

• 综 述 •

非小细胞肺癌化疗耐药相关的生物标志物研究进展

付 刚¹, 潘明佳², 龚 珉¹, 徐为人¹

1. 天津药物研究院 创新中心, 天津 300193

2. 天津中草药杂志社, 天津 300193

摘 要: 我国是非小细胞肺癌高发国, 非小细胞肺癌已经逐渐成为严重危害我国居民健康的疾病之一。目前针对非小细胞肺癌的治疗主要以化疗为主, 但由于患者易对化疗药物产生耐药性, 长期疗效一直不理想。目前国际上对非小细胞肺癌耐药相关生物标志物进行了很多研究, 涉及到临床上多种不同类型的化疗药物, 用来指导临床上开展的个体化治疗方案。针对目前临床上常见的几类化疗药物的耐药标志物进行综述, 便于非小细胞肺癌患者个体化治疗的开展。

关键词: 非小细胞肺癌; 化学疗法; 耐药; 生物标志物

中图分类号: R969; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2011)06-0421-05

Advance in resistant biomarkers of chemotherapy to non-small cell lung cancer

FU Gang¹, PAN Ming-jia², GONG Min¹, XU Wei-ren¹

1. Drug Discovery Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Press of Chinese Herbal Medicines, Tianjin 300193, China

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is highly occurred in China, which has become the major cancer influencing human health. Nowadays the standard treatment for NSCLC is chemotherapy, however, chemoresistance was more and more frequently found in many patients, which to result in bad prognosis. So, lots of research on chemoresistant biomarkers in NSCLC has been launched. These biomarkers refer to several types of chemotherapeutics which could guide the therapeutic schedule in clinical medicine selections. In this article we focus on analyzing several chemoresistant biomarkers which may play an important role in implementation of individualized treatment for NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer (NSCLC); chemotherapy; drug resistance; biomarker

肺癌是人类发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 世界每年肺癌发生病例超过 150 万, 我国是肺癌的高发国家之一, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者占肺癌患者总数的 85% 以上。化学药物治疗在肺癌综合治疗中占重要地位, 但因易产生耐药性, 其疗效一直不尽人意。虽然近几年肺癌诊断和多模式治疗有了长足的进步, 但是预后仍然不容乐观, 5 年存活率仅有 16%^[1]。随着药理遗传学和药理基因组学的迅猛发展, 已发现多个肺癌耐药相关的基因, 并将其作为肺癌耐药分子标志, 应用于研究和临床方面, 逐渐开始根据患者自身的遗传特点进行治疗, 即个体化治疗。因此, 深入地开展肺癌化疗耐药及个体性化疗研究具有重要的临床现实意义。

目前临床上应用的化疗药物主要包括酪氨酸激酶抑制剂、铂制剂、核苷类药物、抗微管类药物等, 这几类化疗药物针对不同的靶点以杀死肿瘤细胞, 因此其耐药标志物也不相同。笔者针对各类化疗药物及其耐药标志物进行综述。

1 酪氨酸激酶抑制剂及其耐药标志物

1.1 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶是一组催化蛋白质酪氨酸残基磷酸残基磷酸化的酶, 其作用是催化三磷酸腺苷 (ATP) 分子上的磷酸基团转移到其他功能蛋白的酪氨酸残基上使其磷酸化。通过激酶调节的蛋白磷酸化过程是多种信号转导通路的重要机制。酪氨酸激酶在细胞的信号转导中起着十分重要的作用, 参与正常细胞的调节、信号传递和发育, 因此其功能失调会导

