

肿瘤血管靶向治疗策略的新进展

刘臻臻, 罗琪

刘臻臻, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361005
罗琪, 厦门大学附属中山医院普外科 福建省厦门市 361004
作者贡献分布: 本文综述由刘臻臻完成, 罗琪审校。
通讯作者: 罗琪, 361004, 福建省厦门市, 厦门大学附属中山医院普外科. luqixmzsh@126.com
收稿日期: 2010-05-02 修回日期: 2010-08-19
接受日期: 2010-08-31 在线出版日期: 2010-09-28

Recent advances in research of vascular targeting strategy for tumor therapy

Zhen-Zhen Liu, Qi Luo

Zhen-Zhen Liu, Medical College of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China
Qi Luo, Department of General Surgery, Affiliated Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China
Correspondence to: Qi Luo, Department of General Surgery, Affiliated Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China. luqixmzsh@126.com
Received: 2010-05-02 Revised: 2010-08-19
Accepted: 2010-08-31 Published online: 2010-09-28

Abstract

Tumor angiogenesis is a complicated pathologic process and plays an important role in the growth and metastasis of many solid tumors. There are two vascular targeting strategies for tumor therapy: inhibition of tumor angiogenesis and blockage of tumor blood flow. The former aims to inhibit tumor neovascularization, while the latter seeks to induce a rapid and selective tumor vascular shutdown so that the blood flow to tumors, especially large tumors, is arrested. Vascular targeting therapy is a potential new and important mean of treatment for malignant tumors. In this paper, we summarize the recent advances in research of vascular targeting strategy for tumor therapy.

Key Words: Vascular targeting therapy; Antiangiogenic strategy; Vascular-disrupting reagent

Liu ZZ, Luo Q. Recent advances in research of vascular targeting strategy for tumor therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(27): 2889-2893

摘要

肿瘤血管生成(tumor angiogenesis)对大多数实

体瘤的生长和转移具有重要意义, 他是一个多步骤多因素参与的复杂病理过程. 抗肿瘤血管的治疗策略分为抑制肿瘤新生血管生成和阻断肿瘤血管血流两方面. 抑制肿瘤新生血管生成旨在抑制肿瘤新生血管生成的过程, 目前研究的成果比较多; 而阻断肿瘤血管血流则是通过快速而选择性地破坏肿瘤血管功能, 使肿瘤血供受阻, 对于治疗较大体积的肿瘤有显著的疗效. 肿瘤血管的靶向治疗特别是阻断肿瘤血管血流将成为恶性肿瘤的一种新的、重要的常规治疗手段. 本文对近年来这两方面的研究进展进行综述.

关键词: 肿瘤血管靶向治疗; 肿瘤血管生成抑制策略; 血管阻断剂

刘臻臻, 罗琪. 肿瘤血管靶向治疗策略的新进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(27): 2889-2893
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2889.asp>

0 引言

近年来, 恶性肿瘤发病率逐年上升, 尽管人类对肿瘤细胞生物学和遗传学的认识已深入到分子生物学水平, 新的治疗理念, 治疗方法不断涌现, 癌症的治疗研究已经取得了相当大的进步, 已有部分癌症可以借助于药物治疗而提高治愈率和延长生存期, 但是癌症的整体治愈率依然低下. 随着分子肿瘤学的发展以及人们对肿瘤本质认识的逐步深入, 分子靶向治疗在癌症的治疗中发挥着愈来愈重要的作用, 其中以肿瘤血管为靶点的治疗策略是众多学者关注的焦点^[1]. 肿瘤血管的分子靶向治疗是以肿瘤血管系统为靶点, 选择性地作用在肿瘤新生血管上, 在分子水平发挥抗肿瘤作用, 而对正常组织的不良反应极小, 他成为目前探索肿瘤治疗新方法的热点领域. 1971年Folkman首先提出抗血管形成可作为肿瘤治疗的一个途径. 随后, 这种以肿瘤血管为靶点的治疗策略-肿瘤血管靶向治疗(vascular targeting therapy)日益受到重视. 目前, 肿瘤血管靶向治疗策略主要包括两方面: 抑制肿瘤血管生成和阻断肿瘤血管血流. 本文就其有关研究

■背景资料

1971年Folkman首先提出抗血管形成可作为肿瘤治疗的一个途径. 随后, 这种以肿瘤血管为靶点的治疗策略-肿瘤血管靶向治疗(vascular targeting therapy)日益受到重视. 目前, 肿瘤血管靶向治疗策略主要包括两方面: 抑制肿瘤血管生成和阻断肿瘤血管血流.

