



· 论 著 ·

Runx2在TGF- β 1诱导的肺癌A549细胞 上皮-间质转化过程中的作用研究

耿文文, 蒲 倩, 高海东

山东大学齐鲁医院(青岛)普外科, 山东 青岛 266000

[摘要] 背景与目的: 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通路 与肿瘤细胞上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程有着密切的联系, 而Runx2蛋白是TGF- β 通路中重要的组成部分, 与肿瘤的转移过程密切相关。探讨Runx2蛋白在TGF- β 1诱导的肺癌A549细胞EMT过程中的作用。方法: 利用TGF- β 1诱导A549细胞 (由天津医科大学附属肿瘤医院惠赠), 建立EMT模型, 通过利用RNA干扰及转染技术降低Runx2表达, 研究其对肿瘤细胞EMT的影响, 利用LY294002和PD98059分别阻断磷酸肌醇3激酶/蛋白激酶B (phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B, PI3K/AKT) 和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK) 通路研究Runx2作用的机制。结果: 5 ng/mL TGF- β 1 72 h可以诱导肺癌A549细胞发生明显的EMT, 干扰Runx2的表达可以阻止TGF- β 1诱导的肿瘤细胞发生EMT。在EMT过程中, TGF- β 1通路及旁路PI3K/AKT和MAPK/ERK通路发生激活。通路实验显示, Runx2表达在PI3K/AKT通路阻断后明显降低。结论: Runx2在TGF- β 1诱导的肿瘤细胞EMT过程中发挥着必要作用, 而且TGF- β 1主要是通过PI3K/AKT通路调控Runx2的表达促进细胞发生EMT。

[关键词] 上皮-间质转化; 肿瘤; 转化生长因子- β ; Runx2

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.09.001

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)09-0681-07

The effects of Runx2 on TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in lung cancer A549 cells GENG Wenwen, PU Qian, GAO Haidong (Department of General Surgery, Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao), Qingdao 266000, Shandong Province, China)

Correspondence to: GAO Haidong E-mail: haidonggao@sdu.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** Transforming growth factor- β (TGF- β) signaling has been shown to play an important role in epithelial-mesenchymal transition (EMT). Furthermore, Runx2 plays an important role in the progress of tumor metastasis and is also regulated by TGF- β signaling. This study was designed to investigate the induction of EMT in response to TGF- β and the role of Runx2 in this process. **Methods:** A549 cells (donated by Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital) were induced by TGF- β 1 to build the EMT model. The cells were infected with siRNA to downregulate the expression of Runx2. Phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B (PI3K/AKT) and mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK) pathway were blocked by specific inhibitor LY294002 and PD98059 to explore the mechanism. **Results:** The EMT model was induced by 5 ng/mL TGF- β 1 for 72 h. At the same time, downregulation of Runx2 with siRNA could prevent cancer cell from the progress of EMT. In addition, the results showed PI3K/AKT-MAPK/ERK and TGF- β signaling pathways were both activated in this process, and the expression of Runx2 was significantly decreased after blocking PI3K/AKT pathway, compared with the MAPK/ERK pathway. **Conclusion:** TGF- β 1 regulates Runx2 to affect the progression of EMT mainly by the PI3K/AKT pathway, and Runx2 plays a necessary role in the process of tumor cell EMT.

[Key words] Epithelial-mesenchymal transition; Neoplasms; Transforming growth factor- β ; Runx2

肿瘤转移是一个复杂而有序的过程, 主要

包括: 瘤细胞从原发瘤解离, 穿过细胞外基质, 侵入血管, 在血循环中生存, 侵入血管,

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2018PH029)。
通信作者: 高海东 E-mail: haidonggao@sdu.edu.cn

