

The Research Progress of MTH1 Inhibitors in Cancer Treatment

Rongrong Di¹, Nannan Kang¹, Lei Wang², Yisheng Lai², Yu Liu^{1*}

¹School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

²Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Email: ^{*}liuyuyaoda@163.com

Received: Mar. 5th, 2018; accepted: Mar. 19th, 2018; published: Mar. 26th, 2018

Abstract

MTH1 (MutT homolog 1) can effectively sanitize oxidized nucleotides in the nucleotides pool to protect cancer cells from fatal damage caused by high levels of ROS (reactive oxygen species). In contrast, the normal cells can repair DNA oxidative damage to survive by the alternative pathway when MTH1 is inhibited. The different importance of MTH1 between normal and cancer cells makes it possible to target MTH1 in treating cancer. Preclinical studies have shown that the inhibition of MTH1 activity or the lack of MTH1 has obvious anti-tumor effect but without side effects, which can perfectly make up for the shortcomings of traditional cancer treatments. To illustrate the new development of cancer treatments and lay the foundation for new drug development, we will summarize the major obstacle to the successful treatment of cancer and the relationship between ROS and cancer and MTH1, illuminate the functional role for MTH1 in tumor biology, and explore the development of MTH1 inhibitors.

Keywords

MTH1, Cancer Treatment, ROS, DNA Oxidative Damage, MTH1 Inhibitors

MTH1抑制剂在癌症治疗中的研究进展

狄蓉蓉¹, 康楠楠¹, 王 蕾², 赖宜生², 刘 煜^{1*}

¹中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

²中国药科大学新药研究中心, 江苏 南京

Email: ^{*}liuyuyaoda@163.com

收稿日期: 2018年3月5日; 录用日期: 2018年3月19日; 发布日期: 2018年3月26日

*通讯作者。

摘要

MTH1 (MutT homolog 1)作为一种焦磷酸酶,能够高效清理核苷酸池中的氧化核苷酸,从而保护快速增殖的癌细胞免受高水平ROS带来的致命损伤,但是正常细胞在缺乏MTH1酶时依旧能够通过其他替补途径修复DNA氧化损伤得以存活。在正常细胞及癌细胞中MTH1必要性的显著差异使得靶向MTH1治疗癌症这一疗法成为可能,临床前研究表明,MTH1活性被抑制后或者当MTH1缺乏时能够抑制多种癌症细胞的增殖,且未观察到明显的毒副作用,完美地弥补了传统癌症疗法的种种不足,为癌症疾病的彻底根治带来希望。本文将围绕癌症治疗的瓶颈、ROS与癌症及MTH1的关系、MTH1与癌症相关的功能作用、MTH1抑制剂的发展几点进行综述,旨在阐明癌症治疗手段的新发展,为新药开发奠定理论基础。

关键词

MTH1, 癌症治疗, ROS, DNA氧化损伤, MTH1抑制剂

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人口的增长及老龄化,癌症的发生率和癌症患者死亡率日益增加;同时抽烟、肥胖、缺乏运动、晚生晚育等不良生活方式也增加了患癌风险,癌症不仅严重危害人体健康,对全球发达及不发达国家也造成了巨大的社会负担[1]。尽管目前可通过手术切除、化疗、放疗、免疫疗法等多种途径治疗肿瘤,但药物的毒副作用、耐药性以及肿瘤异质性等因素严重影响肿瘤治疗效果,降低患者生存质量[2]。

为提高临床疗效研究人员提出靶向癌细胞中普遍异常现象以治疗肿瘤,众所周知,当 MutT 同系物 1 (MTH1)被抑制后,诱导 DNA 损伤的活性氧(ROS)表达水平增加这一现象在癌细胞中是常见的,高水平的 ROS 最终会导致癌细胞死亡,且对癌细胞必不可缺的 MTH1 对于正常细胞是非必需这一特性使得 MTH1 抑制剂成为近年来攻克癌症的研究热点[3]。本文主要围绕 MTH1 抑制剂在抗癌方面的发展做一总结,为癌症治疗提供新思路。

