

# 肿瘤微环境变化在肿瘤免疫耐受中的作用

宋启斌, 褚玉新, 胡钦勇

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

**摘要:**肿瘤微环境是肿瘤细胞生活的特殊环境,由肿瘤间质、邻近细胞、血管、周边多种免疫细胞和免疫分子组成。肿瘤微环境中这些重要组分的变化在肿瘤生长、侵袭、转移和免疫耐受中扮演着关键的角色。深入研究肿瘤微环境变化有可能阐明肿瘤免疫耐受的产生机制,并探索更加有效的免疫治疗方法。

**关键词:**肿瘤微环境;免疫耐受;肿瘤细胞

中图分类号:R730.3 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)10-0794-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.10.A010

## Tumor Microenvironmental Change in Cancer Immune Tolerance

SONG Qi-bin, CHU Yu-xin, HU Qin-yong

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** Tumor microenvironment is the special environment of cancer cells, which comprises tumor stromal, adjacent cells, vessel, surrounding immune cells and molecules. Tumor microenvironmental change plays a vital role in cancer progress, invasion, metastasis, and immune tolerance. Further investigation of tumor microenvironment change may clarify the mechanism of tumor immune tolerance, and investigate more effective immunotherapy.

**Key words:** tumor microenvironment; immune tolerance; cancer cell

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞生活的特殊环境,由肿瘤间质、邻近的各种组织细胞、微血管、多种免疫细胞和免疫分子组成<sup>[1]</sup>。肿瘤间质主要包括细胞外基质和间质细胞<sup>[2]</sup>。微血管主要是肿瘤微血管和淋巴管。邻近的细胞主要是肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)、骨髓来源细胞(bone marrow derived cell, BMDC)、淋巴细胞、血管内皮细胞、周细胞等<sup>[1]</sup>。免疫分子主要有细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule 1, ICAM1)、血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1)、整合素(integrin)、乏氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia induced factor

1 $\alpha$ , HIF1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、趋化因子配体12(chemokine (CXC motif) ligand 12, CXCL12)、TGF $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10和GM-CSF等<sup>[3,4]</sup>。肿瘤微环境与肿瘤的发生发展、侵袭转移有密切关系,而且在以干扰肿瘤微环境为基础的过继细胞免疫治疗中发挥了重要作用。如果改变肿瘤的微环境,肿瘤生长则可受到抑制<sup>[4]</sup>。因此,对肿瘤微环境充分认识,控制肿瘤生长的微环境,将会对肿瘤的治疗开辟更加宽广的道路。

## 1 肿瘤间质

### 1.1 细胞外基质

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)由肿瘤微环境中的多种细胞产生,主要成分包括蛋白质、糖蛋白、蛋白多糖、黏多糖等,编织了一个错综复杂的纤

收稿日期:2015-10-11;修回日期:2016-02-05  
基金项目:国家自然科学基金资助(81372407)  
通讯作者:褚玉新, E-mail: 347952582@qq.com

维网络,不仅为肿瘤细胞提供支持结构,还调节各种细胞的活动<sup>[5]</sup>。ECM在肿瘤的发生发展中起重要作用,尤其在癌症晚期,ECM往往调节失控,结构紊乱。癌细胞与ECM相互作用是动态变化的,异常的ECM也会使间质细胞的行为失控,促进肿瘤血管形成和炎症反应<sup>[6]</sup>。肿瘤细胞外基质通过趋化作用为癌细胞浸润提供支持,与正常ECM有本质区别<sup>[7]</sup>。在乳腺癌中,癌细胞与ECM粘附后极性改变,使依托泊苷诱导的凋亡产生耐受<sup>[8]</sup>。不同细胞间粘附后,通过整合素与ECM成分相互作用介导癌细胞耐药,发挥耐药作用的ECM成分有纤维连接蛋白、胶原和层黏连蛋白<sup>[9]</sup>。细胞外基质合成增多,并与间质交织,通过整合素信号促进癌细胞扩散<sup>[10]</sup>。ECM中的肿瘤高表达蛋白酶抑制剂提示预后较好,但是,高表达整合素和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)则提示预后较差,容易复发<sup>[11]</sup>。因此,针对肿瘤邻近的ECM靶向治疗可能是一种新的治疗策略。

