doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.11.008

贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案对结直肠癌患者 Gab2 和 ZEB1 蛋白阳性率的影响*

刘 宁[1],杨文浩[1△],王晓宇[2],钟 轩[3]

(1. 开滦总医院,河北 唐山 063000; 2. 沧州医学高等专科学校,河北 沧州 061000; 3. 河北省唐山中心医院,河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌的疗效,以及对患者 Gab2 和 ZEB1 蛋白阳性率的影响。**方法** 选取开滦总医院 2017 年 5 月至 2019 年 5 月收治的结直肠癌患者 98 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 49 例。两组患者均予 FOLFIRI 方案治疗,观察组患者加用贝伐珠单抗治疗,2 周为 1 个周期,均连续治疗 3 个周期。**结果** 观察组患者的客观缓解率、疾病控制率分别为 69.39%和 79.59%,显著高于对照组的 48.98%和 61.22%($P<0.05$)。治疗后,观察组患者血清肿瘤标志物(癌胚抗原、糖链抗原 19－9、糖链抗原50)水平均显著低于对照组($P<0.05$);观察组患者 Gab2 和 ZEB1 蛋白阳性率分别为 36.73%和 30.61%,显著低于对照组的59.18%和 53.06%($P<0.05$);观察组患者血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子 1、转化生长因子－β_1 水平均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组和对照组的不良反应发生率相当(24.49%比 16.33%,$P>0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌疗效较好,能提高疾病缓解率和疾病控制率,降低肿瘤标志物水平、血清生长因子水平、Gab2 和 ZEB1 蛋白阳性率,且治疗安全性较好。

关键词:结直肠癌;贝伐珠单抗;FOLFIRI 方案;临床疗效;Gab2 蛋白;ZEB1 蛋白;肿瘤标志物;血管内皮生长因子

中图分类号:R969.4;R979.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)11－0027－04

Effect of Bevacizumab Combined with FOLFIRI Chemotherapy Regimen on the Positive Rate of Gab2 and ZEB1 Protein in Patients with Colorectal Cancer

LIU Ning[1], *YANG Wenhao*[1], *WANG Xiaoyu*[2], *ZHONG Xuan*[3]

(*1. Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000; 2. Cangzhou Medical College, Cangzhou, Hebei, China 061000; 3. Tangshan Central Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000*)

*基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目[20191341]。

第一作者:刘宁,女,硕士,副主任医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)kailuanliuning@163.com。

△通信作者:杨文浩,男,硕士,副主任医师,研究方向为临床免疫学,(电子信箱)ywhywhywh123@163.com。

的不合理使用情况,医院派驻临床药师对重点科室进行抗菌药物合理使用的相关讲座,并采取“回头看”持续监测的方式增强医师对合理使用碳青霉烯类抗菌药物的重视程度,取得了一定成效。建议除对碳青霉烯类抗菌药物进行重点监控和医嘱专项点评外,医院还应通过前置处方审核来弥补处方点评的滞后性;抗感染专业临床药师也应积极参与会诊,结合自身专业知识与实践经验,帮助临床医师及时、合理用药。

参考文献

[1] 张伶俐,吉冬梅,金卉怡. 碳青霉烯类抗生素的药理学特点及临床应用[J]. 中国临床研究,2010,23(4):335－336.

[2] 蔡果果,王春艳. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药机制及治疗研究进展[J]. 现代医药卫生,2019,35(2):234－237.

[3] 国家卫生和计划生育委员会. 中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告(2017 版)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2017:18－25.

[4] 杨忠慧,钱妙嬑. 某院碳青霉烯类抗菌药物不合理使用的原因分析[J]. 抗感染药学,2019,16(6):951－954.

[5] 徐丙发,周银娣,丁 震,等. 某院耐碳青霉烯类肠杆菌感染患者抗菌药物使用分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(23):3526－3529.

[6] 张 楠,陆红柳,杨慧鹃,等. 某院碳青霉烯类抗菌药物的临床应用调查与用药合理性评估[J]. 中国药房,2016,27(29):4047－4050.

[7] 刘晓琳,肖延民,贾焕霞,等. 碳青霉烯类抗菌药物在临床应用中的用药频度、耐药性调查及用药合理性分析[J]. 中国合理用药探索,2017,14(5):19－22.

