

单链抗体 JZC00 联合 2-脱氧葡萄糖的抗肿瘤活性

高琪, 韩月, 许薇, 徐静静, 王旻*, 张娟**

(中国药科大学生命科学与技术学院抗体工程实验室, 南京 211198)

摘要 探讨单链抗体 JZC00 和糖酵解抑制剂 2-脱氧葡萄糖(2-deoxyglucose, 2-DG) 的联合用药对小鼠非小细胞肺癌细胞 LLC、小鼠乳腺癌细胞 4T1 的抗肿瘤作用。利用大肠埃希菌表达并纯化单链抗体, 用 SDS-PAGE 和 Western blot 法鉴定 JZC00; MTT 法分析 JZC00/2-DG 联用组对肿瘤细胞体外增殖的抑制作用; 葡萄糖和乳酸测定试剂盒测定培养基中葡萄糖和乳酸浓度, 并计算肿瘤细胞葡萄糖摄取抑制率及乳酸释放抑制率; 给药周期为 15 d, 给药同周期内测量肿瘤质量及体积。结果显示: 经原核表达的 JZC00 相对分子质量正确, 在体外能够抑制肿瘤细胞的增殖; JZC00 及 2-DG 单独给药均能够抑制肿瘤细胞糖酵解, 且 JZC00/2-DG 联合使用能够协同抑制糖酵解, 当在体外模拟缺氧环境时 JZC00 抑制作用下降, 加入 2-DG 后能够逆转其对糖酵解的抑制作用; 两组体内模型显示与 JZC00 单药组相比, 联合用药组抑瘤作用显著提高, 2-DG 能够提高抗血管生成抗体的抑瘤效果, 提示其联合在治疗实体瘤方面具有潜在价值。

关键词 单链抗体; 2-脱氧葡萄糖; 糖酵解; 肿瘤

中图分类号 R735 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)02-0206-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200212

引用本文 高琪, 韩月, 许薇, 等. 单链抗体 JZC00 联合 2-脱氧葡萄糖的抗肿瘤活性[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(2):206-212.

Cite this article as: GAO Qi, HAN Yue, XU Wei, et al. Combination of a single-chain variable fragment JZC00 with 2-deoxyglucose inhibited tumor growth in murine models[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(2):206-212.

Combination of a single-chain variable fragment JZC00 with 2-deoxyglucose inhibited tumor growth in murine models

GAO Qi, HAN Yue, XU Wei, XU Jingjing, WANG Min*, ZHANG Juan**

Antibody Engineering Laboratory, School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract This study aimed to investigate the antitumor efficacy of a single-chain variable fragment JZC00 combined with 2-deoxyglucose(2-DG) on murine non-small lung cancer cell and breast cancer cell models. JZC00 was expressed by *E. coli* and identified using SDS-PAGE and Western blot. The combination inhibited the proliferation of LLC and 4T1 cells. The concentration of glucose and lactic acid in the medium were determined by glucose and lactate kit, respectively, then calculated the tumor cell glucose uptake inhibition rate and lactate release inhibition rate. *In vivo*, the tumor volume and tumor weight were analyzed after 15-day treatment. The results showed that the molecular weight of JZC00 expressed was correct, and it could inhibit the proliferation of tumor cells *in vitro*. JZC00 and 2-DG could inhibit the glycolysis of tumor cells, respectively, and JZC00 combined with 2-DG could inhibit glycolysis synergistically. When hypoxic microenvironment was induced *in vitro*, the inhibition of glycolysis by JZC00 treatment decreased. However, it was reversed with the addition of 2-DG. The *in vivo* models the combination showed a significantly improved tumor suppressive effect compared with JZC00 treated group, suggesting that 2-DG could improve the anti-tumor effect of anti-angiogenic antibodies and its combination has the potential value in the treatment of solid tumors.

收稿日期 2019-12-10 通信作者 * Tel:025-83271395 E-mail:minwang@cpu.edu.cn

** Tel:025-83271483 E-mail:zhangjuan@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81973223); 中国药科大学“双一流”创新团队项目资助(No. CPU2018PZQ12; No. CPU2018GY14)

Key words single-chain antibody; 2-deoxyglucose; glycolysis; tumor

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81973223); and the Foundation for the Double First-Class Innovation Team of China Pharmaceutical University (No. CPU2018PZQ12 and No. CPU2018GY14)

