

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.06.007

· 基础研究 ·

IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 上调肾透明细胞癌 786-0 细胞 B7-H1 的表达

方荣金,朱绍兴,黄世勇,朱德胜(福建医科大学 附属协和医院 泌尿外科,福建 福州 350001)

[摘要] 目的:研究 IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 对人肾透明细胞癌 786-0 细胞上 B7-H1 表达的影响。方法:IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 刺激 786-0 细胞,RT-PCR 检测刺激后 786-0 细胞 B7-H1 mRNA 的表达,免疫细胞化学、免疫荧光染色和流式细胞术检测刺激后 786-0 细胞中 B7-H1 蛋白的表达。结果:RT-PCR 检测结果显示,IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 组 786-0 细胞的 B7-H1 mRNA 表达量明显高于未经刺激的 786-0 细胞 (0.75 ± 0.06 、 0.68 ± 0.05 、 0.95 ± 0.08 vs 0.30 ± 0.03 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);免疫细胞化学和免疫荧光检测结果显示,B7-H1 蛋白主要表达在 786-0 细胞的细胞膜上,IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 刺激后 B7-H1 表达明显上调;流式细胞术检测结果显示,IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 组 786-0 细胞的 B7-H1 分子表达阳性率明显高于未经刺激的 786-0 细胞 [$(65.70 \pm 3.26)\%$ 、 $(56.52 \pm 1.75)\%$ 、 $(84.05 \pm 3.52)\%$ vs $(20.49 \pm 1.03)\%$, $P < 0.01$]。结论:IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 均上调 786-0 细胞 B7-H1 mRNA 和蛋白的表达,其中 IFN- γ 上调程度最高,IFN- α 上调程度最低。

[关键词] 肾透明细胞癌;B7-H1;IL-2; IFN- α ; IFN- γ ;肿瘤免疫

[中图分类号] R737.11; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)06-0625-05

IL-2, IFN- α and IFN- γ up-regulate B7-H1 expression in renal clear cell carcinoma 786-0 cells

FANG Rong-jin, ZHU Shao-xing, HUANG Shi-yong, ZHU De-sheng (Department of Urology, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian 350001, Fuzhou, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of IL-2, IFN- α and IFN- γ on B7-H1 expression in renal clear cell carcinoma 786-0 cells. **Methods:** 786-0 cells were stimulated with IL-2, IFN- α and IFN- γ ; the expression of B7-H1 mRNA was examined by RT-PCR; and the expression of B7-H1 protein was detected by immunocytochemistry staining, immunofluorescence staining, and flow cytometry assay. **Results:** RT-PCR results showed that B7-H1 mRNA expression was higher in 786-0 cells stimulated with IL-2, IFN- α , and IFN- γ compared with those in unstimulated cells (0.75 ± 0.06 , 0.68 ± 0.05 , 0.95 ± 0.08 vs 0.30 ± 0.03 , $P < 0.05$). B7-H1 protein was distributed in the cell membrane as showed by immunocytochemistry and immunofluorescence staining, and the expression of B7-H1 protein was up-regulated after IL-2, IFN- α , and IFN- γ stimulation. Flow cytometry results showed that B7-H1 protein expressions in 786-0 cells stimulated with IL-2, IFN- α , and IFN- γ were significantly higher than that in unstimulated cells [$(65.70 \pm 3.26)\%$, $(56.52 \pm 1.75)\%$, $(84.05 \pm 3.52)\%$ vs $(20.49 \pm 1.03)\%$, $P < 0.01$]. **Conclusion:** IL-2, IFN- α and IFN- γ can all up-regulate the expression of B7-H1 mRNA and protein in 786-0 cells, with IFN- γ showing the most potent up-regulation effect and IFN- α showing the least one.

