

# 基于EPR监测乳腺癌肿瘤微环境氧分压水平作为化疗敏感的指标研究

蔡明<sup>1</sup>, 杨得娟<sup>1</sup>, 胡飞翔<sup>1</sup>, 任国胜<sup>1</sup>, 何光龙<sup>2</sup>

1. 重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016;
2. 俄亥俄州立大学 EPR 核心实验室, 哥伦布 400020, 美国

**[摘要]** 背景与目的: 肿瘤微环境在介导肿瘤获得性耐药的外源性因素中发挥了重要作用。许多化疗药物的抗肿瘤效应依赖于肿瘤微环境氧分压(oxygen pressure,  $pO_2$ )水平状况。该研究拟探讨基于电子顺磁共振(electron paramagnetic resonance, EPR)技术监测肿瘤富氧环境下增加化疗敏感性的可行性。方法: 采用MCF-7细胞建立人乳腺癌裸鼠移植瘤, 通过EPR监测化疗时肿瘤组织 $pO_2$ 的水平。比较基于 $pO_2$ 峰值化疗与常规化疗不同模式下肿瘤体积的变化, 通过流式细胞技术检测肿瘤细胞凋亡。采用激光多普勒组织灌注检测仪检测肿瘤局部血流量(regional blood flow, RBF), 分光光度计检测肿瘤线粒体还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶(NADH-DH)、琥珀酸细胞色素C还原酶(SCR)和细胞色素C氧化酶(CcO)活性。结果: 基于 $pO_2$ 峰值化疗及常规化疗后较对照组肿瘤体积均显著缩小 [ $(1\ 220.75 \pm 148.91)\ mm^3$ 、 $(1\ 788.42 \pm 172.30)\ mm^3$ 和 $(2\ 512.55 \pm 201.22)\ mm^3$ ,  $P < 0.01$ ], 但基于 $pO_2$ 峰值化疗组抑瘤率显著高于常规化疗组(51.43% vs 28.82%,  $P < 0.01$ ); 移植瘤细胞凋亡率检测进一步证实, 基于 $pO_2$ 峰值化疗较常规化疗更利于杀伤肿瘤细胞( $P < 0.001$ )。该研究初步研究了肿瘤微环境 $pO_2$ 变化的机制: 这与化疗后肿瘤组织线粒体耗氧与组织局部血流量之间的平衡改变有关。结论: 基于EPR氧测定技术实现对肿瘤组织 $pO_2$ 的长期监测, 并以 $pO_2$ 峰水平作为化疗时间窗提高化疗敏感性, 为临床个体化化疗提供新的策略和思路。

**[关键词]** 电子顺磁共振; 肿瘤微环境; 氧分压; 乳腺癌

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.07.005

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)07-0589-07

**Scheduling of chemotherapy based on direct monitoring of  $pO_2$  in tumor microenvironment by EPR oximetry** CAI Ming<sup>1</sup>, YANG Dejuan<sup>1</sup>, HU Feixiang<sup>1</sup>, REN Guosheng<sup>1</sup>, HE Guanglong<sup>2</sup> (1.Department of Endocrine and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.The EPR Core Lab, the Ohio State University, Columbus 400020, USA)

Correspondence to: CAI Ming E-mail: cai.ming@rocketmail.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Tumor microenvironment plays an important role in the introduction of foreign factors that mediate tumor acquired resistance. The antitumor effects of many chemotherapeutic agents depend on the level of oxygen pressure ( $pO_2$ ) in tumor microenvironment. This study aimed to evaluate electron paramagnetic resonance (EPR)-based monitoring on an oxygen-enriched tumor microenvironment to increase chemotherapeutic sensitivity. **Methods:** MCF-7 cells were used to establish human breast cancer in nude mice. EPR was used to directly measure  $pO_2$  level *in vivo*. Tumor tissues were collected, and mitochondrial activity was assayed on the basis of the kinetics of enzyme-catalyzed reactions. A laser Doppler monitor was used to detect regional blood flow. Tumor apoptotic rate was analyzed by flow cytometry. **Results:** The tumor volume decreased more evidently in the chemotherapy group with oxygen-enriched environment than that in the conventional chemotherapy group after the treatment was administered ( $P < 0.01$ ). After chemotherapy was completed, the apoptotic rate of tumor cells was significantly higher in the chemotherapy group with oxygen-enriched environment than that in the conventional chemotherapy group ( $P < 0.001$ ). This study examined the mechanism of  $pO_2$  changes in tumor microenvironment: This was related to the change of the balance between the oxygen consumption and the regional blood flow in the tumor tissues after chemotherapy. **Conclusion:** Based on the characteristics of  $pO_2$  changes in the tumor microenvironment after chemotherapy was completed, the selection of chemotherapy mode for

the treatment in  $pO_2$  peak time window improves the sensitivity of chemotherapy, which provides a new idea for individualized chemotherapy in clinical applications.

