型中显示作用, 从而证实阻断 CCR2 可减少发病率。在 CIA 小鼠的染色体缺失试验中, 携带 CCR2 的小鼠 (简称 CCR2 小鼠) 显示炎症加重, 更为严重的是 CCR2 小鼠在注射鸟形分枝杆菌后患上慢性关节炎, 对照组却没有。在自身免疫性脑脊髓炎模型中的炎症数据更为复杂<sup>[1]</sup>。使用小分子拮抗剂可以减轻自身免疫性脑脊髓炎的症状, 特别在疾病早期, 在 CCR2 基因缺失条件下给药也减轻了自身免疫性脑脊髓炎发病率。但在 BAIB/c 小鼠模型研究中, 与对照组比较, CCR2 小鼠自身免疫性脑脊髓炎加重, 但对疾病感应却被推迟<sup>[1]</sup>。

肥胖症有强的炎症因素, CCR2 在此过程中也起了重要作用<sup>[7]</sup>。单独的高脂肪喂饲, 使对照组小鼠增加 CCR2 炎症单核细胞的数量, 使 CCR2 基因缺失的小鼠减少脂肪组织中活性巨噬细胞的数量, 但不会影响 M2 肥胖巨噬细胞的数量, 表明 CCR2 基因缺失会减缓喂饲引起的肥胖症发展, 并且提高胰岛素的敏感性。同样, 给进行过遗传上处理的小

鼠喂饲高脂肪饲料, 不论是 MCP-1 基因缺失的还是诱导促炎多肽的基因表达的动物, 胰岛素耐受性均被削弱<sup>[8]</sup>。但也有研究表明, CCR2 基因缺失对饮食诱导的肥胖症无影响, MCP-1 基因缺失不会影响 DB/DB 小鼠的胰岛素耐受性。所以实验设计的不同显著影响了 MCP-1 和 CCR2 与胰岛素耐受性发展的关联性<sup>[9]</sup>。

CCR2 在神经学中的作用显得尤为重要。与对照组比较, CCR2 小鼠对于炎症痛表现为转移性回应, 包括脑桥内注射福尔马林疼痛减轻行为, 脑桥内注射完全的 FTRUND'S 辅剂后异常性疼痛减轻。在坐骨神经损伤后, 未表现出显著的异常性疼痛的 CCR2 小鼠灌胃给以小分子 CCR2 拮抗剂 5 h 后, 使异常性疼痛减轻至 80%, 还可以阻滞注射福尔马林引起的 II 相疼痛。一项调查表明, CCR2 基因缺失, 部分保护了小鼠局部缺血和再灌注损伤, 单核细胞和中性白细胞的回收被显著减缓<sup>[10-13]</sup>。

在另一项研究中, 与对照组比较, 全身性红斑狼疮模型 CCR2 小鼠存活时间延长和损害减轻, 在受损的肾脏中巨噬细胞和 T-细胞积聚减少。这些结果与 MCP-1 基因缺失的系列研究相似。在 MCP-1 和 CCR2 基因缺失小鼠模型中, 粥样硬化病变均减少。至少 3 个趋化因子受体 CCR2、CCR5、CX3CR1 可以使活性单核细胞至粥样硬化斑块的回收过程更为便利<sup>[14]</sup>。

MCP-1 和 CCR2 在肿瘤机制中的作用较为复杂<sup>[15-16]</sup>。在一些肿瘤模型中, MCP-1 和 CCR2 刺激抗肿瘤反应 (部分类似于宿主防御), 但也出现了肿瘤利用 MCP-1 提高自身生长的现象。CCR2 在肿瘤方面的作用正处于研究之中。

CCR2 小鼠表现出一种预期的对致病微生物感染的清除能力。MCP-1 和 CCR2 小鼠均可清除低剂量结核菌导致的气溶胶感染。CCR2 小鼠不能控制与 T 细胞正常回收和 CCR2 单核细胞、树状突细胞缺乏介导的早期感染。很多研究者对削弱 CCR2 调节细胞可能增加炎症或加重自身免疫应答给予更多关注。

