

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.008

· 基础研究 ·

褪黑素通过促凋亡协同增强顺铂对人喉癌细胞增殖的抑制作用

董龙宝¹, 薛洁^{1△}, 黄安乐¹, 张晶² (1. 解放军第455医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海200052; 2. 第二军医大学长海医院病理科, 上海200433)

[摘要] **目的:** 研究褪黑素(melatonin, MT)对人喉癌细胞增殖与凋亡的影响及MT增强人喉癌细胞对顺铂(cisplatin, DDP)治疗的敏感性。**方法:** 采用不同质量浓度MT和DDP单独或联合处理Hep-2细胞;通过CCK-8法检测细胞增殖,流式细胞术检测细胞凋亡和细胞周期,采用两药相互作用指数(co-efficient of drug interaction, CDI)评估MT是否影响Hep-2细胞对DDP的敏感性。**结果:** CCK-8检测结果显示, 单用MT或DDP可浓度依赖性抑制Hep-2细胞的增殖, MT可协同增强DDP对Hep-2细胞的增殖抑制作用(CDI < 1)。流式细胞术检测细胞凋亡和细胞周期结果显示, MT可促进Hep-2细胞凋亡以及增加亚G1期细胞比例($P < 0.01$), MT可协同DDP促进Hep-2细胞凋亡[0.5 mmol/L MT联合20 $\mu\text{g/ml}$ DDP组的细胞凋亡率显著高于20 $\mu\text{g/ml}$ DDP组, (40.9 \pm 3.0)% vs (11.0 \pm 0.9)%, $P < 0.01$]以及亚G1期细胞比例[0.5 mmol/L MT联合20 $\mu\text{g/ml}$ DDP组的亚G1期细胞比例显著高于20 $\mu\text{g/ml}$ DDP组, (73.0 \pm 2.4)% vs (40.4 \pm 3.0)%, $P < 0.01$]。加入Caspase抑制剂Z-VAD-fmk可逆转MT和/或DDP对Hep-2细胞的增殖抑制作用和凋亡诱导作用(均 $P < 0.01$)。**结论:** MT能以Caspase依赖的方式诱导人喉癌细胞Hep-2的凋亡, 从而协同增强DDP对细胞的增殖抑制作用。

[关键词] 褪黑素; 顺铂; 人喉癌; 细胞凋亡; 细胞周期

[中图分类号] R739.65; R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)06-0620-07

Melatonin synergistically enhances cisplatin-induced cell proliferation suppression of Hep-2 human laryngeal cancer cells by promoting apoptosis

DONG Longbao¹, XUE Jie^{1△}, HUANG Anle¹, ZHANG Jing² (1. Department of Otolaryngology, No. 455 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China; 2. Department of Pathology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of melatonin (MT) on human laryngeal cancer cells and its ability to enhance the sensitivity of human laryngeal cancer cells to cisplatin (DDP) treatment, this study was performed. **Methods:** Hep-2 human laryngeal cancer cells were treated with various concentrations of MT and/or DDP in vitro for various times. Then cells proliferation was detected by CCK-8 assays and cell apoptosis or cell cycle was assayed by flow cytometry. The co-efficient of drug interaction (CDI) was used to evaluate whether MT could affect the sensitivity of Hep-2 cells to DDP. **Results:** It was demonstrated by CCK-8 assays that MT or DDP used alone inhibited the proliferation of Hep-2 cells in a dose-dependent manner. Combined treatment with MT and DDP synergistically inhibited the proliferation of Hep-2 cells with the synergism between two drugs (CDI < 1). Furthermore, flow cytometry results showed that MT promoted apoptotic cells and the proportion of cells in sub-G1 phase in Hep-2 cells, and co-treatment with MT and DDP increased apoptotic cells (the apoptotic rate of cells in the 0.5 mmol/L MT and 20 $\mu\text{g/ml}$ DDP combination group was significantly higher than that in 20 $\mu\text{g/ml}$ DDP group, [40.9 \pm 3.0]% vs [11.0 \pm 0.9]%, $P < 0.01$) and the proportion of cells in sub-G1

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81502466); 南京军区医药卫生科研基金资助项目(No. 14MS023)。Projects supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81502466), and the Medical and Health Research Foundation of Nanjing Military Area Command (No. 14MS023)

[作者简介] 董龙宝(1965-), 女, 本科, 副主任医师, 主要从事耳鼻咽喉与头颈部肿瘤的临床与基础研究, E-mail: cco1965@163.com; 薛洁(1980-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事喉癌的临床与基础研究, E-mail: 1577839138@qq.com。△为共同第一作者。