致下游信号途径过度激活,从而引起细胞增殖、分化等正常功能紊乱,最终导致肿瘤的形成。

酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是一类针对细胞内激酶磷酸化信号转导通路的关键靶点酪氨酸激酶受体而设计的抗肿瘤药物,常见的 TKI 有吉非替尼(gefitinib, ZD1839, 商品名 Iressa)和厄洛替尼(erlotinib, 商品名 Tarceva)等,另外还有如拉帕替尼(lapatinib, GW572016, 商品名 Tykerb)等双靶点抑制剂。这些抑制剂都能有效地抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)介导的肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,II 期临床研究显示,吉非替尼单独给药或者与其他化疗、放疗联合治疗晚期肺癌可以减轻临床症状,并提高患者的生活质量,对 NSCLC 疗效达到 8.8%~19%,缓解率达到 35%~43%^[2];731 名 NSCLC 患者 III 期临床数据显示,厄洛替尼能够明显延长 NSCLC 患者生存期至 6.7 个月(安慰剂组为 4.7 个月),客观疗效增加 8%,一年生存率达到 31.2%^[3]。

1.2 TKI 耐药标志物

1.2.1 EGFR 肺癌的发生是由于多个基因或表观遗传学上发生改变,包括基因突变以及拷贝数的增加,从而导致原癌基因的激活或者抑癌基因的失活。其中 EGFR 基因的失调在多种肿瘤组织细胞中都有发现,包括非小细胞肺癌^[4]。Hirsch 等^[5]研究发现,在 NSCLC 患者的鳞状细胞和腺细胞中,EGFR 基因表达水平高出正常细胞近 62%。临床研究显示,仅有部分 NSCLC 患者对吉非替尼和厄洛替尼治疗敏感,且二者并不能够提高 NSCLC 患者的生存率,后期患者普遍产生耐药性。值得注意的是,这些对 TKI 敏感的患者大多有着共同点:亚洲人、女性、不吸烟以及患有腺体癌症等。由于曾有报道 c-kit 基因突变与依玛替尼(imatinib, 商品名 Gleevec)治疗胃肠道基质瘤敏感性有密切关系,人们不禁怀疑这些 NSCLC 患者是否也存在着 EGFR 基因突变,是否这些突变是导致对 TKI 敏感的原因。随后的研究证实了此观点,部分肺癌患者 EGFR 存在突变,EGFR 酪氨酸激酶结构域突变是导致 TKI 临床反应性增强的主要原因^[6]。

临床显示,发生 T790M 点突变和外显子 20 的插入突变的患者存在不同程度的对 TKI 耐受性现象^[7]。在 NSCLC 患者中,80%以上都存在着 EGFR 基因过表达,60%以上存在着 EGFR 基因拷贝数过

高的现象^[8]。90%以上的 EGFR 突变多发生在外显子 21 上,为 L858R,即 858 位的 Leu 突变为 Arg,或是外显子 19 的缺失突变,即 E764-A750 缺失^[9]。另外,还有少数发生在外显子 18 上的 G719X 点突变,以上这几种突变很少同时发生,外显子 18 发生率为 3.2%、外显子 19 发生率为 48.2%、外显子 20 发生率为 3.7%,外显子 21 发生率为 42.7%^[10]。因此有些研究表明,EGFR 基因的表达水平可以作为预测 TKI 治疗效果的标志。通过检测患者 EGFR 基因的拷贝数、mRNA 水平以及蛋白水平,辅助医生制定合理有效的化疗方案^[11]。

1.2.2 KRAS KRAS 基因突变也与 TKI 耐药性的产生有重要关系,是 1900 年发现的影响肺癌预后的因素之一。KRAS 基因突变常发生在非亚裔患者,以及经常吸烟的男性高加索人种中。有研究显示,KRAS 基因突变可能与 TKI 的原发性耐药相关^[8]。Pao 等^[12]的临床报告表明有 KRAS 基因突变的 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 显示出耐药性,有 9 例完全无效。

对于 EGFR、KRAS 等基因突变,其检测方式主要为 PCR 测序和探针检测^[13];针对 EGFR 表达水平的检测主要靠免疫组化和荧光原位杂交技术(FISH);而对于 EGFR 等基因拷贝数的检测则通过 FISH、互补性基因组杂交阵列和荧光定量 PCR 技术^[14]。