■同行评议者

黄园, 教授, 四川大学华西药学院药剂系

■ 研发前沿

随着分子肿瘤学的发展以及人们对肿瘤本质认识的逐步深入,分子靶向治疗在癌症的治疗中发挥的作用愈来愈重要的作用,其中以肿瘤血管为靶点的治疗策略是众多学者关注的焦点.肿瘤血管的分子靶向治疗是以肿瘤血管系统为靶点,选择性地作用在肿瘤新生血管上,在分子水平发挥抗肿瘤作用,而对正常组织的不良反应极小,他成为目前探索肿瘤治疗新方法的热点领域.

进展综述如下.

1 针对抑制肿瘤新生血管生成的治疗策略

肿瘤血管生成抑制策略就是一种以阻止和减少肿瘤组织血管生成为目的的治疗方法.血管生成是肿瘤生长的关键,实体瘤的进行性生长依赖于其诱导产生的血管网的建立.血管形成还确保了肿瘤代谢的进行,对肿瘤增殖必不可少,肿瘤需要功能性的血管网络提供氧气、养料并清除代谢产物.肿瘤除了通过与宿主血管融合而获得部分血管外,还必须通过形成新生血管网构建自己的血管系统,这样才能持续地生长和发展.如果没有血管系统提供氧气和养料,实体瘤的增长不会超过 $1\text{ mm}^{3[2]}$.当肿瘤体积大于 2 mm^3 时,肿瘤血管化开始形成,肿瘤增殖进入血管期,肿瘤体积迅速成倍增大.而新生的血管不成熟,管壁薄弱,基膜不完整,因此通透性较高,为肿瘤细胞提供了转移通道.众多研究表明,肿瘤内微血管密度(micro vessel density, MVD)与肿瘤的恶性表型密切相关,肿瘤MVD与其恶性程度、术后复发转移率等呈正相关,与生存率和生存时间呈负相关^[3].

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可直接作用于血管内皮细胞,刺激其发生有丝分裂,从而促进新生血管的生长,他是最重要的血管形成因子.VEGF是内皮细胞的特异性生长因子,并且是最特异和最关键的血管生成刺激因子,几乎参与了生理性和病理性血管形成的每一步,可以直接作用于血管内皮细胞,刺激其发生有丝分裂,从而促进新生血管的生长,结直肠癌、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤细胞均有自分泌VEGF的功能,发生游走转移的肿瘤细胞在局部可以释放VEGF刺激局部血管的形成.VEGF及其受体在多种肿瘤中表达,而在血管生成活跃组织(如肿瘤等)以外较少表达.因此,VEGF被视为抑制血管形成的最重要的靶向分子之一^[4].

迄今,抗VEGF单克隆抗体贝伐单抗和VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)索拉非尼(sorafenib)和苏尼替尼(sunitinib)已被美国食品与药品管理局批准上市.但是, Ebos等^[5]和 Páez-Ribes等^[6]的最新研究互为补充,共同证实了在某些肿瘤类型中,靶向作用于VEGF通路的各种抗血管生成治疗可能引起转移的增多.童强等^[7]利用包裹阿霉素的VEGF-脂质体于体外

靶向杀伤肿瘤血管内皮细胞.证明VEGF-脂质体可特异性的识别肿瘤血管内皮细胞,并作为良好载体将阿霉素带入细胞,实现其杀伤作用,减少对生理性血管的影响.

