

姜黄素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制 TGF- β 1 诱导的肺癌细胞上皮间质转化

李 优¹, 王 剑², 牟 好¹, 焦德敏², 唐夏莉², 陈 君², 陈清勇²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 解放军第一一七医院, 浙江 杭州 310004)

摘 要: [目的] 探讨姜黄素对 TGF- β 诱导的肺癌 A549 细胞上皮间质转化、侵袭转移的影响及其可能的机制。[方法] 通过转化生长因子 TGF- β 1 诱导肺癌细胞株 A549 发生上皮间质转化; 利用不同浓度姜黄素干预由 TGF- β 1 诱导的肺癌 A549 细胞, 倒置显微镜观察细胞形态变化, 细胞划痕实验, Transwell 侵袭实验检测细胞迁移及侵袭能力变化, Western blot 法检测上皮表型标记蛋白 E-cadherin 和间质表型标记蛋白 N-cadherin、Vimentin 的表达及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路中 AKT、mTOR 磷酸化的情况, 并利用 PI3K 抑制剂 LY290004、mTOR 抑制剂 Rapamycin 通过上述方法对姜黄素的作用进行印证。[结果] 与对照组相比, 姜黄素显著增加 A549 细胞 E-cadherin 的表达, 抑制 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白及 TGF- β 1 刺激 p-AKT 和 p-mTOR 的表达, 且呈明显的剂量—时间依赖关系; 同时抑制 TGF- β 诱导的侵袭转移。[结论] 姜黄素可通过 PI3K/AKT/mTOR 通路明显抑制 TGF- β 1 诱导的肺癌 A549 细胞上皮间质转化, 降低其侵袭转移能力。

关键词: 姜黄素; 肺肿瘤; 上皮间质转化; TGF- β 1

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)08-0607-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.08.B001

Curcumin Inhibits TGF- β 1-induced Epithelial-mesenchymal Transition of Lung Adenocarcinoma Cells via PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway

LI You¹, WANG Jian², MOU Hao¹, et al.

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. The 117th Hospital of People's Liberation Army, Hangzhou 310004, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of curcumin on TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition, invasion and migration of lung cancer A549 cells, and the potential mechanism. [Methods] Different concentrations of curcumin were used to intervene the TGF- β 1 treated lung cancer A549 cells. The morphological changes were observed under inverted microscope; wound Healing assay and Transwell assay were used to observe the changes if invasion and migration ability of A549 cells; Western blot was used to analyze the expression of epithelial phenotype marker protein E-cadherin, mesenchymal phenotype marker protein N-cadherin, Vimentin and the phosphorylation of transcription factor AKT, mTOR in PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. PI3K inhibitors and mTOR inhibitors were applied to conform the affects of curcumin. [Results] Compared with controls, curcumin inhibited the invasion and migration of TGF- β 1-induced A549 cell; decreased the expression of N-cadherin, Vimentin; increased the expression of E-cadherin; suppressed the expression of p-AKT and p-mTOR stimulated by TGF- β 1, in a dose and time-dependent manner. [Conclusion] Curcumin can inhibit TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition of lung adenocarcinoma cells, in which PI3K/AKT/mTOR signaling pathway may be involved.

Subject words: curcumin; lung neoplasms; epithelial-mesenchymal transition; transforming growth factor β 1

肺癌已成为全球及我国发病率和死亡率最高的

基金项目: 南京军区医学科技创新项目(15MS158); 浙江省科技厅公益性技术应用研究计划(2014C33277); 杭州市科技发展计划项目(20130633B29, 20140633B40)

通讯作者: 陈清勇, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 解放军第一一七医院呼吸内科, 浙江省杭州市江干区机场路 40 号 (310004); E-mail: cqyong117@163.com

收稿日期: 2016-03-20; **修回日期:** 2016-06-04

恶性肿瘤, 且呈逐年上升趋势。转移和耐药是晚期肺癌患者致死的首要原因。研究已经证明上皮—间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肺癌的转移、耐药中起重要作用^[1]。上皮间质转化是指在特定的生理和病理情况下, 极性的上皮细胞向间充

质细胞发生转化的过程。在 EMT 过程中细胞表面上皮标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调,间质标志消失,黏附能力下降,迁移运动能力增强。众多细胞因子及信号通路参与 EMT 的发生,其中转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)是被证实能诱导肺癌细胞发生 EMT 的最重要的细胞因子^[2]。本研究利用 TGF- $\beta 1$ 诱导肺腺癌细胞 A549 发生 EMT。

姜黄素是从植物姜黄根茎中提取出的一种酸性酚类物质,具有确切的抗肿瘤活性,以及抑制肿瘤侵袭和转移的作用,已得到广泛证实。但以往的研究主要集中在抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡作用、抑制肿瘤血管生成和抗肿瘤侵袭转移等作用,姜黄素是否通过阻断 EMT,发挥其抗侵袭转移的作用。在肺癌领域相关的文献报道不多,其作用机制也未明。本研究旨在探讨姜黄素对 TGF- $\beta 1$ 诱导肺腺癌 A549 细胞上皮间质转化的影响,以及 PI3K/AKT/mTOR 通路在此过程中的作用,为姜黄素的临床用药提供新的理论依据。