[通信作者] 董龙宝(DONG Longbao, corresponding author), 本科, 副主任医师, 主要从事耳鼻咽喉与头颈部肿瘤的临床与基础研究, E-mail: longbaod@163.com

phase (the proportion of cells in sub-G1 phase in the 0.5 mmol/L MT and 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ DDP combination group was significantly higher than that in 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ DDP group, [73.0 \pm 2.4]% vs [40.4 \pm 3.0]%, $P < 0.01$). Caspase inhibitor Z-VAD-fmk reversed the suppression of Hep-2 cell proliferation and the induction of Hep-2 cell apoptosis by MT and/or DDP (both $P < 0.01$). **Conclusions:** Our findings demonstrate that melatonin can induce Hep-2 human laryngeal cancer cell apoptosis in caspase-dependent manners, thereby synergistically enhancing the suppressive effects of cisplatin on human laryngeal cancer cell proliferation.

[**Key words**] melatonin; cisplatin; human laryngeal cancer; cell apoptosis; cell cycle

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(6): 620-626. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.008]

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤,96% ~ 98% 为鳞状细胞癌。近年来喉癌的发病率有逐渐增加的趋势,好发于 40 ~ 60 岁的男性,喉癌的最主要危险因素是吸烟和饮酒,喉癌治疗主要为手术治疗、放疗和化疗相结合的综合治疗,其中化疗多以顺铂(cisplatin, DDP)为基础^[1-3]。DDP 作为常用化疗药物,在各种恶性肿瘤治疗中被广泛应用,但是存在肾毒性、耳毒性、神经毒性等副作用^[4],寻求可降低 DDP 副作用并增强其治疗作用的辅助治疗药物在恶性肿瘤化疗中具有重要临床意义。褪黑素(melatonin, MT)是由松果体分泌的具有调节昼夜节律、抗氧化、免疫调控、抗肿瘤等作用的神经内分泌激素^[5-6],以往报道发现 MT 可影响包括肝癌、宫颈癌、卵巢癌、肺癌等恶性肿瘤细胞的增殖并增强 DDP 的抗肿瘤作用^[7-11],提示 MT 在这些恶性肿瘤中的潜在辅助治疗作用,但在喉癌中 MT 是否影响喉癌细胞增殖以及是否影响 DDP 的抗肿瘤作用仍不清楚且未见报道。因此,本研究拟以人喉癌细胞 Hep-2 为研究对象,探讨 MT 对人喉癌细胞增殖的影响,以及 MT 是否影响人喉癌细胞对 DDP 治疗的敏感性,并探究其内在的机制。

1 资料与方法

1.1 主要试剂

MT(货号为 M5250)、7-AAD 和 PI 购自 Sigma 公司,DDP 购自 Selleck 公司,CCK-8 购自 Dojindo 公司,Annexin V-APC 购自 eBioscience 公司,Dispase、DMEM 和胎牛血清(FBS)购自 GIBCO(Thermo fisher scientific)公司,Caspase 抑制剂 Z-VAD-fmk 购自碧云天公司。Calibur 流式细胞仪购自 BD 公司。

1.2 人喉癌细胞 Hep-2 培养

人喉癌细胞 Hep-2 购自中国科学院上海细胞库,并在含有 10% FBS、2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ L-glutamine 和青霉素/链霉素的 DMEM 培养基中培养,取对数生长细胞进行实验。参照以往实验方法^[11]进行分组。对照组(Ctrl):未加任何药物,仅加入 MT 溶剂乙醇

和 DDP 溶剂 DMSO(均为 0.1% 体积浓度);MT 组:采用不同质量浓度(0.25、0.5、1 mmol/L)的 MT 处理细胞;DDP 组,采用不同质量浓度(2.5、5、10、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的 DDP 处理细胞;联合用药组(MT + DDP):采用 0.5 mmol/L MT 与不同质量浓度(2.5、5、10、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的 DDP 联合处理细胞。

1.3 CCK-8 法检测细胞增殖

参照以往实验方法^[11],将 Hep-2 细胞以 5×10^3 /孔接种至 96 孔培养板,24 h 后加入 MT 和/或 DDP 等各种处理因素处理细胞 24 或 48 h,有些组中同时加入 20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ Caspase 抑制剂 Z-VAD-fmk,每组设 3 个复孔。处理后加入适量 CCK-8 溶液,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h,采用酶标仪(BioRad 公司)于 450 nm 波长处检测光密度(D)值,并计算细胞增殖抑制率和两药相互作用指数(co-efficient of drug interaction, CDI)。细胞增殖抑制率(%) = (对照组 D 值 - 实验组 D 值) / (对照组 D 值) \times 100% ; CDI = AB / (A \times B) (AB 为两药联用组与对照组 D 值的比值, A 或 B 是两药单独用药组与对照组 D 值的比值),当 CDI < 1 时,两药存在协同作用;当 CDI = 1 时,两药存在叠加作用;当 CDI > 1 时,两药存在拮抗作用。