目前一些血管生成抑制剂特别是针对VEGF及其受体的各类抑制剂,已被证明具有良好的抗肿瘤效应.相对于传统的化疗药物,不引起耐药性是抗血管生成治疗的最大优点.但使用VEGF抑制剂最令人担心的是VEGF的生理性和保护性功能也可能被抑制,从而产生远期毒性.因而寻找高度特异性的抗VEGF抑制剂,从而避免对生理性血管生成的影响、加强抗肿瘤活性,是十分必要的.随着对VEGF抑制剂及其他血管生成抑制剂的不断研究,抗血管生成必将为肿瘤治疗带来新的希望.

Notch-1的小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA),是近年发展起来的一种新的基因工程技术.曲妥单抗或TKI与Notch-1的siRNA联用可比其单用更好地抑制肿瘤细胞的增殖,且可以有效逆转许多肿瘤细胞对曲妥单抗的耐药性,并能完全抑制曲妥单抗敏感和不敏感型BT474乳腺癌细胞的增殖^[8].碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)作为成纤维细胞生长因子家族中的一员,不仅直接促进细胞的增殖,还参与肿瘤新生血管的形成,在肿瘤的发生发展中可能起重要作用^[9].bFGF和VEGF具有协同作用, O'Connor等^[10]报道通过bFGF可以使内皮细胞的凋亡抑制因子(survivin)表达快速上升. bFGF可通过激活PI3K/Akt途径上调survivin的表达^[11].有报道称, survivin与bFGF在肺癌、口腔鳞癌等的表达呈正相关, survivin和bFGF的协同作用是肺癌进展和转移的重要环节,与肺癌的不良生物学行为和不良预后相关.

在诸多的抗肿瘤血管生成因子中,研究较多且疗效较好的主要有:抗VEGF抗体、血管抑素(angiostatin)、内皮抑素(endostatin)和血管内皮生长抑制剂(vascular endothelial growth inhibitor, VEGI)等,然而,这些抑制因子多数仍以阻止或减缓肿瘤血管进一步生长为主,对已形成的血管则难以达到破坏作用.

2 血管阻断作用特点及血管阻断制剂

肿瘤血管阻断制剂(vascular-disrupting agents, VDAs)是一种可以快速而选择性地引起肿瘤即存血管损伤的药物.与抗血管新生制剂旨在阻

表 1 两种肿瘤血管靶向治疗策略的比较

比较项目	抗血管新生	肿瘤血管阻断
作用机制	抑制肿瘤新生血管新生的瀑布式生化反应过程	损坏或阻塞已构建成熟的肿瘤血管
治疗效果	抑制了肿瘤新生血管的生成	肿瘤血管塌陷、闭塞、血栓, 形成致肿瘤血供受阻
治疗类型	预防早期肿瘤或无症状转移瘤, 为慢性治疗	治疗血管已构建的较大体积肿瘤, 为急性治疗

止血管出芽增殖生成新生血管这一链式反应过程不同的是, VDAs作用机制是破坏实体瘤血管内皮细胞导致肿瘤细胞缺乏养料和氧气而死亡, 引起肿瘤内大部分已构建成熟的血管和芽生毛细血管的阻塞, 迅速导致肿瘤的大面积坏死。

抗血管新生制剂旨在抑制肿瘤新生血管新生的过程, 抗血管新生剂抑制肿瘤新生血管的形成, 应用于处于早期阶段的肿瘤或无症状的转移瘤的预防, 因此对已形成的血管影响比较小。而VDAs则是通过快速而有选择地损坏或阻塞已构建完成的肿瘤血管, 使肿瘤血供受阻从而引起肿瘤坏死, 对于治疗较大体积的肿瘤有显著的疗效。后者能间接的杀死已对传统抗肿瘤增殖的放化疗方法产生抵抗的肿瘤细胞(表1)。

耶鲁大学的Hu和Garen等^[12-14]研究出一种以组织因子(tissue factor, TF)为靶向的免疫结合物(immunoconjugate), 可以选择性破坏已形成的肿瘤血管而不损害正常血管。

