

· 学科进展 ·

叶酸受体亚型高效介导的靶向肿瘤成像和治疗*

费学宁* 张勇 张宝莲

(天津城建大学材料科学与工程学院, 天津 300384)

[摘要] 叶酸受体(FR)在肿瘤细胞表面过度表达,而在正常细胞中则几乎不表达或微量表达。叶酸受体可作为靶点用于肿瘤识别和抗癌药靶向投递。然而,叶酸和叶酸结合物对FR- α 和FR- β 亚型结合能力相似,且这两种主要的FR亚型可同时在生物中表达,造成叶酸对肿瘤组织或炎症区域不能选择性地靶向治疗 and 成像。因此,研究FR亚型与叶酸及其类似物特异性结合关系将对提高癌症识别特异性和抗癌药靶向投递效率具有重要意义。本文阐述了FR亚型在肿瘤组织的分布特性,与配体特异性作用机制,介绍了近几年来FR亚型介导的肿瘤靶向光学成像技术和肿瘤靶向治疗技术的研究进展。指出了当前研究存在的问题和今后发展的方向。

[关键词] 叶酸受体,亚型,肿瘤,高效介导,肿瘤成像,靶向治疗

1 引言

在美国,癌症是除心血管疾病外的第二大主要致死原因^[1],每年死于癌症的美国人多于50万^[2]。但最近美国癌症调查报告(Cancer Statistics, 2013)显示,美国的癌症发病率和死亡率呈持续下降的趋势,而早查、早治是美国近年来癌症死亡率下降的主要因素^[3]。在对癌症的诊断和化疗治疗中,靶向识别和靶向抗癌药物投递介导效率一直是关心的热点问题^[3-6]。随着肿瘤发生发展机制的阐明,一些肿瘤细胞特有的分子靶点已成为肿瘤显像或筛选特效抗癌药物的有效工具。分子生物学和分子病理学研究揭示,多种肿瘤细胞表面高水平表达叶酸受体(FR)^[7],而其在正常组织中不表达或低表达。叶酸和FR在生理条件下具有很高亲和作用,当叶酸与载体结合生成偶联物后,可与游离叶酸相同的途径进入表达有叶酸受体的细胞^[8,9],可以广泛用于肿瘤靶向显像和靶向治疗。由于FR的介导特性,在癌症标记和抗癌药靶向投递方面引起强烈关注^[10]。FR亚型的配体的结合位点存在很大差异^[11],因此,加强FR亚型的研究对癌症治疗时减少非靶组织的摄入和药物的毒副作用有非常重要的意义^[12]。

叶酸受体有四种亚型:FR- α 、FR- β 、FR- γ 和FR- δ ,癌组织主要以FR- α 和FR- β 两种亚型为主。其中FR- α 主要在卵巢癌、肺癌、子宫癌等上皮组织的恶性肿瘤中过量表达;FR- β 在胎盘、单核细胞和巨噬细胞上可表达,且这两种亚型在同一有机体上可同时表达。恶性肿瘤患者可能会同时受到炎症性疾病的折磨,在炎症区域积累活化巨噬细胞而高度表达FR- β ^[8,13]。由于叶酸和叶酸偶联物对FR- α 和FR- β 这两种亚型的叶酸受体具有相近的亲合力,使得它不能选择性地治疗 and 显像药剂靶向投递至肿瘤细胞或炎症区域^[14]。然而研究表明,不同形式的叶酸对FR- α 和FR- β 展现出不同的亲合力^[15-17]。因此,对叶酸及叶酸偶联物改性以改善其对肿瘤靶向作用的专属性,具有重要的试剂应用意义。本文在课题组前期工作^[18-20]基础上,针对两种主要FR亚型结构与性能之间关系,探讨特异性靶向探针的作用机制,介绍近年来特异性靶向探针研究进展。

