

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00084

炎症与肿瘤转移的研究进展

李 萍, 王杰军*

第二军医大学长征医院肿瘤科, 上海 200003

[摘要] 炎症与肿瘤转移的相关性研究备受关注, 已取得一系列的初步成果, 如 versican-TLR2-TNF α 通路、RANKL-RANK- $IKK\alpha$ -Maspin 通路等, 极大地转变了目前的肿瘤治疗思路。传统的单纯针对肿瘤细胞的治疗方案越来越局限, 针对肿瘤微环境的化疗药物的研发趋于深入, 尤其是针对参与转移且与肿瘤发生发展密切相关的炎症细胞的相关研究越来越多。因此, 本文就炎症和肿瘤转移的最新研究进展作一综述。

[关键词] 炎症; 肿瘤转移; 肿瘤微生物环境; 信号通路

[中图分类号] R 730.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)01-0084-04

Inflammation and tumor metastasis: recent progress

LI Ping, WANG Jie-jun*

Department of Oncology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Rudolf Virchow described the links between inflammation and cancer in the 19th century. Recently more progress has been made in the area, including versican-TLR2-TNF α pathway and RANKL-RANK- $IKK\alpha$ -Maspin pathway, which casts great new lights on cancer therapy. The traditional therapies solely targeting tumor cells is becoming increasingly limited, and drugs aiming at the tumor microenvironment are gradually gaining popularity, especially those aiming at inflammation cells, which participate in the metastasis and are closely related to the tumorigenesis and progression of tumor. This article reviews the recent progress on the links between inflammation and tumor metastasis.

[Key words] inflammation; neoplasm metastasis; tumor microenvironment; signaling pathways

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(1):84-87]

肿瘤具备 6 种明显的特征: 无限复制潜能、促血管生成、对程序性细胞死亡的逃逸、生长信号的自给自足、对生长抑制剂的不敏感、组织侵犯和转移。目前认为, 肿瘤相关性炎症应该作为其第 7 种特征^[1]。1863 年, Rudolf Virchow 观察到肿瘤组织中有炎症细胞存在, 并首先提出炎症和肿瘤之间存在关联的假设^[2]。慢性炎症和肿瘤之间因果联系的临床证据主要来源于流行病学的研究, 通过抑制癌前病变患者或肿瘤易感者的慢性炎症, 可以降低患癌症的风险和(或)复发^[3]。流行病学及遗传修饰裸鼠的分子研究提供的一系列证据, 使人们认识到炎症和肿瘤之间的确存在着联系^[1-2, 4]。Balkwill 等^[2]形象地认为, 在肿瘤(比作火)的发生中, 内在基因的损伤相当于点燃火的火柴, 而炎症则为协助火焰燃烧提供一些燃料。

目前的研究致力于阐明联系炎症和肿瘤的分子及细胞通路, 即我们所熟悉的将炎症和肿瘤紧密联系在一起的内源性和外源性通路。在内源性通路中, 各种癌基因的活化导致了促进炎症微环境形成的炎症相关分子的表达。外源性通路中, 炎症状态促进了肿瘤的发生, 如与结肠炎相关的肠癌。

2 种通路之间相互作用的主要调节者包括转录因子、细胞因子和化学因子。因此, 可以说, 炎症不但是肿瘤微环境的重要组成部分, 而且可以作为药物干预的靶点^[5]。

肿瘤的转移取决于内外两方面的因素, 即肿瘤细胞本身遗传学或表观遗传学的内在改变和肿瘤微环境中炎症细胞的外在作用。某些肿瘤细胞可以分泌化学因子上调纤维连接素的表达, 同时招募大量血管内皮生长因子阳性的造血祖细胞到达远处即将转移部位, 也称为转移前灶^[6]。目前大量的研究着眼于阐明肿瘤微环境中的肿瘤细胞和炎症细胞是如何相互作用和影响, 从而介导了肿瘤的转移。本文就炎症和肿瘤转移的相关最新研究进展作一综述。

1 肿瘤细胞和炎症微环境与肿瘤转移

肿瘤细胞和炎症微环境的相互作用促进肿瘤转移的观点逐渐被人们所认识^[2]。化学因子受体及其配体通过影响细胞的运动、侵袭和生存能力, 决定着炎症、肿瘤等过程中细胞的运动^[1]。许多细胞通过表达一些受体与相应的配体结合, 有助于自身的远处转移和生存。CXCR4 在恶性肿瘤细胞