TF是血液凝固的生理性始动因子, 他是一种跨膜糖蛋白, 广泛存在于血管外膜层和某些组织血管外细胞, 他的配体是血浆第七因子, 正常时两者保持分离状态, 当组织受损伤时, TF被释放, 并与VII因子、钙离子结合形成复合物, 从而激活外源性凝血系统, 以促使血凝块形成。研究表明, 正常生理状态下, TF在细胞表面处于非激活状态, 在正常血管内皮细胞上, 血液中血小板及单核细胞不表达TF, 活化TF的浓度可能在20 fmol/L以下。在炎症、肿瘤、缺氧等病理状态下, 诸多活性物质如组胺、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)等均可诱导血管内皮细胞表达TF^[15-18]。

选择性促进肿瘤血管内血栓形成而诱发肿瘤梗塞坏死是一种很有前景的抗肿瘤策略。以截短组织因子(truncated tissue factor, tTF)作为效应因子, 结合肿瘤血管靶向载体实现选择性诱发肿瘤组织血管栓塞, 阻断肿瘤血管血流供应导致肿瘤坏死, 开创了肿瘤血管靶向治疗新方法。研究证明仅含有TF胞外区的tTF, 仍保留与凝

血因子VII(anti-hemophilic factor VII, FVII)或FVIIa结合并激活FX和FIX的活性, 并且游离的tTF对FX的激活能力要比完整的跨膜TF低5个数量级, 这是因为TF-FVIIa复合物在带负电荷的磷脂膜表面能更有效地结合并激活FX和FIX^[19,20]。构建载体-tTF的融合蛋白, 通过载体部分识别肿瘤血管标志物, 将tTF选择性靶向于肿瘤组织血管, 并起到TF膜结合区的作用, 当正确靶向结合后, 开始凝血而阻断肿瘤内血液流通, 肿瘤开始坏死。但单独是tTF与FVII的结合并不能有效激活FX, 杨桂旺等^[21]将特异性结合肿瘤血管内皮细胞膜标记物-整合素受体 $\alpha v \beta 3$ 的小肽RGD-4C作为tTF的特异性载体, 利用基因工程技术成功获得RGD/tTF/pET22(+)-重组子, 并在*E.coli* BL21(DE3)中高效表达, 得到的融合蛋白RGD/tTF能特异性结合于肿瘤血管内皮细胞整合素受体 $\alpha v \beta 3$, 且保留有TF活化FX引起血液凝固的特性。Yan等^[22]利用基因工程技术成功构建表达了3个串联RGD-4C与tTF的新型融合蛋白(RGD)₃/tTF。并证明其可以有效增加TF融合蛋白载体组分RGD与受体 $\alpha v \beta 3$ 的结合能力, 利用间接ELISA分析(RGD)₃/tTF与 $\alpha v \beta 3$ 的特异结合能力, 发现(RGD)₃/tTF与 $\alpha v \beta 3$ 的特异结合能力比RGD/tTF提高了32%。新型融合蛋白(RGD)₃/tTF已在*E.coli*系统成功表达, 表达蛋白保持tTF的活性并显示比RGD/tTF更高的与 $\alpha v \beta 3$ 的结合能力, 表明改善TF融合蛋白的定位与富集速度, 能更有效地诱发肿瘤组织血管栓塞。黄正接等^[23]也对(RGD)₃/tTF与肿瘤血管标志物 $\alpha v \beta 3$ 特异性结合能力进行了研究, 发现(RGD)₃/tTF与RGD/tTF融合蛋白凝血活性相似($F = 0.019, P > 0.05$), 但(RGD)₃/tTF融合蛋白特异性结合整合素 $\alpha v \beta 3$ 的能力明显升高($F = 140.17, P < 0.01$)。当融合蛋白浓度为0.24 $\mu\text{mol/L}$ 时, (RGD)₃/tTF融合蛋白的 A_{405} 值是RGD/tTF融合蛋白的1.32倍(1.25 vs 0.95), (RGD)₃/tTF融合蛋白带有3个二硫键和3个RGD多肽, 保留了TF凝血活性的同时, 提高了与整合素 $\alpha v \beta 3$ 特异性结合。黄正接等^[24]证明(RGD)₃-tTF融合蛋白通过配体RGD特异性结