[ **Key words** ] Electron paramagnetic resonance; Tumor microenvironment;  $pO_2$ ; Breast cancer

低氧是实体瘤微环境的基本特征之一<sup>[1]</sup>。肿瘤微环境低氧不仅使肿瘤自身更具有侵袭性易发生远处转移,而且使肿瘤对化疗的抗拒性增加<sup>[2]</sup>。因此,有关低氧对实体肿瘤耐药的研究近年来受到广泛关注。监测肿瘤微环境中氧分压(oxygen pressure,  $pO_2$ )变化的技术具有较好的临床应用和基础研究的前景<sup>[3]</sup>。电子顺磁共振(electron paramagnetic resonance, EPR)氧测定技术为活体组织器官 $pO_2$ 的变化监测提供了重要的技术支持,并已广泛用于基础或临床研究中<sup>[4-5]</sup>。本课题组前期应用EPR技术对人乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤 $pO_2$ 进行初步监测,证实肿瘤低氧的特性<sup>[6]</sup>。本研究首先通过建立人乳腺癌细胞株MCF-7裸鼠移植瘤模型,利用EPR技术研究化疗后肿瘤组织 $pO_2$ 变化规律,建立依据肿瘤 $pO_2$ 微环境新化疗模型,以期增加化疗敏感性。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 细胞株

乳腺癌MCF-7细胞株购自美国模式培养物保藏所(American type culture collection, ATCC)。常规培养于含10%胎牛血清的DMEM培养液(美国Gibco公司)中,置于 $CO_2$ 体积分数为5%、37℃饱和湿度的温箱中培养传代。4周龄雌性裸鼠购自重庆医科大学实验动物中心[实验动物生产许可证号:SCXK(渝)2012-0001]。本研究经重庆医科大学伦理委员会许可。

#### 1.1.2 相关试剂及仪器

酶还原型烟酰胺嘌呤二核苷酸脱氢酶(NADPH-DH)、琥珀酸细胞色素C还原酶(SCR)和细胞色素C氧化酶(CcO)等检测试剂及抗体购自美国Sigma公司,采用流式细胞术检测,温育缓冲液由pH为7.4,含10 mmol/L HEPES/NaOH、140 mmol/L NaCl和5 mmol/L  $CaCl_2$ 标记液制备。

FITC-Annexin V和PI购自德国宝灵曼公司,将其加入到温育缓冲液中,终质量浓度均为1  $\mu$ g/mL。BCA蛋白浓度检测试剂盒购自美国PIERCE生物技术公司。电子顺磁共振仪(GmbHL-Band 4型)购自德国Magnettech公司。激光多普勒血流探测仪(P10d型)购自英国Moor Instrument公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 人乳腺癌移植瘤动物模型建立及分组

培养人乳腺癌MCF-7细胞株,构建MCF-7细胞株BALB/c-nu/nu小鼠移植瘤动物模型,4周龄雌性裸鼠随机分组实验。将对数生长期的人乳腺癌MCF-7细胞配制成密度为 $1 \times 10^7$ 个/mL细胞悬液后接种于裸鼠上肢背侧,每只小鼠注射0.1 mL,形成皮丘;2周后待肿瘤长径大于等于3 mm时,植入LiPc氧敏感探针,并以正常乳腺组织为对照。建立多柔比星药物处理组:在EPR监测下第4周肿瘤 $pO_2$ 峰值出现时,予以腹腔注射多柔比星(75 mg/kg),并分别建立基于 $pO_2$ 峰值化疗组即刻化疗和常规3周期化疗组,同时设立腹腔注射0.9%NaCl溶液的对照组。本研究中对小鼠麻醉均使用氯胺酮(55 mg/kg)和甲苄噻啶(15 mg/kg)联合麻醉。