肿瘤比正常组织代谢更快^[1],因此肿瘤的发生与发展需要更多的营养物质,为了满足其需求,肿瘤在生长过程中会通过分泌细胞因子诱导血管新生^[2-4]。临床数据证明,实体瘤生长过程中都伴有血管新生,即便在血液瘤患者的骨髓中也发现大量的新生微血管,证明血管生成对实体瘤和血液瘤的发展都有重要的作用,因此抑制肿瘤血管新生成成为抗肿瘤的一个策略^[5]。目前已上市的针对血管生成的单克隆抗体药物有靶向血管内皮生长因子(VEGF)的贝伐珠单抗及靶向血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)的雷莫卢单抗^[6],其中雷莫卢单抗能够阻断 VEGF 与 VEGFR2 结合,抑制 VEGFR2 的磷酸化,抑制下游信号通路,抑制肿瘤血管新生,从而发挥抗肿瘤效果^[7]。但随着肿瘤的快速生长,肿瘤内部氧供应不足引起缺氧,进一步激活下游相关基因的表达,影响单抗药物对肿瘤生长的抑制作用,最后导致耐药性的产生^[8],如何提高缺氧环境下抗肿瘤血管生成抗体的药效,成为亟待解决的重要问题。

2-脱氧葡萄糖(2-deoxyglucose, 2-DG)是一种人工合成的葡萄糖衍生物,50 年代以来被广泛用于科研和临床研究^[9],其能够被葡萄糖转运体(GLUT)转移至细胞内,从而抑制细胞摄取葡萄糖。进入细胞后 2-DG 被己糖激酶磷酸化生成 6-磷酸-2-DG,而 6-磷酸-2-DG 不能被进一步代谢,非竞争性地抑制己糖激酶,从而抑制糖酵解^[10-11]。由于 2-DG 抑制了糖酵解的关键步骤,细胞糖酵解被抑制,导致 ATP 的产生减少,因此减缓细胞生长甚至导致细胞死亡^[12-13]。近期有研究发现,2-DG 能够抑制 HIF-1 α 的表达,改善肿瘤缺氧微环境^[14]。

JZC00 是本实验室筛选得到的单链抗体,在前期的研究中发现其能够靶向 VEGFR2,抑制 VEGF 与 VEGFR2 的结合,降低肿瘤血管密度,抑制肿瘤生长^[15-16]。为了提高其活性,本研究选择了 2-DG 与 JZC00 联合使用,旨在探究 JZC00 与 2-DG 联用在体外对小鼠肿瘤细胞 LLC 及 4T1 的抑制作用,并且建立体内模型初步探究体内抗肿瘤效果。

1 材 料

1.1 试 剂

羟氨苄青霉素、硫酸链霉素(上海生物工程股份有限公司);2-脱氧葡萄糖(2-DG,上海源叶生物科技有限公司);His 标签抗体(武汉三鹰生物技术有限公司);辣根过氧化物酶标记的山羊抗鼠 IgG(H+L)、MTT 粉末、蛋白 Marker(上海翊圣生物科技有限公司);乳酸测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);葡萄糖测定试剂盒(北京普利莱基因技术有限公司);JZC00 由本实验室筛选构建,经摇瓶发酵并纯化得到。

1.2 细胞株

小鼠非小细胞肺癌细胞系 LLC、鼠乳腺癌细胞系 4T1 购自中科院上海细胞所。

1.3 动 物

四周龄雌性 C57BL/6J 小鼠(合格证号:201918997)和四周龄雌性 BALB/c 小鼠(合格证号:201927296)均购自扬州大学比较医学中心。所有动物均自由进食水。动物实验符合动物伦理委员会标准。

2 方 法

2.1 细胞培养

LLC、4T1 细胞均贴壁生长,采用含有 10% FBS、0.1% 氨苄青霉素、0.1% 链霉素的 DMEM 完全培养基,于 37℃、5% CO₂ 细胞培养箱中培养,每 2 天传 1 代。

2.2 细胞增殖实验

将处于对数生长期的细胞消化后计数,按每孔 2×10^3 个细胞加入 96 孔板中,24 h 后更换含有不同浓度药物的培养基,高低剂量组改变 2-DG 浓度,JZC00 浓度不变,每个浓度设置 3 个复孔,继续培养 72 h,用 MTT 法测定细胞增殖。每孔加入 MTT 10 μ L,混匀后置于 37℃ 培养箱中孵育 4 h,用酶标仪测定 490 和 630 nm 处吸收度,绘制细胞增殖抑制曲线。计算公式:抑制率 = (对照组吸收度 - 实验组吸收度) / (对照组吸收度 - 空白组吸

收度) $\times 100\%$ 。

2.3 葡萄糖摄取及乳酸释放速率测定实验

将处于对数生长期的细胞消化后计数,按每孔 2×10^5 个细胞加入 6 孔板中,过夜后更换含有不同浓度药物的培养基,培养 48 h 后收集上清液。葡萄糖浓度利用葡萄糖测定试剂盒检测。乳酸浓度利用乳酸测定试剂盒检测。乳酸释放抑制率计算公式:抑制率 = $[1 - (\text{实验组乳酸浓度}/\text{对照组乳酸浓度})] \times 100\%$;葡萄糖摄取抑制率计算公式:抑制率 = $[1 - (\text{实验组葡萄糖摄取率}/\text{对照组葡萄糖摄取率})] \times 100\%$ 。

