

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.08.006

· 基础研究 ·

转基因细胞株 BaF3-RAE1 ϵ 诱导产生的 MDSC 的杀伤功能及对 NK 细胞功能的影响

钱莉, 刘阳, 刘露, 叶枫, 王少卿, 贾筱琴, 傅奕, 龚卫娟, 田芳, 丁婧娟, 徐雨薇(扬州大学医学院 病原生物学与免疫学教研室, 江苏 扬州 225001)

[摘要] **目的:** 探讨表达 NKG2D 配体视黄酸早期转录因子 1 ϵ (retinoic acid early transcript 1 ϵ , RAE1 ϵ) 的原 B 细胞株 BaF3 诱导产生的髓系抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 的杀伤功能及对 NK 细胞功能的影响。**方法:** 以小鼠原 B 细胞株 BaF3 为基础, 构建表达空质粒的 BaF3-mock 对照细胞和表达 RAE1 ϵ 的 BaF3-RAE1 ϵ 细胞。将 BaF3-mock 和 BaF3-RAE1 ϵ 细胞分别注射小鼠后诱导产生 CD11b⁺Gr-1⁺ MDSC, 磁珠分选 MDSC 后与 NK 细胞共培养后, 流式细胞术检测其对 NK 细胞表面 NKG2D 和 CD107a 表达的影响, ELISA 法检测其对 NK 细胞分泌 IFN- γ 的影响。将 MDSC 分别与 BaF3-mock 和 BaF3-RAE1 ϵ 细胞共培养后, 乳酸脱氢酶释放法检测其对靶细胞 BaF3-mock 和 BaF3-RAE1 ϵ 细胞的杀伤作用。**结果:** 与 BaF3-mock 细胞相比, BaF3-RAE1 ϵ 细胞诱导产生的 MDSC 对 NK 细胞表面 NKG2D 和 CD107a 的表达没有明显影响 ($P > 0.05$), 对 NK 细胞分泌 IFN- γ 的水平也没有显著影响 ($P > 0.05$)。与 BaF3-mock 细胞相比, BaF3-RAE1 ϵ 细胞诱导产生的 MDSC 对靶细胞 BaF3-mock 和 BaF3-RAE1 ϵ 的杀伤作用明显增强 [(1.99 \pm 0.39)% vs (8.63 \pm 1.45)%、(5.09 \pm 0.67)% vs (17.33 \pm 0.41)%], ($P < 0.01$)。[(1.20 \pm 0.09)% vs (10.31 \pm 0.69)%、(5.52 \pm 1.64)% vs (18.91 \pm 3.04)%], ($P < 0.01$)。**结论:** RAE-1 ϵ 增强 MDSC 对靶细胞的杀伤功能。

[关键词] 视黄酸早期转录因子 1 ϵ ; 髓系抑制性细胞; NK 细胞

[中图分类号] R730.51; R730.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)08-0851-05

The cytotoxicity of MDSC-derived from BaF3-RAE1 ϵ injected mice and its effect on NK cell function

QIAN Li, LIU Yang, LIU Lu, YE Feng, WANG Shaoqing, JIA Xiaoqin, FU Yi, GONG Weijuan, TIAN Fang, DING Jingjuan, XU Yuwei (Department of Etiology and Immunology, Medical School of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To study the cytolytic activity of myeloid-derived suppressor cell (MDSC) from BaF3-RAE1 ϵ injected mice and its effect on the function of NK cell. **Methods:** Two derivatives of murine pro-B cell line BaF3 cells, expressing empty plasmid (termed BaF3-mock) or retinoic acid early transcript 1 ϵ (RAE1 ϵ , termed BaF3-RAE1 ϵ) were respectively constructed in the previous study. CD11b⁺Gr-1⁺MDSC magnetically purified from BaF3-mock or BaF3-RAE1 ϵ bearing mice were co-cultured with NK cells. After 24 hours, the cells were harvested for detecting NKG2D and CD107a expression on NK cells by flow cytometry, and the supernatants were collected for detecting IFN- γ by ELISA. Moreover, MDSC sorted from BaF3-mock or BaF3-RAE1 ϵ bearing mice were co-cultured with BaF3-mock or BaF3-RAE1 ϵ target cells. After 5 h, the cytotoxicity of MDSC against BaF3-mock or BaF3-RAE1 target cells was evaluated by the lactate dehydrogenase release test. **Results:** There was no obvious difference in secretion of IFN- γ by NK cells co-cultured with MDSC from BaF3-mock or BaF3-RAE1 ϵ bearing mice ($P > 0.05$). No difference in NKG2D and CD107a expression was detected among NK cells co-cultured with MDSC from BaF3-mock or BaF3-RAE1 ϵ bearing mice ($P > 0.05$). MDSC isolated from BaF3-RAE1 ϵ bearing mice had

