

## *Nogo-B* 在人脑胶质瘤中的表达及其与肿瘤病理分级的相关性

吴小军<sup>1</sup>, 卢亦成<sup>1\*</sup>, 陈怀瑞<sup>1</sup>, 陈菊祥<sup>1</sup>, 黄承光<sup>1</sup>, 杨志荣<sup>2</sup>, 潘静薇<sup>3</sup>, 骆纯<sup>1</sup>, 胡国汉<sup>1</sup>, 楼美清<sup>1</sup>, 韩喏<sup>1</sup>, 刘平<sup>1</sup>, 芮耀诚<sup>4</sup>(1. 第二军医大学附属长征医院 神经外科, 上海 200433; 2. 上海市第六人民医院 神经外科, 上海 200233; 3. 上海市第六人民医院 心内科, 上海 200433; 4. 第二军医大学药学院 药理学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的: 探讨 *Nogo-B* 基因在人脑胶质瘤组织中的表达及其与胶质瘤病理分级的相关性。方法: 收集上海长征医院神经外科 2005–2008 年手术获得的经病理证实的人脑胶质瘤组织标本 36 份, 另取其他手术切除的正常脑组织标本 10 份。以免疫组化技术、Real-time PCR 和 Western blotting 等方法检测这些标本中 *Nogo-B* 在基因和蛋白质层面的表达水平, 结合病理资料分析 *Nogo-B* 的表达和病理分级的相关性。结果: Real-time PCR 检测发现, 恶性程度高的胶质瘤组织中 *Nogo-B* 基因表达明显下调, III 级的胶质瘤组织中 *Nogo-B* 基因表达水平与正常脑组织相比下降了 90% 左右 ( $P < 0.01$ ), *Nogo-B* 基因表达水平与肿瘤的恶性程度成相关。Western blotting 检测显示, 正常脑组织中 *Nogo-B* 蛋白表达相对恒定; 在高恶性级别的胶质瘤中 *Nogo-B* 的蛋白表达显著下调, 其下降程度与肿瘤的恶性程度呈负相关。免疫组织化学检测显示, *Nogo-B* 主要在人正常脑组织中弥漫性阳性表达 (100%), 在人胶质瘤组织中表达显著降低; 36 例胶质瘤组织中 *Nogo-B* 染色阳性程度随着肿瘤恶性程度增加而显著降低 (在 I–II、III、IV 级中阳性表达分别为 88.2%, 42.9%, 25.0%), 各组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结论: 在人脑胶质瘤中 *Nogo-B* 在 mRNA 和蛋白质水平上表达均出现下调, 其下调程度与病理分级呈负相关。

**[关键词]** 胶质瘤; *Nogo-B*; 病理分级

**[中图分类号]** R739.41; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2008)05-0566-05

## *Nogo-B* expression in human brain gliomas and its relationship with tumor pathological grades

WU Xiao-jun<sup>1</sup>, LU Yi-cheng<sup>1\*</sup>, CHEN Huai-rui<sup>1</sup>, CHEN Ju-xiang<sup>1</sup>, HUANG Chen-guang<sup>1</sup>, YANG Zhi-Rong<sup>2</sup>, PAN Jin-wei<sup>3</sup>, LUO Chun<sup>1</sup>, HU Guo-han<sup>1</sup>, LOU Mei-qing<sup>1</sup>, HAN Xi<sup>1</sup>, LIU Ping<sup>1</sup>, RUI Yao-cheng<sup>4</sup>(1. Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 20003, Shanghai, China; 2. Department of Cardiology, the 6th People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 3. Department of Neurosurgery, the 6th People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 4. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the expression of *Nogo-B* in brain gliomas and its relationship with the pathological grades of gliomas. **Methods:** The expression of *Nogo-B* was investigated in 10 normal brain tissues and 36 brain glioma specimens, which were confirmed after surgery during 2005–2008 in Changzheng Hospital, using immunohistochemical method, real-time PCR and Western blotting assay. The relationship between *Nogo-B* expression and pathological grades were analyzed. **Results:** Tissue *Nogo-B* immunohistochemical staining in gliomas specimens suggested the involvement of *Nogo-B* in the proliferation of gliomas. The real-time PCR demonstrated that *Nogo-B* mRNA expression level in gliomas was obviously decreased in gliomas of high pathological grades, and the expression was stable in normal brain tissues. The expression of *Nogo-B* was negatively correlated with the malignancy of glioma. The expression in gliomas of grade III decreased by 90% compared with the normal brain tissues ( $P < 0.01$ ). Western blotting showed that *Nogo-B* protein expres-