2.4 蛋白免疫印迹

每个泳道中加入蛋白样品 50 ng, 80 V 恒压 30 min 使样品完全浓缩,转换 120 V 恒压电泳 1.5 h。电泳结束后,200 mA 转膜 100 min。转膜结束后用含有 5% 脱脂牛奶的 TBS 溶液 37 °C 封闭 2 h,封闭后鼠抗 His 标签一抗 4 °C 孵育过夜。一抗孵育结束后,TBST 洗膜 3 次,TBS 洗膜 3 次,之后孵育二抗。孵育结束后 TBST 洗膜 3 次,TBS 洗膜 3 次,凝胶成像系统成像并保存图片。

2.5 动物模型

LLC 皮下移植瘤模型:小鼠适应环境 1 周后,将 1×10^6 个 LLC 细胞接种于 C57BL/6J 小鼠左侧皮下,待平均瘤体积达到 100 mm^3 时,将荷瘤小鼠随机分为 4 组,每组 5 只:PBS 对照组、JZC00 单独用药组 (5 mg/kg, iv, 3 次/周 \times 2 周)、JZC00 与 2-DG 低剂量联合用药组 (JZC00: 5 mg/kg, 2-DG: 200 mg/kg, iv, 3 次/周 \times 2 周)、JZC00 与 2-DG 高剂量联合用药组 (JZC00: 5 mg/kg, 2-DG: 800 mg/kg, iv, 3 次/周 \times 2 周)。给药期间每两天测量一次瘤体积,利用公式 $V = LW^2/2$ (L, 肿瘤最长直径; W, 垂直于 L 方向最长直径)。两周后处死小鼠,剥离瘤块用于后续分析。

4T1 原位乳腺癌模型:小鼠适应环境 1 周后,麻醉小鼠将 1×10^6 个 4T1 细胞接种于 BALB/c 小鼠第 4 对乳腺脂肪垫内,待平均瘤体积达到 100 mm^3 时,将荷瘤小鼠随机分为 4 组,分组、给药方式、给药剂量、分析方法同 LLC 皮下移植瘤模型。

2.6 数据分析

实验数据使用 SPSS 22、GraphPad Prism 8.0 进行分析,图中数据进行 3 次独立实验,不同组别间差异用 t 检验分析, $P < 0.05$ 认为差异具有显著性。

3 结果

3.1 单链抗体的表达纯化及鉴定

单链抗体 JZC00 由大肠埃希菌原核表达,利用镍柱纯化,将蛋白洗脱液制样 SDS-PAGE 检测,鉴定其纯度及相对分子质量。如图 1-A 所示,JZC00 经镍柱纯化后相对分子质量约为 28 kD,符合理论值,并且条带单一,达到电泳纯度。对蛋白洗脱液进行 Western blot 检测。如图 1-B 所示,在 28 kD 左右检测到条带与 SDS-PAGE 结果保持一致,证明大肠埃希菌表达的单链抗体正确,可用于后续活性的研究。

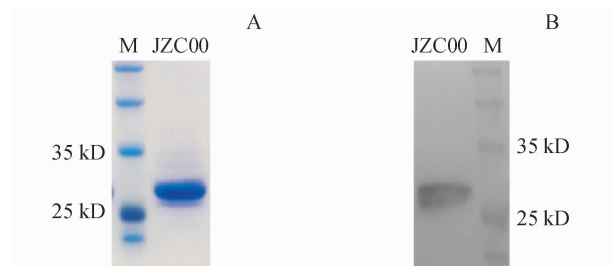


Figure 1 Purification and identification of single-chain antibody JZC00 A: SDS-PAGE of JZC00 after purification of nickel column; B: Western blot result of JZC00

3.2 JZC00 及 2-DG 对肿瘤细胞增殖的影响

首先研究了 JZC00 与 2-DG 对小鼠肿瘤细胞系 LLC、4T1 增殖的影响。如图 2-A 所示单链抗体 JZC00 对两株细胞的增殖都有较显著的抑制作用,且抑制作用呈剂量依赖性,JZC00 浓度越高抑制作用越显著。图 2-B 显示 2-DG 也可有效抑制两株肿瘤细胞的增殖,随着浓度的升高 2-DG 对肿瘤增殖的抑制作用增强。