2 FR亚型的结构与配体的专属关系

人类叶酸受体是一种通过聚糖磷脂酰肌醇(GPI)锚着在膜上的糖蛋白。最常见有 α 、 β 两种亚型。其中 α 亚型与人类乳腺及KB细胞中的蛋白相同,分子量为28256,由257个氨基酸组成,信号肽

* Email: xueningfei888@163.com

本文于2013年9月21日收到。

可能含有 25 个氨基酸残基,其中 16 个半胱氨酸可能形成 8 个二硫键,与受体和配体的结合有关,3 个可能糖基化位点位于 Asn⁶⁹,Asn¹⁶¹,Asn²⁰¹ 中。 β 亚型分子质量为 27 401,由 255 个氨基酸组成,信号肽可能含有 16 个氨基酸残基,17 个半胱氨酸可能形成 8 个二硫键,2 个可能的糖基化位点位于 Asn⁹⁹ 和 Asn¹⁷⁹。两种亚型受体约有 70% 的同源性,这两种 FR 亚型主要差别位于 3 个末端未翻译区,同时,编码同一个氨基酸的密码子也不尽相同^[21]。

通过研究 α 和 β 型 FR 亚型的氨基酸残基发现,FR- α 在 49 位、104 位和 166 位等氨基酸位点上的氨基酸种类是造成 α 与 β 型受体功能差异的关键因素^[11]。 α 型 FR 上这三个位点的氨基酸分别为丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)和谷氨酸(Glu),而 β 型 FR 相应位置上分别为亮氨酸(Leu)、甘氨酸(Gly)和苯丙氨酸(Phe)。Ratnam 等^[22] 通过对与 α 型叶酸受体相类似的一类蛋白质 cRBP(鸡核黄素结合蛋白)为模版分子模拟验证显示 FR- α 型叶酸受体在 49 位、104 位和 166 上的丙氨酸、缬氨酸和谷氨酸形成了一个三角的空腔,这个空腔可以用来包结叶酸分子。蛋白质分子模拟过程见图 1。

作为 FR 的配体——叶酸,分子上有两个羧基位置可以作为活性位点与目标物偶联^[23,24],即 α -COOH 和 β -COOH。叶酸分子结构中的蝶呤部分对 FR 具有很好的靶向结合特性^[25]。叶酸受体的 α 及 β 两种亚型对叶酸及衍生物表现出立体特异性, α 和 β 受体亚型与同一种配体结合位点存在很大差异。Ratnam 等^[14,26] 研究了不同亚型叶酸受体

(FR- α 和 FR- β)与叶酸及其衍生物亲和力差异。实验结果发现,对 FR- α 而言,它对(6S)5-甲基四氢叶酸、(6S)5-甲酰基四氢叶酸以及甲氨蝶呤(氨甲叶酸)的亲和力是 FR- β 的 50 倍、100 倍和 20 倍。但它与(6R)型 5-甲基叶酸和 5-甲酰基四氢叶酸的亲和力,只是 FR- β 型受体的 2 倍和 4 倍;相反,对 FR- β 而言,它与(6R)型 5-甲基四氢叶酸和 5-甲酰基叶酸的亲和力比(6S)型分别要强 7 倍和 12 倍。因此,可以通过叶酸不同位点修饰,或者选用叶酸还原产物的衍生物可以构建 FR- α 专属探针,提高癌症检测灵敏度。叶酸及其衍生物的结构如图 2 所示。