并在远隔部位增殖形成微灶, 继续生长最终形成临床可见的转移灶, 瘤细胞必须完成所有这些过程才能形成转移瘤^[1]。在整个过程中, 肿瘤细胞首先需要获得侵袭和移动能力才有可能启动转移, 因此这一步骤被认为是肿瘤转移过程中的限速步骤, 而上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程又是其中的关键步骤^[2], 在肿瘤的侵袭和转移过程中有重要意义, 阻止恶性上皮细胞的EMT过程则有可能成为阻止肿瘤转移的新思路。Runx2是多瘤病毒增强子结合蛋白2/核心结合因子 (polyomavirus enhancer binding protein 2/core binding factor, PEBP2/CBF) 转录因子家族的成员, 可以调节基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和骨唾液酸蛋白 (bone sialoprotein, BSP) 等肿瘤转移相关蛋白的表达^[3]。研究表明, Runx2是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通路中重要的组成部分, 而TGF- β 通路在肿瘤细胞EMT过程中具有重要的作用^[4-5], 所以本研究着重探讨TGF- β 诱导的EMT过程以及Runx2在其中发挥的作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及细胞系

人肺癌细胞系A549由天津医科大学附属肿瘤医院中心实验室惠赠, 传代培养于RPMI-1640培养液中, 在37 °C、CO₂体积分数为5%、饱和湿度的条件下贴壁生长。RPMI-1640及胎牛血清购于美国Hyclone公司; TGF- β 1购自美国PeproTech公司; 纤维连接蛋白 (fibronectin) 抗体、Runx2抗体、E-cadherin抗体和波形蛋白 (vimentin) 抗体购自美国Abcam公司, p-Smad2/3抗体、p-AKT抗体 (Cell Signaling USA) 和p-ERK1/2抗体购自美国Cell Signaling公司, β -actin单克隆抗体 (鼠抗人)、辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记山羊抗兔多克隆抗体和HRP标记山羊抗鼠多克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 脂质体转染试剂LipofectamineTM2000购自美国Invitrogen公司, LY294002 [磷酸肌醇3激酶/

蛋白激酶B (phosphatidylinositide3-kinases/protein kinase B, PI3K/AKT) 通路抑制剂]、PD98059 [丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK) 通路抑制剂] 和Runx2-siRNA购自美国Selleck公司。

1.2 TGF- β 1诱导EMT实验^[6]

EMT是具有极性的上皮细胞转换成具有活动能力、能够在细胞基质间自由移动的细胞的过程。该过程包括细胞形态学的改变及基因型的改变, 具体包括: ① 细胞黏附分子如E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达减少, 导致立方上皮细胞失去细胞间相互作用, 细胞极性丧失; ② 立方上皮细胞的细胞角蛋白结构改变, 外形演变为纺锤形纤维细胞形态; ③ 获得了纤维原细胞或间质细胞的“特性”, 包括vimentin及其他间质蛋白如fibronectin表达的上调, 细胞获得较强的侵袭和移动能力。

将A549细胞消化离心后制成细胞悬液, 向6孔板中接种, 加入含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液培养。使细胞生长均匀, 直至贴壁。待显微镜下观察细胞已长至6孔板底壁的80%左右, 向瓶中加入约2 mL RPMI-1640培养液, 饥饿细胞12 h过夜后加入TGF- β 1母液, 将浓度调整为0.0、0.5、1.0、2.5、5.0和10.0 ng/mL。将6孔板置于37 °C、CO₂体积分数为5%的温箱中培养, 设不同的时间点 (0、12、24、48、72和96 h) 观察细胞形态变化并拍照。

1.3 脂质体介导的真核细胞siRNA转染

以不含血清和抗生素的RPMI-1640培养基500 μ L分别稀释两种siRNA母液及非特异性siRNA母液至终浓度为10 nmol/L, 此为A液, 室温放置5 min; 以不含血清和抗生素的RPMI-1640培养基500 μ L分别稀释10 μ L的LipofectamineTM2000三管, 此为B液, 室温放置5 min。分别轻柔混合AB液, 室温放置20 min, 将混匀后的AB液分别均匀地滴入含4 mL RPMI-1640培养基 (不含血清和抗生素) 的细胞培养皿中, 混匀, 放入细胞培养箱内。转染后6 h更换完全培养基继续培养, 分别收集转染24、48、72和96 h的细胞, 采用蛋白质印迹法 (Western blot) 鉴定Runx2蛋白的抑制效果, 筛选最佳的干扰序