[收稿日期] 2010-07-09 **[接受日期]** 2010-09-25

[作者简介] 李 萍, 硕士生. E-mail: tzliping@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-66540109-7045, E-mail: jiejunw@cscso.org.cn

中高表达,原发肿瘤中 CXCR4 表达的数量与直肠癌、乳腺癌、肝癌及食管癌中淋巴结的转移程度密切相关^[1,7]。其他化学因子受体 (CX3CR1、CCR1、CCR7、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR5 和 CXCR7) 也在多种肿瘤中表达,并且在器官特异性转移中起重要作用。如 CCR7 的表达与淋巴结的转移有关,CCR9 的表达与黑素瘤的小肠转移相关^[7]。恶性黑素瘤表达上述许多因子受体,或许可以解释黑素瘤的高转移特性。但肿瘤细胞是如何获得表达细胞因子受体能力的呢?有关这方面的机制研究很多,自分泌和旁分泌细胞外信号及遗传学和表观遗传学的改变均可能与之相关^[1-2]。肿瘤细胞表面化学因子受体的表达在肿瘤转移中起着很重要的作用,如细胞因子 TNF、IL-1、IL-6 的出现,可以使肿瘤细胞的侵袭能力增强,原因可能在于其诱导肿瘤细胞表面化学因子受体的上调。例如,TNF 介导的信号转导上调卵巢癌细胞表面 CXCR4 的表达,敲除编码该细胞因子的 mRNA 发现,CXCR4 及其配体 CXCL12 均减少,从而抑制了该肿瘤在腹腔内的克隆、血管形成及其从腹膜腔向远处的转移^[7]。TNF 激活 NF- κ B 信号通路,在乳腺癌中也可以作为上皮-间充质转化有效的刺激因子^[1,8]。

肿瘤微环境中的炎症细胞有肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)、树突状细胞和淋巴细胞。其中,TAM 被认为是肿瘤细胞侵袭转移中重要的参与者^[2,9]。TAM 有 2 种类型:M1、M2 型。小鼠和人类肿瘤中的 TAM 几乎均为 M2 型,起着促进肿瘤生长、组织重塑、促血管形成和抑制获得性免疫反应的作用^[1]。来自肿瘤微环境的调节性 T 细胞或肿瘤细胞本身包括巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、IL-10 和 TGF 在内的信号,或许可以解释聚集到肿瘤部位的巨噬细胞为什么几乎都为 M2 型。但是,在肿瘤发生发展中,导致这种现象出现的分子机制仍有待进一步研究。

最早阐明该观点的是通过巨噬细胞缺失的乳腺癌小鼠模型来进行的实验研究。该研究表明,巨噬细胞能促进肿瘤形成,癌前病变中巨噬细胞与原发肿瘤的发展密切相关^[3-4]。肿瘤组织中巨噬细胞缺乏,不能明显地改变癌前病变,但却能很明显地推迟肿瘤侵袭能力的出现,减少肺部转移的形成。这项研究表明,肿瘤组织中巨噬细胞分泌的某些分子,除了通过促血管形成机制促进原发肿瘤发展外,也介导了乳腺癌的转移过程^[3-4]。卵巢癌小鼠模型的研究,通过评估腹水形成和腹膜转移,发现腹腔内巨噬细胞 (非中性粒细胞或自然杀伤细胞) 的清除抑制了肿瘤的进展^[10-11]。Src 可以调控血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,同时也能够通过 VEGF 与内皮细胞表面 VEGFR 结合,导致 Src 磷酸化而活化,促使 VE-cadherin 磷酸化,VE-cadherin 磷酸化使得 VE-cadherin 和 β -catenin 复合物解体,增加内皮细胞的通透性,从而有利于转移的发生^[12-13]。体外研究发现,肿瘤细胞和巨噬细胞联合培养,以 NF- κ B 和 TNF 的方式增加肿瘤细胞的侵袭能力^[1]。总之,化学因子和细胞因子调节着肿瘤细胞和炎症细胞的相互作用,增加肿瘤细胞的侵袭生长能力,影响着原发肿瘤的生长和肿瘤的远处转移。但是,到目前为止,

