

硼替佐米诱导 ABCG₂^{High} 耐药鼻咽癌细胞高表达 NKGD 配体的实验研究

黄宇贤,王 杨,胡亮杉,宋朝阳,郭坤元

Induction of Expression of Ligands for NKGD Receptor in ABCG₂^{High} Nasopharyngeal Carcinoma by Bortezomib

HUANG Yu-xian, WANG Yang, HU Liang-shan, SONG Chao-yang, GUO Kun-yuan

Department of Hematology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding Author: GUO Kun-yuan, E-mail: gzyuan@pub. guangzhou. gd. cn

Abstract :Objective To investigate the mechanism on the effects of improving cytotoxic sensitivity of ABCG₂^{High} CNE2/DDP cells to Allo-NK cells which exerted by bortezomib. **Methods** ABCG₂^{High} CNE2/DDP cells and Allo-NK cells were isolated by magnetic activated cell sorting (MACS). Flow cytometry was used to evaluate the purity of isolated cells and the expression of NKGD-ligands on target cells before and after incubation with bortezomib. Subsequently, the cytotoxic sensitivity of treated and untreated ABCG₂^{High} CNE2/DDP cells to Allo-NK cells were measured by LDH releasing assay. **Results** The expressions of ABCG₂ in ABCG₂^{High} CNE2/DDP cells were (91.40 ± 2.32) %. More than 90 % of isolated NK cells showed to be CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺ cells which would definitely meet the needs of experiments. The expressions of MICA, MICB, ULBP₁, ULBP₂, ULBP₃ on target cells incubated with bortezomib have respectively increased from (2.92 ± 0.33) %, (4.27 ± 0.33) %, (5.80 ± 0.62) %, (11.10 ± 3.15) %, (7.75 ± 1.14) % to (17.52 ± 2.04) %, (12.53 ± 3.68) %, (15.24 ± 2.91) %, (62.02 ± 6.85) %, (35.69 ± 3.23) %. At the E/T ratio of 10/1 and 20/1, the cytotoxic sensitivity of ABCG₂^{High} CNE2/DDP cells to Allo-NK cells increased from (15.32 ± 13.86) % and (27.26 ± 6.81) % in untreated groups to (35.06 ± 5.10) % and (52.34 ± 4.78) % in bortezomib treated groups. Data above showed that cytotoxic sensitivity of target cells in each group before and after bortezomib treatment had significant differences ($F = 26.03$, $P = 0.000$). **Conclusion** Bortezomib can up-regulate expressions of NKGD-ligands (MICA/B, ULBP₁₋₃) in ABCG₂^{High} nasopharyngeal carcinoma cells, which resulted in higher cytotoxic sensitivity to Allo-NK cells.

Key words :Bortezomib; ABCG₂; Allo-NK cell; NKGD; Sensitivity cytotoxicity

摘 要:目的 探讨硼替佐米诱导高表达 ABCG₂ 耐药鼻咽癌细胞对 Allo-NK 细胞杀伤敏感性的机制。**方法** 利用免疫磁珠技术分离 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞及 Allo-NK 细胞,流式细胞技术检测分离后细胞纯度及经硼替佐米处理前后靶细胞 NKGD 配体表达率,LDH 释放测定法检测经硼替佐米处理前后 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞对 Allo-NK 细胞的杀伤敏感性。**结果** ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞分离后 ABCG₂ 表达率为(91.40 ± 2.32) %,分选后 NK 细胞 CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺ 细胞的纯度达 90 % 以上。经硼替佐米处理之后靶细胞 MICA、MICB、ULBP₁、ULBP₂、ULBP₃ 表达率,由药物处理之前的(2.92 ± 0.33) %、(4.27 ± 0.33) %、(5.80 ± 0.62) %、(11.10 ± 3.15) %、(7.75 ± 1.14) % 分别上升到(17.52 ± 2.04) %、(12.53 ± 3.68) %、(15.24 ± 2.91) %、(62.02 ± 6.85) %、(35.69 ± 3.23) %。在效靶比为 10/1、20/1、Allo-NK 细胞对硼替佐米处理前后 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞的杀伤率分别为(15.32 ± 13.86) %、(27.26 ± 6.81) %及(35.06 ± 5.10) %、(52.34 ± 4.78) %。处理前后杀伤率差异有统计学意义($F = 26.03$, $P = 0.000$)。**结论** 硼替佐米通过诱导肿瘤细胞高表达 NKGD 配体(MICA/B、ULBP₁₋₃),使肿瘤细胞对 Allo-NK 细胞的杀伤敏感性增强。