1.4 流式细胞术检测细胞凋亡和细胞周期

参照以往实验方法^[11],将 Hep-2 细胞以 5×10^4 /孔接种至 12 孔培养板,24 h 后加入 MT 和/或 DDP 等各种处理因素处理细胞 24 h,根据具体分组情况,个别组中同时加入 20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ Caspase 抑制剂 Z-VAD-fmk。每组设 3 个复孔。处理后采用 1 mg/ml Dispase 消化并收集细胞,采用 PBS 漂洗细胞 1 次,室温标记 Annexin V-APC 和 7-AAD 后经流式细胞仪(Calibur, BD 公司)上样检测细胞凋亡;或者将细胞经预冷的 70% 乙醇固定过夜,离心,加入 1 ml PBS 漂洗,离心后加入 PI 标记溶液(含 0.1% Triton-X 100、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ RNAase 和 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ PI 的 PBS),室温孵育 30 min 后经流式细胞仪上样检测细胞周期。实验数据采用 5.7.2 版本的 FlowJo 软件分析。

1.5 统计学处理

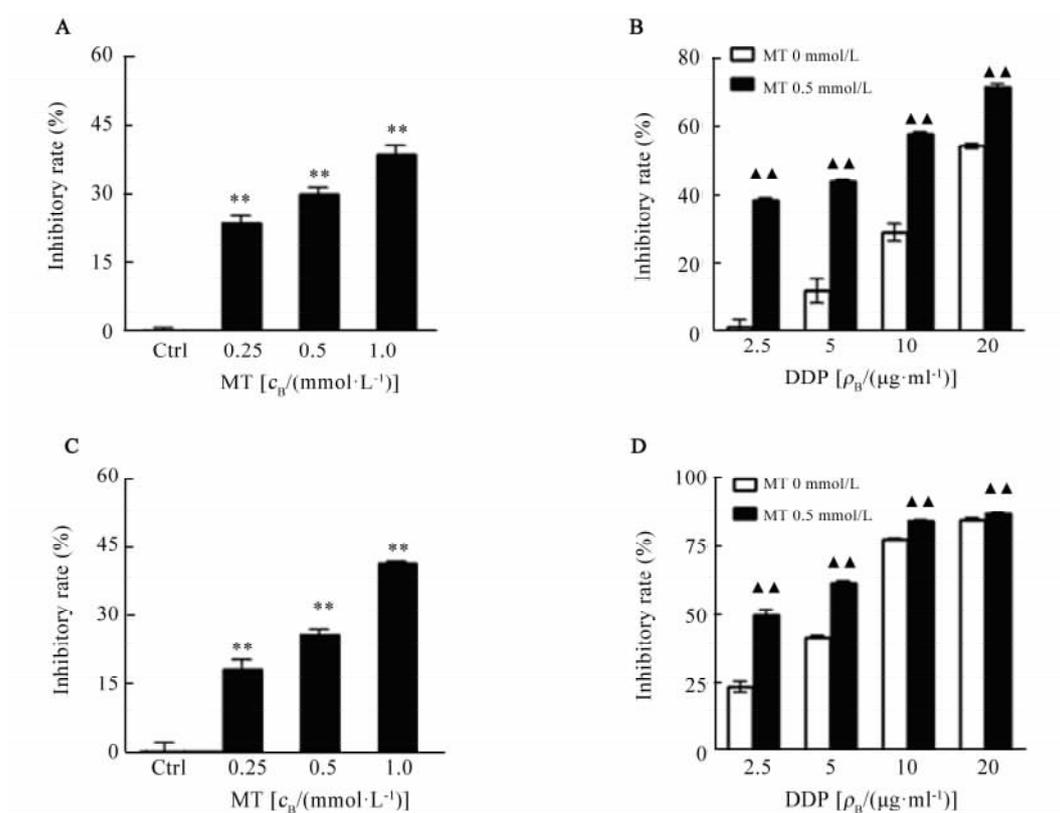
采用 GraphPad Prism5 软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 Student's *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两变量关联性分析采用 Pearson 相关系数分析,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MT 协同增强 DDP 对人喉癌细胞的增殖抑制作用