2. 癌症治疗瓶颈

癌症是造成全世界所有国家人类死亡的一大主要原因[4]。目前常见的癌症治疗手段有手术切除、化疗、放疗三种,后续兴起的免疫疗法更因其特异性及显著疗效,在 2013 年被《科学》杂志列为年度最重要的科学突破[5]。外科手术治疗作为临床应用较多的一种癌症治疗手段,在某些癌症治疗中能达到较好疗效,但对于成胶质细胞瘤等转移性及浸润性高的肿瘤,手术切除并不能达到 100%的术后治疗效果[6]。在癌症治疗中,传统化疗方法存在疗效有限、严重毒副作用、耐药性产生迅速等诸多缺陷,战胜化疗耐药的癌症俨然成为临床治疗中最具挑战的任务之一,而这场斗争输多赢少[7] [8]。备受瞩目的免疫疗法因其特异性、适应性及记忆功能,可导致肿瘤的持久消退,但是肿瘤固有的瘤内瘤间异质性使得仅少部分患者可达到这种令人鼓舞的疗效,极大限制了免疫疗法的普遍应用[9] [10]。近年来热门的分子靶向疗法,主要包括靶向致癌基因缺陷(例如靶向 BCR-ABL 突变癌症的伊马替尼)和靶向非致癌基因缺陷(例如靶向 BRCA1 和 BRCA2 突变癌症的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂)两种类型药物,在少数案例中该

疗法取得令人印象深刻的结果，但是这种个性化治疗策略被肿瘤异质性、基因网络的适应性及高体细胞突变率所限并不能达到人们预期的治疗效果[3] [11]。常见癌症疗法面临的巨大瓶颈使得研究人员重新燃起了利用癌症细胞中普遍表型治疗癌症这一方法的兴趣[12]。

3. ROS 与癌症, MTH1 的关系

ROS 是生命体在正常氧化代谢和细胞增殖过程中的副产物，主要包括超氧化物、过氧化氢、羟自由基几类，可以通过调节宿主防御、神经传递、血管舒张、信号传导等生物进程作为功能性介质发挥作用，然其诱导的生物大分子氧化损伤也与肿瘤等疾病密切相关[13] [14]。

一方面，ROS 全程参与了癌症形成、扩散与恶化的三个重要阶段，在早期癌症形成阶段，ROS 可以诱导 DNA 双链断裂，点突变，原癌基因和抑癌基因突变使得肿瘤形成；在癌症扩散阶段，ROS 妨碍细胞间正常通讯并更改第二信使，使得细胞增多且凋亡细胞减少；在癌症恶化阶段，ROS 进一步诱导增殖细胞 DNA 改变，可特异性激活转录因子 NF- κ B 在内的特定信号通路导致肿瘤恶化[15]。另一方面，快速增殖的癌细胞会产生更高水平的活性氧使其处于氧化应激增加的环境中，相较于正常细胞，恶性肿瘤细胞更依赖于抗氧化酶和其他抗氧化防御系统处理这种应激，否则高水平 ROS 可攻击细胞内生物大分子导致癌细胞死亡[16]。

癌细胞的异常增生导致其代谢及氧化还原活性的改变，增加的 ROS 含量诱发氧化损伤[17]。DNA 损伤是癌细胞中最常见与最致命的氧化损伤类型之一，不同于 DNA 上的碱基，未受双螺旋及核小体包装保护的游离核苷酸更易遭受攻击发生突变，这种突变碱基也可掺入 DNA 上使得脱氧核苷酸链断裂，最终引起细胞死亡。为保护自身免受损伤癌细胞启动 DNA 损伤修复机制，MTH1 作为 DNA 损伤修复机制的一种可以移除核苷酸池中的氧化核苷酸，缓解癌细胞增殖应激，相应地 ROS 增加最终导致肿瘤细胞中 MTH1 过度表达[18]。MTH1 的这种必要性使其成为癌细胞的一个弱点和一个有吸引力的抗癌新靶点[19]。

