

· 论 著 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2008.04.011

抑癌基因 *OVCA1* 体外对卵巢癌细胞 A2780 迁移和侵袭的抑制作用

孔繁斗¹, 刘丽¹, 魏巍², 赵心宇², 苗小艳², 赵春艳^{2,3*} (1. 大连医科大学附属第一医院妇产科, 辽宁大连 116011; 2. 大连医科大学医学检验综合实验室, 辽宁大连 116044; 3. 大连医科大学临床生化教研室, 辽宁大连 116044)

[摘要] 目的: 探讨卵巢癌基因 1[ovarian cancer gene 1, *OVCA1*; 也称为 *DPH2L*(diphthamide synthesis protein 2-like) 基因] 体外对卵巢癌细胞系 A2780 迁移和侵袭能力的抑制作用。方法: 采用脂质体法将 GFP 标记的携带 *OVCA1* 的重组质粒 pEGFP-*OVCA1* 或 GFP 空白质粒分别转染 A2780 细胞后, G418 筛选稳定转染细胞, 有限稀释法筛选稳定转染细胞的单克隆细胞株, 荧光显微镜检查绿色荧光蛋白的表达及 RT-PCR 方法检测 A2780 细胞 *OVCA1* 基因 mRNA 的表达。A2780-*OVCA1* 细胞为实验组, A2780-GFP 细胞和 A2780 细胞为对照组, 采用划痕实验、Transwell 体外迁移实验和 Matrigel 体外侵袭实验检测 *OVCA1* 对 A2780 细胞迁移和侵袭能力的影响。结果: 重组质粒 pEGFP-*OVCA1* 转染后获得了稳定表达 GFP 标记 *OVCA1* 蛋白的 A2780 细胞株。A2780-*OVCA1* 组划痕后的细胞迁移速度明显小于两对照组 ($P < 0.05$); A2780-*OVCA1* 组穿过 Transwell 滤膜的迁移细胞数明显少于两对照组 ($P < 0.05$); A2780-*OVCA1* 组穿过 Matrigel 滤膜的侵袭细胞数明显少于两对照组 ($P < 0.05$)。结论: *OVCA1* 在体外具有显著抑制卵巢癌 A2780 细胞迁移和侵袭的作用。

[关键词] 卵巢癌基因 1; 卵巢癌; 侵袭; 迁移

[中图分类号] R737.31; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2008)04-0351-05

Tumor suppressor gene *OVCA1* inhibits migration and invasion of ovarian cancer cells A2780 *in vitro*

KONG Fan-dou¹, LIU Li¹, WEI Wei², ZHAO Xin-yu², MIAO Xiao-yan², ZHAO Chun-yan^{2,3*} (1. Department of Gynecology and Obstetrics, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China; 2. Laboratory Center of Laboratory Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; 3. Departments of Clinical Biochemistry, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the inhibitory effects of tumor suppressor gene *OVCA1*, also named diphthamide synthesis protein 2-like (*DPH2L*), on migration and invasion of ovarian cancer cell A2780 *in vitro*. **Methods:** Ovarian cancer cell line A2780 was transfected with GFP-tagged-*OVCA1* vector or empty vector *via* Lipofetamine 2000. Cells stably expressing GFP-tagged-*OVCA1* (A2780-*OVCA1*) or GFP (A2780-GFP) were screened by G418. Stably transfected monoclonal cells were obtained by limiting dilution. GFP protein in the cells was examined by fluorescence microscopy and *OVCA1* fragment was examined by RT-PCR. Wound healing assay, transwell migration assay and matrigel invasion assay were employed to study the effects of *OVCA1* on A2780 cell migration and invasion, while taking A2780-GFP and A2780 cells as controls. **Results:** The cell line stably expressing GFP-tagged *OVCA1* (A2780-*OVCA1*) was successfully established. The migration speed of cells in A2780-*OVCA1* group was significantly lower than those of the other 2 groups ($P < 0.05$). Cells passing the pores of transwell filter was less in A2780-*OVCA1* cells than in the cells of the 2 control groups ($P < 0.05$). Cells passing matrigel-coated filter was significantly decreased in A2780-*OVCA1* group than in the 2 control groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** *OVCA1* can effectively inhibit A2780 cell migration and invasion *in vitro*.

