

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.05.010

· 基础研究

## 环孢菌素 A 联合顺铂对 Lewis 肺癌裸鼠移植瘤的协同抑制作用

朱新海, 郭良君(暨南大学附属第一医院 肿瘤科, 广东 广州 510632)

**[摘要]** **目的:** 探讨亲环蛋白 A (cyclophilin A, CyPA) 抑制剂环孢菌素 A (cyclosporine A, CsA) 联合顺铂 (Cisplatin, DDP) 化疗提高肺癌细胞对 DDP 的敏感性。**方法:** C57BL/6 裸鼠随机分为 4 组: 空白对照组、DDP 组、CsA 组和联合组 (DDP + CsA), 每组各 10 只。裸鼠左侧腋部皮下注射 100  $\mu$ l 细胞密度为  $5 \times 10^6$ /ml 的小鼠 Lewis 肺癌细胞株 (3LL) 细胞悬液, 接种 2 d 后开始腹腔给药, DDP 给药剂量为 2 mg/kg, 每 3 d 1 次, 共 3 次; CsA 给药剂量 5 mg/kg, 隔天 1 次, 共 3 次; 此后实验组每周 1 次, 维持血药浓度。空白对照组不给药。接种后每 3 天观察一次肿瘤生长情况, 绘制肿瘤生长曲线。接种 35 d 后处死裸鼠取出瘤块, H-E 染色观察组织形态学变化, 免疫组化法观察移植瘤中 Ki-67 蛋白的表达情况。**结果:** 联合组裸鼠的移植瘤体积 ( $P < 0.01$ )、移植瘤质量 ( $P < 0.05$ )、肿瘤细胞密度 ( $P < 0.05$ )、核分裂象 ( $P < 0.05$ ) 均较其余 3 组显著降低; DDP 组和 CsA 组裸鼠移植瘤体积、瘤质量、肿瘤细胞密度和核分裂象均较空白对照组低 (均  $P < 0.05$ )。免疫组化观察联合组移植瘤组织的 Ki-67 表达水平明显降低。**结论:** 免疫抑制剂 CsA 与 DDP 联合用药可提高肺癌细胞对 DDP 的敏感性, 协同抑制肺癌细胞移植瘤的生长。

**[关键词]** 环孢菌素 A (CsA); 顺铂 (DDP); 肺癌; 移植瘤模型

**[中图分类号]** R734.2; R730.54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2015)05-0607-05

## Synergistic inhibition effects of cyclosporin A and cisplatin against lung cancer: a pilot study in nude mice

Zhu Xinhai, Guo Liangjun (Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China)

**[Abstract]** **Objective:** The purpose of this study was to evaluate the effect of cyclosporine A (CsA) plus cisplatin (DDP) on lung cancer growth in vivo. **Methods:** Lewis lung carcinoma 3LL cells ( $100 \mu$ l of  $5 \times 10^6$ /ml) were injected subcutaneously into female nude (C57BL/6) mice. Two days after xenograft injection, animals were randomized to four treatment groups ( $n = 10$ ): Control, cisplatin (DDP), cyclosporine A (CsA), and DDP + CsA. DDP and CsA were intraperitoneally administered initially at 2 mg/kg, q3d for 3 times and at 5 mg/kg, q2d for 3 times, respectively, and once a week afterwards. Tumor size was examined every three days. The weight of tumor mass was calculated. Animals were sacrificed 35 days after xenograft implantation. Tumors were collected and weighed. Tumor tissue specimens were subjected to H-E staining immunohistochemical assessment of Ki-67 expression. **Results:** Compared with the control, all drug treatments significantly reduced tumor size ( $P < 0.01$ ), tumor weight ( $P < 0.05$ ), cell density and mitotic count ( $P < 0.05$ ) and Ki-67 expression ( $P < 0.05$ ), but DDP together with CsA was significantly more effective than DDP and CsA each alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The combined use of CsA and DDP may increase the sensitivity of lung carcinoma cells to DDP and thus have a synergistic effect against lung cancer.

