

· 基础研究 ·

BAG-1基因在肺癌中的表达 及其与预后关系的分析

刘红雨 白云 刘宝兴 王卓敏 王岷 周清华 陈军

【摘要】 背景与目的 BAG-1是一个与凋亡相关的多功能基因, 现有的研究表明BAG-1的表达水平与多种肿瘤的预后相关。本研究旨在探讨BAG-1基因mRNA在肺癌组织中的表达情况及其与肺癌患者的临床病理生理特征和预后的关系。方法 采用实时定量PCR方法检测156例肺癌石蜡组织标本中BAG-1基因的转录表达情况, 并与其临床病理生理特征相结合进行分析。结果 ①BAG-1低表达组患者的中位生存时间(33.5个月)明显高于BAG-1高表达组(20.5个月)($P<0.005$); ②BAG-1低表达组患者的3年生存率为44.74%(34/76) 5年生存率为26.32%(20/76), 分别明显高于BAG-1高表达组[32.5%(26/80); 21.25%(17/80)]($P<0.05$); 两组生存曲线之间比较, BAG-1低表达组患者生存期明显长于高表达组患者($P=0.045$); ③分层分析发现在I期、鳞癌、不伴有转移的肺癌患者中, BAG-1低表达组患者分别较高表达组生存期明显延长, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 BAG-1可用作预测肺癌患者预后的分子标记物, 特别是在早期肺癌和鳞癌患者中, BAG-1的高表达可能与患者的不良预后相关。

【关键词】 肺肿瘤 BAG-1 预后

【中图分类号】 R734.2 DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2008.04.040

The expression of BAG-1 and its clinical significance in human lung cancer

LIU Hongyu[△], BAI Yun[△], LIU Baoxing^{*}, WANG Zhuomin^{*}, WANG Min[△], ZHOU Qinghua[△], CHEN Jun[△]

[△]Tianjin Key Laboratory of Lung Cancer Metastasis and Tumor Microenvironment, Tianjin Lung Cancer Institute, Tianjin Medical University General Hospital, Anshan Road No.154, Heping District, Tianjin 300052, China;

^{*}The Key Laboratory of Lung Cancer Molecular Biology in Sichuan Province, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Corresponding author: CHEN Jun, E-mail: huntercj2004@yahoo.com

【Abstract】 Background and objective BAG-1 is a multifunctional anti-apoptotic protein that binds to a variety of cellular proteins and affects their functions. It has been proven that overexpression of BAG-1 was observed in a number of human malignancies and correlated with their prognosis. The aim of this study is to determine BAG-1 mRNA expression in human lung cancer tissues and its clinical significance. **Methods** The expression of BAG-1 was detected by real-time PCR in formalin-fixed, paraffin-embedded human lung cancer tissues of 156 cases. **Results** ① The median survival time (MST, 33.5 months) in BAG-1 low-expression group was significantly higher than that (20.5 months) in BAG-1 high-expression group ($P<0.005$); ② The 3-year and 5-year survival rates (44.74%; 26.32%) in BAG-1 low-expression group were dramatically higher than that in BAG-1 high-expression group (32.5%; 21.25%)($P<0.05$), respectively. The survival curves in BAG-1 low-expression group was also significantly better than that in BAG-1 high-expression group ($P=0.045$); ③ The further analysis indicated that the survival curves in BAG-1 low-expression group were much better than that in BAG-1 high-expression group in the lung cancer patient with TNM stage I, or with squamous cell carcinoma, or without any metastasis, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** BAG-1 may be a biomarker for the prognosis of lung cancer patients, especially for the lung cancer patients with stage I or squamous cell carcinoma.

【key words】 Lung neoplasms BAG-1 Prognosis

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (to CHEN Jun)(No.30500221) and (to LIU Hongyu) (No.30500496).

