

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.017

· 临床研究 ·

***BCR-ABL* 阴性骨髓增殖性疾病患者 *JAK2 V617F* 突变的检测及其临床意义**

何祥萌, 张凌岩, 李 英* (山东大学附属省立医院 血液科, 山东 济南 250021)

[摘要] 目的: 检测 *BCR-ABL* 融合基因阴性的骨髓增殖性疾病(myeloproliferative disorders, MPD)患者的 *JAK2 V617F* 突变率, 探讨其与 MPD 患者临床特征间的关系。方法: 选择山东大学附属省立医院确诊的 56 例 *BCR-ABL* 阴性的 MPD 患者为研究对象, 其中真性红细胞增多症(polycythaemia vera, PV)20 例、原发性血小板增多症(essential thrombocythaemia, ET)26 例, 特发性骨髓纤维化(idiopathic myelofibrosis, IMF)10 例。应用等位基因特异性 PCR(allele-specific polymerase chain reaction, AS-PCR)和基因测序检测 MPD 患者 *JAK2 V617F* 突变情况, 分析各组 MPD 患者 *JAK2 V617F* 突变与 MPD 临床特征间的关系。结果: 56 例 MPD 患者中 36 例检出 *JAK2 V617F* 突变, 突变率分别为 ET 患者 53.8% (14/26), PV 患者 85% (17/20), IMF 患者 50% (5/10)。*JAK2 V617F* 突变阳性的 MPD 患者与突变阴性者相比, 在血象方面: PV 患者的白细胞 ($P = 0.018$)、血小板计数 ($P = 0.021$); ET 患者的白细胞计数 ($P = 0.001$)、血红蛋白 ($P = 0.007$); IMF 患者的白细胞计数 ($P = 0.026$) 差异均有统计学意义。在并发症方面: ET 组中 *JAK2 V617F* 突变阳性的患者出血、血栓并发症的发生率更高 ($P = 0.016$), PV 及 IMF 组中差异无统计学意义。结论: AS-PCR 可有效检测 *JAK2 V617F* 突变的发生, *JAK2 V617F* 突变阳性的 MPD 患者与突变阴性者在临床特征上有较明显的差异。

[关键词] 骨髓增殖性疾病; *JAK2 V617F* 突变; *BCR-ABL*; 等位基因特异性 PCR

[中图分类号] R733.3; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)05-0507-05

***JAK2 V617F* mutation in *BCR-ABL* negative patients with myeloproliferative disorder and its clinic significance**

HE Xiang-meng, ZHANG Ling-yan, LI Ying* (Department of Hematology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To examine *JAK2 V617F* mutation in *BCR-ABL* negative patients with myeloproliferative disorders (MPD) and its relationship with clinical characteristics of MPD. **Methods:** Fifty-six *BCR-ABL* negative MPD patients (who had been diagnosed in the Provincial Hospital Affiliated to Shandong University) were included in the present study. The patients included 20 with polycythaemia vera (PV), 26 with essential thrombocythaemia (ET) and 10 with idiopathic myelofibrosis (IMF). *JAK2 V617F* mutation in MPD patients was detected by allele-specific polymerase chain reaction (AS-PCR) and DNA-sequencing, and its correlation with clinical characteristics of MPD was analyzed. **Results:** *JAK2 V617F* mutation was detected in 36 of the 56 *BCR-ABL* negative MPD patients, including 17 (17/20, 85%) with PV, 14 (14/26, 53.8%) with ET, and 5 (5/10, 50%) with IMF. The leukocyte ($P = 0.018$) and platelet counts ($P = 0.021$) were significantly different between *JAK2 V617F* positive and negative MPD patients in PV group; the leukocyte counts ($P = 0.001$) and hemoglobin ($P = 0.007$) were significantly different in ET group; and the leukocyte counts were significantly different ($P = 0.026$) in IMF group. Significant difference was also found in the incidences of bleeding, thrombosis between *JAK2 V617F* positive and negative patients in ET group ($P = 0.016$), but not in PV or IMF group. **Conclusion:** AS-PCR is a sensitive and reliable technique in detecting *JAK2 V617F* mutation. The clinical characteristics of *JAK2 V617F* mutation positive MPD patients are different from those without the mutation.