列、作用时间和干扰浓度。

1.4 Western blot检测蛋白水平

消化收集各组的细胞，提取细胞蛋白后应用BCA蛋白定量法测定蛋白含量。十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)分离蛋白，于冰上湿转，转膜后置于含5%牛血清白蛋白的洗膜缓冲液(TRIS-buffered saline Tween, TBST)中封闭2 h，加入一抗，4 °C温育过夜，TBST振荡洗膜10 min×3次，以封闭液稀释的HRP标记的山羊抗小鼠及山羊抗兔IgG二抗(1:5 000)室温温育1 h，TBST洗膜10 min×3次。于暗室中加入ECL显色液曝光，采用Image J进行灰度分析

1.5 统计学处理

所获数据应用SPSS 18.0统计软件进行分析，结果采用ANOVA单因素方差分析，两组组间比较采用*t*检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TGF-β1可以诱导A549细胞发生EMT

首先根据相关研究^[6]确定了TGF-β1诱导肺癌细胞系A549发生EMT形态变化的最佳浓度和时间，分别利用不同浓度(0.0、0.5、1.0、2.5、5.0和10.0 ng/mL) TGF-β1诱导细胞，在不同时间点(0、12、24、48、72和96 h)利用相差光学显微镜评估TGF-β1诱导的细胞形态学变化。

结果显示，5 ng/mL TGF-β1在48 h可以使A549细胞发生形态改变，72 h之后更加显著。A549细胞培养在空白对照组呈现经典的鹅卵石上皮形态和生长模式，但是经过5 ng/mL TGF-β1处理后，细胞形态逐渐变为长梭形，极性丧失，细胞变得离散，呈现更多的纤维母细胞形态并减少了细胞间的连接(图1)。同时，在TGF-β1 5 ng/mL诱导细胞48 h后，与对照组相比，实验组中细胞黏附分子E-cadherin蛋白水平下降($P < 0.05$)，而间质蛋白vimentin、fibronectin表达显著上调($P < 0.05$)，证明在此过程中TGF-β1诱导A549细胞发生了EMT。与对照组相比，Runx2的表达也发生上调，差异有统计学意义($P < 0.05$)，图2)。

2.2 干扰Runx2表达可以抑制肿瘤细胞发生EMT

设立空白对照组、TGF-β1组及siRunx2干扰组，后两组分别利用5 ng/mL TGF-β1处理细胞，48 h后观察细胞形态学改变并检测EMT相关蛋白的表达变化。与空白对照组相比，TGF-β1组细胞发生形态学改变，细胞形态逐渐变为长梭形，极性丧失，细胞变得离散(图3)；而经过Runx2-siRNA处理下调Runx2表达的细胞，加入TGF-β1刺激细胞之后，与对照组相比细胞并没有出现明显的形态变化。TGF-β1刺激细胞48 h后细胞的间质蛋白vimentin、fibronectin表达上调，而上皮蛋白E-cadherin表达下降，差异有统计学意义($P < 0.05$)；而经过Runx2-siRNA处理下调