MT、DDP 或 MT 联合 DDP 处理人喉癌 Hep-2 细胞 24 h 或 48 h 后,CCK-8 法检测细胞增殖结果(图

1A 和 1C)显示,MT 能明显抑制 Hep-2 细胞的增殖(24 h, $r = 0.9030, P < 0.01$; 48 h, $r = 0.9756, P < 0.01$),并呈浓度依赖性;结果(图 1B 和 1D)显示,DDP 能显著抑制 Hep-2 细胞的增殖(24 h, $r = 0.9933, P < 0.01$; 48 h, $r = 0.9103, P < 0.01$),并呈浓度依赖性;而且,0.5 mmol/L MT 联合 DDP 处理后,与相应浓度 DDP 单用相比,细胞增殖抑制率明显增高,且存在明显的协同效应(24、48 h 均 $CDI < 1$),并呈 DDP 浓度依赖性(24 h, $r = 0.9853, P < 0.01$; 48 h, $r = 0.8741, P < 0.01$)。



** $P < 0.01$ vs Ctrl group; ▲▲ $P < 0.01$ vs DDP group with same concentration

A, C: Effect of various concentrations of MT on Hep-2 cell proliferation after treatment for 24 h (A) or 48 h (C);

B, D: Effect of various concentrations of DDP and 0.5 mmol/L MT combined with DDP on Hep-2 cell proliferation after 24 h (B) or 48 h (D)