1 材料与方 法

1.1 材 料

人肺腺癌 A549 细胞购自中科院上海细胞库,胎牛血清、RM-1640 培养液购自杭州吉诺生物技术有限公司;姜黄素购自美国 Sigma 公司;TGF- $\beta 1$ 冻干粉、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、mTOR、p-mTOR、AKT、p-AKT、GAPDH 兔抗人多克隆抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司,羊抗兔 IgG 二抗购自杭州联川生物有限公司;雷帕霉素靶蛋白抑制剂(rapamycin)、PI3K 抑制剂(LY294002)购自 Sigma 公司。

1.2 方 法

1.2.1 细胞培养

A549 细胞培养于含 10%胎牛血清、100U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素的 RPMI-1640 的培养液中,置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂、饱和湿度培养箱内,每天换液 1 次,用 0.125%的胰蛋白酶消化后传代,每 2~3d 传代 1 次,取对数生长期的细胞进行后续实验。

1.2.2 划痕实验

将 5×10^4 个细胞接种于 6 孔板,待细胞铺满皿

底时,用 10 μ l 无菌枪头均匀划 3 条平行线,PBS 洗涤 2 次,更换为 2.5%血清培养基。用 TGF- $\beta 1$ (5ng/ml)、TGF- $\beta 1$ +不同浓度的 Cur(10、20、30 μ m)处理细胞,不作任何处理设为对照组,放回培养箱继续培养,分别在 0h、24h 显微镜下拍照。比较划痕后各组细胞的修复情况,并通过测量残留划痕的宽度,计算划痕修复率。

1.2.3 Transwell 小室实验

75%酒精浸泡小室,晾干后于超净台内紫外照射 30min 备用,常规消化细胞后离心,弃去培养基,PBS 清洗 2 次,用无血清培养基调整细胞密度约为 15×10^4 个;上室接种 200 μ l 细胞悬液,下室加 600 μ l 含 10%FBS 的培养基;用 TGF- $\beta 1$ (5ng/ml)、TGF- $\beta 1$ +不同浓度的 Cur(10、20、30 μ m)处理细胞,不作任何处理设为对照组;12h 后取出上室,棉签擦去上室的细胞,甲醇固定 20min,晾干后 0.1%的结晶紫染色 45min,PBS 清洗 2 次;在显微镜下随机取 4 个视野,拍照并计算穿膜细胞数。

1.2.4 蛋白质印迹法检测姜黄素作用后 EMT 相关蛋白的表达

用 RAPI 裂解液提取各组细胞总蛋白并进行蛋白定量,每个泳道上蛋白样品 10 μ g,8%SDS-PAGE 凝胶电泳分离后,转印(300mA,120min)到 PVDF 上。5%脱脂牛奶或牛血清白蛋白室温封闭 1h。分别加入对应一抗,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,TBST 洗涤 3 次;加入二抗孵育 2h 后洗膜,加入电化学发光法发光液,凝胶成像系统分析条带灰度值。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,数据以 mean $\pm$ SD 表示,采用 One-way ANOVA 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TGF- $\beta 1$ 诱导 A549 细胞发生 EMT

TGF- $\beta 1$ (不同时间+不同浓度)刺激肺腺癌 A549 细胞,倒置显微镜观察显示 TGF- $\beta 1$ (5ng/ml)刺激 48h 时大部分细胞失去立方形或圆形态,表现为长梭形、纺锤形,细胞间距增大,连接变得松散,呈现明显的间质形态(Figure 1)。Western blot 结果显示,与未加 TGF- $\beta 1$ 对照组相比,A549 经不同浓度

(2.5、5、10ng/ml)TGF- β 1 刺激 48h, 随着 TGF- β 1 刺激浓度的升高,各浓度组与对照组相比,E-cadherin 表达下降,Vimentin 表达升高($P=0.000$, $P=0.002$),N-cadherin 在 2.5ng/ml 和 5ng/ml 浓度组表达下降 ($P=0.000$),10ng/ml 组无明显变化 ($P=0.063$)(Figure 2), E-cadherin 和 N-cadherin 表达与浓度无关, 故后续试验选用 5ng/ml 作为刺激浓度; 另外实验组 A549 经不同时间(0、12、24、48h)TGF- β 1(5ng/ml)刺激,随着刺激时间延长,上皮标记蛋白 E-cadherin 表达逐渐下降($P=0.00$),同时间质表型标记蛋白 N-cadherin 和 Vimentin 表达逐渐升高($P=0.012$, $P=0.000$)(Figure 2),提示 48h 为 TGF- β 1 诱导 EMT 最佳刺激时间,故后续试验我们选用 48h 作为刺激时间。

2.2 姜黄素对 TGF- β 1 刺激的肺癌细胞侵袭、迁移能力的影响

A549 细胞经 TGF- β 1 刺激 12h 后,穿膜的细胞明显多于对照组,同时细胞划痕实验结果也显示,A549 细胞经 TGF- β 1 刺激 24h 后,划痕距离明显缩短,提示 TGF- β 1 能提高细胞的侵袭和迁移能力。不同浓度姜黄素(10、20、30 μ m)联合 TGF- β 1 组穿膜的细胞均明显低于 TGF- β 1 刺激组(Figure 3),且随着浓度的增加,这种抑制作用也不断增强。细胞划痕实验结果也显示,姜黄素可抑制肺癌细胞株的迁移能力(Figure 4)。其中,在 24h 的作用时间点上 TGF- β 1+Cur (10、20、30 μ m) 组伤口愈合率分别为 (29 $\pm$ 2.13)%、(14 $\pm$ 1.25)%、(5 $\pm$ 1.02)%,均明显低于 TGF- β 1