[Key words] ovarian cancer gene 1 (*OVCA1*); ovarian cancer; invasion; migration

[Chin J Cancer Biother, 2008, 15(4): 351-355]

卵巢癌是导致妇女死亡最常见的原因之一, 因为卵巢癌一经诊断, 往往已发生转移而属晚期。肿瘤进展为具有转移潜质的复杂的、多步骤的过程, 常由于抑癌基因表达下调和(或)转移促进基因表达上调所致^[1-2]。转移克隆的形成首先需要肿瘤细胞与周围细胞脱黏附并迁移; 细胞迁移是转移过程的

[基金项目] 辽宁省教育厅资助课题(No. 2004F053)。Supported by the Foundation from the Educational Department of Liaoning Province (No. 2004F053)

[作者简介] 孔繁斗(1965-), 男, 山东省临沂市人, 硕士, 主要从事妇科肿瘤治疗的研究。E-mail: fdkong@yahoo.com.cn

* Corresponding author. E-mail: cyzhaok@yahoo.com.cn

一个重要组成部分,需要细胞与细胞外基质的黏附和脱黏附过程的多次重复,并最终穿透基底膜侵入其他器官^[3-6]。卵巢癌细胞侵袭分子机制的深入研究对开发新的卵巢癌治疗药物,抑制肿瘤的转移,从而提高患者的生存质量具有重要意义。

研究发现,卵巢癌常发生17号染色体异常^[7-9],而卵巢癌基因1(ovarian cancer genes 1, *OVCA1*) [也称为 *DPH2L* 基因(diphthamide synthesis protein 2-like)]在80%的卵巢癌组织中缺失,其就定位在17p13.3^[8,10]。Bruening^[11]和本课题组前期研究结果都显示,在卵巢癌细胞A2780(该细胞中*OVCA1*的表达水平极低)过表达*OVCA1*可以通过将细胞阻滞于细胞周期的G₁期而抑制细胞生长。本研究采用含有*OVCA1*基因的重组质粒pEGFP-*OVCA1*转染卵巢癌细胞A2780,观察外源*OVCA1*基因对A2780细胞迁移和侵袭能力的抑制作用,为深入认识卵巢癌转移的基因机制和寻找抗肿瘤转移基因靶点提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 质粒、细胞系和主要试剂

pEGFP-*OVCA1*重组质粒是将全长的*OVCA1* cDNA插入到pEGFP-N1质粒(clontech)的*Bgl* II和*EcoR* I酶切位点后克隆而成^[12]。人卵巢癌细胞系A2780和NIH3T3细胞系购自中科院上海细胞所。转染试剂盒Lipofetamine 2000购自invitrogen公司,DEME细胞培养液及G-418为GIBCO公司产品,小牛血清为浙江杭州四季青公司产品,RT-PCR试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司。Transwell板(膜孔径8 μm)为美国Corning公司产品。人工基底膜胶(Matrigel)为美国Becton Dickinson公司产品。二甲基偶氮唑蓝(MTT)为Sigma公司产品。

1.2 细胞培养和质粒转染

A2780细胞和NIH3T3细胞在含有10%胎牛血清和青、链霉素的DMEM培养液中,置于5% CO₂、37℃培养。细胞转染采用脂质体技术按操作说明书操作:培养A2780细胞至汇合率达70%~80%时,3.0 μg pEGFP-*OVCA1*重组质粒或空质粒分别转染细胞,G418(终质量浓度为800 μg/ml)筛选稳定转染细胞。

1.3 稳定转染 pEGFP-*OVCA1* 或空质粒的 A2780 细胞株的建立

采用有限稀释法建立稳定转染 pEGFP-*OVCA1* 或空质粒的 A2780 细胞株。胰酶消化转染后的细胞,制备细胞悬液;调整细胞密度为20个/ml,于96孔板的36个孔中分别加入100 μl细胞悬液;剩余的细胞悬液用细胞培养液稀释至10个/ml,分别取100 μl细胞悬液加入到96孔板的另外36个孔中;调整剩余细胞悬液的细胞密度为5个/ml,96孔板