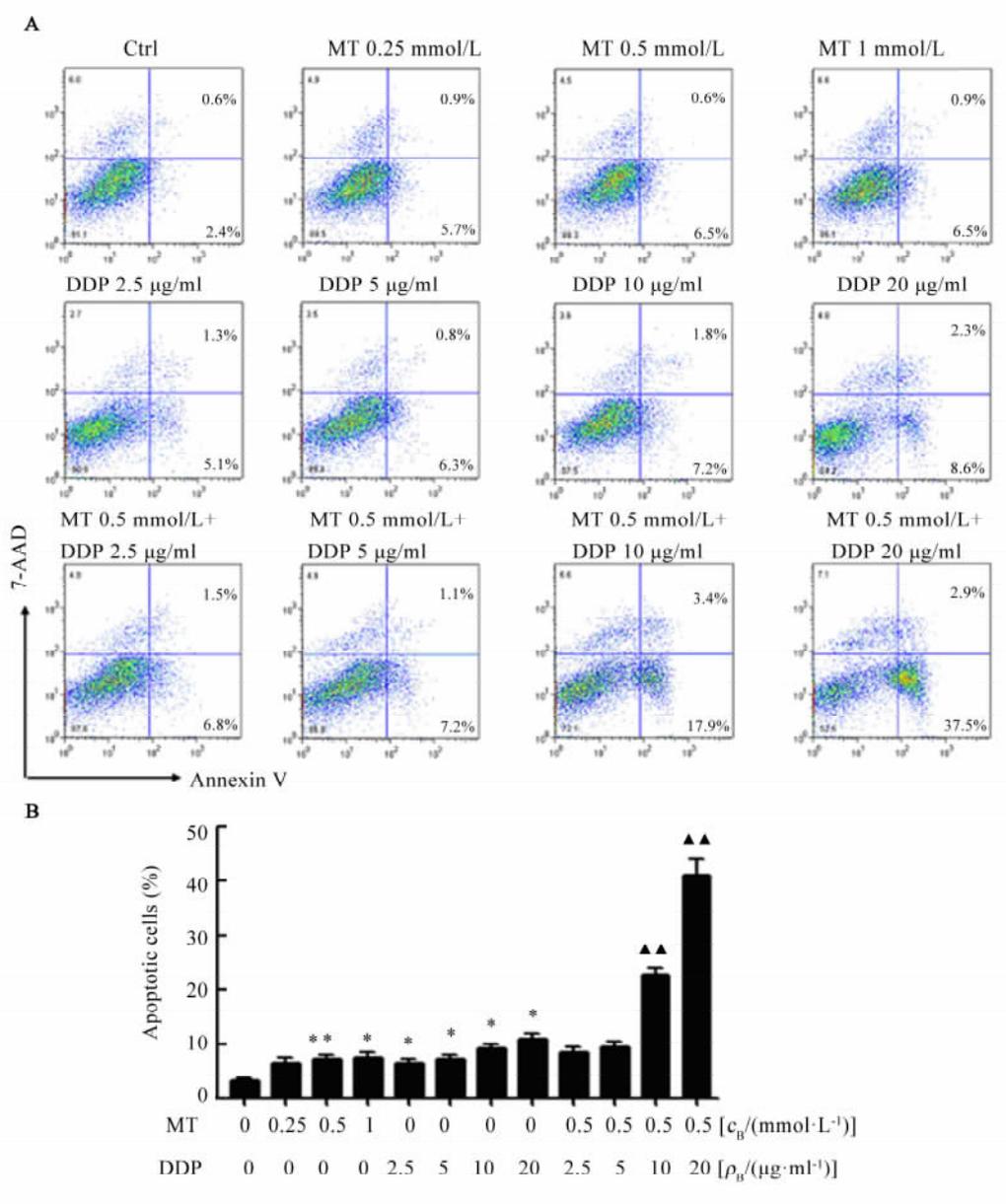
图1 MT 和 DDP 处理对 Hep-2 细胞增殖的抑制作用

Fig. 1 Inhibitory effect of MT and DDP on Hep-2 cell proliferation after treatment

2.2 MT 增强 DDP 对人喉癌细胞的凋亡诱导作用

流式细胞术检测细胞凋亡结果(图 2)显示,与对照组相比,MT 单用可促进 Hep-2 细胞的凋亡[0.5 mmol/L MT 组 Hep-2 细胞的凋亡率为 $(7.3 \pm 0.4)\%$ vs $(3.1 \pm 0.6)\%$, $P < 0.01$];DDP 单用能浓

度依赖性诱导 Hep-2 细胞($r = 0.8966, P < 0.01$)的凋亡,而 MT 可显著增强 DDP 对 Hep-2 细胞的凋亡诱导作用,0.5 mmol/L MT 联合 20 $\mu\text{g/ml}$ DDP 组 Hep-2 细胞的凋亡率显著高于 20 $\mu\text{g/ml}$ DDP 组 [$(40.9 \pm 3.0)\%$ vs $(11.0 \pm 0.9)\%$, $P < 0.01$].



** $P < 0.01$ vs Ctrl group; ▲ $P < 0.01$ vs DDP group with same concentration

A: Dot plots of cell apoptosis detected by flow cytometry and numbers in the plots indicating the percentage of early (lower) or late (upper) apoptotic cells;

