

[文章编号] 1007-385X(2004)01-0001-04

NKG2 家族与肿瘤的免疫逃逸

张 彩, 田志刚 (中国科技大学免疫学研究所, 合肥 230027)

* NK 细胞是天然免疫系统的主要效应细胞, 具有广泛的生物学功能, 位于机体抵抗肿瘤和病毒感染的第一道防线; 不需要预先刺激即可识别并杀伤肿瘤和病毒感染的细胞, 同时又能通过早期分泌多种细胞因子和趋化因子来调节获得性免疫应答, 因此, 是连接天然免疫和获得性免疫的桥梁^[1,2]。CTL 的识别与杀伤功能具有高度的特异性, 即只杀伤表面带有特异性抗原和相应组织相容性复合体的靶细胞, 而 NK 细胞的杀伤不受 MHC 的限制, 在 T 细胞免疫启动之前, 就与 M ϕ 一起构成了细胞免疫系统的第一道防线。由于 NK 细胞在病变早期即能迅速发挥杀瘤效应, 因此在肿瘤免疫监视中发挥着举足轻重的作用。分析肿瘤逃逸现象的分子机制, 对我们全面掌握肿瘤免疫逃逸现象的本质, 寻找克服肿瘤免疫逃逸现象的方法有重要参考价值。

1 NK 细胞受体

NK 细胞的识别受体包括两类, 即免疫球蛋白超家族和 C 型凝集素超家族, 每一类中又各包含抑制性受体和活化性受体^[14]。抑制性受体有杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell Ig-like receptor, KIR), 识别靶细胞表面的经典的 MHC I 类分子的基因位点(HLA-A, B, C)和 ILT(immunoglobulin like transcript), 识别广泛的 MHC I 类分子和非经典的 MHC 分子 HLA-G, 二者均属免疫球蛋白超家族; 属于 C 型凝集素超家族的主要为 CD94/NKG2 家族, 其中 CD94/NKG2A 或 CD94/NKG2B(NKG2B 为 NKG2A 的选择性剪切体) 为抑制性受体, CD94/NKG2C、CD94/NKG2E 或 CD94/NKG2F 为活化受体, NKG2 均与 CD94 形成异二聚体, 识别 HLA-E 及源于其他 HLA I 类等位基因前导序列的特异性肽段。NK 细胞抑制性受体胞内区均有长的胞浆尾, 内含 ITIM 基序, 向 NK 细胞传递抑制性信号; 活化受体的胞内区较短, 内含 ITAM 基序, 传递活化信号。NKG2D 与 NKG2 家族的其他成员不同, 不与 CD94 相连, 而是以自身形成同源二聚体的形式存在。胞内区与 DAP10 相连, 不含 ITAM 基序, 其信号通过 DAP10, 引起 PI3K 的磷酸化, 从而传递活化信号。天然细胞毒受体 NCR, 为属于免疫球蛋白超家族的 NK

细胞活化受体, 包括 NKp46, NKp30, NKp44 等, NKp46 和 NKp30 表达于所有静止或活化的 NK 细胞, NKp44 仅在活化的 NK 细胞表面表达, 他们的配体至今尚未确定。NK 细胞的功能取决于其表面抑制性受体和活化受体所传递信号的综合。其中 NKG2 家族, 尤其是 NKG2D 在 NK 细胞活化过程中起着更为主要的作用。

2 NK 细胞的识别机制及 NKG2 受体家族在免疫调节中的作用

CTL 细胞对靶细胞的杀伤依赖于 TCR 对靶细胞表面 MHC I 类分子及其所递呈的抗原肽的识别。与此相反, 当细胞表达正常的 MHC I 类分子时, NK 细胞的抑制性受体识别 MHC I 类分子, 不发挥杀伤功能。只有当靶细胞表面 MHC I 类分子表达降低、丢失或发生变异(如细胞发生恶性转化或病毒感染) 时, NK 细胞才能活化并启动对靶细胞的杀伤, 此即 NK 细胞的“missing self”识别模式^[5]。抑制性受体保护表达 MHC I 类分子的正常细胞免受 NK 细胞的攻击。后来发现, NK 细胞的活化受体在 NK 细胞的活化中也起重要作用, NK 细胞的活性取决于活化和抑制性信号的平衡。由于抑制性受体与其配体结合的亲和力大于活化受体, 因此通常以抑制性信号占优势。