[Key words] renal clear cell carcinoma; B7-H1; IL-2; IFN- α ; IFN- γ ; tumor immunity

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(6): 625-629]

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)在成人肾脏恶性肿瘤中最常见,全球每年新增患者超过 20 万例,其中 25%~30% 的病例在首次诊断时已有远处转移^[1]。RCC 对化疗、放疗、激素治疗不敏感,以细胞因子(IL-2、IFN- α 等)为主的免疫疗法是肾癌重要的治疗方法,但是其有效率也只有 10%~20%^[2]。近年来,围绕肿瘤细胞免疫逃逸的研究较多,B7 家族是近年来这方面的研究热点之一。B7-

H1(又名 PD-L1, CD274)是 B7 家族的一个新成员,与相应受体结合后,能抑制机体的特异性细胞免疫和体液免疫,参与肿瘤免疫逃逸^[3]。国外研究^[4-5]发现,B7-H1 分子在多种恶性肿瘤组织(包括 RCC)

[作者简介] 方荣金(1983-),男,福建省漳州市人,硕士生,从事泌尿系肿瘤方面的研究。E-mail: frj2009@sina.com

[通信作者] 朱绍兴(ZHU Shao-xing, corresponding author), E-mail: zsxing2005@126.com

中均有表达,并且与肿瘤患者的预后有关。体外培养的肾癌细胞是否表达 B7-H1,以及在细胞因子刺激下 B7-H1 的表达是否发生改变,目前尚未见相关报道。本实验检测肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)细胞 786-0 表面 B7-H1 的表达情况,进一步通过 IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 刺激 786-0 细胞后,观察 B7-H1 表达的变化,探讨细胞因子对 786-0 细胞 B7-H1 表达的影响。

1 材料与方 法

1.1 细胞和主要试剂

人肾透明细胞癌 786-0 细胞株购自武汉博士德生物工程有限公司,用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基在 37 $^{\circ}$ C、饱和湿度及 5% CO₂ 条件下培养。取对数生长期细胞接种于 6 孔板中,至细胞密度达到 70% ~ 80% 后,分别加入活性浓度为 1 000 U/ml 的 IL-2、IFN- α 、IFN- γ 继续培养,同时设置不加细胞因子的对照组。

IL-2 购自江苏金丝利药业有限公司,IFN- α 购自哈药集团生物工程有限公司,IFN- γ 购自上海克隆生物高科技有限公司。RPMI 1640 培养基购自 Hyclone 公司,0.25% 胰酶购自 Gibco 公司,胎牛血清购自杭州四季青公司。TRIzol 试剂盒购自 Invitrogen 公司,逆转录和 PCR 试剂盒购自 Fermentas 公司。兔抗人 B7-H1 抗体购自美国 R&D 公司,PE 标记的抗人 B7-H1 和鼠 IgG2b 抗体购自 Biolegend 公司,二抗试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司,FITC 标记山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 RT-PCR 检测 786-0 细胞 B7-H1 mRNA 的表达

786-0 细胞培养和处理如前所述,24 h 后用 TRIzol 试剂提取细胞总 RNA,用 MMLV 逆转录酶制备 cDNA。hB7-H1 上游引物 5'-ATGTGGTAGAGTATGGTAGCAAT-3',下游引物 5'-AGTGCTACACCAAGGCATAATAA-3',扩增产物 681 bp;内参 β -actin 上游引物 5'-ATGCTTCTAGGCGGACTATGAC-3',下游引物 5'-TGGACTTGGGAGAGGACTGG-3',扩增产物 368 bp。PCR 反应条件和扩增条件如下:94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,50 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,循环 35 次,最后 1 个循环结束后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。各取 5 μ l PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳后,以凝胶成像仪照相,将扫描所得灰度值进行统计学分析。

1.3 免疫细胞化学检测 786-0 细胞 B7-H1 分子的表达

将 786-0 细胞培养于放置了盖玻片的 6 孔板中,刺激同前,24 h 后取出盖玻片,4% 多聚甲醛溶

液固定,用 PBS 漂洗,中性树胶固定盖玻片于载玻片上,兔抗人 B7-H1 抗体(1:200 稀释)为一抗,按照 MaxVisionTM HRP(KIT-5004)说明书进行操作,DAB 显色,苏木精复染,透明后树胶封片。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 免疫荧光检测 786-0 细胞 B7-H1 分子的表达