B: Summarized results from three independent experiments

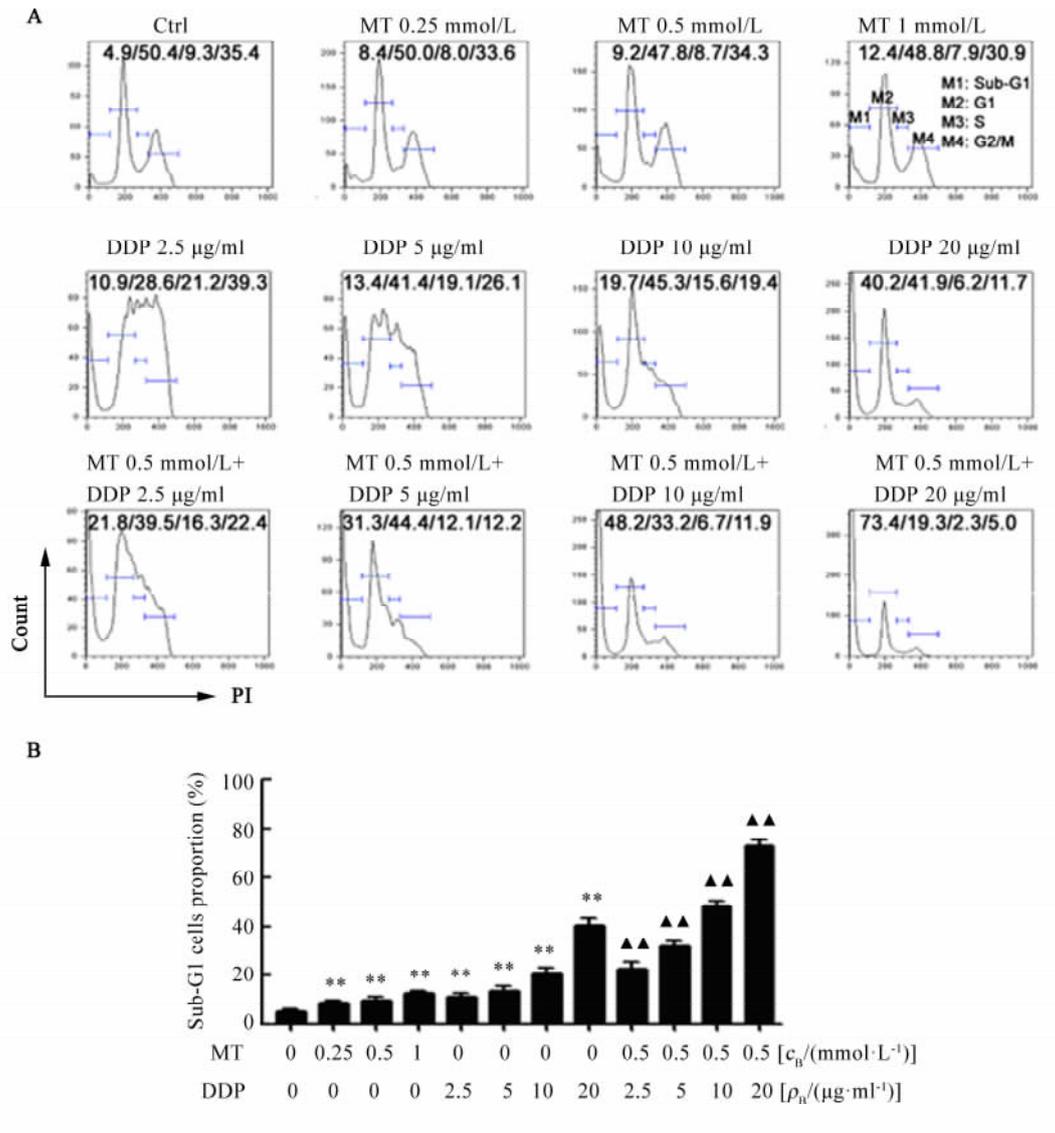
图2 MT和DDP处理24 h对Hep-2细胞凋亡的促进作用

Fig. 2 Enhanced effect of MT and DDP on Hep-2 cell apoptosis after treatment for 24 h

2.3 MT联合DDP对人喉癌细胞周期的影响

流式细胞术检测细胞周期结果(图3)显示,MT单用能增加Hep-2细胞的亚G1期细胞比例[0.5 mmol/L MT组与对照组Hep-2细胞的亚G1期细胞比例分别为(9.5 ± 1.2)% vs (4.8 ± 1.2)%, $P < 0.01$]。DDP单用能浓度依赖性诱导Hep-2细胞($r = 0.9947, P < 0.01$)的亚G1期细胞比例增加,与对照组相比,20 µg/ml DDP单用能显著增加Hep-2

细胞的亚G1期细胞比例[(40.4 ± 3.0)% vs (4.8 ± 1.2)%, $P < 0.01$],尽管低浓度DDP也可增加S期细胞比例,表明DDP主要通过促进凋亡来抑制人喉癌细胞增殖。0.5 mmol/L MT联合20 µg/ml DDP组Hep-2细胞的亚G1期细胞比例显著高于20 µg/ml DDP组[(73.0 ± 2.4)% vs (40.4 ± 3.0)%, $P < 0.01$]。



** $P < 0.01$ vs Ctrl group; ▲▲ $P < 0.01$ vs DDP group with same concentration

A: Histograms of cell cycle detected by flow cytometry and numbers in the histograms indicating the percentage of cells in different cell cycle phases; B: Summarized results from three independent experiments showing the percentages of cells in sub-G1 phase

图3 MT和DDP处理24h对Hep-2细胞周期的影响

Fig. 3 Effect of MT and DDP on Hep-2 cell cycle after treatment for 24 h

2.4 Caspase参与介导MT协同增强DDP对Hep-2的增殖抑制和凋亡诱导作用

MT、DDP、MT联合DDP或者加入Caspase抑制剂Z-VAD-fmk处理人喉癌Hep-2细胞24h后,CCK-8法检测细胞增殖,结果(图4A)显示,Z-VAD-fmk可显著逆转0.5 mmol/L MT单用、10 μg/ml DDP单用或0.5 mmol/L MT联合10 μg/ml DDP对Hep2细胞的增殖抑制作用(均 $P < 0.01$)。流式细胞术检测细胞周期结果(图4B)显示,Z-VAD-fmk可显著降低0.5 mmol/L MT单用、10 μg/ml DDP单用或0.5