## 2 CCR2 拮抗剂结构类型及构效关系

CCR2 是一种 GPCR, MCP-1 与 CCR2 的连接发生在蛋白质与蛋白质界面连接区域最佳的位置。配体 (约 80 个氨基酸) 与受体细胞外的 N-终端区域 (约 40 个氨基酸) 的接触面很大, 并由复合离子相互作用主导。早期更多的工作集中在以蛋白质为

基础的研究上(如多肽拮抗剂、抗体)。自2000年起,CCR2小分子拮抗剂得到迅速发展,一系列受体残基在连接几个不同化学系列中表现得很重要,而且这些残基都在跨膜束中,远端连接MCP-1的受体细胞外N-终端部分。残基的突变对MCP-1连接有相对较小的影响,但在化合物连接中影响较大,证实了化合物更像是变构抑制剂。在趋化因子受体VII:06位置的一个残基谷氨酸291,对CCR2残基的作用非常明显,谷氨酸在趋化因子中起着重要的作用,因此趋化因子拮抗剂主要以胺基为中心基团和2个疏水侧链组成,其他CCR2拮抗剂均如此。

### 2.1 $\gamma$ -氨基丁酰胺类<sup>[17-18]</sup>

$\gamma$ -氨基丁酰胺类CCR2拮抗剂系列(母核结构见图1)以 $\gamma$ -氨基丁酰胺为核心基团,此基团具有非常重要的作用。在系列1化合物中,当R<sub>2</sub>取代基团为甲基时,活性要强于取代基团为H的;当R<sub>1</sub>为环丙基、环丙甲基、环丁基等烷基所取代时,得到的化合物活性较强。当R<sub>1</sub>为环丙基、R<sub>2</sub>为甲基时,对CCR2的IC<sub>50</sub>为14 nmol/L。在系列2化合物中,当R<sub>2</sub>为F时,活性要强于H的;当R<sub>1</sub>为正丙基时,活性要强于环丙基和其他烷基;当R<sub>1</sub>为正丙基、R<sub>2</sub>为H时,对CCR2的IC<sub>50</sub>为126 nmol/L。

### 2.2 甘胺酰胺类<sup>[19]</sup>

甘胺酰胺类CCR2拮抗剂(结构或母核结构见图2)以甘胺酰胺为代表基团,这个基团在此类化合物中的作用非常重要。在系列3化合物中,当取

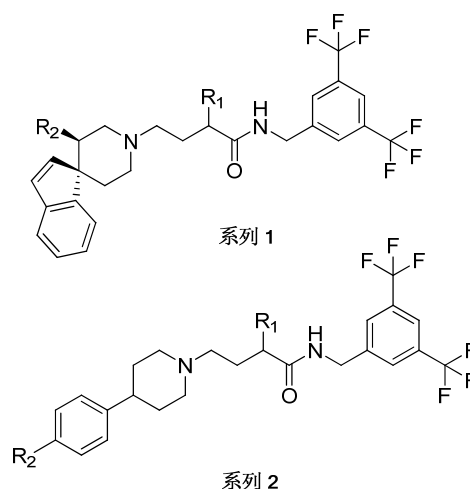


图1  $\gamma$ -氨基丁酰胺类CCR2拮抗剂的母核结构

Fig. 1 Nucleus structures of  $\gamma$ -ammonia butyric amide CCR2 antagonists

代基团X为CH<sub>2</sub>,对CCR2的IC<sub>50</sub>为1.18  $\mu$ mol/L;当X为NH,对CCR2的IC<sub>50</sub>为6.3 nmol/L。定量构效关系(QSAR)研究显示,在系列4化合物中,当取代基团X为NPr,活性显著增强;R<sub>1</sub>为2-NHCONHMe或2-NH<sub>2</sub>时,抗炎活性更强,同时R最好为4-SMe、4-SEt或4-Cl所取代。在系列5化合物中,S构型的活性较强,当R取代基为3-噻吩时,对CCR2的IC<sub>50</sub>为39 nmol/L。化合物6给小鼠灌胃有效(对CCR2的IC<sub>50</sub>为10 nmol/L),且选择性好,对巯基乙酸盐诱发的念珠菌性腹膜炎、迟发性过敏反应,饮食诱发的肥胖、自身免疫性脑脊髓炎等鼠模型有效。化合物7成盐后成为一项单独发明。