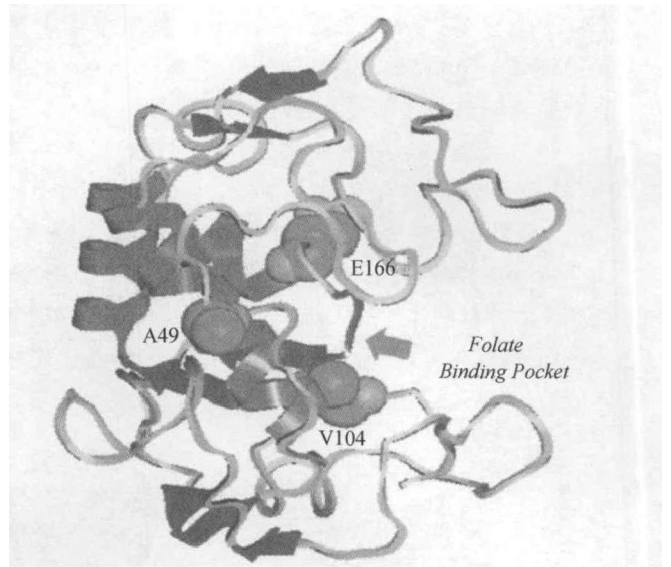


图 1 蛋白质 cRBP 分子模拟示意图

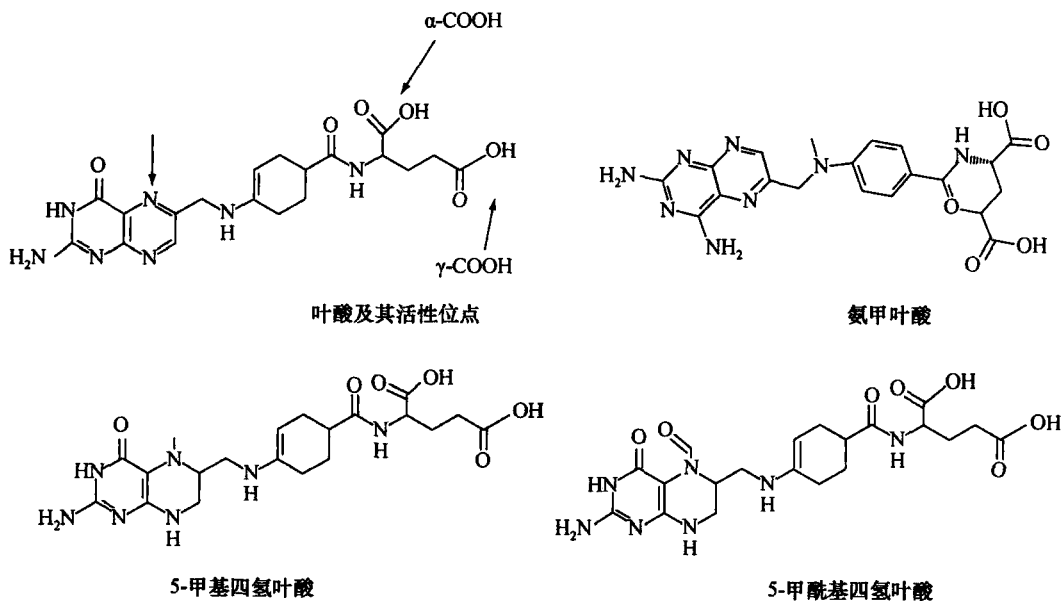


图 2 叶酸及其衍生物结构示意图

3 FR亚型特异性识别探针作用机制

由于两种主要的亚型受体 α 和 β 对不同的配体表现出立体特异性,且 FR- α 和 FR- β 的配体结合位点存在很大的差异。利用这一点,可以设计针对特定受体亚型的特异性靶向探针(图 3)。研究者通过改性叶酸的方法来改善叶酸及叶酸偶联物对叶酸亚型的专属性。如 Vaitiligam 等^[27] 将叶酸还原并烷基化得到 N^5, N^{10} -二甲基四氢叶酸(DMTHF)作为靶向配体,这一配体可将显像剂和化疗药物靶向投递至表达 FR- α 的肿瘤细胞,同时避免表达 FR- β 的活化巨噬细胞对这一配体的摄取。对此发现^{99m}Tc-DMTHF 螯合物选择性地表达 FR- α 肿瘤细胞上富集,然而^{99m}Tc-叶酸螯合物则同时在表达 FR- α 的肿瘤细胞核表达 FR- β 的炎症区域富集。

