

[文章编号] 1007-385X(2002)02-0085-05

HSV-tk、重组人 IL-2、TNF-α 融合基因对喉癌细胞 Hep-2 杀伤作用的体外研究

成诗银¹, 张惠中², 鱼 兵¹(1. 第四军医大学唐都医院耳鼻喉科, 西安 710038; 2. 第四军医大学唐都医院全军骨肿瘤研究所)

[摘 要] **目的:** 观察自杀基因 HSV-tk 与不同细胞因子基因(IL-2、TNF-α)构建的不同融合基因表达产物对喉癌细胞系的体外杀伤作用。**方法:** 分别构建不同融合基因逆转录表达载体 PL(TI)SN, PL(TT)SN, PL(TK)SN, 在 LipofectAMINETM2000 介导下转染 PA317 包装细胞, G418 筛选, 直至出现抗性克隆, 扩大培养, 用 NIH3T3 测定病毒滴度, 将各重组病毒分别感染人喉癌细胞系 Hep-2, G418 筛选出抗性克隆, 分别命名为 Hep/TI, Hep/TT, Hep/TK, 以 RT-PCR 及 Southern blot 检测各融合基因的整合及表达。通过观察各基因修饰细胞生长状况及 GCV 杀伤实验鉴定融合基因的表达及杀伤效应。**结果:** RT-PCR 及 Southern blot 分析证明各重组外源基因在人喉癌细胞系 Hep-2 中均有整合及表达。Hep/TI, Hep/TK 生长速度无明显差别, Hep/TT 细胞增殖速度受到抑制。在 GCV 杀伤试验中, Hep/TI, Hep/TT, Hep/TK 均显示出对 GCV 的高敏感性, 其中 GCV 对 Hep/TT 的杀伤作用最为明显, 各基因修饰细胞与不同比例亲本细胞混合, 均显示出明显旁观者效应。**结论:** 自杀基因与细胞因子基因共表达体系对喉癌细胞系 Hep-2 体外杀伤具有协同作用, 并且有明显的旁观者效应, 可望成为肿瘤基因治疗的新途径。

[关键词] 喉癌; HSV-tk 基因; 细胞因子; 基因治疗

[中图分类号] Q782 [文献标识码] A

Killing Effect of HSV-tk, hrIL-2 and hrTNF-α Fusion Genes on Hep-2 Human Laryngocarcinoma Cell Lines *in vitro*

CHENG Shi-yin, ZHANG Hui-zhong, YU Bing(Department of Otolaryngology, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

[Abstract] **Objective:** To determine if fusion genes of HSV-tk gene and cytokine gene have synergy on the cell killing of the Hep-2 human laryngeal carcinoma cell line *in vitro*. **Methods:** Different fusion genes expressing vectors PL(TI) SN, PL(TT)SN and PL(TK)SN were generated by recombinant DNA technology. Hep-2 was infected by the recombinant retrovirus. The positive clones were obtained after G418 selection and were termed Hep/TI, Hep/TT and Hep/TK respectively. The integration and expression of fusion genes in Hep-2 cells were identified by RT-PCR and Southern blot. The growth state and GCV killing effect of fusion genes modified cells were used to investigate the expression of fusion genes and antitumour effect on Hep-2 cells. **Results:** RT-PCR and Southern blot analysis confirmed the integration and expression of fusion genes in Hep-2 cells. There was no significant difference in cell proliferation between the Hep/TI and Hep/TK, but the growth of Hep/TT was restrained. After the treatment of GCV the Hep/TI, Hep/TT and Hep/TK all showed high sensitivity to GCV. The killing effect of GCV on Hep/TT was the most significant and bystander effects were observed significantly *in vitro*. **Conclusion:** The fusion genes of HSV-tk and cytokine gene have synergistic effects on killing Hep-2 cell after treatment of GCV *in vitro*, which might have therapeutic potentials for laryngocarcinoma.

