

海洋微生物抗肿瘤代谢产物的研究进展

徐赤, 顾谦群, 崔承彬

(青岛海洋大学 海洋药物与食品研究所, 青岛 266003)

摘要:近 10 年来,从海洋微生物中分离到许多结构新颖的抗肿瘤代谢产物。本文按微生物种类,综述了近十年海洋细菌、海洋真菌抗肿瘤代谢产物的研究进展。

关键词:海洋微生物;海洋细菌;海洋真菌;抗肿瘤代谢产物

中图分类号:R931.77 文献标识码:A 文章编号:1002-3461-(2001)06-0044-06

Advances in studies of antitumor metabolites from marine microorganisms

Xu Chi, Gu Qian-qun, Cui cheng-bin

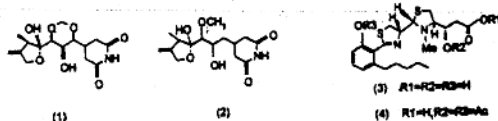
(Institute of Marine Drugs and Food, Ocean University of Qingdao, Qingdao, 266003)

Abstract: In the past ten years, many new structurally-unique antitumor compounds have been isolated from marine microorganisms. This article summarizes the research advances in antitumor metabolites from marine microorganisms in recent ten years, according to microorganisms species.

Key words: marine microorganisms; marine bacterium; marine fungus; antitumor metabolites

海洋微生物生活在特殊的海洋环境中,可以产生不同于陆地来源的产物。研究证实,以前从其它海洋生物分离得到的一些奇特的有显著生理活性的化合物的真正来源是海洋微生物^[1,2]。近年来,已经从海洋微生物中发现了许多结构新颖、活性独特的化合物,其中许多化合物具有抗肿瘤活性。本文按微生物种类,就近 10 年海洋微生物(主要是海洋细菌、海洋真菌)的抗肿瘤活性代谢产物的研究进展作一综述。

它们的脂溶性代谢产物中分离到两个有显著抗肿瘤活性的化合物 Sesbanimide A (1) 和 C (2)。1999 年,他们又从该属中分离到噻唑生物碱化合物 Agrochelin A (3)^[4],可与 Zn^{2+} 形成络合物。Agrochelin A 在体外对小鼠白血病 P₃₈₈ 细胞、人(A₅₄₉、HT₂₉、MEL₂₈)肿瘤细胞有显著细胞毒性($0.05 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),但其乙酰化衍生物(4)的细胞毒性却大大减少($3 \sim 7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。



1 来源于海洋细菌的抗肿瘤活性物质

1.1 土壤杆菌属(*Agrobacterium* sp.)

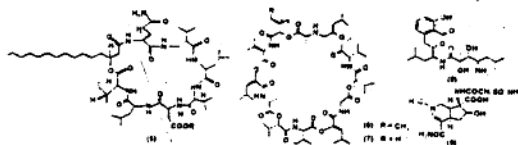
Canedo 等^[3]对海洋土壤杆菌属的抗肿瘤代谢物作了一系列研究。从加勒比海海鞘 *Ecteinascidia turbinata* 及 Turkish 海岸 *Polycitonide* 属海鞘分离到两株土壤杆菌。从

1.2 芽孢杆菌属(*Bacillus* sp.)

芽孢杆菌属常产生脂肪环肽类(lipopeptide)抗肿瘤活性物质。Fenical 研究组^[5]从墨

西哥 Guaymas 海湾-124 米深海污泥中分离到一株芽孢杆菌(CND-914)。此菌仅在海水培养基中产生细胞毒化合物 Halobacillin (5)。Halobacillin 是首次从海洋中分离到的 Iturin 族酰基化多肽, 结构特征是具有极性的环状七肽和亲脂的 β -酰氧基或 β -氨基脂肪酸。Halobacillin 与 Surfactin (最有效的生物表面活性剂之一) 结构十分相似, 差异是 Halobacillin 的谷酰胺取代了 Surfactin 的谷氨酸。它们的活性却迥然不同, Halobacillin 对人结肠癌细胞有中等细胞毒性 ($IC_{50} = 0.98 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 无抗菌活性, 而 Surfactin 具有抗菌活性, 无抗肿瘤活性。