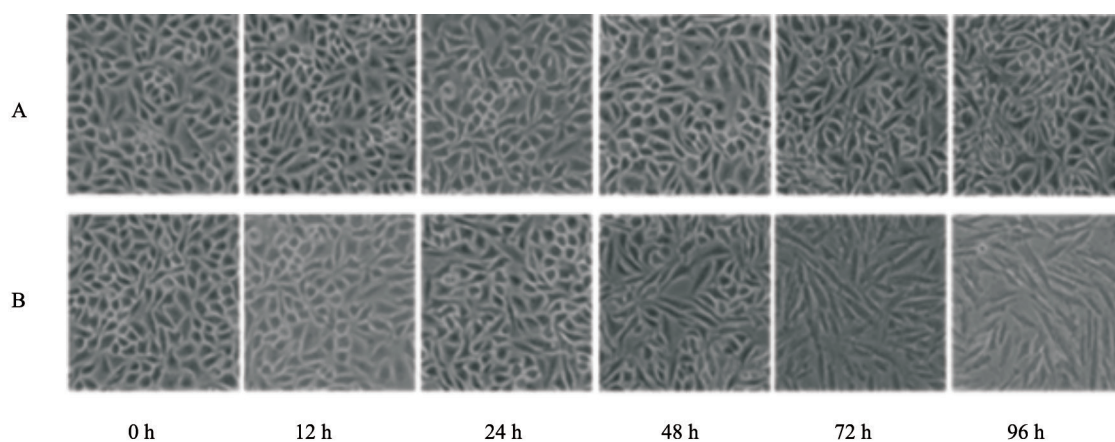


图1 TGF-β1诱导的EMT过程中A549细胞形态变化

Fig. 1 Morphological changes of A549 cells induced by TGF-β1 in the EMT process

A549 cells were incubated with 5 ng/mL of TGF-β1 for 96 h. A: Untreated A549 cells show a pebble-like shape and cell-cell adhesion is clearly observed. B: TGF-β1-treated cells show a decrease in cell-cell contacts and adopt a more elongated morphological shape (magnification of 100×)

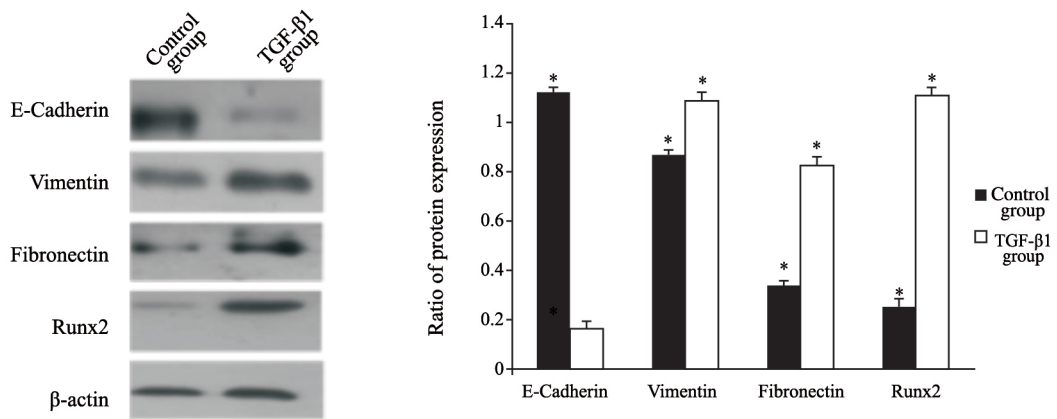


图2 5 ng/mL 的TGF-β1作用于细胞48 h后, EMT相关标志蛋白及Runx2蛋白的表达变化

Fig. 2 Comparison of EMT-related marker expression and Runx2 in response to 5 ng/mL TGF-β1 after 48 h

Equal amounts of lysates were analyzed by Western blot for expression of proteins. Each bar represents $\bar{x} \pm s$ of three independent experiments. *: $P < 0.05$

Runx2的表达的细胞, 加入TGF-β1刺激, EMT相关标志蛋白E-cadherin、vimentin、fibronectin表达未发生明显变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图4)。由此可见, 干扰Runx2表达抑制TGF-β1诱导A549肿瘤细胞发生EMT。