随着部分正常表达 MHC I 类分子的肿瘤细胞仍能被 NK 细胞有效杀伤这一现象的发现及 NKG2D 受体功能的阐明, NKG2D 被认为是一种独特的 NK 细胞活化受体^[5-7]。NKG2D 与其他 NKG2 家族的成员相比, 仅有 21% 的氨基酸序列同源, 识别的配体在人体内为 MHC I 类相关基因 A 或 B(MHC class I chain-related gene A or B, MICA, MICB) 及 ULBP(UL16-binding proteins) 1, 2, 3。在小鼠, NKG2D 的配体为 Rae1 和

[基金项目] 国家重点基础研究发展规划(973)项目(2001CB51009 和 2001CB515501); 国家自然科学基金重点项目(30230340); 国家自然科学基金项目(30371302 和 30371308)

[作者简介] 田志刚(1956-), 男, 山东莱州人, 研究员, 主要从事分子免疫学研究
张 彩(1965-), 女, 山东临沂人, 研究员, 主要从事肿瘤免疫学的研究
[通讯作者] 田志刚

H60。在正常情况下, MICA 和 MICB 表达仅限于胃肠上皮, 但在许多上皮及非上皮来源的肿瘤细胞(如肺癌、乳腺癌、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、黑色素瘤等)、病毒感染细胞和受到“应激性刺激”的细胞均有表达或上调。研究表明, NKG2D 的单独活化即足以刺激 NK 细胞的活化, 并能克服抑制性受体的强势信号。表达 NKG2D 配体的肿瘤细胞普遍对 NK 杀伤较为敏感, 被转染以 NKG2D 配体的肿瘤细胞系对 NK 细胞杀伤的敏感性明显增强, 而 NK 抵抗的肿瘤细胞(正常表达 MHC I 类分子)可因表达 NKG2D 配体而为 NK 细胞所杀伤。这说明 NKG2D 与其配体的交联启动 NK 细胞的活化不依赖于 MHC I 类分子特异的抑制性受体的负调节。但也有研究表明, 某些 NKG2D 阳性的 NK 克隆对内源性表达 NKG2D 配体的靶细胞的杀伤活性只有在识别 MHC I 类分子的抑制性受体得到封闭之后才能实现, 从而认为, NKG2D 信号传递可受抑制性受体的影响, 但在某些情况下, NKG2D 可克服抑制性受体的强势信号。

NKG2D 受体在 NK 活化中的独特作用取决于其独特的信号传递途径^[8]。与其他 NK 细胞活化受体(连接蛋白为 DAP12、FcRI 或 CD3, 均含 ITAM 基序)不同, NKG2D 胞内区与 DAP10 相连, DAP10 是一种小的跨膜连接蛋白, 其胞浆尾含有 YxNM 基序。YxNM 基序的磷酸化可招募并活化磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)的 p85 的亚单位, 进而导致下游的 Akt 磷酸化、ERK1/2 MAP 激酶途径的活化和 Ca^{2+} 内流。而与 CD28 协同刺激 $CD8^+$ T 细胞的信号途径相似, 后者的胞浆尾亦含有 YxxM 基序。与之不同的是, PI3K 介导的信号不仅提供给 NK 细胞共刺激信号, 更重要的是, 能直接介导 NK 细胞的活化。

NKG2D 不仅表达于所有的 NK 细胞, 而且在 $CD8^+$ T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和活化的巨噬细胞均有表达。因此, 在其他免疫效应细胞的活化中也起重要作用。在小鼠体内, 转染 Rae1 或 H60 的靶细胞可刺激更强烈的 CTL 特异的杀伤活性和 $IFN-\gamma$ 的产生^[9-10]。进一步的研究表明, NKG2D 单独不能刺激 $CD8^+$ T 细胞的活化, 但可以取代 CD28 向 $CD8^+$ T 细胞提供共刺激信号。受巨细胞病毒感染而 MIC 表达上调的细胞通过 MIC 与 NKG2D 的交联向 $CD28^-CD8^+$ T 细胞传递了必需的共刺激信号^[11]。而 $CD28^-CD8^+$ T 细胞是存在于正常人体内的(尤其是老年人)记忆性 T 细胞亚群, 因此认为 NKG2D 对 T 细胞的活化可能会诱导产生免疫记忆。Diefenbach A 发现转染 NKG2D 配体且 MHC I 类分子表达阳性的肿瘤细胞在小鼠体内受到排斥。当肿瘤细胞接种数量低时, NK 细胞单独即可消除肿瘤的生长;

