

以任何方法剪接:Mdm2 位于肿瘤监视的十字路口

Nathan H. Lents

Any Way You Splice It: Mdm2 at the Crossroads of Tumor Surveillance

Nathan H. Lents

[ABSTRACT] Mdm2 is the most important regulator of p53, the chief responder of various modes of cellular stress, including DNA damage and oncogenic insult. Many alternative and aberrant splice products of the Mdm2 gene product have been described, but relatively little is known about the origin, function, or consequence of these variants. Recently, a novel splice form of mdm2 was discovered which incorporates 108bp of intronic sequence into the mature Mdm2 mRNA. The additional sequence encodes in-frame stop codons, resulting in severely truncated mdm2 protein. Most intriguingly, this alternative splice form, termed Mdm2⁺¹⁰⁸, is acutely induced by the chemotherapeutic agents Adriamycin and Actinomycin D, but not other DNA damaging agents. The effect of Mdm2⁺¹⁰⁸ induction is a rapid and robust accumulation of p53, arguing that the function of this alternative splice event is to engage the p53 tumor surveillance pathway and restrain proliferation of cells damaged with these potentially genotoxic compounds.

KEYWORDS: Mdm2, splicing, chemotherapy, adriamycin, doxorubicin, actinomycin D, p53

【摘 要】 鼠双微基因 2(Mdm2)是 p53 最重要的调节基因,同时也是对各种类型细胞应激(包 DNA 损害和致癌损伤)的主要应答者。尽管已有文章描述了 Mdm2 基因的替代产物的异常拼接产物,但是关于该变异体的起源、功能和影响,现在尚不清楚。最近发现了一种新的 mdm2 基因的剪接形式。在该剪接体中,108 bp 的基因内序列合并到成熟的 Mdm2 mRNA 中。编码框内终止密码子的额外序列可使 Mdm2 蛋白明显缩短。最有趣的现象是,阿霉素和放线菌素 D 能诱导产生一种交替剪接形式,即成熟的 Mdm2⁺¹⁰⁸,而其他的 DNA 损伤剂没有这种诱导作用。Mdm2⁺¹⁰⁸ 基因可诱导 p53 的大量快速聚集,证明该交替剪接事件的作用是形成 p53 的肿瘤监视途径,同时抑制细胞的增殖(该细胞为被有效的遗传毒性化合物所破坏的细胞)。

关键词: Mdm2; 剪接; 化学治疗; 阿霉素; 放线菌素 D; p53

中图分类号:Q753 **文献标识码:**A

文章编号:1000-467X(2008)09-0993-05

1 Mdm2 与癌症

人类基因 HDM2 是人类基因组中研究最多的原癌基因,它与小鼠的 Mdm2 基因类似^[1,2]。Mdm2 基因最初是在小鼠的双微染色体中发现的,随后发现该基因具有促进 3T3 成纤维细胞在体外转化能力的特征^[3]。当研究发现 Mdm2 基因的产物 mdm2 与 p53 有关(p53 是最重要的“基因组的守护神”),

一个用于 mdm2 致癌活动的模型迅速出现^[4]。实际上,目前的观点一致认为,mdm2 有一项主要的细胞功能,即通过遍在蛋白化作用,对 p53 的稳定水平进行负调控。在非应激细胞中,mdm2 能帮助靶向性 p53 被 26S 蛋白酶体分解^[5,6]。Mdm2^{-/-}小鼠的胚胎致死率说明,保持 p53 水平至关重要,该小鼠同时被敲除 Tp53,因此表现出完全相反的作用^[7]。而且,在转基因小鼠的肿瘤谱

Department of Sciences;

John Jay College of Criminal

Justice;

The City University of New York;

New York,

New York USA

通讯作者: Nathan H. Lents

Correspondence to: Nathan H. Lents

Tel: 1-646-557-4504

E-mail: nlents@jjay.cuny.edu

收稿日期:2008-06-17

中, 过表达 Mdm2 的情况与 Tp53^{-/-}小鼠十分一致。故进一步证实了 p53 是小鼠体内 mdm2 作用的而主要靶点^[1]。在人类肿瘤中,HDM2 基因的微量扩增与 TP53 失活突变共存,进一步证实了上述发现^[8,9]。