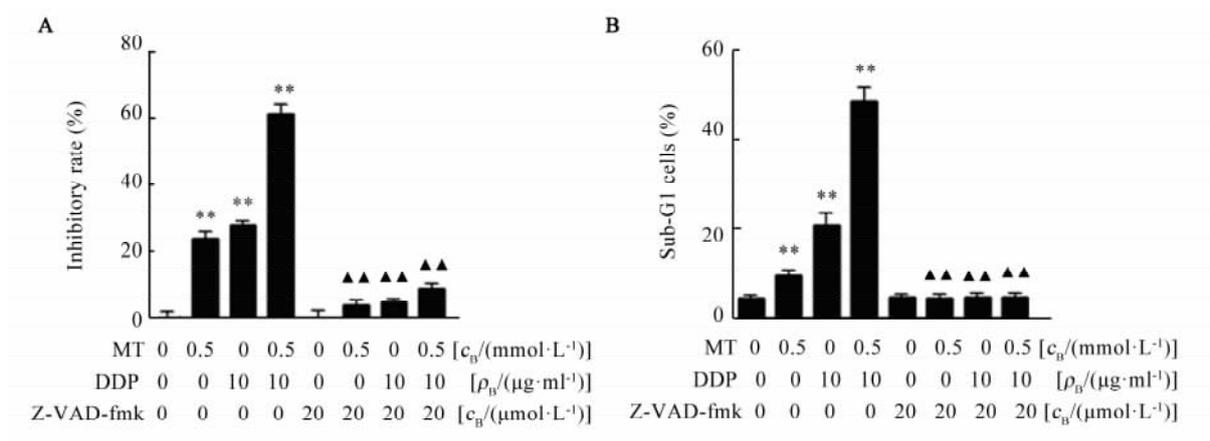
mmol/L MT联合10 μg/ml DDP时Hep2细胞的亚G1期细胞比例(均 $P < 0.01$)。

3 讨论

原发性喉癌具有局部浸润和扩散转移等特点,预后较差。临床治疗主要根据肿瘤类型和TNM分期选择合适的包括手术治疗、放疗和化疗在内的综合性治疗,在彻底根除肿瘤病变的情况下尽可能保留和重建喉功能是治疗的主要目标^[1,3]。早期喉癌一般可选择手术或放疗,而晚期喉癌则选择保留喉

的放疗联合化疗或者喉全切联合放疗^[1,3]。喉癌化疗推荐以铂类药物(常用药物为顺铂, DDP)为基

础,可选择单药或联合其他化疗药物或靶向药物^[1,3]。



** $P < 0.01$ vs Ctrl group; ▲▲ $P < 0.01$ vs DDP group with same concentration

A: Effect of 0.5 mmol/L MT and 10 µg/ml DDP on Hep-2 cell proliferation after treatment for 24 h in the presence of caspase inhibitor Z-VAD-fmk; B: The percentage of apoptotic cells in sub-G1 detected by Flow cytometry

图4 Caspase 抑制剂对 MT 和 DDP 处理后 Hep-2 细胞增殖和凋亡的影响

Fig. 4 Effect of caspase inhibitor on Hep-2 cell proliferation and apoptosis after MT and DDP treatment

DDP 是首个铂类药物,是细胞周期非特异性抗肿瘤药物,已被广泛应用于包括喉癌在内的各种实体瘤的化疗,是目前肿瘤化疗的常见药物,尽管疗效确切但 DDP 具有包括肾毒性、耳毒性、神经毒性、骨髓抑制等在内的剂量限制性毒性作用^[4]。因此寻求增强 DDP 对喉癌化疗效果并降低毒副作用的方法对于喉癌治疗具有重要的临床意义。MT 在动物实验中可降低 DDP 的肾毒性和急性肾损伤^[12-13],而且 MT 还可降低 DDP 引起的受试者的耳毒性^[14],这提示 MT 在 DDP 化疗中降低毒副作用的潜力。

本研究发现 MT 可浓度依赖性显著抑制人喉癌细胞 Hep-2 的增殖并通过 caspase 依赖的方式促进 Hep-2 细胞的凋亡。这与一项早期的研究结果略有不同,该结果发现药理浓度的 MT (0.1 mmol/L 和 1.0 mmol/L) 对 Hep-2 细胞生长没有影响而对正常的角质形成细胞则有明显的生长抑制作用^[15]。造成结果差异的原因可能在于该研究中 MT 的 2 h 的作用时间较短,因此对细胞的增殖抑制作用未能显现。在研究 MT 对人喉癌细胞 Hep-2 的 DDP 治疗敏感性的影响时,发现 MT 协同促进 DDP 对 Hep-2 细胞的增殖抑制作用,而且 MT 以 caspase 依赖的方式协同增强 DDP 对 Hep-2 细胞的凋亡诱导作用,这就提示 MT 可显著增强人喉癌细胞对 DDP 治疗的敏感性,有助于提高 DDP 在人喉癌化疗中的效果。这与之前所报道的 MT 增强包括肝癌、卵巢癌、肺癌和