## 1.2 间质细胞

### 1.2.1 肿瘤相关成纤维细胞

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)是肿瘤微环境的主要基质细胞,不仅是肿瘤生长的“土壤”,更能通过旁分泌的方式分泌多种可溶性因子,与肿瘤细胞及肿瘤间质中的其他细胞发生相互作用,促进肿瘤的发生、生长、侵袭及转移<sup>[12]</sup>。在实体组织中,成纤维细胞提供支持结构,维持内环境稳态,作为主要的间质成分。然而,CAF在功能上不同于正常细胞,往往表现出病理特征。在肿瘤微环境中,一旦受到局部组织来源蛋白的刺激,正常成纤维细胞可以转变为CAF<sup>[13,14]</sup>。此外,miR-27a/b转染的正常成纤维细胞高表达TGF- $\beta$ 和 $\alpha$ -SMA,这种变化与食管癌细胞对顺铂化疗不敏感有关<sup>[15]</sup>。CAF表现出很强的增殖能力,促进细胞外基质沉积,增强细胞因子合成与分泌,例如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、白介素6(interleukin 6, IL-6)、血小板衍生因子(PDGF)、间质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[16]</sup>。

肿瘤微环境活化之后,CAF产生前炎症因子,以NF- $\kappa$ B依赖的方式促进肿瘤进展,驱动淋巴细胞浸润,刺激血管形成和血管通透性增加<sup>[17]</sup>。CAF源性的SDF-1在肿瘤的生长和转移上发挥作用。SDF-

1 $\alpha$ 是CXCR4的配体,SDF-1/CXCR4生物轴在肿瘤的发病机制中起着重要的作用,它能增加肿瘤生长能力及恶性程度,并且能够促进肿瘤血管生成,细胞膜高表达CXCR4的肿瘤比低表达的肿瘤更容易发生转移<sup>[18]</sup>。

在他莫昔芬耐受的乳腺癌中,G蛋白偶联受体/EGFR/ERK信号增加 $\beta$ 1-整合素表达,活化下游激酶,促进CAF迁移。 $\beta$ 1-integrin的下游激酶包括黏附激酶,Src和AKT在耐受细胞中活化,参与癌细胞与CAF相互作用,这与动态变化的肿瘤微环境中肿瘤-间质相互作用有关。更为重要的是,CAF与癌细胞协同作用,促进放疗抵抗<sup>[19]</sup>。

### 1.2.2 肿瘤相关巨噬细胞

肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)是肿瘤微环境中白细胞浸润后最为重要的一种,这群细胞参与了肿瘤发生、肿瘤血管生成、侵袭转移的各个方面。TAM主要由外周血的单核细胞产生,在M-CSF、VEGF、CCL-2、CCL-5等肿瘤来源的趋化因子的诱导下迁徙至肿瘤间质,通过COX-2/PGE-2/TGF- $\beta$ /VEGF信号通路促进肿瘤淋巴结转移<sup>[20]</sup>。TAM的浸润程度与肿瘤生长呈正相关,它具有很弱的呈递肿瘤抗原的能力,能够通过高表IL-10低表达IL-12介导Th2型免疫反应,同时分泌VEGF、PDGF、MMP、TGF- $\beta$ 等细胞因子促肿瘤生长,并且参与了机体适应性免疫应答<sup>[21]</sup>。

TAM在许多实体肿瘤,特别是乳腺癌中已有深入的研究,通常认为肿瘤微环境中浸润的TAM,在多种免疫调节因子的作用下发生了极化,形成M2表型巨噬细胞<sup>[22]</sup>。在恶性胶质瘤中,TAM的浸润往往提示肿瘤患者预后的不良<sup>[23]</sup>。TAM分泌多种与肿瘤的生长、增殖、转移和预后密切相关的细胞因子,如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)以及趋化因子CXCL和CCL家族等<sup>[24]</sup>。研究发现,TAM可以产生TGF- $\beta$ 和IL-10,抑制肿瘤微环境的免疫应答<sup>[25]</sup>。TAMs产生的免疫抑制因子还可以抑制自然杀伤细胞(natural killer, NK)的迁移,降低NK细胞的功能<sup>[26]</sup>。