FR- α 介导吸收叶酸或其复合物的机理是内吞作用。FR- α 在细胞膜表面聚集成簇,叶酸与其配体 FR- α 结合后再细胞膜表面形成凹陷,在细胞内形成内囊,由于内囊酸性的增加,叶酸从受体上分离,利用酸性梯度产生的能量配体就进入细胞内,而 FR- α 重新回到细胞表面,循环这种转运过程,而 FR- α 分子则通过还原叶酸载体(reduced folate carrier, RFC)排除细胞外^[28]。

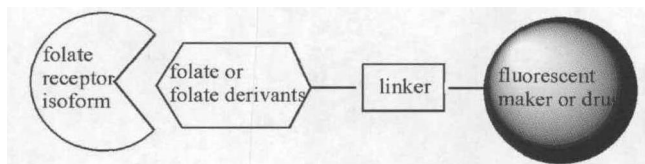


图 3 叶酸亚型靶向探针结构示意图

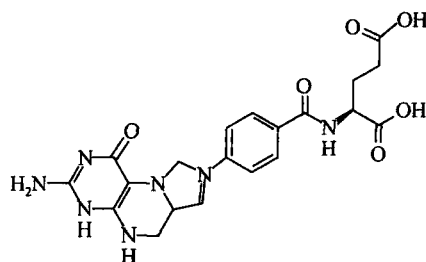
4 FR亚型介导的肿瘤靶向成像及治疗技术

4.1 FR亚型介导肿瘤靶向成像

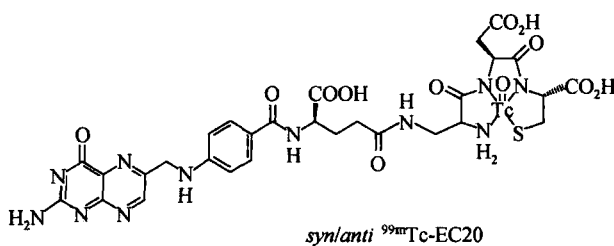
受体介导的肿瘤靶向成像就是以肿瘤细胞表面特异性的受体为靶点,以受体对应的配体或配体结合物为载体,利用受体和配体特异性反应,将靶向探针受体表达阳性肿瘤细胞的一种成像技术。目前,人们对 FR 亚型介导的诊断显影剂包括放射性核素和荧光染料。

4.1.1 放射性核素成像

放射性核素因其选择投递的优势而用于肿瘤组织的定位。Vaitiligam 等^[27] 通过把 N^5, N^{10} -二甲基四氢叶酸衍生物(DMTHF-^{99m}Tc)注射到通过移植表达 FR- α 的小鼠体内,证明 DMTHF 对 FR- α 的结合能力大于 FR- β (图 4)。通过把 EC20-^{99m}Tc 和 DMTHF-^{99m}Tc 注射到小鼠体内通过肿瘤和炎症区域的成像,结果显示共轭 DMTHF 的^{99m}Tc-螯合物主要在肿瘤组织中成像,这表明 DMTHF-^{99m}Tc 可以用来区分肿瘤位点和炎症位点。



(a) N^5, N^{10} -二甲基四氢叶酸(DMTHF)



(b) EC20-^{99m}Tc

图 4 N^5, N^{10} -二甲基四氢叶酸(DMTHF)和 EC20-^{99m}Tc 结构

4.1.2 荧光染料成像

荧光探针的开发,为肿瘤的诊断、疗效评价和预后预测提供了重要的信息。叶酸分子偶联荧光染料,通过叶酸受体的特异性作用进入细胞,从而实现靶向成像。van Dam 等^[29] 使用叶酸连接荧光剂 FITC(fluorescein isothiocyanate)的靶向探针(结构如图 5 所示)标记过度表达 FR- α 在卵巢癌细胞,从而实时观测肿瘤位置,提高手术的精准性。