接种高剂量时, 需要 NK 细胞和 T 细胞共同参与。有趣的是, 接种过活的或经照射的表达 NKG2D 配体肿瘤细胞的小鼠, 仍能对 2 次接种的 NKG2D 配体(-)瘤细胞激发起免疫攻击, 而在缺乏 $CD8^+$ T 细胞的小鼠体内则不能诱导出长期的免疫记忆, 提示 NKG2D 在记忆性 T 细胞的快速启动和记忆反应中起重要作用^[9]。

NKG2D 参与某些 $\gamma\delta$ T 细胞亚群的活化^[12]。源于肠上皮肿瘤部位的 V δ 1 $\gamma\delta$ T 细胞的活化依赖于肿瘤细胞 MIC 的表达, MIC 既与 NKG2D 结合, 又与 $\gamma\delta$ TCR 结合, 为 V δ 1 $\gamma\delta$ T 细胞提供足够的活化信号。NKG2D 还优势表达于外周血 V γ 9/V δ 2 TCR $\gamma\delta$ T 亚群, MIC 刺激可为其活化提供共刺激信号。NKG2D 与巨噬细胞的作用研究源于经 LPS 或 $IFN-\alpha/\beta$ 刺激的腹腔渗出液中的巨噬细胞, 这些活化的巨噬细胞表达 NKG2D, 转染表达 NKG2D 配体的瘤细胞能刺激活化的巨噬细胞合成并释放 NO 和 $TNF-\alpha$ ^[12]。

CD94/NKG2A 是 C 型凝集素超家族中唯一的抑制性受体, 识别的配体在人为非经典的 HLA-E, 在小鼠为 Qa-1^b。HLA-E 的表达依赖于其他 HLA I 类分子(HLA-A, B, C, G)的表达及完整的加工递呈机制, 各 I 类分子向 HLA-E 提供主导肽段的作用并不完全相同, 其中 HLA-G 所提供的肽段与 CD94/NKG2A 的亲合力最强, 促进 HLA-E 表达的作用更明显。任一 HLA I 类分子等位基因的丢失或 TAP 功能缺陷均可能导致细胞表面 HLA-E 表达的下调或丢失, 使细胞被 NK 细胞裂解^[3]。因此, NK 细胞对 HLA-E 的识别也是机体免疫系统监视细胞 HLA I 类分子表达及其加工提呈抗原能力的一种途径。

3 NKG2A/NKG2D 失衡与肿瘤免疫逃逸

如前所述, NKG2D 的激活不仅能直接活化 NK 细胞和巨噬细胞, 而且能为 $CD8^+$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞提供共刺激信号, 在天然和获得性免疫监视中均起重要作用, NKG2D 配体的表达成为肿瘤细胞在体内生长的一大障碍。但肿瘤仍能通过一系列机制下调 NKG2D 配体的表达、抑制 NK 细胞活化受体的功能, 或增强抑制性受体的功能, 使 NKG2A/NKG2D 平衡向抑制性方向倾斜, 从而逃避免疫系统的监视。

首先, 肿瘤细胞表达中低水平的 NKG2D 配体, 不足以刺激免疫系统的攻击。实验表明, 转染中低水平 Rae1(与许多肿瘤细胞系表达水平相当)的肿瘤细胞不能在小鼠体内诱导对肿瘤的排斥^[12]。更重要的机制是, 许多 MICA(+)的肿瘤通过释放可溶性 MICA 分子(sMICA)抑制 NKG2D 的功能。已有研究表明, 某些肿瘤病人 NK 细胞和 T 细胞的 NKG2D 表达水平明显