3.3 JZC00 及 2-DG 对肿瘤细胞糖酵解的影响

在不同浓度药物作用 48 h 后,使用葡萄糖测定试剂盒及乳酸测定试剂盒检测上清液中葡萄糖和乳酸的浓度,探究 JZC00 和 2-DG 对肿瘤细胞糖酵解的影响。如图 3 所示,在体外常氧条件下,JZC00 能够抑制肿瘤细胞的葡萄糖摄取速率及乳酸释放速率,证明 JZC00 能够抑制肿瘤细胞糖酵解。当 JZC00 与 2-DG 联合使用时,肿瘤细胞乳酸释放速率及葡萄糖摄取速率与 2-DG 单药组相比显著下降,证明 JZC00 与 2-DG 能够协同抑制肿瘤细胞糖酵解。在体内,肿瘤内部微环境中的氧含量显著低于正常组织,低氧环境下肿瘤组织中 HIF-1 α 的含量升高,升高的 HIF-1 α 激活

下游相关基因的表达。抗血管生成药物在肿瘤缺氧条件下药效下降甚至产生耐药^[2,17],而 2-DG 可以在体内下调 HIF-1 α 的含量^[18],因此猜测 2-DG 在缺氧条件下可以恢复抗血管生成药物对于肿瘤生长的抑制作用。本研究选择了二甲氧乙二酰甘氨酸 (DMOG),它是 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶抑制剂,能够抑制 HIF-1 α 的降解,因此通过

DMOG 可以在体外模拟 HIF-1 α 高表达的缺氧环境。如图 4 所示在加入 DMOG 后,JZC00 对于肿瘤细胞葡萄糖摄取及乳酸释放抑制能力显著下降。当加入 2-DG 后 JZC00 对肿瘤细胞糖酵解抑制能力恢复至常氧时的水平,说明 HIF-1 α 会减弱 JZC00 对肿瘤细胞的抑制,但 2-DG 能够逆转 HIF-1 α 对 JZC00 的抑制。

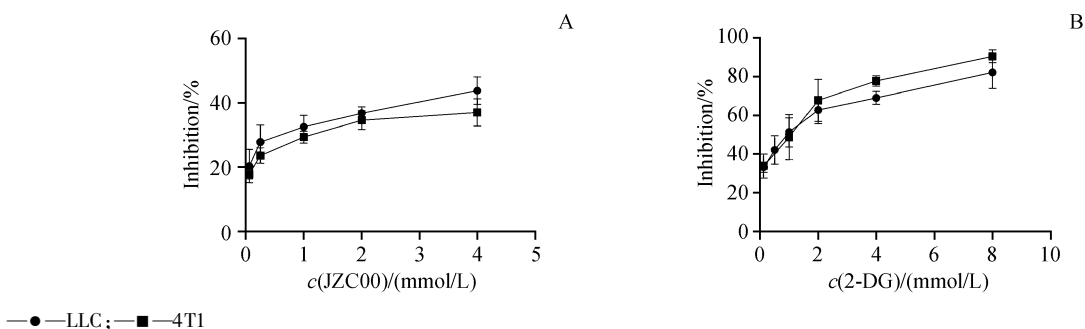


Figure 2 Single-chain antibody JZC00 and 2-deoxyglucose (2-DG) inhibit tumor cells proliferation ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

A: MTT assays of JZC00 on the inhibition of LLC and 4T1 cells; B: MTT assays of 2-DG on the inhibition of LLC and 4T1 cells

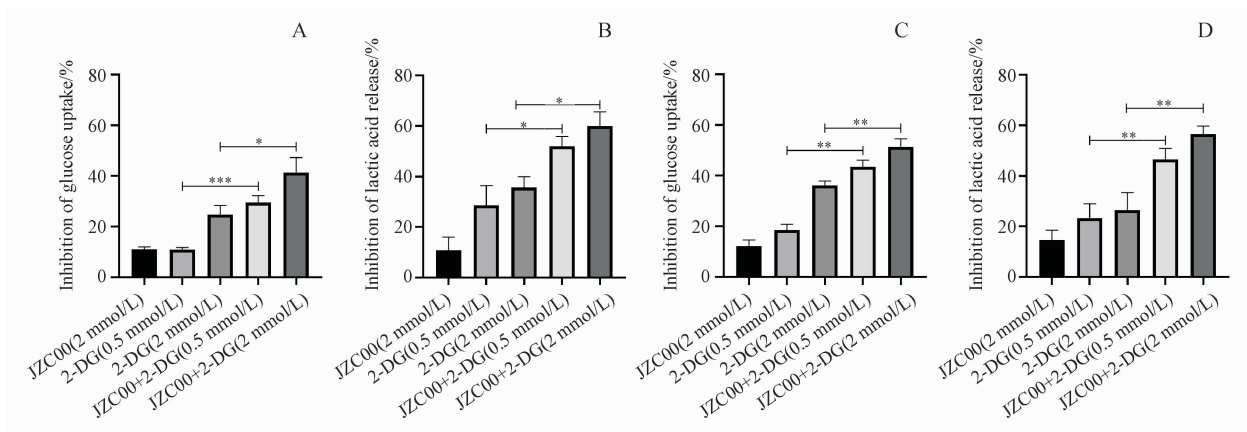


Figure 3 JZC00 and 2-DG inhibit glycolysis in cancer cells

A: Glucose uptake inhibition effect of drugs on 4T1 cells; B: Lactic release inhibition effect of drugs on 4T1 cells; C: Glucose uptake inhibition effect of drugs on LLC cells; D: Lactic release inhibition effect of drugs on LLC cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