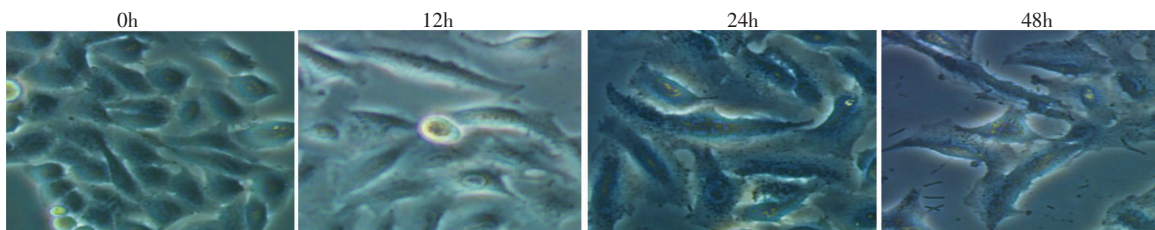
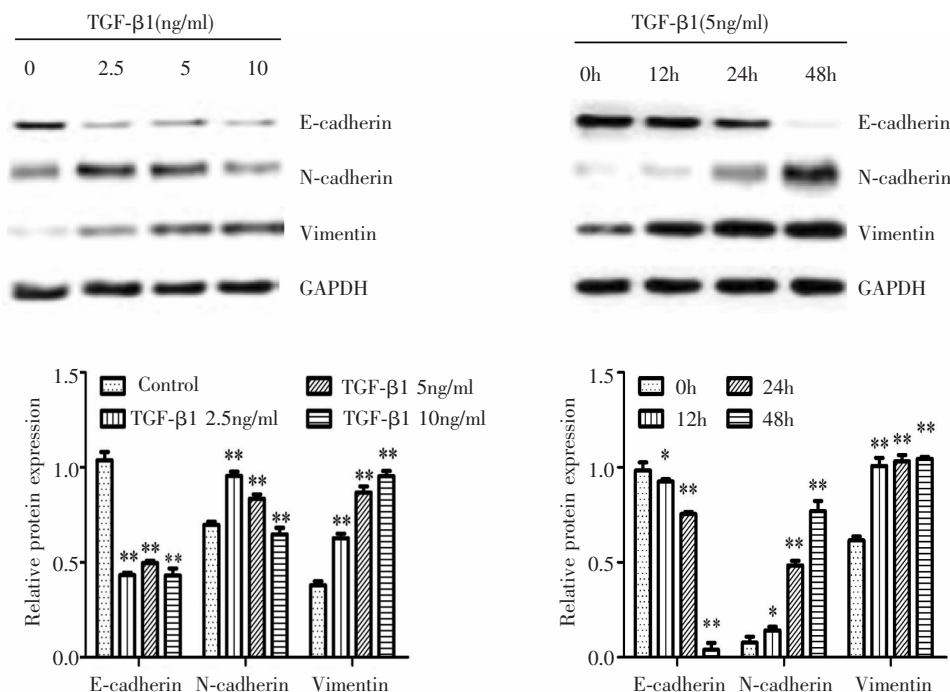


Figure 1 TGF- β 1 effected on A549 cell morphology



Note: Compared with blank group; *, $P<0.05$, **, $P<0.01$.