2.3 TGF-β1诱导A549细胞发生EMT过程中, 激活了Smad2通路及旁路PI3K/AKT和MAPK/ERK通路

设立空白对照组及实验组, 实验组利用5 ng/mL TGF-β1处理细胞1、3和6 h, 通过Western blot检测TGF-β通路相关蛋白磷酸化水平变化研究通路活化情况。与对照组相比, TGF-β1刺激细胞后, Smad2蛋白磷酸化增强 ($P < 0.05$), Smad2通路

被激活; 同时旁路蛋白AKT和ERK磷酸化增强, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图5)。结果说明, TGF-β1刺激A549细胞后, 除了经典的Smad2通路, PI3K/AKT和MAPK/ERK通路也被激活。

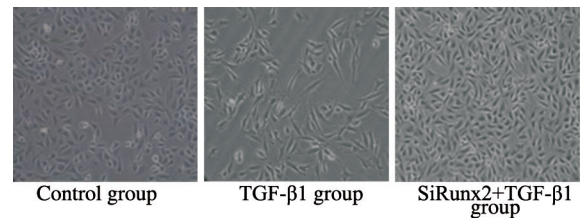


图3 干扰Runx2表达阻止TGF-β1诱导A549细胞发生EMT形态变化

Fig. 3 Interference with Runx2 expression prevented EMT morphological changes of A549 cells induced by TGF-β1

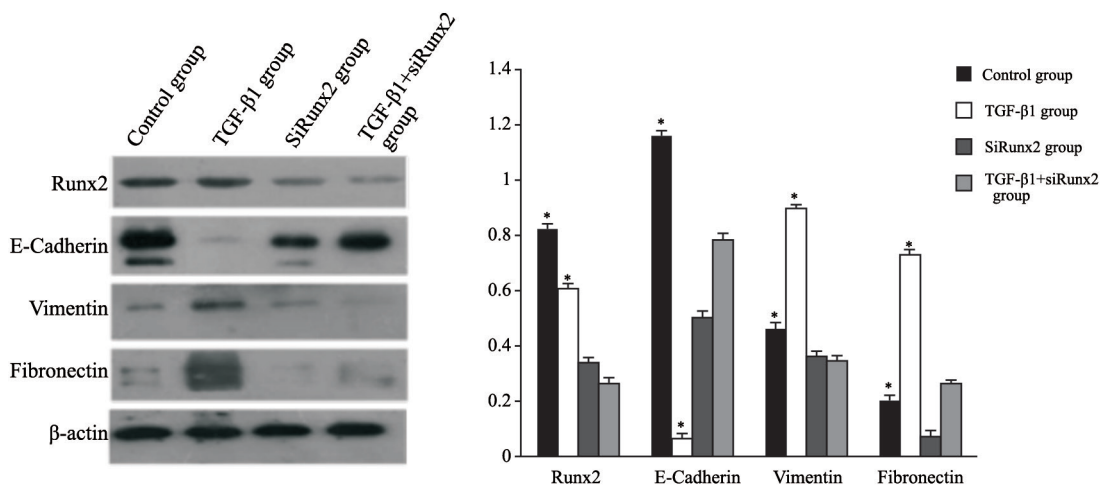


图4 干扰Runx2表达对于A549细胞EMT相关蛋白水平的影响

Fig. 4 Effect of Runx2 siRNA on EMT-related protein expression induced by TGF-β1 in A549 cells

Equal amounts of lysates were analyzed by Western blot for proteins level. Each bar represents $\bar{x} \pm s$ of three independent experiments. *: $P < 0.05$