**[基金项目]** 国家高技术研究发展(863)计划资助项目(No. 2007AA02Z483); 第二军医大学青年启动基金资助项目(No. 07QN29). Supported by the National High Technology Research and Development Program (863) of China (No. 2007AA02Z483); the Second Military Medical University Foundation for Young Scholars (No. 07QN29)

**[作者简介]** 吴小军(1975-), 四川省遂宁市人, 主治医师, 医学博士, 主要从事神经系统肿瘤综合治疗方面的研究。E-mail: Hunter2086228@yahoo.com.cn

\* Corresponding author. E-mail: lyc305@162.com

sion was stable in normal brain tissues and obviously decreased in glioma tissues of high grade; the decrease was negatively correlated with the malignancy of gliomas. Immunohistochemical analysis showed *Nogo-B* expression was scattered in the normal brain tissues (100%) and greatly decreased in human gliomas. The expression of *Nogo-B* was decreased with the increase of the malignancy in our 36 specimens, being 88.2%, 42.9%, and 25.0% in I-III, and IV grades, respectively ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** *Nogo-B* is decreases in human glioma at both protein and mRNA level. *Nogo-B* participates in the development and progression of gliomas, and its down-regulation is closely related to the malignancy of tumors.

[ **Key words** ] gliomas; *Nogo-B*; pathological grades

[ Chin J Cancer Biother, 2008, 15(6): 566-569 ]

中枢神经系统肿瘤以胶质瘤最为常见,占中枢神经系统所有类型肿瘤的40%以上,治疗困难、生存期短、病死率高,严重影响着人类的健康。

*Nogo-B* 是一种中枢髓鞘源性抑制蛋白,是抑制中枢神经元轴突再生的抑制因子,分布广泛,在神经系统中高表达。有报道 *Nogo-B* 参与了肿瘤(例如小细胞肺癌)的分化凋亡过程。目前国内关于 *Nogo-B* 在胶质细胞瘤中的表达和功能机制研究尚未见报道。本研究通过 Real-time PCR Western blotting、免疫组化等方法,观察人脑胶质瘤中和正常脑组织中 *Nogo-B* 的表达,特别是在不同级别胶质瘤中的表达特征,探讨胶质瘤中 *Nogo-B* 的表达与肿瘤恶性程度的内在联系,为胶质瘤临床治疗和预后判断提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料

*Nogo* (1-18) 羊抗人多克隆抗体为美国 Santa Cruz 公司产品,甘油醛 3-磷酸脱氢酶和单克隆抗体 KC-5G4 为康成科学贸易公司,HRP 标记兔抗羊抗体(ZB-2306)为美国 San Francisco 公司产品。Tris base(三羟甲基胺甲烷)、EDTA(乙二胺四乙酸四钠)、SDS 为美国 Amresco 产品。免疫组织化学试剂盒为武汉博士德公司产品。尼龙膜、硝酸纤维素膜为德国 QIAGEN 公司出品,转印滤纸为美国 3M 公司产品,X 线感光胶片为日本富士公司产品。ECL 试剂 A 和 B 为上海普飞生物公司产品。

