

热化疗对 ARH-77 细胞株增殖抑制、凋亡及 Bcl-2 表达影响的研究

张克勤¹, 赵文飞², 陆月香¹, 赵文文³, 魏红梅²

(1. 南方医科大学第五附属医院, 广东 广州 510900; 2. 青岛市中心医院, 山东 青岛 266042;

3. 青岛市肿瘤医院, 山东 青岛 266042)

摘要: [目的] 观察热疗联合阿霉素对人多发性骨髓瘤细胞株 ARH-77 的体外增殖抑制、凋亡及 Bcl-2 表达的影响。[方法] 采用 MTT 法确定阿霉素的工作浓度, 以该浓度进行化疗或与热疗的联合, 选择温度 40℃、41℃及 42℃, 作用于 ARH-77 细胞。采用绘制肿瘤细胞生长曲线、MTT 法检测对肿瘤细胞增殖的抑制作用; 流式细胞仪检测肿瘤细胞凋亡及 Bcl-2 表达。[结果] 阿霉素 IC₅₀ 为 8.16 μg/ml, 以此为实验的工作浓度。单纯热疗组 60min 对 ARH-77 细胞有抑制作用 ($P < 0.01$), 并随温度增高而增强。单纯阿霉素化疗组对 ARH-77 细胞也有抑制作用。各热化疗组对 ARH-77 均有明显的抑制作用 ($P < 0.01$)。热疗组、化疗组及热化疗组的细胞凋亡率均较对照组显著升高, 各组之间差异有统计学意义 ($P < 0.01$); Bcl-2 蛋白表达下降, 各组之间也有显著性差异 ($P < 0.01$)。[结论] 热疗联合阿霉素能增强对 ARH-77 细胞的体外抑制作用, 提高肿瘤细胞的凋亡率, 下调 Bcl-2 蛋白的表达, 为热化疗的临床应用提供实验室依据。

关键词: 热化疗; ARH-77 细胞株; 凋亡; Bcl-2

中图分类号: R73-3 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)02-0138-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.02.A012

The Influence of Thermochemotherapy on Inhibition of Proliferation, Apoptosis and Bcl-2 Expression in ARH-77 Cell Lines

ZHANG Ke-qin¹, ZHAO Wen-fei², LU Yue-xiang¹, et al.

(1. The Fifth of Affiliated Hospital Southern Medical University, Guangzhou 510900, China;

2. Qingdao Central Hospital, Qingdao 266042, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the influence of hyperthermia combined with adriamycin on the inhibition of proliferation, apoptosis and Bcl-2 expression in multiple myeloma cell line ARH-77. [Methods] The working concentration of adriamycin against ARH-77 was determined by MTT assay. The inhibition effect was evaluated by the growth curve of tumor cells and MTT assay. The apoptosis rate and Bcl-2 expression in ARH-77 were determined by flow cytometric analysis. [Results] The IC₅₀ of adriamycin in the experiment was 8.16 μg/ml, which was defined as its working concentration. Each hyperthermia group for 60min showed obvious inhibition to ARH-77 ($P < 0.01$), which increased with the increasing of temperature. The adriamycin chemotherapy group inhibited the growth of ARH-77 too ($P < 0.01$). Each thermochemotherapy group showed obvious inhibition effect to ARH-77 ($P < 0.01$). Compared with control group, cell apoptosis rates increased and Bcl-2 expression decreased significantly in hyperthermia group, chemotherapy group and thermochemotherapy group, with significant difference among the groups ($P < 0.01$). [Conclusion] Hyperthermia combined with adriamycin chemotherapy might promote the inhibition effect to ARH-77, increase the apoptosis rate and down-regulate Bcl-2 expression, which provide laboratory evidence for the clinical application of thermochemotherapy.

