

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.04.020

抗肿瘤糖疫苗的研究进展

李 捷 综述;张俊平审阅(第二军医大学药学院微生物与生化药学教研室,上海 200433)

[摘要] 肿瘤相关糖抗原(tumor-associated carbohydrate antigens, TACAs)是肿瘤表面重要的分子标记物,基于 TACAs 的肿瘤疫苗已成为肿瘤免疫治疗的热点。寻找合适的糖抗原与大分子载体连接,或在免疫过程中添加免疫佐剂,是目前抗肿瘤糖疫苗设计的主要思路,如将 TACAs 与蛋白载体共价结合制备糖结合物疫苗,或与 T 细胞肽表位或免疫刺激表位连接制备多组分糖疫苗。从天然糖抗原疫苗,到半合成和全合成的糖抗原疫苗,抗肿瘤糖疫苗的发展十分迅速,并有一些疫苗进入了临床研究。近年来,联合应用 TACAs 类似物糖疫苗和肿瘤细胞糖质工程在肿瘤免疫治疗中也取得了可喜的结果,更多有效的 TACAs 相关肿瘤免疫策略也在积极研究中,相信在不久的将来会取得重大的突破。

[关键词] 肿瘤相关糖抗原;糖疫苗;细胞糖工程;肿瘤免疫治疗

[中图分类号] R392.7; R730.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)04-0462-06

Recent progresses in carbohydrate-based cancer vaccines

LI Jie, ZHANG Jun-ping(Department of Biochemical Pharmacy, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Tumor-associated carbohydrate antigens (TACAs) are important molecular markers on the tumor cell surface, and TACA-based tumor vaccines have become a focus of study in tumor immunotherapy. The main task for vaccine design is to search for suitable TACAs and link them to a proper carrier, or immunized with immune adjuvants, such as covalently coupling TACAs to protein carrier to form glycoconjugate vaccines, coupling TACAs to a T cell peptide epitope or an immunostimulant epitope to form multi-component glycoconjugate vaccines. Great progress has been made in carbohydrate-based cancer vaccines, from natural TACA-based anti-cancer vaccines to semi-synthetic and fully synthetic glycoconjugate anti-cancer vaccines, and some vaccines have entered clinical trials. Recently, combined application of unnatural TACA analogues and tumor cell glycoengineering has also shown promising results in tumor immunotherapy, and more effective immunization strategies of TACAs are being developed, and further study is needed.

[Key words] tumor-associated carbohydrate antigen (TACA); carbohydrate vaccine; cell glycoengineering; tumor immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(3): 462-467]

肿瘤免疫治疗是一种颇为理想的肿瘤疗法,免疫系统可识别和杀灭肿瘤病灶的癌细胞,还可以有效消除血液和淋巴系统中的癌细胞,有效地阻止癌细胞转移。因此,具有专特性、有效性和低毒性的肿瘤免疫治疗策略,特别是以肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)为基础的肿瘤疫苗备受青睐^[1-2]。在肿瘤细胞表面,肿瘤相关糖抗原(tumor-associated carbohydrate antigens, TACAs)是 TAAs 中表达最为丰富、表达谱最广者,是设计肿瘤疫苗的重要靶点,目前大多数还没有被挖掘利用^[3]。本文对基于糖抗原肿瘤疫苗的研制新进展作一综述。

1 肿瘤相关糖抗原

自 20 世纪 70 年代开始,肿瘤细胞表面糖基化

结构的改变便被认为是肿瘤表型的一个生物学标志。由于不完全糖基化、过度糖基化或畸形糖基化,导致肿瘤细胞表面多糖表达过低、过表达或是表达一些胚胎源性的多糖,这些多糖通过 O-和 N-与丝氨酸、苏氨酸或脂类相连^[4],进而形成糖肽、糖蛋白或糖脂,这些多糖被称为肿瘤相关糖抗原^[5]。

糖抗原通常被分为三大类:(1)糖脂,如神经节

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30728032)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30728032)