低于正常人。Groh 等^[13]发现,肿瘤浸润的 $\gamma\delta$ T 细胞能以 MIC 依赖的方式杀伤离体分离的自身肿瘤细胞,而 NK 细胞和 T 细胞则不能。提示肿瘤病人体内可能存在某些使 NK 细胞和 T 细胞表面 NKG2D 受体失去功能的机制。进一步的研究表明 sMICA 能诱导 T 细胞表面 NKG2D 的内化和降解,并发现在胃肠恶性肿瘤患者的血清中含高水平的 sMICA 分子,且浸润至肿瘤部位的 TIL 细胞和外周血 T 淋巴细胞表面 NKG2D 受体的表达明显低下,从而认为是这些从肿瘤细胞表面释放的可溶性 MICA 分子导致了 NKG2D 的下调,并进一步严重影响了抗原特异性 T 淋巴细胞的反应性^[13-14]。Salih 等^[15]发现白血病患者的瘤细胞亦表达 NKG2D 受体的配体 MIC 和 ULBP,且病人血清中亦含有高水平的 sMICA。我们最近的研究发现 rsMICA 对 NK 细胞表面 NKG2D 受体同样具有下调作用,进而下调 NK 细胞的细胞毒活性^[16]。同样,sMICA 对活化的巨噬细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞很可能也有类似的作用,因此,肿瘤患者体内 sMICA 的释放不仅降低了肿瘤细胞表面 MICA 分子的表达强度,继而降低了肿瘤的免疫原性,而且能系统地影响免疫效应细胞(包括 NK,CTL,M ϕ 及 $\gamma\delta$ T 细胞等)表面 NKG2D 受体的表达和功能发挥。是否存在其他 NKG2D 配体的可溶性形式的释放,尚有待于进一步的研究。

肿瘤细胞通过分泌多种免疫抑制性细胞因子(如 TGF- β 和 IL-10 等)影响 NK 相关受体的表达,从而影响 NK 细胞活化和抑制性信号的平衡。同时,由于 KIR 和 CD94/NKG2A 亦表达于 CD8⁺ T 细胞,已在黑色素瘤和肾细胞癌病人发现肿瘤浸润的 CTL 细胞表达 CD94/NKG2A 和 KIR,这些抑制性受体通过影响 TCR 免疫突触的形成抑制 TCR 的早期活化,使 CTL 细胞丧失细胞毒功能^[17]。因此,NK 细胞相关活化和抑制性信号的失衡也会影响 T 细胞的功能。肿瘤微环境存在的免疫抑制性细胞因子如 TGF- β 和 IL-10 能增强 CD94/NKG2A 在 T 细胞和 NK 细胞的表达。其中 TGF- β 作用更明显,即使极微量的 TGF- β 即可诱导高水平 CD94/NKG2A 在 CTL 细胞表达,并抑制 CTL 的功能^[18]。最近,Castriconi 等^[19]发现 TGF- β 1 明显下调外周血新分离的 NK 细胞活化受体 NKp30 和 NKG2D 的表达,对培养的多克隆 NK 细胞和 NK 细胞克隆均有相同的作用。因此,肿瘤通过分泌某些免疫抑制性细胞因子,针对免疫细胞下调活化受体的表达,上调抑制性受体表达,使 NK 细胞活化和抑制性信号失衡,CTL 细胞功能受到抑制,为肿瘤发生免疫逃逸的重要机制之一。

4 调节 NKG2A/NKG2D 失衡,提高机体抗肿瘤免疫应答

NK 细胞是否对肿瘤发挥杀伤作用取决于活化受体和抑制性受体所传递信号的综合,而这些活化受体和抑制性受体的表达同样对 CTL、 $\gamma\delta$ T 细胞和 M ϕ 的杀伤活性发挥调节作用,因此,调节 NK 细胞受体及其配体的表达,纠正 NKG2A/NKG2D 失衡状态,将为肿瘤免疫治疗打开新的局面。