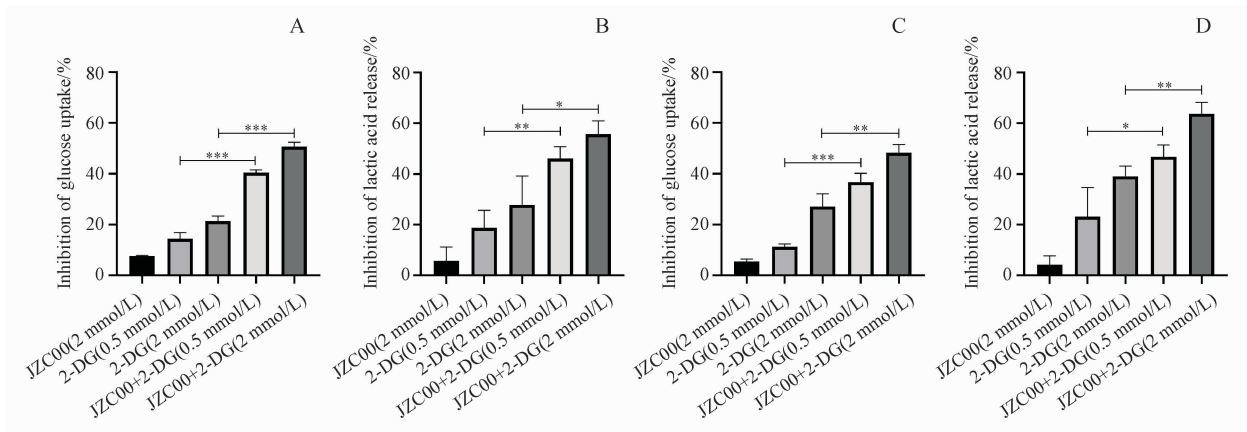


Figure 4 JZC00 and 2-DG inhibit glycolysis in cancer cells under hypoxia

A: Glucose uptake inhibition effect of drugs on 4T1 cells; B: Lactic release inhibition effect of drugs on 4T1 cells; C: Glucose uptake inhibition effect of drugs on LLC cells; D: Lactic release inhibition effect of drugs on LLC cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.4 单链抗体及 2-DG 的体内活性研究

前期的实验证明, JZC00 及 2-DG 在体外能够抑制肿瘤细胞的糖酵解从而抑制其增殖, 为了探究二者联合用药在体内实验中对肿瘤的抑制作用, 构建了小鼠非小细胞肺癌皮下移植瘤模型及小鼠乳腺癌原位模型。给药 2 周后, 处死小鼠剥离肿瘤组织进行分析。如图 5-A、5-B 所示, JZC00 单独用药组、JZC00 联合 2-DG (200 mg/kg) 组、JZC00 联合 2-DG (800 mg/kg) 组均具有抗肿瘤活性, 另外

发现联合 2-DG 后 JZC00 的抑瘤效果显著提升。对剥离的肿瘤进行称重并计算抑瘤率。从图 5-C、5-D 发现联合用药低剂量组、联合用药高剂量组与对照组相比瘤重显著降低, 且高剂量组药效提高最显著, 抑瘤率达到 75%。图 5-E 是各组小鼠给药期间体重质量曲线, 根据图中所示给药期间各组小鼠体质量变化无显著性差异, 证明单链抗体 JZC00 及 2-DG 在产生抗肿瘤作用的同时对小鼠没有显著毒性。