[作者简介] 李捷(1985-),女,湖南省怀化市人,硕士,主要从事免疫药理及抗肿瘤疫苗方面的研究

[通信作者] 张俊平(ZHANG Jun-ping, corresponding author), E-mail: jpzhang08@hotmail.com

苷脂 GM2、GM3、GD2 和 fucosyl-GM1、Lewisy(Ley)、sialyl Lewis x(sLex)、中性糖脂 Globo-H 等;(2)糖蛋白,如黏蛋白相关表位 Tn、TF 和 STn;(3)蛋白聚糖,如多聚唾液酸(PSA)^[6-7]。相较于正常组织,肿瘤组织中的总体糖基化改变十分明显,每种类型的肿瘤都有其对应的一系列糖抗原的表达改变(表 1)^[8]。鉴于此,有可能根据已经改变的糖基化,使免疫系统靶向癌细胞。因此对高效低毒、特异性的抗肿瘤糖疫苗研究将成为肿瘤免疫治疗的热点。

表 1 部分肿瘤表达的 TACAs

肿 瘤	TACA
B 细胞淋巴瘤	GM2, GD2
黑素瘤	GM2, GD2, GD3L, GD3
结肠癌	GM2, TF(c), STn(c), Ley, sLea
卵巢癌	GM2, Globo H, TF(c), STn(c), Ley
前列腺癌	GM2, Globo H, Tn(c), TF(c), STn(c), Ley
肉瘤	GM2, GD2, GD3L, GD3
成神经细胞瘤	GM2, GD2, GD3L, polysialic acid
胃癌	GM2, Ley, Lea, sLea
小细胞肺癌	GM2, FucGM1, Globo H, polysialic acid, sLea
乳腺癌	GM2, Globo H, TF(c), Ley

2 疫苗设计及抗瘤活性

目前设计的抗肿瘤糖疫苗常由 3 个部分组成:第一部分是与靶点密切相关的糖抗原自身。第二部分是与糖抗原能共价结合并能帮助其发挥最佳抗体反应的载体蛋白,最常用的载体蛋白为钥孔血蓝素蛋白(keyhole limpet hemocyanin, KLH)^[9];但这种结合不能影响抗原表位的识别,所以两者间有时需要连接物(如异双功能交联剂 MBS)。第三部分为免疫佐剂,如皂苷类佐剂 QS-21 便被认为是目前最有效的糖疫苗佐剂^[10]。因此,寻找合适的糖抗原,使其与大分子载体连接或者在免疫过程中添加免疫佐剂^[11],为目前抗肿瘤糖疫苗设计的主要思路。

2.1 天然糖抗原疫苗

研究者^[12-13]将提纯的 GM2 抗原单独免疫小鼠和肿瘤患者,未发现任何抗体的产生。但在纽约的一个随机临床试验中,采用 BCG 为免疫佐剂的 GM2 抗原在大部分患者体内能有效诱导 IgM 抗体的产生,只是产生的抗体滴度低且维持时间短^[14]。在 GD2/BCG 和 GD3/BCG 疫苗的研究中发现,只有低滴度的针对 GD2 抗原的 IgM 抗体产生,而 GD3/

BCG 无法诱导任何抗体产生。

2.2 半合成的糖抗原结合物疫苗

根据与蛋白载体偶联的 TACAs 的类型和数目,糖抗原结合物疫苗常被分为三类:(1)单价表位疫苗,只包含一个 TACA 表位;(2)单价表位簇疫苗,包含一种类型的 TACA 抗原表位簇;(3)多价表位疫苗,通常包含多种类型的 TACAs。

单价表位糖结合物疫苗是目前研究最多的,一些疫苗的研究已进入了临床试验阶段。如 Globo-H 糖抗原疫苗,即将一个复杂的六糖 Globo-H 与 KLH 耦联而成,将疫苗与免疫佐剂 QS-21 对 27 名转移性乳腺癌患者进行 I 期临床实验^[15]。通过 FACS 分析发现,有 16 名患者体内产生了 IgM 抗体,3 名患者体内有 IgG 抗体产生,更可喜的是 9 名患者体内发现了补体依赖的细胞毒作用,在 8 名患者体内观察到了抗体依赖的细胞毒反应。

一些糖抗原由于结构简单,如 TF、Tn、STn 等,将其直接与蛋白载体结合后免疫机体很难诱导免疫反应的产生。让多个简单抗原与氨基酸或多肽形成的结构单元结合成糖抗原簇,则可以增加抗原表位数目和提高抗原结构的复杂性,从而增强了抗原的免疫原性。

