

半乳糖凝集素-9 在食管鳞状细胞癌中的表达及其与临床病理特征的关系

许鹏, 方玉松, 朱良明, 孙志钢, 王丹云, 王宗明(山东大学附属济南市中心医院 胸外科, 山东 济南 250013)

[摘要] **目的:** 探讨半乳糖凝集素-9(galectin-9)在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)组织及癌旁组织中的表达及对 ESCC 细胞迁移和侵袭能力的影响。**方法:** 收集山东大学附属济南市中心医院胸外科于2012年1月至2013年1月期间手术切除的 ESCC 患者组织标本 89 例及距癌组织边缘 5 cm 以上的癌旁组织标本 20 例, 采用免疫组化法检测 ESCC 及癌旁组织中 galectin-9 蛋白的表达, 并分析其与患者性别、年龄、浸润深度、肿瘤大小、分化程度、病理分期(pTNM)及淋巴结转移等临床病理特征之间的关系。采用脂质体介导法将 pcDNA3.1-galectin-9 转染食管癌 EC9706 细胞系, 运用细胞划痕愈合实验和 Transwell 侵袭实验, 检测 galectin-9 表达上调对食管癌 EC9706 细胞迁移、侵袭能力的影响。**结果:** ESCC 组织中 galectin-9 蛋白的阳性表达率明显低于癌旁组织[25.8% (23/89) vs 50% (10/20), $P < 0.05$], galectin-9 蛋白的表达与 ESCC 患者肿瘤分化程度及淋巴结转移相关(均 $P < 0.05$), 而与患者性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度及病理分期无关(均 $P > 0.05$)。在食管癌 EC9706 细胞中过表达 galectin-9 后, 与阴性对照组相比, 肿瘤细胞的侵袭[(45.0 ± 8.0) vs (160.0 ± 12.0), $P < 0.01$]和迁移能力[(20.6 ± 2.1) vs (87.6 ± 4.9), $P < 0.05$]明显下降。**结论:** galectin-9 的表达缺失参与了食管癌的发生、发展, galectin-9 可以抑制 ESCC 细胞的侵袭及迁移。

[关键词] 食管鳞状细胞癌; 半乳糖凝集素-9; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R735.1; R73-37

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0824-06

Expression of galectin-9 esophageal squamous cell carcinoma and its relationship with clinical pathological features

XU Peng, FANG Yusong, ZHU Liangming, SUN Zhigang, WANG Danyun, WANG Zongming(Department of Thoracic Surgery, Ji'nan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250013, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To explore expressions of galectin-9 in esophageal squamous cell cancer (ESCC) and para-carcinoma tissues and its effect on migration and invasion abilities of ESCC cells. **Methods:** Eighty nine samples of ESCC tissues and twenty samples of para-carcinoma tissues that are far from the the carcinoma tissue margin 5 cm or more which were resected from the patients with ESCC in Department of Thoracic Surgery, Ji'nan Central Hospital affiliated to Shandong University during January, 2012 to January, 2013 were collected. Immunohistochemistry assay was used to detect expressions of galectin-9 protein in the ESCC and the para-carcinoma tissues. Their relationships with clinical pathological features of the patients, such as genders, ages, invasion depths, tumor sizes, differentiated degrees, pathological stages (pTNM), lymphatic metastasis and so on were analyzed. pcDNA3.1-galectin-9 was transfected into human esophageal carcinoma EC9706 line cells with liposome mediated method. Effect of up-regulation expression of galectin-9 on migration and invasion abilities of the EC9706 cells were detected by cell scratch healing test and Transwell invasion assay. **Results:** Positive rate of galectin-9 protein expression in the ESCC tissues was obviously lower than that in the para-carcinoma tissues (25.8% [23/89] vs 50% [10/20], $P < 0.05$). Expressions of galectin-9 protein and carcinoma differentiated degrees, lymphatic metastasis in the patients with ESCC related (all $P < 0.05$), and genders, ages, tumor sizes, invasion depths, pTMN in the patients with ESCC did not related ($P > 0.05$). After over expression of galectin-9 protein in the EC9706 cells, invasion and migration abilities of the carcinoma cells decreased significantly, comparing with negative control group (invasion ability: [45.0 ± 8.0] vs [160.0 ± 12.0], $P < 0.01$; migration ability: [20.6 ± 2.1] vs [87.6 ± 4.9], $P < 0.05$). **Conclusion:** Absence of galectin-9 expression might involve in occurrence and development