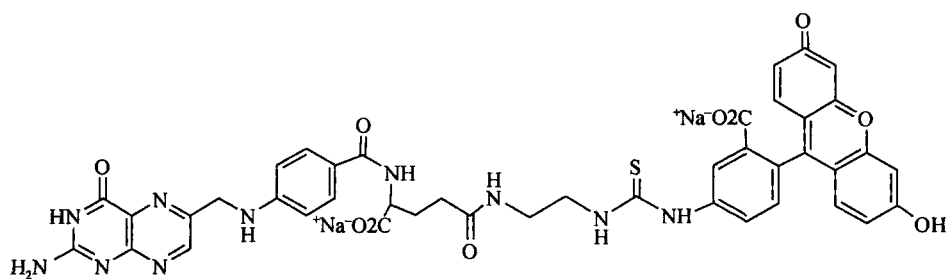


图 5 叶酸-FITC 结构

4.2 FR亚型介导的肿瘤治疗

FR亚型不仅有潜力作为肿瘤影像学诊断的靶点,还可以作为抗癌治疗的靶点,如化疗、基因治疗、免疫治疗。靶向治疗在提高药物的疗效和降低毒副作用方面效果明显。将药物与靶向载体偶联后,可以减少药物在正常组织器官的富集,提高药物的安全性。

4.2.1 叶酸-化疗试剂

刘小海等^[30,31]将垂体腺瘤进行原代细胞培养,与叶酸靶向显影剂 F-L-calcein、非叶酸靶向显影剂 L-calcein、游离 calcein 及 F-L-calcein 加 1mM 游离叶酸共孵育,观察各类型肿瘤细胞摄取各型 calcein 的能力。利用梯度浓度的 F-L-DOX(Doxorubicin, DOX)、L-DOX、free DOX 及 F-L-DOX 加 1mM 游离叶酸孵育细胞 72 h 后,CCK-8 法检测细胞活力,并依据细胞生长抑制曲线获得 IC₅₀(median inhibitory concentration)值。收集 IC₅₀ 浓度各型阿霉素制剂处理的细胞样本行凋亡检测、TUNEL(deoxy-nucleotidyltransferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling)染色等,对细胞凋亡程度进行统计学分析。结果显示,F-L-DOX 可以特异性地通过肿瘤细胞表面的 FR- α 对肿瘤做到“增效减负”的治疗效果。

Vortherms 等^[32]将叶酸与叠氮胸腺嘧啶核苷(AZT)以及聚二醇连接起来,并通过 FR- α 将这些分子无破坏地传递到具有 FR- α 过度表达的卵巢癌细胞系(A2780/AD)内。结果发现,在叶酸连接的毒性药物进入细胞时,细胞蛋白的合成受到阻滞,这证实特异性靶向探不但可以到达细胞浆,而且具有功能活性^[33]。

由于 FR- β 亚型在髓细胞白血病细胞特异性的高表达,因此 FR- β 成为叶酸受体介导的髓细胞白血病靶向治疗的潜在靶标。研究发现,髓细胞白血病诱导分化的维甲酸可以通过受体促进 FR- β 表达增加,用叶酸-脂质体与阿霉素偶联的复合物(f-L-DOX)处理 KG-1 细胞,其细胞毒性作用高于阿霉素及单纯脂质体偶联的阿霉素(L-DOX),该作用在全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)诱导 FR- β 表达增加后被进一步加强。在 KG-1 模型中,连用 ATRA 治疗后使 f-L-DOX 对白血病的治愈从 10% 升至 60%^[34]。

4.2.2 基因治疗

基因治疗是一种很有前途的治疗癌症的方法。临床上基因治疗的主要障碍是缺乏基因转移载体,

然而通过细胞受体靶向传递基因治疗药物,显示出良好的肿瘤特异性。Zhao 等^[35]将反义寡糖核苷酸(ODNs)连接到 FR- α 靶向的脂质体,输送到有不同基因序列的 KB 细胞和中国的 c-fos 仓鼠的卵巢癌细胞,不仅限制这些细胞增长,同时克服了传统化疗剂对正常组织的毒副作用,对基因靶向治疗有重要意义。