#### 1.2.2 EPR氧测定技术监测活体MCF-7细胞移植瘤微环境 $pO_2$ 水平

将约10  $\mu$ g为粉末状或晶体状氧敏感探针LiPc植入到肿瘤组织中,深度为0.5~1 mm,通过EPR检测 $pO_2$ 变化信号。相关参数中波频为1.1 GHz,微波功率为16 mW,调幅为0.045 GHz。探针LiPc可测量氧分压水平范围为0~150 mmHg,其灵敏度为5.9 mG/mmHg。

#### 1.2.3 流式细胞仪检测各组肿瘤细胞凋亡

多柔比星化疗前、第2次化疗后和第4次化疗后处死小鼠收集肿瘤组织,并采用机械分散法和酶辅助消化法进行处理。流式细胞仪激发光波长为488 nm,波长为515 nm的通带滤器检测FITC荧光,波长大于560 nm的滤器检测PI。

### 1.2.4 观测裸鼠移植瘤的大小和一般情况

用游标卡尺测量瘤体长径( $a$ )、短径( $b$ )。按公式 $V = (1/2)ab^2$ 计算移植瘤的体积。药物处理组的移植瘤生长抑制率(IR)=(1-实验组移植瘤体积/阴性对照组移植瘤体积)×100%。

### 1.2.5 激光多普勒血流探测仪检测肿瘤局部血流量(regional blood flow, RBF)

检测肿瘤组织 $pO_2$ 出现峰值时肿瘤RBF变化。待小鼠麻醉后,剪开皮肤显露肿瘤组织,将直径约2 mm的吸盘粘附于肿瘤表面。吸盘的另一端通过光纤与激光多普勒血流探测仪相连接,监测RBF。

### 1.2.6 肿瘤组织线粒体NADH-DH、SCR和CcO活性检测

切取肿瘤组织,0℃ PBS充分冲洗。使用含有 $\beta$ -D-呋喃果糖基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷、乙二醇双(2-氨基乙醚)四乙酸、蛋白激酶抑制剂等成分的HEPES缓冲液匀浆组织标本。NADH-DH、SCR和CcO活性分别用NADH-DH、SCR和CcO活性缓冲液进行检测。消光系数( $\epsilon$ ):细胞色素C的 $\epsilon$  550 nm为18.5 mmol/(L·cm),NADH的 $\epsilon$  340 nm为6.22 mmol/(L·cm)。组织蛋白浓度用BCA法检测并调整一致。

### 1.3 统计学处理

采用Sigma Plot 12.5统计软件进行数据处理。所有实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组织 $pO_2$ 采用多因素方差分析,线粒体酶活性和酶蛋白表达采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 人乳腺癌移植瘤生长过程中肿瘤微环境 $pO_2$ 变化

在小鼠MCF-7移植瘤成瘤直径大于等于3 mm时植入LiPc探针,每周通过EPR监测肿瘤组织 $pO_2$ 变化。移植细胞成瘤初始 $pO_2$ 值为 $(10.14 \pm 0.31)$  mmHg,随着肿瘤增大肿瘤组织 $pO_2$ 逐步升高,至第4周时 $pO_2$ 形成峰值 $[(16.82 \pm 0.84)$  mmHg],较正常小鼠乳腺组