总之，肿瘤细胞易于产生高水平的 ROS，随之产生 DNA 氧化损伤危及癌细胞存活，故而癌细胞启动自身防御机制，依赖过表达 MTH1 清除氧化损伤维持活性。种种研究表明，ROS 与癌细胞，MTH1 之间的密切联系带动了癌症治疗手段的新进展。

4. MTH1 与肿瘤相关的功能作用

MTH1 属于 nudix 水解酶超家族中的一员，与其他成员共享一段被称为 nudix 盒的 23 个氨基酸序列 (GXXXXXEXXXXXXXREUXEEXGU)，其中 U 代表缬氨酸，亮氨酸或异亮氨酸，而 X 代表任一氨基酸 [20]。MTH1 能够选择性的水解氧化的 dNTP 和 NTP 成相应的单磷酸产物和无机焦磷酸盐以防止氧化核苷酸错配到 DNA 和 RNA，保护细胞免受氧化损伤，8-氧-7-氢脱氧鸟嘌呤(8-oxodG)作为 ROS 造成的最常见氧化损伤类型之一与 2-羟基腺嘌呤(2-OH-dA)成为 MTH1 的主要底物[21]。

据报道细胞中氧化应激水平越高，MTH1 的表达水平也越高[22]。在正常生理条件下细胞严格控制 ROS 的产生和消除，故 MTH1 对于正常细胞的存活并不重要；不同于正常细胞，肿瘤细胞由于有丝分裂及促生存信号长期过度活跃以及代谢发生改变会产生高水平的氧化物，因此相较于正常细胞发现肿瘤细胞中 MTH1 表达水平更高，更高水平的氧化应激表明肿瘤细胞必须依赖于 MTH1 的功能维持生存，规避死亡[23]。最近研究表明，MTH1 在多种癌症细胞系和包括乳腺癌、肺癌、肾癌、脑肿瘤、胃癌在内的临床样本中均是大量存在的；此外，临床前研究表明 MTH1 对于癌细胞的增殖是必须的[24]。癌细胞氧化代谢异常这一普遍表型和需要依赖 MTH1 修复氧化损伤这一特征使得 MTH1 成为治疗癌症的新靶点，对于广谱高效且毒副作用低的抗癌药物的研发极具指导意义。

5. MTH1 抑制剂的发展

传统癌症疗法所面临的种种阻碍以及 MTH1 抑制所带来的卓越抗癌效果推动了 MTH1 抑制剂的蓬勃发展,其发展主要包括两个方向:1) 通过对已有 MTH1 抑制剂进行结构改造或从天然化合物库中筛选等手段获得选择性强、稳定性高、渗透性强,最重要的是抗癌效果更佳的 MTH1 抑制剂;2) 详细并深入探究 MTH1 作为靶点与癌症治疗之间的联系以及常见 MTH1 抑制剂靶向 MTH1 抗癌机制。