2 铂制剂及其耐药标志物

2.1 顺铂

顺铂是一种含铂的抗癌药物,即顺式-二氯二氨合铂,棕黄色粉末,属于细胞周期非特异性药物,对肉瘤、恶性上皮肿瘤、淋巴瘤及生殖细胞肿瘤均有疗效,是铂类药物中最早被合成的一个,结构最简单且作用机制明确,其后又相继研制了卡铂、奥沙利铂、奈达铂及赛特铂等抗癌药物。顺铂是当前联合化疗中最常用的药物之一,其进入体内后,先将所含的氯解离,然后与 DNA 上的核碱鸟嘌呤、腺嘌呤和胞嘧啶形成 DNA 单链内两点的交叉联结,也可能形成双链间的交叉联结,从而破坏 DNA 的结构和功能,抑制癌细胞的 DNA 复制过程,使之发生细胞凋亡。顺铂使用时间过长,大部分患者都会对顺铂产生抗药性,导致疾病复发。

2.2 铂制剂耐药标志物

2.2.1 错配切除修复蛋白 1 (excision-repair cross-complementing protein 1, ERCC1) 核苷酸切除修

复 (nucleotide excision repair, NER) 是导致顺铂耐药的一个重要机制, 也是 DNA 修复的一个重要途径, 它在 DNA 大块损伤的修复中发挥着重要作用, 包括顺铂及其他重金属所致的 DNA 损伤^[15]。

ERCC1 可以与 XPF 基因形成异二聚体, 其具有 5' DNA 核酸内切酶活性, 具有损伤识别和切除 5' 端的双重作用, 在 NER 中起到限速或调节的重要作用, 可以反映 NER 的活性修复水平高低。由于顺铂等铂制剂与 DNA 修复密切相关, 因此 ERCC1 与 NSCLC 细胞对顺铂用药耐药性作用有密切关系。ERCC1 mRNA 高表达和 ERCC1 的上调会导致铂类药物的耐药。研究表明, 手术切除的中晚期 NSCLC 患者中 ERCC1 低表达者接受吉西他滨和顺铂联合化疗后生存期明显延长, 同时 ERCC1 表达阴性的肺癌患者接受辅助性化疗疗效显著。进展期 NSCLC 患者中, ERCC1 mRNA 低表达患者中位生存期明显高于高表达患者。另外, ERCC1 基因多态性与铂制剂类药物的有效性相关, 纯合子基因型对铂类的客观反应率明显好于杂合子基因。研究已证实 ERCC1 参与肺癌铂类化疗药物耐药发生, 与肺癌疗效和生存期呈负相关, ERCC1 阴性者对含铂类化疗药的辅助化疗显示良好的获益率。ERCC1 基因在 118 位密码子有一个 C—T 的突变, 从而对 ERCC1 基因产物的功能产生影响。Ryu 等^[16]根据 ERCC1 基因 118 位密码子多态性计算患者生存率, C/C 基因型患者的平均生存时间显著长于变异基因型 (T/T 或 C/T) 患者的平均生存时间。刘国艳等^[17]通过 RNAi 技术特异性地下调了 ERCC1, 细胞对顺铂的敏感性增加了 53.88 倍, 提示通过干扰 ERCC1, 能增强顺铂对卵巢癌细胞的毒性作用, 进一步证实了 ERCC1 在决定顺铂敏感性中的重要作用。

2.2.2 BRCA1 在 DNA 的损伤修复中, BRCA1 基因参与有丝分裂同样起着关键的作用。BRCA1 作为一种抑癌基因, 其表达的蛋白具有重要的生物学功能, 包括细胞周期调控、DNA 损伤修复、基因的转录调节、细胞凋亡和泛素化等。许多化疗药物都是通过直接或间接造成不同形式的 DNA 损伤来实现其抗肿瘤作用, 修复通路激活与化疗药物的耐药性密切相关。基础研究显示, 在乳腺癌细胞株中下调 BRCA1 mRNA 的水平可增加顺铂的敏感性, 并可导致抗微管药物的耐药, 而上调 BRCA1 的表达量能增加卵巢癌细胞株对顺铂的耐药性^[18]。临床数据显示, 40 例 BRCA1 高表达患者中位生存期为 29 个