Slovin 等^[16]发现,相较于二糖单体,MoAb B72.3 能优先识别 STn 抗原多聚体或抗原簇,STn(c)-KLH 疫苗能同时与天然黏蛋白以及表达 STn 的肿瘤细胞强烈反应。将 TF 与丝氨酸或苏氨酸联结形成的结构单元合成 TF 三聚体,用连接物 MBS 使其与 KLH 连接形成疫苗。以该疫苗和 QS-21 为佐剂对前列腺癌患者进行试验,血清 ELISA 实验结果表明,该疫苗能诱导高滴度的特异性 IgM 和 IgG 抗体,且这些抗体能有效介导补体细胞毒作用。

糖抗原与其他多肽表位连接形成的结构单元构成复杂的结合物,再与蛋白载体结合也是糖疫苗设计的一种策略。最近,Zhu 等^[17]合成了 Gb3 抗原的 KLH 结合物疫苗(Gb3-MUC5AC(c)-KLH),采用了从黏蛋白中得到的肿瘤表面标志物多肽 MUC5AC 为连接物,希望能够同时诱导针对 Gb3 和 MUC5AC 的强烈免疫应答。此外, MUC5AC 提供了 Th 细胞表位,能进一步促进 T 细胞的活化。

肿瘤细胞表面能表达多种 TACAs,且不同肿瘤细胞抗原的表达水平各不相同。研究表明,GM2-KLH、Globo H-KLH、Ley-KLH、TF(c)-KLH、Tn(c)-KLH、STn(c)-KLH 和糖基化 MUC1-KLH 混合物能诱导产生与各单独抗原反应的高滴度特异性 IgM 和 IgG 抗体。因此,针对某一特定类型的肿瘤,制备由

多个糖抗原合成的多价糖疫苗势必会促使免疫系统产生更强的应答能力,从而也提高了免疫的靶向性^[18]。

将不同的糖抗原结合成一个多价分子,然后再将该多价分子与合适载体蛋白相连,是目前设计多价糖疫苗的策略之一。Ragupathi 等^[19]制备了一种三价糖疫苗,包含 Tn、Ley、Globo H 等 3 种抗原,动物模型证明了这种疫苗能够激发针对每一个抗原的免疫应答,并产生了激活 Th 细胞的 IgG 抗体。Globo H-Ley-sTn-Tn-TF-KLH 疫苗也显示了相似的结果(图 1)^[20]。

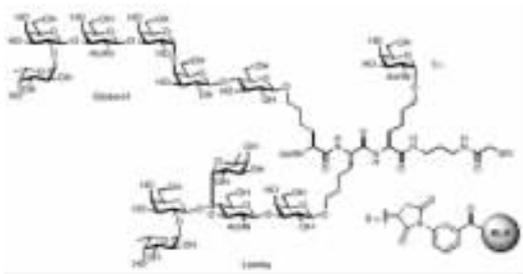


图 1 Globo H-Ley-sTn-Tn-TF-KLH 疫苗的结构

多价糖疫苗的另一设计策略便是将不同的糖抗原连接到同一载体分子上。Ojeda 等^[21]利用 GNP (glyconanoparticles) 技术将 sTn、Ley 糖抗原和 Th 细胞表位肽连接到同一载体分子 S-Au 上,设计合成了 GNP 1-10 疫苗(图 2),这种疫苗能保持数月的稳定性。Balb/c 小鼠体内实验证明,这些多功能 GNPs 诱导的抗血清能检测到纳米粒表面的 sTn/Ley 表位。这项技术为利用已知的化学成分合成多价抗肿瘤糖疫苗提供了更广阔的研究思路^[22]。

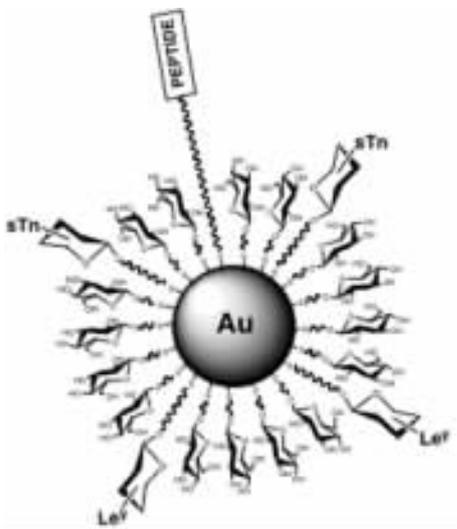


图 2 GNP 1-10 疫苗的结构

2.3 全合成的糖抗原结合物疫苗

由于耦合物与佐剂的结构和组成不明确,以及分子载体可能会诱导机体产生非相关抗体,半合成的糖疫苗同样存在着局限性。为了解决这个问题,研究者们设计合成了包含能增强免疫原性的佐剂和其他免疫表位的全合成疫苗。