织中的 $pO_2$   $[(13.71 \pm 0.41)$  mmHg]显著升高( $P < 0.01$ ),随后组织 $pO_2$ 逐渐降低。

### 2.2 不同化疗周期肿瘤微环境 $pO_2$ 峰值出现时刻及可能机制

肿瘤自然生长成瘤,第4周出现 $pO_2$ 峰值( $A_0$ 点)时,多柔比星药物处理组的肿瘤组织 $pO_2$ 逐渐上升,至给药后第4天形成峰值( $A_4$ ),随后 $pO_2$ 逐渐降低(图1)。 $A_4$ 时刻肿瘤组织线粒体活性检测发现,给药前肿瘤组织线粒体酶NADH-DH、SCR、CcO活性均较化疗前显著降低(图2A),此时刻肿瘤RBF测定显示与给药前差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,图3A)。 $A_4$ 时刻行第2次化疗,基于EPR监测发现给药后第1天再次出现 $pO_2$ 峰值( $B_1$ ),此时刻肿瘤组织线粒体酶NADH-DH、SCR、CcO活性均较给药前显著降低( $P < 0.01$ ,图2B),RBF与给药前差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,图3B)。 $B_1$ 时刻行第3次化疗,化疗开始后 $pO_2$ 迅速下降,于第3天 $pO_2$ 降至波谷后逐渐上升,并于第5天( $C_5$ )达到峰值。 $C_5$ 时刻肿瘤组织线粒体活性检测发现,给药前肿瘤组织线粒体酶NADH-DH、SCR、CcO活性均较化疗前显著下降( $P < 0.05$ ,图2C),RBF较给药前也显著降低( $P < 0.05$ ,图3C)。 $C_5$ 时刻行第4次化疗,给药后第1天 $pO_2$ 迅速下降并一直维持在低水平,肿瘤组织线粒体酶NADH-DH、SCR、CcO活性与化疗前无明显变化( $P > 0.05$ ,图2D),RBF较化疗前明显降低( $P < 0.01$ ,图3D)。

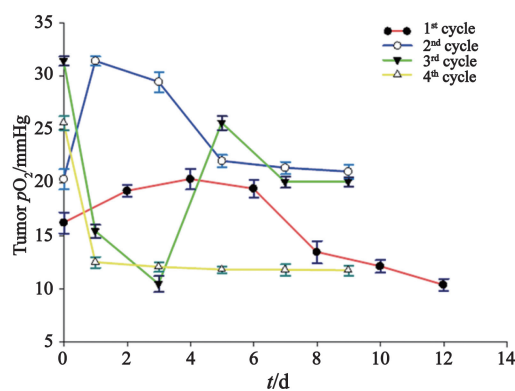


图1 不同化疗周期中肿瘤组织 $pO_2$ 变化

Fig. 1 Monitoring of changes in  $pO_2$  levels in tumor microenvironments at various medication times