前者使得现有的 MTH1 抑制剂种类繁多,主要如下:1) 2-氨基嘧啶类,多项国内外研究成果显示 TH287、TH588 之类的 2-氨基嘧啶类 MTH1 抑制剂对乳腺癌、骨肉瘤、结肠癌等多种癌症有显著疗效,体内外均能明显抑制肿瘤;2) S-克唑替尼、吡唑喹啉类衍生物,Huber 课题组证明 S-克唑替尼与 SCH51344 两类抑制剂靶向 MTH1 抑制其催化活性发挥抗 RAS 突变型癌症的作用;3) 天然提取物,邹志华等研究表明植物中提取的松果菊苷通过抑制 MTH1 最终促使骨肉瘤、结肠癌等癌细胞死亡;4) 金属络合物抑制剂,Streib 研究组开发出能在纳摩尔级别抑制 MTH1 活性的金属络合物抑制剂;5) 核苷二磷酸类,氧化碱基竞争性结合 MTH1 的性质使研究人员设想对核苷二磷酸类化合物进行改构以获得活性更佳的 MTH1 抑制剂,但具有研究有待展开;6) Kettle 的三类抑制剂,Kettle 等研发出大环嘌呤酮衍生物、4-苯氨基-3-氨基喹啉类及 2-氨基-4-苯基喹啉类三种高效 MTH1 抑制剂,经验证可显著抑制 MTH1 酶活,但关于其对肿瘤细胞的抑制活性仍等待研究[25]。上述 MTH1 抑制剂的开发为后续深入剖析 MTH1 抑制剂、MTH1 以及癌症三者之间的关系提供丰富的药物工具,也为更高效 MTH1 抑制剂的发掘奠定了坚实的基础。

一直以来,研究人员进行多项研究试图阐明 MTH1 抑制剂在癌症治疗中的具体作用机制,但是不同文献报道的多项研究结果是相互矛盾的。首先,2014 年 Gad 课题组研发的 TH287 及 TH588 两种首创新药 MTH1 抑制剂的问世使得 MTH1 一跃成为肿瘤治疗的热门靶点,其研究主要证明 MTH1 因其非癌基因成瘾性成为癌症治疗的普遍靶点,且 TH287/TH588 能够特异性结合 MTH1 的活性位点,抑制其活性,诱导 DNA 损伤,发挥体内外广谱抗癌作用[3] [23]。随后 S-克唑替尼在 MTH1 抑制方面相关的研究成果无疑加深了科研人员研发 MTH1 抑制剂的决心,该化合物能在纳摩尔级别抑制 MTH1 酶活,引起人结肠癌细胞 SW480 内 DNA 双链断裂,最终有效抑制体内外 SW480 细胞增殖与生长[19]。与此相反,2016 年 Kettle 课题组报道的一篇文献揭示了 MTH1 对于癌细胞存活是非必需的且他们新合成的 MTH1 抑制剂通过不依赖于 MTH1 的方式杀死癌细胞;同年,Tatsuro 课题组也提出 MTH1 抑制后并不影响癌细胞的存活这一论点,此外,他们还进一步证明微管蛋白而非 MTH1 是 TH287 和 TH588 的主要靶点,也是它们发挥细胞毒作用的主要原因;2017 年,Ellermann 等研究人员又一次阐明 MTH1 对于癌细胞内氧化核苷酸的清理及癌细胞存活是无关紧要的,故而不能成为有价值的新药开发靶点[26] [27] [28]。有意思的是,Warpman 团队后来推翻了以前报道的 TH588 靶向微管的观点,证明 TH588 与抗微管药物(紫杉醇、诺考达唑)致死途径不同,并且强调 MTH1 抑制剂对于 MTH1 结合及抑制是高选择性的,作者提出他们并不排除有脱靶效应的存在,但是在目前研究中并未发现比 MTH1 更有说服力的明确靶点[29]。

总的来说,近年来 MTH1 的研究一直聚焦在更有效的 MTH1 抑制剂开发以及 MTH1 抑制剂靶向 MTH1 治疗肿瘤的结果验证两点上,前者已经取得预期的实验结果,但是在第二点上不同实验室呈现出的研究结果是截然相反的,关于 MTH1 抑制剂靶向 MTH1 治疗肿瘤的具体机制研究仍有很长一段道路要走。

6. 展望

MTH1 抑制剂主要是一些小分子抑制剂,相较于天然分离纯化产物以及单抗药物等生物药来说,它们易于制备得到大批量纯品,稳定性高且保存简便;从抗癌效果来说,MTH1 抑制剂因为其独特的作用