[Key words] myeloproliferative disorder; *JAK2 V617F* mutation; *BCR-ABL*; allele-specific polymerase chain reaction

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(5): 507-511]

[基金项目] 山东省自然科学基金资助项目(No. Y2007C059)。Supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. Y2007C059)

[作者简介] 何祥萌(1984-),男,山东省济南市人,硕士,主要从事骨髓增殖性疾病分子靶向治疗的研究。E-mail: abcdef217@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。E-mail: karenliy@sina.com

骨髓增殖性疾病(myeloproliferative disorders, MPD)是一类以一系或多系髓细胞增殖为特征的克隆性造血干细胞疾病。它包括4种主要类型:慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)、真性红细胞增多症(polycythaemia vera, PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocythaemia, ET)、特发性骨髓纤维化(idiopathic myelofibrosis, IMF)^[1]。除CML具有特征性的*BCR-ABL*融合基因外,其余3种类型MPD发病机制尚不清楚。近几年,国际上多个研究小组^[2-5]报道在*BCR-ABL*融合基因阴性的MPD患者中存在*JAK2*激酶V617F点突变,而在其他血液系统疾病中罕见,并发现该突变在*BCR-ABL*阴性的MPD患者发病中起重要作用。本课题采用等位基因特异性PCR(allele-specific polymerase chain reaction, AS-PCR)结合基因测序,检测56例*BCR-ABL*阴性的MPD患者骨髓样本中*JAK2* V617F突变的发生率,并且观察*JAK2* V617F突变与*BCR-ABL*阴性的MPD患者临床病理特征间的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

56例MPD患者选取于2008年1月至2009年5月在本院住院或门诊病例。其中男32例,女24例,中位年龄42(16~73)岁。按2001年WHO诊断标准^[1],全部病例均为*BCR-ABL*阴性的MPD,其中PV 20例、ET 26例、IMF 10例。11例对照样本包括*BCR-ABL*阳性的慢性粒细胞白血病4例,继发性红细胞增多症2例,5名健康志愿者。所有患者及志愿者均知情同意。

1.2 基因组DNA制备

抽取MPD患者骨髓3 ml,对照者外周血5 ml。淋巴细胞分离液分离单个核细胞,DNA提取试剂盒提取基因组DNA。紫外线分光光度计测定DNA浓度和纯度,-20℃保存备用。

1.3 AS-PCR检测*JAK2* V617F点突变

应用AS-PCR对*JAK2* V617F点突变进行检测^[2,6],在同一反应体系中用2对引物同时扩增等位基因不同的2个DNA片段及一个内参照片段。每对PCR反应均设阳性对照、阴性对照、空白对照。内参引物为FO和RO,FO序列为5'-TCCTCA-GAACGTTGATGGCAG-3'; RO序列为5'-ATTGCTTTCTTTTTCACAAGAT-3',产物为453 bp。野生型引物为Fwt和RO,Fwt序列为5'-GCATTTG-GTTTTAAATTATGGAGTATGTG-3',产物为229 bp。突变引物为FO和Rmt,Rmt序列为5'-GTTTTACT-

TACTCTCGTCTCCACAGAA-3',产物为279 bp。反应体系20 μl,Hot Start Taq酶0.2 U,引物FO和RO的终浓度为0.25 μmol/L,引物Fwt和Rwt的终浓度为0.5 μmol/L,基因组DNA 200 ng。反应条件为95℃预变性45 s,94℃变性45 s,55℃退火45 s,72℃延伸45 s,共35个循环;最后72℃延伸20 min。

1.4 琼脂糖凝胶电泳检测AS-PCR扩增产物

取8 μl PCR扩增产物,加入10×上样缓冲液2 μl,经2.5%琼脂糖凝胶电泳(含EB,90 V,60 min),用紫外光透视仪观察结果。

1.5 AS-PCR扩增产物的基因测序

取PCR扩增产物50 μl,纯化后送上海博亚生物有限公司测序。测序结果与Genebank中提供的基因序列进行对比,出现G→T突变者为*JAK2* V617突变阳性。