[8] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)的通知[EB/OL]. (2015－08－27)[2020－08－27]. http://www.nhc.gov.cn/cms－search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.

[9] 裴保方,李 燕,陶兴茹,等. 某院耐甲氧西林葡萄球菌耐药性及抗菌药物应用分析[J]. 中国合理用药探索,2017,14(4):5－8.

[10] 韩芙蓉,王 昕,孙 露,等. 临床药师对碳青霉烯类药物使用管理的效果评价[J]. 临床药物治疗杂志,2018,16(6):47－51.

[11] 罗志红,李新贵,陈慧颖,等. 临床药师干预提升碳青霉烯类抗菌药物合理使用效果分析[J]. 安徽医药,2019,23(10):2098－2100.

(收稿日期:2020－12－05)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of bevacizumab combined with FOLFIRI chemotherapy regimen in the treatment of patients with colorectal cancer and its effect on the positive rate of Gab2 and ZEB1 protein. **Methods** A total of 98 patients with colorectal cancer admitted to the Kailuan General Hospital from May 2017 to May 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 49 cases in each group. The patients in the two groups were given FOLFIRI chemotherapy, on this basis, the patients in the observation group were treated with bevacizumab. Both groups were treated for three consecutive cycles with two weeks as a cycle. **Results** The objective remission rate(ORR) and disease control rate(DCR) of the observation group were 69.39% and 79.59%, which were significantly higher than 48.98% and 61.22% of the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum tumor markers[carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and carbohydrate antigen 50(CA50)] in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The positive rates of Gab2 and ZEB1 protein in the observation group were 36.73% and 30.61%, which were significantly lower than 59.18% and 53.06% in the control group($P < 0.05$). The levels of vascular endothelial growth factor(VEGF), insulin-like growth factor-1(IGF-1), transforming growth factor-β_1(TGF-β_1) in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(24.49% *vs.* 16.33%, $P > 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with FOLFIRI chemotherapy regimen is effective and safe in the treatment of colorectal cancer, which can improve the ORR and DCR, reduce the level of tumor markers, serum growth factor, and the positive rate of Gab2 and ZEB1 protein.

Key words: colorectal cancer; bevacizumab; FOLFIRI chemotherapy regimen; clinical efficacy; Gab2 protein; ZEB1 protein; tumor markers; vascular endothelial growth factor

结直肠癌为下消化道常见恶性肿瘤，是存在于齿状线至直肠乙状结肠交界处的肿瘤癌变，呈息肉状和溃疡性病灶。癌细胞会随肠壁环形发展，肠管纵径上下蔓延，或向肠壁深层浸润，除经淋巴管、血流转移和局部侵犯，并迅速转移至全身，直接危及患者生命[1-2]。目前，结直肠癌的一线化学治疗（简称化疗）方案包括 FOLFIRI，FOLFOX，OX-CT 等，但多数患者治疗后病灶仍继续生长，需其他治疗方案干预[3-4]。血管生成在肿瘤病灶的生长中起重要作用，肿瘤新生血管的形成为癌细胞的生长提供了丰富的血供和营养，故阻断肿瘤新生血管的生成可抑制癌细胞增殖[5]。贝伐珠单抗可通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)而阻滞肿瘤血管生成，减少肿瘤细胞血供，抑制肿瘤细胞生长[6-7]。本研究中探讨了贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌的疗效，以及对患者 Gab2 和 ZEB1 蛋白阳性率的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识(2019)》相关诊断标准[8]，经 CT 及 MRI、组织病理学检查确诊；行病灶切除术治疗，术后给予化疗；对本研究所用药物无禁忌证；精神状态、认知功能均正常，能配合治疗。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中伦理学要求，患者或家属签署知情同意书。

排除标准：严重肝、肾功能衰竭；治疗期间接受其他药物治疗；基础资料、临床资料不完整；并发自身免疫性疾病、炎性疾病。

脱落/剔除标准：中途自愿退出本研究；未严格按本研究治疗方案进行治疗；检查结果不完整，无法进行疗效判定；随访期间失访。

病例选择与分组：选取开滦总医院 2017 年 5 月至 2019 年 5 月收治的结直肠癌患者 98 例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各 49 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较（$n=49$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=49$）