[Key words] laryngocarcinoma; HSV-tk gene; cytokine; gene therapy

* 头颈恶性肿瘤占全身恶性肿瘤的 16% ~ 40% , 5 年生生存率仅为 35% ~ 60% 。头颈部解剖复杂, 手术安全性差, 且头颈恶性肿瘤对放疗和化疗均不敏感, 从而

* [基金项目] 国家自然科学基金(39970788)资助
[作者简介] 成诗银(1952-), 男, 四川人, 教授, 硕士生导师, 主要从事喉癌的基因治疗研究。
[通讯作者] 鱼兵, E-mail: yubing99208@263.net。

使许多患者失去治愈机会。近年来在恶性肿瘤进行的基因治疗中,自杀基因(suicide gene)联合细胞因子基因(cytokine gene)治疗,因其具有较强互补性逐渐成为基因治疗的新途径。为了探讨自杀基因与两种功能研究比较完善的细胞因子 IL-2, TNF- α 联用时对人喉癌细胞的体外杀伤作用,寻求最大生物效应组合,本研究利用逆转录病毒载体将 HSV-tk, hrIL-2, hrTNF- α 3 种基因融合构建不同组合表达载体,导入喉癌细胞 Hep-2 并观察自杀基因融合细胞因子基因表达产物以增强肿瘤细胞杀伤作用的协同效应。

1 材料与方法

1.1 材料来源

含有 HSV-tk 基因全长 cDNA 的质粒 pBluescript-tk 引自中科院上海生化所,经测序证实长约 1.1 kb 的 HSV-tk 基因克隆在该质粒的 EcoR I, BamH I 位点间,携带有起始子及终止子;人 IL-2 cDNA 模板由人外周血制备;含人 TNF- α 基因 cDNA 全长的质粒 pT7-TNF- α 由本室保存;pLXSN 逆转录病毒表达载体由全军骨肿瘤研究所张惠中副教授惠赠,其上 LTR(long terminal repeated sequence)下 4 个多克隆位点依次为 EcoR I, Hpa I, Xho I, BamH I; pGEM-T-Easy 载体、T₄ DNA 连接酶、质粒提取及纯化试剂盒 WizardTM Plus Minipreps、PCR 片段回收及纯化试剂盒 WizardTM Mini-column 均购自 Promega 公司;TaqDNA 聚合酶、逆转录酶、TRIzol 购自 Gibco-BRL 公司;限制性内切酶、IPTG 及 X-gal 购自华美生物工程公司;引物合成及 cDNA 测序由上海博亚生物工程公司完成。DH-5 α , JM109 菌种由本室保存, PA317 病毒包装细胞和小鼠 NIH3T3 细胞均购自美国 ATCC 公司;人喉癌细胞系 Hep-2 由本校口腔医院刘兵博士惠赠。

1.2 3 种基因不同组合融合基因逆转录表达载体的构建

根据 GeneBank 报道序列及不同组合融合基因的读框顺序,在设计引物时引入符合阅读框的起始码和终止码以及相应的酶切位点,同时依据 PCR 引物设计原则设计引物,通过定向克隆的方法依次将 HSV-tk, IL-2, TNF- α 3 种基因不同组合构建为不同目的基因表达载体 pLXSN-TK-IL-2, pLXSN-TK-TNF- α , pLXSN-TK, 依次命名为 PL(TI)SN, PL(TT)SN, PL(TK)SN。各载体构建过程具体参见文献[1]。

1.3 重组病毒的产生及滴度的测定

经 Mini-prep 纯化的 PL(TI)SN, PL(TT)SN, PL(TK)SN 及 pLXSN 空白质粒 DNA 各取 1 μ g, 用 LipofectAMINE2000 介导质粒转染包装细胞 PA317, 按说明书操作程序进行转染后,继续培养 24 h 以上 4 组细胞

分别以 1:10 继续传代,培养 24 h 分别换含 G418(500 mg/L)选择性培养基,经 2 周筛选获得 G418 抗性集落并分别扩大培养,收集 24 h 含重组病毒的培养上清,感染 NIH3T3 细胞(感染液中加入 polybrene 至 8 μ g/ml),通过计数不同稀释度病毒上清液感染 NIH3T3 细胞所产生的 G418 抗性集落形成单位确定病毒滴度(CFU/ml),空载体病毒的包装和滴度测定按同法进行。

1.4 喉癌细胞的转导

取长满 80% 瓶底的喉癌细胞分别加入以上 4 种质粒包装产生的病毒感染上清 1 ml(含 8 μ g/ml polybrene),均匀覆盖瓶底,每隔 30 min 轻摇 1 次,至 2 h 加入 4 ml 的新鲜培养液,48 h 后 1:2 传代并加入含有 500 mg/L G418 的新鲜 DMEM 培养基筛选,直至出现抗性克隆,分别命名为 Hep/TI, Hep/TT, Hep/TK, Hep/0 分别扩大培养备用。