从潮间带蜗牛体表 *B. cereus* 的脂溶性提取物中分离到两个具有极强细胞毒性的环肽 Homocereulide (6) 和 Cereulide (7), 对 P_{388} 和结肠 26 细胞的 IC_{50} 为 $1 \sim 35 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ [3]。另外, 来自海洋污泥的芽孢杆菌(PhM-PhD-090)发酵液中分离到新的 isocoumarin 化合物 PM-94128 (8) [8]。PM-94128 能抑制 DNA 及蛋白质合成(对 DNA 的 $IC_{50} = 2.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对蛋白质的 $IC_{50} = 0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 对多种肿瘤细胞均有明显的细胞毒性(P_{388} 、 A_{549} 、 HT_{29} 、 MEL_{28} 的 IC_{50} 均为 $0.05 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)



1.3 海洋放线菌

海洋放线菌是海洋细菌抗肿瘤代谢产物的重要来源, 最先成为海洋微生物研究的热点。

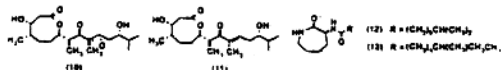
1.3.1 链霉菌属 (*Streptomyces* sp.)

Altemicidin (9) [7] 是从盐屋链霉菌 *Streptomyces sioyaensis* SA-1758 分离到的结构新颖、含硫和含氮的生物碱, 具有单核苷骨架, 表明它可能经甲羟戊酸路线产生。Altemicidin 显示强的体外抗 L_{1210} 淋巴瘤和 IMC 癌细胞, IC_{50} 分别为 0.84 和 0.82

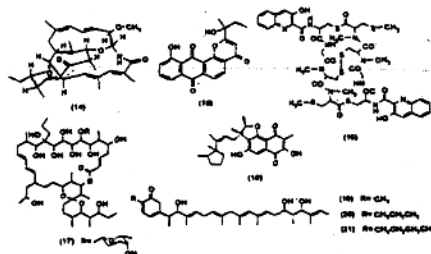
$\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 但它对小鼠也有毒性 ($LD_{50} = 0.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。

Fenical 等 [8] 从链霉菌 PG-19 (从珊瑚 *Pacifigorgia* sp. 体表分离) 分离到两个八元环内酯 Octalactins A (10) 和 B (11)。Octalactins A 在体外对 B_{16} -F₁₀ 黑色素瘤细胞及人结肠癌 HCT₁₁₆ 细胞有显著细胞毒性 (IC_{50} 分别为 $7.2 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 而 Octalactins B 无细胞毒性, 这说明环氧结构是必需的活性基团。

Davidon 等 [9] 从采自深海污泥的链霉菌分离到 Caprolactins A (12) 及 B (13) 的混合物, 对 KB 及 LoVo 细胞有微弱的细胞毒性。Caprolactins A 和 B 均含有环化的 L-赖氨酸。这种结构十分少见, 曾从海绵 *Jaspis* sp. 和 *Pachastrella* sp. 中分离得到过, 近来推测海绵的共生菌才是这类化合物的真正来源。



海洋细菌还常产生结构奇特的大环内酯化合物。Halichomycin (14) 是从海鱼 *Halicchoeres bleekeri* 胃肠道分离到的链霉菌 *Streptomyces hygroscopicus* 的大环内酯类代谢产物, 对 P_{388} 细胞有显著细胞毒性 ($ED_{50} = 0.13 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) [10]。 γ -Indomycinone (15) 也是海洋链霉菌产生的抗肿瘤活性物质, 对 HCT₁₁₆ 细胞有微弱的细胞毒性, 可能是通过与 DNA 形成松散的加成物起作用的 [11]。



1.3.2 小单孢菌属 (*Micromonospora* sp.)

Francisco Romero 研究组对印度洋海域的小单孢菌属代谢产物进行了抗肿瘤活性筛选,得到了 2 个抗肿瘤化合物 Thiocoraline (16) 和 IB-96212 (17)。Thiocoraline^[12]是小单孢菌 L-13-ACM2-092 (从软珊瑚分离) 产生的结构复杂的含硫的 Depsipetide 类化合物,对 P₃₈₈、A₅₄₉ 及 MEL₂₈ 细胞有极强的细胞毒性 (IC₅₀ 均为 0.002 mg · L⁻¹), 对 HT₂₉ 细胞有显著细胞毒性 (IC₅₀ 为 0.01 mg · L⁻¹), 并且对革兰氏阳性菌有抑制作用。该化合物能抑制 DNA 和 RNA 的合成, 但不抑制局部异构酶 I 和 II。IB-96212^[13]是小单孢菌 L-25-ES25-008 (从海绵分离) 产生的结构新颖的大环内酯类化合物, 对 P₃₈₈ 细胞有极强细胞毒性 (IC₅₀ = 0.0001 mg · L⁻¹), 对 A₅₄₉、HT₂₉ 及 MEL₂₈ 细胞有显著细胞毒性 (IC₅₀ = 1 mg · L⁻¹)。