Key words: thermochemotherapy; ARH-77 cell lines; apoptosis; Bcl-2

随着热生物学的发展, 热疗已成为继手术、化疗、放疗、免疫治疗之后的又一种治疗肿瘤的新方

法。本研究使用人源多发性骨髓瘤细胞株 ARH-77, 观察阿霉素 (adriamycin, ADM) 与热疗联合对多发性骨髓瘤细胞株体外生长的影响, 为临床热化疗联合应用提供实验基础。

收稿日期: 2015-07-24; 修回日期: 2015-09-26

基金项目: CSCO-先声抗肿瘤血管靶向治疗科研基金 (Y-S2014-016)

通讯作者: 魏红梅, E-mail: 13001776675@163.com

1 材料与方法

1.1 细胞株

人源多发性骨髓瘤细胞株 ARH-77 购于湖南大学湘雅医学院细胞中心,由我院实验室传代保存。置于含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养液中于 37℃、5%CO₂ 培养箱中培养。

1.2 主要试剂及仪器

RPMI-1640 培养基是 GIBCO 公司产品;新生胎牛血清为杭州四季青生物公司生产;四甲基偶氮唑蓝(MTT)购自宝泰克公司;ADM 购自深圳万乐药业有限公司;二甲基亚砷购自天津化学试剂一厂。

ELX800 全自动酶标仪、倒置显微镜、电热恒温水浴箱、流式细胞仪等。

1.3 实验分组及处理

实验设对照组(单纯培养)、化疗组、热疗组和热化疗组,其中,热疗和热化疗组各分别设 40℃、41℃ 及 42℃ 3 个温度,共设 8 组。

热疗采用电热恒温水浴箱中加热 60min, 温度变化±0.2℃。

阿霉素工作浓度的确定及处理方法:阿霉素设 1、2、4、8、16μg/ml 5 个浓度组,每组设 3 个复孔,以 MTT 法测定细胞增殖抑制率,以 48h IC₅₀ 的药物浓度作为试验的工作浓度。IC₅₀ 数值由 IC₅₀ 计算软件获得。

取生长状态好的、对数生长期的 ARH-77 细胞,用 RPMI-1640 培养液配成细胞密度为 5×10⁴/ml 的单细胞悬液,接种于 50ml 培养瓶中,阿霉素按照上述工作浓度分别加入化疗组及热化疗组,对照组及化疗组放在培养箱中继续培养;热疗组及热化疗组即刻放入电热恒温水浴箱中按照不同温度加温 60min, 然后放回培养箱中继续培养,48h 时检测各项指标。

1.4 台盼蓝拒染法检测细胞存活率

分别取处理的各组细胞悬液,稀释,使每组细胞数相同,约为 10⁶/ml,分别吸出 0.9ml 均匀细胞液移入 2ml 的 EP 管中,再加 0.1ml 0.4%的台盼蓝溶液,混匀后在 3min 内于倒置显微镜下计数,镜下观察:死细胞被染成淡蓝色,而活细胞拒染,每瓶细胞计数 3 次,取均值。实验重复 3 次。

计算公式:细胞存活率(%)=[活细胞总数/(活细胞总数+死细胞总数)]×100%

1.5 MTT 法测定细胞增殖

48h 时收集各组的 ARH-77 细胞接种到 8 个 96 孔板中,每孔 200μl (10³ 个细胞),每孔加入 MTT 20μl,继续培养 4h,2000r/min,离心 5min,离心半径是 17.5cm,吸去培养液,每孔加入 150μl DMSO,在微型震荡上震荡 5min,然后将培养板置于全自动酶标仪上,选 490nm 为测定波长,测定各孔的 OD 值,计算细胞增殖抑制率。实验重复 3 次。

细胞增殖抑制率=(对照组 OD 均值-实验组 OD 均值)/对照组 OD 均值×100%

1.6 流式细胞仪检测细胞凋亡

48h 时,收集各组的 ARH-77 细胞,每瓶细胞数为 2×10⁵,以冷磷酸缓冲液(PBS)洗涤细胞 2 遍后,去上清后加入 300μl DNA 染液(内含碘化丙啶 100μg/ml 和 RNA 酶 20μg/ml),轻摇细胞悬液后于室温避光保存 30min。每管加入 400μl 缓冲液混合后上流式细胞仪检测细胞凋亡情况,实验重复 3 次。