### 1.2 病例资料和病理标本

36 例人脑胶质瘤组织标本自第二军医大学附属长征医院神经外科 2005-2008 年手术中获得,另选 10 例其他手术中切除的正常脑组织标本作为正常对照。组织标本均用石蜡切片,H-E 染色。36 例脑胶质瘤患者的中位年龄为 44(5~68)岁;男性 20 例,女性 16 例;按 2000 年 WHO 标准进行病理组织学检查确定诊断,其中 I 级 4 例,II 级 13 例,III 级 7 例,IV 级 12 例。

### 1.3 Real-Time PCR 检测胶质瘤组织中 *Nogo-B* 基因表达

样品提取总 RNA,合成 cDNA。取 0.5 ml PCR 管,加入总 RNA 1~5  $\mu\text{g}$ ,再加 DEPC 水使总体积达 10  $\mu\text{l}$ ,再加 Oligo(dT)18,75  $^{\circ}\text{C}$  浴 5 min,然后冰浴 1 min 以上。加入  $5 \times$  PCR 缓冲液 5  $\mu\text{l}$ 、dNTP 5  $\mu\text{l}$ 、RNase 25 U、逆转录酶(AMV)200 U,加无酶水至总体积 25  $\mu\text{l}$ 。置 PCR 仪上,42  $^{\circ}\text{C}$ 、60 min,然后 72  $^{\circ}\text{C}$ 、10 min。余下步骤按说明书流程行 Real-time PCR。Real-time PCR 引物:*Nogo-B*: Forward, 5'-GCAGGGGCTCCGGCTCAGTG-3'; Reverse, 5'-GTTCACATGACCAAGAGCAG-3'; *GAPDH*: Forward, 5'-AGTGTGACGTTGACATCCGT-3', Reverse: 5'-GCAGCTCAGTAACAGTCCGC-3'。Real-time PCR 反应参数:95  $^{\circ}\text{C}$  5 min,然后 95  $^{\circ}\text{C}$  20 s,60  $^{\circ}\text{C}$  40 s,72  $^{\circ}\text{C}$ , 40 个循环,再 72  $^{\circ}\text{C}$ 、10 min。

### 1.4 Western Blotting 检测胶质瘤组织中 *Nogo-B* 蛋白的表达

1.4.1 蛋白提取及定量 胶质瘤组织用 PBS 漂洗 2 次,用 SDS 凝胶加样缓冲液(100~200  $\mu\text{l}$ /孔,6 孔板)裂解细胞,收集细胞到 EP 管中,沸水浴 5 min,冰浴 5 min,最后 10 000  $\times g$  离心 10 min,取上清,-20  $^{\circ}\text{C}$  保存备用。

1.4.2 Bradford 法检测蛋白含量 将牛血清白蛋白配制梯度系列标准浓度溶液,分别加入到试管中,PBS 补足到 150  $\mu\text{l}$ 。加入 2.85 ml 考马斯亮蓝染液,混匀,室温放置 5~10 min。分光光度计测定 595 nm 处的光密度值;以不含 BSA 样品的光密度值作为空白对照,绘制标准曲线。测定和计算实验样品中的蛋白浓度。

1.4.3 Western blotting 检测人胶质瘤组织细胞中 *Nogo-B* 蛋白的表达 将培养单层细胞用 PBS 漂洗 2 次,然后用 SDS 凝胶加样缓冲液(100~200  $\mu\text{l}$ /孔,6 孔板)裂解细胞,用细胞刮将细胞收集到 EP 管中,行沸水浴 5 min,再冰浴 5 min,最后 10 000  $\times g$  离心 10 min,取上清。Bradford 法检测样品中的蛋白浓