1.3.3 其他海洋放线菌

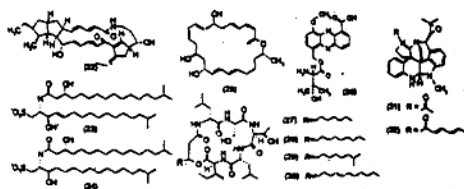
Neomarinone (18) 是从海洋放线菌 (CNH-099) 分离到的含倍半萜的新萜醌类抗生素, 在体外对 HCT₁₁₆ 有中等细胞毒性 (IC₅₀ = 8 mg · L⁻¹), 对 NCI (美国国家癌症研究所) 的 60 个人类肿瘤细胞群 IC₅₀ 平均值为 10 μmol · L⁻¹^[14]。

Lagunapyrones A~C (19~21) 是从海洋沉积物中放线菌 (CNB-984) 分离到的一类具有高度甲基化 C₁₉ 侧链的新 α-吡喃酮化合物, 其中 B 在体外对 HCT₁₁₆ 有中等细胞毒性 (ED₅₀ = 3.5 mg · L⁻¹)^[15]。

1.4 其它海洋细菌

小林淳一研究组从日本北海道海绵 *Halichondria okadai* 中分离到的互生单孢菌属 *Alteromonas* sp. 的菌株 CHCl₃/MeOH 提取液中分离到一结构独特的四环内酰胺生物碱 Alteramide A (22)^[1,3]。Alteramide A 在体外对小鼠白血病 P₃₈₈ 细胞、人淋巴瘤 L₁₂₁₀ 及人表皮癌 KB 细胞有细胞毒性 (IC₅₀ 分别为 0.1, 1.7, 5.0 mg · L⁻¹)。他们还从北海道双壳贝 *Cristaria plicata* 分离的黄杆菌 *Flavobacterium* sp. 提取到两个含有磺酸基

的新型神经鞘脂类化合物 Flavocristamide A (23) 及 B (24)。Flavocristamide A 及 B 对 DNA 聚合酶 α 有显著抑制活性, 这可能与它们含有磺酸基有关^[16]。



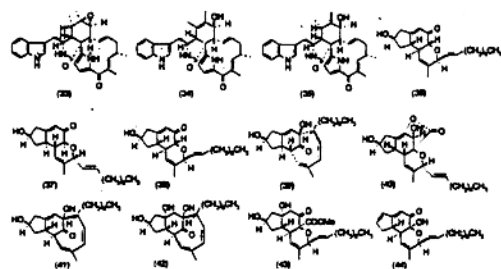
Macrolactins 是从深海 (-1000m) 细菌分离到的一组抗菌抗肿瘤抗病毒化合物, 是罕见的 24 元大环内酯, 含有 3 对两两共轭的烯键。其中 Macrolactin A (25) 不但有抗菌活性, 而且在体外有显著抑制 B₁₆-F₁₀ 黑色素瘤细胞活性 (IC₅₀ = 3.5 mg · L⁻¹)^[17,18]。

研究发现海洋细菌具有抗癌活性的代谢产物多来源于革兰氏阳性菌, 但有些革兰氏阴性海洋细菌也能产生结构相似的抗癌化合物。Nobutaka 等^[3,19]从采自帕劳群岛的巨藻 *Pocockiella variegata* 分离到能产生抗癌抗生素的新属革兰氏阴性海洋嗜盐菌 *Pelagiobacter variabilis*。从此菌的发酵液中分离到一组吩噻类化合物 Pelagiomycins A~C, 其中 A (26) 在体内对宫颈癌 Hela 细胞、BALB3T3 及 BALB3T3/H-ras 细胞有显著的细胞毒性 (IC₅₀ 分别为 0.04, 0.2, 0.07 mg · L⁻¹), 但在体内对 P₃₈₈ 细胞仅有微弱的抗肿瘤活性。值得一提的是, 目前仅有 3 个化合物含有灰藤黄酸 (Griseolitic acid), 即 Pelagiomycin A、灰黄霉素及 Senacarcin A。后两者均由陆地链霉菌产生, 而 Pelagiomycin A 由新属革兰氏阴性海洋嗜盐菌产生。另外, Davidon 等^[20]也从一未分类的革兰氏阴性海洋细菌分离到一组 19 元脂肪环肽 Kailuins A~D (27~30), 含有 5 个氨基酸及 β-酰氧基脂肪酸, 与革兰氏阳性芽孢杆菌产生的 Halobacillin (5)、Isohalobacillin 及 Bacircins 结构相似。Kailuins A~D 对多种