1.6 统计学处理

数据用SPSS 13.0统计软件分析处理,计量资料的比较采用*t*检验,计数资料的比较采用χ²检验,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝胶电泳分析AS-PCR扩增产物的*JAK2* V617突变

JAK2 V617F突变有杂合子突变与纯合子突变两种类型,杂合子突变在AS-PCR产物凝胶电泳图上呈现453 bp、229 bp、279 bp三条带,纯合子突变呈现453 bp、279 bp两条带。无突变的*JAK2*基因呈现453 bp、229 bp两条带。AS-PCR扩增产物电泳结果(图1)显示:MPD患者*JAK2* V617F的突变率为64.3%(36/56),ET患者*JAK2* V617F突变率为53.8%(14/26),PV患者为85%(17/20),IMF患者为50%(5/10)。其中杂合子突变35例,纯合子突变1例。纯合子突变为PV患者(图1中第7例样本)。对照组中未检出*JAK2* V617F突变。

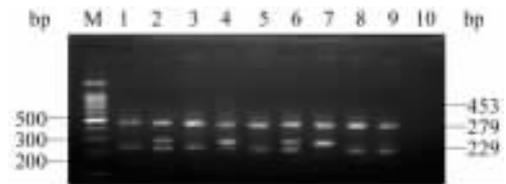


图1 凝胶电泳检测AS-PCR扩增产物

Fig.1 AS-PCR products examined by gel electrophoresis
1,3: *JAK2* V617F2 negative ET patient; 2,4: *JAK2* V617F positive ET patient; 5: Secondary erythrocytosis patient; 6: *JAK2* V617F positive IMF patient; 7: *JAK2* V617F positive PV patient; 8: CML patient; 9: Healthy volunteer; 10: Blank control

2.2 基因测序验证 JAK2 V617F 突变

将所有经 AS-PCR 检测 JAK2 V617F 突变阳性和部分阴性的 MPD 患者标本送测序。测序结果显示,第 254 碱基处 JAK2 V617F 突变阳性样本为 G/T 重叠峰(杂合突变)或 T 峰(纯合突变),突变阴性标本为 G 峰(图 2)。PCR 检测 JAK2 V617F 突变阳性的标本经测序均检出突变,阴性的标本均未检出突变。

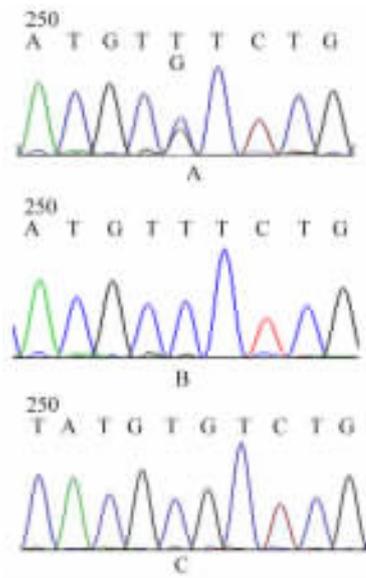


图 2 AS-PCR 扩增产物的 DNA 测序

Fig.2 AS-PCR products examined by DNA-sequencing

A: JAK2 V617F heterozygote mutation; B: JAK2 V617F homozygote mutation; C: JAK2

2.3 JAK2 V617F 突变患者临床特征的分析

JAK2 突变阳性的 PV、ET、IMF 患者与相应阴性患者相比,在发病年龄、脾肿大程度上均明显差异($P > 0.05$);在血象方面,表 1 显示 PV 组 JAK2 突变阳性患者白细胞、血小板计数较突变阴性患者高($P = 0.018, P = 0.021$);但血红蛋白水平无差异($P = 0.579$)。表 2 显示 ET 组中,JAK2 突变阳性患者与阴性患者相比有较高的白细胞计数、血红蛋白水平($P = 0.001, P = 0.007$);血小板计数无差异($P = 0.57$)。表 3 显示 IMF 组中,JAK2 突变阳性患者与阴性患者相比有较高的白细胞计数($P = 0.026$);血红蛋白水平、血小板计数无差异($P = 0.315, P = 0.333$)。在血栓形成、出血、骨髓纤维化、向白血病转化(转白)等并发症发生率方面,JAK2 突变阳性的 ET 患者较阴性患者增高($P = 0.016$),PV 及 IMF 组并发症方面,突变阳性与阴性患者未见明显差异。