1.5 PCR 及 RT-PCR 分析目的基因的整合及表达

分别取 Hep/TI, Hep/TT, Hep/TK 及未转基因的对照 Hep-2 细胞,以 TRizol 试剂盒提取各细胞基因组 DNA 与总 RNA(详见该试剂盒使用说明)。分别以基因组 DNA 及获取的 cDNA 第一链为模板,以融合基因 tk-TNF- α , tk-IL-2 及 HSV-tk 基因两端的 5' 和 3' 引物扩增各目的基因,分析外源基因在 DNA 及 mRNA 水平的整合及表达,PCR 产物于 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,紫外透射仪观察。

1.6 Southern blot 分析目的基因的整合

分别提取 Hep/TI, Hep/TT, Hep/TK 各细胞基因组 DNA, 酶切后凝胶电泳分离,转 NC 膜,³²P-tk cDNA 探针进行杂交分析。IL-2, TNF- α 的检测方法同上。

1.7 细胞生长曲线的绘制

将 Hep/TK, Hep/TT, Hep/TI, Hep/0 细胞以 1.5×10^4 个/孔的浓度分别接种于 24 孔板,置 37 $^{\circ}$ C 5% CO₂ 孵箱培养,每 24 小时取 1 组用结晶紫活染,测定 570 nm 的 OD 值,代表活细胞的多少。

1.8 细胞体外杀伤试验

采用 MTT 法,将以上 4 种经修饰的细胞以 2×10^4 个分别接种于 96 孔板,24 h 后换含一系列不同浓度 GCV,以正常亲本细胞 Hep-2 为对照,继续培养 6 d,培养结束前 4 h 加入 MTT 混合液,每种细胞设 3 个复孔,37 $^{\circ}$ C 4 h 后酶标仪在 525nm 波长测定 A 值,并按下列公式计算细胞存活率

$$\text{存活率}(\%) = A/B \times 100\%$$

(A: 与 GCV 作用细胞 A 平均值 B: 对照组 A 平均值)

以上实验重复 4 次,取其存活率平均值为纵轴, GCV 浓度为横轴绘制曲线。

1.9 Hep/TI, Hep/TT, Hep/TK, Hep/0 与正常亲本细

胞 Hep-2 旁观者效应的观察

将总数为 1×10^5 个的亲本细胞与各基因修饰细胞按不同比例混合接种于 96 孔板内,24 h 后换含 GCV 终浓度为 $5 \mu\text{g/ml}$ 的培养液,每种混合细胞设 3 个复孔,混合培养 6 d 后测定细胞存活率,重复 4 次,方法同前。

2 结 果

2.1 重组逆转录病毒的包装及滴度测定

经 Miniprep 柱纯化的逆转录病毒载体质粒 PL(TI)SN,PL(TT)SN,PL(TK)SN 及空白质粒 pLXSN,经 LipofectAMINE2000 转染 PA317 包装细胞,经 G418 ($500 \mu\text{g/ml}$)筛选 14 d,分别获得 G418 抗性克隆,收集上清感染 NIH3T3 测定病毒滴度,结果显示,PL(TI)SN,PL(TT)SN,PL(TK)SN 及空白质粒 pLXSN 重组病毒滴度分别为 $5 \times 10^5 \text{CFU/ml}$, $6 \times 10^5 \text{CFU/ml}$, $1 \times 10^6 \text{CFU/ml}$, $1 \times 10^6 \text{CFU/ml}$ 。

2.2 喉癌细胞系 Hep-2 的转染

将各重组逆转录病毒感染人喉癌细胞 Hep-2, G418 筛选,直至出现抗性克隆,挑取阳性克隆依次命名为 Hep/TI, Hep/TT, Hep/TK, Hep/0, 扩大培养。PCR 及 RT-PCR 分析证明外源基因已整合至 Hep-2 细胞基因组中(图略),并能在 mRNA 水平上表达(图 1)。

图 1 各外源基因转染后 RT-PCR 检测结果
Fig.1 Test of all transfected exogenous genes by RT-PCR
M: PCR Marker; 1: control Hep-2 (tk); 2: Control Hep-2 (IL-2);
3: Control Hep-2 (TNF- α); 4: Hep/TI (IL-2 gene at 456bp);
5,7, 8: Hep/TI,Hep/TT,Hep/TK(tk gene at 1.1kb);
6: Hep/TT (TNF- α gene at 474 bp)

2.3 Southern blot 分析结果

获得清晰的阳性杂交带,表明 3 种质粒 PL(TI)SN,PL(TT)SN,PL(TK)SN 已分别在靶细胞 Hep-2 中实现了整合。(见图 2)