有关肿瘤细胞和炎症微环境相互作用进而促进肿瘤转移的机制仍不清楚。最近有关这方面的研究揭示了一些新的机制,使我们对炎症和肿瘤转移有了更深刻的认识。

2 炎症相关信号通路与肿瘤转移

2.1 Versican-TLR2-TNF α 通路与肿瘤的转移 Kim 等^[14]在炎症和肿瘤转移机制方面的研究为我们阐明了一条新的分子通路。通过分析 4 株癌细胞系 (其中有转移能力的 2 株 4T1 和 LLC、低或无转移能力的 2 株 1C1C7 和 TrampC1),发现转移细胞生长环境中的基质成分刺激骨髓来源巨噬细胞产生 IL-6 和 TNF- α 的能力强于非转移细胞的基质成分。尤其是 Lewis 肺转移癌细胞的生长基质诱导巨噬细胞产生了高水平的 IL-6 和 TNF- α 。向 TNF- $\alpha^{-/-}$ 、IL-6 $^{-/-}$ 和 WT 小鼠体内注射 LLC 细胞后发现,与 WT 小鼠相比,TNF- $\alpha^{-/-}$ 小鼠的生存时间明显延长、肺部肿瘤的增殖能力明显降低,而 IL-6 $^{-/-}$ 小鼠却未出现此变化,表明 TNF- α 在肿瘤转移中起着至关重要的作用。正如 Kim 等^[12]所述,TNF- α 可以作为 Src 的激活因子之一,SFKs (Src family kinases) 在增加内皮细胞的通透性方面起着很重要的作用,主要依赖细胞旁和跨细胞运输机制 2 种途径介导了肿瘤的转移。TNF- α 是刺激 Toll 样受体 (TLRs) 而产生的,同时,作者发现,缺乏 TLR2 的 BMDMs 不能够被 LLC 的生长基质即 LCM 所激活。而且,尾静脉注射 LLC 细胞的 TLR2 $^{-/-}$ 小鼠其肺部炎症、TNF- α mRNA 和转移明显减少。皮下种植 LLC 细胞的 TLR2 $^{-/-}$ 小鼠也较少出现肺和肝淋巴结以及肾上腺的转移,但原发肿瘤的生长未见异常^[14-15]。对 WT 小鼠进行 TLR2 $^{-/-}$ 骨髓重建 (WT/TLR2 $^{-/-}$),注射 LLC 细胞之后,发现其与进行 WT 骨髓重建的 WT 小鼠 (WT/WT) 相比,生存率得到明显改善,表明 BMDMs 中 TLR2 在肿瘤转移中起着至关重要的作用。研究还发现,同时注射 LLC 细胞和 LCM 后的 WT/WT 小鼠而非 WT/TLR2 $^{-/-}$ 小鼠比单注射 LLC 细胞的 WT/WT 小鼠更易发生转移,表明 LLC 细胞分泌的因子可以激活 BMDMs 中的 TLR2,进而促进肿瘤的转移。

LLC 细胞到底分泌了什么因子来刺激 TLR2? 体外试验中,通过收集 LCM,利用蛋白柱状层析纯化法,分离出许多种可以刺激 BMDMs 的细胞外基质多肽,包括 versican V1、laminin- β 1、thrombospondin 2、procollagen III- α 1。在 LLC 细胞中运用抗体中和法和 shRNA,结果显示,来自 LCM 的 versican V1 可以增加 TNF- α 的表达产量并促进转移。另外,沉默 LLC 细胞中的 versican V1,明显改善了注射这些细胞的小鼠的生存,降低了皮下种植模型的转移 (对原发肿瘤的生长影响很小或者没有影响)^[14,16]。Versican 是一种人类肿瘤中经常上调表达的细胞外基质的组成蛋白。由此看来,细胞外基质成分不仅起到支架作用,或作为肿瘤侵袭过程中的酶解底物,而且是一种肿瘤相关性炎症的核心成分^[8]。利用纯化的 versican V1 去刺激 WT 和 TLR2 $^{-/-}$ BMDMs 表明 versican V1 通过 TLR2 起作用,尽管这 2 种蛋白是否直接相互作用尚不清楚。目前的研究提供了联系炎症和肿瘤进展过