表 1 JAK2 V617F 突变阳性与阴性 PV 患者临床特征比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between JAK2 V617F positive and negative PV patients

Characteristic	Positive (n = 17)	Negative (n = 3)	P
Median age (t/a)	56 (46 ~ 73)	52 (37 ~ 71)	0.439
Spleen size (L/cm)	4.6 ± 1.1	5.0 ± 1.0	0.531
White cell ($\times 10^9/L$)	14.8 ± 3.6	8.9 ± 3.7	0.018
Hemoglobin ($\rho_B/g \cdot L^{-1}$)	208 ± 16.8	203 ± 9.2	0.579
Platelet ($\times 10^9/L$)	484 ± 120	302 ± 69	0.021
Complication (n)	13	1	0.202
Bleeding	4	1	
Thrombosis	7	0	
Myelofibrosis	2	0	

表 2 JAK2 V617F 突变阳性与阴性 ET 患者临床特征比较

Tab.2 Comparison of clinical characteristics between JAK2 V617F positive and negative ET patients

Characteristic	Positive (n = 14)	Negative (n = 12)	P
Median age (t/a)	43 (16 ~ 68)	42 (19 ~ 58)	0.745
Spleen size (cm)	4.4 ± 0.4	4.2 ± 0.5	0.455
White cell ($\times 10^9/L$)	15.90 ± 3.4	11.43 ± 2.6	0.001
Hemoglobin ($\rho_B/g \cdot L^{-1}$)	136 ± 7.8	128 ± 5.6	0.007
Platelet ($\times 10^9/L$)	1 169 ± 118	1 145 ± 87	0.570
Complication (n)	11	3	0.016
Bleeding	4	2	
Thrombosis	6	1	
Myelofibrosis	1	0	

3 讨论

MPD 是一类克隆性造血干细胞疾病,表现为髓系细胞(包括红系,粒系,巨核系)过度增殖,但不伴有成熟分化障碍,其临床表现具有异质性。但 MPD 各亚型几乎都有白细胞、血小板及巨核细胞增多,后期伴随骨髓纤维化和骨髓衰竭。2005 年 Baxter 等^[3]首先报道了 MPD 患者存在高致病性的获得性基因突变:JAK2 V617F 突变,即在 JAK2 基因的第 1 849 位密码子由 G 变成 T 后,JAK2 激酶的第 617 处缬氨酸(V)被苯丙氨酸(F)取代(JAK2 V617F)。之

后的研究^[4]显示, *JAK2* V617F 突变大多数发生在 PV(65 ~ 97)%、部分 ET(23 ~ 57)% 及 IMF(35 ~ 57)% 患者中。该突变的发现对研究 *BCR-ABL* 阴性 MPD 的发病机制是一个重要的突破。这种获得性的激活突变, 解除了 *JAK2* 基因 JH2 区域的自我抑制功能, 导致 *JAK2* 激酶的持续活化^[7-9]。*JAK2* V617F 激酶激活 JAK-STAT 信号传导途径, 使细胞对 EPO、TPO 等细胞因子高度敏感^[10], 细胞的增殖活性明显增强, 导致 MPD 的发生。

表 3 *JAK2* V617F 突变阳性与阴性 IMF 患者临床特征比较
Tab. 3 Comparison of clinical characteristics between *JAK2* V617F positive and negative IMF patients

Characteristic	Positive (n = 5)	Negative (n = 5)	P
Median age (t/a)	60(35 ~ 70)	47(34 ~ 67)	0.328
Spleen size (l/cm)	5.7 ± 0.5	5.8 ± 0.2	0.644
White cell (× 10 ⁹ /L)	14.2 ± 3.5	8.9 ± 1.2	0.026
Hemoglobin (ρ _B /g · L ⁻¹)	74 ± 9.5	85 ± 19.8	0.315
Platelet (× 10 ⁹ /L)	315 ± 194	213 ± 93	0.333
Complication (n)	1	1	1
Bleeding	0	1	
Thrombosis	1	0	