2.4 细胞增殖速度的测定

从图 3 看出,Hep/TK,Hep/TI,Hep/0 生长速度没有明显变化,而 Hep/TT 生长速度缓慢。

2.5 细胞体外杀伤试验

根据结果可见(见图 4),Hep/TI,Hep/TT,Hep/TK

细胞在含有 GCV 的培养液内与 Hep/0 细胞比较生存率明显降低,经融合基因 tk-TNF- α ,tk-IL-2 及 tk 基因修饰的细胞均显示出对 GCV 的敏感性,证明所转导的目的基因获得表达,且较单独应用 tk 基因杀伤作用明显。其中 GCV 对 Hep/TT 细胞的杀伤作用最为明显,半数致死量约为 $0.5 \mu\text{g/ml}$,而亲本细胞 Hep-2 和空白质粒转染 Hep/0 细胞生长不受影响,半数致死量大于 $100 \mu\text{g/ml}$,而 GCV 对 Hep/TI,Hep/TK 细胞的杀伤作用相似。

图 2 HSV-tk 基因在靶细胞基因组 DNA 中整合的 Southern blot 检测
Fig. 2 Detection of HSV-tk gene integration in genomic DNA of target cells by Southern blot
1: Hep/TI; 2: Hep/TT; 3: Hep/TK

图 3 不同基因修饰细胞增殖曲线的比较
Fig. 3 Comparison of gene-modified cell growth

2.6 旁观者效应的观察

将亲本 Hep-2 细胞与 Hep/TI,Hep/TT,Hep/TK,Hep/0 细胞按不同比例混合并经同一浓度 GCV 作用 6 d 后,经测细胞存活率可观察到,随着各基因修饰细胞(Hep/TI,Hep/TT,Hep/TK)比例增加,混合细胞存活率逐渐下降,而 Hep/0 组细胞无明显变化。从图 5 可见,Hep/TI,Hep/TT,Hep/TK 占混合细胞总数的 20% 时即可杀伤 50% 的混合培养细胞。以上结果说明,经各目的基因修饰细胞(Hep/TI,Hep/TT,Hep/TK)存在

旁杀伤效应,其中以 Hep/TT 最为显著。

图4 GCV 治疗 6 d 后细胞存活率

Fig. 4 The survival rate of cells treated by GCV for 6 d

图5 不同基因修饰细胞的旁观者效应

Fig. 5 The bystander effect of different gene-modified cells

3 讨论

近年来,随着分子生物学和分子遗传学技术的进展,对恶性肿瘤的基因治疗已成为研究热点,其中以 HSV-tk 自杀基因系统单独或联合免疫基因疗法为多。自杀基因疗法具有直接杀伤癌细胞、先转染后治疗的优点,但也存在转染效率低、诱导机体免疫反应等不足^[2];细胞因子基因疗法虽然能增强肿瘤免疫原性、抑制肿瘤形成和转移,但同时存在严重毒副作用,使临床应用受到很大限制。有研究表明,上述 2 种疗法具有较强互补性^[3]。自杀基因 HSV-tk/GCV 系统不仅本身对感染细胞有杀伤作用,而且由于旁观者效应(bystander effect)对未转染细胞也有杀伤作用,因此,可以有效减少肿瘤负荷,但不能充分调动全身抗肿瘤免疫机制消除肿瘤。IL-2 和 TNF- α 的全身应用可使原发及转移性肿瘤消退,但全身应用具有严重毒副作用,且 IL-2 不能直接杀伤肿瘤细胞, TNF- α 可以弥补这一不

足,直接杀伤肿瘤细胞,并且两者具有协同抗肿瘤作用。O'Malley 等^[4]将 IL-2 基因单独及与 tk 基因联用时对人口腔底部鳞癌细胞小鼠模型的基因治疗结果进行了对比,结果表明,只有当 IL-2 基因与 tk 自杀基因疗法联用时才是有效的基因疗法。Majumdar 等^[5]的研究也得出相一致的结论。Moriuchi 等^[6]体外观察了共同表达人 TNF- α 基因和 tk 基因的载体对 TNF- α 敏感的肿瘤细胞系 L929 及 TNF- α 耐受的肿瘤细胞系 U-87MG 的基因治疗效果,结果表明,对于前者联合基因疗法是一种非常有效的途径;对于后者如能进一步提高转染效率也不失为一种积极的治疗方法。联合应用自杀基因和细胞因子基因疗法,可以克服两者单用的不足之处,因此,是肿瘤基因治疗中一条行之有效的途径,为肿瘤基因治疗提供了新的思路。