Figure 2 TGF- β 1 introduced EMT of A549

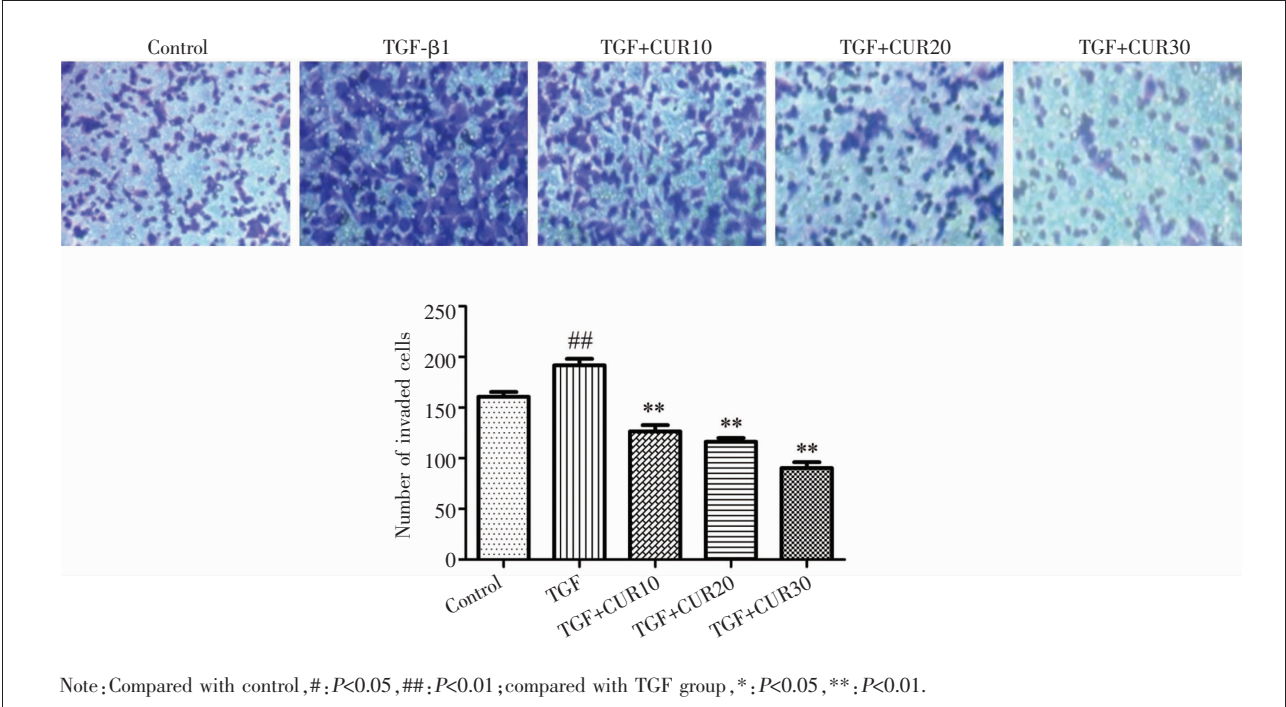


Figure 3 Curcumin inhibited the TGF-β1 induced invasion of lung cancer A549 cells (crystal violet staining, ×100)

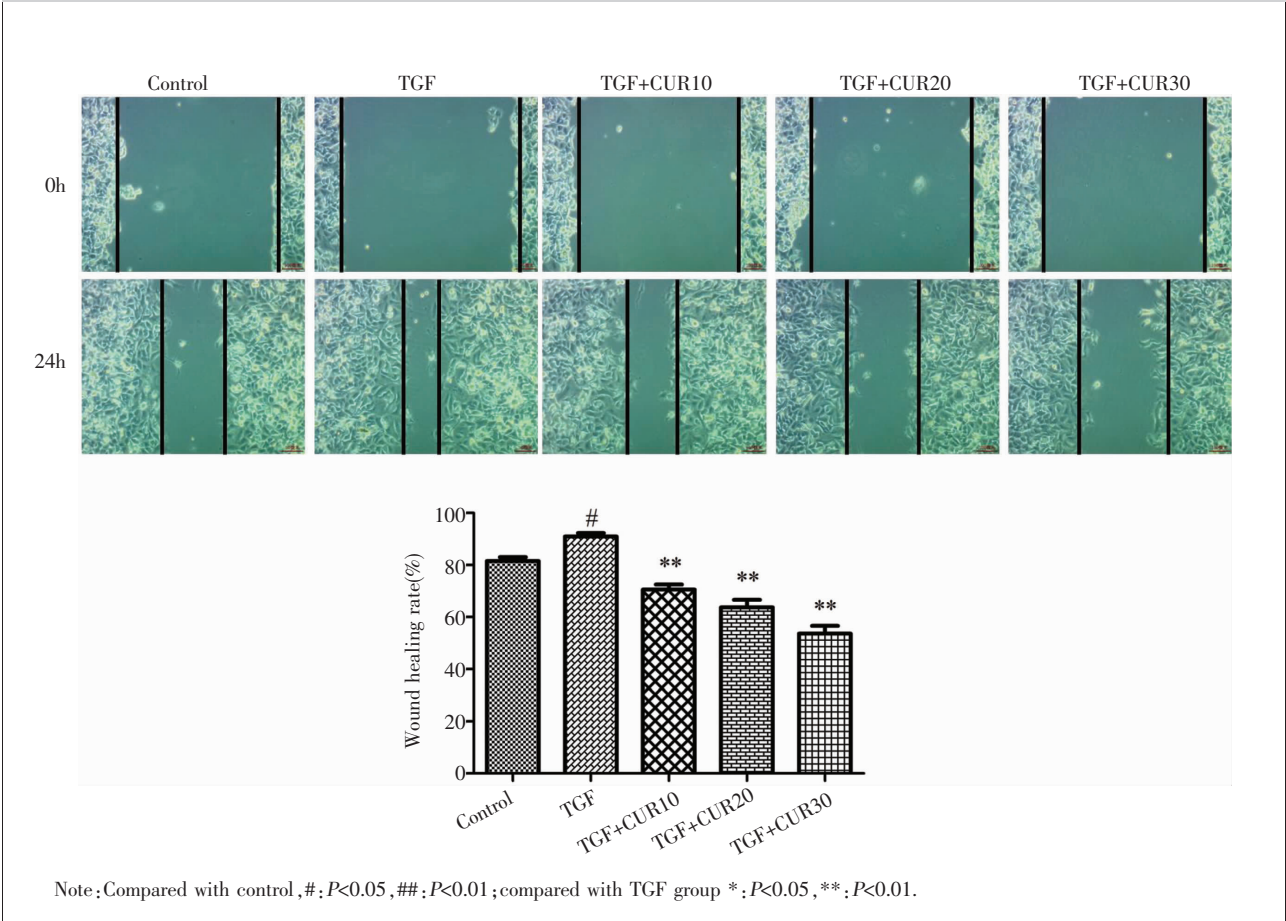


Figure 4 Curcumin inhibited the TGF-β1 induced migration of lung cancer A549 cells

单独刺激组 ($56 \pm 3.10\%$) ($P=0.003$), 提示姜黄素可抑制 TGF- β 1 诱导的肺腺癌侵袭迁移。

2.3 姜黄素逆转 TGF- β 1 诱导的肺腺癌发生 EMT

以不同浓度的姜黄素 (10、20、30 μ m) 作用 TGF- β 1 (5ng/ml) 刺激 A549 细胞 48h 后, 结果显示, 与单独 TGF- β 1 刺激组相比, 不同浓度姜黄素联合 TGF- β 1 组均明显上调了上皮表型标记蛋白 E-cadherin 表达 ($P=0.001$), 降低了间质表型标记蛋白 N-cadherin 和 Vimentin (P 均为 0.000), 且呈一定的浓度依赖性。由此提示, 姜黄素可显著抑制 TGF- β 1 诱导的肺腺癌 EMT 的发生 (Figure 5)。