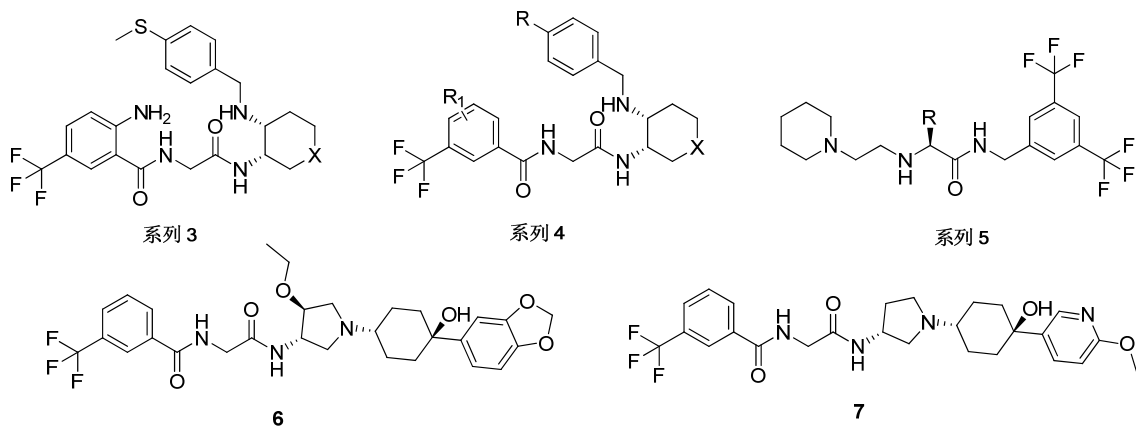


图2 甘胺酰胺类CCR2拮抗剂的结构或母核结构

Fig. 2 Structures or nucleus structure of glycine amides CCR2 antagonists

### 2.3 噻唑类<sup>[19]</sup>

噻唑结构在该类化合物(结构见图3)中起非

常重要的作用,它可大大加强药物的活性。在化合物8中,S构型活性要明显强于R构型,取代基R

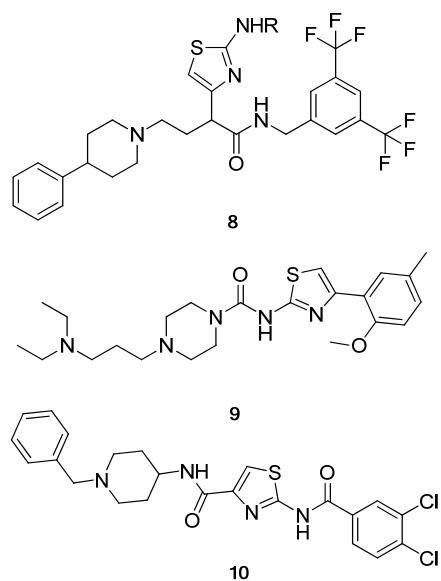


图 3 噻唑类 CCR2 拮抗剂的结构

Fig. 3 Structures of thiazoles CCR2 antagonist

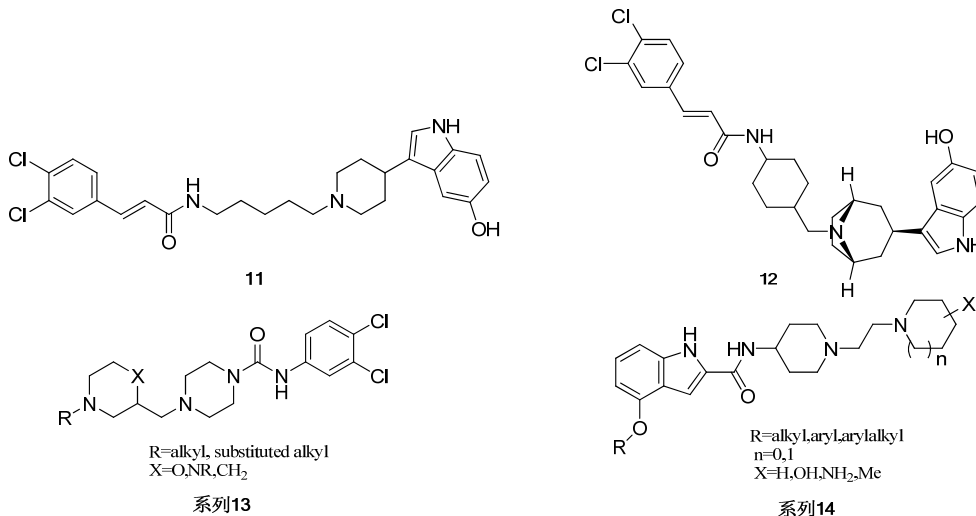


图 4 吲哚类 CCR2 和 CCR5 拮抗剂的结构或母核结构

Fig. 4 Structures or nucleus structure of indoles CCR2 and CCR5 antagonist

的  $IC_{50}$  为 0.3~10 000 nmol/L; 对 CCR5 的  $IC_{50}$  为 4~10 000 nmol/L。

### 2.5 二取代双哌啶醇类<sup>[21]</sup>

二取代双哌啶醇类 CCR2 拮抗剂 (母核结构见图 5) 是一类新近发现的化合物, 具有高效的药理活性, 可作为开发 CCR2 拮抗剂的候选化合物。