[作者简介] 许鹏(1981 -), 男, 山东德州人, 硕士, 主治医师, 主要从事胸部肿瘤分子生物学研究, E-mail: lwys002@163.com

[通信作者] 方玉松(FANG Yusong, corresponding author), E-mail: zzqty@163.com

of the esophageal carcinoma, galectin-9 could inhibit invasion and migration of the ESCC cells.

[**Key words**] esophageal squamous cell carcinoma; galectin-9; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(6): 824-829. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.015]

半乳糖凝集素(galectins)是在生物体内存在的一类结合蛋白质,其参与了多种生理和病理过程,如细胞黏附、细胞凋亡、细胞增殖、炎症反应和免疫调节等^[1-2]。半乳糖凝集素家族目前已发现并确认的有15个成员。近年来研究^[3-7]证实,半乳糖凝集素与肿瘤的发生、发展及不良预后有着明确的关系,目前研究主要集中于其家族成员 galectin-1 和 galectin-3,有关 galectin-9 的研究甚少。本研究采用免疫组化法检测食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)组织中 galectin-9 的表达情况,并观察其对 ESCC 细胞侵袭及迁移的影响,阐明其在 ESCC 发生、发展中可能的作用机制,为肿瘤的基因预防和靶向治疗提供新的实验依据。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收集山东大学附属济南市中心医院胸外科于2012年1月至2013年1月手术切除的 ESCC 患者新鲜组织标本89例及距癌组织边缘5 cm 以上的癌旁组织标本20例。其中男性61例,女性28例,平均年龄(63.75 ± 2.10)岁。所有患者术前均未接受放、化疗,全部病理切片均经过2名高年资病理医师复阅证实。按照国际抗癌联盟(UICC)标准进行TNM分期:I期+IIa期45例、IIb+III期44例;其中有淋巴结转移38例。所有标本的获取均取得受试者或其家属的知情同意并签署知情同意书,均经医院伦理委员会批准。

1.2 细胞株、主要试剂和仪器

食管癌 EC9706 细胞系购自中国科学院上海细胞研究所细胞库,在含10%胎牛血清(FBS)的RMPI 1640 培养基及37℃、5% CO₂ 条件下培养。每天观察细胞生长情况,2 d 更换一次培养液,当细胞铺至培养瓶的80%~90%进行传代,传代比例约为1:3,以后每隔2~3 d 进行一次传代。

鼠抗人 galectin-9 单克隆抗体、羊抗鼠 IgG 单克隆抗体均购于 Santa Cru 公司,胎牛血清及 RMPI 1640 培养基购自美国 Gibco 公司,免疫组化染色超敏试剂盒(S-P法)和DAB显色试剂盒均购自北京中山生物公司,包含 galectin-9 编码区的 pcDNA3.1-galectin-9 重组质粒及空载体 pcDNA3.1 由上海生工生物工程技术服务公司构建和提供,Lipofectamine™

2000 购自 Invitrogen 公司,Transwell 小室购自康宁公司,基质胶购自美国 BD 公司。

1.3 免疫组织化学法检测 ESCC 患者组织及癌旁组织中 galectin-9 蛋白的表达

常规石蜡包埋的组织制成5 μm 的连续切片,染色过程按试剂盒操作手册进行,抗体稀释至1:100,PBS 代替一抗作阴性对照。DAB 显色剂染色,Mayer 苏木精复染,中性树胶封固。每张切片至少观察5个视野,每个高倍视野至少观察100个细胞,结果判定:(1)阳性细胞数:以胞质或者胞核出现黄染为阳性,计算阳性细胞平均百分率,无阳性细胞为0分,<25%为1分,25%~75%为2分,>75%为3分;(2)染色阳性强度:无着色为0分,淡黄色为1分,黄色或深黄色为2分,褐色或深褐色为3分;将(1)和(2)两项的评分相乘,其积≥1为阳性。