**[Key words]** cyclosporin A (CsA), cisplatin (DDP), lung cancer; xenograft model

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(5): 607-611]

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着人类的健康。全球每年新发病例约 100 万, 其发病率和病死率逐年上升, 是发达国家癌症患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。据我国第 3 次居民死亡调查结果显示, 肺癌已成为我国恶性肿瘤患者的首位死亡原

**[作者简介]** 朱新海(1982-), 男, 山东省菏泽市人, 博士生, 主要从事肺癌靶向诊治的研究, E-mail: robin82613@163.com

**[通信作者]** 郭良君 (Guo Liangjun, corresponding author), E-mail: glj1012@163.com

因<sup>[2]</sup>。亲环蛋白(cyclophilins, CyPs)家族最先被认为是环孢菌素 A(cyclosporine A, CsA)的胞内结合蛋白,是由一组具有肽基脯氨酸顺反异构酶(peptidyl-prolyl cis-trans isomeras, PPIase)活性和分子伴侣功能的蛋白质所组成<sup>[3]</sup>。亲环蛋白 A(CyPA)是 CyPs 家族功能中最重要的成员之一,辅助细胞内蛋白质的正确折叠,参与免疫抑制,介导炎症反应,平衡细胞内外胆固醇。有研究<sup>[4]</sup>表明, CyPA 在肺癌组织中的表达量是正常组织中的 7 倍,可能通过影响肿瘤细胞增殖、转移、侵袭和抗细胞凋亡等多种机制,在肺癌的发生、发展中均起重要作用。有研究<sup>[5-6]</sup>发现,抑制 CyPA 的表达可以明显抑制肿瘤细胞的生长。肿瘤药物耐药性的产生,是肺癌化疗失败的一个重要原因。据美国癌症协会报道,90% 以上的肿瘤患者的死亡在不同程度上都与肿瘤药物的耐药有关。因此如何克服肿瘤细胞耐药性,提高药物疗效,已成为肿瘤治疗中急需解决的问题。顺铂(cisplatin, DDP)是临床上常用化疗药物之一,但是其反复使用后易产生耐药性,是导致化疗失败的主要原因。有研究<sup>[7]</sup>发现,高表达量的 CyPA 可以抑制顺铂和缺氧诱导的细胞凋亡,而 CyPA 基因沉默可以促进这种凋亡。CsA 作为一种新型免疫抑制剂,能可逆性和选择性地改变淋巴细胞功能,抑制其活化,现临床上主要用于器官移植时的排斥反应。研究表明<sup>[8]</sup>,CsA 是 CyPA 的抑制剂,CsA 在非毒剂量下可提高肿瘤细胞对某些抗癌药物的敏感性,克服肿瘤细胞的耐药性,这一现象与抑制 PPIase 的活性有关。故本研究通过建立异位移植瘤动物模型,验证加入 CyPA 活性抑制剂 CsA 是否可以提高肺癌细胞对顺铂的敏感性,为临床肺癌化疗联合用药提供实验证据。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

顺铂购自山东齐鲁制药有限公司,CsA 购自美国 Sigma 公司,兔源 Ki-67 多克隆抗体为 Abcam 公司产品,辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 购自上海康成生物工程有限公司,DAB 显色试剂购自天根生化科技有限公司。

### 1.2 细胞培养

小鼠 Lewis 肺癌细胞株(3LL)购自中国科学院上海细胞库,培养于含 10% 胎牛血清(GIBCO)以及双抗(青霉素 100 IU/ml,链霉素 100  $\mu$ g/ml)的 DMEM 完全培养基中,将其置于 37  $^{\circ}$ C、5%  $\text{CO}_2$  饱和湿度培养箱培养,2~3 d 更换 1 次培养液,取对数生长期细胞用 0.25% 胰酶消化,锥虫蓝染色法测定