对系列 15 化合物对比研究发现, R 基团为  $CO_2H$ 、 $CH_2OH$  时, 活性最强, 对 CCR2 的  $IC_{50}$  分别为 5、4 nmol/L; 当 R 为  $CH_2OCOMe$ 、 $CH_2NHCOMe$ 、H、 $CONH_2$ 、 $CH_2NHCONHEt$ 、 $CO_2Me$ 、 $CH_2NMe_2$  时, 活性依次减弱。系列 16 化合物对 CCR2 的  $IC_{50}$  均在 50 nmol/L 以下, 表现出更强的活性,  $R_1$  可以为

以  $COOMe$ 、 $CONHMe$ 、 $COMe$  及  $Boc$  为优。当 R 为  $CONHMe$ , 且化合物为 S 构型时, 对 CCR2 的  $IC_{50}$  为 0.43 nmol/L。此外, 在哌嗪和哌啶类 CCR2 拮抗剂中, 噻唑也是核心结构。化合物 9 对 CCR2 的  $IC_{50}$  为 3 nmol/L, 化合物 10 对 CCR2 的  $IC_{50}$  为 25 nmol/L, 均有良好的活性<sup>[18]</sup>。

### 2.4 吲哚类<sup>[18,20]</sup>

吲哚类 CCR2 和 CCR5 拮抗剂 (结构或母核结构见图 4) 是以吲哚结构为活性基团的一系列化合物。化合物 11 选择性拮抗 CCR5, 对 5-HT 和多巴胺均有作用。化合物 12 对 CCR2 的  $K_i$  为 40 nmol/L, 对 5-HT 和多巴胺受体的作用较化合物 11 强 1 000 倍。在系列 13 化合物中, 若哌啶尿素连接在饱和胺杂环上, 活性小于 20  $\mu$ mol/L。这类化合物与 CCR5 的亲性和性取决于 R 取代基性质, 它们大多数对 CCR5 的  $IC_{50}$  小于 10  $\mu$ mol/L。系列 14 化合物对 CCR2