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81373130, No. 81001308); 江苏省自然科学基金资助项目 (No. BK2010315); 扬州大学大学生创新创业训练计划项目。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81373130, No. 81001308), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK2010315), and the Science and Technology Innovation Foundation for Undergraduates of Yangzhou University

[作者简介] 钱莉 (1979-), 女, 江苏省扬州市人, 博士, 副教授, 主要从事肿瘤免疫及免疫调节相关研究, E-mail: qianl@yzu.edu.cn

[通信作者] 钱莉 (QIAN Li, corresponding author), 博士, 副教授, 主要从事肿瘤免疫及免疫调节相关研究, E-mail: qianl@yzu.edu.cn

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170731.1053.006.html>

higher direct cytolytic activity against BaF3-mock or BaF3-RAE1 ϵ cells than MDSC isolated from BaF3-mock bearing mice ($P<0.01$). **Conclusion:** RAE1 ϵ enhances the cytolytic activity of MDSC against BaF3-mock or BaF3-RAE1 ϵ cells.

[Key words] retinoic acid early transcript 1 ϵ ; myeloid-derived suppressor cell; NK cell

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(8): 851-855. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.08.006]

NKG2D 表达于多种具有杀伤功能的免疫细胞表面,如NK细胞和CD8⁺T细胞^[1]。NKG2D配体广泛表达于多种肿瘤细胞及肿瘤细胞株表面,如乳腺癌、肺癌、胃肠道肿瘤和前列腺癌^[2-3]。NKG2D配体与NKG2D结合后,能够有效活化杀伤细胞,在抗肿瘤免疫中起着重要作用^[1]。但是,从肿瘤细胞表面脱落形成的可溶性NKG2D配体,可通过多种机制抑制免疫应答,如降低效应细胞表面NKG2D的表达水平^[4-6];诱导肿瘤患者体内的NK和T细胞CD3 ζ 信号接头蛋白丢失,从而使NK细胞和T细胞功能受损^[7]。本课题组前期研究中将视黄酸早期转录因子(retinoic acid early transcript 1 ϵ , RAE1 ϵ ;小鼠NKG2D的配体之一)表达于小鼠原B细胞株BaF3细胞上(简称BaF3-RAE1 ϵ 细胞)^[8],同时构建表达空质粒的BaF3细胞(简称BaF3-mock细胞),发现与BaF3-mock成瘤小鼠相比,BaF3-RAE1 ϵ 成瘤小鼠脾脏中表型为CD11b⁺Gr-1⁺的髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)数量和比例明显增高,且MDSC分泌IL-10、精氨酸酶(arginase, ARG)以及对CD8⁺T细胞增殖的抑制作用明显增强^[9]。有文献^[10-11]报道,MDSC除了负向调节T细胞的功能以外,对NK细胞的功能也有调控作用。此外,有文献报道MDSC对肿瘤细胞具有直接的杀伤作用^[12]。因此,本研究探讨BaF3-RAE1 ϵ 成瘤小鼠脾脏中MDSC对肿瘤细胞的直接杀伤作用及对NK细胞功能影响,为进一步明确RAE1 ϵ 诱导产生的MDSC功能特征提供更多的实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

小鼠CD11b磁珠购自BD Biosciences公司,DX5磁珠购自美天妮公司,荧光标记的抗小鼠CD11b、Gr-1、DX5、CD107a和NKG2D购自eBioscience公司,重组小鼠白细胞介素3(rmIL-3)购自R&D公司,乳酸脱氢酶(LDH)细胞毒性检测试剂盒购自碧云天公司。IFN- γ 检测试剂盒购自达科为公司。RBMI 1640培养基、胎牛血清购自Gibco公司。