关键词:硼替佐米; ABCG₂; 同种异体

收稿日期:2008-07-03;修回日期:2008-08-09

基金项目:国家自然科学基金、广东省联合基金重点项目(u0732006)

作者单位:510282 广州,南方医科大学珠江医院血液科

通信作者:郭坤元, E-mail: gzyuan@pub. guangzhou. gd. cn

作者简介:黄宇贤(1980-),男,博士在读,主要从事肿瘤生物治疗研究

自然杀伤细胞; NK G2D; 杀伤敏感性

中图分类号: R392.12; R739.63 文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2008)11-0761-05

0 引言

硼替佐米 (Bortezomib, PS-341, VELCADE), 商品名为万珂, 是一种剂量依赖的, 可逆的蛋白酶体抑制剂, 也是第一个应用于临床治疗的蛋白酶体抑制剂。它主要通过特异性阻断泛素-蛋白酶体通路起作用, 能够有效抑制多种肿瘤细胞生长、血管生成和迅速诱导细胞凋亡, 不但对多发性骨髓瘤、淋巴瘤有良好的疗效, 而且可以用于治疗多种实体瘤, 如甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌等^[1-5]。最近研究资料显示, 硼替佐米能增加肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性, 但其确切的机制尚不清楚。本文利用免疫磁珠技术分离 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞和 Allo-NK 细胞, 流式细胞术检测用硼替佐米处理前、后靶细胞 NK G2D 配体表达率的变化, LDH 释放法检测靶细胞对 Allo-NK 细胞杀伤敏感性的变化, 探讨硼替佐米诱导耐药鼻咽癌细胞对 Allo-NK 细胞杀伤敏感性的变化及其机制, 为 Allo-NK 细胞过继性免疫化疗奠定理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料及器材

试剂: 硼替佐米 (西安杨森), 抗 NK G2D 配体 (anti-MICA/B 单抗, anti-ULBP₁₋₃ 单抗, BD 公司), PE 标记羊抗鼠 IgG₁ (eBioscience 公司), PE 标记的鼠抗人 ABCG₂ 单抗 (eBioscience 公司), 抗 CD56 免疫磁珠、抗 PE 免疫磁珠 (Miltenyi Biotec 公司, 德国), 杀伤活性检测试剂盒 (Cytotox96 non-radioactive cytotoxicity assay, Promega 公司), 胎牛血清 (杭州四季青), RPMI 1640 (Gibco 公司)。仪器: 5810R 高速低温离心机 (Eppendorff 公司), 2010 酶标仪 (郑州赛博仪器公司), Olympus 倒置荧光显微镜 (Olympus 公司, 日本), 二氧化碳培养箱 (Thermo 公司, 美国), Beckman Coulter EPICS AITRA 型流式细胞仪 (Beckman Coulter 公司), 电子天平 (CE 公司, 德国)。

1.2 方法

1.2.1 高表达 ABCG₂ CNE2/DDP 细胞和 Allo-NK 细胞分离及表达率检测 (1) ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞的分离纯化: 收集 CNE2/DDP 细胞, PBS 洗涤两次, 计数细胞, 重悬于 PBS 中。按细胞密度为 1×10^6 /ml 加 0.5 μ g PE 标记的鼠抗人 ABCG₂ 单抗, 4 $^{\circ}$ C 孵育 30 min。离心, 弃上清, 重悬, 按细胞