但是, 研究进行到该环节就遇到了重重障碍,如有学者报道,Tp53^{-/-}小鼠的肿瘤谱与 Tp53^{-/-} Mdm2^{-/-} DKO 小鼠的肿瘤谱不同^[10]。而且,Mdm2 的突变体不能结合 p53,但在体外具有转化细胞的能力, 过度表达的 mdm2 甚至能转化 Tp53^{-/-} 细胞^[12]。与此相应,有学者发现,mdm2 具有不依赖于 p53 的作用, 几乎全部 mdm2 均有直接影响细胞生长和增殖的作用^[13,14]。mdm2 的另一个作用靶点可能为 Rb1 编码的 pRb,它是人类基因组中继 TP53 以后第 2 常见的突变型抑癌基因^[15,16]。因为,众所周知,pRb 对细胞周期的推进以及细胞分化、凋亡、衰老及 DNA 损害应答均有直接作用, 所以很容易设想,mdm2 对 pRb 的错误调控会直接导致肿瘤发生。

与小鼠中的研究结果相似, 在大多数类型的癌症中以及三分之一的肉瘤病例中, 均可见 mdm2 蛋白的过度表达,并常与预后不良和化疗不敏感相关 (与 TP53 缺失的表现方式相同)^[18,9,17-19]。但是,因为 Mdm2 能被 p53 直接反馈激活, 并作为调节 p53 水平的自动反馈环的一部分^[20,21]。高水平的 mdm2 表达同时能提示 p53 结构完整, 活性未受影响。这或许能部分地解释看起来矛盾的观察结果, 根据组织肿瘤类型的不同,mdm2 的过度表达也可能与预后良好有关^[8,9,22]。2 种相关性之下 (预后良好或预后不良) 提示的是 mdm2 具有不依赖于 p53 的功能,或许更重要的是,Mdm2 额外替代的或异常的剪接变体。且在临床相关调查中,如采用免疫组织化学法, 检测不到该剪接变体^[22]。

2 Mdm2 中的交替剪接和异常剪接体

早期关于 mdm2 的研究发现,其具有多种拼接形式, 在癌症衍生的确定细胞株中尤为明显^[11,23]。在此之后,报

道了 40 多种交替拼接形式或异常拼接形式^[22,24,25]。最初认为,Mdm2 的交替剪接产物只存在于变异细胞中, 但是之后有报道称其也存在于非变异细胞中^[26]。交替拼接是选择性地将有功能的内显子-外含子排列装配到“预期的”基因产品中; 而异常拼接是指拼接错误, 该错误通常由供体/受体拼接位点的突变引起^[27]。通常,异常拼接会造成最初基因产品大范围的截断, 其原因为成熟的 mRNA 中外显子丢失, 或不可避免地将无义密码子引入而使合适的读码框架丢失^[28]。异常剪接产物通常会保留一些功能性领域, 与结合配体一起,具有参与蛋白-蛋白相互作用的能力。相应的结果是,突变基因并不是简单地作为无效等位基因, 而可作为显性失活剂与正常蛋白竞争结合到效应器、底物或配体,甚至展示蛋白质的功能增加特性和新的相互作用^[28]。在任

何情况下, 如果交替剪接产物产生一个生长优点, 或使本身的增殖控制失活,则其可能促进肿瘤的发生^[29,30]。异常剪接是否是癌症发病机制中的初始事件,是目前未解决的重要问题。异常剪接产物能加剧外观确定的肿瘤的恶化^[30]。

虽然还无法弄清楚有多少 mdm2 的剪接形式被翻译成为了蛋白, 有必要谨记:mdm2 全长通常被保存在表达 1 个或 1 个以上异常版本的肿瘤和细胞株^[22,24,25,31]。上述结果表明,杂合子丢失 (LOH)中存在可以忽略不计的选择压力。对于 mdm2,可以根据通常的逻辑, 设计一个简单的假说, 即在某种程度上,mdm2 的癌前异常型会变得更具有攻击性和/或反弹 (在结合和破坏 p53 方面)。但是,与此相反,报道显示,大多数异常剪接的 mdm2 缺乏 p53 结合位点, 如表 1 所示 (参见代表性文献 24)。