1.2 MDSC的获取

前期研究^[8]中将小鼠RAE1 ϵ 基因克隆至真核表达载体pVITRO2-mcs后转染BaF3细胞,经潮霉素和

流式细胞仪检测筛选后获得稳定高表达RAE1 ϵ 的细胞(BaF3-RAE1 ϵ 细胞),同时将空质粒pVITRO2-mcs转染BaF3细胞,经潮霉素筛选获得对照细胞(BaF3-mock细胞)。将 4×10^6 个BaF3-mock细胞或BaF3-RAE1 ϵ 细胞皮下注射小鼠背部,4周后无菌取小鼠脾脏,制备单细胞悬液,Tris-NH₄Cl溶液裂解红细胞后PBS洗涤1次,用抗CD11b的磁珠分选,流式细胞术检测CD11b⁺Gr-1⁺细胞纯度,常规达到90%左右。

1.3 NK细胞的纯化

无菌取小鼠脾脏,制备单细胞悬液,Tris-NH₄Cl溶液裂解红细胞后PBS洗涤1次,用抗DX5的磁珠分选,实验步骤参照美天妮公司的说明书进行。

1.4 MDSC与NK细胞共培养

实验分为单纯NK细胞组、BaF3-mock+NK细胞组和BaF3-RAE1 ϵ +NK细胞组。NK细胞和BaF3工程细胞株的比例为10:1,置37℃、5%CO₂、饱和湿度的培养箱中培养。

1.5 流式细胞术检测MDSC对NK细胞表面NKG2D和CD107a表达的影响

MDSC和NK细胞共培养24h后收集细胞,用PBS洗涤1次后重悬于20 μ l PBS中,加入荧光素标记的小鼠抗体(CD3、DX5、CD107a、NKG2D),4℃孵育20min, PBS洗涤2次,重悬于300 μ l PBS中,流式细胞仪检测CD3⁺DX5⁺NK细胞表面NKG2D和CD107a的表达。

1.6 ELISA法检测MDSC对NK细胞分泌IFN- γ 的影响

MDSC和NK细胞共培养24h后收集培养上清,ELISA法检测上清中IFN- γ 的分泌水平。实验操作参照达科为公司的说明书进行。

1.7 LDH释放法检测MDSC对BaF3工程细胞株的杀伤功能影响

MDSC和BaF3-mock细胞或BaF3-RAE1 ϵ 细胞按20:1或10:1的比例共培养5h后,LDH释放法检测MDSC对靶细胞的杀伤。杀伤率(%)=(处理样品吸光密度(D)值-样品对照孔D值)/(细胞最大酶活性的D值-样品对照孔D值) $\times 100\%$ 。

1.8 统计学处理

计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t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 MDSC对NK细胞分泌IFN- γ 的影响

将BaF3-mock细胞和BaF3-RAE1 ϵ 细胞注射小鼠4周后,分选小鼠脾脏CD11b⁺Gr-1⁺MDSC,分别与NK细胞共培养24 h后,ELISA法检测培养上清中IFN- γ 的分泌情况。结果(图1)显示,BaF3-mock细胞和BaF3-RAE1 ϵ 细胞诱导的MDSC对NK细胞IFN- γ 的分泌没有明显影响($P>0.05$)。

2.2 MDSC对NK细胞表达NKG2D的影响

将BaF3-mock细胞和BaF3-RAE1 ϵ 细胞注射小鼠4周后,分选小鼠脾脏CD11b⁺Gr-1⁺MDSC,分别与

NK细胞共培养24 h后,流式细胞术检测NK细胞表面NKG2D的表达情况,结果(图2)显示,BaF3-mock细胞和BaF3-RAE1 ϵ 细胞诱导产生的MDSC对NK细胞表面NKG2D的表达没有明显影响。