2.4 姜黄素逆转 TGF- β 1 诱导的侵袭、迁移及 EMT 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

Western blot 法比较不同时间点 (0、0.5、1、2h) TGF- β 1 (5ng/ml) 刺激细胞后 p-AKT、p-mTOR 的表达后我们选择 2h 为最佳刺激时间。之后由不同浓度的姜黄素干预 TGF- β 1 诱导的 A549 细胞, 结果显示, TGF- β 1 刺激 A549 细胞发生 EMT 过程中, p-AKT 和 p-mTOR 蛋白表达增强, 表明 TGF- β 1 可通过激活 AKT/mTOR 的磷酸化进而促进 A549 细胞 EMT 的发生; 然而处理 2h 后的各组细胞 p-AKT、p-mTOR 的表达随浓度的增加而逐渐降低 ($P=0.000$, $P=0.025$) (Figure 6)。另外我们的研究结果也显示, 与单独 TGF 刺激组相比, 加入 PI3K 抑制剂 LY290004、mTOR 抑制剂 Rapamycin 干预均抑制 HGF 诱导的侵袭迁移能力 (Figure 7), 同时逆转了上皮间质转化过程 (Figure 8、9), 表现为上调 E-cadherin, 下调 Vimentin, 各组细胞 p-AKT、p-mTOR 的表达明显降低, 姜黄素作用与之相似。这些研究结果进一步说明姜黄素对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路起抑制作用。

3 讨论

EMT 是指上皮细胞失去上皮特性获得间质细胞表型的现象, 在人胚胎干细胞分化过程中起着关键作用, 在组织修复再生、器官纤维化和肿瘤发生时可被病理性激活^[3]。多项研究已证实 EMT 的发生能够促进肿瘤的发生、进展并在多种肿瘤细胞的侵袭和转移中都扮演重要的角色, 是肿瘤恶性进展的重要机制之一。EMT 发生后, 其细胞表型随之发生

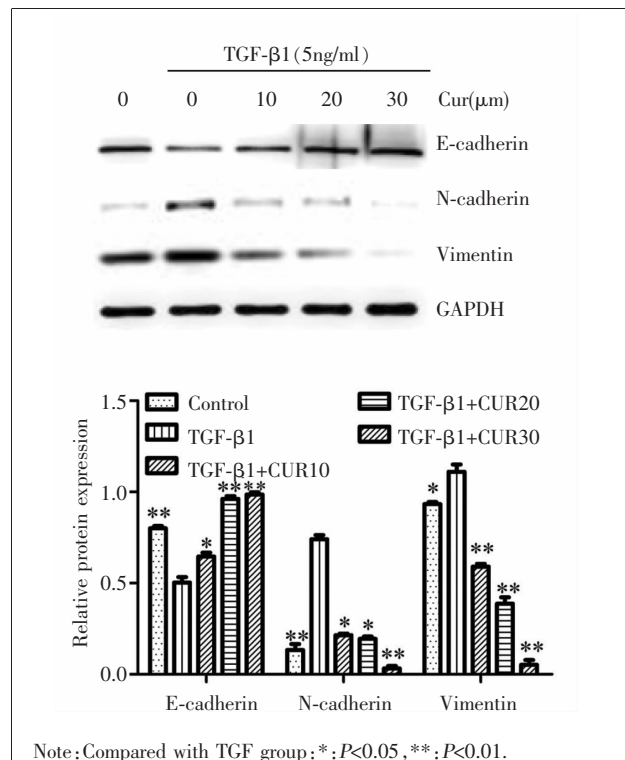


Figure 5 Curcumin inhibited the TGF- β 1 induced EMT of lung cancer A549 cells

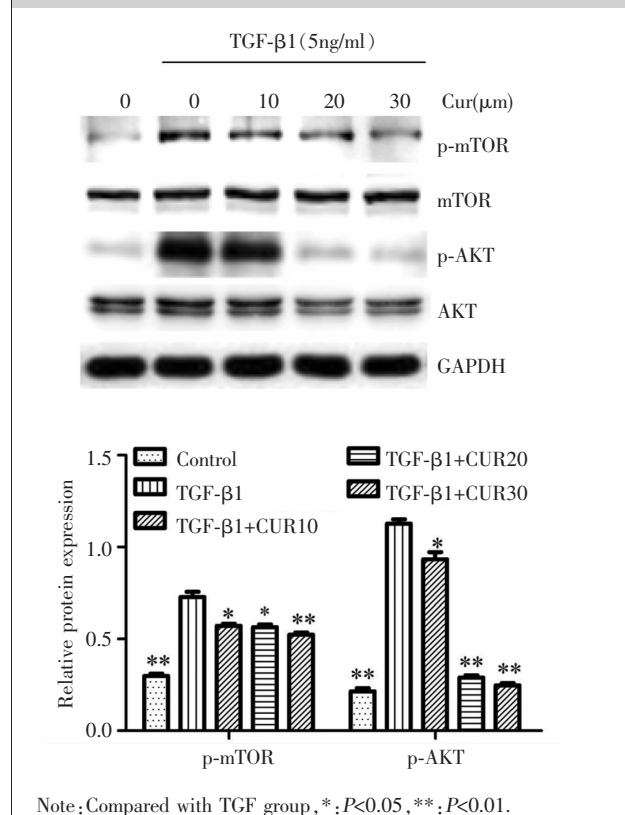


Figure 6 Curcumin inhibited the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway induced by TGF- β 1