有研究表明 IL-2,IL-15,IFN- γ 等能不同程度地上调 NKG2D 的表达,但至今缺乏对调控 NK 细胞受体表达的机制及调节因素的系统研究。本实验室在观察到 IFN- γ 通过上调肿瘤细胞 HLA I 类分子的表达而对 NK 细胞抗肿瘤细胞效应发挥负性调节作用的基础上^[20],首次发现 IFN- γ 和 IFN- α 对 NKG2 受体系统具有相反的调节作用,IFN- α 上调 NKG2D 的 mRNA 和蛋白表达,下调 NKG2A 的表达,进而促进 NK 细胞的杀伤活性;而 IFN- γ 则抑制 NKG2D 的表达,促进 NKG2A 的表达,表现为对 NK 细胞的负调节作用。此结果可以部分解释 IFN- α 在临床抗肿瘤应用中的不尽人意。Malmberg 等^[21]亦发现 IFN- γ 通过增强 CD94/NKG2A 识别 HLA-E 的抑制性信号保护卵巢癌细胞,抵抗 CTL 的特异性杀伤。因此,在抗肿瘤或抗病毒免疫应答过程中释放的 IFN- γ ,可能通过增强 CTL 或 NK 细胞 CD94/NKG2A 的抑制性信号而关闭或下调效应细胞的杀伤功能。

调节肿瘤细胞 NKG2D 配体表达的因素及肿瘤如何维持膜型和可溶性 MICA 分子的表达平衡的研究尚属空白,也是国内外学者极为关注的研究内容。上调肿瘤细胞膜型 MICA 表达水平,抑制可溶性 MICA 分子的释放,对于纠正肿瘤患者免疫逃逸状态有重要意义。MICA 在细胞表面的表达受热休克启动子的控制,应激刺激(如热休克、转化、某些病毒和细菌感染等)可诱导其表达。肿瘤微环境可能存在调节 MICA 表达的因素,如细胞因子、炎性因子等。有文献报道,IFN- γ 可促使树突状细胞表达 MICA 分子^[22],是否它也能上调肿瘤细胞表面 MICA 及其他 NKG2D 配体的表达,而促进抗肿瘤免疫应答,同时,IFN- γ 、TNF- α 及基质蛋白酶(MMP)在 sHLA 分子的形成中起重要作用^[23],这些因素是否在 sMICA 分子的形成及维持膜型和可溶性 MICA 分子的平衡表达中起一定作用,均有待于更深入的研究。

[关键词] NK 细胞; NKG2 受体; 肿瘤; 免疫逃逸

[中图分类号] R392.1 [文献标识码] A

[参考文献]