本课题对 56 例 *BCR-ABL* 阴性的 MPD 患者和 11 例对照人员样本进行 AS-PCR 检测, PCR 产物纯化后测序, 证实 17/20 例 PV 患者、14/26 例 ET 患者、5/10 例 IMF 患者存在 *JAK2* V617F 突变; 而作为对照样本的 *BCR-ABL* 阳性的慢性粒细胞白血病、继发性红细胞增多症、健康人均未检出突变。此结果与国外文献^[2-3]报道的 *JAK2* V617F 突变的发生率类似。但是与之前研究^[11,12]结果不同在于纯合子突变率较低, 这可能与样本例数较少有关, 可扩大样本例数进一步验证。因此 AS-PCR 可作为一种灵敏性较高的实验方法用于 *JAK2* V617F 突变的检测, 该技术可推广应用于临床。*JAK2* V617F 突变发现之后, 关于 *JAK2* V617 突变与 MPD 临床特征、转归之间的关系也受到了较多的关注。Campbell 等^[13]发现 ET 患者中, *JAK2* V617F 阳性与阴性患者之间的最大区别在于血细胞计数和骨髓组织学的改变, *JAK2* V617F 突变阳性的 ET 患者血红蛋白增高, 中性粒细胞增高, 骨髓中红系和粒系造血增强, 易发生静脉血栓, 而 *JAK2* V617F 阴性 ET 患者更多表现为

单纯血小板增多。Campbell^[14]对 *JAK2* V617F 突变与骨髓纤维化临床特征与预后亦进行了研究, 发现 *JAK2* V617F 突变阳性 IMF 患者的发病年龄、血红蛋白水平、血小板计数方面与阴性的 IMF 患者无统计学差异, 但白细胞计数显著增高。通过对 152 名 IMF 患者 38 个月的随访观察, 发现 *JAK2* V617F 突变阳性的 IMF 患者比阴性 IMF 患者有更高的病死率(*P* = 0.01), 提示 *JAK2* V617F 突变阳性的 IMF 患者预后较差。Kralovics 等^[15]报道 *JAK2*V617F 突变 MPD 患者与未突变 MPD 患者相比, 病程明显延长, 出血、血栓、纤维化的并发症发生率高, 需用更多的细胞抑制剂治疗。关于 PV 中 *JAK2* V617F 突变阳性患者与阴性患者的比较, 最近国内有报道^[16]显示突变阳性患者的发病年龄及白细胞计数较高。

本研究发现, 突变阳性 ET 患者与阴性 ET 患者的血小板计数无统计学差异, 与突变患者较高的血栓和出血并发症不相符, 这与 Carobbio 等^[17]的结果类似。Carobbio 等发现 *JAK2* V617 突变 ET 患者的血栓形成与白细胞处于显著的激活状态, 激活的白细胞可与血小板黏合, 诱导细胞因子的表达及内皮细胞的活化。另外, 白细胞还参与血管粥样硬化斑块中的炎症过程和血栓形成。此外 ET 患者的血小板也处于显著的激活状态。最近的研究^[18-19]发现, *JAK2* V617 突变可能影响白细胞与血小板的相互作用, 以及血清中的凝血因子水平, 从而间接地影响血栓形成。

JAK2 V617F 是继慢性粒细胞白血病中 *BCR-ABL* 发现后 MPD 最有价值的基因异常。*JAK2* V617F 的发现对 MPD 的诊断及治疗有重要意义。目前对 PV、ET 和 IMF 的治疗主要是非特异性地抑制造血干细胞, 如羟基脲、干扰素, 但仍可能最终发展为骨髓衰竭或转化为急性白血病, 因此探索有效的靶向治疗是 MPD 治疗的一个研究方向^[20]。随着对 *JAK2* V617F 突变的深入研究, 与 *BCR/ABL* 融合基因抑制剂伊马替尼能有效治疗 CML 一样, *JAK2* V617F 很可能成为 PV、ET、IMF 等 MPD 治疗的分子靶点。

[参 考 文 献]

