

Rituximab 对紫杉醇诱导人 B 淋巴瘤细胞株凋亡的增敏作用

张红雨¹, 管忠震², 黄 岩², 张 星², 林桐榆²

Rituximab-mediated Sensitization of B-NHL Cell Lines to Apoptosis Induced by Paclitaxel

ZHANG Hong-yu¹, GUAN Zhong-zhen², HUANG Yan², ZHANG Xing², LIN Tong-yu²

1. Department of Medical Oncology, Fifth Hospital Affiliated Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China; 2. Department of Medical Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University

Corresponding Author: LIN Tong-yu, E-mail: tongyulin@hotmail.com

Abstract **Objective** It is unsatisfied to the efficacy for patients with aggressive Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) were treated by CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone). In this research, we studied the Rituximab-mediated sensitization of B-NHL cell lines to apoptosis induced by Paclitaxel and discussed their mechanism. **Methods** (1) Detection of inhibitive rate of cell proliferation by XTT assay: the cytotoxic effect of each treatment was calculated as the percentage of viability as compared to the untreated cells. The curves of cell inhibiting are draw by the concentration of drugs set as abscissa and the rates of inhibition as ordinate. There are two curves of inhibition: one for cytotoxic drug and another one for combination in rituximab with Paclitaxel. Shifting left of curve imply the synergistic effect, while shifting right of curve means the agonistic effect. (2) Western blot analysis of protein expression: The human burkitt's lymphoma cell lines Daudi, Namalwa, Raji and Ramos cells were cultured in complete medium supplemented with either rituximab (20 µg/ml) or normal serum for ninety-six hours. At different times, the cells were harvested and the expression of anti-apoptosis protein Bcl-2 was analyzed by westblotting. **Results** (1) Inhibition of cell proliferation by either Paclitaxel alone or combination with rituximab was detected by XTT assay: rituximab could sensitize significantly the cytotoxicity of Paclitaxel in Daudi, Namalwa and Raji cell lines. (2) Analysis of Westblotting: Expression of Bcl-2 protein was down regulated after treated by rituximab for 24 hours in Raji and Namalwa cell lines. **Conclusion** (1) Rituximab as a monomer could sensitize the cytotoxicity of Paclitaxel to the human lymphoma cell lines. (2) Expression of Bcl-2 in Raji and Namalwa cell lines was down-regulated after the cells were treated by rituximab for 24 hours. Down-regulation of Bcl-2 expression might be the one of mechanisms which the rituximab sensitized the cytotoxicity of cytotoxic drugs.

Key words: Rituximab; B-NHL cell line; Sensitization

摘 要: 目的 基于对 CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松) 联合化疗方案治疗侵袭性淋巴瘤疗效的不尽人意, 本文研究利妥昔单抗 (Rituximab) 对新一代化疗药物 Paclitaxel 的化疗增敏作用, 并探讨其可能的作用机制。方法 (1) 体外培养 Daudi、Ramos、Namalwa 和 Raji 细胞, 采用 XTT 法测定细胞增殖抑制率: 以药物浓度为横坐标, 抑制率为纵坐标绘出细胞增殖抑制曲线, 比较单药和两药协同作用曲线, 若联合作用曲线左移表示有协同作用, 右移表示有拮抗作用。(2) Western blot 测定: Daudi、Ramos、Raji 和 Namalwa 细胞经 Rituximab 20 µg/ml 作用 24 小时后检测抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达情况。结果 (1) XTT 法测定 Paclitaxel 单药及与 Rituximab 联合作用对各细胞株增殖抑制率: 对 Daudi、Namalwa、Ramos 和 Raji 细胞株, Rituximab 对 Paclitaxel 的细胞毒作用有明显的增敏作用; (2) Western blot 测定: 在 Namalwa 和 Raji 细胞株中, 经 Rituximab 作用 24 小时后, 可见 Bcl-2 蛋白表达下调。结论 (1) 单药 Rituximab 对 Paclitaxel

有明显的化疗增敏作用。(2) 在 Namalwa 和 Raji 细胞株, 经 Rituximab 作用 24 小时后可见 Bcl-2 表达下调, 可能是 Rituximab 增敏的机制之一。

关键词: 美罗华; B-淋巴瘤细胞株; 增敏

中图分类号: R733.4 **文献标识码**: A

文章编号: 1000-8578(2008)12-0849-05

收稿日期: 2007-12-21; 修回日期: 2008-06-03

基金项目: 广东省重点攻关资助项目 (2003C30314)