活细胞数量大于 95% 后,调节细胞密度为  $5 \times 10^6$  个/ml 备用。

### 1.3 构建 Lewis 肺癌裸鼠移植瘤模型

随机选取 6~8 周龄雌性 C57BL/6 裸鼠 40 只,体重 18~25 g[购于上海斯莱克实验动物有限公司,实验动物合格证编号为 SCXK(沪)2012-0002],随机分组,每组 10 只,共分 4 组:空白对照组、DDP 组、CsA 组、联合组(DDP + CsA)。按文献[9-10]方法在小鼠的左侧腋部皮下接种 100  $\mu$ l Lewis 肺癌细胞悬液,制备肝癌裸鼠移植瘤模型。

### 1.4 动物体外给药和成瘤情况观察

DDP 组裸鼠接种 2 d 后开始 DDP 腹腔注射给药(2 mg/kg,3 d 1 次,共 3 次);此后每周 1 次给药,维持血药浓度。CsA 组裸鼠接种 2 d 后开始 CsA 腹腔注射给药(5 mg/kg,隔天 1 次,共 3 次);此后每周 1 次,维持血药浓度。联合组则同时给予上述 2 种给药方案。空白对照组不作处理。接种 14 d 后每 3 d 观察一次肿瘤生长情况,使用电子游标卡尺测量肿瘤大小,计算瘤体积(体积  $V = 1/2(\text{长径} A \times \text{短径} B)$ ),绘制肿瘤生长曲线。接种 35 d 后处死裸鼠,剥离肿瘤并称体质量。

### 1.5 H-E 染色观察肿瘤组织的形态

裸鼠处死后,取部分肿瘤组织 10% 甲醛溶液固定过夜,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋切片,H-E 染色,中性树脂封片。以双盲法光学显微镜下观察并对各组标本肿瘤细胞密度、细胞核分裂象计数连续计数 5 个高倍镜不重复视野的完整细胞数和核分裂象,取平均值,得到每个高倍镜视野的细胞数和核分裂计数。

### 1.6 免疫组化法观察 Lewis 肺癌细胞中 Ki-67 蛋白的表达

将切好的石蜡切片在 60  $^{\circ}$ C 恒温箱烘烤 60 min,二甲苯浸泡脱蜡,梯度乙醇复水,自来水洗片,抗原高压热修复,蒸馏水洗片,3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  消除内源性过氧化物酶,PBS 洗片,封闭,兔源多克隆 Ki-67 抗体 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜,PBS 洗,辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 室温孵育 15 min,PBS 洗片,DAB 显色,自来水洗片,苏木精复染,自来水洗片,梯度乙醇脱水,二甲苯水化,中性树胶封片,镜下观察。

Ki-67 定位在细胞核,通过观察细胞核染色,采用染色强度  $\times$  染色细胞百分率综合记分方式评估。首先对染色强度评分:浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。染色细胞百分率比评分:高倍视野中计数 100 个细胞中阳性细胞所占百分比,阳性细胞  $< 10\%$  为 0 分,阳性细胞 11%~25% 为 1 分,

阳性细胞 25% ~ 50% 为 2 分, 阳性细胞 50% ~ 75% 为 3 分, 阳性细胞 > 75% 为 4 分。将该两项评分相乘即为总评分。总评分阳性判定标准为: 0 分为阴性(-); 1 ~ 4 分为弱阳性(+); 5 ~ 8 分为阳性(++) ; 9 ~ 12 分为强阳性(+++)。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间两两比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 成功构建 Lewis 肺癌裸鼠移植瘤模型

所有接种裸鼠均成瘤, 成瘤率 100%, 说明已成功构建 Lewis 肺癌裸鼠移植瘤模型。接种 2 周后共观察 7 次, 接种 23 d 后空白对照组裸鼠活动减少, 明显消瘦; DDP 单药组和 CsA 单药组较双药联合组活动更少, 消瘦更明显, 但是比空白对照组活动多、体质量; 空白对照组 4 只出现明显腹水, 无淋巴结转移。