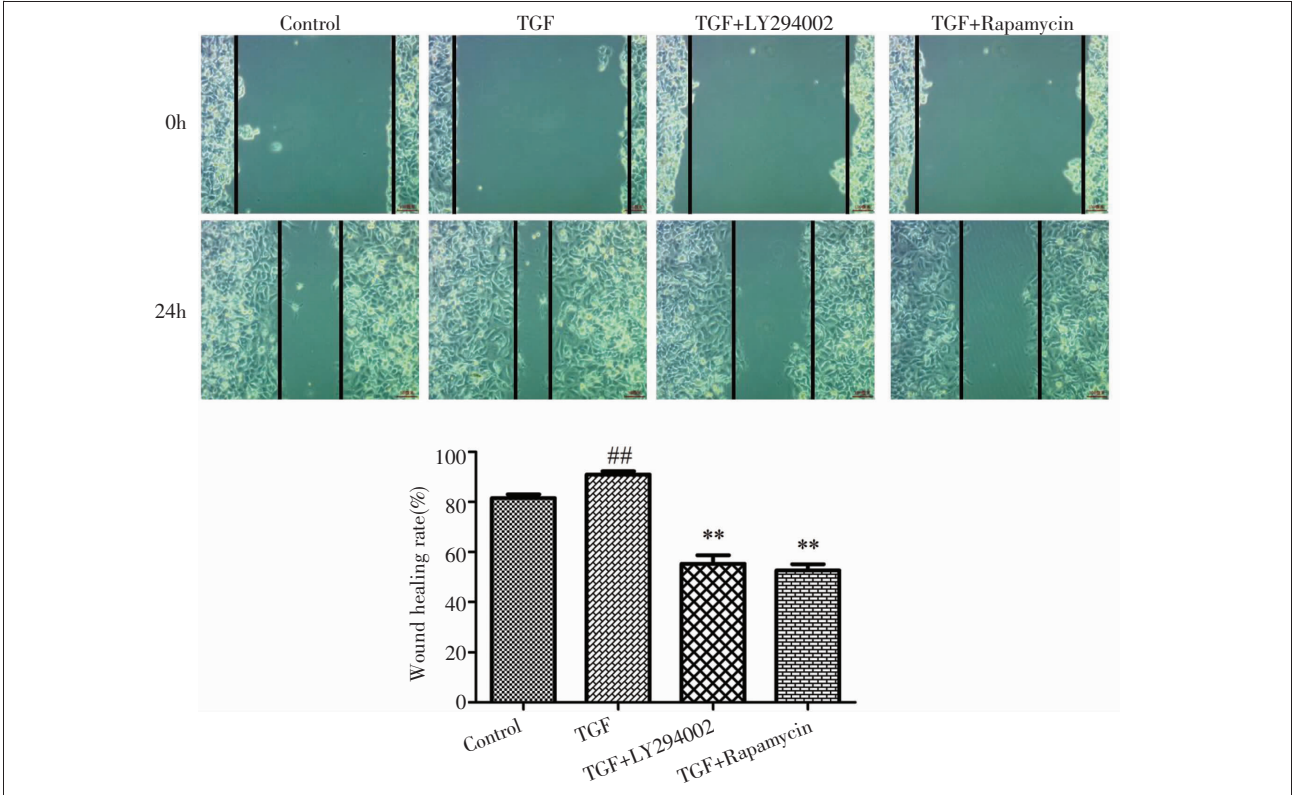


Figure 7 PI3K inhibitor and mTOR inhibitor blocked TGF-beta 1 inducing invasion of lung cancer cells