机制引起众多研究者的兴趣, 氧化应激所导致的 DNA 损伤是多种癌症中的常见表型, 许多癌症有赖于 MTH1 修复损伤维持活性, 故而抑制 MTH1 后能够有效抑制肿瘤, 但对正常细胞无害; 从而克服了传统癌症疗法的多种缺陷, 如化疗的耐药性、毒害作用以及免疫疗法因个体差异而导致的局限性等。尽管目前关于 MTH1 抑制剂的靶点仍存在很大争议, 但是不可否认以 TH588 为首的 MTH1 抑制剂在抗癌方面的疗效显著, 在后续实验中, 若能明确证明 MTH1 抑制剂靶点就是 MTH1 蛋白, 那么无疑为癌症彻底根治带来曙光, 加速 MTH1 抑制剂进入临床研究的步伐; 若发现 MTH1 抑制剂脱靶效应的相关靶点, 则能进一步发掘出这些抑制剂与癌症之间的复杂关系, 为开发新药带来福音。综上所述, MTH1 抑制剂弥补了传统药物的缺点, 俨然成为癌症治疗候选药物中的一员, 而亟待完成的 MTH1 机制的透彻研究也为后续癌症治疗指明新方向, 加速癌症治疗新药的开发进程, 故而 MTH1 抑制剂能够为癌症药物研究带来崭新及飞速的进展。

基金项目

海南省创新能力建设计划项目(No. SQ2017JSKF0027)。

参考文献

- [1] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., *et al.* (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [2] Wang, J.Y., Liu, G.Z., Wilmott, J.S., *et al.* (2017) Skp2-Mediated Stabilization of MTH1 Promotes Survival of Melanoma Cells upon Oxidative Stress. *Cancer Research*, **77**, 6226. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1965>
- [3] Gad, H., Koolmeister, T., Jemth, A.S., *et al.* (2014) MTH1 Inhibition Eradicates Cancer by Preventing Sanitation of the dNTP Pool. *Nature*, **508**, 215. <https://doi.org/10.1038/nature13181>
- [4] Torre, L.A., Siegel, R.L., Ward, E.M., *et al.* (2016) Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, **25**, 16. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>
- [5] (2013) Breakthrough of the Year 2013. Notable Developments. *Science*, **342**, 1435.
- [6] Banasavadi-Siddegowda, Y.K., Russell, L., Frair, E., Karkhanis, V.A., *et al.* (2016) PRMT5-PTEN Molecular Pathway Regulates Senescence and Self-Renewal of Primary Glioblastoma Neurosphere Cells. *Oncogene*, **36**.
- [7] Li, X., Li, L., Huang, Y., *et al.* (2017) Synergistic Therapy of Chemotherapeutic Drugs and MTH1 Inhibitors Using a pH-Sensitive Polymeric Delivery System for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biomaterials Science*, **5**, 2068. <https://doi.org/10.1039/C7BM00395A>
- [8] Helleday, T. (2015) Poisoning Cancer Cells with Oxidized Nucleosides. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1570-1571. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1510335>
- [9] Wang, J.Y., Jin, L., Yan, X.G., *et al.* (2016) Reactive Oxygen Species Dictate the Apoptotic Response of Melanoma Cells to TH588. *Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 2277-2286. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.06.625>
- [10] Sharma, P. and Allison, J.P. (2015) The Future of Immune Checkpoint Therapy. *Science*, **348**, 56. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8172>
- [11] Helleday, T. (2014) Cancer Phenotypic Lethality, Exemplified by the Non-Essential MTH1 Enzyme Being Required for Cancer Survival. *Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **25**, 1253-1255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu158>
- [12] Smits, V.A. and Gillespie, D.A. (2014) Cancer Therapy. *Cell Cycle*, **13**, 2330-2333. <https://doi.org/10.4161/cc.29756>
- [13] APANakabeppu, Y. (2014) Cellular Levels of 8-Oxoguanine in either DNA or the Nucleotide Pool Play Pivotal Roles in Carcinogenesis and Survival of Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 12543-12557. <https://doi.org/10.3390/ijms150712543>
- [14] Nakabeppu, Y., Ohta, E. and Abolhassani, N. (2016) MTH1 as a Nucleotide Pool Sanitizing Enzyme: Friend or Foe? *Free Radical Biology & Medicine*, **107**, 151-158.
- [15] Salman, K.A. and Ashraf, S. (2015) Reactive Oxygen Species: A Link between Chronic Inflammation and Cancer. *Asia-Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, **22**, 42-49.