### 2.2 CsA 联合 DDP 化疗显著降低移植瘤体积和瘤重

绘制肿瘤生长曲线显示(图 1A), 接种 16 d 后各组肿瘤体积出现明显差异, 空白对照组裸鼠移植瘤体积较其他 3 组的显著增大, 生长曲线陡直; 35 d 时联合组裸鼠移植瘤体积均显著小于空白对照组、DDP 组和 CsA 组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 并且 DDP 组及 CsA 组裸鼠移植瘤体积也均显著小于空白对照组 ( $P < 0.05$ )。接种后 35 d 处死裸鼠并取出瘤块称重, 联合组裸鼠瘤质量明显小于 DDP 组和 CsA 组 ( $P < 0.05$ ); DDP 组和 CsA 组裸鼠瘤质量也显著小于空白对照组 ( $P < 0.05$ ) (图 1B)。

### 2.3 CsA 联合 DDP 化疗对移植瘤组织病理形态的影响

瘤块组织 H-E 染色病理形态学观察显示(图 2), 空白对照组裸鼠瘤块组织肿瘤细胞排列紧密, 细胞密度大, 形态异质性明显; DDP 组和 CsA 组裸鼠瘤块组织肿瘤细胞密度较空白对照组降低, 细胞仍有不同程度的异质性; 联合组较其余 3 组细胞密度均显著减少。各组核分裂计数结果(表 1)显示, 空白对照组肿瘤细胞核分裂明显多于其余 3 组(均  $P < 0.01$ ); 联合组肿瘤细胞核分裂计数较空白对照组、DDP 组和 CsA 组均减少(均  $P < 0.05$ )。

### 2.4 CsA 联合 DDP 化疗显著降低瘤组织中 Ki-67 蛋白的表达水平

空白对照组中有较多的核深染(++), DDP 组(++)和 CsA 组(++)中深染的细胞核较空白对照组少, 联合组(+)中深染的细胞核是 4 组中最少的, 说

明联合组肺癌细胞较 Ki-67 表达水平最低(图 3)。

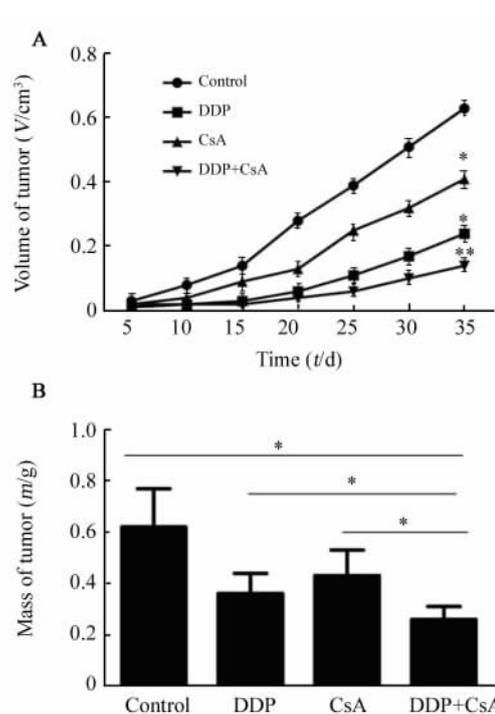


图 1 CsA 联合 DDP 明显抑制移植瘤的生长 ( $n = 10$ )

Fig. 1 CsA and DDP inhibited tumor growth in Lewis xenograft nude mice ( $n = 10$ )

Cyclosporin A (CsA) and cisplatin (DDP) inhibited xenografted tumor growth in nude mice (A) A line graph, showing the time course changes in the volume of xenograft tumors in nude mice in the indicated groups. (B) A bar graph, showing differences in xenograft tumor weight at the end of the experiment in the indicated groups. Data are  $\bar{x} \pm s$  ( $n = 10$ )