### 1.2.3 髓源抑制性细胞

髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor

cell, MDSC) 来源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞, 是 DC、巨噬细胞和粒细胞的前体。这些前体细胞被肿瘤来源的因子(tumor derived factor, TDF)由骨髓募集到外周, 并进一步诱导活化, 活化后的 MDSC 通过各种机制抑制机体抗肿瘤免疫, 使肿瘤逃避机体的免疫监视和攻击, 促进肿瘤发展<sup>[27]</sup>。肿瘤微环境诱导 MDSC 募集不仅会抑制继发性免疫应答, 还会通过基质纤维母细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、TGF- $\beta$ 、VEGFA 促进肿瘤血管形成<sup>[28]</sup>。MDSC 不仅会抑制效应 T 细胞增殖, 活化和迁移, 也会促进免疫抑制的调节性 T 细胞扩增<sup>[29]</sup>。

MDSC 也可通过抑制巨噬细胞(M $\phi$ )和 NK 细胞的活性抑制天然免疫应答。例如在肝癌小鼠模型中, 脾脏、外周血、淋巴结和肿瘤组织中的髓系抑制性细胞通过分泌大量 IL-10, 抑制巨噬细胞的功能, 促使髓系抑制性细胞向具有免疫抑制功能的 2 型 M $\phi$  (M2)分化, 促进炎症及肿瘤的发展<sup>[30]</sup>。

## 2 血管微环境

肿瘤内血管形成对癌细胞的浸润和转移有重要作用。肿瘤血管是肿瘤营养输送及肿瘤细胞逃逸的通道, 肿瘤微环境可调控肿瘤血管的生成, 影响肿瘤的生长和迁移<sup>[31]</sup>。新生血管来源于骨髓的内皮前体细胞, TME 中的内皮前体细胞经修饰后促进肿瘤血管形成和肿瘤异质性的发生<sup>[32]</sup>。肿瘤血管生成的始动因素是肿瘤微环境中促血管生成因子(pro-angiogenesis factor)和血管生成抑制因子(anti-angiogenesis factor)的失衡, 导致血管基底膜重构, 局部缺氧, 这些变化对于肿瘤浸润和转移非常重要。血管微环境中内皮细胞、周细胞、骨髓来源的前体细胞, 是肿瘤血管形成的基础<sup>[33]</sup>。肿瘤微血管密度是影响众多恶性肿瘤临床预后的重要因素。间充质干细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)和肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast)都分泌多种血管生长因子到肿瘤微环境中, 从而促进肿瘤血管形成。尤其是前血管生成因子 VEGFA 高表达与转移性结直肠癌、肺癌、肾细胞癌预后较差相关<sup>[34]</sup>。

肿瘤相关内皮细胞(tumor associated endothelial cells, TEC)在诸多方面不同于正常内皮细胞, 表现出不同的基因表达谱。尤其是, 趋化因子 CXCR7 在

TEC 中上调, 经由 ERK1/2 磷酸化促进肿瘤微环境中血管形成<sup>[35]</sup>。有趣的是, CXCR7 的配体 CXCL12, 出现在来自 TEC 的条件培养基中, 而未见于正常内皮细胞。CXCL12/CXCR7 轴影响 TEC 相关的肿瘤血管形成、肿瘤生长、肺转移和放化疗耐受。因此, CXCL12/CXCR7 轴被认为是抗肿瘤血管生成治疗的新靶点<sup>[35]</sup>。

## 3 免疫细胞和免疫分子

### 3.1 肿瘤浸润淋巴细胞

Koneru 等<sup>[36]</sup>研究表明, 过继免疫治疗的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL), 其表面的黏附分子 CD2、CD8 表达是下降的, 导致黏附分子与肿瘤细胞的膜接触障碍, 进而导致效应 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用障碍。由于肿瘤微环境的影响, TIL 中程序性死亡因子-1(programmed death-1, PD-1)的表达是升高的, PD-1 升高可以导致 TIL 的功能受损<sup>[37]</sup>。