表 1 已知/测序的 Mdm2 剪接变异体百分数
Table 1 Table values indicate the percentage of known/sequenced splice variants of Mdm2 that retain the coding sequence for the indicated protein domains

Variant	p53-binding	NLS	NES	Acidic domain	Lone Zn ²⁺ finger	RING finger
> 75% deleted	18%	92%	92%	77%	72%	36%
25-75% deleted	56%	-	-	15%	-	13%
< 25% deleted	15%	-	-	3%	-	10%
Intact	10%	8%	8%	5%	28%	41%

Adapted from Bartel, et al.^[24]

大多数上述剪接变异体的功能还存在诸多未知,但是,在几种类型的变异体的研究中发现它们存在共同点, 即均能与 mdm2 的野生型等位基因结合^[24,25]。该结合能与 p53 竞争,并竞争性地保持 p53 的正常水平和 mdm2 的生长促进作用 (对于一个未转化的非应激细胞)。包含这些种类 mdm2 变异型的细胞, 全部经历了 p53 突变的丢失或失活。截短了的 p53 蛋白能增强转化的表现型,当其结合到 mdm2 全长时 (缺乏 p53 竞争剂), 会破坏 p53 的独立生长抑制功能,或增强 mdm2 的生长促进功能。从上述 mdm2 剪接变异体相关的几个研究中, 可以得到的唯一肯定的结论为, 其功能和作用明显依赖于遗传背景和细胞环境, 并随其改

变而变化^[22,25]。因为上述许多功能均与细胞增殖相关,所以 mdm2 结构的轻微改变就会对细胞产生重要影响。然而, mdm2 交替拼接形式的转基因表达 (包括未结合 p53 的)明确显示,能促进细胞在体外转化, 并促进肿瘤在体内生长^[14]。

正如我们对 mdm2 的异常剪接形式知之甚少,目前还不清楚 mdm2 交替剪接和异常剪接现象的起源。虽然有报道提示, 交替剪接型出现在未分化细胞中, 它们更容易在肿瘤衍生的细胞中被找到,并与细胞转化结合。该交替剪接型的准确作用机制尚需详细的探讨说明,但是,针对大多数 mdm2 变异体的来源, 肿瘤发生中的自然突变是主要机制。

3 Mdm2 异常剪接方式的新的诱导

最近, 本研究小组偶然发现了一个完全出乎预料的现象, 即从前未报道的 mdm2 剪接形式, 它存在于小鼠细胞中, 不缺乏编码序列, 包含 108 bp 的序列插入到成熟的 Mdm2 mRNA 中^[32]。当在大内含子 10 中间插入一个段序列时, 交替剪接片段中的内含子 10 和内含子 11 保持完整(图 1A)。因此, 所有的常规剪接现象按正常情况

出现, 并包含额外的基因内序列(图 1B)。因为插入 108 bp 的序列会保持 mRNA 的读码框, 我们最初的推测是, 该序列可能是外显子的替代物, 且该现象不是异常剪接, 而是交替剪接。但是, 序列分析表明, 所有框架均发现了终止密码子。提示该转录的翻译产物将被严重截短(图 1C)。因此, 该 mdm2 变异体将缺乏整个 C 末端区域(包括锌指基序和环指结构域), 该区与泛素连接酶 E3 的活性相关。然而, 间接结合到 p53 和 pRb 的区域将保持不变。