786-0 细胞培养与处理同上述免疫细胞化学的检测,加入 1:200 兔抗人 B7-H1 抗体,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h,PBS 漂洗后,加入 FITC 标记的山羊抗兔二抗,避光孵育 45 min,然后用 PBS 漂洗 2 遍,置荧光显微镜下观察并拍照。

1.5 流式细胞术检测 786-0 细胞 B7-H1 分子的表达

调节 786-0 细胞至 1×10^6 个/ml,接种于 6 孔板中,每孔 1 ml,细胞贴壁后,分别加入 IL-2、IFN- α 或 IFN- γ (均为 1 000 U/ml),24 h 后消化收集 786-0 细胞,PBS 漂洗 2 次;然后加入 A 液 100 μ l,混匀,室温静置 15 min,PBS 漂洗 2 次后加入 B 液 100 μ l 和抗 B7-H1 抗体 20 μ l,混匀后避光室温反应 30 min。流式细胞仪检测 B7-H1 分子的表达。同时设立同型对照。

1.6 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 软件进行分析,组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IFN- α 、IL-2 和 IFN- γ 增强 786-0 细胞 B7-H1 mRNA 的表达

应用灰度扫描半定量分析,结果(图 1)发现,B7-H1 mRNA 在未刺激组、IL-2 刺激组、IFN- α 刺激组、IFN- γ 刺激组表达灰度值分别为 0.30 ± 0.03 、 0.75 ± 0.06 、 0.68 ± 0.05 、 0.95 ± 0.08 。IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 均增强 786-0 细胞中 B7-H1 mRNA 的表达,且 IFN- γ 的作用最强($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

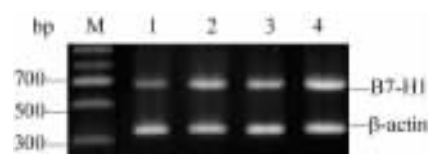


图 1 IFN- α 、IL-2 和 IFN- γ 增强 786-0 细胞 B7-H1 mRNA 的表达

Fig.1 IFN- α , IL-2 and IFN- γ increased expression of B7-H1 mRNA in 786-0 cells

M: DNA Marker; 1: Unstimulated; 2: Stimulated with IL-2; 3: Stimulated with IFN- α ; 4: Stimulated with IFN- γ

2.2 IFN- α 、IL-2 和 IFN- γ 增强 786-0 细胞 B7-H1 蛋白的表达

免疫细胞化学检测结果(图 2)显示,B7-H1 阳性呈棕黄色细颗粒,定位于细胞膜,部分在细胞质中。未刺激组、IFN- α 刺激组、IL-2 刺激组、IFN- γ 刺激组这 4 组 786-0 细胞均有不同程度的 B7-H1 表达,其中 B7-H1 在 IFN- γ 刺激组(图 2D)的表达最强,而在未刺激组(图 2A)的表达则最弱。

免疫荧光染色结果(图 3)更清晰地显示出 B7-H1 蛋白的定位。B7-H1 在 IFN- γ 刺激组(图 3D)细胞上的表达最强,而在未刺激组(图 3A)的表达则最弱。

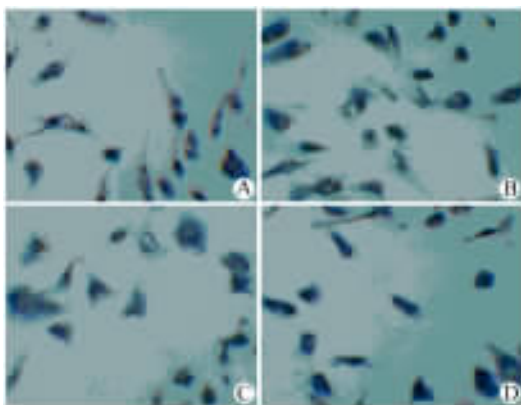


图 2 免疫细胞化学检测 IFN- α 、IL-2 和 IFN- γ 增强 786-0 细胞 B7-H1 蛋白的表达(S-P, $\times 400$)
Fig. 2 IFN- α , IL-2 and IFN- γ increased expression of B7-H1 protein in 786-0 cells as detected by immunocytochemistry staining(S-P, $\times 400$)
 A: Unstimulated; B: Stimulated with IL-2; C: Stimulated with IFN- α ; D: Stimulated with IFN- γ