密度为 1×10^7 /ml 加入 20 μ l anti-PE 免疫磁珠, 作细胞阳性分选, 流式细胞仪分析 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 纯度 (高表达 ABCG₂ 的 CNE2/DDP 细胞记为 ABCG₂^{High} CNE2/DDP)。(2) Allo-NK 细胞的分离纯化: 采用常规密度梯度离心法分离健康人外周血单个核细胞, PBS 洗涤 2 次, 计数细胞, CD56 MicroBeads 作细胞阳性分选, 获得 CD3⁺ CD56⁺ 细胞, 流式细胞仪检测 CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺ 细胞的纯度。

1.2.2 细胞培养 含有 10% 胎牛血清、100 u/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素、3 μ mol/L DDP 的 RPMI 1640 培养基, 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 常规培养, 实验中所用细胞均处于对数生长期。培养 NK 细胞时加入 1 000 u/ml 的 rhIL-2。

1.2.3 流式细胞术分析经硼替佐米处理前后靶细胞 NK G2D 配体表达率 分别收集未经硼替佐米处理及经硼替佐米 100 ng/ml 共孵育的 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞, PBS 洗涤 2 次, 计数细胞, 按细胞密度为 1×10^6 /100 μ l 各加入 2 μ g 鼠抗人 NK G2D 配体 (MICA、MICB、ULBP₁、ULBP₂、ULBP₃) 单抗, 4 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, PBS 洗涤两次, 加入 PE 标记羊抗鼠单抗, 同型 IgG₁ (Pharmingen 公司) 作为阴性对照抗体, 4 $^{\circ}$ C 孵育 20 min, PBS 洗涤, 用流式细胞仪分析样本中 1×10^4 个细胞中阳性细胞数, 计算荧光标记阳性细胞的百分率, 实验重复 3 次。

1.2.4 LDH 释放测定法检测 Allo-NK 细胞对经硼替佐米处理前后靶细胞杀伤活性 收集 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞, 分三组。处理组: 硼替佐米 100 ng/ml 共孵育 4 h 的 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞; 未处理组: 未经硼替佐米预处理的 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞; 对照组: K562 细胞, 用含 5% 的胎牛血清 RPMI 1640 完全培养液调整细胞密度为 1×10^5 /ml, 加于 96 孔板中, 每孔 50 μ l。以新鲜分离 Allo-NK 细胞为效应细胞, 按不同效靶比 (10:1、20:1) 分别加入不同量的效应细胞各 50 μ l。各组均设 3 个复孔, 置 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件下共孵育 4 h 后, 离心, 吸取 50 μ l 上清, 加入 96 孔平底酶标板中, 加入 50 μ l LDH 底物反应液, 室温放置 30 min, 每孔加 50 μ l 反应终止液。酶标仪上波长 490 nm 处以空白组为基准测 OD 值。计算 NK 细胞杀伤活性 (%) = (实验组 OD 值 - 靶细胞自然释放组 OD 值 - 效应细胞自然释放组 OD 值) \div (靶细胞最大释放组 OD 值 - 靶细胞自然释放组 OD 值) $\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

用 SPSS13.0 软件进行数据处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 药物处理前后靶细胞 NK G2D 配体表达率采用配

对 t 检验,靶细胞对 Allo-NK 细胞杀伤敏感性比较采用单因素方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2 结果

2.1 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞、Allo-NK 细胞分离纯度及表达率检测

流式细胞仪检测结果显示 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞的 ABCG₂ 表达率为(91.40 ±2.32)%,其细胞异形性明显,见图 1。分选后 NK 细胞镜下观察,细胞较小,呈圆形,细胞形态良好,流式细胞仪检测结果显示分选后 CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺ 细胞的纯度达 90%以上,符合实验要求,见图 2。