4.2.3 免疫治疗

由于肿瘤相关抗原(TAA)与正常蛋白相差很小,宿主免疫系统的细胞、体液免疫不能识别肿瘤细胞,因而不能正常免疫作用,很难被杀死。为了实现对肿瘤的免疫治疗,可以对免疫细胞进行修饰,提高免疫细胞对肿瘤细胞的靶向能力,从而杀死肿瘤细胞。FR 在肿瘤细胞高度表达,可作为免疫治疗的靶点。

Lena E 等^[36]采用 T 细胞免疫靶向治疗卵巢癌。设计定向 FR- α 的带有 CD137(4-1BB)信号区域的 CAR-T 细胞来治疗卵巢癌。这个设计通过转移自身的 T 细胞转导和 CAR 识别 FR- α ,可以最大限度提高安全性。CAR-T 细胞携带 CD3 ζ 和 4-1BB 协调刺激信号区域导向特异性表达 FR- α 的肿瘤组织,临床结果显示,细胞内 CD3 ζ 和 4-1BB 协同刺激信号克服 T 细胞存留,FR- α CAR-T 细胞限制定位靶向肿瘤,并且在体内保持有效抗肿瘤活性。

5 展望

目前国内学者对叶酸介导靶向肿瘤组织许多研究工作,将成像试剂或抗肿瘤药物和叶酸进行偶联导入肿瘤细胞,实现诊断和治疗的目的。然而,针对不同病变组织表达不同叶酸受体和设计与之具有更高亲合力的配体的研究并不多见。已经发现叶酸分子上有两个羧基位置可以作为活性位点与目标物偶联,即 α -COOH 和 γ -COOH。但到目前为止,偶联位置是否会影响叶酸与叶酸受体的结合能力以及是否影响目标物在体内的药理学行为仍然是一个值得关注的问题。今后还需加大对影响叶酸及叶酸偶联物与叶酸受体亚型特异性结合作用的关键影响因素,设计具有更高特异性结合关系的叶酸分子,为实现高效配对的叶酸靶向成像和治疗药物提供更多有力参考。

参 考 文 献

- [1] Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. Natl Vital Stat Rep, 2012, 61: 1-65.

- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA-Cancer J Clin*, 2009, 59: 225—249.
- [3] Low PS, Kularatne SA. Folate-targeted therapeutic and imaging agents for cancer. *Curr Opin Chem Bio*, 2009, 13: 256—262.
- [4] Mathew ME, Mohan JC, Manzoor K, et al. Folate conjugated carboxymethyl chitosan-manganese doped zinc sulphide nanoparticles for targeted drug delivery and imaging of cancer cells. *Carbohydr Polym*, 2010, 80: 442—448.
- [5] Wang FH, Chen YX, Zhang DR. Folate-mediated targeted and intracellular delivery of paclitaxel using a novel deoxycholic acid-O-carboxymethylated chitosan-folic acid micelles. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 325—337.
- [6] Longa SD, Arcovito A. Structural and functional insights on folate receptor α (FR α) by homology modeling, ligand docking and molecular dynamics. *J Mol Graph Model*, 2013.
- [7] Roy EJ, Gawlick U, Orr BA, et al. Folate-mediated targeting of T cells to tumors. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1219—1231.
- [8] Paulos CM, Turk MJ, Breur GJ, et al. Folate receptor-mediated targeting of therapeutic and imaging agents to activated macrophages in rheumatoid arthritis. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1205—17.
- [9] Zhao XB, Lee RJ. Tumor-selective targeted delivery of genes and antisense oligodeoxyribonucleotides via the folate receptor. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1193—1204.
- [10] Low PS, Kularatne SA. Folate-targeted therapeutic and imaging agents for cancer. *Cur Opin Chem Bio*, 2009, 13: 256—262.
- [11] Elnakat H, Ratnam M. Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms; implications in targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1067—1084.
- [12] 邢诗安. 叶酸受体及其在肿瘤核医学中的应用. 国外医学: 放射医学核医学分册, 2002, 26: 257—259.
- [13] Ayala-López W, Xia W, Varghese B, et al. Imaging of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice; targeting of a folate-conjugated radiopharmaceutical to activated macrophages. *J Nucl Med*, 2010, 51: 768—774.
- [14] Low PS, Antony AC. Folate receptor-targeted drugs for cancer and inflammatory diseases. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1055—1058.
- [15] Wang X, Shen F, Freisheim JH, et al. Differential stereospecificities and affinities of folate receptor isoforms for folate compounds and antifolates. *Biochem Pharmacol*, 1992, 44: 1898—1901.
- [16] Elnakat H, Ratnam M. Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms; implications in targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1067—1084.
- [17] Maziarz KM, Monaco HL, Shen F, et al. Complete mapping of divergent aminoacids responsible for differential ligand and binding of folate receptors alpha and beta. *J Biol Chem*, 1999, 274: 11086—11091.
- [18] 费学宁, 刘丽娟, 张宝莲, 等. 荧光染料探针分子对变异细胞的识别. *化学进展*, 2006, 18: 801—807.
- [19] 张宝莲, 石彬, 费学宁. 叶酸受体介导的肿瘤显像和治疗. *肿瘤防治研究*, 2010, 37: 466—470.
- [20] 费学宁, 刘丽娟, 朱森, 等. 叶酸受体介导的肿瘤靶向光学成像技术. *化学进展*, 2011, 23: 1728—1736.
- [21] Lacey S, Sanders J, Rothberg K, et al. Complementary DNA for the folate binding protein correctly predicts anchoring to the membrane by glycosyl-phosphatidylinositol. *J Clin Invest*, 1989, 84: 715.
- [22] Maziarz KM, Monaco HL, Shen F et al. Complete Mapping of Divergent Amino Acids Responsible for Differential Ligand and Binding of Folate Receptors α and β . *J Bio Chem*, 1999, 274: 11086—11091.
- [23] Ke CY, Mathias CJ, Green MA. The folate receptor as a molecular target for tumor-selective radionuclide delivery. *Nucl Med Bio*, 2003, 30: 811—817.
- [24] Ke CY, Mathias CJ, Green MA. Folate-receptor-targeted radionuclide imaging agents. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1143—1160.
- [25] Kühle B, Müller C, Ross TL. A Novel ^{68}Ga -Labeled Pteric Acid-Based PET Tracer for Tumor Imaging via the Folate Receptor. *Theranostics, Gallium-68, and Other Radionuclides*; Springer, 2013, 194: 257—267.
- [26] Antony AC. Folate receptors. *Annu Rev Neurosci*, 1996, 16: 501—521.
- [27] Vaitilingam B, Chelvam V, Kularatne SA, et al. A Folate Receptor- α -Specific Ligand That Targets Cancer Tissue and Not Sites of Inflammation. *J Nucl Med*, 2012, 53: 1127—1134.
- [28] Leamon CP, Reddy JA, Vlahov IR, et al. Synthesis and biological evaluation of EC72; a new folate-targeted chemotherapeutic. *Bioconjug Chem*, 2005, 16: 803—811.
- [29] van Dam GM, Themelis G, Crane LMA, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting; first in-human results. *Nat Med*, 2011, 17: 1315—1319.
- [30] Liu XH, Ma SH, Wang RZ, et al. Differential expression of folate receptor alpha in pituitary adenomas and its relationship to tumor behavior. *Neurosurgery*, 2012, 70: 1274—1280.
- [31] Ma SH, Liu XH, Wang RZ, et al. Effect of temozolomide on cell viability in gonadotroph adenoma cell lines. *Oncol Rep*, 2011, 26: 543—550.
- [32] Vortherms AR, Doyle RP, Gao D, et al. Synthesis, Characterization, and In Vitro Assay of Folic Acid Conjugates of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine (AZT); Toward Targeted AZT Based Anticancer Therapeutics. *Nucleos Nucleot Nucl*, 2008, 27: 173—185.
- [33] Toffoli G, Russo A, Gallo A, et al. Expression of folate binding protein as a prognostic factor for response to platinum-containing chemotherapy and survival in human ovarian cancer. *Inter J Cancer*, 1998, 79: 121—126.
- [34] Pan XQ, Zheng X, Shi G, et al. Strategy for the treatment of acute myelogenous leukemia based on folate receptor β -targeted liposomal doxorubicin combined with receptor induction using all-trans retinoic acid. *Blood*, 2002, 100: 594—602.
- [35] Zhao XB, Lee RJ. Tumor-selective targeted delivery of genes and antisense oligodeoxyribonucleotides via the folate receptor. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1193—1204.
- [36] Kandalaft LE, Powell Jr DJ, Coukos G. A phase I clinical trial of adoptive transfer of folate receptor-alpha redirected autologous T cells for recurrent ovarian cancer. *J Transl Med*, 2012, 10: 1—10.