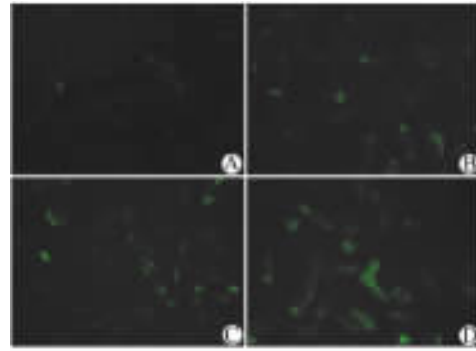


图 3 免疫荧光检测 IFN- α 、IL-2 和 IFN- γ 增强 786-0 细胞 B7-H1 蛋白的表达(S-P, $\times 400$)
Fig. 3 IFN- α , IL-2 and IFN- γ increased expression of B7-H1 protein in 786-0 cells as detected by immunofluorescence staining(S-P, $\times 400$)
 A: Unstimulated; B: Stimulated with IL-2; C: Stimulated with IFN- α ; D: Stimulated with IFN- γ

2.3 IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 上调 786-0 细胞表面 B7-H1 蛋白表达的定量检测

流式细胞术结果(图 4)表明,786-0 细胞本身组成性表达 B7-H1 蛋白,阳性细胞比例为(20.49 \pm 1.03)%,IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 刺激均可上调 786-0 细胞 B7-H1 蛋白表达,阳性细胞比例分别达到(65.70 \pm 3.26)%、(56.52 \pm 1.75)%和(84.05 \pm 3.52)%,IFN- γ 的上调强度最强,IFN- α 最弱。经方差分析,各组之间平均水平差别具有统计学意义($P < 0.01$);两两比较可知,各实验组间差别具有统计学意义($P < 0.01$)。

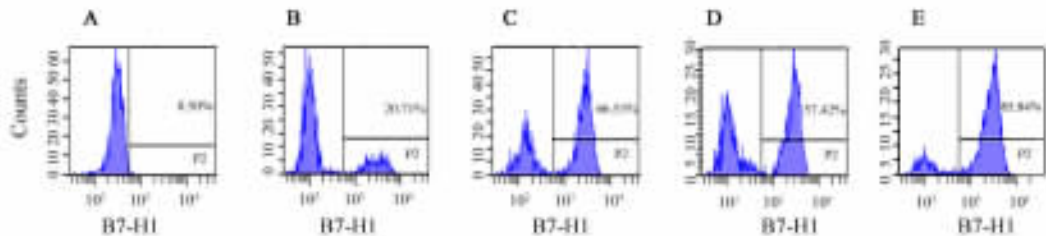


图 4 FCS 检测 IFN- α 、IL-2 和 IFN- γ 增强 786-0 细胞表面 B7-H1 的表达
Fig. 4 IFN- α , IL-2 and IFN- γ increased expression of B7-H1 in surface of 786-0 cells as detected by FCS
 A: Control; B: Unstimulated; C: Stimulated with IL-2; D: Stimulated with IFN- α ; E: Stimulated with IFN- γ

3 讨论

B7-H1 是 Dong 等^[6-7]从人类基因库中搜寻 B7 同源分子时,在胎盘 cDNA 文库中首先发现的。B7-H1 分子表达于巨噬细胞表面,能够下调 T 细胞和 B

细胞介导的免疫和炎症反应。B7-H1 mRNA 广泛分布于人体各组织,然而 B7-H1 蛋白却仅在较少组织中可以被检测到,提示 B7-H1 蛋白的合成还存在转录后的调控机制^[3,8]。B7-H1 的表达受多种调节因素的影响,IFN- γ 、TNF 刺激后的 T 细胞、B 细胞、血