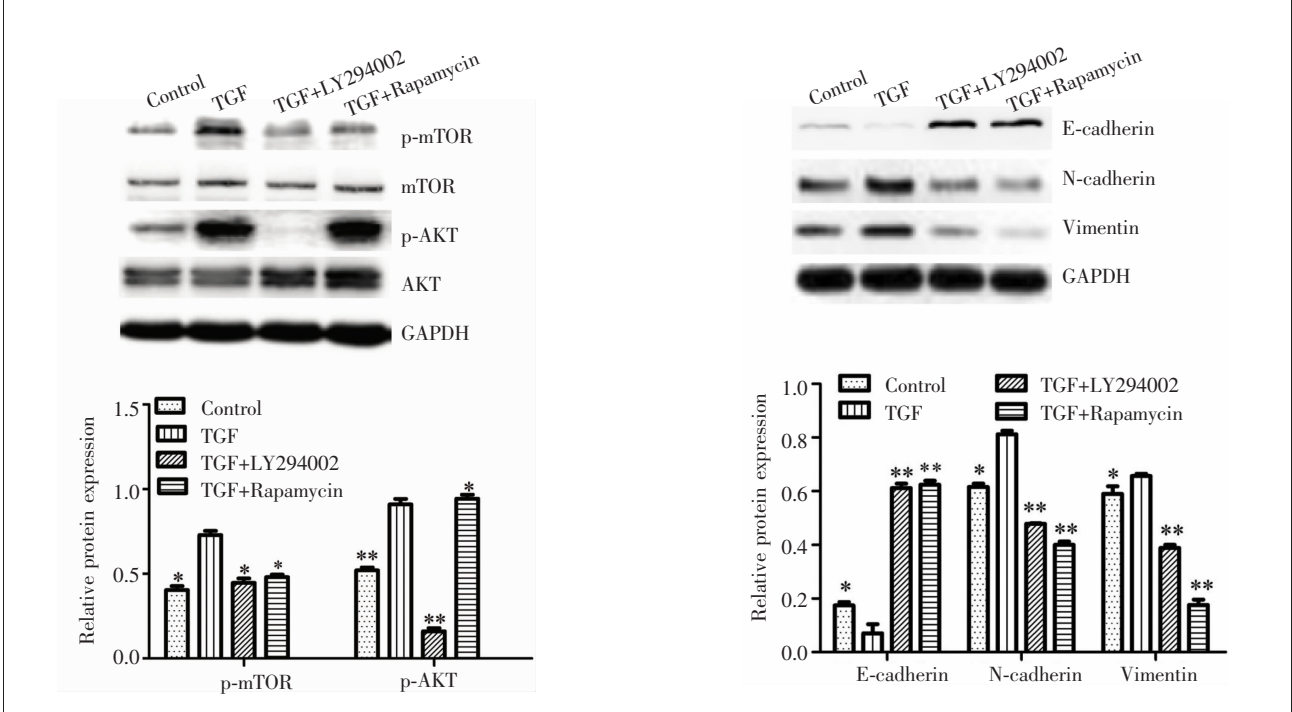


Figure 8 PI3K inhibitor and mTOR inhibitor blocked TGF-beta 1 inducing the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

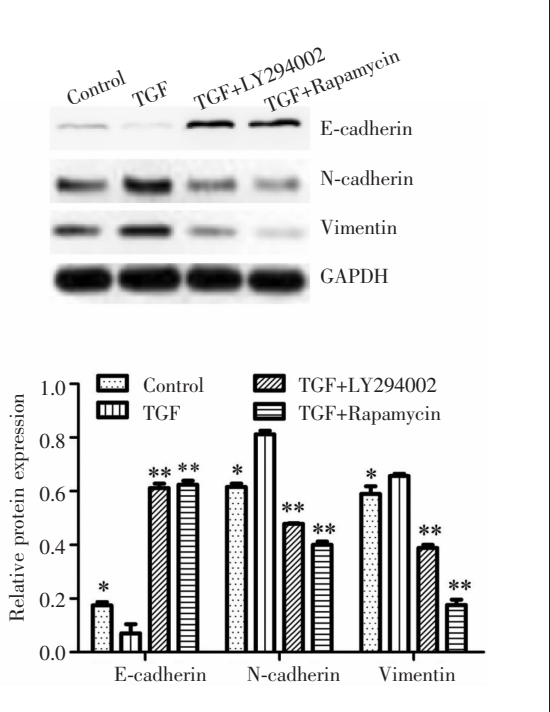


Figure 9 PI3K inhibitor and mTOR inhibitor blocked TGF-beta 1 inducing EMT

改变,肿瘤细胞上皮极性丢失,细胞间的粘附减弱和细胞运动能力增加,从而导致肿瘤细胞侵袭能力显著增强,表现为上皮标志蛋白 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调,间质标志物波形蛋白(Vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)等表达上调。在许多上皮来源的肿瘤如肺癌、肝癌、乳腺癌等的侵袭和转移过程中均有 EMT 的发生^[4-6]。EMT 还可以通过改变肿瘤生长、血管生成等微环境,增强肿瘤的侵袭和迁移能力^[7]。此外 Yoo 等^[8]的研究还发现,EMT 可促进肿瘤细胞分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteins, MMPs),进而降解、破坏细胞外基质,使肿瘤细胞脱离原发部位而发生侵袭和转移。因此,抑制或阻断 EMT 的发生将可成为抑制肿瘤转移的新出路。

姜黄素是从姜科植物姜黄的根茎中提取的一种色素,具有多种药理作用,如抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗纤维化、抗肿瘤等。近年来其抗肿瘤作用得到广泛关注和深入研究,因其具有毒副作用小、安全性能高的特点,已被美国国立癌症研究所列为第三代癌化学预防药,在日本的肿瘤医院中也得到了广泛应用。已证实姜黄素能够阻断一些肿瘤上皮细胞的 EMT,对乳腺癌、肺癌、肝癌等具有抗肿瘤侵袭和转移的作用。Kim 等^[9]的研究表明,姜黄素可以通过抑制 Wnt 信号通路抑制肝癌细胞系 Hep3B 细胞的迁移能力。有研究发现,姜黄素能够阻断 TGF- β 1 诱导的胰腺癌 PANC-1 细胞的上皮间质转化过程,降低其侵袭及远处转移的可能^[10]。本研究通过 Western blot 法印证了姜黄素对 EMT 进程的抑制作用,此外 Transwell 侵袭及细胞划痕实验结果显示姜黄素联合 TGF- β 1 组穿膜的细胞明显减少,细胞划痕 24h 后伤口愈合率随着姜黄素浓度的升高而依次降低,进一步表明姜黄素具有降低 A549 细胞侵袭转移的能力。

多种信号通路参与肿瘤的发生、发展,其中 PI3K/AKT/mTOR 通路是肿瘤发生的重要因素之一^[11]。PI3K/AKT/mTOR 在人类多种恶性肿瘤中常处于异常活化状态,与肿瘤的复发、转移、耐药等密切相关,并已成为许多肿瘤靶向药物研究的热点^[12]。已有研究发现,PI3K/AKT 信号通路能够调控转录因子 Snail 的表达,诱导 EMT 的发生^[13]。另有研究证实 TGF- β 1 诱导 SPC-A1 细胞 EMT 是通过促进 PI3K/AKT/ARK5 信号通路的激活从而促进 Snail 入核而