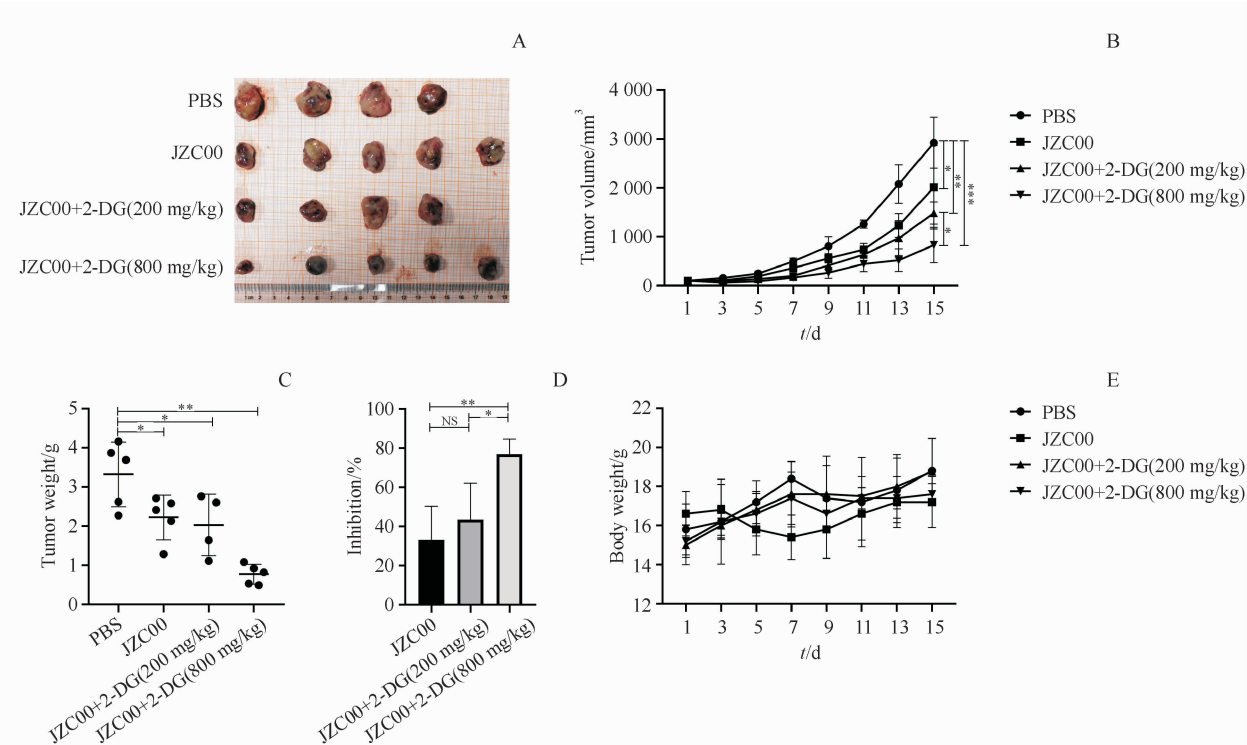


Figure 5 JZC00 and 2-DG demonstrate *in vivo* efficacy against LLC xenograft ($\bar{x} \pm s, n=5$)

A: Image of tumor mass peeled from different treatments after 15-day treatment; B: Tumor growth curve of each group under different treatment; C: Average tumor weight of different groups after 15-day treatment; D: Inhibition rate of different groups; E: The body weight curve of different group

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$. NS: no significance

2-DG 联合 JZC00 在体外显著抑制肿瘤细胞 LLC、4T1 的糖酵解及增殖能力, 同时在 LLC 皮下移植瘤模型中具有较好的抑瘤效果, 因此建立了小鼠乳腺癌原位模型。如图 6-A、6-B 所示联合用药高剂量组相较于 JZC00 组、联合用药低剂量组有更优的抗肿瘤效果。图 6-C、6-D 所示联合用药组、JZC00 组均显著降低了瘤重, 且高剂量组药效提高最显著, 抑瘤率达到了 58%。并且根据图 6-E 所示, 各组小鼠给药期间体质量无显著变化, 显示联合用药对小鼠无显著毒性。

4 讨论

肺癌和乳腺癌分别是中国男性和女性发病率最高的癌症, 研究表明这两种肿瘤在生长过程中均会诱导血管新生, 以满足其对氧和营养物质的需求, 进而维持肿瘤生长。

本课题组在前期工作中得到了靶向 VEGFR2 的单链抗体 JZC00, 通过验证其能与 VEGFR2 结合, 抑制肿瘤血管新生, 具有较强的抑瘤作用。2-DG 是一种人工合成的糖酵解抑制剂, 它在抑制