月, 而 83 例 BRCA1 低表达者尚未达到该水平^[19]。

3 核苷类药物及其耐药标志物

3.1 核苷类似物

核苷类似物是一类重要的抗癌化疗剂, 系嘌呤和嘧啶核苷的类似物, 为抗代谢药物, 主要通过干扰肿瘤细胞的 DNA 合成从而抑制了肿瘤细胞的存活和代谢途径。如今利用前药方式对核苷类似物的结构进行修饰是得到新型核苷类似物抗癌活性的重要途径。嘌呤核苷类似物以氟达拉滨和克拉屈滨为代表, 主要用于治疗慢性淋巴白血病; 嘧啶核苷类似物中, 卡培他滨主要用于治疗结肠直肠癌,

阿糖胞苷用于治疗急性骨髓性白血病, 吉西他滨用于实体瘤肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌和膀胱癌的治疗, 其中吉西他滨近年来已经作为晚期 NSCLC 患者的主要化疗药物。吉西他滨能整合到分裂细胞的 DNA 中, 导致肿瘤细胞凋亡。

3.2 核苷类药物耐药标志物

核苷酸还原酶 (ribonucleotide reductase, RR) 作为 DNA 合成途径中的限速酶, 是吉西他滨的作用靶点之一。核苷酸还原酶有两个亚单位, 其中 RRM1 是核苷酸以及核苷类似物的结合位点, 控制底物的特异性和 RR 的整体活性^[20]。动物模型显示, RRM1 过表达的转基因小鼠具有比对照组更高的 DNA 修复能力, 说明其能有效地修复基因组中遭到外界破坏的 DNA 合成过程, 因此对于核苷类抗肿瘤药物易感性方面有着重要作用。有研究表明, 在对吉西他滨耐药的口咽癌患者的 KB 细胞中检测到高度表达的 RR 基因^[21]。体外实验也证明利用寡核苷酸表达芯片检测培育出的耐药肿瘤细胞株中 RRM1 基因的表达水平超过对照组 5 倍^[22]。临床研究表明, RRM1 基因低表达的 NSCLC 晚期患者对吉西他滨的敏感性更好, 生存期也更长。这些实验证明 RRM1 可能在判断吉西他滨对 NSCLC 晚期患者的预后方面有着重要的指导作用。

4 抗微管类药物及其耐药标志物

4.1 抗微管类药物

微管是真核细胞于增殖周期或发育的某个时相中存在于细胞内的一种蛋白质聚合体, 是构成细胞网架的主要成分。微管有聚合和解聚的动力学特性, 在保持细胞形态、细胞的分裂增殖、细胞器的组成与运输及信号物质的传导方面发挥重要作用。以微管为靶点的抗肿瘤药就是利用其动力学特性, 或促进其解聚或抑制其聚合, 从而达到直接影响细胞的

有丝分裂, 并影响细胞的诸多正常生理功能, 使细胞分裂停止于 M 期。目前主要的抗微管类抗癌药物包括秋水仙碱类、长春花生物碱类以及紫杉醇类, 前两者分别与微管有 1 个和 2 个结合位点, 能够抑制微管蛋白聚合, 紫杉醇类是目前唯一发现并应用于临床的促进微管聚合、抑制微管解聚的药物^[23]。抗微管类药物的抗癌谱很广, 是使用最为广泛的抗肿瘤药物。

4.2 抗微管类药物耐药标志物

4.2.1 β -微管蛋白 III NSCLC 患者在使用此类药物时常出现疗效低、不良反应大的问题, 且个体差异显著。微管蛋白参与耐药机制与 β -微管蛋白 III 表达增加, 微管的动态不稳定性增加, 同时改型 β -微管蛋白对紫杉醇不敏感有关, β -微管蛋白 III 的表达程度影响肺癌对紫杉醇和长春瑞滨的敏感性。研究发现紫杉醇耐药的肺癌患者中 β -微管蛋白基因改变者中位生存期较无基因突变者显著降低, 因此可将 β -微管蛋白基因突变作为紫杉醇类药物一个重要的耐药分子指标。非小细胞肺癌中 β -微管蛋白 III 低表达者对紫杉醇敏感性较好, 同时联合化疗反应率、肿瘤进展时间、生存时间均与 β -微管蛋白 III 表达有关。