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control

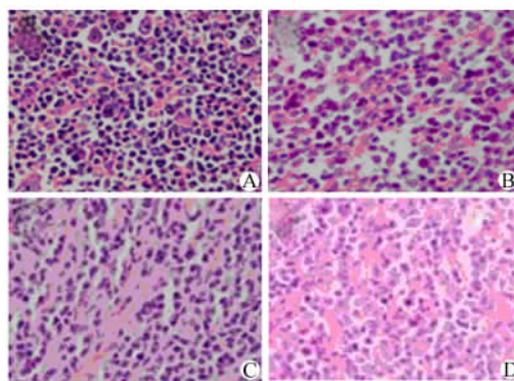


图 2 CsA 联合 DDP 治疗对移植瘤组织病理形态的影响 (H-E,  $\times 400$ )

Fig. 2 Pathological changes of tumor tissues in Lewis xenograft nude mice (H-E,  $\times 400$ )

A: Control; B: DDP; C: CsA; D: DDP + CsA

表 1 三种治疗后移植瘤组织细胞密度和核分裂象的比较

Tab. 1 Cell density and mitotic count in the four groups

Groups	n	Cell density		Mitotic count	
		$\bar{x} \pm s$	%	$\bar{x} \pm s$	%
Control	10	302 ± 33	100	28.4 ± 6.2	100
CsA	10	250 ± 27*	88.2	22.7 ± 4.2*	83.1
DDP	10	189 ± 22*	74.3	18.3 ± 2.4*	76.5
DDP + CsA	10	85 ± 18** <sup>△</sup>	30.5	9.3 ± 1.8** <sup>△</sup>	28.4

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control; <sup>△</sup>  $P < 0.05$  vs

CsA or DDP

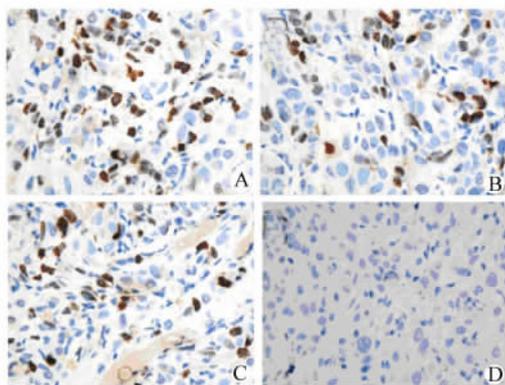


图 3 CsA 联合 DDP 治疗对移植瘤组织 Ki-67 蛋白表达的影响 (IHC, ×40)

Fig. 3 Immunohistochemical staining of Ki-67 in tumor tissue in xenograft nude mice (IHC, ×40)

A: Control; B: DDP; C: CsA; D: DDP + CsA

### 3 讨论

1984 年 Handschumacher 等利用高效液相色谱法 (HPLC) 从小牛胸腺中提取获得 CyPA, 并对其命名<sup>[11]</sup>。CyPA 是发现最早的、功能最重要、研究最广泛的亲环蛋白家族成员之一。近来随着分子生物学和蛋白质组学的发展 CyPA 与肺癌的关系逐渐被发现。研究<sup>[4,12-13]</sup>表明, CyPA 在多种恶性肿瘤中呈高表达水平, 并且这种关系与肿瘤相关蛋白质的合成、促进肿瘤细胞生长信号的转导、抑制凋亡、细胞运动调节蛋白和转录因子等均有密切关系。此外有研究<sup>[14]</sup>发现, CyPA 可增强肺癌细胞抗凋亡能力, 可能起着保证肿瘤细胞存活的作用, 抑制 CyPA 对肺癌细胞的凋亡和代谢有影响<sup>[15]</sup>, 可使癌细胞对葡萄糖的吸收能力减弱及代谢活动下调, CyPA 已成为一个潜在的肺癌早期诊断和靶向治疗因子。

顺铂是临床上常用抗肿瘤药物之一, 属细胞周期非特异性药物, 具有细胞毒性, 抑制癌细胞的 DNA 复制过程, 且损伤其细胞膜结构, 从而促进其凋亡。然而临床上由于反复使用产生的耐药, 是导致肺癌化疗失败的主要原因。近来对肺癌实施的以顺铂为主的联合化疗方案, 取得了显著的疗效<sup>[16]</sup>。本研究选择 CyPA 抑制剂 CsA 联合顺铂化疗治疗肺癌, 并构建肺癌裸鼠移植瘤模型以验证 CsA 是否能提高肺癌细胞对顺铂的敏感性, 从而为解决长期困扰肺癌化疗的耐药问题提供实验依据。