的其余24个孔中各加入100 μl细胞悬液。常规培养6~12 h。标记含有单个细胞的孔,培养72~96 h后消化标记孔的细胞,转入培养瓶中培养。

1.4 稳定转染 pEGFP-*OVCA1* 或空质粒的 A2780 细胞株的鉴定

1.4.1 荧光显微镜下检测 GFP 的表达 将 A2780-GFP 和 A2780-*OVCA1* 细胞分别接种于24孔板(孔底预置有盖玻片),常规培养,制作细胞爬片,待细胞长成单层后,荧光显微镜下检测 GFP 的表达。

1.4.2 RT-PCR 检测整合到细胞中的 *OVCA1* 基因片段 收集培养的 A2780-*OVCA1* 细胞,Trizol 法分别提取细胞总 RNA,RT-PCR 方法检测细胞中 *OVCA1* 片段(以 A2780-GFP 细胞为对照)。上游引物:5'-AAATGCCGGAAGGCCTCCTCCT-3',下游引物:5'-TCAAGGAGCCAGCGGCCACCTT-3'。以提取的总 RNA 为模板,Random 9 mers 和下游引物为逆转录引物,反应条件为30℃ 10 min、42℃ 30 min、99℃ 5 min、5℃ 5 min合成cDNA。再以合成的cDNA为模板,加入上、下游引物,反应条件:94℃预变性2 min,然后94℃ 1 min、55℃ 1 min、72℃ 1.5 min共30个循环,最后72℃延伸7 min,扩增*OVCA1*基因片段。

1.5 划痕实验^[13]检测肿瘤细胞的迁移能力

细胞按每孔 3.5×10^5 个接种到6孔板中常规培养。当细胞长成单层时划痕。无血清培养液洗去细胞碎片后常规培养,划痕后0、24、48、72和96 h显微镜下测量伤口宽度并拍照,伤口愈合速度(wound closure) = 不同时间点时的伤口宽度 - 划痕即刻(0 h)时的伤口宽度。

1.6 Transwell 法细胞侵袭实验^[14]检测肿瘤细胞的侵袭能力

0.025 mg/ml 的 Matrigel(含有 FN)涂膜于聚碳酸酯微孔滤膜(8 μm)的下表面,0.2 mg/ml 的 Matrigel(含有 FN)涂膜于聚碳酸酯微孔滤膜(8 μm)的上表面。室温下干燥后磷酸盐缓冲液温和冲洗。胰酶/EDTA 消化培养的 A2780-*OVCA1*、A2780-GFP 和 A2780 细胞,制备细胞悬液(5×10^5 个细胞/ml)。Transwell 小室的上室分别加入100 μl上述细胞悬液,下室加入600 μl NIH-3T3 细胞条件培养液,常规培养24 h。75%酒精固定滤膜30 min,用棉片擦去聚碳酸酯微孔滤膜上表面的细胞,H-E染色后200倍光镜下计数滤膜下表面5个不同视野(上、下、左、右、中)的侵袭细胞数并取平均值。上述实验独立重复3次。

1.7 Transwell 法细胞迁移实验检测肿瘤细胞的迁移能力

方法步骤与体外细胞侵袭实验相同,只是 Transwell 小室的滤膜不用 Matrigel 覆盖。实验独立重复3次。

1.8 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS11.0 统计软件进行单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 稳定表达绿色荧光蛋白的 *OVCA1* 单克隆细胞株的建立

荧光显微镜检测 GFP 的表达和 RT-PCR 检测 *OVCA1* 片段,结果显示 G418 筛选的稳定表达绿色荧光蛋白 *OVCA1* 单克隆细胞株成功建立。