作者单位: 1. 519000 广东珠海, 中山大学附属第五医院肿瘤化疗科; 2. 中山大学肿瘤防治中心

通信作者: 林桐榆, E-mail: tongyulin@hotmail.com

作者简介: 张红雨 (1965-) 男, 博士, 副主任医师, 主要从事肿瘤化疗及恶性肿瘤靶向治疗研究

0 引言

CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松)联合化疗方案是目前治疗侵袭性淋巴瘤^[1],尤其是弥漫大 B 细胞型淋巴瘤的标准治疗方案,20 世纪 90 年代发展的新一代细胞毒药物 Paclitaxel 开始作为二线或三线方案应用于复发或难治淋巴瘤的治疗并取得了较好的疗效。

Rituximab(利妥昔单抗,美罗华)是首个用于临床治疗 NHL 的单克隆抗体,和化疗药物联合应用,治疗侵袭性淋巴瘤,有效率超过 80 %^[2]。体外试验^[3]证明 Rituximab 在体外和传统的化疗药物在诱导淋巴瘤细胞凋亡时有协同作用,可逆转对传统细胞毒药物耐药现象,增加凋亡率。本研究采用体外培养淋巴瘤细胞株,观察 Rituximab 对 Paclitaxel 的增敏作用,初步探索 Rituximab 可能的作用机制,为临床联合应用 Rituximab 和 Paclitaxel 治疗淋巴瘤提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株与细胞培养

人 Burkitt's 非霍奇金淋巴瘤细胞株 Daudi、Namalwa、Raji、Ramos 为中山大学肿瘤防治中心实验研究部保存。用含 10 % 小牛血清(血清在使用前 56 30 min 灭活补体)、100 u/ml 青霉素和 100 μmol/L 链霉素、2 mmol/L 谷氨酰胺的 RPMI1640 培养液在 37、5 % CO₂ 条件下培养。所有实验均在细胞对数生长期进行。

1.1.2 药品与试剂

Rituximab,为瑞士 Hoffmann 公司产品,保存浓度为 10 mg/ml,Paclitaxel(紫杉醇),为施贵宝公司产品,保存浓度为 6 mg/ml;

Bcl-2 鼠抗体、HRP 偶联的抗鼠二抗、化学发光剂为 Santa Cruzs 公司产品。

GAPDH(甘油醛-3-磷酸脱氢酶):上海康成生物公司产品。

DMSO(Dimethyl sulfoxide)和 XTT[2,3-bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-(phenylamino carbonyl)-2H-tetrazolium hydroxide]为 Sigma-Aldrich 公司产品。

1.2 方法

1.2.1 四唑氮氢氧化物(XTT)法测定细胞生长抑制率

分别取对数生长期的人 Burkitt's 非霍奇金淋巴瘤 Daudi、Namalwa、Raji、Ramos 细胞,稀释成细胞浓度为 2×10^5 /ml,加入 96 孔板中,每孔 100 μl。

设生理盐水对照组和不同浓度的 Rituximab 单药组、Paclitaxel 单药组以及 Rituximab 联合化疗药物组;单抗的浓度(终浓度)分别为 1、5、20、80、320 和 1 280 μg/ml 6 个浓度梯度;Paclitaxel 浓度(终浓度)分别为 0.78、1.56、3.12、6.25、12.5、25 和 50 μg/ml 7 个浓度梯度;联合用药组先加 Rituximab 20 μg/ml 每孔作预处理,每组设 3 个平行孔,置于 37、5 % CO₂ 细胞培养箱培养 24 h 后加入化疗药物,再培养 24 h 终止实验。实验终止前 3 h 加入 20 μl PMS-XTT 溶液(XTT 终浓度为 0.2 mg/ml, PMS 终浓度为 20 μmol),再培养 3 h,用 Bio-Rad 550 酶联免疫检测仪于 450 nm、655 nm 波长测每孔的 OD 值。测出 OD 值后按下列公式求出增殖抑制率。再按 Bliss 法计算程序,求出半数抑制浓度(IC₅₀ 值)。抑制率(%) = (1 - 用药组平均 OD 值/对照组平均 OD 值) × 100 %。实验重复 3 次,取平均值。计算协同方法参见文献^[3]:以药物浓度为横坐标,抑制率为纵坐标绘出细胞增殖抑制曲线,比较单药和两药协同作用曲线,若联合作用曲线左移表示有协同作用,右移表示有拮抗作用。