4.2.2 多药耐药相关蛋白 (multi-drug resistance associated protein, MRP) MRP 基因的表达量也与微管类抗癌药物耐药性有一定的关系。MRP 基因是 Cole 等^[24]在对经抗癌药物诱导产生耐药性的肺癌细胞株中发现位于人类染色体 16p13.1 上的多药耐药性基因, 它所编码表达的 ATP 能量依赖性跨膜糖蛋白泵分子 Pgp-190 可将疏水性化疗药物逆浓度差泵出细胞外, 减少细胞内药物蓄积, 从而导致细胞产生耐药性。MRP 分子在肺癌的 MDR 中扮演重要角色。MRP 与肺癌先天性多药耐药相关, 主要介导肺癌细胞对长春花碱类、足叶乙苷和抗生素类化疗药耐药。

5 结语

非小细胞肺癌目前仍是全球范围内致死率居首的恶性肿瘤, 现有的治疗手段使 5 年生存率仍未超过 15%, 中晚期非小细胞肺癌经验性化疗疗效逐渐停滞于平台期。肿瘤耐药标志物的研究进行了许多年, 并且有不少的文献报道, 但是真正能够用于临床的标志物还相当有限^[25], 如能够发现更多的与化疗药物耐药性相关的基因标志物, 研究这些耐药性基因与肿瘤临床用药的相互作用与关系, 对于开展

合理用药、制定个体化疗方案、科学调整个体化剂量等都具有很大的促进意义。在临床应用上, 也能够针对不同种族、体质、基因的患者制定相应的化疗方案, 减少耐药性化疗药物的使用, 减轻患者的身体负担与经济负担, 从而真正实现肺癌个体化化疗方案疗效的新飞跃。

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58(2): 71-96.
- [2] Fukuoka M, Kris M, Giaccone G, *et al.* Phase II trials of gefitinib (Iressa, ZD1839): rapid and durable objective responses in patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL1 and IDEAL2) [J]. *Lung Cancer*, 2003, 41(Suppl 2): S247-S248.
- [3] Fuster L M, Sandler A B. Select clinical trials of erlotinib (OSI2 774) in non-small-cell lung cancer with emphasis on phase III outcomes [J]. *Clin Lung Cancer*, 2004, 6(Suppl 1): S24-S29.
- [4] Rowinsky E K. The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutics strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors [J]. *Annu Rev Med*, 2004, 55: 433-457.
- [5] Hirsch F R, Varella-Garcia M, Bunn P A Jr, *et al.* Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis [J]. *Clin Oncol*, 2003, 21: 3798-3807.
- [6] Ellis P M, Blais N, Soulieres D, *et al.* A systematic review and canadian consensus recommendations on the use of biomarkers in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(8): 1379-1391.
- [7] Gazdar A F, Minna J D. Inhibition of EGFR signaling: all mutations are not created equal [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(11): 1085-1086.
- [8] Hirsch F R, Dziadziuszko R, Thatcher N, *et al.* Epidermal growth factor receptor immunohistochemistry: comparison of antibodies and cutoff points to predict benefit from gefitinib in a phase 3 placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2008, 112(5): 1114-1121.
- [9] Yun C H, Boggon T J, Li Y, *et al.* Structures of lung-cancer-derived EGFR mutants and inhibitors complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(3): 217-227.
- [10] Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y, *et al.* Biology and clinical implication of EGFR mutation in lung cancer [J].