H、5- $NH_2$ 、5- $CO_2H$ 、5- $CO_2CH_3$ 、5-OH、5- $CH_3O$ 、5- $CH_3SO_2NH$ 、5-F、6- $CH_3O$ , X 可以为  $CH=CH$ 、NH,  $R_2$  为 3,4-二氯、3,4,5-三氟、3-Br-4-F、3- $CF_3$ 、3-Br 等基团。系列 17 化合物旋光性不同, 药物的活性也不同, 当  $R_1$  为 H、 $R_2$  为  $CH_2OH$  时, 对 CCR2 的  $IC_{50}$  为  $(2.4 \pm 2.0)$  nmol/L, 当  $R_1$  为  $CH_2OH$ 、 $R_2$  为 H 时, 对 CCR2 的  $IC_{50}$  为 10 nmol/L。

### 2.6 季铵盐类<sup>[18]</sup>

季铵盐类 CCR2 拮抗剂 (母核结构见图 6) 是一类很重要的 CCR2 拮抗剂。化合物 18 (Tak-779) 为 CCR5 拮抗剂,  $IC_{50}$  为 1.4 nmol/L, 同时也是潜在的 CCR2 拮抗剂,  $IC_{50}$  为 27 nmol/L。化合物 19

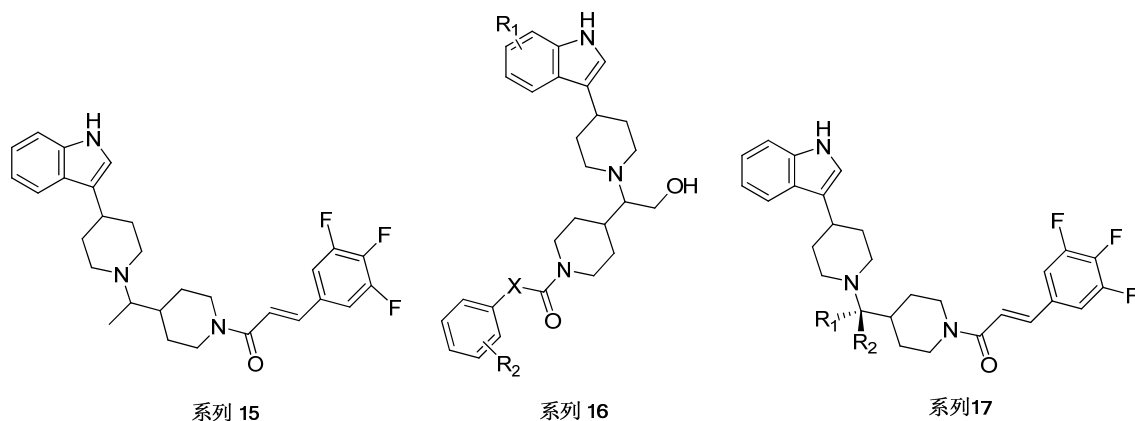


图5 二取代双哌啶醇类 CCR2 拮抗剂的母核结构

Fig. 5 Nucleus structures of disubstituted piperidine alcohols CCR2 antagonist

和 20 对 CCR2 的 IC<sub>50</sub> 分别为 7、8 nmol/L，具有开发为很有价值的此类拮抗剂的潜力。在受体诱变作用同源模型中，该类化合物可以用于了解小分子与高同源受体之间的联系。