1.7 流式细胞仪检测细胞 Bcl-2 表达

收集对照组、化疗组、热疗组(41℃)及热化疗组(41℃+ADM)的 ARH-77 细胞,每瓶细胞数为 2×10⁵ 个,用 PBS 洗涤 2 次,1000r/min,离心 5min,离心半径是 7.5cm,去上清,加入 100μl 破膜剂及 5μl 的 FITC 标记细胞内抗体(Bcl-2/FITC)和相应的阴性对照(鼠 IgG₁/FITC),于 4℃ 冰箱内孵育 20min,PBS 洗 1 次,1000r/min,离心 5min,离心半径 7.5cm,去上清,立即上流式细胞仪检测。实验重复 3 次。

1.8 热疗和化疗联合作用评价

根据 Velerote 法^[1]判定热化疗联合的相互作用类型。协同作用:[C]<[E];相加作用:[C]=[E];次加作用:[E]<[C]<[H] 或 [E]<[C]<[D];干扰作用:[D]<[C]<[H]。其中:[H]为热疗组的细胞存活率,[D]为化疗组的细胞存活率,[C]为热化疗组的细胞存活率,[E]为热化疗联合的预估细胞存活率,[E]=[H]×[D]/100。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 11.0 软件进行数据分析,结果采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,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 阿霉素工作浓度的确定

MTT 实验测得 1、2、4、8 及 16μg/ml 不同浓度的

ADM 作用 ARH-77 细胞 48h 的抑制率分别为 17.9%±2.9%、25.7%±3.6%、37.2%±4.1%、43.8%±5.3% 及 66.3%±4.5%。ADM 对 ARH-77 细胞的 IC₅₀ 为 8.16μg/ml,并以此药物浓度进行各项实验。

2.2 热疗联合阿霉素对细胞存活率的影响

实验前细胞存活率均为 100%。ARH-77 细胞株在 40℃、41℃及 42℃ 3 个温度下各组存活率之间有统计学意义。组间多重比较采用 LSD 法,在 3 个温度下细胞存活率,以及各组与对照组比较,热化疗组与热疗组、化疗组相比的情况详见表 1(Table 1)。

2.3 细胞抑制率

单纯 40℃、41℃及 42℃热疗 60min 在 48h 对 ARH-77 细胞均有抑制作用($P<0.01$);单纯 ADM 组对 ARH-77 细胞也有一定的抑制作用;3 种温度的热化疗组的细胞抑制率均较热疗组和化疗组显著性增高($P<0.01$);42℃的热化疗与 40℃的热化疗之间的抑制率有显著性差异 ($P<0.01$),42℃与 41℃、41℃与 40℃的热化疗组之间的抑制率差异无统计学意义 ($P>0.05$)(Table 1)。

2.4 细胞凋亡

在 40℃、41℃及 42℃温度下,ARH-77 细胞的凋亡情况发现,热疗组及热化疗组细胞凋亡率较对照组有明显升高($P<0.01$);化疗组与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。热化疗组的细胞凋亡率较单纯热疗及单纯化疗的凋亡率均明显升高($P<0.01$)。上述结果均随温度的增加而增强(Table 1)。

2.5 Bcl-2表达

对照组、化疗组及 41℃的热疗组和热化疗组,ARH-77 细胞 Bcl-2 表达率分别为 74.8%±2.4%、60.7%±4.0%、66.7%±5.5%和 48.1%±2.7%。化疗组、热疗组及热化疗组细胞 Bcl-2 表达率与对照组相比差异均有统计学意义($P<0.01$);热化疗组与化疗组及热疗组相比差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.6 热疗和化疗联合作用评价

根据 Veleriotte 法判定热疗与化疗联合的相互

作用类型,详见表 2(Table 2)。

Table 2 The effect of hyperthermia and ADM to ARH-77 cell lines by Veleriotte method