发生的^[14]。表明 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在肿瘤细胞的 EMT 进程中发挥重要作用。

本研究发现,经 TGF- β 1 诱导后 A549 细胞的形态变为长梭形,细胞间距增大,上皮标志物 E-cadherin 表达下调,间质标志物 N-cadherin 和 Vimentin 表达上调,细胞侵袭迁移能力增加;而姜黄素则逆转了这一过程,不仅明显降低了 TGF 诱导的侵袭迁移能力,抑制 E-cadherin 的表达下调,而且明显降低了 N-cadherin 和 Vimentin 的表达,呈现浓度依赖性。进一步研究发现,姜黄素可抑制 TGF- β 1 激活的 AKT、mTOR 蛋白磷酸化。另外我们通过使用 PI3K 抑制剂和 mTOR 抑制剂验证发现,与单独 TGF 刺激组相比,加入 PI3K 抑制剂 LY290004、mTOR 抑制剂雷帕霉素均明显抑制了 TGF 诱导的侵袭迁移能力,同时逆转了上皮间质转化过程,表现为上调 E-cadherin,下调 N-cadherin、Vimentin、p-AKT、p-mTOR 的表达也明显降低,而姜黄素作用与之相似。这些研究结果进一步验证,姜黄素可通过 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制 TGF- β 1 诱导 A549 细胞的肺癌细胞上皮间质转化和侵袭、迁移。

综上所述,姜黄素可抑制 TGF- β 1 诱导的肺癌细胞的侵袭、迁移及 EMT 发生,其机制可能是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路活化来实现的。这将为姜黄素在肺腺癌分子靶向治疗的应用提供新的理论依据。

参考文献:

- [1] Thiery JP,Acloque H,Huang RY,et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. Cell, 2009,139(5):871-890.
- [2] Zhang HJ,Wang HY,Zhang HT,et al. Transforming growth factor- β 1 promotes lung adenocarcinoma invasion and metastasis by epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Mol Cell Biochem,2011,355(1-2):309-314.
- [3] Kaluri R. EMT:When epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells[J]. J Clin Invest,2009,119(6):1417-1419.
- [4] Nakashima H,Hashimoto N,Aoyama D,et al. Involvement of the transcription factor twist in phenotype alteration through epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells[J]. Mol Carcinog,2012,51(5):400-410.
- [5] Hu YJ,Han MZ,Hu YH. The role of epithelial-mesenchymal transition in the invasion and metastasis of primary

- liver cancer [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2014, 23(1): 117-120. [胡彦建, 韩明子, 胡彦华. 上皮间质转化在原发性肝癌侵袭、转移中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(1): 117-120.]
- [6] Wendt MK, Taylor MA, Schiemann BJ, et al. Down-regulation of epithelial cadherin is required to initiate metastatic outgrowth of breast cancer[J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(14): 2423-2435.
- [7] Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, et al. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-introduced EMT and genomic instability[J]. Nature, 2005, 436(7047): 123-127.
- [8] Yoo YA, Kang MH, Lee HJ, et al. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT, and MMP-9 pathway in gastric cancer [J]. Cancer Res, 2011, 71(22): 7061-7070.
- [9] Kim HJ, Park SY, Park OJ, et al. Curcumin suppresses migration and proliferation of Hep3B hepatocarcinoma cells through inhibition of the Wnt signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(1): 282-286.
- [10] Pang HF, Qin H, Zhao Q, et al. Curcumin inhibits TGF- β 1-introduced epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2014, 22(18): 2565-2571. [庞慧芳, 覃华, 赵秋, 等. 姜黄素对胰腺癌细胞上皮间质转化的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(18): 2565-2571.]
- [11] Bakin AV, Tomlinson AK, Bhowmick NA, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase function is required for transforming growth factor beta-mediated epithelial to mesenchymal transition and cell migration[J]. J Biol Chem, 2000, 275(47): 36803-36810.
- [12] Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer[J]. Frontiers in Oncol, 2014, 4: 64.
- [13] Bachelder RE, Yoon SO, Franci C, et al. Glycogen synthase kinase-3 is an endogenous inhibitor of Snail transcription: implication for the epithelial to mesenchymal transition[J]. Cell Biol, 2005, 168(1): 29-33.
- [14] Li X, Li HL, Yin CG. TGF- β 1 promotes EMT in non-small cell lung cancer SPC-A1 cells via PI3K/AKT/ARK5/Snail signaling pathway[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2015, 31(9): 710-715. [李笑, 李洪利, 尹崇高. TGF- β 1 通过 PI3K/AKT/ARK5/Snail 信号通路促进非小细胞肺癌 SPC-A1 细胞的上皮-间质转化[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2015, 31(9): 710-715.]

郑重申明

本刊作者谨防商务网站虚假征稿

《肿瘤学杂志》官网网址为: <http://www.chinaoncology.cn> 请作者直接点击进入网页, 注册并登录采编系统进行投稿。如有疑问请致电 0571-88122280, 88122282, 13758247950, 13757142507 查询。本刊邮箱为 zlxzz04@126.com 不再接受邮件投稿, 所有稿件均通过采编系统管理, 作者可通过采编系统查阅稿件审理进展。通过百度、谷歌等搜索后出现的注有《肿瘤学杂志》字样的代理征稿等相关信息, 本刊均未同其签订过委托、授权或合作协议, 敬请作者谨防上当!