1.2.2 Western blot 测定

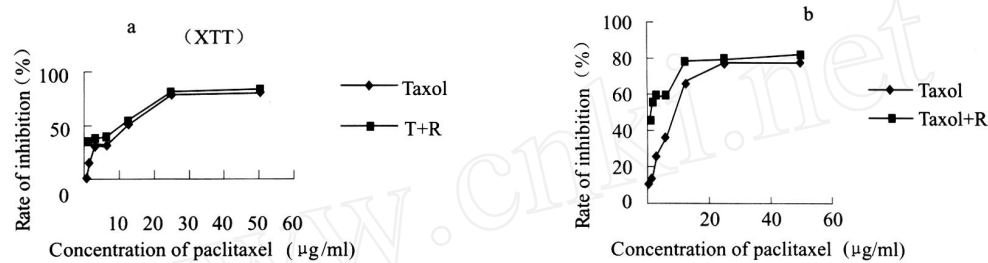
1.2.2.1 蛋白样本的制备 收集经 Rituximab 20 μg/ml 作用(有文献报道^[4],Rituximab 在 20 μg/ml 时,诱导凋亡作用最强)24、48、72 和 96 h 的人 Burkitt's 非霍奇金淋巴瘤 Daudi、Ramos、Raji 和 Namalwa 细胞,PBS(4)洗涤 2 次,加入 1 × 细胞裂解-加样缓冲液,-20 保存待测定。

1.2.2.2 Western blot 测定 蛋白样本在上样前 100 煮 5 min,取等量 20 μl 进行 10 % SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),然后将蛋白转移至 PVDF 膜上,用含 5 % 脱脂奶粉的 TBST 液封闭 2 h(室温),用含 5 % 脱脂奶粉的 TBST 液稀释 Bcl-2 一抗(1 500;内参为 GAPDH,分子量为 36 KD)4 过夜, TBST 液洗膜 3 次,每次 10 min,然后用含 5 % 脱脂奶粉的 TBST 液稀释偶联 HRP 抗鼠二抗(1 4 000),室温孵育 2 h, TBST 液洗膜 3 次,每次 10 min,加入交联化学发光剂 ECL (Western blot detection reagents) A 液和 B 液(1 1)的混合液,反应 1 min,再放入暗盒并压片,底片显影、定影。

1.2.2.3 流式细胞仪检测 人 Burkitt's 非霍奇金淋巴瘤细胞株 Daudi、Ramos、Namalwa、Raji 细胞分别放入 6 孔板,每孔细胞各约 2×10^5 /ml 共 10 ml,分为对照、Rituximab 2、20 和 200 μg/ml 共 4 个组别,培养 4 天,分别在 24、48、72 和 96 h 各取 5×10^5 个细胞, PBS 洗涤 2 次,70 % 乙醇固定过夜,加 RNA 酶消化,细胞经溴化丙啶(PI,10 μmol/L)染色 5 min,4 避光

表 1 Paclitaxel 对淋巴瘤细胞生长抑制的 IC₅₀
Tab 1 The IC₅₀ of paclitaxel inhibiting the proliferation of B-NHL cell lines

Groups	Daudi		Namalwa		Raji		Ramos	
	IC ₅₀ (μg/ml)	P	IC ₅₀ (μg/ml)	P	IC ₅₀ (μg/ml)	P	IC ₅₀ (μg/ml)	P
Paclitaxel	11.54	0.037	8.82	0.011	8.04	0.011	11.24	0.006
Paclitaxel + R	5.08		0.97		1.8		1.18	



a: Daudi cell lines: Paclitaxel concentration is 0.78 μg/ml, 1.56 μg/ml, 3.12 μg/ml, 6.25 μg/ml, 12.5 μg/ml, 25 μg/ml and 50 μg/ml. Rituximab significantly sensitize the cytotoxicity of Paclitaxel (P = 0.037)
b: Namalwa cell lines: Paclitaxel concentration is 0.78 μg/ml, 1.56 μg/ml, 3.12 μg/ml, 6.25 μg/ml, 12.5 μg/ml, 25 μg/ml and 50 μg/ml. Rituximab significantly sensitize the cytotoxicity of Paclitaxel (P = 0.011)