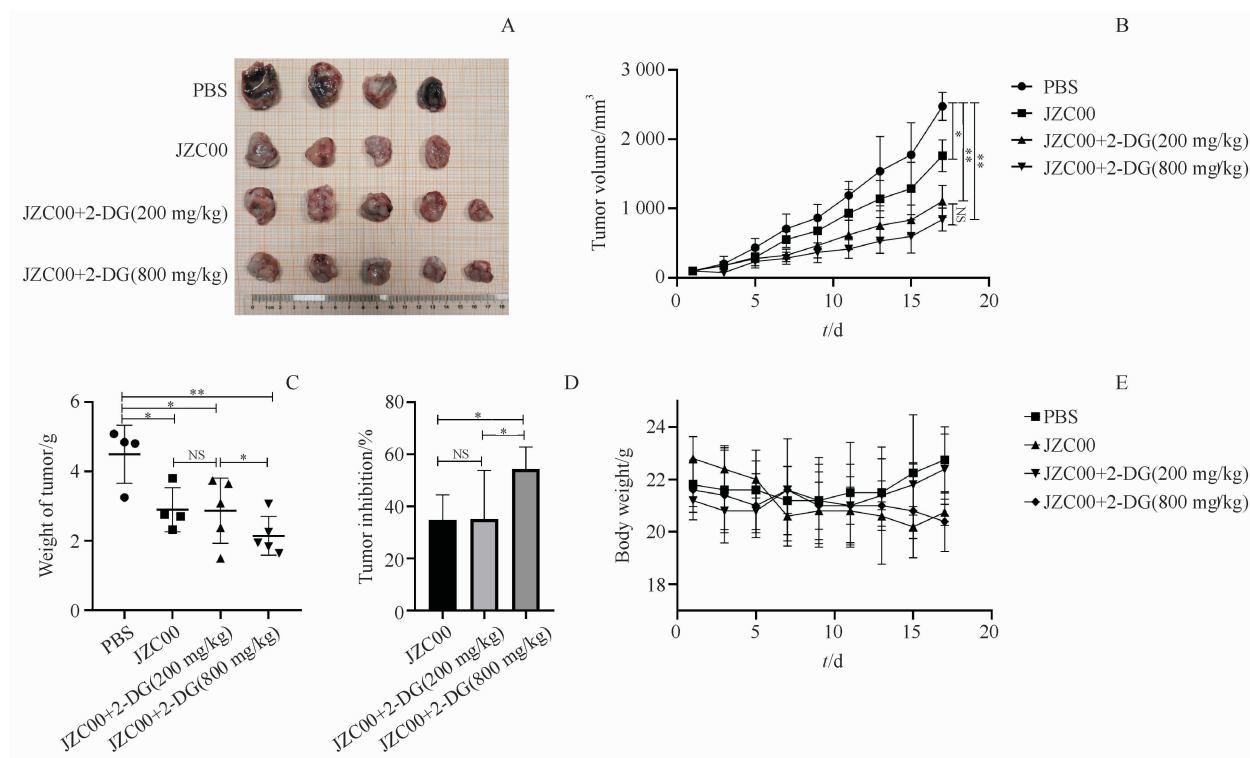


Figure 6 JZC00 and 2-DG demonstrate *in vivo* efficacy against 4T1 orthotopic model

A: Image of tumor mass peeled from different treatments after 19-day treatment; B: Tumor growth curve of each group under different treatment; C: Average tumor weight of different groups after 19-day treatment; D: Inhibition rate of different group; E: Body weight curve of different group

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. NS: no significance ($n = 5$)

肿瘤细胞糖酵解和肿瘤细胞生长的同时,还能在体内下调 HIF-1 α 的表达^[15,19]。肿瘤细胞的主要产能方式是糖酵解但其还会通过线粒体氧化磷酸化产生能量,因此在临床试验中 2-DG 单独使用疗效不显著。但本研究认为抑制肿瘤细胞糖酵解能够抑制肿瘤细胞的生长,同时能够下调 HIF-1 α 的表达,下调相关基因的表达从而改善肿瘤微环境,提高抗体药物对肿瘤的抑制作用。基于此选择将 JZC00 与 2-DG 联合使用提高抗肿瘤活性。

本实验通过大肠埃希菌发酵得到了单链抗体 JZC00,利用 MTT 法分别检测了 JZC00、2-DG 对小鼠肿瘤细胞系 LLC、4T1 的增殖抑制活性。随后在体外常氧及体外模拟缺氧条件下测定乳酸释放速率、葡萄糖摄取速率,发现 JZC00 在 HIF-1 α 高表达情况下抑制肿瘤细胞糖酵解能力下降,而 2-DG 可以逆转这一现象。选用 C57BL/6J 小鼠建立 LLC 皮下移植瘤模型、BALB/c 小鼠建立 4T1 原位乳腺癌模型,以 JZC00 为对照初步验证了联合用药组的疗效,当 2-DG 达到临床给药剂量时,联合用药组抑瘤效果显著增强。JZC00 与 2-DG 的联合使用通

过抑制肿瘤血管新生及肿瘤细胞的糖酵解途径提高了 JZC00 的抑瘤效果。本文研究了 JZC00 与 2-DG 在常氧及诱导缺氧条件下对于肿瘤细胞糖酵解的抑制作用,但对于真正缺氧条件下的抑制作用未作研究,同时本实验对肿瘤细胞系进行了研究,但对于抗肿瘤血管生成抗体耐药细胞株还需下一步研究。

参考文献

- [1] Zhang WL, Wang XY, Yan F. Advances of relationship between protein O-GlcNAcylation and glucose metabolism in tumors[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2019, **50**(2): 7-14.
- [2] Kuczyński EA, Ermeulen PB, Pezzella F, et al. Vessel co-option in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, **16**(8): 469-493.
- [3] Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target[J]. *Nature*, 2005, **438**(7070): 967-974.
- [4] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, **473**(7347): 298-307.
- [5] Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, **62**(3): 179-213.