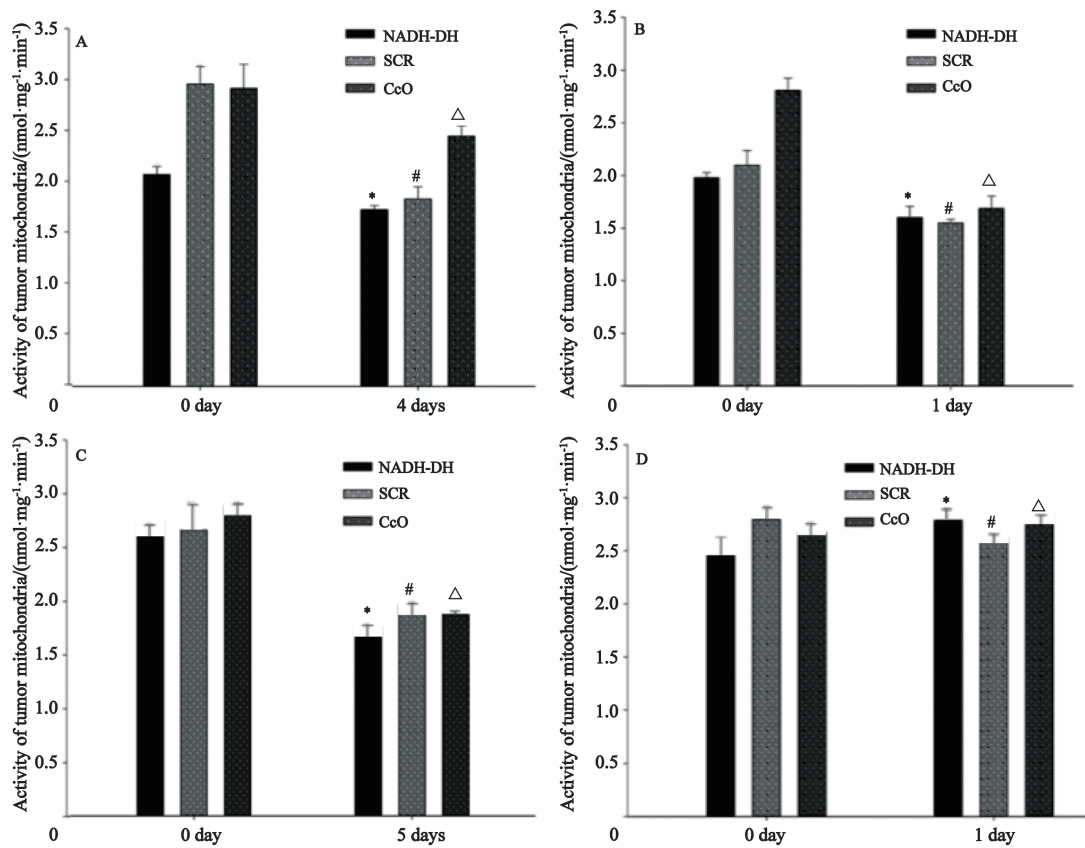


图2 化疗各周期肿瘤组织 $pO_2$ 峰值时NADH-DH、SCR和CcO活性变化

Fig. 2 Changes in mitochondrial enzyme activity based on NADH-DH, SCR, and CcO at  $pO_2$  peak time in tumor tissues in each cycle of chemotherapy

A: Four days after the first chemotherapy; B: One day after the second chemotherapy; C: Five days after the third chemotherapy; D: One day after the fourth chemotherapy (\*, #,  $\Delta$ :  $P < 0.05$ , as compared with 0 day)

### 2.3 流式细胞术检测各组肿瘤细胞凋亡率

流式细胞术检测化疗前( $T_0$ )、第2次化疗后( $T_2$ )以及第4次化疗后( $T_4$ )基于肿瘤组织 $pO_2$ 化疗组和常规化疗组的肿瘤细胞凋亡率的结果提示, 建立基于 $pO_2$ 峰值化疗组在第2次化疗(32.6% vs 19.6%)以及第4次化疗(60.6% vs 27.2%)时凋亡率较常规化疗组显著增加( $P < 0.001$ , 图4)。

### 2.4 裸鼠移植瘤生长的情况

化疗结束后处死裸鼠, 测量肿瘤长、短径, 计算肿瘤体积及抑瘤率。结果显示, 基于 $pO_2$ 峰值化疗前化疗组的肿瘤体积( $437.9 \pm 121.20$ )  $mm^3$ , 与0.9% NaCl溶液对照

组的肿瘤体积( $451.30 \pm 107.82$ )  $mm^3$ 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 常规化疗组的肿瘤体积( $445.10 \pm 110.40$ )  $mm^3$ 与0.9%NaCl溶液对照组( $451.30 \pm 107.82$ )  $mm^3$ 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。基于 $pO_2$ 峰值化疗后化疗组的肿瘤体积( $1\ 220.75 \pm 148.91$ )  $mm^3$ , 与0.9%NaCl溶液对照组( $2\ 512.55 \pm 201.22$ )  $mm^3$ 相比明显缩小( $P < 0.001$ ), 常规化疗组的肿瘤体积( $1\ 788.42 \pm 172.30$ )  $mm^3$ , 与0.9%NaCl溶液对照组( $2\ 512.55 \pm 201.22$ )  $mm^3$ 相比明显缩小( $P < 0.001$ )。基于 $pO_2$ 峰值化疗组肿瘤抑制率(51.43%)显著高于常规化疗组(28.82%), 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