度。以 GAPDH 为参照蛋白, 进行蛋白电泳、印迹、检测及分析。

### 1.5 免疫组化检测人胶质瘤组织中 *Nogo-B* 的表达

取出手术切除的肿瘤组织和正常脑组织, 加入固定液, 在 4 °C 固定 4 ~ 6 h, 常规浸蜡、石蜡包埋。切片厚度为 6 ~ 8 μm。切片经常规脱蜡至水后, 采用微波对切片抗原进行修复。其余操作按照 Envision 法, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-甲醇封闭内源性过氧化酶; PBS 洗涤后加入一抗(羊抗人 *Nogo*-抗体 1:200), 4 °C 过夜后加 HRP 标记二抗(兔抗羊抗体 1:1000), 置 37 °C 孵育 30 min; DAB 显色, 常规脱水封片。阳性染色呈棕黄色颗粒。依染色细胞数及染色强弱进行阳性程度分级: 阴性(-), 阳性细胞数 < 25%, 染色淡; 弱阳性(+), 阳性细胞数 25% ~ 50%, 染色中等; 阳性(++), 阳性细胞数 > 50%, 染色强; 强阳性(+++), 阳性细胞数 > 50%, 染色强。

### 1.6 统计学处理

所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 Excel( Microsoft Office 2003 )、SPSS 统计软件进行 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 *Nogo-B* 基因在恶性胶质瘤组织中表达下调

以 Real-time PCR 检测了包括正常脑组织和不同恶性级别胶质瘤中 *Nogo-B* 基因水平, 结果发现, 在高恶性级别的胶质瘤中 *Nogo-B* 基因表达明显下调, 正常脑组织中表达相对恒定; 在不同级别的胶质瘤中, *Nogo-B* 基因水平与肿瘤的恶性程度成负相关。高恶性程度( III 级)的胶质瘤组织中 *Nogo-B* 基因水平下调幅度较大, 与正常脑组织相比下降了 90% 左右(  $P < 0.01$ , 图 1)。

### 2.2 人胶质瘤组织细胞中 *Nogo-B* 蛋白的表达与肿瘤恶性程度的关系

采用 Western blotting 方法检测正常脑组织、不同恶性级别胶质瘤组织细胞中 *Nogo-B* 蛋白的表达, 结果显示, 正常脑组织中表达相对恒定; 在高级别的胶质瘤中 *Nogo-B* 的蛋白表达显著下调, 其下降程度与肿瘤的恶性程度呈负相关(  $P < 0.01$ , 图 2)。

### 2.3 不同级别胶质瘤以及正常脑组织中 *Nogo-B* 蛋白的表达

免疫组织化学检测显示, *Nogo-B* 在人正常脑组织中呈弥漫性阳性表达, 在人胶质瘤组织中 *Nogo-B* 阳性表达显著减少。本组 36 例胶质瘤组织中 *Nogo-B* 染色阳性程度随着肿瘤恶性程度增加而显著降低, 各组间比较差异有统计学意义(  $P < 0.01$ ; 图 3, 表 1)。