1.4 重组质粒与载体质粒转染 EC9706 细胞

按照 Lipofectamine™2000 试剂说明书转染重组质粒 pcDNA3.1-galectin-9 及空载体质粒 pcDNA3.1 于 EC9706 细胞,分别作为 EC9706-galectin-9 转染组(pcDNA3.1-galectin-9)和 EC9706-pcDNA3.1 阴性对照组(Negative-control),同时设置未进行转染操作的空白对照组 EC9706 细胞(Blank-control)。在转染48 h 后,收集各组细胞备用。

1.5 Western blotting 检测转染后 EC9706 细胞 galectin-9 蛋白的表达

收集指数生长期细胞,加入配置预冷的 RIPA 裂解液,充分匀浆裂解提取总蛋白,BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白样品浓度。每组取50 μg 蛋白上样,SDS-Page 电泳,50 μg/L 脱脂牛奶室温封闭1 h,加入适当浓度一抗,4℃过夜,次日洗膜后加入 HRP 标记的二抗,室温孵育1 h,洗膜后,将膜置于 ECL 中,于凝胶成像系统中曝光并采集图像,以 GADPH 的表达作为参照,应用 Image J 软件进行分析,以 galectin-9 条带密度值与 GADPH 条带密度值的比值表示 galectin-9 蛋白的相对表达。实验重复3次。

1.6 划痕实验检测 EC9706 细胞的迁移

取对数生长期的 pcDNA3.1-galectin-9 组、阴性对照组和空白对照组 EC9706 细胞,分别以 2 × 10⁵ 个/孔的细胞密度接种于6孔板中,待各组细胞汇合度达到90%后,用200 μl 的黄色枪头在垂直培养皿

底面上沿直线进行“一”字形轻轻划痕, PBS 冲洗 2 次后继续培养, 24 h 后在倒置显微镜下观察细胞划痕愈合情况, 以细胞划痕愈合百分比表示细胞的迁移能力。划痕愈合率(%) = $[(0\text{ h 划痕宽度} - 24\text{ h 划痕宽度}) / 0\text{ h 划痕宽度}] \times 100\%$ 。

1.7 Transwell 法检测 EC9706 细胞的侵袭

实验前将所有细胞重悬于无血清培养基中进行饥饿处理, Matrigel 基质胶包被 Transwell 小室基底膜, 待基质胶凝固后, 向小室的上孔每孔加入 5×10^4 个细胞的细胞悬液, 下层加入含 10% FBS 的培养基, 置于 37 °C 孵箱中培养, 24 h 后取出 transwell 小室, 吸去上层多余液体, PBS 清洗两次, 棉签拭去上层小室内未迁移的细胞, 4% 多聚甲醛固定, 结晶紫染色, 光镜下分别随机选取 5 个视野的穿膜细胞, 计算平

均数。实验重复 3 次。

1.8 统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组数据间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 阳性率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ESCC 组织中 galectin-9 蛋白的表达明显低于癌旁组织

免疫组化检测结果(图 1)显示, ESCC 患者组织中 galectin-9 蛋白的阳性表达率明显低于癌旁组织 [25.8% (23/89) vs 50% (10/20), $P < 0.05$]。

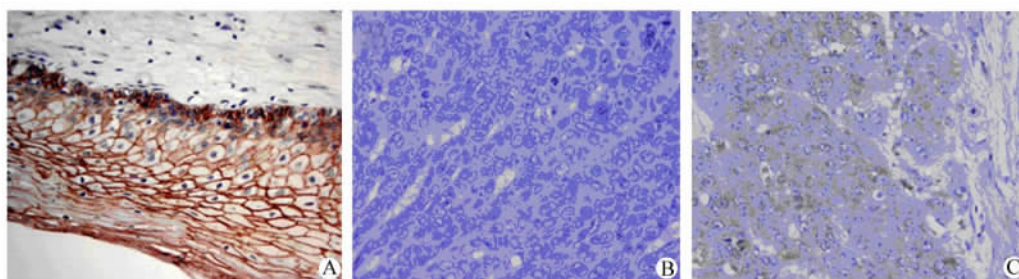


图 1 免疫组织化学检测 galectin-9 蛋白在 ESCC 组织和癌旁组织中的表达(×400)