肿瘤细胞有微弱细胞毒性(对 A_{549} 、 MCF_7 、 HT_{29} 的平均 IC_{50} 为 $2 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2 来源于真菌的抗肿瘤活性物质

近年来随着对海洋微生物研究的深入,从真菌中发现了越来越多的抗肿瘤活性物质。海洋真菌成为了继海洋放线菌之后的又一研究热点。



2.1 青霉属(*Penicillium* sp.)

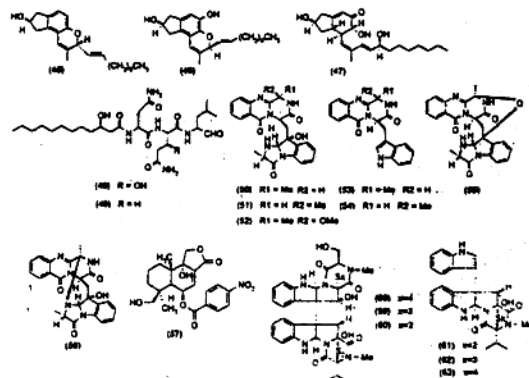
沼田敦等对从浒苔属海藻 *Enteromorpha intestinalis* 体表分离到的一株青霉菌进行了一系列研究。将该菌株置于含 2% 葡萄糖、1% 蛋白胨及 0.5% 酵母膏的人工海水培养基中, 27°C 培养 3 周, 首先分离得到 2 个细胞毒代谢产物 Communesins A (31) 和 B (32), 二者结构上仅酰基侧链存在差异, 但活性上却相差了近 10 倍(A 对 P_{388} 的 ED_{50} 为 $3.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, B 对 P_{388} 的 ED_{50} 为 $0.45 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)^[31]。接着又分离到 3 个细胞毒代谢产物 Penochalasin A~C (33~35), 是含有吡咯的大环化合物, 对 P_{388} 的 ED_{50} 分别为 0.4、0.3、0.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[22, 23]。又将该菌株置于含 2% 葡萄糖、0.1% 蛋白胨及 2% 麦芽浸膏的蒸馏水培养基中, 27°C 培养 3 周, 又分离到一组细胞毒代谢产物 Penostatin A~C (36~38)、F (39) 及 H~O (40~47), 均对 P_{388} 细胞有显著的细胞毒性^[23, 24]。

Fellutamide A (48) 和 B (49)^[25] 是从海鱼 *Apogon endakaenia* 胃肠道内分离的青霉菌 *Penicillium fellutanum* 中提取到的脂溶性三肽。Fellutamide A 含有自然界少见的 β -

羟基谷氨酸。Fellutamide A 和 B 在体外对 P_{388} 、 L_{1210} 及 KB 细胞均有显著的细胞毒性。

2.2 曲霉属(*Aspergillus* sp.)

沼田敦等还从分离于海鱼 *Pseudolabrus japonicus* 胃肠道的曲霉 *Aspergillus fumigatus* 菌丝体中分离到一系列细胞毒化合物 Fumiquinazolines A~G (50~56), 对 P_{388} 细胞有中等细胞毒性^[26]。Fenical 等人从加勒比海绿藻 *Penicillus capitatus* 体表分离的 *Aspergillus versicolor* 得到四个倍半萜硝基苯酯化合物, 其中 9 α , 14-二羟基-6 β -对硝基苯甲酸肉桂酯 (57) 对 NCI 的 60 个人类肿瘤细胞群的 IC_{50} 平均值为 $1.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 但对 5 种肾癌细胞 (786-0, ACHN, CAK-1, TK-10, VO-31) 有选择性毒性, 平均 IC_{50} 为 $0.51 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[27]。