到目前为止, 对于大多数其它 Mdm2 剪接形式的结构和功能的关系还不清楚, Mdm2⁺¹⁰⁸ 的生理联系似乎相对简单, 即增加特殊的保护层, 以防止在用某些高效价的细胞毒素处理过的细胞中产生肿瘤。通过转换为 mdm2 的无效版本, 这些细胞能引起 p53 介导的快速和正确应答, 并抑制受损细胞的进一步增殖。为什么细胞对阿霉素和放线菌素 D 能产生应答, 而对其他的破坏试剂(包括依托泊苷、紫外光照射和 γ -辐射)不产生应答? 该问题尚无答案。但是, 正如首次报道所讨论的, 通常的机制可能在于将药物插入到了 DNA 单链中^[32]。已知阿霉素能终止拓扑异构酶 I 的活动, 接着为 DNA 单链断裂^[35]。有资料显示, 放线菌素 D 能干扰 DNA 链在逆转录(HIV-1 逆转录酶介导)过程中的转移^[36,37]。因此, 作用于 Mdm2⁺¹⁰⁸ 的关键不是 DNA 损伤, 而是这些药物与 DNA 单链的相互作用, 例如在转录和 DNA 复制中出现的气泡。

将上述药物插入到 ssDNA 中后, 转录和复制的动力学将很可能发生改变^[38,39]。交替剪接的动态模型保存了转录延伸的时间和动态特性, 转录的 RNA 聚合酶 II 会影响某些基因的交替剪接的调节^[40,41]。对于 Mdm2⁺¹⁰⁸ 的出现, 公认的推测机制为: 当阿霉素(放线菌素 D)结合到单链 DNA 的时候, 则会形成永久的转录泡, RNA 聚合酶催化的转录延长距离较混乱。交替剪接的结果为, 包括 Mdm2 的某些基因导致 Mdm2⁺¹⁰⁸ 的出现, 全长 Mdm2 mRNA 的消失。完整的 TP53 能诱导 p53 大量快速的聚集, 结果使细胞凋亡和细胞周期停滞。这个过程能限制细胞生长和细胞增殖, 这些细胞存在广泛的蛋白和 DNA 损伤, 损伤由有效的毒性化疗药物引起。

按这种方式, 在 Mdm2 中带有内含子 10 的 108 bp 区域可能确实为外显子替代物, 其作用是快速弱化 mdm2 的功能。Mdm2⁺¹⁰⁸ 的出现可能是一次交替剪接事件, 而非异常剪接事件, 同时提供了 p53 介导的肿瘤监视机制。本发现将有助于对 mdm2 和 p53 之间复杂关系的理解, 同时将为其他基因和其他设定的同类研究打开一扇门。如果

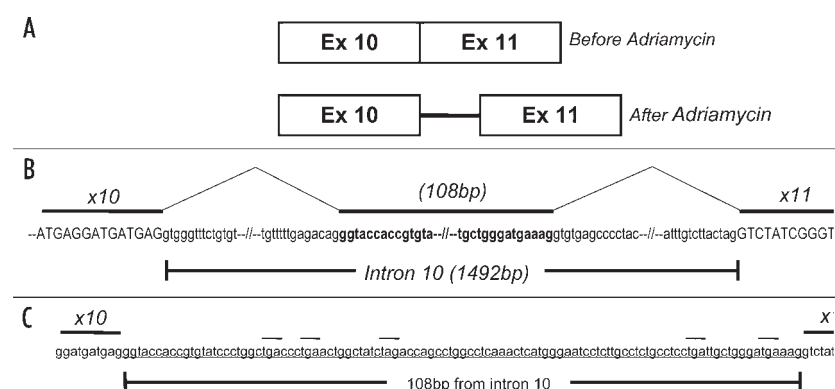


图 1 Mdm2⁺¹⁰⁸ 细述

Figure 1 A detailed look at Mdm2⁺¹⁰⁸

(A) The 108bp of intronic sequence found in Mdm2⁺¹⁰⁸ is flanked by wholly intact exons 10 and 11. (B) A closer look at the alternate splice events within intron 10 of the mdm2 gene. Intronic sequence shown in lower-case letters; the sequence found in Mdm2⁺¹⁰⁸ shown in bold. Bars above the sequence indicate the apparent mRNA splicing events. (C) Complete sequence of the additional 108bp found in Mdm2⁺¹⁰⁸. Bars above indicate putative nonsense codons. Figure adapted from Lents, et al.^[32]