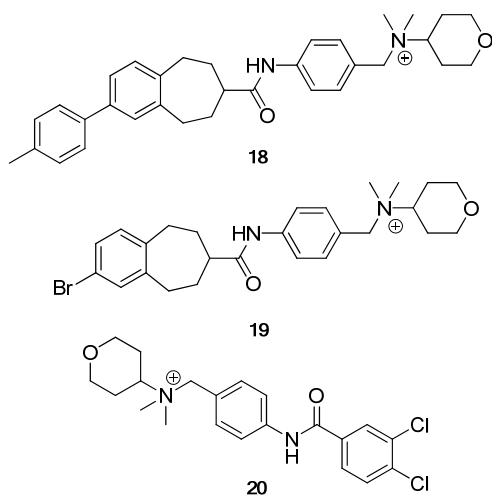


图6 季铵盐类 CCR2 拮抗剂的结构

Fig. 6 Structures of quaternary ammonium salts CCR2 antagonist

## 2.7 不饱和杂环类<sup>[18]</sup>

大多数此类 CCR2 拮抗剂关键结构是胺，非经典结构却包括一个不饱和杂环。它们中大多数特征成分含有酸性功能基，如羧酸、硫醇、苯基、*N*-芳香氨苯磺胺。

**2.7.1 羧酸取代类** 最早报道的羧酸类衍生物是 1-(3-氯苯基)-1*H*-吡咯-2-羧酸，其对 CCR2 的 IC<sub>50</sub> 为 11.9 μmol/L。化合物 21 比其他 GPCRs 有更好的选择性。化合物 22 对 CCR2 的 IC<sub>50</sub> 为 29 nmol/L，已经进入临床阶段。化合物 23 和 24 活性相对较弱，对 CCR2 的 IC<sub>50</sub> > 100 nmol/L。羧酸类 CCR2 拮抗

剂结构见图 7。

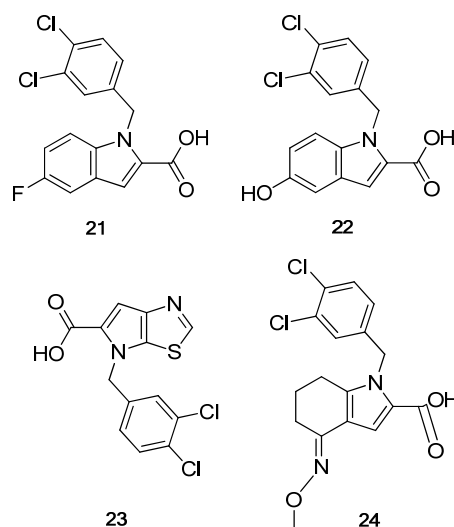


图7 羧酸类 CCR2 拮抗剂

Fig. 7 Structures of carboxylic acids CCR2 antagonist

**2.7.2 硫醇取代类** 在系列 25 化合物(图 8)中，硫醇取代基对 CCR2 的活性是必需的，去硫则无活性。有 4-酯取代的化合物活性最强，作用于人单核细胞，对 CCR2 的 IC<sub>50</sub> < 100 nmol/L，选择性好于其他类型的拮抗剂。

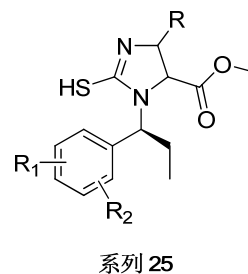


图8 硫醇类 CCR2 拮抗剂的母核结构

Fig. 8 Nucleus structure of thiols CCR2 antagonist

2.7.3 芳香磺胺类<sup>[22]</sup> 化合物 26 对于胶原诱发的大鼠关节炎模型有效; 化合物 27 给以腹腔注射了巯基乙酸盐的腹膜炎模型大鼠, 可阻滞单核细胞回收; 化合物 28、29 也是 CCR2 拮抗剂。芳香磺胺类 CCR2 拮抗剂的结构见图 9。