2.2 流式细胞术分析经硼替佐米处理前后靶细胞 NKG2D 配体表达率

流式细胞术分析结果显示:未经硼替佐米处理的 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞 NKG2D 配体 MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3 表达率分别为(2.92 ±0.33)%、(4.27 ±0.33)%、(5.80 ±0.62)%、(11.10 ±3.15)%、(7.75 ±1.14)%,五种配体均弱表达或无表达;经硼替佐米处理后,NKG2D 配体 MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3 表达率明显升高,分别为(17.52 ±2.04)%、

(12.53 ±3.68)%、(15.24 ±2.91)%、(62.02 ±6.85)%、(35.69 ±3.23)%,处理前后靶细胞 NKG2D 配体表达率进行配体 t 检验差异有统计学意义($t=11.38, P=0.008$; $t=8.39, P=0.05$; $t=9.03, P=0.05$; $t=13.85, P=0.005$; $t=12.17, P=0.006$),见图 3。

2.3 LDH 释放测定法检测 Allo-NK 细胞对硼替佐米处理前后靶细胞杀伤活性

LDH 释放测定法结果显示:Allo-NK 细胞对 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞及 K562 细胞的杀伤活性随着效靶比升高而增强,靶细胞预处理前,效靶比为 10:1 时,杀伤率分别为(15.32 ±13.86)%、(36.41 ±4.01)%;效靶比为 20:1 时,杀伤率上升到(27.26 ±6.81)%、(52.33 ±5.49)%;说明 Allo-NK 细胞具有正常杀伤能力。靶细胞经硼替佐米处理后,在效靶比为 10:1、20:1 时,杀伤率由处理前的(15.32 ±13.86)%、(27.26 ±6.81)%上升到(35.06 ±5.10)%、(52.34 ±4.78)%,另外,靶细胞预处理后,对 Allo-NK 细胞杀伤敏感性与 K562 对照细胞杀伤敏感性持平。在这两种效靶比时,各组靶细胞的杀伤敏感性差异有统计学意义($F=26.03, P=0.000$),见图 4。

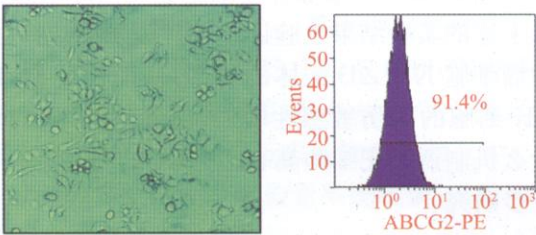


图 1 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞形态图(×100)和 ABCG2 表达率
Fig 1 Morphological and the expression of ABCG₂ of ABCG₂^{High} CNE2/DDP (×100)

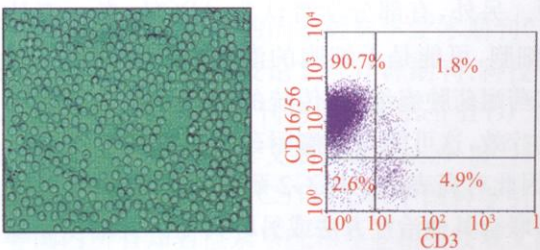


图 2 分选后 Allo-NK 细胞形态(×400)和纯度检测
Fig 2 Morphological of Allo-NK and Analysis of the percentages of Allo-NK cells in different parts by MACS(×400)