单纯疱疹病毒胸苷激酶基因(HSV-tk)是目前常用的自杀基因之一。胸苷激酶催化脱氧胸苷磷酸化成为脱氧胸苷酸,这正是 DNA 合成的关键步骤之一。单纯疱疹病毒不仅能使胸苷嘧啶核苷磷酸化,把 TMP 转化成 TDP 进而生成 TTP,还可以将一些特殊的核苷类似物[如 Acyclovir(ACV), Ganciclovir(GCV)等]磷酸化为相应的单磷酸核苷,并进一步磷酸化为三磷酸核苷,干扰 DNA 的合成,从而导致细胞“自杀”死亡。随着免疫学研究的进展,发现在抗肿瘤免疫应答过程中,T 细胞是主要效应细胞。于是,人们在单独使用细胞因子基础上,进一步尝试同时利用自杀基因和细胞因子基因联合治疗肿瘤^[7-8],将编码细胞因子的基因也导入肿瘤细胞,使之分泌细胞因子,并通过旁分泌作用使识别肿瘤细胞的细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)直接活化,识别并杀死肿瘤细胞,从而达到根治肿瘤,防止复发的目的^[3]。因此我们尝试将两种研究比较完善的细胞因子(TNF- α , IL-2)与 HSV-tk 基因融合构建为融合基因,导入靶细胞并使之得以表达。

细胞因子在肿瘤免疫中发挥着重要作用,为刺激宿主抗肿瘤免疫,可以全身给予细胞因子或协同应用 LAK 或 TIL,除此之外,肿瘤细胞本身也可以通过基因修饰的方法在局部诱发宿主抗肿瘤反应。动物实验已经证明,肿瘤细胞导向的基因治疗可诱导特异细胞介导的抗肿瘤免疫,IL-2 和 TNF- α 可以通过多种机制刺激机体的免疫反应来发挥抗肿瘤作用。在 LAK 和 TIL 的激活中 IL-2 和 TNF- α 具有协同作用^[9]。除 IL-2 之外,IL-4, IFN- γ 和 TNF- α 转基因表达在动物体内显示了一定的抑瘤效应,在 TIL 细胞或患者自体肿瘤细胞中转基因表达 TNF- α 技术在国外已进行临床 I 期试用^[10]。

自杀基因治疗优点:一方面,自杀基因表达后可直

接杀伤一部分肿瘤细胞,细胞因子表达后可以激发机体的抗肿瘤免疫;另一方面,自杀基因可提高转基因瘤苗的安全性,如当转基因细胞的细胞因子分泌过度,免疫系统过度激活造成机体损伤或产生不良反应时,可通过 GCV 剂量的控制杀死少量转基因细胞,从而控制抗肿瘤效应的强弱。旁杀伤效应是自杀基因治疗有别于其它基因治疗的一大特点,它的存在可以大大增强治疗作用,还可能弥补目前基因治疗中基因转导效率低下的问题,然而旁杀伤效应的强弱又受到众多因素的影响,故不同细胞之间旁杀伤效应也各不相同,目前认为引起旁杀伤效应的机理可能有 4 个方面的因素:① 细胞间通讯,特别是缝隙连接的存在,允许磷酸化的 GCV 在细胞间交流;② 凋亡小体,还可能有一些可溶性因子;③ 免疫反应;④ 血管内皮细胞被 tk 基因转染。在体外旁杀伤效应主要由前两者引起,尤其以细胞间通讯的研究最为深入。

自杀基因 HSV-tk/GCV 系统,不仅本身对受感染细胞有杀伤作用,而且由于旁观者效应,对未转染细胞也有杀伤作用,因此可以有效减少肿瘤负荷。但由于一方面转染效率不高,不能有效转染一定比例的细胞,另一方面 HSV-tk/GCV 系统只对分裂相肿瘤细胞有杀伤作用,对非分裂相细胞不起作用,且现已知肿瘤组织中的细胞并非全部处于分裂相,因此在停止用药后,可导致复发。因此,自杀基因可以有效地减少肿瘤负荷,但不能充分有效地调动机体全身抗肿瘤免疫机制,消除肿瘤^[7]。基于上述原因,若二者结合可起互补作用。目前关于细胞因子基因疗法与自杀基因疗法在抗肿瘤反应中的协同作用,一般认为其机制是:首先 HSV-tk/GCV 系统杀伤肿瘤细胞,有效减少肿瘤负荷,释放的肿瘤特异性抗原肽与抗原提呈细胞结合,将抗原提呈给特异性 CTL。细胞因子基因修饰的瘤苗表达