[1] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms [J]. *Blood*, 2002, 100(10): 2292-2302.
[2] Jones AV, Kreil S, Zoi K, et al. Widespread occurrence of *JAK2* V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders [J]. *Blood*, 2005, 106(6): 2162-2168.
[3] Baxter EJ, Scott LM, Campbel PJ, et al. Acquired mutation of the

- tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders [J]. *Lancet*, 2005, 365(9464): 1054-1061.
- [4] Zhao R, Xing S, Li ZJ, *et al.* Identification of an acquired *JAK2* mutation in polycythaemia vera [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(24): 22788-22792.
- [5] Xu X, Zhang Q, Luo J, *et al.* *JAK2* (V617F): prevalence in a large Chinese hospital population [J]. *Blood*, 2007, 109(1): 339-342.
- [6] Campbell PJ, Scott LM, Baxter EJ, *et al.* Methods for the detection of the *JAK2* V617F mutation in human myeloproliferative disorders [J]. *Methods Mol Med*, 2006, 125(2): 253-264.
- [7] James C, Ugo V, Le Couedic JP, *et al.* A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera [J]. *Nature*, 2005, 434(7037): 1144-1148.
- [8] Villeval JL, James C, Pisani DF, *et al.* New insights into the pathogenesis of *JAK2* V617F-positive myeloproliferative disorders and consequences for the management of patients [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32(4 Pt 2): 341-351.
- [9] Tefferi A. *JAK2* mutations in polycythemia vera-molecular mechanisms and clinical applications [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(5): 444-445.
- [10] James C, Ugo V, Casadevall N, *et al.* A *JAK2* mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects [J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(12): 546-554.
- [11] Levine RL, Wadleigh M, Cools J, *et al.* Activating mutation in the tyrosine kinase *JAK2* in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(4): 387-397.
- [12] 刘红星, 童春荣, 朱平, 等. 真性红细胞增多症和原发性血小板增多症 *JAK2* V617F 基因纯和突变克隆分析[J]. 首都医科大学学报, 2008, 2(2): 113-117.
- [13] Campbell PJ, Linda MS, Georgina B, *et al.* Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on *JAK2* V617F mutation status: A prospective study [J]. *Lancet*, 2005, 366(9501): 1945-1953.
- [14] Campbell PJ, Griesshammer M, Dohner K, *et al.* V617F mutation in *JAK2* is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis [J]. *Blood*, 2006, 107(5): 2098-2100.
- [15] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, *et al.* A gain of function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(17): 1779-1790.
- [16] 沈云峰, 夏珺, 陆米则, 等. *JAK2* V617F 点突变与真性红细胞增多症的临床相关性研究[J]. 中国实验血液学, 2009, 17(1): 121-124.
- [17] Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, *et al.* Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and *JAK2* mutation status [J]. *Blood*, 2007, 109(6): 2310-2313.
- [18] Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, *et al.* V617F *JAK-2* mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(5): 702-711.
- [19] Passamonti F, Rumi E. Clinical relevance of *JAK2* (V617F) mutant allele burden [J]. *Haematologica*, 2009, 94(1): 7-10.
- [20] Pardanani A. *JAK2* inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials [J]. *Leukemia*, 2008, 22(1): 23-30.
- [收稿日期] 2009-07-12 [修回日期] 2009-09-21
[本文编辑] 徐红梅

· 简讯 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》征稿启事

《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(基础研究, 临床研究)、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。

本刊为中国中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 已被美国《化学文摘》(CA)、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)、荷兰《医学文摘》(EMbase)、英国《国际农业和生物科学研究文摘》(CABI)、英国《公共健康研究数据库》(GH)、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。

本刊发表论文的周期平均在 4 个月左右; 如创新性论文, 可作研究快报发表, 周期可缩短至 2 个月以内。热忱欢迎海内外广大生物医学科研和临床工作者踊跃投稿; 特别欢迎重大科技成果论文和各类科学基金资助课题论文, 该两类论文一经录用, 将优先快速发表。投稿方式不限, 将电子版发至电子信箱、通过网络投稿系统投稿, 或纸质稿件邮寄均可。

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; 021-81871002 × 22; 传真: 021-81871007

网址: www. biother. org; 电子邮箱: cjcb@ biother. org