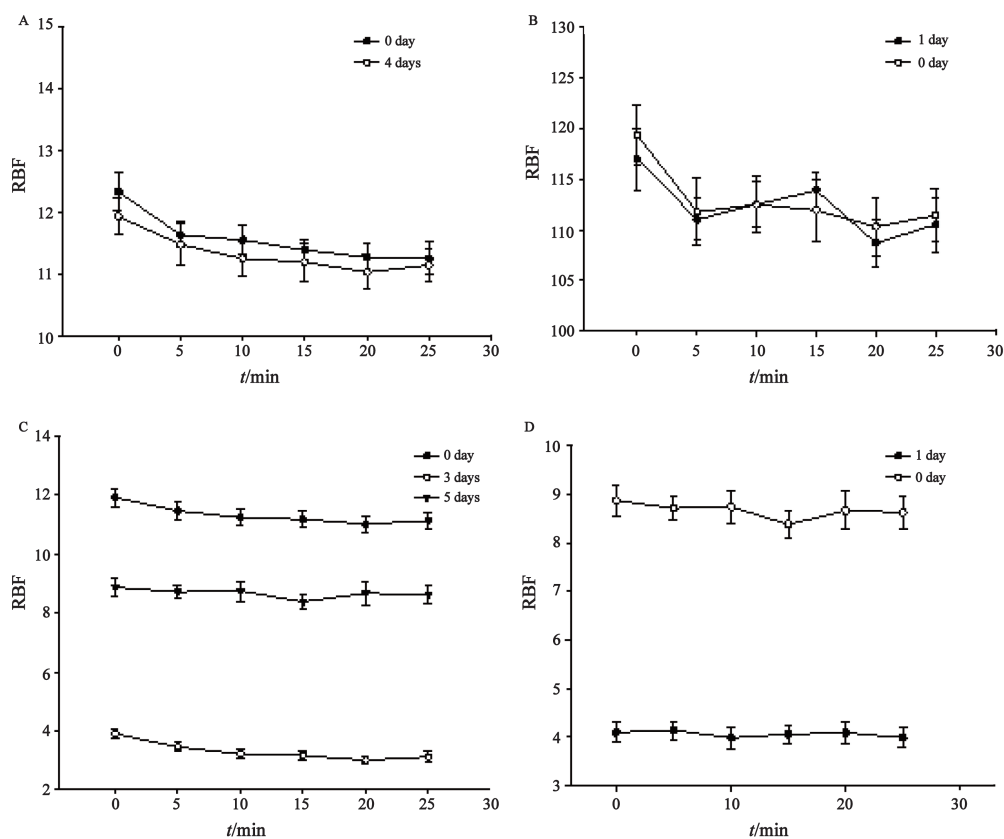


图3 化疗各周期不同时刻肿瘤RBF监测

Fig. 3 RBF measurements at different time points in each cycle of chemotherapy

A: RBF measured at the peak time of  $pO_2$  after the first chemotherapy; B: RBF measured at the peak time of  $pO_2$  after the second chemotherapy; C: RBF measured at the peak and trough time of  $pO_2$  after the third chemotherapy; D: RBF measured at peak time of  $pO_2$  after the fourth chemotherapy

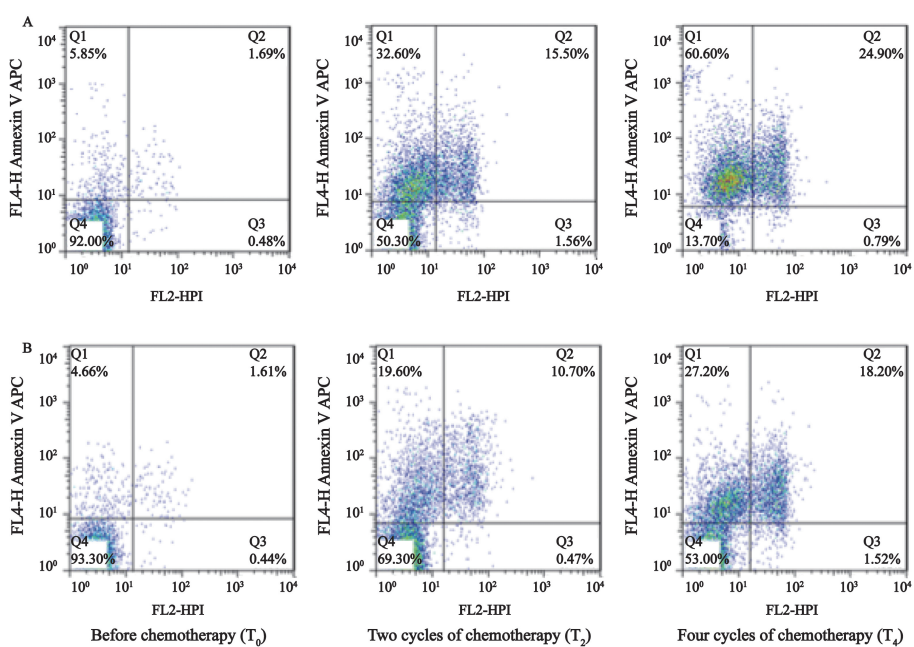


图4 流式细胞术检测基于 $pO_2$ 峰值化疗组和常规化疗组肿瘤细胞凋亡率

Fig. 4 Comparison of the apoptotic rates of transplanted tumor cells between  $pO_2$  peak-based chemotherapy and conventional chemotherapy groups by flow cytometry