胶质瘤等肿瘤细胞的 DDP 治疗敏感性的作用基本一致^[7-11]。

本研究初步发现 MT 或协同 DDP 对人喉癌细胞发挥增殖抑制作用的分子机制是 caspase 介导的细胞凋亡,至于主要是何种 caspase 参与作用仍有待于进一步研究。此外,MT 是否通过作用于其受体 MT1/MT2 或者直接进入细胞作用于特定蛋白质发挥调控作用,还有待于采用 MT1/MT2 的拮抗剂进行实验证实。鉴于体外实验已经证实 MT 对人喉癌细胞的增殖抑制作用并增强其对 DDP 作用的敏感性,下一步体内实验中笔者将采用裸鼠建立人喉癌细胞移植瘤模型验证 MT 或/和 DDP 的治疗作用。

综上,本研究证实,MT 可直接抑制人喉癌细胞的生长,并可协同 DDP 促进细胞凋亡从而提高人喉癌细胞对 DDP 的敏感性,有助于增强 DDP 的疗效并降低 DDP 的使用浓度从而减轻毒副作用。本研究有望为 MT 作为辅助治疗药物应用于人喉癌的化疗提供实验依据。

[参考文献]

- [1] JENCKEL F, KNECHT R. State of the art in the treatment of laryngeal cancer [J]. *Anti Cancer Res*, 2013, 33(11): 4701-4710.
- [2] SHEAHAN P. Management of advanced laryngeal cancer [J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2014, 5(2): e0015 [2017-5-4]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011480/>.

- DOI: 10.5041/RMMJ.10149.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组. 喉癌外科手术及综合治疗专家共识[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(8): 620-626. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.08.002.
- [4] KARASAWA T, STEYGER P S. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity [J]. Toxicol Lett, 2015, 237(3): 219-227. DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.06.012.
- [5] SINGH M, JADHAV H R. Melatonin: functions and ligands [J]. Drug Discov Today, 2014, 19(9): 1410-1418. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.04.014.
- [6] SU S C, HSIEH M J, YANG W E, et al. Cancer metastasis: mechanisms of inhibition by melatonin [J/OL]. Pineal Res, 2017, 62(1): e12370 [2017-05-04]. https://doi.org/10.1111/jpi.12370. DOI: 10.1111/jpi.12370.
- [7] HAO J, LI Z, ZHANG C, et al. Targeting NF- κ B/AP-2 β signaling to enhance antitumor activity of cisplatin by melatonin in hepatocellular carcinoma cells [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(1): 13-27.
- [8] PARIENTE R, PARIENTE J A, RODRIGUEZ A B, et al. Melatonin sensitizes human cervical cancer HeLa cells to cisplatin-induced cytotoxicity and apoptosis: effects on oxidative stress and DNA fragmentation [J]. Pineal Res, 2016, 60(1): 55-64. DOI: 10.1111/jpi.12288.
- [9] PLAIMEE P, WEERAPREYAKUL N, BARUSRUX S, et al. Melatonin potentiates cisplatin-induced apoptosis and cell cycle arrest in human lung adenocarcinoma cells [J]. Cell Prolif, 2015, 48(1): 67-77. DOI: 10.1111/cpr.12158.
- [10] KIM J H, JEONG S J, KIM B, et al. Melatonin synergistically enhances cisplatin-induced apoptosis via the dephosphorylation of ERK/p90 ribosomal S6 kinase/heat shock protein 27 in SK-OV-3 cells [J]. Pineal Res, 2012, 52(2): 244-252. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00935.x.
- [11] 王国权, 董龙宝, 赵弘轶, 等. 褪黑素联合顺铂通过诱导细胞凋亡抑制人胶质瘤细胞 U251 和 SHG-44 增殖 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(5): 540-546. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.05.006.
- [12] PARLAKPINAR H, SAHNA E, OZER M K, et al. Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against cisplatin-induced acute renal injury [J]. J Pineal Res, 2002, 33(3): 161-166.
- [13] KILIC U, KILIC E, TUZCU Z, et al. Melatonin suppresses cisplatin-induced nephrotoxicity via activation of Nrf-2/HO-1 pathway [J]. Nutr Metab (Lond), 2013, 10(1): 7. DOI: 10.1186/1743-7075-10-7.
- [14] REITER R J, TAN D X, KORKMAZ A, et al. Drug-mediated ototoxicity and tinnitus: alleviation with melatonin [J]. Physiol Pharmacol, 2011, 62(2): 151-157.
- [15] FIC M, PODHORSKA-OKOLOW M, DZIEGIEL P, et al. Effect of melatonin on cytotoxicity of doxorubicin toward selected cell lines (human keratinocytes, lung cancer cell line A-549, laryngeal cancer cell line Hep-2) [J]. In Vivo, 2007, 21(3): 513-518.
- [收稿日期] 2017-04-20 [修回日期] 2017-05-04
[本文编辑] 王映红

· 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)