- Int J Clin Oncol*, 2006, 11(3): 190-198.
- [11] Hirsch F R, Herbst R S, Olsen C, *et al*. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy [J]. *Clin Oncol*, 2008, 26(20): 3351-3357.
- [12] Pao W, Wang T Y, Gregory J R, *et al*. KRAS mutations and primary resistance of lung Adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(1): e17.
- [13] Molina-Vila M A, Bertran-Alamillo J, Reguart N, *et al*. A sensitive method for detecting EGFR mutations in non-small cell lung cancer samples with few tumor cells [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(11): 1224-1235.
- [14] Gazdar A F, Shigematsu H, Herz J, *et al*. Mutations and addiction to EGFR: the Achilles 'heel' of lung cancers? [J]. *Trends Mol Med*, 2004, 10: 481-486.
- [15] Dip R, Cameniseh U, Naegeli H. Mechanisms of DNA damage recognition and strand discrimination in human nucleotide excision repair [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2004, 3: 1409-1423.
- [16] EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(4): 34-39.
- [17] 刘国艳, 瞿全新, 糜若然, 等. RNA 干扰技术抑制切除修复交叉互补基因 1 对卵巢上皮性癌细胞顺铂敏感性的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(5): 339-342.
- [18] Rosell R, Cobo M, Isla D, *et al*. Pharmacogenomics and gemcitabine [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(5): 13-16.
- [19] Rosell C R, Jassem E, Skrzypski M, *et al*. A prognostic model based on BBCA1 mRNA expression: a new determinant of outcome in early non-small cell lung cancer [J]. *Euro J Cancer*, 2007, 5(4): S358.
- [20] Smith B D, Karp J E. Ribonucleotide reductase: an old target with new potential [J]. *Leuk Res*, 2003, 27(12): 1075-1076.
- [21] Bergman A M, Pinedo H M, Peters G J. Determinants of resistance to 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) [J]. *Drug Resist Updat*, 2002, 5(1): 15-33.
- [22] Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, *et al*. RRM1 modulated *in vitro* and *in vivo* efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4731-4737.
- [23] 谭 峻, 谈 锋. 植物来源抗肿瘤药物研究进展 [J]. *中草药*, 2007, 38(2): 285-289.
- [24] Cole S W, Bhardwaj G, Gerlach H, *et al*. Overexpression of a transporter gene in a multidrug resistance human lung cancer cell line [J]. *Science*, 1992, 258(5088): 1650-1654.
- [25] Planchard D, Giroux Leprieur E. Biomarkers and targeted therapies in non-small cell lung cancer: present and future treatments [J]. *Rev Pneumol Clin*, 2011, 67(Suppl 1): S36-S40.

《中草药》杂志 2012 年征订启事

《中草药》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊, 月刊, 国内外公开发刊。

本刊创刊于 1970 年 1 月, 2011 年荣获“第二届中国出版政府奖”(国家新闻出版行业最高奖), 曾荣获中国期刊方阵“双奖期刊”、第二届国家期刊奖(中国期刊界最高奖)、第三届国家期刊奖提名奖、中国精品科技期刊、“新中国 60 年有影响力的期刊”, 2004—2010 年连续 6 年荣获“百种中国杰出学术期刊”。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。多年来一直入选“CA 千刊表”, 并被美国《国际药学文摘》(IPA)、荷兰《医学文摘》(EM)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《质谱学通报(增补)》(MSB-S)、荷兰《斯高帕斯数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构中国文献数据库(JST)、英国皇家化学学会系列文摘(RSC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、美国剑桥科学文摘社(CSA)数据库、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等国际著名检索系统收录。

本刊主要报道中草药化学成分; 药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法; 药理实验和临床观察; 药用动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文, 并辟有中药现代化论坛、综述、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和大力支持, 本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期, 增加信息量, 2011 年本刊扩版为 208 页, 定价 35.00 元。国内邮发代号: 6—77, 国外代号: M221。请到当地邮局订阅。

编辑部地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 邮 编: 300193

电 话: (022) 27474913 23006821

电子信箱: zcy@tiprpress.com

传 真: (022) 23006821

网 址: www.中草药杂志社.中国; www.tiprpress.com

(在线投稿)