ARH-77	Mean of survival rate(%)		
	40℃	41℃	42℃
ADM	72.9	72.9	72.9
Hyperthermia	85.4	76.0	65.4
Hyperthermia+ADM	60.1	49.0	36.5
Predictive value	62.3	55.4	47.7
Type	Synergistic	Synergistic	Synergistic

3 讨 论

多发性骨髓瘤(MM)是骨髓内浆细胞异常增生的一种恶性肿瘤,多见于中老年人,未经治疗的中位生存期 6 个月,早期无症状,易误诊为骨关节病变等。全身化疗是其主要治疗方法,最近,治疗方法有了新的思路和进展,涌现了一批新药,如反应停及蛋白酶体抑制剂万珂的出现和干细胞移植治疗方法的不断完善,使 MM 病的缓解率有了很大提高。MM 应用化疗治疗取得缓解后,易复发,且部分患者对化疗药物产生了多药耐药,寻求新的治疗方法非常重要。

目前,热疗和化疗联合在实体瘤的治疗国内外研究较多^[1,2]。但关于热化疗联合治疗多发性骨髓瘤的研究报道较少,魏红梅等^[3]全身热疗治疗恶性血液病 15 例,无一例患者出现出血、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)及烫伤等风险,初步显示其有效性和安全性。本文通过体外细胞毒等实验,观察了热化疗对人源多发性骨髓瘤细胞株 ARH-77 的作用,并对其机制进行了初步探讨。

3.1 热疗增加化疗敏感性的作用机制

热疗联合化疗杀伤癌细胞的机制比较复杂,可能与以下几点有关^[4,5]。①高温对生物膜有影响:高热破坏细胞膜的稳定性,使细胞膜的通透性增加,易于药物进入癌细胞内并维持胞浆内较高的药物浓

Table 1 The survival, inhibition and apoptosis rates of ARH-77 cells with hyperthermia and chemotherapy(% , $\bar{x}\pm s$, n=3)

Index	Control	ADM	Hyperthermia			Hyperthermia+ADM		
			40℃	41℃	42℃	40℃	41℃	42℃
Survival	100±0	72.9±2.7*	85.4±3.0*	76.0±3.5*	65.4±3.9*	60.1±3.9 ^{Δ#}	49.0±3.5 ^{Δ#}	36.5±2.2 ^{Δ#}
Inhibition	—	46.0±2.4	27.9±3.8	36.3±3.1	47.4±1.9	54.5±3.3*	63.6±3.7 ^{Δ#}	75.9±3.2 ^{Δ#}
Apoptosis	4.9±0.9	35.3±3.0*	27.0±3.1*	35.2±4.2*	43.8±2.6*	53.5±3.4 ^{Δ#}	64.7±2.8 ^{Δ#}	76.3±2.8 ^{Δ#}

Note:*,Compared with control, $P<0.01$; ^Δ,Compared with ADM, ^Δ $P<0.01$, * $P<0.05$; [#],Compared with hyperthermia of the same temperature, [#] $P<0.01$, * $P<0.01$

度,增强化学反应,加重 DNA 损伤及影响损伤 DNA 的修复。②高热可使细胞膜无氧酵解增加,导致癌细胞的 pH 值降低,某些药物在酸性环境下活性增强,杀伤力提高^[6]。③热疗可以减少或防止癌细胞产生耐药性:有实验证明耐药细胞加热后对化疗敏感性又明显提高。④热疗使化疗具有定向性:由于肿瘤组织血液供应的特点,瘤体中心血供差,多为乏氧细胞,对放疗、化疗不敏感,而周边部血供丰富,对化疗敏感,从而达到原药物浓度达不到的效果。近年来,热疗和化疗联合应用在基础和临床方面的研究取得了可喜成果。大量研究证明,热疗可以有效增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,两者具有协同作用^[7]。另有研究证明,加热 42℃、2h 可使某些化疗药物细胞毒性增强 10~100 倍,常温下细胞毒性较弱的化疗药物在加热后杀伤能力成倍增加^[8]。