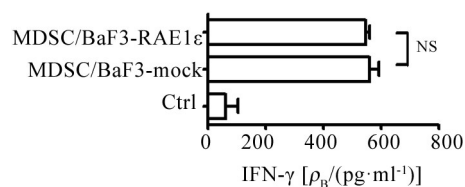


图1 MDSC对NK细胞分泌IFN- γ 的影响

Fig. 1 Effect of MDSC on IFN- γ secretion of NK cells

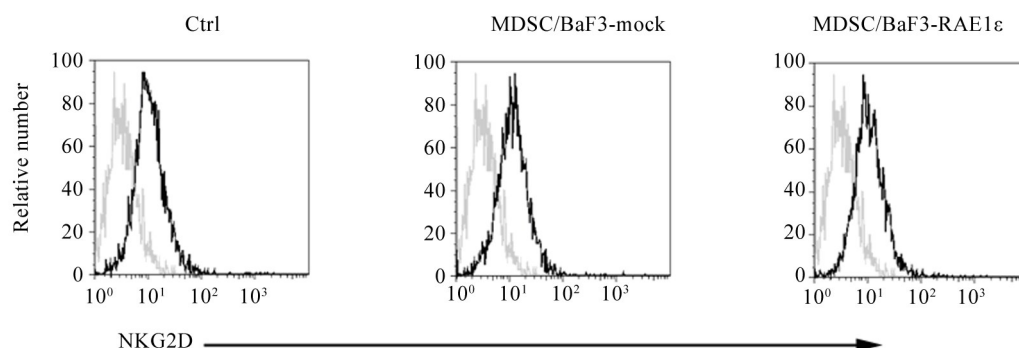


图2 MDSC对NK细胞表达NKG2D的影响

Fig. 2 Effect of MDSC on NKG2D expression of NK cells

2.3 MDSC对NK细胞表达CD107a的影响

CD107a的表达可以间接反映NK细胞的杀伤活性^[13]。BaF3-mock细胞和BaF3-RAE1 ϵ 细胞注射小鼠4周后,分选小鼠脾脏CD11b⁺Gr-1⁺MDSC,分别与NK细胞共培养24 h后,流式细胞术检测NK细胞表面CD107a的表达情况,检测结果(图3)显示,BaF3-mock细胞和BaF3-RAE1 ϵ 细胞诱导产生的MDSC对NK细胞表面CD107a的表达没有明显影响。

2.4 BaF3-RAE1 ϵ 细胞促进MDSC的杀伤作用

有文献^[12]报道Gr-1⁺CD115⁺MDSC对靶细胞具有直接的杀伤作用。将BaF3-mock细胞和BaF3-RAE1 ϵ 细胞注射小鼠4周后,分选小鼠脾脏CD11b⁺Gr-1⁺MDSC,在体外分别与靶细胞BaF3-mock或BaF3-RAE1 ϵ 按20:1或10:1(MDSC:BaF3)的比例共培养5 h后,LDH释放法检测MDSC对靶细胞的杀伤情况。结果(图4)显示,当靶细胞为BaF3-mock,效靶比为10:1和20:1时,BaF3-RAE1 ϵ 成瘤小鼠来源的MDSC对靶细胞的杀伤率均高于BaF3-mock成瘤小鼠来源的MDSC[(1.99 \pm 0.39)% vs (8.63 \pm 1.45)%、(5.09 \pm 0.67)% vs (17.33 \pm 0.41)%、 $P<0.01$]。当靶细胞为BaF3-RAE1 ϵ ,效靶比为10:1和20:1时,BaF3-RAE1 ϵ 成瘤小鼠来源的MDSC对靶细胞的杀伤率也

均高于BaF3-mock成瘤小鼠来源的MDSC [(1.20 \pm 0.09)% vs (10.31 \pm 0.69)%、(5.52 \pm 1.64)% vs (18.91 \pm 3.04)%、 $P<0.01$]。由此可见,与BaF3-mock相比,BaF3-RAE1 ϵ 来源的MDSC对靶细胞的杀伤效应明显增强。