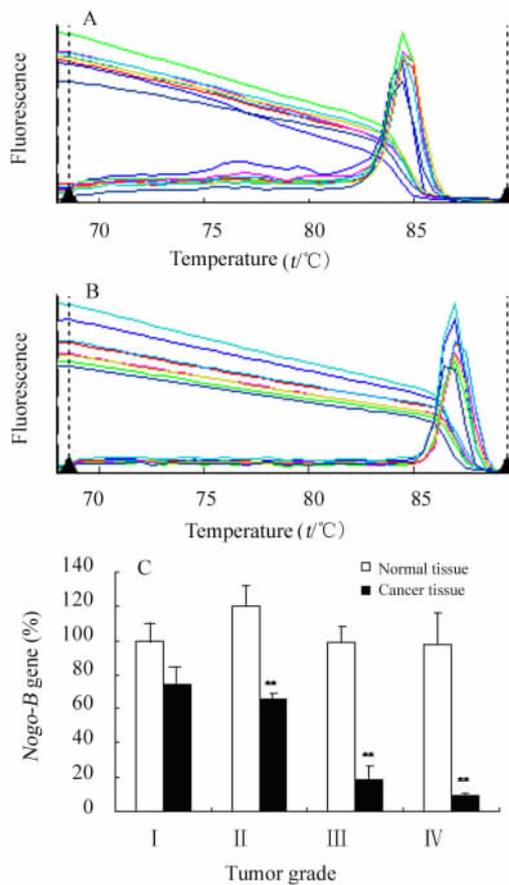


图 1 Real-time PCR 检测人脑胶质瘤组织中 *Nogo-B* 基因的表达

Fig. 1 Expressions of *Nogo-B* gene in human gliomas determined by Real-time

A: Representative melting curve graph of Real-time PCR amplified *Nogo-B*; B: Representative melting curve graph of Real-time PCR amplified GAPDH; C: Relative amount of *Nogo-B* gene was evaluated by the ratio of *Nogo-B*/GAPDH and the expression of *Nogo-B* was significantly decreased in cancer tissue \*\*  $P < 0.01$  vs normal tissue

## 3 讨论

早在 1985 年, Schwab<sup>[1]</sup>就在脑脊髓髓磷脂中发现一种由髓鞘合成的新型蛋白, 命名为 *Nogo* 蛋白。Caroni 等<sup>[2]</sup>首次将 *Nogo* 分离并纯化, 发现其能明显地抑制神经元突起的生长; 针对该蛋白的单克隆抗体可阻断少突胶质细胞和髓鞘对轴突生长的抑制, 增强脊髓受损轴突的再生。2000 年国外 3 个实验室几乎同时报道了 *Nogo* 蛋白的基因<sup>[3]</sup>, 该基因有 3 个转录子, 分别编码 *Nogo-A*、*Nogo-B*、*Nogo-C* 蛋白。*Nogo-B* 广泛分布在成年哺乳动物中, 在神经系统中高表达。*Nogo-B*/RTN4-B 在组织损伤后的作用主要表现在参与中枢神经系统轴突再生抑制作用<sup>[4]</sup>。

中枢神经系统肿瘤以胶质瘤最为常见, 占中枢神经系统所有类型肿瘤的 40% 以上, 占全身恶性肿瘤的 1.5%。目前无论单纯的手术、放疗、化疗, 还是其他综合治疗措施均不能根治恶性脑胶质瘤, 因此寻找新型的治疗措施已成为当今神经外科研究的前沿课题之一<sup>[5]</sup>。

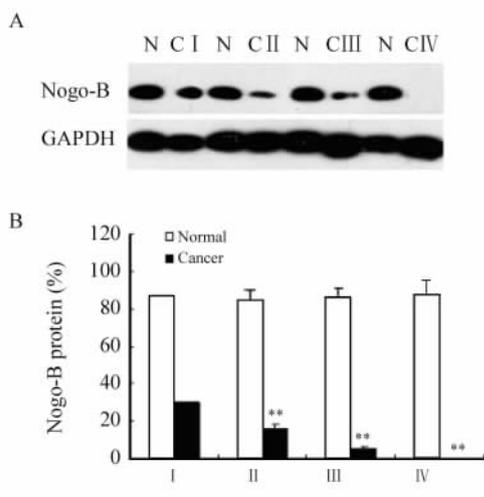


图 2 Western blotting 检测人胶质瘤组织细胞中 *Nogo-B* 蛋白的表达

Fig. 2 Expression of *Nogo-B* protein in human gliomas tissue by Western blotting

A: Expression of *Nogo-B* protein band detected by Western blotting;  
 B: *Nogo-B* protein was evaluated by the ratio of *Nogo-B*/GAPDH and the expression was significantly decreased in cancer tissue  
 N: Normal tissue; C: Cancer tissue. \*\*  $P < 0.01$  vs normal