2.1.1 稳定表达绿色荧光蛋白 *OVCA1* 单克隆细胞株中 GFP 的检测 G418 筛选后采用有限稀释法分别获得 A2780-*OVCA1* 和 A2780-GFP 单克隆细胞株,制备细胞爬片,荧光显微镜下观察绿色荧光蛋白的表达。结果表明获得了稳定表达绿色荧光蛋白 *OVCA1* 单克隆细胞株(图 1)。

2.1.2 A2780-*OVCA1* 细胞中成功整合的 *OVCA1* 片段的检测 收集培养的单克隆 A2780-*OVCA1* 细胞,提取总 RNA 后通过 RT-PCR 检测细胞中的 *OVCA1* 基因片段,同时以 A2780-GFP 细胞为对照。结果显示 A2780-*OVCA1* 细胞可扩增出 *OVCA1* 基因片段,而对照组未见 *OVCA1* 基因片段,表明稳定表达绿色荧光蛋白的 A2780-*OVCA1* 细胞中整合了 *OVCA1* 基因片段(图 2)。

2.2 *OVCA1* 体外对 A2780 细胞迁移抑制的划痕实验结果

划痕后分别于 0、24、48、72 和 96 h 显微镜下观察显示,划痕后 24 h 和 48 h 时,实验组(A2780-*OVCA1*)和对照组(A2780-GFP)伤口愈合的速度没有明显差异($P > 0.05$);72 h 后 A2780-*OVCA1* 组伤口愈合的速度明显慢于两对照组($P < 0.05$,图 3)。而两对照组(A2780-GFP 和 A2780)的伤口愈合速度无显著性差异。结果显示过表达 *OVCA1* 可显著抑制卵巢癌 A2780 细胞的迁移能力。

2.3 *OVCA1* 对 A2780 细胞迁移抑制的 Transwell 实验结果

Transwell 法细胞迁移实验结果显示,A2780-*OVCA1*、A2780-GFP 和 A2780 组穿过滤膜孔的细胞分别为(253.4 ± 34.4)、(379.2 ± 44.1)和(384.4 ± 28.5),A2780-*OVCA1* 组的迁移细胞数显著少于两对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)*OVCA1* 明显抑制了 A2780 细胞迁移。

2.4 *OVCA1* 体外对 A2780 细胞侵袭的抑制作用

为了探讨抑癌基因 *OVCA1* 对卵巢癌细胞 A2780 侵袭穿过基底膜的抑制作用,本研究进行了

体外侵袭实验。结果(图 4)显示,穿过覆盖有 Matrigel 的 Transwell 滤膜的细胞数在 A2780-*OVCA1* 组明显低于对照组 A2780-GFP 和 A2780 组[穿膜细胞数分别是(74.4 ± 14.2)、(101.4 ± 13.1)和(114.2 ± 16.1)], $P < 0.01$]。结果表明,*OVCA1* 具有显著抑制卵巢癌细胞 A2780 侵袭的作用。

3 讨论

侵袭和转移是恶性肿瘤有别于良性肿瘤的关键特征,癌症患者死亡的主要原因是转移而不是原位损伤。转移是目前传统治疗方法的主要障碍。

卵巢癌是恶性程度最高的妇科恶性肿瘤,75% 的患者初次诊断时即已处于晚期^[15]。恶性肿瘤的发生是一个涉及一系列基因突变积累的多步骤过程^[16]。多个基因突变(特别是抑癌基因的变化)与一系列人类肿瘤的发展有关。肿瘤转移的先决条件是肿瘤细胞从原发部位迁移到周围组织。但是,对大多数肿瘤而言,从原位损伤发展成为浸润性癌的确切机制仍不清楚。人卵巢癌细胞的细胞遗传学分析显示:染色体 17p13.3 位点常发生染色体缺失和杂合性丢失^[8,17-18],表明人染色体 17p13.3 可能出现影响卵巢癌的抑癌基因突变。