细胞因子,促进 NK 及 CTL 细胞增殖,并增强其细胞毒性,从而产生并放大全身性抗肿瘤免疫反应,并有助于 HSV-tk/GCV 系统旁观者效应的发挥^[9]。

[参 考 文 献]

- [1] 鱼 兵, 成诗银, 张惠中. HSV-tk/重组人 IL-2、TNF- α 融合基因表达载体的构建与鉴定[J]. 癌症, 2001, 20(10): 1019-1023.
- [2] Chen SH, Chen XHL, Wang Y, *et al.* Combination gene therapy for liver metastasis of colon carcinoma *in vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92: 2577-2581.
- [3] Freeman SM, Ramesh R, Marrogi AJ. Immune system in suicide gene therapy [J]. Lancet, 1998, 349: 2-3.
- [4] O'Malley BW Jr, Sewell DA, Li D, *et al.* The role of interleukin-2 in combination adenovirus gene therapy for head and neck cancer [J]. Mol Endocrinol, 1997, 11: 667-673.
- [5] Majumdar AS, Zolotorev A, Samuel S, *et al.* Efficacy of herpes simplex virus thymidine kinase in combination with cytokine gene therapy in an experimental metastatic breast cancer model[J]. Cancer Gene Ther, 2000, 7: 1086-1099.
- [6] Moriuchi S, Oligino T, Krisky D, *et al.* Enhanced tumor cell killing in the presence of ganciclovir by herpes simplex virus type 1 vector-directed coexpression of human tumor necrosis factor- α and herpes simplex virus thymidine kinase[J]. Cancer Res, 1998, 58: 5731-5737.
- [7] Chen SH, Chen SHL, Wang Y, *et al.* Combination gene therapy for liver metastasis of colon carcinoma *in vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92: 2574-2581.
- [8] Chen SH, Kosai K, Xu B, *et al.* Combination suicide and cytokine gene therapy for hepatic metastases of colon carcinoma: Sustained antitumor immunity prolongs animal survival[J]. Cancer Res, 1996, 56: 3758-3762.
- [9] Ioannides CG, *et al.* Induction of Interleukin-2 receptor by tumor necrosis factor- α on cultured ovarian tumor-associated lymphocytes [J]. Cancer Immunol Immunother, 1992, 35: 83.
- [10] Rosenberg SA, *et al.* Immunotherapy and gene therapy of cancer [J]. Cancer Res, 1991, 51(suppl): 5074s

[收稿日期] 2001 - 11 - 05

[修回日期] 2002 - 02 - 17

欢迎订阅《癌变·畸变·突变》杂志

《癌变·畸变·突变》是中国科学技术协会主管、中国环境诱变剂学会(国家一级学会)主办的唯一的学术期刊,也是我国向国内外公开发行的唯一一份专门报道环境因子致癌变、致畸变、致突变,以及抗癌变、抗畸变和抗突变科研成果的学术刊物,1989 年创刊。本刊为《中国学术期刊综合评价数据库》统计源期刊,《中国科技期刊引证报告》收录期刊,由《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录,并加入《万方数据—数字化期刊群》。根据 2001 年中国科学技术信息研究所分布的统计报告,本刊 1999 年的“影响因子”为 0.282,在全国 2 601 种学术期刊中排名第 582,在全国 21 种肿瘤类期刊中则排名第 8。“即年指标”(反映期刊当年发表的论文在当年被引用的情况)和“基金论文比”分别为 0.232 和 0.44,在全国 21 种肿瘤类期刊中均名列首位。本刊主要刊载医药品、化学物质、食品添加剂、化妆品、营养保健品、放射线,以及水体、空气、土壤等环境污染物与肿瘤发生、胎儿发育畸形和遗传基因突变的关系,以及癌变机制、抗癌物的开发利用、抗突变物的作用及其与抗癌物的关系、环境因子风险评价等方面的论著和检测研究。本刊读者对象为从事环境保护、卫生防疫、计划生育、药品及生物制品研制、肿瘤防治,以及从事遗传学、毒理学、药理学等工作的科技人员和大专院校的师生。

从 2003 年起,本刊在纸张、排版、印刷、装订等方面将有明显提高;封面改用 200 克进口铜版纸(单面覆膜),内页改用 105 克进口哑粉纸,增加彩色图版。虽然如此,订价仍维持不变;每期 6 元,全年 24 元。

本刊邮局发行代号: 4-548。欢迎订阅,欢迎投稿。