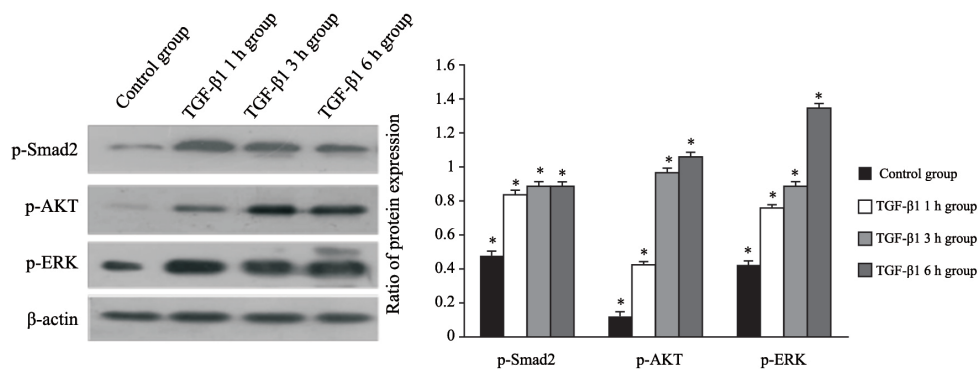


图5 5 ng/mL of TGF-β1作用A549细胞1 h后激活Smad2通路、PI3K/AKT和MAPK/ERK通路

Fig. 5 Smad2 pathway and the PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways were activated in TGF-β1 induced EMT process within 1 h in A549 cells. Equal amounts of lysates were analyzed by Western blot for proteins level. Each bar represents $\bar{x} \pm s$ of three independent experiments. *: $P < 0.05$

2.4 TGF-β1主要通过PI3K/AKT通路调节Runx2表达影响A549细胞发生EMT

分别利用特异性通路阻断剂LY294002 (PI3K/AKT通路抑制剂)、PD98059 (MAPK/ERK通路抑制剂) 阻断TGF-β旁路。结果显示, PI3K/AKT通路被阻断后, Runx2表达明显下调,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肿瘤细胞未发生EMT形态变化; 而MAPK/ERK通路阻断后, Runx2表达未发生明显变化 ($P > 0.05$), 而肿瘤细胞依然发生EMT形态变化 (图6)。说明Runx2在TGF-β1诱导的A549细胞EMT过程中, 主要是受到PI3K/AKT的调节。

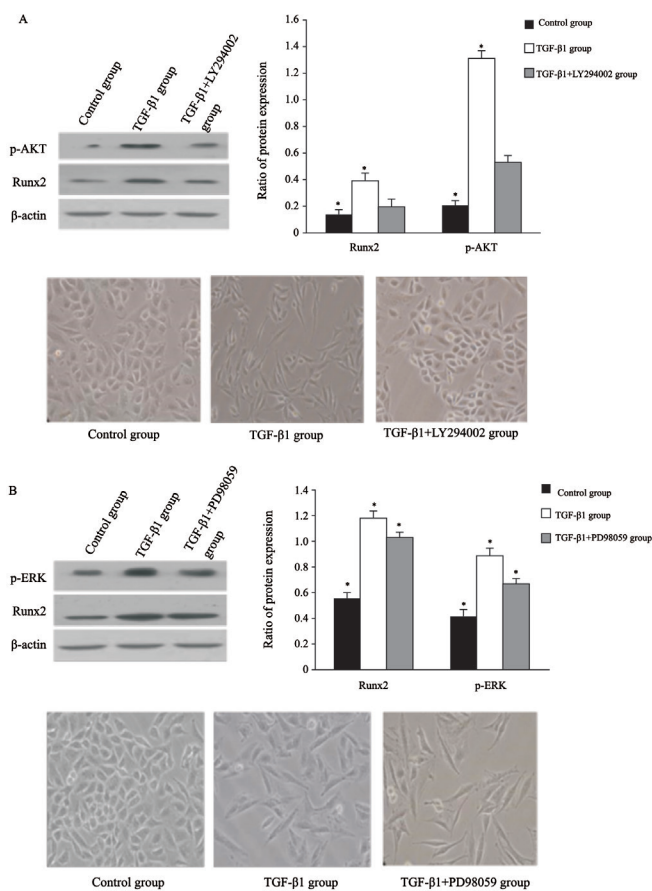


图6 阻断PI3K/AKT (A) 和MAPK/ERK通路 (B) 对Runx2表达及A549细胞EMT形态变化的影响

Fig. 6 Effects of blocking PI3K/AKT (A) and MAPK/ERK (B) pathways on the expression of Runx2 and EMT process in A549 cells