- [16] Venza, M., Visalli, M., Beninati, C., *et al.* (2015) Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Action in Melanoma. *Oxidative Medicine & Cellular Longevity*, **2015**, Article ID: 481782. <https://doi.org/10.1155/2015/481782>
- [17] Carter, M., Jemth, A.S., Hagenkort, A., *et al.* (2015) Crystal Structure, Biochemical and Cellular Activities Demonstrate Separate Functions of MTH1 and MTH2. *Nature Communications*, **6**, 7871. <https://doi.org/10.1038/ncomms8871>
- [18] Dan, D. and He, C. (2014) Cancer: Damage Prevention Targeted. *Nature*, **508**, 191-192. <https://doi.org/10.1038/nature13221>
- [19] Huber, K.V., Salah, E., Radic, B., *et al.* (2014) Stereospecific Targeting of MTH1 by (S)-Crizotinib as an Anticancer Strategy. *Nature*, **508**, 222-227. <https://doi.org/10.1038/nature13194>
- [20] Eshtad, S. (2017) Targeting DNA Repair Pathways for Cancer Therapy. PhD Thesis, Karolinska Institutet, Stockholm.
- [21] Abbas, H.H.K., Alhamoudi, K.M.H., Evans, M.D., *et al.* (2017) MTH1 Deficiency Selectively Increases Non-Cytotoxic Oxidative DNA Damage in Lung Cancer Cells: More Bad News than Good? <https://doi.org/10.1101/195750>
- [22] Sohraby, F., Bagheri, M., Javaheri, M.M., *et al.* (2017) *In Silico* Prediction of New Inhibitors for the Nucleotide Pool Sanitizing Enzyme, MTH1, using Drug Repurposing. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1365013>
- [23] Samaranyake, G.J., Huynh, M. and Rai, P. (2017) MTH1 as a Chemotherapeutic Target: The Elephant in the Room. *Cancers*, **9**, E47. <https://doi.org/10.3390/cancers9050047>
- [24] Akiyama, S., Saeki, H., Nakashima, Y., *et al.* (2017) Prognostic Impact of MutT Homolog-1 Expression on Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Medicine*, **6**, 258-266. <https://doi.org/10.1002/cam4.979>
- [25] 康从民, 王晓丽. 核酸氧化损伤修复酶 MTH1 及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(8): 1044-1048.
- [26] Kettle, J.G., Alwan, H., Bista, M., *et al.* (2016) Potent and Selective Inhibitors of MTH1 Probe Its Role in Cancer Cell Survival. *Journal of Medicinal Chemistry*, **59**, 2346-2361. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01760>
- [27] Tatsuro, K., Makoto, K., Makoto, M., *et al.* (2016) Proteomic Profiling of Small-Molecule Inhibitors Reveals Dispensability of MTH1 for Cancer Cell Survival. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 26521. <https://doi.org/10.1038/srep26521>
- [28] Ellermann, M., Eheim, A., Rahm, F., *et al.* (2017) Novel Class of Potent and Cellularly Active Inhibitors De-Validates MTH1 as Broad-Spectrum Cancer Target. *ACS Chemical Biology*, **12**, 1986-1992. <https://doi.org/10.1021/acschembio.7b00370>
- [29] Warpman, B.U., Sanjiv, K., Gad, H., *et al.* (2016) Validation and Development of MTH1 Inhibitors for Treatment of Cancer. *Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **27**, 2275-2283. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw429>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: pi@hanspub.org