程中获得转移能力的分子通路,这可能会翻开肿瘤治疗策略新的一页。

2.2 RANKL-RANK- $IKK\alpha$ -Maspin 通路与肿瘤的转移 最近研究表明转录因子 NF- κ B 及其活化 I κ B 激酶($IKK\alpha, \beta$)起着调节细胞生存和促进炎症细胞因子产生的作用^[3]。Karin^[17]综述 I κ B 激酶在炎症和肿瘤中起着桥梁作用时指出, $IKK\beta$ 在肿瘤的发生中起着重要的作用, $IKK\alpha$ 与肿瘤转移相关。有趣的是,未发现 $IKK\beta$ 在前列腺癌中有相似的促进转移的能力。考虑到 $IKK\beta$ 能够给予肠上皮细胞生存信号从而使之避免凋亡,得出这样的结论是令人惊讶的^[3]。根据 Luo 等^[6]使用的 TRAMP 小鼠模型,即在前列腺上皮选择性表达 SV40 大 T 抗原的前列腺癌转基因小鼠, $IKK\alpha$ 是炎症和前列腺癌转移之间相互作用的重要调节因素。为进一步阐明 $IKK\alpha$ 的功能,使用将 $IKK\alpha^{AA}$ 基因中激酶活化所必须的 2 个丝氨酸磷酸结合位点用甘氨酸替代后再敲入而构建的小鼠模型($IKK\alpha^{AA}/TRAMP$),这些小鼠表达正常数量的 $IKK\alpha^{AA}$,但对于上游的刺激却不能引起其激酶的活化,结果抑制了肿瘤的发展。对死亡 $IKK\alpha^{AA}/TRAMP$ 小鼠的解剖分析发现,其发生远处器官转移明显少于 WT/TRAMP 小鼠。皮下注射前列腺癌细胞证实 $IKK\alpha$ 激酶的活化对转移形成是必须的,而对原发瘤的形成是非必须的^[17]。 $IKK\alpha$ 是如何调控转移过程的呢?在 WT/TRAMP 小鼠和 $IKK\alpha^{AA}/TRAMP$ 小鼠肿瘤发生发展的不同阶段检测 40 个已知的阳性和阴性转移调节因子的表达情况发现, $IKK\alpha$ 激酶活化只调控着一种转移调节基因的表达,即编码转移抑制因子 maspin 的基因。在前列腺癌的早期阶段, WT/TRAMP 小鼠和 $IKK\alpha^{AA}/TRAMP$ 小鼠表达数量相当,但到了晚期阶段, WT/TRAMP 小鼠的前列腺癌细胞中表现为 maspin 的缺失或表达降低,其表达的下落与远处转移有关。 $IKK\alpha^{AA}/TRAMP$ 小鼠在肿瘤发生发展过程中仍然保持 maspin 的高表达,其转移也很少发生。

Maspin 首先被认为是一种转抑制因子是因为其在正常乳腺上皮细胞中高表达,而在恶性肿瘤细胞中表达极低或缺失^[18]。由于其与丝氨酸蛋白酶抑制因子(serpins)结构的相似性,maspin 首先被认为是通过抑制细胞与细胞或细胞与细胞外基质相互作用过程中的丝氨酸蛋白酶来调节转移的。后来发现,maspin 不能抑制结缔组织丝氨酸蛋白酶,充分表明 maspin 与其他的丝氨酸蛋白酶抑制因子不同^[3,18]。最近更多的研究揭示 maspin 调节转移部分是通过改变整合素的构型,增加细胞与纤维结合素的结合,从而降低细胞穿透纤维结合素基质的能力。虽然 maspin 在乳腺癌和前列腺癌的发生发展中表现出抗转移能力,但其在卵巢癌、肺癌和胰腺癌中仍有表达,说明其转移调控潜能是组织特异性的。肿瘤发生过程中 maspin 的缺失表达部分是因为 Ets、Ap1 的失活及甲基化导致的表观遗传学上的沉默^[3,17]。的确,maspin 启动子区的去甲基化可以使 maspin 在肿瘤细胞中重新表达,从而抑制前列腺癌的转移和(或)稳定原发肿瘤。在甲基化之前,maspin 启动子被 $IKK\alpha$ 短暂抑制。 $IKK\alpha$ 在转录水平