Glunz 等^[23]设计合成了肿瘤细胞表面的 Ley-mucin 类似物,其结构包含了一个 Ley 三聚体、一个糖连接物和一个免疫刺激剂 tripalmitoyl-S-glycerol-cysteinyserine (Pal3Cys)。在没有任何其他免疫佐剂存在的情况下,这种疫苗能够激发强烈的 IgM 免疫反应,产生的抗体能与天然的黏蛋白相关 Ley 和 Ley-ceramide 抗原紧密结合;同时这一生物学结果也证明了肿瘤细胞表面 Ley-mucin 的免疫类似物是能够完全被人工合成的。同时包含 B 细胞表位和 T 细胞表位的两组份全合成糖结合物疫苗也在验证中。研究者将 Tn 抗原三聚体与 T 细胞表位多肽 PV 结合形成结构单元 (Tn)3-PV,由 4 个结构单元形成最终的结合抗原簇,然后与多抗原糖肽 MAG 结合形成疫苗 [(TN)3-PV]4-MAG(图 3)。MAG 包含了一个 TACA 和一个合适的 CD4⁺ T 细胞表位,这样大大增强了免疫原性,且能激发更有效的抗肿瘤免疫反应。在肿瘤的预防和免疫治疗试验中 [(TN)3-PV]4-MAG 疫苗都表现出了很好的效果。研究^[24]证实了 [(TN)3-PV]4-MAG 疫苗能在体内诱导针对 TA3/Ha 腺癌细胞的抗体高表达,且能明显延长肿瘤小鼠的生存率。由此可见,将糖抗原簇插入 MAG 免疫原对于诱导长期高效的抗肿瘤免疫反应是十分重要的。然而两组分的疫苗缺乏 T 细胞刺激表位(如 Pam3Cys 结合物)或需要一个外在的佐剂。最新研究表明, Toll 样受体 (TLR) 的参与是激发最佳抗原反应的关键。Ingale^[25]设计合成了一种由肿瘤相关 MUC1 糖蛋白、小鼠 MHC II 类分子限制性 PV Th 表位和内置佐剂 (Pam2CysSK4 或 Pam3CysSK4) 组成的 3 组分疫苗,能识别表达 MUC1 的肿瘤细胞,并产生显著性的高滴度 IgG 抗体。Bettahi 等^[26]最近构建了一种 4 组分疫苗,包含一个 Tn 抗原簇、一个 CD4⁺ Th 多肽表位 (PADRE)、一个 CD8⁺ CTL 多肽表位 (OVA257-264) 和一内置佐剂 (Pam3Cys)。这种疫苗不仅能刺激高效的 Tn 特异性 IgG/IgM 抗体产生,同时还能诱导强烈的 PADRE 特异性的 CD4⁺ T 细胞反应和 OVA257-264 特异性的 CD8⁺ T 细胞反应,能减小接种小鼠

再者,随着糖结合物的合成技术的完善,由人工合成的结合物能通过构效关系研究发现更多有效的疫苗,且非天然 TACA 类似物糖疫苗的合成和肿瘤细胞糖质工程的改造的联合应用在肿瘤免疫中也取得了可喜的结果。大多数的 TACA 在非还原端都含有唾液酸的结构,这个前端位置和唾液酸在肿瘤的发生中有着重要的作用,使得这种新的肿瘤免疫治疗策略更有意义。相信这些策略的联合应用将给肿瘤免疫治疗发展带来一个新的前景。