Targeting Tumor Imaging and Therapy Technology of Efficiently Mediated Folate Receptor-Isoform

Fei Xuening* Zhang Yong Zhang Baolian

(Department of Materials Science and Engineering, Tianjin Chengjian University,
26 Jinjing Road, Xiqing District, Tianjin, 300384, China)

Abstract Folate receptor (FR) is over-expressed on the epithelial of the tumor cells, while limited expression on normal cells, so FR could be exploited as target spot to recognize tumour and target delivery anti-cancer drugs. However, folate and its conjugates have a parallel combining capacity with FR- α and FR- β , the two major FR-isoform expressed in vivo simultaneous, which made that folate can not be selectivity used for targeted therapy and imaging to malignant tissue or inflammation. So studying specific bonding relationship between FR-isoform and folate (or its analogue) has a significance to improve cancer recognition specificity and efficiency of anti-cancer drugs targeting the delivery. In this paper, distribution characteristics of the FR-isoform in tumor tissue and its mechanism on the binding specific ligand are described. Research progress of FR-isoform mediated tumor targeting optical imaging and targeting cure technology in recent years are also summarized. The problems in current research and future prospects are also proposed in this review.

Key words Folate receptor, isoform; tumour, efficient mediation, tumor imaging, targeting therapy

· 资料信息 ·

《2014 年度国家自然科学基金项目指南》征订通知

由国家自然科学基金委员会编制的《2014 年国家自然科学基金项目指南》(以下简称《项目指南》)已经出版发行。《项目指南》中的部分学科代码等内容有了新的变化,为了更好地了解国家自然科学基金的资助政策,学科资助范围,正确选择资助类别、研究领域及研究方向,准确选择申请代码,请广大基金申请人和管理者结合学科资助范围认真阅读,踊跃订购《项目指南》。

《项目指南》针对 2014 年度集中接收的各类项目进行介绍,充分体现 2014 年科学基金资助工作的指导思想、最新资助政策和管理办法,是指导申请国家自然科学基金的重要依据,是广大科学基金申请人、管理者和评审者必读的参考文献。

1. 为了便于订购和邮寄,请各单位详细填写《征订单》,用挂号信或传真发至国家自然科学基金委员会机关服务中心办公室。《项目指南》定价 38 元。

通信地址:北京市海淀区双清路 83 号 邮政编码:100085

联系人:机关服务中心办公室 王成

联系电话:010-62327218 传真:010-62326927

2. 请购书单位在银行或邮局的汇款单上详细注明单位名称和姓名及数量,以便能将汇款发票及时寄出。(财务室电话:010-62327020)

银行汇款

开户银行:中国工商银行北京北太平庄支行

单位名称:国家自然科学基金委员会机关服务中心

银行帐号:0200010009014450296

邮局汇款

单位名称:国家自然科学基金委员会机关服务中心财务室

单位地址:北京市海淀区双清路 83 号

邮政编码:100085