3 讨论

MDSC是一群骨髓来源的具有免疫抑制功能的异质性细胞,在正常小鼠脾脏中占2%~4%,生理状态下MDSC可以分化为成熟的粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞^[14]。在肿瘤和炎症等病理状态下,MDSC分化受阻并由骨髓募集至血液、脾脏、淋巴结或病理组织中大量扩增并活化,通过多种机制抑制宿主的免疫应答^[15-16],如MDSC通过产生ARG-1和诱导型一氧化氮合酶,促进活性氧和一氧化氮产生而直接抑制T细胞功能;通过分泌IL-10和TGF- β 或ARG-1诱导调节性T细胞的产生从而间接抑制T细胞的活化^[17-18];下调NK细胞表面NKG2D的表达,阻断其分泌IFN- γ ,从而抑制NK细胞的细胞毒功能^[19]。但有文献^[11]报道,CD11b⁺Gr-1⁺F4/80⁺MDSC表达NKG2D配体RAE1,作用于NK细胞表面的NKG2D后活化NK细胞、诱导NK细胞分泌高水平的IFN- γ 。

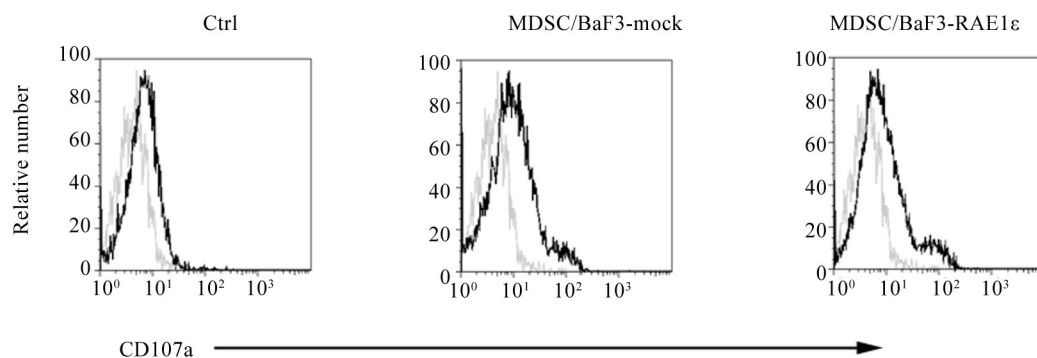


图3 MDSC对NK细胞表达CD107a的影响

Fig. 3 Effects of MDSC on CD107a expression of NK cells

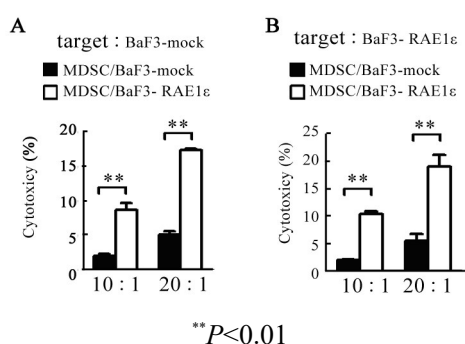


图4 BaF3-RAE1ε细胞增强MDSC的杀伤功能
Fig. 4 MDSC derived from BaF3-RAE1ε bearing mice have increased cytotoxicity

本课题组前期研究^[8]中发现,与BaF3-mock细胞相比,表达NKG2D配体RAE1ε的BaF3-RAE1ε细胞可以诱导小鼠脾脏中MDSC数量和比例的增多,并且通过高分泌IL-10和ARG-1增强MDSC对CD8⁺T增殖的抑制作用^[9]。本研究检测了BaF3-mock和BaF3-RAE1ε成瘤小鼠来源的MDSC对NK细胞的功能影响。结果发现BaF3-mock和BaF3-RAE1ε成瘤小鼠来源的MDSC均能诱导NK细胞高分泌IFN-γ,这一结果与之前报道^[11]的CD11b⁺Gr-1⁺F4/80⁺ MDSC诱导NK细胞分泌高水平IFN-γ的结果一致。但BaF3-mock和BaF3-RAE1ε成瘤小鼠来源的MDSC在诱导IFN-γ分泌水平上并没有明显差别。此外,BaF3-mock和BaF3-RAE1ε成瘤小鼠来源MDSC对NK细胞表面NKG2D的表达均没有明显影响,与已有文献^[18]报道MDSC通过表达膜型TGF-β从而下调NK细胞表面NKG2D表达的结果不同。本课题认为这一差异是由于不同肿瘤来源的MDSC功能特征并不完全相同所导致:表达膜型TGF-β的MDSC来源于肝癌细胞株Hepa和肺癌细胞株3LL成瘤小鼠,而本研究用的MDSC来源于原B淋巴细胞瘤BaF3成瘤小鼠,并不表达膜型TGF-β(数据未显示)。