3.2 阿霉素对热疗的影响

ADM 是肿瘤细胞周期非特异性阻滞药物,主要作用机制是在 DNA 复制过程中诱导拓扑异构酶 II (TOPO II) 抑制剂—DNA 断裂复合物的形成,引起细胞死亡或停滞于 S 期、G₂ 期^[9]。由于 ADM 使大量细胞处于 S 期,S 期对热最敏感^[10],因此热化疗联合对肿瘤细胞的杀伤作用明显增强。ADM 对热疗具有增敏作用,有研究表明,加热前后细胞内阿霉素浓度有一定变化^[11]。动物实验和临床研究也表明^[12,13],正常组织细胞的温度安全界限值是 45℃±1℃,42℃ 的全身热疗会对各重要脏器组织造成一定的损伤,如心率增快、烦躁不安、组织水肿及转氨酶轻度升高等,但这种损伤是轻微和可逆的。

B 细胞淋巴瘤/白血病 2(B cell lymphoma/leukemia 2, *Bcl-2*) 基因是一种抑制细胞凋亡的基因,在多种肿瘤中表达,尤其在淋巴瘤、白血病等恶性血液病中。关于高温诱发细胞凋亡的发生机制,一方面高温可直接影响细胞结构,另一方面与某些基因异常表达有关。已有证据表明凋亡抑制基因表达增强或(和)凋亡活化基因受抑是白血病发生的机制之一。*Bcl-2* 基因是从滤泡性淋巴瘤细胞瘤中分离出来的一种癌基因,该基因的编码产物是 Bcl-2 蛋白,它不像其他致癌基因那样加速细胞分裂、增殖,而是促进细胞生存,延长细胞寿命^[14]。Bcl-2 蛋白异常高表达使细胞获得病态的生存优势,它是化疗耐药形成的内在生物学基础^[15],温热可下调 Bcl-2 蛋白的表达^[16]。

本实验结果表明,阿霉素与热疗联合较热疗组及化疗组更明显地抑制 ARH-77 细胞的增殖、促进其凋亡及下调 Bcl-2 蛋白表达水平。热处理后明显提高了耐药的 ARH-77 对阿霉素的敏感性,加温治疗可能会成为逆转耐药的一种新方法^[17]。其具体作用机制尚有待于进一步探讨。上述研究为多发性骨髓瘤的治疗提供了理论基础,但尚需更多的体外实验,为临床应用提供充分的依据。

参考文献:

- [1] Richel O, Zum Vörde Sive Vörding PJ, Riethbroek R, et al. Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia(WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95(3):680-685.
- [2] Zhang ZY, Xu HY, Chen B, et al. Influence of deep hyperthermia combined with systemic chemotherapy on overall survival of recurrent gastric cancer patients: predictors of response to treatment[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 23(3):438-444. [张志影, 徐海燕, 陈彬, 等. 肿瘤深部热化疗对复发转移胃癌生存期的影响及其预测因素[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(3):438-444.]
- [3] Wei HM, Guo KY, Shang ZC, et al. Whole body hyperthermia in the treatment of 15 patients with malignant hematopathy: observation of the safety, accustomization and efficacy in warming, temperature-measuring and temperature-controlling [J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2006, 10(8):38-40. [魏红梅, 郭坤元, 尚振川, 等. 全身热疗系统治疗恶性血液病 15 例: 加温、测温 and 控温技术的安全、顺应及有效性观察[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(8):38-40.]
- [4] Hong L, Wei SJ, Liu W, et al. Effect endostatin combined with thermochemotherapy of paclitaxel on the proliferation and apoptosis of human gastric carcinoma cell strain-SGC7901 in vitro [J]. *Hebei Medical Journal*, 2014, 8(36):1128-1131. [洪雷, 魏素菊, 刘巍, 等. 恩度联合紫杉醇热化疗对人胃癌 SGC7901 细胞株增殖抑制及凋亡影响[J]. *河北医药*, 2014, 8(36):1128-1131.]
- [5] Yan XY, Liu WC. Research progress of hyperthermia in tumor therapy [J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2014, 9(2):213-216. [闫向勇, 刘文超. 热疗在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(2):213-216.]
- [6] Zhang HX, Liu Y, Wang ZM, et al. Effect of thermochemotherapy of adriamycin on multidrug resistant of human multidrug-resistant hepatocellular carcinoma cell line(7721/Adm)[J]. 2000, 22(6):366-369. [张洪新, 刘燕, 王执民, 等. 阿霉素加热化疗对人肝癌细胞耐药模型-7721/Adm 多药耐药性的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2000, 22(6):366-369.]
- [7] Wei L, Zhao JW, Liu CH, et al. Enhanced cytotoxicity of cisplatin to human ovarian cancer SKOV-3 cells by 42℃ hyperthermia [J]. *China Journal of Modern Medicine*,