组别	性别	肿瘤分类(例)		年龄	病灶大小	TNM 分期(例)		
	(男/女,例)	结肠癌	直肠癌	($\bar{X}\pm s$,岁)	($\bar{X}\pm s$,cm)	Ⅱb 期	Ⅲa 期	Ⅲb 期
观察组	23/26	29	20	53.11±9.91	5.02±2.13	18	20	11
对照组	27/22	25	24	52.02±9.09	4.87±2.04	20	24	5
χ^2/t 值	0.653	0.660		0.567	0.356	0.327		
P 值	0.419	0.417		0.571	0.723	0.849		

1.2 方法

两组患者治疗期间均定期复查血常规、肝功能、肾功能、心功能等指标，并密切观察不良反应。对照组患者予 FOLFIRI 化疗方案治疗，第 1 天，给予注射用盐酸伊立替康[江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H20040711，规格为每支 100 mg（按 $C_{33}H_{38}N_4O_6\cdot HCl$ 计）]，加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注，给药剂量为 180 mg/m^2；第 1 天、第 2 天，给予注射用氟尿嘧啶（德州德药制药有限公司，国药准字 H20051619，规格为每支 0.25 g），加入 500 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注，给药剂量为 400 mg/m^2；第 1 天、第 2 天，给予注射用亚叶酸钙[武汉人福药业有限责任公司，国药准字 H20058263，规格为每支 100 mg（以亚叶酸计）]，加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注，给药剂量为 200 mg/m^2。观察组加用贝伐珠单抗注射液（商品名安维汀，Roche Diagnostics GmbH，进口药品注册证号 S20170035，规格为每瓶 100 mg∶4 mL）20 mL，加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注。两组患者均每 2 周给药

1 次，为 1 个治疗周期，连续治疗 3 个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：采集患者治疗开始前 1 d、治疗结束后 1 d 空腹静脉血各 3 mL，加入含有肝素的抗凝管，采用 OptimaXPN 型高速离心机（美国贝克曼公司）离心 10 min，转速为 5 000 r/min，分离得血清；采用放射免疫分析法检测血清肿瘤标志物[癌胚抗原（CEA）、糖链抗原 19－9（CA19－9）、糖链抗原 50（CA50）、胰岛素样生长因子 1（IGF－1）、转化生长因子－β_1（TGF－β_1）、VEGF]水平，检测仪器为 iBright CL1500 型放射免疫分析仪（美国赛默飞世尔科技公司），检测试剂盒购于德国 R－Biopharm 公司，检测步骤严格按仪器操作规程和试剂盒说明书要求进行。采集患者治疗前后的结直肠标本组织，采用免疫组化法检测标本组织中 Gab2 和 ZEB1 蛋白阳性情况，显微镜视野下出现棕黄色或棕褐色特异性着色的棕色、黄色、褐色颗粒状物质即为阳性，反之则为阴性。统计并比较两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

疗效判定[9]：完全缓解（CR），经 CT 探查显示病灶完全消失，维持时间至少超过 1 个月；部分缓解（PR），经 CT 扫描复查显示病灶缩小体积达 50%，且持续时间至少超过 1 个月；稳定（SD），经 CT 扫描复查显示病灶缩小体积不超过 50%，增大体积不超过 25%，且无新病灶出现，持续时间至少超过 1 个月；进展（PD），经 CT 扫描复查显示病灶未缩小，且增大体积超过 25%，或出现新病灶。客观缓解（ORR）= CR + PR；疾病控制（DCR）= CR + PR + SD。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料以 $\overline{X} \pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n = 49$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case（%），$n = 49$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	18(36.73)	16(32.65)	5(10.20)	10(20.41)	34(69.39)	39(79.59)
对照组	13(26.53)	11(22.45)	6(12.24)	19(38.78)	24(48.98)	30(61.22)
χ^2 值					4.244	3.967
P 值					0.040	0.046

3 讨论

FOLFIRI 方案为结直肠癌化疗中最常用的方案，由伊立替康、氟尿嘧啶、亚叶酸钙 3 种药物组成。伊立替康为羟基喜树碱类衍生物，是 DNA 拓扑异构酶Ⅰ抑制剂，

表 3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 49$）

Tab. 3 Comparison of serum tumor markers between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 49$）