■ 相关报道

童强等利用包裹阿霉素的VEGF-脂质体于体外靶向杀伤肿瘤血管内皮细胞, 证明VEGF-脂质体可特异性的识别肿瘤血管内皮细胞, 并作为良好载体将阿霉素带入细胞, 实现其杀伤作用, 减少对生理性血管的影响。

■应用要点

由于作用机制不同,靶向治疗与细胞毒治疗的联合治疗可能发挥更好的效果,相信在今后肿瘤血管的靶向治疗必将作为治疗肿瘤的一种重要的手段。

合 $\alpha v\beta 3$ 的途径选择性地结合到结肠癌裸鼠模型肿瘤血管,不会被肝脏等正常组织吸附,而且(RGD)3-tTF融合蛋白选择性地结合到结肠癌肿瘤血管的能力高于RGD-tTF融合蛋白。(RGD)3-tTF融合蛋白在保留TF凝血活性的同时能够高效、特异地结合 $\alpha v\beta 3$,选择性地结合到结肠癌肿瘤血管。Huang等^[25]证明当载体-tTF融合蛋白的载体结合于细胞膜后,tTF激活FX诱导肿瘤组织血管形成血栓,而治疗剂量的游离tTF融合蛋白对正常组织血管的凝血功能影响甚微,由于肿瘤组织中单一靶点数量的有限性及其表达的异质性,结合单一位点的载体介导的肿瘤血管靶向治疗效果并不理想,可以考虑多靶点联合治疗来克服这一缺点,以实现多靶点联合治疗。

Hu等^[26]更以嵌合性肿瘤细胞核单克隆抗体-3(chTNT-3)作为tTF的特异性载体,得到融合蛋白chTNT-3/tTF, chTNT-3是小鼠的Fv基因与人IgG(1)Fc基因的嵌合重组产物,人源部分占70%,鼠源部分占30%。将chTNT-3/tTF与融合蛋白RGD/tTF以及两者联合治疗BALB/c小鼠, chTNT-3/tTF的抑瘤率比RGD/tTF的要高,而二者联合治疗的抑瘤率比两者分别作用都要高。

3 结论

探讨抗肿瘤血管的靶向治疗策略是医学研究的前沿课题,人们一直致力于寻找选择性作用于肿瘤而非正常组织的抗肿瘤策略。一个理想的靶向肿瘤的治疗策略应该是:能特异性靶向肿瘤组织;不影响正常组织及正常细胞;既能杀灭肿瘤细胞,也能杀灭肿瘤干细胞;能进入肿瘤组织内部,无免疫障碍。虽然目前大多均处于临床前阶段,但随着人们对肿瘤的基因及其功能认识的不断深入,相信在不久的将来,有可能研究出更多新的靶向更精确、疗效更确切的肿瘤治疗方案。此外,由于作用机制不同,靶向治疗与细胞毒治疗的联合治疗可能发挥更好的效果,相信在今后肿瘤血管的靶向治疗必将作为治疗肿瘤的一种重要的手段。

4 参考文献

- Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438: 967-974
- Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 1977; 14: 53-65
- Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the