已有文献^[12]报道,肺癌细胞株LLC成瘤小鼠肿瘤浸润部位的MDSC对靶细胞LLC具有直接的杀伤作用,PIR-B缺陷后MDSC对LLC的直接杀伤功能增强。本研究也检测了BaF3-mock和BaF3-RAE1ε成瘤小鼠来源的MDSC对靶细胞BaF3-mock细胞和BaF3-RAE1ε细胞的直接杀伤作用。结果发现,BaF3-mock和BaF3-RAE1ε成瘤小鼠来源的MDSC对两种靶细胞均有直接的杀伤作用,且BaF3-RAE1ε成瘤小鼠来源MDSC的杀伤功能明显高于BaF3-mock成瘤小鼠来源MDSC。前期研究^[9]中已证实MDSC可以表达NKG2D受体,推测可能是BaF3-RAE1ε细胞表面的RAE1ε作用于MDSC表面NKG2D受体,从而增强MDSC的杀伤功能。本课题前期结果^[9]显示,BaF3-RAE1ε成瘤鼠来源的MDSC抑制T细胞增殖的能力明显增强,但其杀伤肿瘤细胞的能力也增强,提示RAE1ε配体诱导的MDSC在抗肿瘤免疫应答中可能具有多重作用。

总之,本研究发现RAE1ε刺激对MDSC调节NK细胞的功能没有影响,但增强了MDSC的直接杀伤功能。这一结果有助于深入了解NKG2D配体刺激后的MDSC功能特征,也有助于更好地理解MDSC在抗肿瘤免疫应答中的复杂作用。

[参考文献]

[1] LANIER L L. NKG2D receptor and its ligands in host defense[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3 (6): 575-582.
 [2] ZHANG J, BASHER F, WU J D. NKG2D ligands in tumor immunity: two sides of a coin [J]. Front Immunol, 2015, 6: 97: 1-7.
 [3] PENDE D, RIVERA P, MARCENARO S, et al. Major histocompatibility complex class I -related chain A and UL16-binding protein expression on tumor cell lines of different histotypes: analysis of tumor susceptibility to NKG2D-dependent natural killer cell cytotoxicity[J]. Cancer Res, 2002, 62 (21): 6178-6186.
 [4] DIEFENBACH A, JAMIESON A M, LIU S D, et al. Ligands for the murine NKG2D receptor: expression by tumor cells and activa-