- [6] Simon T, Gagliano T, Giamas G. Direct effects of anti-angiogenic therapies on tumor cells; VEGF signaling[J]. *Trends Mol Med*, 2017, **23**(3):282–292.
- [7] Fuchs CS, Tabernero J, Tomásek J, et al. Biomarker analyses in REGARD gastric/GEJ carcinoma patients treated with VEGFR2-targeted antibody ramucirumab[J]. *Br J Cancer*, 2016, **115**(8):974–982.
- [8] Allen E, Jabouille A, Rivera LB, et al. Combined antiangiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor immunity through HEV formation[J]. *Sci Transl Med*, 2017, **9**(385):eaak9679.
- [9] Urakami K, Zangiacomi V, Yamaguchi K, et al. Impact of 2-deoxy-D-glucose on the target metabolome profile of a human endometrial cancer cell line[J]. *Biomed Res*, 2013, **34**(5):221–229.
- [10] Zaira L, Wiek P, Valeriya D, et al. 2-Deoxy-D-glucose restore glucocorticoid sensitivity in acute lymphoblastic leukemia via modification of N-Linked glycosylation in an oxygen tension-independent manner[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, **2017**:1–15.
- [11] Zagorodna O, Martin SM, Rutkowski DT, et al. 2-Deoxyglucose-induced toxicity is regulated by Bcl-2 family members and is enhanced by antagonizing Bcl-2 in lymphoma cell lines[J]. *Oncogene*, 2012, **31**(22):2738–2749.
- [12] Golding JP, Wardhaugh T, Patrick L, et al. Targeting tumour energy metabolism potentiates the cytotoxicity of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy[J]. *Br J Cancer*, 2013, **109**(4):976–982.
- [13] Zhang SQ, Yung KLK, Chung SK, et al. Aldo-Keto reductases mediated cytotoxicity of 2-deoxyglucose: a novel anticancer mechanism[J]. *Cancer Sci*, 2018, **109**:1970–1980.
- [14] Huang CC, Wang S, Lin LL, et al. Glycolytic inhibitor 2-deoxyglucose simultaneously targets cancer and endothelial cells to suppress neuroblastoma growth in mice[J]. *Dis Model Mech*, 2015, **8**(10):1247–1254.
- [15] Zhang J, Li H, Wang X, et al. Phage-derived fully human antibody scFv fragment directed against human vascular endothelial growth factor receptor 2 blocked its interaction with VEGF[J]. *Biotechnol Progr*, 2012, **28**(4):981–989.
- [16] Xie W, Li D, Zhang J, et al. Generation and characterization of a novel human IgG1 antibody against vascular endothelial growth factor receptor 2[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, **63**(9):877–888.
- [17] Sun Q, Chen X, Ma J, et al. Mammalian target of rapamycin up-regulation of pyruvate kinase isoenzyme type M2 is critical for aerobic glycolysis and tumor growth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108**(10):4129–4134.
- [18] Rapisarda A, Melillo G. Overcoming disappointing results with antiangiogenic therapy by targeting hypoxia[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, **9**(7):378–390.
- [19] Zhao Y, Liu H, Liu Z, et al. Overcoming trastuzumab resistance in breast cancer by targeting dysregulated glucose metabolism[J]. *Cancer Res*, 2011, **71**(13):4585–4597.

· 本刊讯 ·

《中国药科大学学报》再次入选 中国科学引文数据库(CSCD)核心库

据中国科学院文献情报中心的最新消息,我校主办的学术期刊《中国药科大学学报》再次被中国科学引文(CSCD)数据库(2019–2020)收录为来源期刊,并进入核心库(全国药学期刊仅9种入选核心库)。

中国科学引文数据库(Chinese Science Citation Database,简称CSCD)由中国科学院文献情报中心与中国学术期刊(光盘版)电子杂志社联合主办,并由清华同方光盘电子出版社正式出版。通过清华大学和中国科学院资源与技术的优势结合和多年的数据积累,CSCD已发展成为我国规模最大、最具权威性的科学引文索引数据库,为中国科学文献计量和引文分析研究提供了强大工具。

经过中国科学引文数据库(CSCD)定量遴选、专家定性评估,2019–2020年度中国科学引文数据库收录来源期刊1230种,其中中国出版的英文期刊229种,中文期刊1001种。CSCD数据库来源期刊分为核心库和扩展库两部分,其中核心库908种(备注栏中标记C);扩展库322种(备注栏中标记E)。

(本刊编辑部)