Fig. 1 Expressions of galectin-9 in ESCC and para-carcinoma tissues detected by immunohistochemic assay(×400)

A: Para-carcinoma tissue; B: Negative expression in esophageal squamous cell carcinoma tissue;

C: Positive expression in esophageal squamous cell carcinoma tissue

2.2 Galectin-9 蛋白表达与 ESCC 患者临床病理特征间的关系

统计学分析(表 1)显示, galectin-9 蛋白表达与 ESCC 患者肿瘤浸润深度及淋巴结转移密切相关(均 $P < 0.05$), 而与年龄、性别、肿瘤大小、病理分期(pTMN)无关(均 $P > 0.05$)。

2.3 pcDNA3.1-galectin-9 转染对各实验组 EC9706 细胞 galectin-9 蛋白表达的影响

Western blotting 检测结果(图 2)显示, 与 Negative-control 组及 Blank-control 组相比, pcDNA3.1-galectin-9 转染组 galectin-9 蛋白的相对表达量明显上升 [(0.31 ± 0.11) vs (0.11 ± 0.04) , (0.08 ± 0.03) , 均 $P < 0.05$]。Negative-control 组与 Blank-control 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 转染 pcDNA3.1-galectin-9 抑制 EC9706 细胞的迁移

细胞划痕损伤实验结果(图 3)显示, 与 Blank-

control 组和 Negative-control 组相比, 转染 pcDNA3.1-galectin-9 后, pcDNA3.1-galectin-9 转染组细胞划痕愈合百分率明显降低为 [$(20.6 \pm 2.1)\%$ vs $(84.1 \pm 5.1)\%$, $(87.6 \pm 4.9)\%$, 均 $P < 0.01$]; 而 Blank-control 组和 Negative-control 组细胞划痕愈合百分率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果说明, pcDNA3.1-galectin-9 转染明显抑制 EC9706 细胞的迁移。

2.5 转染 pcDNA3.1-galectin-9 抑制 EC9706 细胞的侵袭

Transwell 检测结果(图 4)显示, Blank-control 组和 Negative-control 组的细胞穿膜数量分别为 (145 ± 10) 个/HP 和 (160 ± 12) 个/HP, pcDNA3.1-galectin-9 组的细胞穿膜数为 (45 ± 8) 个/HP, 明显少于前两组(均 $P < 0.01$), 前两组间细胞穿膜数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果表明, 转染 EC9706-galectin-9 后可有效降低 EC9706 细胞的侵袭能力。

表 1 Galectin-9 蛋白表达与 ESCC 患者临床病理特征之间的关系
Tab. 1 Relationship between expressions of galectin-9 protein and clinicopathological features of the patients with ESCC

Feature	N	Galectin-9 expression (n[%])	χ^2	P
Gender			0.159	0.690
Male	61	15(24.59)		
Female	28	8(28.57)		
Age(t/a)			0.344	0.557
≥60	75	18(24.00)		
<60	14	5(35.71)		
Invasion depth			0.077	0.781
Mucosal and submucosal	7	2(28.57)		
Muscular layer and outer membrane	82	21(25.61)		
Tumor size(d/cm)			0.030	0.870
≥5 cm	40	10(25.00)		
<5 cm	49	13(26.53)		
Differentiated degree			8.713	0.003
Poor differentiation	35	15(42.86)		
Moderate and high differentiation	54	8(14.81)		
TNM stage			1.621	0.203
I ~ II a	45	9(20.00)		
II b ~ III	44	14(31.82)		
Lymphatic metastasis			6.430	0.011
Yes	38	15(39.47)		
No	51	8(15.69)		