组别	CEA(μg/L)		CA19－9(U/mL)		CA50(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24.38±5.67	6.28±2.11*	54.71±6.98	21.76±5.12*	61.91±6.22	32.22±4.89*
对照组	23.56±5.71	9.16±2.89*	55.67±6.79	26.22±5.32*	62.71±6.98	36.87±5.25*
t 值	0.713	5.634	0.690	4.228	0.599	4.537
P 值	0.477	0.000	0.492	0.000	0.551	0.000

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$。表 4 和表 5 同。

Note：Compared with those before treatment，* $P < 0.05$，as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表 4 两组患者 Gab2 和 ZEB1 蛋白阳性情况比较[例（%），$n = 49$]

Tab. 4 Comparison of positive rate of Gab2 and ZEB1 protein between the two groups[case（%），$n = 49$]

组别	Gab2		ZEB1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45(91.84)	18(36.73)*	44(89.80)	15(30.61)*
对照组	43(87.76)	29(59.18)*	46(93.88)	26(53.06)*
χ^2 值	0.445	4.947	0.544	5.074
P 值	0.505	0.026	0.461	0.024

表 5 两组患者血清生长因子水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 49$）

Tab. 5 Comparison of serum growth factor levels between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 49$）

组别	VEGF(ng/L)		IGF－1(ng/mL)		TGF－β_1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	204.72±31.09	92.23±8.23*	128.12±14.11	83.41±9.12*	51.22±7.28	22.67±4.76*
对照组	210.09±32.78	104.71±11.09*	130.56±15.45	90.23±10.78*	52.41±7.89	28.89±5.97*
t 值	0.832	6.326	0.816	3.381	0.776	5.702
P 值	0.407	0.000	0.416	0.001	0.440	0.000

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例（%），$n = 49$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case（%），$n = 49$]

组别	恶心呕吐	高血压	消化道出血	肝功能损伤	骨髓抑制	合计
观察组	3(6.12)	3(6.12)	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	12(24.49)
对照组	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	8(16.33)
χ^2 值						1.005
P 值						0.316

与拓扑异构酶Ⅰ及 DNA 形成的复合物能引起 DNA 单链断裂，阻止肿瘤细胞的 DNA 复制，抑制 RNA 合成；氟尿嘧啶可干扰肿瘤细胞 DNA 合成，抑制肿瘤细胞增殖；亚叶酸钙是常用化疗辅助药物，通常与氟尿嘧啶合用，以增强氟尿嘧啶的抗肿瘤效果[10－11]。诸药合用协同增效。通过阻断肿瘤新生血管的形成，可阻断患者肿瘤病灶区域的血供和营养供给，通过饥饿疗法逐步遏制肿瘤细胞的生长[12]。

本研究结果显示，观察组患者的 ORR 和 DCR 均显

著提高，各项血清肿瘤标志物水平均显著降低，表明贝伐珠单抗治疗结直肠癌疗效显著。贝伐珠单抗是特异性 VEGF 抑制剂，是一种重组人源化免疫球蛋白 G1 单克隆抗体，进入机体后通过与 VEGF 受体结合而阻断 VEGF 的作用，包括影响血管的渗透性、增生及内皮细胞的迁移与存活，抑制肿瘤血管的生成、生长及转移[13]。贝伐珠单抗可抑制新生和再生血管持续生长，抑制残存和新生肿瘤细胞，使肿瘤血管退化，切断肿瘤细胞营养供给，同时还可使存活血管正常化、血浆渗漏、组织间压降低，与其他化疗药物联用可增加其他药物的递送，具有协同增效作用[14]。

观察组患者的 VEGF，IGF－1，TGF－β_1 水平均显著低于对照组，表明贝伐珠单抗能降低血清生长因子水平，提示机体的肿瘤新生血管大幅度减少，从分子学角度证实肿瘤病灶的生长受到了抑制。贝伐珠单抗的抗肿瘤作用机制为阻断患者的 VEGF 受体，抑制 VEGF 与 VEGF 受体 1 和 KDR 基因相结合，通过使 VEGF 失去生物活性而降低其在体内的活性，进而使各种生长因子水平降低[15]。Gab2 蛋白是一种连接蛋白，可被酪氨酸激酶激活，在肿瘤细胞增殖、分化、迁移、凋亡等生理过程中发挥重要作用。Gab2 蛋白在乳腺癌、结直肠癌、膀胱癌等多种肿瘤疾病中呈现高表达，参与其发生、发展过程；ZEB1 蛋白为蛋白家族中的一个重要亚型，可通过抑制 E－钙黏蛋白的转录表达，促进肿瘤细胞的增殖、分化和转移过程，在结直肠癌中呈现高表达[16]。本研究中，观察组患者的 Gab2 和 ZEB1 蛋白阳性率均显著低于对照组，表明贝伐珠单抗能降低 Gab2 和 ZEB1 蛋白的阳性表达。观察组不良反应未显著增加，提示该联合治疗方案安全性良好。