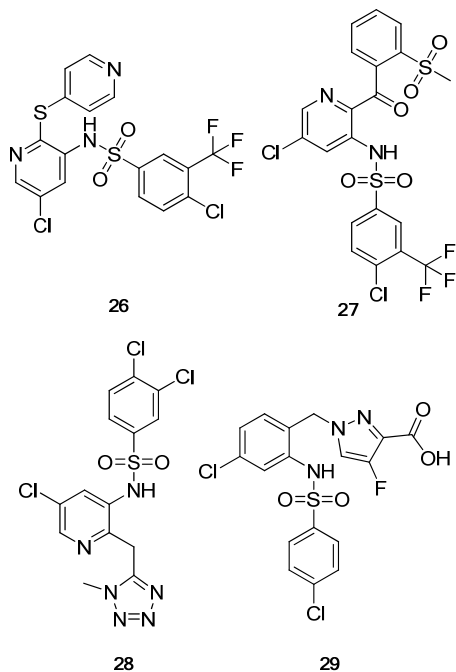


图 9 芳香磺胺类 CCR2 拮抗剂的结构

Fig. 9 Structure of aromatic sulfonamides CCR2 antagonist

2.7.4 双芳香环取代吡咯类<sup>[23]</sup> 化合物 30 对 CCR2 和 CCR5 均具有拮抗作用,  $IC_{50}$  分别为 221、63 nmol/L。化合物 31 对 CCR2 拮抗活性  $IC_{50}$  为 6 nmol/L, 对趋药性的  $IC_{50}$  为 32 nmol/L; 而对 CCR5 表现出较好的选择性,  $IC_{50}$  为 1.61  $\mu$ mol/L。CCR2 和 CCR5 的结构式见图 10。

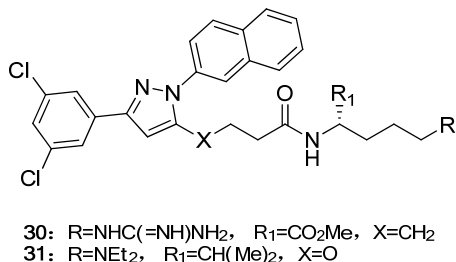


图 10 双芳香环取代吡咯类 CCR2 和 CCR5 拮抗剂的结构

Fig. 10 Structure of aromatic substituted pyrroles CCR2 and CCR5 antagonist

### 3 结语

CCR2 在免疫学中的重要作用越来越受到研究者的关注, 其控制活性单核细胞从骨髓中渗出, 特

别是向炎症部分迁移。有许多临床前的侵蚀疾病模型用于 CCR2 拮抗剂研究, 药物作用已经通过遗传和化学方法研究得到确证, 该类拮抗剂抗炎作用的 II 期临床实验也有很多报道, 但尚无机制研究支持。随着 CCR2 拮抗剂结构多样性的不断增加, 相信以 CCR2 为靶点的药物即将面世, 从而为人类的健康做出更大的贡献。尽管现在还没有已批准上市 CCR2 拮抗剂, 但随着对 CCR2 的基因及生理学特点认识的提高和临床研究的不断深入, CCR2 拮抗剂有望成为一类新的免疫类药物。

### 参考文献

- [1] 李晓芳, 袁曙光, 王海雄. 趋化因子及其受体在多发硬化中的致病性作用 [J]. 长治医学院学报, 2008, 23(2): 153-156.
- [2] Pernilla D K, Manda G, Lind A K. *et al.* Monocyte chemotactic protein-1(MCP-1), its receptor, and macrophages in the perifollicular stroma during the human ovulatory process [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(1): 231-239.
- [3] Simi A, Graeme O, Paul M, *et al.* An apparent paradox: Chemokine receptor agonists can be used for anti-inflammatory therapy [J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(7): 1477-1482.
- [4] Zannettino A C W, Psaltis P J, Gronthos S. Home is where the heart is: *via* the FROUNT [J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(6): 513-514.
- [5] Satoh M, Akatsu T, Ishikawa Y, *et al.* A novel activator of C-C chemokine, FROUNT, is expressed with C-C chemokine receptor 2 and its ligand in failing human heart [J]. *J Card Fail*, 2007, 13(2): 114-119.
- [6] Mitsuharu O, Katsuhiko S, Toshimichi I, *et al.* The effects of acute exercise-induced cortisol on CCR2 expression on human monocytes [J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(7): 1066-1071.
- [7] Joakim H, Florian W K, Maximilian Z, *et al.* CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(8): 3215-3221.
- [8] Wang Q Y, Chen F Q. Clinical significance and different levels of urinary monocyte chemoattractant protein-1 in Type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(2): 215-219.
- [9] Manuel A G, Elena G R, Laura R, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses [J].