图 1 Daudi 和 Namalwa 细胞株在 Paclitaxel 作用下的生长抑制曲线
Fig 1 Curve of Daudi and Namalwa cell proliferation treated by Paclitaxel

30 min 后,在流式细胞仪上用 488 nm 激发光激发检测细胞 DNA 含量,LYSIS 软件(Becton Dickinson 公司产品)分析,求出细胞周期分布比率和凋亡率。

右,同空白对照相比,差异无统计学意义。Namalwa、Raji 和 Ramos 细胞在利妥昔单抗浓度为 2、20 和 200 μg/ml 时无明显凋亡作用,见表 2。

1.2.3 统计学方法

采用 SPSS10.0 作分析软件,加用 Rituximab 前后的抑制率用 t 检验;细胞周期分布间差异采用 F 检验;P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 XTT 法测定 Paclitaxel、Gemcitabine 和 NVB 单药及与 Rituximab 联合作用对各细胞株增殖抑制率,见表 1。

2.2 Daudi 和 Namalwa 细胞株在 Paclitaxel 作用下的生长抑制曲线,见图 1。

2.3 Western blot 测定

人 Burkitt's 非霍奇金淋巴瘤细胞株 Daudi、Ramos、Namalwa、Raji 细胞(Jurkat 细胞作对照)经 Rituximab 在 20 μg/ml 作用 24 小时后,分别测定各株细胞 Bcl-2 蛋白表达情况:(各细胞株按 Daudi、Namalwa、Raji、Ramos 和 Jurkat 顺序排列,每株样品两孔,前为正常对照);在 Namalwa 和 Raji 细胞株中,经 Rituximab 作用 24 小时后,可见 Bcl-2 蛋白表达下调,见图 2。

2.4 流式细胞仪检测单药利妥昔单抗诱导淋巴瘤细胞凋亡

单药利妥昔单抗在低浓度和高浓度时对 Daudi 细胞无明显诱导凋亡作用,凋亡率在 2%~10%左

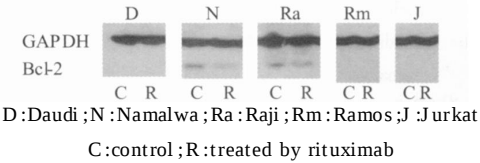


图 2 细胞株在利妥昔单抗作用 24 h 后 Bcl-2 蛋白表达情况
Fig 2 Expression of Bcl-2 in B-NHL cell lines treated by rituximab of 24 hours

3 讨论

Paclitaxel 是来源于植物的新一代抗肿瘤药物^[5],被认为是抗瘤谱较广泛的药物之一,对多种实体瘤有较好的疗效,对 NHL 也有较好的疗效,但作为一线用药其疗效并不优于现有的 NHL 标准治疗方案^[6],所以更多情况下是用于 NHL 的二线或三线治疗;而且新一代药物同传统的化疗药物相比,也未能克服肿瘤细胞对细胞毒药物耐药的问题。显然,寻找方法克服耐药将有助于提高 NHL 的疗效。

Rituximab 是一种人鼠嵌合的单克隆抗体^[7],1997 美国 FDA 批准用于单药治疗 CD20 阳性的难治或复发和惰性 B-NHL,现渐采用和化疗药物联合应用治疗侵袭性 B-NHL,取得了令人满意的疗效^[8-9]。在单药应用时,其主要的作用机制是 ADCC (抗体依赖的细胞毒作用)^[10]和 CDC (补体依赖的细胞毒作用)^[11]。但在和化疗药物联用时,其详细的

作用机制还不十分明了。因细胞毒药物固有的血液学毒性,在白细胞明显减低时,ADCC 和(或) CDC 作用要受到明显影响,但临床疗效观察表明,Rituximab 联用化疗药物治疗 B-NHL 疗效明显优于单用化疗药物^[9]。显然两者联用有协同效果;有学者推测^[8-9],单抗在联用时所表现出来的协同效果可能是:(1)其对瘤细胞的直接诱导凋亡作用;(2)单抗结合于细胞表面 CD20 抗原后影响细胞内信号传导系统。