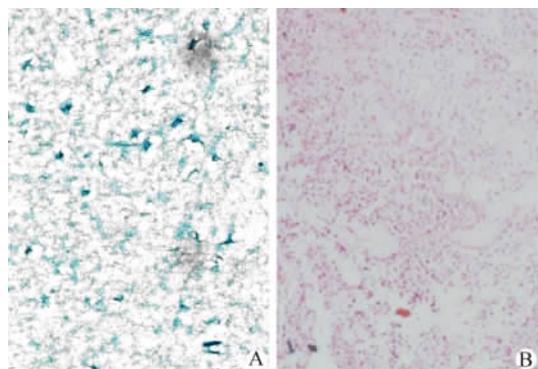


图 3 免疫组化法检测 *Nogo-B* 在正常脑组织 (A) 和胶质瘤组织 (B) 中的表达

Fig. 3 Expression of *Nogo-B* protein in normal brain tissue (A) and glioma tissue (B) by immunohistochemistry assay

有报道认为<sup>[6]</sup>*Nogo-A* 的胞外功能域 (*Nogo-66*) 和髓磷关联糖蛋白 MAG 可以让人胶质瘤细胞系 U87MG 的黏附能力和迁移能力显著下降。还有文

献<sup>[7]</sup>报道, 在少枝胶质瘤中, *Nogo-A* 的表达和肿瘤病理形态学表现没有相关性。国内有报道<sup>[8]</sup>, 在大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞系中异位表达 *Nogo-C*, 发现转染有 *Nogo-C* 的 PC12 细胞增殖受到抑制, 细胞被阻滞于  $G_1$  期, 提示 *Nogo-C* 可能对神经元的存活有重要的作用。另有报道<sup>[9]</sup>, *Nogo-C* 在人胚胎肾细胞系 HEK293 中过表达导致细胞凋亡, 在这个过程中 JNK/SAPK 和 c-Jun 通路激活; 而不是 p38 通路激活。JNK-特异性抑制剂 SP600125 可以降低 *Nogo-C* 表达导致该细胞凋亡。

表 1 人胶质瘤组织及正常脑组织中 *Nogo-B* 的表达  
 Tab. 1 Expression of *Nogo-B* protein in gliomas tissue specimens and normal brain tissue

Tissue	N	Nogo-B (n)			Positive rate (%)
		+	++	+++	
Normal brain tissue	10	1	1	8	100.00
Gliomas ( I - II )	17	1	6	8	88.24
Gliomas ( III )	7	1	2	0	42.86
Gliomas ( IV )	12	3	0	0	25.00

*Nogo-B* 对恶性肿瘤细胞有一个很强的促凋亡倾向, 例如对 SaOS-2、HT-1080、MeWo 和 CGL4 细胞<sup>[10]</sup>。对于 *Nogo-B* 在中枢神经系统肿瘤, 特别是在胶质瘤方面的研究国内外未见报道。

本研究目的在于探讨 *Nogo-B* 基因在胶质瘤中的表达及其与胶质瘤病理分级的关系。研究结果表明, 高恶性级别的胶质瘤中 *Nogo-B* 基因水平表达显著下调, 而在低级别的胶质瘤组织和正常脑组织中, 该基因表达明显上调; 也就是说恶性程度越高的胶质瘤, *Nogo-B* 的表达越低, 且 *Nogo-B* 基因的表达和蛋白表达水平相一致。研究结果提示, 肿瘤恶性程度越高, *Nogo-B* 表达越低, 两者呈负相关。研究还发现, 胶质瘤 I 级组与 II 级组相比无显著性差异, II 级组、III 级组和 IV 级组相比均有显著性差异。研究结果提示 *Nogo-B* 参与了胶质瘤恶性进展过程。

由于 *Nogo-B* 的低表达及其促凋亡功能的降低, 使肿瘤细胞凋亡减少, 肿瘤生长加快; 在恶性程度高的成胶质细胞瘤中 *Nogo-B* 蛋白表达最低, 其生长速度也最快。本研究所有病例还在随访中, *Nogo-B* 正常表达组的生存率与异常表达组的生存率比较是否有显著性意义, 还需要进一步流行病学研究加以证实。