### 3.2 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)在抗原的捕获、加工、提呈和激活淋巴细胞产生免疫应答中起着非常重要的作用, 而在肿瘤中浸润性树突状细胞(tumor infiltrative dendritic cell, TIDC)并不能产生有效的免疫反应而阻止肿瘤的生长<sup>[38]</sup>。浸润性 DC 的功能受损是多方面的, 比如说 TIDC 表达 B7-H1, 在肿瘤微环境中, 单核细胞来源的髓系树突状细胞表达的 B7-H1 上调, 从而抑制 T 细胞的免疫原性<sup>[39]</sup>。肿瘤细胞可以通过释放 IL-10、IL-6、GM-CSF、TGF- $\beta$ 1、VEGF 等细胞因子阻碍 DC 的分化和抗原提呈功能<sup>[40]</sup>。

### 3.3 免疫抑制因子

一些免疫抑制因子, 如 TGF- $\beta$ 1、PGE2、VEGF、IL-10、IL-6、IL-4 等可以促进募集到肿瘤组织中的巨噬细胞、肥大细胞、肿瘤相关的成纤维细胞、内皮细胞、中性粒细胞、NK 细胞、DC 等分泌 IL-10、IL-6、TNF- $\alpha$ 、COX-2 等炎性介质, 由此形成了一个恶性循环<sup>[41]</sup>。

总之, 肿瘤细胞和肿瘤微环境是一个相互联系的整体, 肿瘤微环境在调节肿瘤行为, 尤其是肿瘤细胞对放疗的反应具有重要意义。深入研究肿瘤细胞与微环境之间相互作用的分子机制, 从整体上把握,

设计多靶点药物,调控肿瘤细胞和微环境之间的联系可能会掀开肿瘤治疗的新篇章。

## 参考文献:

- [1] Barker HE, Paget JT, Khan AA, et al. The tumor microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2015, 15(509):409–425.
- [2] Blehm BH, Jiang N, Kotobuki Y, et al. Deconstructing the role of the ECM microenvironment on drug efficacy targeting MAPK signaling in a pre-clinical platform for cutaneous melanoma[J]. *Biomaterials*, 2015, 56:129–139.
- [3] Kidd S, Spaeth E, Watson K, et al. Origins of the tumor microenvironment: quantitative assessment of adipose-derived and bone marrow-derived stroma [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e30563.
- [4] Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil[J]. *Cancer Letters*, 2015, 368(1):7–13.
- [5] Klemm F, Joyce JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(4):198–213.
- [6] Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression [J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(4):395–406.
- [7] Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity [J]. *Cell*, 2011, 147(5):992–1009.
- [8] Weaver VM, Lelièvre S, Lakins JN, et al. Beta4 integrin-dependent formation of polarized three-dimensional architecture confers resistance to apoptosis in normal and malignant mammary epithelium[J]. *Cancer Cell*, 2002, 2(3):205–216.
- [9] Sun Y. Translational horizons in the tumor microenvironment: harnessing breakthroughs and targeting cures[J]. *Med Res Rev*, 2015, 35(2):408–436.
- [10] Levental KR, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling [J]. *Cell*, 2009, 139(5):891–906.
- [11] Sun Y. Tumor microenvironment and cancer therapy resistance[J]. *Cancer Lett*, 2015 Aug 10.[Epub ahead of print]
- [12] Yan J, Cao S. Cancer-associated fibroblast and its role in tumorigenesis and tumor progress [J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2014, 27(6):289–292.[晏军,曹殊. 肿瘤相关成纤维细胞及其在肿瘤发生发展中的作用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2014, 27(6):289–292.]
- [13] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11):1423–1437.
- [14] Song T, Dou C, Jia Y, et al. TIMP-1 activated carcinoma-associated fibroblasts inhibit tumor apoptosis by activating SDF1/CXCR4 signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14):12061–12079.
- [15] Tanaka K, Miyata H, Sugimura K, et al. miR-27 is associated with chemoresistance in esophageal cancer through transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(8):894–903.
- [16] Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response [J]. *Nature*, 2013, 501(7467):346–354.
- [17] Erez N, Truitt M, Olson P, et al. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF- $\kappa$ B-dependent manner[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(2):135–147.
- [18] Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion[J]. *Cell*, 2005, 121(3):335–348.
- [19] Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11):1359–1370.
- [20] Zhang C, Hu X, Liu XY, et al. Effect of tumor-associated macrophages on gastric cancer stem cell in omental milky spots and lymph node micrometastasis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11):13795–13805.
- [21] Allavena P, Sica A, Solinas G, et al. The inflammatory microenvironment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages [J]. *Crit Rev Oncol Hemtol*, 2008, 66(1):1–9.
- [22] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2):231–237.
- [23] Nagai T, Tanaka M, Tsuneyoshi Y, et al. Targeting tumor-associated macrophages in an experimental glioma model with a recombinant immunotoxin to folate receptor beta[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(10):1577–1586.
- [24] Guo QJ, Li J. The role of tumor-associated macrophages in remodeling tumor immune microenvironment [J]. *Tumor*, 2013, 33(10):922–927.[郭秋均,李杰. 肿瘤相关巨噬细胞在重塑肿瘤免疫微环境中的作用 [J]. 肿瘤, 2013, 33(10):922–927.]
- [25] Costa NL, Valadares MC, Souza P, et al. Tumor-associated macrophages and the profile of inflammatory cytokines in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2013, 49(3):216–223.
- [26] Krneta T, Gillgrass A, Ashkar A. The influence of macrophages and the tumor microenvironment on natural killer cells[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(1):68–79.
- [27] Liu Q, Liao Q, Zhao Y. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) facilitate distant metastasis of malignancies by shielding circulating tumor cells (CTC) from immune surveillance[J]. *Med Hypotheses*, 2016, 87(3):34–39.
- [28] Motz GT, Coukos G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(10):702–711.