控制 maspin 的表达,且 $IKK\alpha$ 是需要易位至核内的。奇怪的是, $IKK\alpha$ 包含一个核定位序列,而 $IKK\beta$ 中是没有的^[3,6]。尽管正常前列腺上皮细胞或早期前列腺癌细胞中核 $IKK\alpha$ 很少,但是从已知出现转移的小鼠体内分离得到的晚期 WT 前列腺癌细胞中含有大量的核 $IKK\alpha$,而且绝大部分以活化形式存在。事实上,核 $IKK\alpha$ 的数量与 maspin 的表达相关,进而直接与转移过程相关的现象不仅在 TRAMP 小鼠中发生,在人类前列腺癌患者中也如此。Maspin 的低表达、活化 $IKK\alpha$ 的核内聚集及只在肿瘤晚期阶段才会出现的浸润 T 细胞和巨噬细胞之间存在很好的关联,晚期前列腺癌 NF- κ B 活化因子受体配体 RANKL 的含量是早期肿瘤的 50 倍^[6]。体外实验表明, RANKL 通过受体 RANK(肿瘤坏死因子受体家族成员之一)激活 NF- κ B,诱导 $IKK\alpha$ 的核易位同时下调 maspin 的表达。 $IKK\alpha$ 的活化依赖于 NF- κ B 活化因子受体配体 RANKL 与受体 RANK 的结合,表明其是 NF- κ B 非依赖性的^[3]。但是, $IKK\alpha$ 介导的 maspin 的表达是否涉及 Ets、Ap1 仍需进一步研究证实^[17]。

有关 IKK 的研究揭示了一条新的通路,即肿瘤诱导炎症如何刺激前列腺癌进展过程中转移的发生,在乳腺癌中可能也是如此^[17]。前列腺癌细胞表达并分泌可溶性的 RANKL(sRANKL), RANKL 也在淋巴样细胞和髓样细胞中表达^[3]。因此,当免疫炎症细胞被招募到肿瘤部位时,局部 RANKL 的水平就会增加。最近的研究为肿瘤的转移提供了一个新的机制,即在转移过程中招募的巨噬细胞释放促炎细胞因子 RANKL^[6]。RANKL 与 RANK 的结合使 $IKK\alpha$ 磷酸化而激活进而抑制恶性上皮细胞中 maspin 的表达,促进了肿瘤的转移。研究发现,在前列腺癌原发部位,浸润的 T 淋巴细胞和巨噬细胞的确表达 RANKL^[19-20]。Karin^[17]认为,肿瘤的不断生长导致位于肿瘤中心部位的某些癌细胞亚型由于营养缺乏或缺氧而发生坏死。坏死的肿瘤细胞释放正常的细胞组分,招募并活化炎症细胞:巨噬细胞和 T 细胞,继而产生进一步刺激肿瘤生长和血管生成的细胞因子。细胞因子,如 RANKL,诱导相邻肿瘤细胞中 $IKK\alpha$ 的活化和核易位,进而抑制 maspin 的表达。不再表达 maspin 的细胞完全获得转移潜能,可以导致远处转移的发生。值得关注的是,炎症还可能通过更多的机制刺激转移的发生,所有这些还有待进一步的证实。

3 问题和展望

综上所述,炎症不仅被认为是肿瘤的一种特征,而且其在肿瘤转移中具有非常重要的意义,对炎症的认识为人类抗肿瘤转移方面的研究提供了新思路。当然,还有很多联系炎症和肿瘤转移间的通路有待进一步研究发现。需要指出的是,上述有关炎症和肿瘤转移间关联的机制研究使用的都是动物模型,后续研究应该从动物模型进一步过渡到肿瘤患者,使研究结果在人类肿瘤中得到验证,进而可以为肿瘤治疗提供新的靶点。可喜的是,与传统的单纯针对肿瘤细胞的治疗相比,同时针对两类细胞(肿瘤细胞和炎症细胞)的治

疗,不仅可以提高疗效,而且不易形成耐药,因为与基因组不稳定的肿瘤细胞相比,炎症细胞基因组是正常且稳定的。

[参考文献]