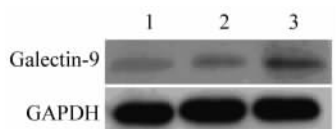


图 2 pcDNA3.1-galectin-9 转染对 EC9706 细胞 galectin-9 蛋白表达的影响

Fig. 2 Effect of pcDNA3.1-galectin-9 transfection on the expression of galectin-9 protein in EC9706 cells

1: Blank-control group; 2: Negative-control group; 3: pcDNA3.1-galectin-9 transfection group

3 讨论

Galectin-9 属半乳糖凝集素家族中的一员,1977

年 Wada 等^[8]在鼠胚肾组织中首次分离得到,随后,在结节性硬化型霍奇金淋巴瘤肿瘤组织中克隆出 galectin-9 并被首次命名^[9]。既往的研究表明, galectin-9 的表达下调在多种恶性肿瘤发生中起着重要的作用。有研究^[10-11]发现良性黑色素痣组织 galectin-9 mRNA 高表达,而其在恶性黑色素瘤组织中 galectin-9 mRNA 表达明显下降。Liang 等^[12]研究发现,子宫颈正常鳞状上皮组织、低度上皮内瘤变、高度上皮内瘤变及宫颈鳞癌组织中 galectin-9 的表达水平逐渐下降。近年来研究已经表明, galectin-9 表达的降低与多种恶性肿瘤的进展转移具有明显的相关性,在乳腺癌和恶性黑色素瘤患者中, galectin-9 表达缺失的患者更容易出现肿瘤转移^[11-13],在肝癌与宫颈鳞癌组织中, galectin-9 的表达程度与恶性程度呈明显的负相关^[12-14],但是目前有关 ESCC 组织中 galectin-9 表达情况的研究甚少。本实验发现,在 ESCC 组织中 galectin-9 蛋白的表达明显较正常的食管鳞状上皮组织降低,并且低分化 ESCC 组织 galectin-9 蛋白的表达明显较中高分化的 ESCC 组织降低,有淋巴转移的 ESCC 组织 galectin-9 蛋白的表达明显较无淋巴转移的 ESCC 组织降低,实验结果说明在 ESCC 的发生、发展过程中 galectin-9 蛋白的表达缺失起着一定的作用。

恶性肿瘤的局部浸润和远处转移是目前肿瘤治疗的难点,也是影响肿瘤患者生存期最重要的原因。近年来肿瘤细胞学研究发现, galectin-9 影响多种肿瘤细胞的增殖^[14]、迁移和侵袭等^[15-16]细胞生物学行为,起到一定的抗肿瘤作用。本研究通过划痕愈合及 Transwell 小室侵袭实验进一步证实,食管癌 EC9706 细胞转染 galectin-9 表达上调后,细胞的迁移、侵袭能力明显下降,提示 galectin-9 可以降低食管癌 EC9706 细胞的迁移、侵袭能力,与 galectin-9 在其他肿瘤细胞中的研究结果一致。

T 细胞免疫球蛋白粘蛋白-3(T-cell immunoglobulin mucin-3, Tim-3)是 Galectin-9 的受体,与 Galectin-9 结合后发挥着免疫调节的作用。Galectin-9/ Tim-3 途径目前在过敏性疾病、自身免疫性疾病和炎症性疾病中的作用已经得到证实,但在恶性肿瘤中研究较少。Gehring 等^[17]报道, Galectin-9/ Tim-3 途径可以通过调节 MDSCs(促进髓源抑制细胞)的扩张从而影响肿瘤生长。Li 等^[18]发现, Galectin-9/ Tim-3 与 HBV 相关性肝细胞癌的发生、发展及预后相关,但 Jiang 等^[16]的研究则发现, Galectin-9 在胃癌发生、发展中的机制并非通过 Galectin-9/ Tim-3 途径来实现的。Galectin-9 对食管癌发生、发展影响的