该新的剪接形式的更显著特点是, Mdm2⁺¹⁰⁸ 能被 2 种化疗药物 (阿霉素和放线菌素 D) 急性诱导^[32]。采用任何一种药物, 在作用 45 min 后, 能检测到 Mdm2⁺¹⁰⁸, 在 6 h 内, 能检测到 Mdm2 的主要形式; 在 6 h 后, 几乎无法检测到 Mdm2 的转录。Mdm2 mRNA 的快速改变与 p53 诱导的 Mdm2 P2 启动子一致^[33,34]。但是, 许多其他的 p53/mdm2 诱导治疗并不能成功诱导 Mdm2⁺¹⁰⁸。因此, 该快速作用对某些药理学制剂具有高特异性, 而不是针对一般的 DNA 损伤。

这是关于 Mdm2 剪接急性诱导改变的首次报道, 该现象的机制完全未

知^[32]。然而, 该剪接现象的细胞作用相对直接: Mdm2 至 Mdm2⁺¹⁰⁸ 的异常剪接将导致 mdm2 功能的丢失, p53 迅速大量聚集, 细胞凋亡或生长停止^[32]。即使在被翻译后, Mdm2⁺¹⁰⁸ 也将编码一个 mdm2 突变体, 该突变体不能实现 p53 的遍在蛋白化作用^[32]。但是, 继续观察阿霉素的作用, 结果显示利用抗体或蛋白 N 端, 将无法检测到该 mdm2 的变异体^[32]。实际上, 我们仅仅研究了 mdm2 全长的消失。p53 的释放受 mdm2 的负调控影响, 将迅速聚集在这些细胞中。在上述增长的基础上, 可见其它形式的 DNA 破坏, 细胞在 24 h 内死亡^[32]。