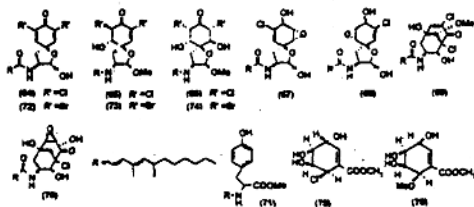


2.3 其它海洋真菌

Leptosins 是从与马尾藻 *Sargassum tortile* 共生的细球壳 *Leptosphaeria* sp. 分离到的一类表型多硫烷基双氧哌嗪类抗肿瘤化合物^[28]。二聚体 Leptosin A~C (58~60) 比单体 Leptosin D~F (61~63) 的细胞毒性强, 并且双氧哌嗪环中的硫原子数与活性无关。Leptosin A 和 C 还对 S_{180} 腹水瘤有很强的抑制作用(剂量为 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 生命延长率 T/C 为 293)。

沼田敦等^[29, 30] 从海绵 *Halichondria japonica* 中分离的真菌 *Gymnasella dankaliensis* 分离到含有 5 种螺环结构的细胞毒代谢物 Gymnastatins A~H (64~71),

将人工海水中的氟离子换成溴离子,又分离到 Gymnastatins A~C 的溴代产物 Gymnastatins I~J(72~74),对 P₃₈₈ 细胞也有显著细胞毒性;从海兔 *Aplysia kurodai* 中分离的棉絮状黑团孢 *Periconia byssoides* 分离到细胞毒代谢物 Pericosine A(75)和 B(76),对 P₃₈₈ 细胞的 ED₅₀ 为 4mg · L⁻¹,对小鼠白血病 P₃₈₈ 细胞体内实验有延长生命的作用(T/C=121%),



2 结语

综上所述,海洋微生物蕴含丰富的结构新颖的抗肿瘤代谢产物,它们多为生物碱类、萜类、大环内酯类化合物,主要来源于海洋放线菌和海洋真菌。特别是海洋真菌因其代谢途径复杂、代谢产物种类繁多而日益受到研究者的重视。

参考文献

- [1] Jun'ichi Kobayashi. Bioactive Metabolites of symbiotic marine microorganisms[J]. *Chem Rev.* 1993, 93: 1753.
- [2] Davidson BS. New dimensions in natural products research: cultured marine microorganisms[J]. *Current Opinion in Biotechnology.* 1995, 6: 284.
- [3] Gerwick WH. Namthip Sitachitta. Nitrogen-containing metabolites from marine bacteria[J]. *Alkaloids.* 2000, 53: 239.
- [4] Canedo LM, Fuente JADL. Agrochelin, a new cytotoxic alkaloid from the marine bacteria *Agrobacterium* sp[J]. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40(37): 6841.
- [5] Jacqueline A. Trischman, Paul R. Jensen, William Fenical. Halobacillin, A cytotoxic cyclic acylpeptide of the iturin class produced by a marine *Bacillus*[J]. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35(28): 5013.
- [6] Librada M. Canedo, Jose L. Fernandez Puentes. PM-94128, a new isocoumarin antitumor agent produced by a marine bacterium[J]. *J Antibiot.* 1997, 50(2): 175.
- [7] 林永成,周世宁.微生物活性代谢产物化学[J]. *大学化学.* 1996, 11(6): 1.
- [8] Tapiolas DM, Roman M, Fenical W, et al. Octalactins A and B: Cytotoxic eight-member-ring lactones from a marine bacterium, *Streptomyces* sp[J]. *J Am Chem Soc.* 1991, 113: 4682.
- [9] Davidson BS, Schumacher RW. Isolation and synthesis of Caprolactins A and B, new Caprolactams from a marine bacterium[J]. *Tetrahedron.* 1993, 49(30): 6569.
- [10] Chika Takahashi, Tamie Takada. Halichomycin, a new class of potent cytotoxic macrolide produced by an actinomycete from a marine fish[J]. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35(28): 5013.
- [11] Robert W. Schumacher, Bradley S. Davidson. Y-Indomycinone, a new pluramycin metabolites from a deep-sea derived actinomycete[J]. *J Nat Prod.* 1995, 58: 613.
- [12] Francisco Romero, Fernando Espiego. Thiocorsaline, a new depsipeptide with antitumor activity produced by a marine *Micromonospora*. I. Taxonomy, fermentation, isolation, and biological activities[J]. *J Antibiot.* 1997, 50(9): 734.
- [13] Rosa Isabel Fernandez-Chimeno, Francisco Romero. IB-96212, a novel cytotoxic macrolide produced by a marine *Micromonospora*. I. Taxonomy, fermentation, isolation, and biological activities[J]. *J Antibiot.* 2000, 53(5): 474.
- [14] Ingo H Hardt, Paul R Jensen, William Fenical. Neomarinone, and new cytotoxic marinone derivatives, produced by a marine filamentous bacterium (*Actinomyces*) [J]. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41(13): 2073.
- [15] Thomas Lindel, Paul R. Jensen, William Fenical. Lagunapyrones A-C: cytotoxic acetogenins of a new skeletal class from a marine sediment bacterium[J]. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37(9): 1327.
- [16] 小林淳一. Study on symbiotic marine microorganisms as a source of new bioactive substances. Asahi Garasu Zaidan Josei Kenkyu Seika Hokoku, 1996.
- [17] William Fenical. Chemical studies of marine bacteria; Developing a new resource[J]. *Chem Rev.* 1993, 93: 1673.
- [18] 方金瑞,黄维真. 日本从海洋微生物开发新型生物活性物质研究的新进展[J]. *中国海洋药物.* 1995, 56(4): 21.
- [19] Nobutaka Imamura, Miyuki Nishijima. New anti-