- [1] Smyth MJ, Hayakawa Y, Takeda K, *et al.* New aspects of natural-killer-cell surveillance and therapy of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(11): 850-861.
- [2] Cerwenka A, Lannier LL. Natural killer cells, viruses and cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2001, 1(1): 41-49.
- [3] Middleton D, Curran M, Maxwell L. Natural killer cells and their receptors [J]. *Transplant Immunol*, 2002, 10: 147-164
- [4] Biassoni R, Cantoni C, Pende D, *et al.* Human natural killer cell receptors and co-receptors [J]. *Immunol Rev*, 2001, 181: 203-214.
- [5] Watzl C. The NKG2D receptor and its ligands-recognition beyond the "missing self"? [J]. *Microbes Infect*, 2003, 5(1): 31-37.
- [6] Vivier E, Tomasello E, Paul P. Lymphocyte activation via NKG2D: Towards a new paradigm in immune recognition [J]. *Curr Opin in Immunol*, 2002, 14(3): 306-311.
- [7] Long EO. Versatile signaling through NKG2D [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(12): 1119-1120.
- [8] Lanier LL. Natural killer cell receptor signaling [J]. *Curr Opin Immunol*, 2003, 15(3): 308-314.
- [9] Diefenbach A, Jensen ER, Jamieson AM, *et al.* Rae 1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity [J]. *Nature*, 2001, 413(6853): 165-171.
- [10] Cerwenka A, Baron JL, Lanier LL. Ectopic expression of retinoic acid early inducible-1 gene (RAE-1) permits natural killer cell-mediated rejection of a MHC class I-bearing tumor *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(20): 11521-11526.
- [11] Groh V, Rhinehart R, Randolph-Habecker J, *et al.* Costimulation of CD8⁺ α T cells by NKG2D via engagement by MIC induced on virus-infected cells [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 255-260.
- [12] Raulet DH. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands [J]. *Nature Rev Immunol*, 2003, 3(10): 781-790.
- [13] Groh V, Wu J, Yee C, *et al.* Tumor-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation [J]. *Nature*, 2002, 17; 419(6908): 734-738.
- [14] Cerwenka A, Lanier LL. NKG2D ligands: Unconventional MHC class I-like molecules exploited by viruses and cancer [J]. *Tissue Antigen*, 2003, 61(5): 335-343.
- [15] Salih HR, Antropius H, Gieseke F, *et al.* Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia [J]. *Blood*, 2003, 102(4): 1389-1396.
- [16] 张彩, 冯进波, 王郡甫, 等. 膜型和分泌型 MICA 对 NK 细胞受体 NKG2D 的相反调节效应及其对 NK 细胞受体谱的影响 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2004, 24(2): 107-111.
- [17] Chouaib S, Thiery J, Gati A, *et al.* Tumor escape from killing: Role of killer inhibitory receptors and acquisition of tumor resistance to cell death [J]. *Tissue Antigen*, 2002, 60(4): 273-281.
- [18] Bertone S, Schiavetti F, Bellomo R, *et al.* Transforming growth factor- β -induced expression of CD94/NKG2A inhibitory receptors in human T lymphocytes [J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29(1): 23-29.
- [19] Castriconi R, Cantoni C, Chiesa MD, *et al.* Transforming growth factor- β 1 inhibits expression of NKp30 and NKG2D receptors: Consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 4120-4125.
- [20] 张彩, 田志刚, 侯桂华, 等. 肿瘤细胞 HLA I 类分子表达对 NK 抗性的影响及 IFN- γ 的调节作用 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2001, 23(5): 369-372.
- [21] Malmberg KJ, Levitsky V, Norell H, *et al.* IFN- γ protects short-term ovarian carcinoma cell lines from CTL lysis via a CD94/NKG2A-dependent mechanism [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(10): 1515-1523.
- [22] Jinushi M, Takehara T, Kanto T, *et al.* Critical role of MHC class I-related chain A and B expression on IFN- γ -stimulated dendritic cells in NK cell activation: impairment in chronic hepatitis C virus infection [J]. *J Immunol*, 2003, 170(3): 1249-1256.
- [23] Haynes LD, Bushkin Y, Love RB, *et al.* Interferon- γ drives the metalloproteinase-dependent cleavage of HLA class I soluble forms from primary human bronchial epithelial cells [J]. *Hum Immunol*, 2002, 63(10): 893-901

[收稿日期] 2003 - 11 - 20

[修回日期] 2004 - 01 - 20

“全国软组织和骨肿瘤病理诊断学术研讨会”征文通知

软组织和骨肿瘤是病理诊断工作中的难点,WHO 软组织和骨肿瘤的新分类标准已于 2002 年颁布。为了交流诊断经验、加深对 WHO 新分类的认识、提高对此类疾病的诊断和鉴别诊断水平,中华医学会病理学分会和《临床与实验病理学杂志》编辑部拟于 2004 年 10 月中旬在张家界市召开“全国软组织和骨肿瘤病理诊断学术研讨会”。会期 5 天,邀请有关病理学专家进行专题学术讲座,组织疑难病理读片讨论,颁发国家 I 类继续教育学分。会议形式:(1)专题讲座,(2)大会发言,(3)病理读片会。参会代表为全国各医学院校和医疗机构的病理学工作者。

本次学术研讨会征文内容如下:(1)少见的软组织和骨组织肿瘤病理学诊断;(2)软组织和骨肿瘤的组化、免疫组化研究;(3)病理学新技术在软组织和骨肿瘤诊断中的应用;(4)软组织和骨肿瘤新旧分类的差异;(5)其他相关研究。请参阅《临床与实验病理学杂志》论文格式撰写。征文一律用电脑打字并附上软盘,也可用 E-mail 发来。

咨询电话:(0551)5161102; 电子信箱: JCEPW@sohu.com

《临床与实验病理学杂志》编辑部中华医学会病理学分会