关于 *Nogo-B* 参与肿瘤凋亡作用机制, 有报道<sup>[11]</sup>认为 *Nogo-B* 诱导肿瘤细胞的凋亡, 与 C-末端分子区域有关, 但尚不清楚这一作用是否与 NgR 有关。已

知的是 Nogo-B 可与内质网上促凋亡基因 *Bcl-x1* 和 *Bcl-2* 相互作用, 诱导内质网张力改变和  $Ca^{2+}$  内流, 降低后者的促凋亡作用。已有研究报道<sup>[9]</sup>, 在脂多糖诱导的巨噬细胞损伤机制中, Nogo-B 是张力激活蛋白激酶通路(SAPK/P38)的底物, 其下位通路是什么还不得而知。但 Rousseau 等<sup>[12-13]</sup>发现 Nogo-B 为 SAPK2a/p38 $\alpha$  通路中 MAPKAP-K2 的磷酸化底物, 提示 Nogo-B 活性与 MAPKs 通路密切相关。

总之, 本研究结果说明 *Nogo-B* 的表达(无论基因水平还是蛋白质水平)与胶质瘤的发生发展关系密切, 提示 *Nogo-B* 的表达水平有可能作为判断脑胶质瘤恶性程度的一个辅助指标; 临床上检测胶质瘤手术标本中 *Nogo-B* 的表达情况, 可以作为治疗和判断预后的生物学依据。

### 【参考文献】

- [1] Schwab ME, Thoenen H. Dissociated neurons regenerate into sciatic but not optic nerve explants in culture irrespective of neurotrophic factor [J]. *J Neurosci*, 1985, 5(9):2415-2423.
- [2] Caroni P, Schwab ME. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading [J]. *J Cell Biol*, 1988, 106(4): 1281-1288.
- [3] Chen MS, Huber AB, Van-der-Haar ME, et al. Nogo-A is a myelin associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1 [J]. *Nature*, 2000, 403(6768): 434-439.
- [4] Li M, Song J. The N- and C-termini of the human Nogo molecules are intrinsically unstructured; bioinformatics, CD, NMR characterization, and functional implications [J]. *Proteins*, 2007, 68(1):100-108.
- [5] Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low-grade gliomas: the impact of prognostic factors and treatment [J]. *Neurology*, 2007, 69(13):1366-1373.
- [6] Li Q, Qi B, Oka K, et al. Link of a new type of apoptosis-inducing gene ASY/Nogo-B to human cancer [J]. *Oncogene*, 2001, 20(30): 3929-3936.
- [7] Xiong NX, Zhao HY, Zhang FC, et al. Negative correlation of Nogo-A with the malignancy of oligodendroglial tumor [J]. *Neurosci Bull*, 2007, 23(1):41-45.
- [8] 武肖娜, 李容, 李静雯, 等. Nogo-C 对 PC12 细胞分化和突起生长的影响 [J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27(8): 723-725.
- [9] Chen Y, Tang X, Cao X, et al. Human Nogo-C overexpression induces HEK293 cell apoptosis via a mechanism that involves JNK-c-Jun pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(3): 923-938.
- [10] Oertle T, Merkler D, Schwab ME. Do cancer cells die because of Nogo-B [J]? *Oncogene*, 2003, 22(2): 1390-1399.
- [11] Kuang E, Wan Q, Li X, et al. ER stress triggers apoptosis induced by Nogo-B/ASY overexpression [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(11): 1983-1988.
- [12] Cuenda A, Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1358-1375.
- [13] Rousseau S, Dolado I, Beardmore V, et al. CXCL12 and C5a trigger cell migration via a PAK1/2-p38 $\alpha$  MAPK-MAPKAP-K2-HSP27 pathway [J]. *Cell Signal*, 2006, 18(11): 1897-1905.

[收稿日期] 2008-07-01 [修回日期] 2008-09-16

[本文编辑] 韩丹

## 《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