- tion of NK cells and macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2000, 1 (2): 119-126.
- [5] CERWENKA A, BARON J L, LANIER L L. Ectopic expression of retinoic acid early inducible-1 gene (RAE-1) permits natural killer cell-mediated rejection of a MHC class I-bearing tumor in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (20): 11521-11526.
- [6] DIEFENBACH A, JENSEN E R, JAMIESON A M, et al. Rael and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity [J]. *Nature*, 2001, 413 (6852): 165-171.
- [7] HANAOKA N, JABRI B, DAI Z, et al. NKG2D initiates caspase-mediated CD3zeta degradation and lymphocyte receptor impairments associated with human cancer and autoimmune disease [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (10): 5732-5742.
- [8] QIAN L, JI M C, PAN X Y, et al. Construction of a plasmid for co-expression of mouse membrane-bound form of IL-15 and RAE-1 ϵ and its biological activity [J]. *Plasmid*, 2011, 65 (3): 239-245.
- [9] QIAN L, LIU Y, WANG S Q, et al. NKG2D ligand Rael ϵ induces generation and enhances the inhibitor function of myeloid-derived suppressor cells in mice[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2016, [Epub ahead of print] [2017-02-20]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.13124/abstract>. DOI:10.1111/jcmm.13124.
- [10] 杨斐斐, 郑国光. 肿瘤微环境对NK细胞功能调节的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(4): 555-559.
- [11] NAUSCH N, GALANI I E, SCHLECKER E, et al. Mononuclear myeloid-derived "suppressor" cells express RAE-1 and activate natural killer cells [J]. *Blood*, 2008, 112 (10): 4080-4089.
- [12] MA G, PAN P Y, EISENSTEIN S, et al. Paired immunoglobulin-like receptor-B regulates the suppressive function and fate of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Immunity*, 2011, 34 (3): 385-395.
- [13] AKTAS E, KUCUKSEZER U C, BILGIC S, et al. Relationship between CD107a expression and cytotoxic activity[J]. *Cell Immunol*, 2009, 254 (2): 149-154.
- [14] DE VLAEMINCK Y, GONZALEZ-RASCON A, GOYVAERTS C, et al. Cancer-associated myeloid regulatory cells [J]. *Front Immunol*, 2016, 7 (7): 113: 1-9.
- [15] 刘秋燕, 曹雪涛. MDSC与肿瘤免疫逃逸 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, 16 (4): 319-324.
- [16] WEGNER A, VERHAGEN J, WRAITH D C. Myeloid-derived suppressor cells mediate tolerance induction in autoimmune disease [J]. *Immunology*, 2017. DOI: 10.1111/imm.12718.
- [17] GABRILOVICH DI, NAGARAJ S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9 (3): 162-174.
- [18] OSTRAND-ROSENBERG S, SINHA P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (8): 4499-4506.
- [19] LI H, HAN Y, GUO Q, et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF- β 1[J]. *J Immunol*, 2009, 182 (1): 240-249.

[收稿日期] 2017-02-28

[修回日期] 2017-03-13

[本文编辑] 韩丹

· 读者·作者·编者·

凡临床试验都应在中国临床试验注册中心注册

中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR)为卫生部下属的国家临床试验注册中心,是世界卫生组织国际临床试验注册协作网一级注册机构(World Health Organization International Clinical Trial Registration Platform Primary Register, WHO ICTRP Primary Register),由卫生部中国循证医学中心和四川大学华西医院等于2005年7月25日正式成立并运行。

全球临床试验注册制度由世界各国政府共同决定由WHO领导建立。临床试验注册具有伦理和科学的双重意义,目的是为了尊重和珍惜所有试验参与者的贡献,他们的贡献用于改善全社会的医疗保健,因此,任何临床试验都与公众利益相关。公开临床试验的信息,并将其置于公众监督之下是试验研究者的义务和道德责任。临床试验注册不仅能确保追溯每个临床试验的结果,公开在研试验或试验结果信息还有助于减少不必要的重复研究。

ChiCTR的宗旨是联合中国和全球的临床医师、临床流行病学家、统计学家、流行病学家和医疗卫生管理者,严格科学地管理中国临床试验信息,提高其质量,为广大医务工作者、医疗卫生服务消费者和政府卫生政策制定者提供可靠的临床试验证据,让医疗卫生资源更好地服务于中国人民和全人类的健康事业。

所有在人体实施的试验均属于临床试验,都应该先注册后实施。凡已注册临床试验都会被授予WHO ICTRP全球统一的唯一注册号。

我国众多医学期刊已和中国临床试验注册中心共同建立了临床试验报告发表机制,正在分步实施优先发表、直到只发表具有全球性唯一注册号的临床试验报告。

ChiCTR接受中国地区及全球的临床试验注册申请,还接受获得WHO ICTRP认证的二级注册机构输送的注册资料,并向WHO ICTRP中央数据库输送注册信息供全球检索。除注册临床试验外,ChiCTR以卫生部中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心、中国Cochrane中心、英国Cochrane中心、四川大学华西医院国际临床流行病学网华西资源与培训中心为人才和技术支持平台,负责指导临床试验设计、中心随机、论文写作、教育培训,推动提高我国临床试验的质量。

通过ChiCTR检索入口网址www.chictr.org,公众可方便地查询已注册临床试验信息,并与WHO全球检索入口链接,可方便地查询全球已注册临床试验。

(本刊编辑部)