- [29] Komohara Y, Morita T, Annan DA, et al. The coordinated actions of TIM-3 on cancer and myeloid cells in the regulation of tumorigenicity and clinical prognosis in clear cell renal cell carcinomas[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(9): 999–1007.
- [30] Kusmartsev S, Gabrilovich DI. STAT1 signaling regulates tumor-associated macrophage-mediated T cell deletion[J]. *J Immunol*, 2005, 174(8): 4880–4891.
- [31] Fokas E, McKenna WG, Muschel RJ. The impact of tumor microenvironment on cancer treatment and its modulation by direct and indirect antivascular strategies [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(3–4): 823–842.
- [32] Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346–354.
- [33] GL Semenza. Cancer-stromal cell interactions mediated by hypoxia-inducible factors promote angiogenesis, lymphangiogenesis, and metastasis [J]. *Oncogene*, 2013, 32(35): 4057–4063.
- [34] Hegde PS, Jubb AM, Chen D, et al. Predictive impact of circulating vascular endothelial growth factor in four phase III trials evaluating bevacizumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(4): 929–937.
- [35] Yamada K, Maishi N, Akiyama K, et al. CXCL12-CXCR7 axis is important for tumor endothelial cell angiogenic property[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(12): 2825–2836.
- [36] Koneru M, Monu N, Schaer D, et al. Defective adhesion in tumor infiltrating CD8+ T cells [J]. *J Immunol*, 2006, 176(10): 6103–6111.
- [37] Lyford Pike S, Peng S, Young GD, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1733–1741.
- [38] Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, et al. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1128–1141.
- [39] Curiel TJ, Wei S, Dong H, et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity[J]. *Nat Med*, 2003, 9(5): 562–567.
- [40] Liao YM, Ruan ZH. Progress in the study of tumor microenvironment in tumor immunotherapy[J]. *Immunological Journal*, 2014, 30(12): 1104–1107. [廖云梅, 阮志华. 肿瘤微环境在肿瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(12): 1104–1107.]
- [41] Peddareddigari VG, Wang D, Dubois RN. The tumor microenvironment in colorectal carcinogenesis[J]. *Cancer Microenviron*, 2010, 3(1): 149–166.

## 作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。

《中国肿瘤》编辑部