管内皮细胞以及上皮细胞均高表达 B7-H1 蛋白^[9]。在部分肿瘤组织和肿瘤细胞系中可以检测到 B7-H1 蛋白的表达, B7-H1 通过结合抑制性受体 PD-1 抑制 Th1 为主的免疫反应, 诱导 T 细胞凋亡和促进肿瘤细胞免疫逃避, 在肿瘤的发生中起着重要的作用^[10-12]。Thompson 等^[13-14]发现, B7-H1 在 RCC 中表达可能是肿瘤破坏宿主 T 细胞抗肿瘤免疫的机制之一, 高表达 B7-H1 的 RCC 患者预后明显差于低表达的患者。

RCC 是免疫性肿瘤, 大约有 20% 的转移性肾癌患者对细胞因子免疫治疗有效^[15-16], 其他免疫治疗方法, 如同种异体干细胞移植, 对于小部分转移性肾癌患者有效^[17]。靶向药物在转移性肾癌中的疗效虽然较肯定, 但其价格昂贵, 限制其广泛应用, 免疫治疗仍是外科手术外的重要治疗方法。IFN 和 IL-2 是免疫治疗中常用的细胞因子。IFN 的抗肿瘤机制包括: 激活 NK、CTL、T 淋巴细胞, 激活单核细胞及巨噬细胞, 抗细胞增殖, 抗血管形成, 调节细胞分化, 抑制肿瘤基因表达等^[18]。IL-2 的抗肿瘤机制主要包括: 促进 T 淋巴细胞的增殖, 诱导细胞毒性 T 淋巴细胞及自然杀伤细胞的活性, 诱导 TNF、IFN- γ 等细胞因子的释放^[19]。IFN- α 治疗转移性肾癌有效, 但缺乏 IFN- γ 治疗有效的证据。通过研究^[20-21]发现, IFN- γ 能够刺激肝细胞以及树突状细胞 B7-H1 的表达, IFN- γ 刺激还可上调多种肿瘤细胞中 B7-H1 的表达^[22-23]。IFN- γ 上调 B7-H1 表达促进了肿瘤细胞的免疫逃逸, 可能是其在临床上治疗转移性肾癌时疗效不佳的原因之一。IL-2 可诱导 IFN- γ 的释放, 可能是 IL-2 治疗转移性肾癌疗效有限的原因之一。

本实验以 RCC 细胞株 786-0 为细胞模型, 观察 IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 刺激对体外培养的 786-0 细胞中 B7-H1 表达的影响, 通过 RT-PCR、免疫细胞化学和流式细胞术从 mRNA 和蛋白两个水平证实, B7-H1 在未受刺激的 786-0 细胞有低水平的表达, IL-2、IFN- α 和 IFN- γ 刺激 24 h 后均出现上调, 其中 IFN- γ 的上调程度最强, 上调程度相对较弱的是 IFN- α 。由于 B7-H1 促进肿瘤细胞免疫逃逸, 这可能是 IFN- α 、IL-2 治疗转移性肾癌的疗效有限, 而 IFN- γ 无效的重要原因之一。

由于本实验仅仅在体外检测了肾癌细胞中 B7-H1 分子的表达情况, 需要进一步模拟体内环境, 构建动物模型, 研究结果才能对临床有指导意义。小鼠肿瘤模型实验发现, 特异性的单克隆抗体或 B7-H1 抑制剂通过活化 T 细胞增强抗肿瘤反应^[23]。因