- cancer antibiotics pelagiomycins, produced by a new marine bacterium *Pelagibacter variabilis* [J]. *J Antibiot*, 1997, 50 (1):8.
- [20] Harrigan GG, Harrigan BL, Davidson BS, Kailuins A-D, new cyclic acyldepsipeptides from cultures of a marine-derived bacterium [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53 (5): 1577.
- [21] Atsushi Numata, Chika Takahashi, Comunesins, cytotoxic metabolites of a fungus isolated from a marine alga [J]. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34(14):2355.
- [22] Atsushi Numata, Chika Takahashi, Penochalasin, a novel class of cytotoxic cytochalasins from a *Penicillium* species separated from a marine alga: structure determination and solution conformation. [J] *J Chem Soc, Perkin Trans. I*, 1996, 3:239.
- [23] 高桥千佳, 山田刚司, 沼田敦, 等. Cytotoxic substances produced by *Penicillium* sp. from marine organisms [J]. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, 1996, 38:67.
- [24] 岩本千佳, 山田刚司, 沼田敦, 等. Structures for cytotoxic metabolites from a *Penicillium* species separated from a marine alga. [J] *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, 1999, 41:601.
- [25] 矢沢一良, 若栗忍. Structures of novel antineoplastic compounds from symbiotic marine microorganisms [J]. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, 1991, 33: 597.
- [26] Chika Takahashi, Tomochika Matsushita, Fumiquinazolinolines A-G, novel metabolites of a fungus separated from a *Pseudolabrus* marine fish [J]. *J Chem Soc, Perkin Trans. I*, 1995:2345.
- [27] Gilbert N Belofsky, Paul R Jensen, William Fenical, et al. New cytotoxic Sesquiterpenoid Nitrobenzoyl Esters from a marine isolated of the fungus *Aspergillus versicolor* [J]. *Tetrahedron*, 1998, 54:1715.
- [28] Chika Takahashi, Atsushi Numata, Leptosins, antitumor metabolites of a fungus isolated from a marine alga [J]. *J Chem Soc, Perkin Trans. I*, 1994:1859.
- [29] 天形太郎, 沼田敦. Antitumour metabolites of fungi separated from marine animals [J]. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, 1997, 39:187.
- [30] 天形太郎, 箕浦克彦, 沼田敦. Structures for cytotoxic metabolites of a fungus separated from a sponge and total synthesis of gymnastatin I [J]. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, 1998, 40:115.

(收稿日期:2001-03-08)

《中国临床药理学杂志》2002 年征订启事

《中国临床药理学杂志》为双月刊,大 16 开本,64 页,逢单月 25 日出版。每期定价 7 元,全年 42 元。邮发代号 4-573。欢迎广大读者到本地邮局订阅,若有漏订者,请直接汇款至编辑部。

地址:上海市医学院路 138 号 290 信箱 邮编:200032

电话:021-64041900-2256 传真:021-64176498

《实用中医药杂志》征订启事

《实用中医药杂志》每期订价 3.50 元。半年价 21.00 元,全年价 42.00 元。邮发代号 78-100,国内统一刊号:CN-1056/R,全国各地邮局均可预订,脱订者也可直接向杂志社(重庆市江北区桥北村 270 号,电话:023-67761329,邮编:400020)办理邮购。凭订阅单复印件投稿,同等条件优先选用。

欢迎订阅 2002 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》为双月刊,大 16 开 80 页,进口双胶纸,封面覆亚膜,印刷精美,全国各地邮局均可订阅,邮发代号:28-115,每期定价 10 元,全年 60 元。地址:南京童家巷 24 号,邮编:210009,电话:025-3271566。