综上所述，贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌疗效较好，能提高患者的 ORR 和 DCR，降低肿瘤标志物水平、血清生长因子水平、Gab2 和 ZEB1 蛋白阳性率，且治疗安全性较好。

参考文献

[1] SCHWINGSHACKL L, SCHWEDHELM C, HOFFANN G, et al. Food groups and risk of colorectal cancer[J]. International Journal of Cancer, 2018, 142(9): 1748－1758.
[2] KUIPERS EJ, SPAANDER MC. Personalized screening for colorectal cancer[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2018, 15(7): 391－392.
[3] 蔡延庆，谢春荣，许宏伟. mFOLFOX－6 与 FOLFIRI 方案治疗转移性结直肠癌的临床疗效比较[J]. 慢性病学杂志，2019，20(2)：222－224.
[4] 望淑君. 西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌 48 例疗效及护理措施[J]. 中国药业，2015，24(9)：117－119.
[5] 鲁美钰，仲维兰，司春枫，等. 肿瘤血管生成机制及抗肿瘤血管新生的靶向药物研究进展[J]. 安徽医药，2018，22(5)：798－802.
[6] KAVEH S, EBRAHIMI P, REZAPOUR A, et al. Bevacizumab and erlotinib versus bevacizumab for colorectal cancer treatment: systematic review and meta－analysis[J]. International Journal of Clinical Pharmacy, 2019, 42(1): 30－41.
[7] 张轶雯，方 罗，钟里科，等. 贝伐珠单抗在我院抗肿瘤治疗中的应用分析[J]. 中国药房，2018，29(16)：2252－2256.
[8] 裴 炜，熊 斌，崔书中，等. 结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识(2019)[J]. 中华结直肠疾病电子杂志，2019，8(4)：329－335.
[9] 丁 婕，戴 旭，孟宪运，等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复，2015，22(9)：1150－1152.
[10] 李宗山，李忠辉，张晋冀. 结肠癌 FOLFOX 辅助化疗方案对组织中 TS、P53 表达的影响[J]. 中国实验诊断学，2018，22(9)：1551－1552.
[11] 王正洪，方 亮，蒋明东，等. FOLFOX6 方案与 FOLFIRI 方案治疗晚期结直肠癌的疗效和安全性比较及肿瘤转移的临床特点分析[J]. 实用医院临床杂志，2018，15(1)：97－100.
[12] 王冬宇，路 静. 肿瘤微环境对肿瘤血管生成的影响[J]. 肿瘤，2018，38(4)：379－385.
[13] 代怀杰，许春蕾，汤旭山，等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效观察[J]. 肿瘤预防与治疗，2018，31(3)：166－172.
[14] 王豪勋，梅 雪，巩天晓，等. KDR 基因遗传变异对贝伐珠单抗 1 线治疗晚期结直肠癌患者临床疗效的影响[J]. 中华医学杂志，2018，98(34)：2737－2742.
[15] 樊慧杰，袁 静，吴晶晶，等. VEGFR2 多态性对贝伐珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌患者效果及安全性的影响[J]. 中华医学杂志，2019，99(2)：99－104.
[16] YUAN WZ, JI JT, SHU Y, et al. Downregulation of DAPK1 promotes the stemness of cancer stem cells and EMT process by activating ZEB1 in colorectal cancer[J]. Journal of Molecular Medicine, 2018, 97(4): 89－102.

（收稿日期：2020－07－22；修回日期：2020－10－18）

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊
《中国药业》杂志 欢迎投稿！ 欢迎订阅！
邮发代号：78－130，各地邮局均可订阅；补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真：(023) 86592565
网上投稿：http://www.zhongguoyaoye023.com 或 中国药业官方网站在线投稿系统