A:  $pO_2$  peak-based chemotherapy; B: Conventional chemotherapy

### 3 讨 论

研究表明,低氧是实体瘤对放疗或化疗产生耐受的重要原因之一,是反映肿瘤患者预后的独立指标<sup>[7-9]</sup>。许多化疗药物的抗肿瘤效应依赖于肿瘤微环境 $pO_2$ 水平状况<sup>[10-11]</sup>。多柔比星的细胞毒作用受肿瘤微环境 $pO_2$ 的影响,在有氧环境下多柔比星半醌自由基与氧分子的作用产生超氧化合物,这些超氧化合物自由基可通过歧化反应形成过氧化氢并分解为氢自由基,共同对细胞膜产生级联氧化应激损伤和DNA裂解作用<sup>[12]</sup>。

本研究利用EPR对肿瘤生长中 $pO_2$ 精细监测,当肿瘤自然生长出现氧峰值时首次给药治疗,并监测给药后肿瘤的 $pO_2$ 变化;给药后第4天峰值出现时再次化疗,并发现第2次给药后第1天,第3次给药后第5天均出现峰现象,但在第4次化疗后肿瘤组织 $pO_2$ 迅速下降,未出现峰现象。本研究通过供氧和耗氧的关系分别对不同峰时刻的肿瘤RBF和线粒体活性进行检测,发现第1次和第2次化疗后肿瘤组织线粒体活性显著降低,肿瘤细胞受损,但肿瘤RBF无明显变化,提示化疗早期对肿瘤血管影响并不明显。第3次化疗后可能由于肿瘤血管进一步受损致使供氧不足导致 $pO_2$ 迅速下降,但随后肿瘤组织 $pO_2$ 再次上升出现峰现象,与峰谷期相比峰值时刻肿瘤RBF显著增加,提示肿瘤中血管可能再生;线粒体活性的进一步降低提示肿瘤细胞可能受损、被杀伤。第4次化疗后通过对线粒体活性分析发现,化疗前与化疗后并无明显差异。本研究观察到,新化疗模式对乳腺癌移植瘤的生长抑制有确切的效果:基于 $pO_2$ 峰值化疗对肿瘤的生长体积具有明显的抑制作用,其肿瘤抑制率(51.43%)显著高于常规化疗组(28.82%),差异有统计学意义。肿瘤细胞凋亡率分析提示,基于 $pO_2$ 峰值的化疗模式较常规化疗模式增强了化疗对肿瘤的杀伤作用。通过上述数据推测,基于 $pO_2$ 峰值化疗可显著提高化疗敏感性,更有效地阻止肿瘤的生长、增殖,延缓肿瘤发展。

初步分析 $pO_2$ 可能变化的原因:① 实体瘤在一定体积上再继续生长就需要血管提供氧和营养物质,肿瘤细胞生长速度超过内皮细胞,因此局部血供不能满足肿瘤生长需要的营养物质,发生缺血缺氧以致坏死。② 肿瘤血管密度在肿瘤形成早期往往逐渐上升,但后期趋于下降,相邻毛细血管间距离增大,随之出现肿瘤缺氧和中心坏死。④ 在单位体积肿瘤中,新生血管的生长速度常随肿瘤生长而下降,但管径增加,表面积逐渐下降,降低了肿瘤生长需要的代谢交换率<sup>[13]</sup>。

EPR为活体组织生理及病理 $pO_2$ 的变化监测提供了重要的技术支持。多柔比星细胞毒作用依赖于肿瘤富氧环境,本研究利用EPR准确发现 $pO_2$ 峰值出现时刻,可评价肿瘤微环境 $pO_2$ 峰值为治疗时间窗的可行性及有效性,为临床个体化化疗提供新的策略和思路。