我们还一无所知,那么就让我们以此为鉴:当看似复杂的资料来反映一个事物时,不应搁置一边;得到未预期的结果时,往往是将会有所发现的时刻。

参 考 文 献

- [1] Bond G L, Hu W, Levine A J. MDM2 is a central node in the p53 pathway: 12 years and counting [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2005,5(1):3-8.
- [2] Vogelstein B, Kinzler K W. Cancer genes and the pathways they control [J]. *Nat Med*, 2004,10(8):789-799.
- [3] Cahilly-Snyder L, Yang-Feng T, Francke U, et al. Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line [J]. *Somat Cell Mol Genet*, 1987,13(3):235-244.
- [4] Oliner J D, Pietsenpol J A, Thiagalingam S, et al. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53 [J]. *Nature*, 1993,362(6423):857-860.
- [5] Haupt Y, Maya R, Kazaz A, et al. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53 [J]. *Nature*, 1997,387 (6630): 296-299.
- [6] Kubbutat M H, Jones S N, Vousden K H. Regulation of p53 stability by Mdm2 [J]. *Nature*, 1997,387 (6630): 299-303.
- [7] Jones S N, Roe A E, Donehower L A, et al. Rescue of embryonic lethality in Mdm2-deficient mice by absence of p53 [J]. *Nature*, 1995,378(6553):206-308.
- [8] Cordon-Cardo C, Latres E, Drobnjak M, et al. Molecular abnormalities of mdm2 and p53 genes in adult soft tissue sarcomas [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(3):794-799.
- [9] Momand J, Jung D, Wilczynski S, et al. The MDM2 gene amplification database [J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(15):3453-3459.
- [10] Jones S N, Hancock A R, Vogel H, et al. Overexpression of Mdm2 in mice reveals a p53-independent role for Mdm2 in tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998,95 (26):15608-15612.
- [11] Sigalas I, Calvert A H, Anderson J J, et al. Alternatively spliced mdm2 transcripts with loss of p53 binding domain sequences: transforming ability and frequent detection in human cancer [J]. *Nat Med*, 1996,2(8):912-917.
- [12] Dubs-Poterszman M C, Tocque B, Waslyk B. MDM2 transformation in the absence of p53 and abrogation of the p107 G1 cell-cycle arrest [J]. *Oncogene*, 1995,11(11):2445-2449.
- [13] Coutts A S, La Thangue N B. Mdm2 widens its repertoire [J]. *Cell Cycle*, 2007,6(7):827-829.
- [14] Fridman J S, Hernando E, Hemann M T, et al. Tumor promotion by Mdm2 splice variants unable to bind p53 [J]. *Cancer Res*, 2003,63(18):5703-5706.
- [15] Xiao Z X, Chen J, Levine A J, et al. Interaction between the retinoblastoma protein and the oncoprotein MDM2 [J]. *Nature*, 1995,375(6533):694-698.
- [16] Sherr CJ, McCormick F. The RB and p53 pathways in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2002,2(2):103-112.
- [17] Vousden K H, Prives C. P53 and prognosis new insights and further complexity [J]. *Cell*, 2005,120 (1):7-10.
- [18] Wurl P, Meyer A, Schmidt H, et al. High prognostic significance of Mdm2/p53 co-overexpression in soft tissue sarcomas of the extremities [J]. *Oncogene*, 1998,16(9):1183-1185.
- [19] Taubert H, Koehler T, Meyer A, et al. mdm2 mRNA level is a prognostic factor in soft tissue sarcoma [J]. *Mol Med*, 2000,6:50-59.
- [20] Chen C Y, Oliner J D, Zhan Q, et al. Interactions between p53 and MDM2 in a mammalian cell cycle checkpoint pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994,91(7):2684-2688.
- [21] Barak Y, Juven T, Haffner R, et al. mdm2 expression is induced by wild type p53 activity [J]. *EMBO J*, 1993, 12(2):461-468.
- [22] Onel K, Cordon-Cardo C. MDM2 and Prognosis [J]. *Mol Cancer Res*, 2004,2 (1):1-8.
- [23] Lukas J, Gao D Q, Keshmeshian M, et al. Alternative and aberrant messenger RNA splicing of the mdm2 oncogene in invasive breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2001,61(7):3212-3219.
- [24] Bartel F, Taubert H, Harris L C. Alternative and aberrant splicing of MDM2 mRNA in human cancer [J]. *Cancer Cell*, 2002,2(1):9-15.
- [25] Harris L C. MDM2 splice variants and their therapeutic implications [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2005,5 (1):21-26.
- [26] Bartel F, Pinkert D, Fiedler W, et al. Expression of alternatively and aberrantly spliced transcripts of the MDM2 mRNA is not tumor-specific [J]. *Int J Oncol*, 2004,24(1):143-151.
- [27] Lopez A J. Alternative splicing of pre-mRNA: developmental consequences and mechanisms of regulation [J]. *Annu Rev Genet*, 1998,32:279-305.
- [28] Garcia-Blanco M A, Baraniak A P, Lasda EL. Alternative splicing in disease and therapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2004,22(5):535-546.
- [29] Srebrow A, Kornbliht A R. The connection between splicing and cancer [J]. *J Cell Sci*, 2006,119 (Pt 13):2635-2641.
- [30] Venables J P. Aberrant and Alternative Splicing in Cancer [J]. *Cancer Res*, 2004,64(21):7647-7654.
- [31] Bartel F, Harris L C, Wurl P, et al. MDM2 and its splice variant messenger RNAs: expression in tumors and down-regulation using antisense oligonucleotides [J]. *Mol Cancer Res*, 2004,2(1):29-35.
- [32] Lents N H, Wheeler L W, Baldassare J J, et al. Identification and characterization of a novel Mdm2 splice variant acutely induced by the chemotherapeutic agents Adriamycin and Actinomycin D [J]. *Cell Cycle*, 2008,7(11):1580-1586.
- [33] Juven T, Barak Y, Zauberman A, et al. Wild type p53 can mediate sequence-specific transactivation of an internal promoter within the mdm2 gene [J]. *Oncogene*, 1993,8(12):3411-3416.
- [34] Zauberman A, Flusberg D, Haupt Y, et al. A functional p53-responsive intronic promoter is contained within the human mdm2 gene [J]. *Nucleic Acids Res*, 1995,23(14):2584-2592.
- [35] Auclair C, Schwaller M A, Rene B, et