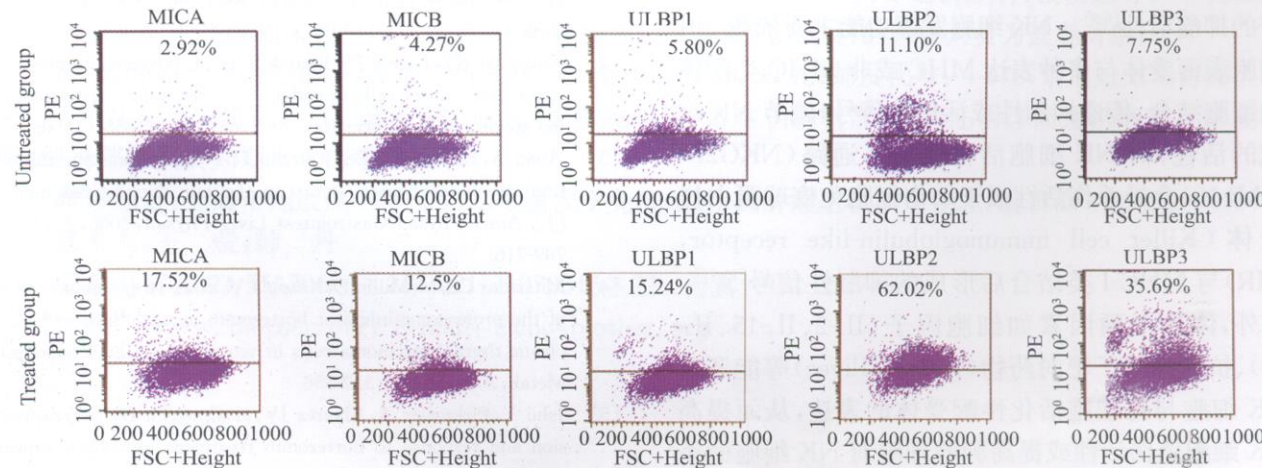


图 3 硼替佐米处理前后 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞 NKG2D 配体表达率
Fig 3 The expressions of NKG2D ligand of ABCG₂^{High} CNE2/DDP cells before and after treated with bortezomib

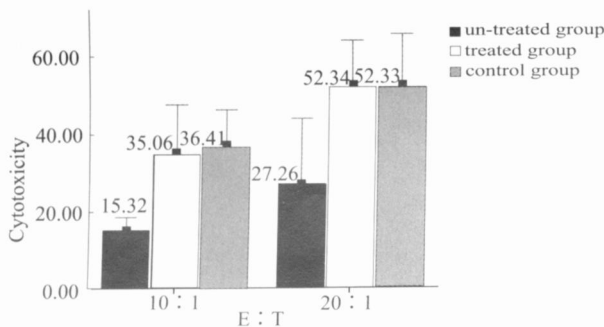


图4 硼替佐米处理前后不同效靶比时 Allo-NK 细胞对 ABCG₂^{High} CNE2/DDP 及 K562 细胞的杀伤活性

Fig 4 Cytotoxicity of Allo-NK cell against ABCG₂^{High} CNE2/DDP and K562 cells before

and after treated with bortezomib at different E:T ratios

3 讨论

ABCG₂ 是新近发现的耐药相关蛋白,属于 ATP 结合盒式 (ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白家族的 G 亚家族成员。ABCG₂ 介导的多药耐药是非典型的多药耐药 (multi-drug resistance, MDR), 对米托蒽醌、柔红霉素、拓扑替康、SN-38、依利替康等药物交叉耐药,而对 P-gp、MRP 介导的 MDR 作用底物顺铂、长春新碱、紫衫醇不产生交叉耐药^[6]。另外,有部分学者认为 ABCG₂ 专一表达于 SP 细胞,可能是干细胞的潜在标志^[7]。对于这一类多药耐药肿瘤细胞,传统的治疗方法未能取得满意的疗效,这可能与肿瘤耐药发生机制的复杂性有关,因此对高表达 ABCG₂ 耐药鼻咽癌的辅助治疗需要联合其他治疗方法或另辟其径。