#### [参 考 文 献]

- [1] OKUNIEFF P, O' DELL W, ZHANG M, et al. Tumor oxygen measurements and personalized medicine [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 765: 195-201. doi: 10.1007/978-1-4614-4989-8\_27.
- [2] TEICHER B A. Hypoxia and drug resistance [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1994, 13(2): 139-168.
- [3] GAERTNER F C, SOUVATZOGLU M, BRIX G, et al. Imaging of hypoxia using PET and MRI [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(4): 552-570.
- [4] MAJEWSKI W, KRZYMINIEWSKI R, STANISIC M, et al. Measurement of free radicals using electron paramagnetic resonance spectroscopy during open aorto-iliac arterial reconstruction [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2453-2460. doi: 10.12659/MSM.890774.
- [5] WILLIAMS B B, DONG R, NICOLALDE R J, et al. Physically-based biodosimetry using in vivo EPR of teeth in patients undergoing total body irradiation [J]. *Int J Radiat Biol*, 2011, 87(8): 766-775.
- [6] 蔡明,李袁静,刘胜春,等. 乳腺肿瘤组织氧分压及线粒体功能的实验研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(18): 1131-1134.
- [7] DOUBLIER S, BELISARIO D C, POLIMENI M, et al. HIF-1 activation induces doxorubicin resistance in MCF-7 3-D spheroids via P-glycoprotein expression: a potential model of the chemo-resistance of invasive micropapillary carcinoma of the breast [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 4. doi: 10.1186/1471-2407-12-4.

- [ 8 ] PITSON G, FYLES A, MILOSEVIC M, et al. Tumor size and oxygenation are independent predictors of nodal diseases in patients with cervix cancer [ J ] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(3): 699-703.
- [ 9 ] WIJSMAN R, KAANDERS J H, OYEN W J, et al. Hypoxia and tumor metabolism in radiation oncology: targets visualized by positron emission tomography [ J ] . Q J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 57(3): 244-256.
- [ 10 ] ERLER J T, CAWTHORNE C J, WILLIAMS K J, et al. Hypoxia-mediated down-regulation of Bid and Bax in tumors occurs via hypoxia-inducible factor 1-dependent and-independent mechanisms and contributes to drug resistance [ J ] . Mol Cell Biol, 2004, 24(7): 2875-2889.
- [ 11 ] BAKER J H, KYLE A H, BARTELS K L, et al. Targeting the tumour vasculature: exploitation of low oxygenation and sensitivity to NOS inhibition by treatment with a hypoxic cytotoxin [ J ] . PLoS One, 2013, 8(10): e76832.
- [ 12 ] VUJASKOVIC Z, ROSEN E L, BLACKWELL K L, et al. Ultrasound guided  $pO_2$  measurement of breast cancer reoxygenation after neoadjuvant chemotherapy and hyperthermia treatment [ J ] . Int J Hyperthermia, 2003, 19(5): 498-506.
- [ 13 ] RAK J, YU J L. Oncogenes and tumor angiogenesis: the question of vascular "supply" and vascular "demand" [ J ] . Semin Cancer Biol, 2004, 14(2): 93-104.

(收稿日期: 2015-04-08 修回日期: 2016-01-10)

## 力扑素有奖征文通知

《中国癌症杂志》编辑部和南京绿叶制药有限公司联合举办2016年力扑素征文活动, 现将征文活动事项通知如下:

征文内容:

- (1) 力扑素用于各种肿瘤的临床病例讨论, 具有临床指导价值的个例报道。
- (2) 力扑素临床前试验、药代动力学研究或其他基础研究等。
- (3) 力扑素新的化疗方案、新的给药方式、与普通紫杉醇注射液或多西他赛的比较研究等。

征文要求:

- (1) 写作规范参照《中国癌症杂志》稿约要求。
- (2) 投稿论文提供电子文档。
- (3) 请注明作者姓名、单位、地址、职称、邮编和联系电话。

征文截止日期: 2016年9月30日 (以E-mail发送日期为准)

征文邮箱地址: hutingting@luye.cn (请注明“征文”字样)

评选办法:

- (1) 由《中国癌症杂志》编辑部组织专家成立评审委员会, 以公正、公平的方式评选获奖论文。
- (2) 奖项设置: 一等奖 1名, 资助参加欧美学术会议一次; 二等奖 2名, 资助参加亚太学术会议一次; 三等奖 5名, 资助参加国内学术会议一次。
- (3) 获奖论文将以《中国癌症杂志》编辑部名义颁发证书。获奖论文经筛选、审稿通过后优先在《中国癌症杂志》上发表。

《中国癌症杂志》编辑部  
南京绿叶制药有限公司