本研究对 C57BL/6 裸鼠进行皮下接种小鼠 Lewis 肺癌细胞株 (3LL) 构建肺癌裸鼠移植瘤模型, 并在接种后第 2 天开始对其进行顺铂和/或 CyPA 抑制剂 CsA 的治疗。结果显示成功构建了小鼠 Lewis 肺癌裸鼠移植瘤模型, 成瘤率 100%。肿瘤生长曲线显示联合组 (DDP + CsA) 裸鼠的移植瘤体积均显著小于其余 3 组 (均  $P < 0.01$ ); 接种后 35 d 处死裸鼠并取出瘤块称质量, 发现联合组裸鼠瘤质量明显小于其余 3 组 (均  $P < 0.05$ ); 组织学观察结果显示, 联合组裸鼠肿瘤组织的细胞密度和核分裂象较其余 3 组显著减少 (均  $P < 0.05$ ); 免疫组化观察 Ki-67 表达水平, 联合组深染的细胞联合用药是四组中最少的。Ki-67 作为增殖细胞相关的核抗原, 与有丝分裂密切相关, 是标记细胞增殖状态的抗原, 阳性染色说明癌细胞增殖活跃。实验结果提示联合用药组肺癌细胞增殖较其余 3 组均为缓慢。

综上, 本研究成功构建 C57BL/6 裸鼠肺癌移植瘤模型, 使用免疫抑制剂 CsA 和顺铂进行联合化疗, 结果显示, 顺铂或 CsA 单独用药可以抑制肺癌细胞的生长, 两者联合用药后, CsA 可提高顺铂对肺癌细胞的敏感性, 从而更好地协同抑制肺癌细胞的生长, 为临床肺癌化疗联合用药提供了较为有力的实验依据。此外, 在临床应用 CsA 时, 应对患者定期进行血药浓度监测, 避免药物剂量使用不当引起免疫抑制不足或引起药物毒副反应。同时, 可考虑在肺癌患者恢复对 DDP 的敏感性后逐渐撤除 CsA。

### [参考文献]

- [1] Sisodiya SM, Free SL, Williamson KA, et al. PAX6 haploinsufficiency causes cerebral malformation and olfactory dysfunction in humans [J]. Nat Genet, 2001, 28(3): 214-216.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 第三次全国死因调查主要情况 [J]. 中国肿瘤, 2008, 17(5): 344-345.
- [3] Wang P, Heitman J. The cyclophilins [J]. Genome Biol, 2005, 6(7): 226.
- [4] Campa MJ, Wang MZ, Howard B, et al. Protein expression profi-