- 2014,24(31):43-47. [魏琳,赵建武,刘彩虹,等. 42℃ 温热联合顺铂对人卵巢癌细胞 SKOV3 毒性的影响 [J]. 中国现代医学杂志,2014,24(31):43-47.]
- [8] Liu YY. Experimental study of interventional infusion thermochemotherapy in rabbit liver VX2 tumor [J]. Modern Oncology, 2015, 23(3):299-302. [刘毅勇. 兔肝 VX2 瘤两种介入性热化疗方法的对比实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(3):299-302.]
- [9] Swift LP, Rephaeli A, Nudelman A, et al. Doxorubicin-DNA adducts induce a non-topoisomerase II-mediated form of cell death [J]. Cancer Res, 2006, 66(9):4863-4871.
- [10] Issels R, Hiddemann W. Hyperthermia in oncology—a need for centers with competence and standards [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2003, 128(39):1997.
- [11] Nishikawa K, Asaumi J, Kawasaki S, et al. Influence of cepharanthin and hyperthermia on the intracellular accumulation of adriamycin and Fluo3, an indicator of Ca^{2+} [J]. Anticancer Res, 1998, 18(3A):1649-1654.
- [12] Liu Y, Bian J, Yu TY. Clinical efficacy of thermochemotherapy for malignant pleural effusion or ascites [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2013, 20(8):885-887. [刘娱, 边界, 余托亚. 热化疗治疗肿瘤恶性胸腹水的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(8):885-887.]
- [13] Yan JZ, Ma YH, Li DW. Application of intraperitoneal thermo-chemotherapy for the treatment of ascites of gastric cancer [J]. Clinical Journal of Medical Officer, 2015, 43(7):729-732. [严京哲, 马英桓, 李东文. 腹腔热化疗治疗胃癌性腹水的疗效研究 [J]. 临床军医杂志, 2015, 43(7):729-732.]
- [14] Kutschka I, Kofidis T, Chen IY, et al. Adenoviral human Bcl-2 transgene expression attenuates early donor cell death after cardiomyoblast transplantation into ischemic rat hearts [J]. Circulation, 2006, 114(1 Suppl):1174-1180.
- [15] Zhao XQ, Li GS, Guo WJ, et al. Expression of bcl-2 and bax protein and clinical significance in children with acute leukemia [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 1999, 1(4):193-195. [赵晓庆, 李根山, 郭稳捷, 等. Bcl-2 和 Bax 蛋白在急性白血病患者细胞中的表达及临床意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 1999, 1(4):193-195.]
- [16] He J, Xu H, Yang Y, et al. Neuroprotective effects of olanzapine on methamphetamine-induced neurotoxicity are associated with an inhibition of hyperthermia and prevention of Bcl-2 decrease in rats [J]. Brain Res, 2004, 1018(2):186-192.
- [17] Yang JA, Wang B, Li J, et al. The effect of thermochemotherapy on cell invasion of the BIU-87 cells and the mechanism [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2015, 8(9):1377-1381. [杨建安, 王斌, 李靖, 等. 热化疗对膀胱癌 BIU-87 细胞侵袭能力的影响及机制 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(8):1377-1381.]

《中国肿瘤》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。

使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,本刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。

《中国肿瘤》网址:<http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话:0571-88122280。