80% 的卵巢癌发生染色体 17p13.3 上一个 15 kb 小缺失区,在这个缺失区内存在一个基因,当该基因在 A2780 人卵巢癌细胞中过表达时,可以抑制克隆形成,被命名为 *DPH2L*(diphthamide synthesis protein 2-like)或 *OVCA1*(ovarian cancer gene 1)^[19]。*DPH2L/OVCA1* 基因是进化保守的,在古植物、酵母、线虫、果蝇、蚊子、斑马鱼/河豚鱼,鸡、鼠、猿和人存在同源性,说明该基因具有基本生物学作用。*OVCA1* 和来源于酿酒酵母菌的白喉酰胺生物合成蛋白(diphthamide biosynthesis protein 2,DPH2)具有整体同源性,并被命名为 DPH2 like 1(DPH2L1)^[19]。缺乏 *OVCA1* 基因的鼠胚胎未见任何大体异常,但是发育延迟 1 d。其重量大约只有正常鼠或杂合子鼠的一半^[18]。这些结果说明 *OVCA1* 是细胞增殖的调控者。在卵巢肿瘤组织或细胞系,*OVCA1* 在 mRNA 水平或蛋白水平的表达均明显降低甚至缺失^[19]。Western blotting 分析发现,乳腺癌和卵巢癌中提取物与这些组织的正常细胞的提取物相比,*OVCA1* 表达降低^[20]。外源性表达 *OVCA1* 抑制卵巢癌细胞的生长^[18]。

为了检测 *OVCA1* 表达是否与肿瘤细胞侵袭有关,本研究采用划痕实验和体外迁移及侵袭实验来检测 A2780-*OVCA1* 和对照组细胞(A2780-GFP 组

和 A2780 组)的迁移和侵袭能力。细胞划痕实验显示,A2780-OVCA1 细胞组伤口愈合的速度明显低于对照组。一旦肿瘤细胞从原发肿瘤处脱离,就会进一步侵入到宿主的细胞外基质、淋巴系统或血管,导致远处转移。Matrigel 与细胞外基质相似,可以被用来模拟肿瘤细胞穿过细胞外基质。本实验结果显示,A2780 细胞能够降解 Matrigel 并穿过 8 μm 的膜孔,过表达 OVCA1 的 A2780 细胞穿过滤膜的数量明显减少。造成穿膜细胞数减少的原因可能为过表达的 OVCA1 降低了细胞迁移能力和(或)抑制 ECM 的降解。

本实验结果表明,OVCA1 在体外可抑制卵巢癌细胞迁移和侵袭,表明 OVCA1 不仅可以抑制肿瘤的发生^[18],而且对肿瘤的转移也有抑制作用。本结果为深入认识卵巢癌转移的基因机制和寻找抗肿瘤转移的基因靶点提供了实验依据。

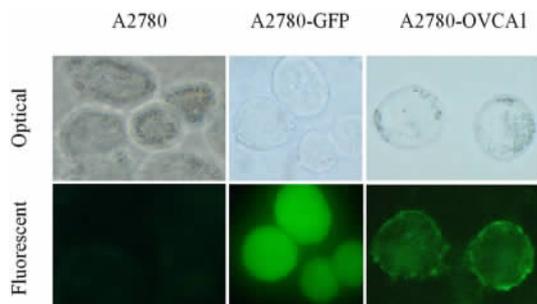


图1 稳定表达绿色荧光蛋白的 OVCA1 单克隆细胞株的建立(×400)

Fig. 1 Establishment of GFP-tagged-A2780 cell line(×400)
A2780 cell lines stably expressing GFP or GFP-tagged-OVCA1 were identified by a fluorescent microscope