参考文献

- [1] Graziano DF, Finn OJ. Tumor antigens and tumor antigen discovery [J]. *Cancer Treat Res*, 2005, 123: 89-111.
- [2] Farkas AM, Finn OJ. Vaccines based on abnormal self-antigens as tumor-associated antigens: Immune regulation [J]. *Semin Immunol*, 2010, 22(3): 125-131.
- [3] Furukawa K, Hamamura K, Aixinjueluo W. Biosignals modulated by tumor-associated carbohydrate antigens: Novel targets for cancer therapy [J]. *Abb N Y Acad Sci*, 2006, 1086: 185-198.
- [4] Niederhafner P, Reinis M, Sebestik J, Jezek J. Glycopeptide dendrimers, part III: A review. Use of glycopeptide dendrimers in immunotherapy and diagnosis of cancer and viral diseases [J]. *J Pept Sci*, 2008, 14(5): 556-587.
- [5] Hakomori S. Tumor-associated carbohydrate antigens defining tumor malignancy: Basis for development of anti-cancer vaccines [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2001, 491: 369-402.
- [6] Danishefsky SJ, Allen JR. From the laboratory to the clinic: A retrospective on fully synthetic carbohydrate-based anticancer vaccines frequently used abbreviations are listed in the appendix [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39(5): 836-863.
- [7] Constanze B, Horst K. Synthesis of tumor-associated glycopeptide antigens [J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10 (10): 3085-3112.
- [8] Slovin SF, Keding SJ, Ragupathi G. Carbohydrate vaccines as immunotherapy for cancer [J]. *Immunol Cell Biol*, 2005, 83(4): 418-428.
- [9] Kagan E, Ragupathi G, Yi SS, Reis CA, Gildersleeve J, Kahne D, et al. Comparison of antigen constructs and carrier molecules for augmenting the immunogenicity of the monosaccharide epithelial cancer antigen Tn [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(5): 424-430.
- [10] Zhu J, Wan Q, Lee D, Yang G, Spassova MK, Ouerfelli O, et al. From synthesis to biologics: Preclinical data on a chemistry derived anticancer vaccine [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(26): 9298-9303.
- [11] Moschella F, Proietti E, Capone I, Belardelli F. Combination strategies for enhancing the efficacy of immunotherapy in cancer patients [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1194: 169-178.
- [12] Goodman LA, Livingston PO, Walkley SU. Ectopic dendrites occur only on cortical pyramidal cells containing elevated GM2 ganglioside in alpha-mannosidosis [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 1991, 88(24): 11330-11334.
- [13] Livingston PO, de Leo AB, Jones M, Oettgen HF. Comparison of approaches for augmenting the serologic response to the individually specific methylcholanthrene-induced sarcoma-Meth A: Pretreatment with cyclophosphamide is most effective [J]. *J Immunol*, 1983, 131(5): 2601-2605.
- [14] Livingston PO, Ritter G, Srivastava P, Padavan M, Calves MJ, Oettgen HF, et al. Characterization of IgG and IgM antibodies induced in melanoma patients by immunization with purified GM2 ganglioside [J]. *Cancer Res*, 1989, 49(24): 7045-7050.
- [15] Gilewski T, Ragupathi G, Bhuta S, Williams LJ, Musselli C, Zhang XF, et al. Immunization of metastatic breast cancer patients with a fully synthetic globo H conjugate: A phase I trial [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(6): 3270-3275.
- [16] Slovin SF, Ragupathi G, Musselli C. Thomsen-Friedenreich (TF) antigen as a target for prostate cancer vaccine: Clinical trial results with TF cluster (c)-KLH plus QS21 conjugate vaccine in patients with biochemically relapsed prostate cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(7): 694-702.
- [17] Zhu J, Wan Q, Ragupathi G, George CM, Livingston PO, Danishefsky SJ. Biologics through chemistry: Total synthesis of a proposed dual-acting vaccine targeting ovarian cancer by orchestration of oligosaccharide and polypeptide domains [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(11): 4151-4158.
- [18] Cipolla L, Peri F, Airoidi C. Glycoconjugates in cancer therapy [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008, 8(1): 92-121.
- [19] Ragupathi G, Coltart DM, Williams LJ, Koide F, Kagan E, Allen J, et al. On the power of chemical synthesis: Immunological evaluation of models for multiantigenic carbohydrate-based cancer vaccines [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (21): 13699-13704.
- [20] Keding SJ, Danishefsky SJ. Prospects for total synthesis: A vision for a totally synthetic vaccine targeting epithelial tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(33): 11937-11942.
- [21] Ojeda R, de Paz JL, Barrientos AG, Martín-Lomas M, Penadés S. Preparation of multifunctional glyconanoparticles as a platform for potential carbohydrate-based anticancer vaccines [J]. *Carbohydr Res*, 2007, 342(3/4): 448-459.
- [22] Lepenies B, Yin J, Seeberger PH. Applications of synthetic carbohydrates to chemical biology [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2010, 14 (3): 404-411.
- [23] Glunz PW, Hintermann S, Williams LJ, Schwarz JB, Kuduk SD, Kudryashov V, et al. Design and synthesis of Ley-bearing glycopeptides that mimic cell surface Ley mucin glycoprotein architecture [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(30): 7273-7279.
- [24] Lo-Man R, Bay S, Vichier-Guerre S, Cantacuzéne D, Leclerc C. A fully synthetic immunogen carrying a carcinoma-associated carbohydrate for active specific immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(7): 1520-1524.
- [25] Ingale S, Wolfert MA, Buskas T, Boons G. Increasing the antigenicity of synthetic tumor-associated carbohydrate antigens by targeting Toll-like receptors [J]. *Chembiochem*, 2009, 10(3): 455-463.
- [26] Bettahi I, Dasgupta G, Renaudet O, Chentoufi AA, Carpenter D,