- [1] Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30: 1073-1081.
- [2] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow[J]? *Lancet*, 2001, 357: 539-545.
- [3] Affara N I, Coussens L M. IKKalpha at the crossroads of inflammation and metastasis[J]. *Cell*, 2007, 129: 25-26.
- [4] Melnikova V O, Bar-Eli M. Inflammation and melanoma metastasis[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2009, 22: 257-267.
- [5] Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer[J]. *Curr Mol Med*, 2010, 10: 369-373.
- [6] Luo J L, Tan W, Ricono J M, Korchynskiy O, Zhang M, Goniás S L, et al. Nuclear cytokine-activated IKKalpha controls prostate cancer metastasis by repressing maspin[J]. *Nature*, 2007, 446: 690-694.
- [7] Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454: 436-444.
- [8] Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis[J]. *Nature*, 2009, 457: 36-37.
- [9] Arias J I, Aller M A, Arias J. Cancer cell: using inflammation to invade the host[J]. *Mol Cancer*, 2007, 6: 29.
- [10] Robinson-Smith T M, Isaacsohn I, Mercer C A, Zhou M, Van Rooijen N, Husseinadeh N, et al. Macrophages mediate inflammation-enhanced metastasis of ovarian tumors in mice[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 5708-5716.
- [11] Melnikova V, Bar-Eli M. Inflammation and melanoma growth and metastasis: the role of platelet-activating factor (PAF) and its receptor[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(3-4): 359-371.
- [12] Kim M P, Park S I, Kopetz S, Gallick G E. Src family kinases as mediators of endothelial permeability: effects on inflammation and metastasis[J]. *Cell Tissue Res*, 2009, 335: 249-259.
- [13] Nowacki M P, Janik P, Nowacki P M. Inflammation and metastases[J]. *Med Hypotheses*, 1996, 47: 193-196.
- [14] Kim S, Takahashi H, Lin W W, Descargues P, Grivennikov S, Kim Y, et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis[J]. *Nature*, 2009, 457: 102-106.
- [15] Seton-Rogers S. Inflammation: orchestrating metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 76.
- [16] Fidler I J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 453-458.
- [17] Karin M. The IkappaB kinase — a bridge between inflammation and cancer[J]. *Cell Res*, 2008, 18: 334-342.
- [18] Zhang M, Magit D, Botteri F, Shi H Y, He K, Li M, et al. Maspin plays an important role in mammary gland development[J]. *Dev Biol*, 1999, 215: 278-287.
- [19] Lesley J, Hyman R, English N, Catterall J B, Turner G A. CD44 in inflammation and metastasis[J]. *Glycoconj J*, 1997, 14: 611-622.
- [20] Fokas E, Engenhardt-Cabillic R, Daniilidis K, Rose F, An H X. Metastasis: the seed and soil theory gains identity[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(3-4): 705-715.

[本文编辑] 贾泽军

· 消 息 ·

《军医大学学报(英文版)》征稿、征订启事

《军医大学学报(英文版)》(*Journal of Medical Colleges of PLA*)是由第二、三、四军医大学及南方医科大学(原第一军医大学)共同主办、国内外公开发行人(CN 31-1002/R, ISSN 1000-1948)的高级药理学综合性英文学术刊物,1986年6月创刊。本刊主要报道基础、临床、预防、军事医学、药理学和中国医学等领域的最新科研成果、新理论、新技术和新方法。辟有专家论坛、基础研究、临床研究、经验交流、短篇报道、个案报告等栏目。

本刊为中国英文版科技论文统计源期刊,并被纳入中国期刊网、万方数据库和中文科技期刊数据库等国内所有重要检索系统,已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(VINITI Abstract Journal)和波兰《哥白尼索引》(IC)等国际知名检索系统收录,期刊全文已进入爱思唯尔(Elsevier)科技出版集团所属的 ScienceDirect 全文数据库(<http://www.elsevier.com/locate/jmcpla>)。

为了弘扬科研创新精神,推动医学事业发展,促进海内外学术交流,本刊面向全国和海外作者征稿。

来稿要求:来稿请附中文的文题、作者姓名、单位名称及较详细的中文摘要和3~8个关键词,参考文献放在文末。来稿务必写清个人通讯地址及联系电话,编辑部在接到稿件30日内通知作者稿件是否被采用。

刊发周期:由全国相关学科领域的知名专家和权威人士进行审稿,对审稿通过的论文2~6个月内安排刊出。国家、省部级基金资助和重点攻关项目稿件优先发表。

本刊为双月刊,A4开本,80g铜版纸彩色印刷,每期定价15元,全年90元。可在当地邮局订阅(邮发代号4-725),漏订者可来函本刊编辑部办理邮购。

地 址:上海市翔殷路800号《军医大学学报(英文版)》编辑部,邮编:200433

联系人:徐 佳

电 话:021-81870788 转 818 分机

E-mail: jydxxb@yahoo.com.cn