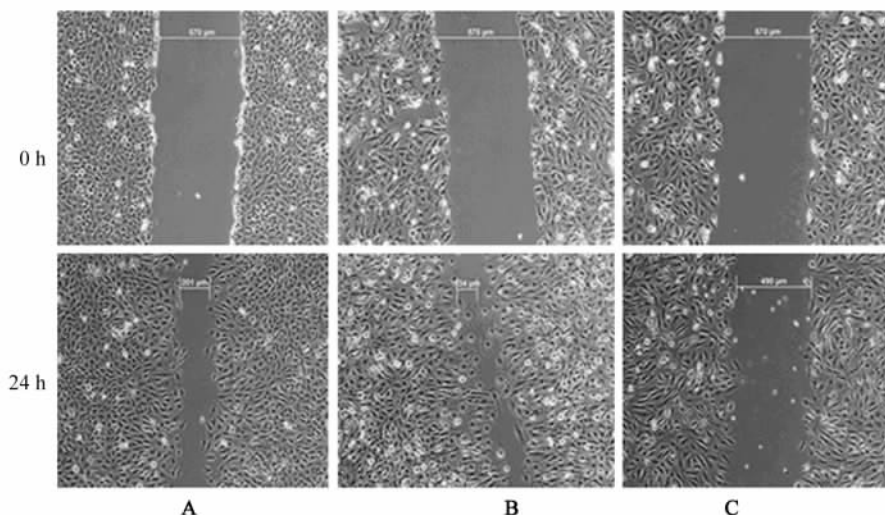


图 3 转染 pcDNA3.1-galectin-9 抑制 EC9706 细胞的侵袭能力(×100)

Fig. 3 Migration ability of the EC9706 cells was inhibited by pcDNA3.1-galectin-9 transfection

A:Blank-control group; B:Negative-control group; C:pcDNA3.1-galectin-9 transfection group

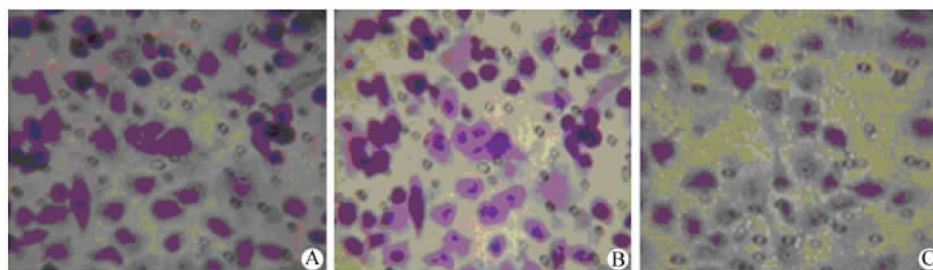


图 4 转染 pcDNA3.1-galectin-9 抑制 EC9706 细胞的侵袭能力(×200)

Fig. 4 Invasion ability of the EC9706 cells was inhibited by pcDNA3.1-galectin-9 transfection(×200)

A:Blank-control group; B:Negative-control group; C:pcDNA3.1-galectin-9 transfection group

具体分子机制及与 Galectin-9/Tim-3 途径的关系尚需在今后的试验中进一步证实。

综上,galectin-9 的表达缺失在 ESCC 的发生、发展过程中起着重要作用,对肿瘤的侵袭、迁移产生一定的影响,galectin-9 可能成为治疗食管癌的新的靶点,为食管癌的治疗提供新途径。

[参考文献]

[1] LIU F T, YANG R Y, SAEGUSA J, et al. Galectins in regulation of apoptosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 705: 431-442. DOI: 10.1007/978-1-4419-7877-6_22.

[2] ELOLA M T, WOLFENSTEIN-TODEL C, TRONCOSO M F, et al. Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64 (13): 1679-1700. DOI:10.1007/s00018-007-7044-8.

[3] ULU M, ALACACIOGLU A, YUKSEL E, et al. Prognostic significance of serum galectin-3 levels in patients with hepatocellular

cancer and chronic viral hepatitis [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(1): 47-50. DOI: 10.4103/1319-3767.151228.