此, 针对 B7-H1 靶点的干预, 可能会提高肾癌的治疗效果。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1): 43-66.
- [2] Flanigan RC, Campbell SC, Clark JL, Picken MM. Metastatic renal cell carcinoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2003, 4(5): 385-390.
- [3] Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion [J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 793-800.
- [4] Geng L, Huang D, Liu J, Qian Y, Deng J, Li D, et al. B7-H1 up-regulated expression in human pancreatic carcinoma tissue associates with tumor progression [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(9): 1021-1027.
- [5] Krambeck AE, Dong H, Thompson RH, Kuntz SM, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Survivin and B7-H1 are collaborative predictors of survival and represent potential therapeutic targets for patients with renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1749-1756.
- [6] Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion [J]. *Nat Med*, 1999, 5(12): 1365-1369.
- [7] Tsushima F, Yao S, Shin T, Flies A, Flies S, Xu H, et al. Interaction between B7-H1 and PD-1 determines initiation and reversal of T-cell anergy [J]. *Blood*, 2007, 110(1): 180-185.
- [8] Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, Matsuda H, Aoki M, Tanno Y, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC [J]. *J Immunol*, 2002, 169(10): 5538-5545.
- [9] Dong H, Chen X. Immunoregulatory role of B7-H1 in chronicity of inflammatory responses [J]. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(3): 179-187.
- [10] Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, Dong H, Bergstrahl EJ, Frank I, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: Associations with localized stage progression [J]. *Cancer*, 2007, 109(8): 1499-1505.
- [11] Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, Qattan A, Lehe C, Al-Qudahi G, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: Correlation with important high-risk prognostic factors [J]. *Neoplasia*, 2006, 8(3): 190-198.
- [12] Routh JC, Ashley RA, Sebo TJ, Lohse CM, Husmann DA, Kramer SA, et al. B7-H1 expression in Wilms tumor: Correlation with tumor biology and disease recurrence [J]. *J Urol*, 2008, 179(5): 1954-1960.
- [13] Thompson RH, Webster WS, Chevillat JC, Lohse CM, Dong H, Leibovich BC, et al. B7-H1 glycoprotein blockade: A novel strategy to enhance immunotherapy in patients with renal cell carcinoma

- [J]. Urology, 2005, 66(5 Suppl): 10-14.
- [14] Thompson RH, Dong H, Kwon ED. Implications of B7-H1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(2 Pt 2): 709s-715s.
- [15] Flanigan R C, Salmon S E, Blumenstein B A, Bearman S I, Roy V, McGrath P C, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer [J]. N Engl J Med, 2001, 345(23): 1655-1659.
- [16] McDermott D F, Regan M M, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(1): 133-141.
- [17] Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation [J]. N Engl J Med, 2000, 343(11): 750-758.
- [18] Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: Review of interferon biology, clinical applications, and toxicities [J]. Oncologist, 2001, 6(1): 34-55.
- [19] Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: The role of interleukin-2 [J]. Cancer, 1997, 80(7): 1198-1220.
- [20] Muhlbauer M, Fleck M, Schutz C, Weiss T, Froh M, Blank C, et al. PD-L1 is induced in hepatocytes by viral infection and by interferon-alpha and-gamma and mediates T cell apoptosis [J]. J Hepatol, 2006, 45(4): 520-528.
- [21] Chen L, Zhang Z, Chen W, Zhang Z, Li Y, Shi M, et al. B7-H1 up-regulation on myeloid dendritic cells significantly suppresses T cell immune function in patients with chronic hepatitis B [J]. J Immunol, 2007, 178(10): 6634-6641.
- [22] Lee SJ, Jang BC, Lee SW, Yang YI, Suh SI, Park YM, et al. Interferon regulatory factor-1 is prerequisite to the constitutive expression and IFN-gamma-induced upregulation of B7-H1 (CD274) [J]. FEBS Lett, 2006, 580(3): 755-762.
- [23] Okudaira K, Hokari R, Tsuzuki Y, Okada Y, Komoto S, Watanabe C, et al. Blockade of B7-H1 or B7-DC induces an anti-tumor effect in a mouse pancreatic cancer model [J]. Int J Oncol, 2009, 35(4): 741-749.
- [收稿日期] 2010 - 08 - 14 [修回日期] 2010 - 09 - 27
[本文编辑] 王莹

· 编者 · 作者 · 读者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至全国带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域惟一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明。
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查。
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》删除学术不端文献系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核。
4. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重给作者以下处理:书面警告、通知作者所在单位、在本领域相关期刊间通报、2年内本刊不刊登有其署名的稿件、相关学术责任人(通讯作者)署名的其他稿件延缓审稿等。

(本刊编辑部)