近年来的研究资料表明, NK 细胞具有广泛抗肿瘤作用,包括体外对多种肿瘤细胞系 (急、慢性白血病,淋巴瘤,骨髓瘤,黑色素瘤,前列腺癌,乳腺癌) 具有杀伤活性,并且在动物移植瘤模型中表现出良好的抑瘤活性^[8-9]。NK 细胞发挥功能主要依赖 NK 细胞表面受体与多种表达 MHC 或非 MHC 类配体的细胞结合,传递抑制性或活化性信号,调节 NK 细胞的活性;而 NK 细胞活化性信号通路 (NKGD2-DAP-10) 介导杀伤活性强于杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (Killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR) 与 MHC-I 类结合后形成的抑制性信号^[10-11]。另外,体外干预因素如细胞因子 (IL-2、IL-15、IL-18)、抗肿瘤分子靶向药物 (Iressa、Glivec) 等能调节 NK 细胞与靶细胞活化性配受体的表达,从而提高 NK 细胞杀伤活性或提高肿瘤细胞对 NK 细胞的杀伤敏感性^[12-14]。本研究中,靶细胞未经硼替佐米处理前,靶细胞五种 NKGD2 配体弱表达或无表达,其

杀伤敏感性也较低。经硼替佐米处理后,ABCG₂^{High} CNE2/DDP 细胞五种 NKGD2 配体表达率比药物处理之前的明显上升,表明硼替佐米能诱导 NKGD2 配体,随着药物处理后靶细胞 NKGD2 配体表达率的升高,Allo-NK 细胞对靶细胞的杀伤活性比药物处理之前明显增强。在分析 Allo-NK 细胞对靶细胞的杀伤活性时,学者们习惯用 K562 细胞作为 NK 细胞杀伤活性检测的对照细胞,主要是因为它是 NK 细胞杀伤的敏感细胞株,不表达抑制性信号,而高表达 NK 细胞活化性信号的 NKGD2 配体^[8],作者同样利用 K562 细胞作为对照细胞来检测 NK 细胞杀伤活性。

硼替佐米是一种对 26S 蛋白酶体具有高度特异性抑制能力的二肽基硼酸化合物,它通过抑制蛋白酶体 20S 催化中心的活性,从而选择性抑制体内某些具有重要调控作用的蛋白质的降解,进一步使细胞分裂停滞在 G₂/M 期,导致细胞发生凋亡^[15-16]。最近研究也证实硼替佐米能有效降低化疗药物诱导凋亡的阈值,并能逆转耐药,同时消除细胞黏附介导所致的耐药,从而使肿瘤细胞对化学治疗、放射治疗更敏感;另外,Val 6-Gómez M 认为硼替佐米可以诱导肿瘤细胞表达免疫效应细胞活化性配体 (MICA/B、ULBPS),增加肿瘤细胞免疫治疗敏感性^[17]。从上述的实验结果也验证了硼替佐米能选择性诱导肿瘤细胞 NKGD2 配体的表达,从而使肿瘤细胞对 NK 细胞的杀伤敏感性增强,但硼替佐米具体通过什么机制诱导靶细胞高表达 NKGD2 配体仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Lashinger LM, Zhu K, Williams SA, et al. Bortezomib abolishes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand resistance via a p21-dependent mechanism in human bladder and prostate cancer cells [J]. Cancer Res, 2005, 65 (11): 4902-4908.
- [2] Nawrocki ST, Carew JS, Pino MS, et al. Bortezomib sensitize pancreatic cancer cells to endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis [J]. Cancer Res, 2005, 65 (24): 11658-11666.
- [3] Anan A, Baskir-Bey ES, Isomoto H, et al. Proteasome inhibition attenuates hepatic injury in the bile duct-ligated mouse [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 291 (4): 709-716.
- [4] Mitsiades CS, McMillin D, Kotoula V, et al. Anti-tumor effects of the proteasome inhibitor bortezomib in medullary and anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 18 (3): 332-336.
- [5] Ishii Y, Pirkmaier A, Alvarez JV, et al. cyclin D1 overexpression and response to bortezomib treatment in abreast cancer model [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98 (17): 1238-1247.
- [6] 郝立宏, 杨佩满. 转运蛋白及其介导的肿瘤多药耐药研究 [J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32 (1): 59-60.