A549 cells were pre-incubated in the presence or the absence of 10 μmol/L of PD98059 (MAPK/ERK inhibitor) and LY294002 (PI3K/AKT) for 1 h prior to TGF-β1 stimulation. 5 ng/mL of TGF-β1 was used as a stimulus for 48 h. Each bar represents $\bar{x} \pm s$ of three independent experiments. *: $P < 0.05$

3 讨 论

TGF- β 可以自分泌和旁分泌的形式作用于肿瘤细胞, 诱导肿瘤细胞发生EMT。目前, 绝大多数关于EMT的研究都是基于TGF- β 诱导模型^[7]。Smads家族蛋白在将TGF- β 信号从细胞表面受体转导至细胞核的过程中起到关键性作用, 且不同的Smad介导不同的TGF- β 家族成员的信号转导^[8-9]。TGF- β 作为配体形成的受体复合物, 激活Smads进入核内, 共同激活或抑制其调节的靶基因的转录。Smads是很多EMT相关基因的转录激活因子, 与多种活化/抑制因子组成“共调节复合体”调节靶基因的转录^[10-11], PEBP2/CBF家族蛋白即为其中重要一员。其中与肿瘤细胞EMT相关性最大的是Runx2^[12]。Runx2介导肿瘤细胞对于TGF- β 1/BMP等生长因子的反应性, 沉默Runx2表达则会降低细胞对TGF- β 的反应性^[13]。虽然TGF- β 家族激活的特异性R-Smad (Smad2/3、Smad1/5/8) 能与许多转录因子发挥作用, 但Runx家族蛋白是TGF- β 超家族的特异性靶点之一, 与TGF- β 超家族信号通路的联系更为直接^[14]。除此之外, Runx2的转录活性还受到其他细胞外信号通路的调控, 研究发现, 碱性成纤维细胞生长因子激活的ERK-MAPK通过磷酸化Runx2蛋白增强Runx2的转录活性, 使细胞内的Runx2蛋白增多, 从而进一步增强Runx2的转录活性^[15]。

本实验利用TGF- β 1诱导肺癌A549细胞, 使用5 ng/mL TGF- β 1诱导72 h之后, A549细胞发生明显的形态学改变, 细胞形态变成长梭形, 细胞变得离散, 细胞间黏附消失。同时细胞上皮蛋白E-cadherin表达下调, 间质蛋白vimentin、fibronectin表达明显上升, 证明细胞发生了EMT过程, 同时与TGF- β 通路密切相关的蛋白Runx2表达也发生上调。所以, 在已经构建了稳定的细胞EMT模型基础上, 我们继续研究Runx2在肿瘤细胞EMT过程中的关键作用。实验结果显示, 经Runx2-siRNA干扰沉默Runx2之后的细胞接受TGF- β 1刺激之后, 与对照组相比, 细胞形态和细胞间质指标都未发生明显变化, 说明沉默Runx2

表达可以阻止细胞发生EMT, Runx2在细胞EMT过程中发挥着重要作用, 与肿瘤的侵袭转移密切相关。本研究进一步探讨了Runx2在TGF- β 1诱导的EMT过程中的机制, 结果发现, 在细胞接受TGF- β 1刺激之后, TGF- β -Smad通路及旁路PI3K/AKT和MAPK/ERK通路都受到激活。利用特异性通路抑制剂抑制旁路PI3K/AKT通路之后, Runx2表达受到下调, 而且同时肿瘤细胞也未发生EMT形态变化。而阻断MAPK/ERK通路后, Runx2表达并未受到影响, 而且肿瘤细胞EMT过程也未受到阻断, 表明在TGF- β 旁路中, 主要是通过PI3K/AKT通路调控Runx2表达进而影响肿瘤细胞EMT过程。但是, Runx2在TGF- β 1诱导的EMT过程中的具体作用机制还有待进一步研究和探讨。