literature and meta-analysis. *Cancer Res* 2004; 64: 2941-2955

- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676
- Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason GA, Christensen JG, Kerbel RS. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009; 15: 232-239
- Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Viñals F, Inoue M, Bergers G, Hanahan D, Casanovas O. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 220-231
- 童强, 王国斌, 卢晓明, 宋波, 黎维勇, 陶凯雄, 陈道达. 血管内皮生长因子-阿霉素脂质体的制备及体外靶向杀伤肿瘤血管内皮细胞的研究. *中华实验外科杂志* 2005; 22: 313-315
- Osipo C, Patel P, Rizzo P, Clementz AG, Hao L, Golde TE, Miele L. ErbB-2 inhibition activates Notch-1 and sensitizes breast cancer cells to a gamma-secretase inhibitor. *Oncogene* 2008; 27: 5019-5032
- Polnaszek N, Kwabi-Addo B, Peterson LE, Ozen M, Greenberg NM, Ortega S, Basilico C, Ittmann M. Fibroblast growth factor 2 promotes tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 5754-5760
- O'Connor DS, Schechner JS, Adida C, Mesri M, Rothermel AL, Li F, Nath AK, Poher JS, Altieri DC. Control of apoptosis during angiogenesis by survivin expression in endothelial cells. *Am J Pathol* 2000; 156: 393-398
- Wu X, Yan Q, Huang Y, Huang H, Su Z, Xiao J, Zeng Y, Wang Y, Nie C, Yang Y, Li X. Isolation of a novel basic FGF-binding peptide with potent antiangiogenic activity. *J Cell Mol Med* 2008 Sep 15. [Epub ahead of print]
- Hu Z, Garen A. Targeting tissue factor on tumor vascular endothelial cells and tumor cells for immunotherapy in mouse models of prostatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12180-12185
- Hu Z, Sun Y, Garen A. Targeting tumor vasculature endothelial cells and tumor cells for immunotherapy of human melanoma in a mouse xenograft model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8161-8166
- Hu Z, Garen A. Intratumoral injection of adenoviral vectors encoding tumor-targeted immunocjugates for cancer immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 9221-9225
- Butenas S, Bouchard BA, Brummel-Ziedins KE, Parhami-Seren B, Mann KG. Tissue factor activity in whole blood. *Blood* 2005; 105: 2764-2770
- Steffel J, Arnet C, Akhmedov A, Iseli SM, Lüscher TF, Tanner FC. Histamine differentially interacts with tumor necrosis factor-alpha and thrombin in endothelial tissue factor induction: the role of c-Jun NH2-terminal kinase. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2452-2460
- Cirillo P, Golino P, Calabrò P, Cali G, Ragni M, De Rosa S, Cimmino G, Pacileo M, De Palma R, Forte L, Gargiulo A, Corigliano FG, Angri V, Spagnuolo R, Nitsch L, Chiariello M. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 47-55
- Nadir Y, Brenner B, Zetser A, Ilan N, Shafat I, Zcharia E, Goldshmidt O, Vlodayvsky I. Heparanase induces tissue factor expression in vascular endo-

- thelial and cancer cells. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2443-2451
- 19 Ruf W, Rehemtulla A, Morrissey JH, Edgington TS. Phospholipid-independent and -dependent interactions required for tissue factor receptor and cofactor function. *J Biol Chem* 1991; 266: 2158-2166
- 20 Krishnaswamy S, Field KA, Edgington TS, Morrissey JH, Mann KG. Role of the membrane surface in the activation of human coagulation factor X. *J Biol Chem* 1992; 267: 26110-26120
- 21 杨桂旺, 庄国洪, 王阶平, 李文珠, 吴娜, 颜江华. 用于肿瘤血管靶向治疗的RGD/tTF融合蛋白的表达及活性鉴定. *中国免疫学杂志* 2006; 22: 71-74
- 22 Yan JH, Yang GW, Wang JP, Wu N, Zhuang GH. [Gene expression and activities analysis of a new fusion protein (RGD) 3/tTF] *Shengwu Gongcheng Xuebao* 2007; 23: 409-412
- 23 黄正接, 罗琪, 颜江华, 王生育. 靶向血栓蛋白(RGD)₃-tTF与肿瘤血管标志物 $\alpha_v\beta_3$ 特异性结合能力的研究. *癌变·畸变·突变* 2009; 21: 413-417
- 24 黄正接, 罗琪, 颜江华, 王生育. (RGD)₃/tTF融合蛋白选择性结合结肠癌裸鼠模型肿瘤血管的实验研究. *中国癌症杂志* 2009; 19: 735-741
- 25 Huang X, Ding WQ, Vaught JL, Wolf RF, Morrissey JH, Harrison RG, Lind SE. A soluble tissue factor-annexin V chimeric protein has both procoagulant and anticoagulant properties. *Blood* 2006; 107: 980-986
- 26 Hu P, Yan J, Sharifi J, Bai T, Khawli LA, Epstein AL. Comparison of three different targeted tissue factor fusion proteins for inducing tumor vessel thrombosis. *Cancer Res* 2003; 63: 5046-5053

■同行评价
本文选题尚可, 内容详实, 可读性好。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究人员服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。