表 2 流式细胞仪检测单价利妥昔单抗单药诱导各细胞株凋亡率

Tab 2 Detection of apoptosis induced by rituxinab in B NHL cell lines by Flow cytometric					
Time	Rate of apoptosis Cell lines	Control (%)	2 µg/ ml (%)	20 µg/ ml (%)	200 µg/ ml (%)
24 h	Daudi	2.1	2.0	1.7	1.9
	Namalwa	1.7	1.4	2.2	1.0
	Raji	3.8	5.1	5.5	6.4
	Ramos	5.1	6.9	6.0	7.3
48 h	Daudi	3.9	3.8	3.6	2.8
	Namalwa	3.8	5.7	2.8	3.8
	Raji	3.4	5.0	3.0	4.4
	Ramos	7.4	4.8	6.6	6.0
72 h	Daudi	10.3	6.1	12.7	7.5
	Namalwa	3.9	3.3	3.5	4.3
	Raji	6.9	6.3	2.0	9.4
	Ramos	6.7	3.3	2.7	7.6
96 h	Daudi	8.1	6.8	5.9	2.5
	Namalwa	4.7	3.7	3.8	4.7
	Raji	5.7	6.1	4.2	7.3
	Ramos	6.6	4.2	4.6	3.7

在本研究中,对人 Burkitt's 非霍奇金淋巴瘤 Daudi、Ramos、Namalwa 和 Raji 细胞,由于血清被热灭活补体和未加入效应细胞,不能产生 ADCC 和 CDC 作用,单价单药 Rituximab 并无明显的诱导凋亡作用,仅对 Daudi、Namalwa 和 Raji 细胞有轻度抗增殖作用,体外增加单抗的浓度和增加作用时间不增加凋亡率。Ghetie 等^[12]研究认为,单价的 Rituximab 对 Daudi、Raji、Ramos、Namalwa 和 DHL-4 细胞株无明显诱导凋亡作用(最大凋亡率不超过 6%),但经抗 IgG 抗体交联成二聚体后可明显增加凋亡率,Daudi 细胞凋亡率增加至 32.2%;Ramos 可达 32.3%。Cardarelli 等^[13]研究也认为单价的抗 CD20 抗体在诱导细胞凋亡时需要二级抗体的较链、抗体单体的二聚体或双价抗体的存在。本研究也表明单价未经交联的 Rituximab 体外对淋巴瘤细胞无明显诱导凋亡作用,与文献报道相符。

单药 Paclitaxel 对 Daudi、Raji、Ramos 和 Namalwa 4 株细胞均有明显的生长抑制作用,在 Daudi、Namalwa、Ramos 和 Raji 细胞中,IC₅₀ 分别为 11.54、8.82、8.04 和 11.24;经 Rituximab 20 µg/ml 预先作用 24 小时后,4 株细胞的 IC₅₀ 分别为 5.08、0.97、1.8 和 1.18,差异有统计学意义。表明利妥昔单抗对 Paclitaxel 有明显的细胞毒增敏作用,即 Rituximab 和 Paclitaxel 有很好的协同作用。Rose 等^[14]研究体外 Rituximab 和地塞米松相互作用时表明,同时应用单抗和地塞米松,对 ADCC 和 CDC 无明显影响,先用单抗预处理瘤细胞后再加地塞米松,CDC 作用明显增强,ADCC 作用稍减弱,细胞溶解明显增加,表明两者有较好的协同作用。本研究与文献报道相符。

本研究表明,经 Rituximab 作用 24 小时后,可诱导 Raji 和 Namalwa 细胞株下调 Bcl-2 的表达,这可能是单抗能增敏细胞毒药物的作用机制之一。Vega 等^[15]以 2F7 细胞株为对象研究 Rituximab 在体外诱导凋亡作用,结果表明,Rituximab 与 CD20 分子结合后,抑制 p38 MAPK (mitogen activated protein kinase) 活性,p38 MAPK 通过下调 NF-κB 活性而下调 IL-10 的表达和分泌,再通过 IL-10/IL-10R 自分泌和(或)旁分泌途径导致抗凋亡基因 Bcl-2 表达下调。

综上所述,单药 Rituximab 对 Daudi、Namalwa、Raji 和 Ramos 细胞株无诱导凋亡作用。Rituximab 对 Paclitaxel 有明显的化疗增敏作用;在 Namalwa 和 Raji 细胞株,经 Rituximab 作用 24 小时后可见 Bcl-2 表达下调,可能是单抗增敏的机制之一。

参考文献:

[1] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. Pro MACE-Cyta BOM vs MACOP-B in patients with intermediate-or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG8516 (Intergroup 0067), the National High Priority Lymphoma study [J]. Ann Oncol,1994,5(Suppl 2):91-95.