- ling identifies macrophage migration inhibitory factor and cyclophilin A as potential molecular targets in non-small cell lung cancer [ J ]. *Cancer Res*, 2003, 63( 7 ): 1652-1656.
- [ 5 ] Li Z, Zhao X, Bai S, et al. Proteomics identification of cyclophilin A as a potential prognostic factor and therapeutic target in endometrial carcinoma [ J ]. *Mol Cell Proteomics*, 2008, 7( 10 ): 1810-1823.
- [ 6 ] Chen S, Zhang M, Ma H, et al. Oligo-microarray analysis reveals the role of cyclophilin A in drug resistance [ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61( 3 ): 459-469.
- [ 7 ] Twentyman PR. A possible role for cyclosporins in cancer chemotherapy [ J ]. *Anticancer Res*, 1988, 8( 5A ): 985-993.
- [ 8 ] Hamilton G. Cyclophilin A as a target of Cisplatin chemosensitizers [ J ]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2014, 14( 1 ): 46-58.
- [ 9 ] 胡丽丽, 阮永华. 移植性肺癌动物模型的建立和研究进展 [ J ]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28( 8 ): 906-908.
- [ 10 ] 余琛琳, 崔淑芳. 肺癌动物模型的制备与应用 [ J ]. *中国实验动物学报*, 2008, 16( 6 ): 470-474.
- [ 11 ] Handschumacher RE, Harding MW, Rice J, et al. Cyclophilin: A specific cytosolic binding protein for cyclosporin A [ J ]. *Science*, 1984, 226( 4674 ): 544-547.
- [ 12 ] Norregaard-Madsen M, Mygind B, Pedersen R, et al. The gene encoding the periplasmic cyclophilin homologue, PPlase A, in *Escherichia coli*, is expressed from four promoters, three of which are activated by the cAMP-CRP complex and negatively regulated by the CytR repressor [ J ]. *Mol Microbiol*, 1994, 14( 5 ): 989-997.
- [ 13 ] Howard BA, Zheng Z, Campa MJ, et al. Translating biomarkers into clinical practice: prognostic implications of cyclophilin A and macrophage migratory inhibitory factor identified from protein expression profiles in non-small cell lung cancer [ J ]. *Lung Cancer*, 2004, 46( 3 ): 313-323.
- [ 14 ] Howard BA, Furumai R, Campa MJ, et al. Stable RNA interference-mediated suppression of cyclophilin A diminishes non-small-cell lung tumor growth in vivo [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 19 ): 8853-8860.
- [ 15 ] Choi KJ, Piao YJ, Lim MJ, et al. Overexpressed cyclophilin A in cancer cells renders resistance to hypoxia- and cisplatin-induced cell death [ J ]. *Cancer Res*, 2007, 67( 8 ): 3654-3662.
- [ 16 ] 张梅春, 胡成平. 肺癌顺铂耐药的分子机制 [ J ]. *国际呼吸杂志*, 2006, 26( 2 ): 152-155.
- [ 收稿日期 ] 2015 - 02 - 02 [ 修回日期 ] 2015 - 07 - 10  
[ 本文编辑 ] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国肿瘤生物治疗杂志》征稿和征订启事

《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高级学术刊物,为中国精品科技期刊、RCCSE 中国权威学术期刊、中国中文核心期刊、中国科学引文数据库核心源期刊、中国科技核心期刊、中国人民解放军优秀医学期刊,为同行专家评审期刊和开放获取(OA)期刊;获 2015 - 2017 年度中国科协精品科技期刊工程项目资助。本刊主要报道肿瘤生物治疗领域基础研究和临床应用的新成果、新理论、新技术和新经验,常设有述评、院士论坛、专家论坛、研究快报、青年学者论坛、基础研究、临床研究、转化医学、技术方法、短篇论著、学术争鸣、文献综述、个案报告等栏目,以从事肿瘤防治的中高级临床和科研工作者、医药院校师生及相关学科科技人员为读者对象。双月刊,每双月底 20 日出版,国内外公开发行。

本刊主编为中国医学科学院院长、中国免疫学会理事长曹雪涛院士,编委会由包括 15 名院士和 9 名外籍专家的众多名家大师组成。本刊已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、荷兰《医学文摘》(EMbase)等 10 个国际著名检索系统收录。本刊在国内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。

本刊使用网络远程投稿、审稿系统和编校管理系统进行编辑出版工作,工作效率高,编校质量好,论文发表周期短。另设“快速发表通道”,将有较高创新性的论文以 2 ~ 3 个月的速度快速发表。

热忱欢迎广大肿瘤防治工作者通过本刊网站投稿系统、电子信箱踊跃投稿。

《中国肿瘤生物治疗杂志》每册定价 15.00 元,全年定价 90.00 元。邮发代号: 4 - 576,请通过当地邮局订阅。若错过,可从本刊编辑部补订,请将 90.00 元(优惠免邮资)寄编辑部,并注明详细通讯地址及邮政编码,编辑部负责将每期杂志准时寄给您。

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:韩丹 郑芹

联系电话: 021 - 55620605 × 22, 021 - 81871002 × 22

传 真: 021 - 81871007

网 址: www.biother.org

电子邮箱: cjb@biother.org