综上所述, Runx2在TGF- β 1诱导的肿瘤细胞EMT过程中发挥着重要的作用, 干扰Runx2的表达可以阻止细胞发生EMT, 因此, Runx2有可能作为肿瘤治疗靶点用于抑制肿瘤早期转移。

[参 考 文 献]

- [1] PRIETO-GARCIA E, DIAZ-GARCIA C V, GARCIA-RUIZ I, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(7): 122-132.
- [2] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 29(3): 212-226.
- [3] ARUMUGAM B, VAIRAMANI M, PARTRIDGE N C, et al. Characterization of Runx2 phosphorylation sites required for TGF- β 1-mediated stimulation of matrix metalloproteinase-13 expression in osteoblastic cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 1082-1094.
- [4] TSUBAKIHARA Y, MOUSTAKAS A. Epithelial-mesenchymal transition and metastasis under the control of transforming growth factor β [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): E3672.
- [5] WU M, CHEN G, LI Y P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease [J]. *Bone Res*, 2016, 4: 16009-16030.
- [6] KASAI H, ALLEN J T, MASON R M, et al. TGF- β 1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT) [J]. *Respir Res*, 2005, 6: 56.
- [7] YOSHIDA K, MURATA M, YAMAGUCHI T, et al. Reversible human TGF- β signal shifting between tumor suppression and fibro-carcinogenesis: implications of smad phospho-isoforms for hepatic epithelial-mesenchymal transitions [J]. *J Clin Med*, 2016, 5(1): E7.
- [8] LI Z, DONG M, FAN D, et al. LncRNA ANCR down-regulation

- promotes TGF- β -induced EMT and metastasis in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 67329-67343.
- [9] BARNES G L, JAVED A, WALLER S M, et al. Osteoblast-related transcription factors Runx2 (Cbfa1/AML3) and MSX2 mediate the expression of bone sialoprotein in human metastatic breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(10): 2631-2637.
- [10] UNGEFROREN H, WITTE D, LEHNERT H. The role of small GTPases of the Rho/Rac family in TGF- β -induced EMT and cell motility in cancer [J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(3): 451-461.
- [11] YU Y, LIN Y, YANG G, et al. The interplay between TGF- β /SMAD and BMP/SMAD signaling pathways in the epithelial-mesenchymal transition of A549 cells induced by silica [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2018, 28(4): 286-292.
- [12] CAO Z, SUN B, ZHAP X, et al. The expression and functional significance of Runx2 in hepatocellular carcinoma: its role in vasculogenic mimicry and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): E500.
- [13] TAN C C, LI G X, TAN L D, et al. Breast cancer cells obtain an osteomimetic feature via epithelial-mesenchymal transition that have undergone BMP2/RUNX2 signaling pathway induction [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79688-79705.
- [14] COHEN-SALAL K A, BOREGOWDA R K, LASFAR A. RUNX2 and the PI3K/AKT axis reciprocal activation as a driving force for tumor progression [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 137.
- [15] NADERI A. Prolactin-induced protein in breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 846: 189-200.

(收稿日期: 2019-02-25 修回日期: 2019-05-08)

《中国癌症杂志》2019年征订启事

《中国癌症杂志》是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊，读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容：国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊，并为中国科技论文统计源期刊，先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库（CMCC）”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊，大16开，80页铜版纸（随文彩图），每月30日出版，单价15元，全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639，国内统一连续出版物号CN 31-1727/R，邮发代号4-575，读者可在当地邮局订阅。

主 编：沈镇宙

联系地址：上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编：200032

电 话：021-64188274；021-64175590-83574

网 址：www.china-oncology.com

电子邮箱：zgazzz@163.com

《中国癌症杂志》编辑部