- Gastroenterology*, 2009,136(3): 978-989.
- [10] Biber K, Dijkstra I, Trebst C, *et al.* Functional expression of CXCR3 in cultured mouse and human astrocytes and microglia [J]. *Neuroscience*, 2002, 112(3): 487-497.
- [11] Borzan J, Meyer R A. Neuropathic pain [J]. *Encycl Neurosc*, 2009, 11(3): 749-757.
- [12] Catherine A, Sonia B, Yves D K, *et al.* Chemokines and pain mechanisms [J]. *Brain Res Rev*, 2009, 60(1): 125-134.
- [13] Jeon S M, Lee K M, Cho H J. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in rat dorsal root ganglia and spinal cord in experimental models of neuropathic pain [J]. *Brain Res*, 2009, 28(1251): 103-111.
- [14] Hägg D A, Olson F J, Kjell Dahl J, *et al.* Expression of chemokine (C-C motif) ligand 18 in human macrophages and atherosclerotic plaques [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): 15-20.
- [15] Rajasekharan S, Dorothee H. Chemokines and the microenvironment in neuroectodermal tumor-host interaction [J]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19(2): 92-96.
- [16] Krieg C, Boyman O. The role of chemokines in cancer immune surveillance by the adaptive immune system [J]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19(2): 76-83.
- [17] Pramod C N, Srikanth K, Elizabeth M S. QSAR studies on CCR2 antagonists with chiral sensitive hologram descriptors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(4): 1323-1330.
- [18] Shankaran K, Karla L D, Gabor B, *et al.* Design, synthesis and structure-activity relationship of novel CCR2 antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(6): 1830-1834.
- [19] Robert J C, David J N, Yvonne C L, *et al.* Synthesis and evaluation of cis-3,4-disubstituted piperidines as potent CC chemokine receptor 2(CCR2) antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(18): 5063-5065.
- [20] Xia M D, Hou C F, Duane D M, *et al.* Synthesis and structure-activity relationship of 7-azaindole piperidine derivatives as CCR2 antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(24): 6468-6470.
- [21] Xia M D, Cuifen H, Duane D M, *et al.* Substituted dipiperidine alcohols as potent CCR2 antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(12): 3562-3564.
- [22] Yang H B, Lin X F, Fernando P, *et al.* Discovery of a potent, selective and orally bioavailable 3,9-diazaspiro [5.5]undeca-2-one CCR5 antagonist [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(1): 209-213.
- [23] Marlon P Q, Hernan G M, Fabio J, *et al.* CC chemokine receptor 5 influences late-stage atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*. 2007, 195(1): 92-103.

### 本刊成为美国《剑桥科学文摘》(CSA)来源期刊

经过严格评估,美国《剑桥科学文摘》(Cambridge Scientific Abstracts, CSA)已决定正式将《现代药物与临床》列为其来源期刊。

CSA于30多年前创办,是世界著名的二次文献出版公司美国剑桥科学文摘出版公司出版发行的综合性网络数据库,是国际上具有重要影响力的科学技术文献检索系统之一,是近几年发展最快的、大型的、综合性最强的数据库,覆盖的学科范围包括生命科学、水产学与海洋学、工程科学、环境科学、计算机科学、材料科学以及社会科学等。2009年美国剑桥科学文摘社网站(www.csa.com)公布的数据库和文摘分为艺术与人文、自然科学、工程技术和社会科学4大类,148个数据库或分文摘。收录中国期刊总数达到900余种。

这是《现代药物与临床》继被美国《化学文摘》(CA)、美国《乌利希期刊指南》、波兰《哥白尼索引》(IC)和英国国际农业与生物科学研究中心(CABI)数据库收录后,被又一家国际性大型文摘数据库收录,标志着本刊的学术质量在国际上被广泛地接受和认可,期刊知名度有了较大提高。

《现代药物与临床》编辑部