- Yoon S, et al. Antitumor activity of a self-adjuvanting glycopeptide vaccine bearing B cell, CD4⁺ and CD8⁺ T cell epitopes [J]. *Cancer Immuno Immunother*, 2009, 58(2): 187-200.
- [27] Jurianz K, Ziegler S, Garcia-Schüler H, Bohana-Kashtan O, Fishelson Z, et al. Complement resistance of tumor cells: Basal and induced mechanisms [J]. *Mol Immunol*, 1999, 36(13/14): 929-939.
- [28] Krug LM, Ragupathi G, Hood C, Kris MG, Miller VA, Allen JR, et al. Vaccination of small cell lung cancer patients with polysialic acid or N-propionylated polysialic acid conjugated to keyhole limpet hemocyanin [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(18): 916-923 .
- [29] Guo ZW, Wang QL. Recent development in carbohydrate-based cancer vaccines [J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2009, 13(4): 1-10.
- [30] Chefalo P, Pan Y, Nagy N, Guo Z, Harding CV. Efficient metabolic engineering of GM3 on tumor cells by N-phenylacetyl-D-mannosamine [J]. *Biochemistry*, 2006, 45(11): 3733-3739.
- [31] Ragupathi G, Meyers M, Adluri S, Howard L, Musselli C, Livingston PO. Induction of antibodies against GD3 ganglioside in melanoma patients by vaccination with GD3-lactone-KLH conjugate plus immunological adjuvant QS-21 [J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(5): 659-666.
- [32] Ragupathi G, Livingston PO, Hood C, Gathuru J, Krown SE, Chapman PB, et al. Consistent antibody response against ganglioside GD2 induced in patients with melanoma by a GD2 lactone-keyhole limpet hemocyanin conjugate vaccine plus immunological adjuvant QS-21 [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(14): 5214-5220.
- [33] Wang QL, Zhang JP, Guo ZW. Efficient glycoengineering of GM3 on melanoma cell and monoclonal antibody-mediated selective killing of the glycoengineered cancer cell [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(24): 7561-7567.
- [34] 熊 红, 吴秋业, 廖洪利, 赵庆杰, 侯 健. 糖基化修饰的 DC 疫苗特异性抗骨髓瘤活性的体外研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2007, 23(7): 629-633.
- [35] Spagnoli GC, Ebrahimi M, Iezzi G, Mengus C, Zajac P. Contemporary immunotherapy of solid tumors: From tumor-associated antigens to combination treatment [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2010, 13(2): 184-192.
- [收稿日期] 2010 - 02 - 17 [修回日期] 2010 - 06 - 21
[本文编辑] 王 莹

· 编者 · 作者 · 读者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至全国带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域惟一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明。
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查。
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》删除学术不端文献系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核。
4. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重给作者以下处理:书面警告、通知作者所在单位、在本领域相关期刊间通报、2年内本刊不刊登有其署名的稿件、相关学术责任人(通讯作者)署名的其他稿件延缓审稿等。

(本刊编辑部)