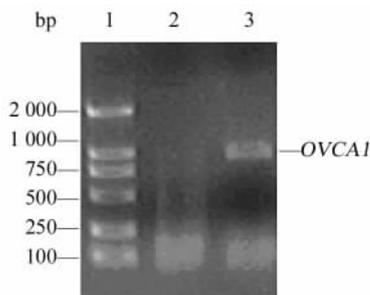


图2 RT-PCR 检测 A2780-OVCA1 细胞中整合的 OVCA1 片段

Fig 2 Detection of OVCA1 fragment in A2780-OVCA1 cells by RT-PCR

1:DNA marker; 2:A2780-GFP cells;3: A2780-OVCA1 cells

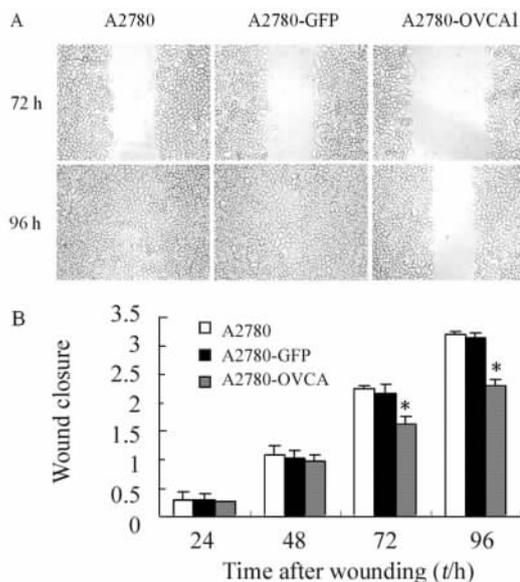


图3 划痕实验检测 OVCA1 体外对 A2780 细胞迁移的抑制作用

Fig.3 OVCA1 inhibited A2780 cell migration by wound healing assay

A: Cells indicated were seeded in a 6-well plate at a density of 3.5×10^5 cell/well. Once the cells were grown to a monolayer, a wound was made and images were acquired at 0 h, 24 h, 48 h, 72 h and 96 h to investigate wound healing process with an ocular micrometer; B: Statistics analysis. Wound closure was analyzed with SPSS11.0. * $P < 0.05$ vs A2780 cells or A2780-GFP cells; $n = 3$

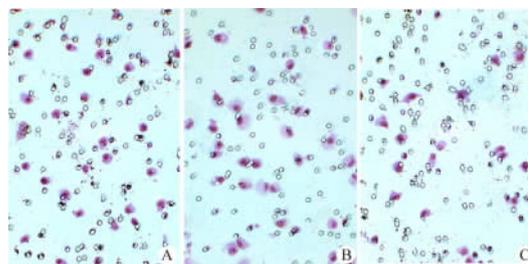


图4 OVCA1 对卵巢癌细胞 A2780 侵袭的抑制作用(×200)
Fig.4 OVCA1 inhibited A2780 cells invasion in vitro(×200)

A: A2780 cells; B: A2780-GFP cells; C: A2780-OVCA1 cells. Three groups of cells were added in wells precoated with matrigel and cultured for 24 h. Cells penetrating through chambers were stained with hematoxylin and counted (×200).

Experiments were repeated three times independently.

[参 考 文 献]

[1] Kikuchi R, Tsuda H, Kozaki K, et al. Frequent inactivation of a putative tumor suppressor, angiotensin-like protein 2, in ovarian

- cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5067-5075.
- [2] Spandidos DA. Oncogenes and tumor suppressor genes as paradigms in oncogenesis [J]. *J Buon*, 2007, 12 (Suppl 1): S9-S12.
- [3] Wittekind C, Neid M. Cancer invasion and metastasis [J]. *Oncology*, 2005, 69 (Suppl 1): 14-16.
- [4] Duffy MJ, McGowan PM, Gallagher WM. Cancer invasion and metastasis: changing views [J]. *J Pathol*, 2008, 214(3): 283-293.
- [5] Hanada M, Tanaka K, Matsumoto Y, *et al.* Focal adhesion kinase is activated in invading fibrosarcoma cells and regulates metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2005, 22(6): 485-494.
- [6] Mareel M, Leroy A. Clinical, cellular, and molecular aspects of cancer invasion [J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(2):337-376.
- [7] Phillips N, Ziegler M, Saha B, *et al.* Allelic loss on chromosome 17 in human ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 1993, 54(1): 85-91.
- [8] Phillips NJ, Ziegler MR, Radford DM, *et al.* Allelic deletion on chromosome 17p13.3 in early ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(3): 606-611.
- [9] Wiper DW, Zanotti KM, Kennedy AW, *et al.* Analysis of allelic imbalance on chromosome 17p13 in stage I and stage II epithelial ovarian cancers [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 71(1):77-82.
- [10] Jensen MR, Helin K. *OVCA1*: emerging as a bona fide tumor suppressor [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(3):245-248.
- [11] Bruening W, Prowse AH, Schultz DC, *et al.* Expression of *OVCA1*, a candidate tumor suppressor, is reduced in tumors and inhibits growth of ovarian cancer cells [J]. *Cancer Res*, 1999, 59 (19): 4973-4983.
- [12] 贾琳钰, 孔繁斗. *OVCA1* 抑癌基因的克隆及其对卵巢癌细胞系 A2780 的生长抑制作用 [D/OL]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 2005.
- [13] Rodriguez LG, Wu X, Guan JL. Wound-healing assay [J]. *Methods Mol Biol*, 2005, 294(1): 23-29.
- [14] Tsygankova OM, Prendergast GV, Puttaswamy K, *et al.* Down-regulation of Rap1GAP contributes to Ras transformation [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(19): 6647-6658.
- [15] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008 [J]. *CA Cancer J Clinicians*, 2008, 58(2): 71-96.
- [16] Zhang L, Wang T, Wen X, *et al.* Effect of matrine on HeLa cell adhesion and migration [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 563(1-3): 69-76.
- [17] Papp J, Csokay B, Bosze P, *et al.* Allele loss from large regions of chromosome 17 is common only in certain histological subtypes of ovarian carcinomas [J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(10): 1592-1597.
- [18] Chen CM, Behringer RR. *Ovca1* regulates cell proliferation, embryonic development, and tumorigenesis [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(3): 320-332.
- [19] Schultz DC, Vanderveer L, Berman DB, *et al.* Identification of two candidate tumor suppressor genes on chromosome 17p13.3 [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(9): 1997-2002.
- [20] Chen CM, Behringer RR. *OVCA1*: tumor suppressor gene [J]. *Curr Opin Gene Dev*, 2005, 15(1): 49-54.
- [收稿日期] 2008-04-30 [修回日期] 2008-07-12
- [本文编辑] 王莹

《中国肿瘤生物治疗杂志》征订启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》是由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的国家级医学学术期刊(刊号为 ISSN 1007-385X; CN31-1725/R), 双月刊, 国内外公开发行人。本刊为中国科技论文统计源期刊、科技核心期刊, 已被美国《化学文摘》、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich IPD)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、英国《国际农业和生物科学中心数据库》(CABI)、荷兰《医学文摘》(EMbase)、波兰《哥白尼索引》(IC)等多个国际著名检索系统收录; 已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)、《中国学术期刊综合评价数据库》(CAJCED)等国内所有知名检索系统和专业相关权威文摘期刊收录。本刊在肿瘤学领域的学术地位和影响力名列前茅, 在国际学术界的显示度日益广泛和增强。

本刊为中国惟一的肿瘤生物治疗专业高级学术刊物, 重点报道我国肿瘤生物治疗领域基础理论与临床应用的最新研究成果、新理论、新技术及新经验, 宣传我国肿瘤生物治疗的政策和发展策略。主要栏目有述评、院士论坛、专家论坛、论著、研究快报、技术方法、文献综述、学术争鸣、专题讲座、科技动态等。本刊以肿瘤防治专业的中高级临床和科研工作者、医药院校师生及其他相关学科的科技人员为读者对象。

《中国肿瘤生物治疗杂志》每期定价 8.00 元, 全年定价 48.00 元; 邮发代号: 4-576, 请通过邮局订阅。若错过, 可从本刊编辑部补订, 请将 48.00 元(优惠免邮资)寄本刊编辑部, 并注明详细通讯地址及邮政编码, 编辑部将负责如期寄至您手中。

联系地址: 上海市翔殷路 800 号第二军医大学免疫楼《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部(邮编 200433)

联系人: 王莹, 韩丹

联系电话: 021-55620605 × 22; 021-25070316 × 22; 传 真: 021-25074547

http://www.biother.org; E-mail: cjcb@biother.org