[4] ZHOU X, LI D, WANG X, et al. Galectin-1 is overexpressed in CD133⁺ human lung adenocarcinoma cells and promotes their growth and invasiveness [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3111-3322. DOI: 10.18632/oncotarget.3076.

[5] 李华,周福祥,王育斌. Gal-1 单抗增强 γ 8T 细胞对宫颈癌细胞的杀伤作用 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(1): 82-86. DOI: 10.3872 /j. issn.1007-385X.2013.01.014.

[6] YANG J, ZHU L, CAI Y, et al. Role of downregulation of galectin-9 in the tumorigenesis of gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(3): 1313-1320. DOI: 10.3892/ijo.2014.2494.

[7] YE H C C, HSU C H, SHAO Y Y, et al. Integrated stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC) and isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ) quantitative proteomic analysis identifies galectin-1 as a potential biomarker for predicting sorafenib resistance in liver cancer [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14(6): 1527-1545. DOI: 10.1074/mcp.M114.

- 046417.
- [8] WADA J, KANWAR Y S. Identification and characterization of galectin-9, a novel beta-galactoside-binding mammalian lectin [J]. J Biol Chem, 1997, 272(9): 6078-6086. DOI: 10.1074/jbc.272.9.6078.
- [9] TÜRECI O, SCHMITT H, FADLE N, et al. Molecular definition of a novel human galectin which is immunogenic in patients with Hodgkin's disease [J]. J Biol Chem, 1997, 272(10): 6416-6422. DOI: 10.1074/jbc.272.10.6416.
- [10] WADA J, OTA K, KUMAR A, et al. Developmental regulation, expression, and apoptotic potential of galectin-9, a beta-galactoside binding lectin [J]. J Clin Invest, 1997, 99(10): 2452-2461. DOI: 10.1172/JCI119429.
- [11] KAGESHITA T, KASHIO Y, YAMAUCHI A, et al. Possible role of galectin-9 in cell aggregation and apoptosis of human melanoma cell lines and its clinical significance [J]. Int J Cancer, 2002, 99(6): 809-816. DOI: 10.1002/ijc.10436.
- [12] LIANG M, UENO M, OOMIZU S, et al. Galectin-9 expression links to malignant potential of cervical squamous cell carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(8): 899-907. DOI: 10.1007/s00432-008-0352-z.
- [13] IRIE A, YAMAUCHI A, KONTANI K, et al. Galectin-9 as a prognostic factor with antimetastatic potential in breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(8): 2962-2968. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0861.
- [14] FUJITA K, IWAMA H, SAKAMOTO T, et al. Galectin-9 suppresses the growth of hepatocellular carcinoma via apoptosis in vitro and in vivo [J]. Int J Oncol, 2015, 46(6): 2419-2430. DOI: 10.3892/ijo.2015.2941.
- [15] ZHANG Z Y, DONG J H, CHEN Y W, et al. Galectin-9 acts as a prognostic factor with antimetastatic potential in hepato-cellular carcinoma [J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2012, 13(6): 2503-2509. DOI: http://dx. doi. org/10.7314/APJCP.2012.13.6.2503.
- [16] JIANG J, JIN M S, KONG F, et al. Decreased galectin-9 and increased Tim-3 expression are related to poor prognosis in gastric cancer [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(12): e8179[2016-01-15]. http://journals. plos. org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081799. DOI:10.1371/journal.pone.0081799.
- [17] GEHRING A J, HO Z Z, TAN A T, et al. Profile of tumor antigen-specific CD8 T cells in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2009, 137(2): 682-690. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.045.
- [18] LI H, WU K, TAO K, et al. Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2012, 56(4): 1342-1351. DOI: 10.1002/hep.25777.
- [收稿日期] 2016-06-22 [修回日期] 2016-10-28
- [本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《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我们国家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唯一的高级学术刊物,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》学术不端文献检测系统”,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. 坚决贯彻执行国家七部委联合发表的《发表学术论文“五不准”》的规定,一旦发现学术论文有“五不准”其中之一的行为,立即退稿或撤稿,并将论文作者列入黑名单;
5. 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,视情节轻重分别给该文作者以下处理: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(通信作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)