- [7] Donnenberg VS, Donnenberg AD. Multiple drug resistance in cancer revisited: the cancer stem cell hypothesis [J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(8): 872-877.
- [8] Yan Y, Steinherz P, Klingemann HG, et al. Antileukemia activity of a natural killer cell line against human leukemia [J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(11): 2859-2868.
- [9] Tam YK, Miyagawa B, Ho VC, et al. Immunotherapy of malignant melanoma in a SCID mouse model using the highly cytotoxic natural killer cell line NK292 [J]. J Hematother, 1999, 8(3): 281-290.
- [10] Wu J, Song Y, Bakker AB, et al. An Activating Immunoreceptor Complex Formed by NKG2D and DAP10 [J]. Science, 1999, 285(5428): 730-732.
- [11] Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA, et al. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy [J]. Nat Immunol, 2001, 2(4): 293-299.
- [12] van der Merwe PA. Formation and function of the immunological synapse [J]. Curr Opin Immunol, 2002, 14(3): 293-298.
- [13] Vyas YM, Mehta KM, Morgan M, et al. Spatial organization of sign Transduction molecules in the NK cell immune synapses during MHC class I regulated noncytolytic and cytolytic interactions [J]. J Immunol, 2001, 167(8): 4358-4367.
- [14] Bromley SK, Burack WR, Johnsen KG, et al. The immunologic synapse [J]. Annu Rev Immunol, 2000, 21: 375-396.
- [15] Adams J. Development of the Proteasome Inhibitor PS-341 [J]. The Oncologist, 2002, 7(1): 9-16.
- [16] Le Blanc R, Catley LP, Hideshima T, et al. Proteasome inhibitor PS2341 inhibits human myeloma cell growth in vivo and prolongs survival in a murine model [J]. Cancer Res, 2002, 62(17): 4996-5000.
- [17] Valés-Gómez M, Chisholm SE, Cassady-Cain RL, et al. Selective induction of expression of a ligand for the NKG2D receptor by proteasome inhibitors [J]. Cancer Res, 2008, 68(5): 1546-1554.

[编辑:刘红武;校对:贺文]

· 简讯 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》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国家级医学学术期刊(刊号为 ISSN 1007-385X; CN31-1725/R), 双月刊, 国内外公开发行。本刊为中国科技论文统计源期刊、科技核心期刊, 已被美国《化学文摘》、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich IPD)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、英国《国际农业和生物科学中心数据库》(CABI)、荷兰《医学文摘》(EMbase)、波兰《哥白尼索引》(IC) 等多个国际著名检索系统收录; 已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)、《中国学术期刊综合评价数据库》(CAJCED) 等国内所有知名检索系统和专业相关权威文摘期刊收录。本刊在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。

本刊为中国惟一的肿瘤生物治疗专业高级学术刊物, 重点报道我国肿瘤生物治疗领域基础理论与临床应用的最新研究成果、新理论、新技术及新经验, 宣传我国肿瘤生物治疗的政策和发展策略。主要栏目有述评、院士论坛、专家论坛、论著、研究快报、技术方法、文献综述、学术争鸣、专题讲座、科技动态等。本刊以肿瘤防治专业的中高级临床和科研工作者、医药院校师生及其他相关学科的科技人员为读者对象。

《中国肿瘤生物治疗杂志》每期定价 8.00 元, 全年定价 48.00 元; 邮发代号: 4-576, 请通过邮局订阅。若错过, 可从本刊编辑部补订, 请将 48.00 元(优惠免邮资) 寄本刊编辑部, 并注明详细通讯地址及邮政编码, 编辑部将负责如期寄至您手中。

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: 王莹, 韩丹

联系电话: 021-55620605 x22, 021-25070316 x22; 传真: 021-25074547

http://www.biother.org; E-mail: cjcb@biother.org