[2] Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol,2001,19(2):389-397.

[3] Demidem A, Lam T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs[J]. Cancer Biother Radiopharm,1997,12(3):177-186.

[4] Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies [J]. Blood,1998,91(5):1644-1652.

[5] Long HJ. Paclitaxel (Paclitaxel): a novel anticancer chemotherapeutic drug[J]. Mayo Clin Proc,1994,69(4):3412-3415.

[6] Emmanouilides C, Jazirehi AR, Bonavida B. Rituximab-media-

ted sensitization of B-non-Hodgkin's lymphoma (NHL) to cytotoxicity induced by paclitaxel, gemcitabine, and vinorelbine [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2002, 17(6): 621-630.

[7] Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma [J]. Blood, 1997, 90(6): 2188-2195.

[8] Czuczman MS, Fallon A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma [J]. Semin Oncol, 2002, 29(1 Suppl 2): 36-40.

[9] Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(2): 389-397.

[10] Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20 [J]. Blood, 1994, 83(2): 435-445.

[11] Harjunpaa A, Junnikkala S, Meri S. Rituximab (anti-CD20) therapy of B-cell lymphomas: direct complement killing is superior to cellular effector mechanisms [J]. Scand J Immunol, 2000, 51(6): 634-641.

[12] Ghetie MA, Bright H, Vitetta ES. Homodimers but not monomers of Rituxan (chimeric anti-CD20) induce apoptosis in human B-lymphoma cells and synergize with a chemotherapeutic agent and an immunotoxin [J]. Blood, 2001, 97(5): 1392-1398.

[13] Cardarelli PM, Quinn M, Buckman D, et al. Binding to CD20 by anti-B1 antibody or F(ab')₂ is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines [J]. Cancer Immunol Immunother, 2002, 51(1): 15-24.

[14] Rose AL, Smith BE, Maloney DG, et al. Glucocorticoids and rituximab in vitro: synergistic direct antiproliferative and apoptotic effects [J]. Blood, 2002, 100(5): 1765-1773.

[15] Vega MI, Huerta-Yepaz S, Garban H, et al. Rituximab inhibits p38 MAPK activity in 2F7 B NHL and decreases IL-10 transcription: pivotal role of p38 MAPK in drug resistance [J]. Oncogene, 2004, 23(20): 3530-3540.

[编辑:安 凤;校对:周永红]

· 简讯 ·

《肿瘤防治研究》杂志征订征稿启事

《肿瘤防治研究》杂志创刊于 1973 年,是我国第一本独立的全国性肿瘤专业高级学术刊物。由中华人民共和国卫生部主管,中国抗癌协会、湖北省肿瘤医院主办。杂志是中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊、湖北省优秀医学期刊、中国抗癌协会系列刊物。被国外多家大型数据库及国内所有大型数据库收录。

本刊以报道国内外肿瘤防治研究领域最新之研究成果及新进展为主,读者对象为肿瘤防治研究工作者及相关专业的医药科技人员。

主要栏目有:专题论坛、基础研究、临床研究、临床诊断、临床应用、流行病学、研究简报、技术交流、论著摘要、综述、短篇个案、简讯等。是我国肿瘤防治研究领域的一面镜子和窗口。

2008 年,随着独立网站的建成和开通,《肿瘤防治研究》杂志的网络化水平、传播手段和传播效率踏上了一个新的台阶。

2009 年,希望广大朋友们能一如既往地给予本刊以热忱的关注:将优秀稿件投往《肿瘤防治研究》以支持我国学术期刊的发展;订阅《肿瘤防治研究》以关注我国肿瘤防治研究事业取得的进步。

邮发代号:38-70; 国外代号:M06482; 定价:8.00 元/册; 出版周期:月刊

印刷装帧:80 页码 哑光铜版彩色印刷

中国标准连续出版物号:ISSN 1000-8578 CN 42-1241/R

投稿网站: <http://www.zlfzyj.com> E-mail: zlfzyj@263.net.cn

电话/传真:0086-27-87670126

通信地址:武汉市武昌卓刀泉南路 116 号《肿瘤防治研究》编辑部

邮政编码:430079