- al. Relationships between physicochemical and biological properties in a series of oxazolopyridocarbazole derivatives (OPCd); comparison with related anti-tumor agents [J]. *Anticancer Drug Des*, 1988,3(2):133-144.
- [36] Rill R L, Hecker K H. Sequence-specific actinomycin D binding to single-stranded DNA inhibits HIV reverse transcriptase and other polymerases [J]. *Biochemistry*, 1996,35(11):3525-3533.
- [37] Davis W R, Gabbara S, Hupe D, et al. Actinomycin D inhibition of DNA strand transfer reactions catalyzed by HIV-1 reverse transcriptase and nucleocapsid protein [J]. *Biochemistry*, 1998,37(40):14213-14221.
- [38] Hsu T C, Pathak S, Kusyk C J. Continuous induction of chromatid lesions by DNA-intercalating compounds [J]. *Mutat Res*, 1975,33(2-3):417-420.
- [39] Yoo H, Rill R L. Actinomycin D binding to unstructured, single-stranded DNA [J]. *J Mol Recognit*, 2001,14(3):145-150.
- [40] de la Mata M, Alonso C R, Kadener S, et al. A slow RNA polymerase II affects alternative splicing in vivo [J]. *Mol Cell*, 2003,12(2):525-532.
- [41] Cramer P, Cáceres J F, Cazalla D, et al. Coupling of transcription with alternative splicing RNA pol II promoters modulate SF2/ASF and 9G8 effects on an exonic splicing enhancer [J]. *Mol Cell*, 1999,4(2):251-258.
- [编辑:刘 玮;校对:甘可建]

欢迎订阅《白血病·淋巴瘤》杂志

《白血病·淋巴瘤》是由中华人民共和国卫生部主管,中华医学会、山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院主办的国内唯一专门针对血液系统恶性肿瘤的学术期刊,是中华医学会系列杂志之一,被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国际著名检索期刊及国内各大检索数据库收录,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国生物医学核心期刊、中国肿瘤学类核心期刊。主要栏目:专论、基础研究、临床研究、临床经验、讲座、综述、标准与指南、短篇及个案报告、消息等。

2009年《白血病·淋巴瘤》将双月刊改为月刊,大16开,80页,随文插印彩图,每月25日出版。每期定价10.00元,全年120.00元。本刊刊号ISSN 1009-9921 CN 11-5356/R 邮发代号:22-107,国外发行代号BM4754(中国图书贸易总公司),全国各地邮局(所)均可订阅。如邮局订阅延误,可直接汇款至编辑部补订。

联系地址:山西省太原市职工新街3号 邮编:030013
联系电话:0351-4650389、4650386 传真:0351-4651415
E-mail: bxbllb@163.com、bxbllb@sina.com 网址: http://www.bxbllb.com.cn

欢迎订阅《肿瘤研究与临床》杂志

《肿瘤研究与临床》是由中华人民共和国卫生部主管,中华医学会、山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院主办的肿瘤学专业学术期刊,是中华医学会系列杂志之一,被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国际著名检索期刊及国内各大检索数据库收录,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国生物医学核心期刊、中国肿瘤学类核心期刊。主要栏目:专论、基础研究、临床研究、临床经验、技术改进、调查报告、讲座、综述、短篇及个案报告、消息等。

2009年《肿瘤研究与临床》为月刊,大16开,80页,随文插印彩图,每月28日出版。每期定价10.00元,全年120.00元。本刊刊号ISSN 1006-9801 CN11-5355/R 邮发代号:22-137,国外发行代号M04755(中国图书贸易总公司),全国各地邮局(所)均可订阅。如邮局订阅延误,可直接汇款至编辑部补订。

联系地址:山西省太原市职工新街3号 邮编:030013
联系电话:0351-4650389、4650386 传真:0351-4651415
E-mail: zlyjylc@163.com、zlyjylc@sina.com 网址: http://www.zlyjylc.com.cn