本研究受国家自然科学基金(No.30500221; No.30500496)资助

作者单位: 300052 天津, 天津医科大学总医院天津市肺癌研究所, 天津市肺癌转移与肿瘤微环境重点实验室(刘红雨, 白云, 王岷, 周清华, 陈军); 610041 成都, 四川大学华西医院肺癌分子生物学重点实验室(刘宝兴, 王卓敏)(通讯作者: 陈军, E-mail: huntercj2004@yahoo.com)

BAG-1 (Bcl-2 associated athanogene-1) 是一种多功能的抗凋亡蛋白, 能与多种基因蛋白的产物相互作用来调节细胞的凋亡和增殖。在细胞表面, 与生长因子受体如HGF/PDGF受体结合能增强细胞对生长因子诱导的凋亡; 在细胞浆内, 可分别与Bcl-2和HSP70结合去调节它们的功能; 在细胞核内, 可与多个激素受体家族成员结合而调节类固醇诱导的凋亡^[1,2]。现有的研究表明, BAG-1在乳腺癌、肺癌和宫颈癌等多种肿瘤中呈高表达, 且BAG-1的高表达与肿瘤患者的临床预后有关^[3]。如Tang^[4,5]等报道, 在140例乳腺癌中, 77.7%的乳腺癌BAG-1呈高表达, 且BAG-1的高表达与患者的不良预后相关, 但在肺癌的研究中, BAG-1的高表达却与患者的良好预后相关^[6]。这些研究表明, 在不同的肿瘤组织中BAG-1的表达方式不同, 其对肿瘤发生、发展的功能亦不相同, 而且, BAG-1在不同肿瘤中的功能还存在一些争议。本研究拟采用real-time PCR方法, 检测156例肺癌患者的石蜡组织标本中BAG-1基因的表达情况, 以探讨人肺癌组织中BAG-1的存在状态、表达水平及其与患者病理特征和预后的关系, 现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1 研究对象 1999年-2003年在四川大学华西医院胸外科进行手术治疗的部分肺癌患者, 合计156例。术后病理证实为肺癌, 组织学分类明确。其中, 男性128例, 女性28例; 年龄26岁-75岁, 中位年龄为60岁; 鳞癌66例, 腺癌64例, 腺鳞癌19例, 小细胞肺癌7例; P-TNM分期(国际UICC1997分期标准), I期59例, II期41例, III期40例, IV期16例。所有肺癌患者的标本均以10%福尔马林固定, 石蜡包埋封存。

1.2 主要试剂和仪器 Power SYBE Green real-time PCR试剂盒购自美国Applied Biosystems公司, 引物由北京赛百盛公司合成。反转录酶购自Gibcon公司。RNA抽提试剂, Glycogen购自Invitrogen, Proteinase K购自VWR。real-time PCR仪为美国ABI公司7500型。

1.3 荧光定量real-time PCR分析 肺癌石蜡组织中RNA的提取参照Chen等^[7]的报道稍作改动。逆转录参照Gibcon反转录酶说明书取2 μg总RNA为模板进行。real-time PCR以20 ng cDNA为模板, 应用Applied Biosystems Power SYBR Green试剂盒按照其说明书进行, 每个标本都采用3个复孔。反应循环参数为: 50 °C、2 min, 95 °C、15 min, 以激活金牌DNA聚合酶。95 °C、15

s, 60 °C、1 min, 循环40次。检测的BAG-1基因引物序列为: Forward: CATGTTACCTCCCAGCAGGGCA; Reverse: ACAACCTGGGCCAGGTCTTGGA。PGK-1基因作为内参, 引物序列为: Forward: TTAAAGGGAAGCGGGTCGTTA; Reverse: TCCATTGTCCAAGCAGAATTTGA; BAG-1基因mRNA相对的表达量为 $2^{-\Delta CT}$ 。 $\Delta C_T = C_T (BAG-1) - C_T (PGK-1)$ 。

1.4 统计学处理 采用SPSS10.0软件行统计学分析。实验数据以Mean ± SD表示, 统计学方法采用有t检验、双变量相关性分析。P<0.05为具有统计学差异。

2 结果

2.1 肺癌石蜡组织中BAG-1基因的real-time PCR检测 肺癌石蜡组织中RNA的提取参照Chen等的报道^[7]稍作改动。采用3片10 μm厚的石蜡组织切片, 得到大约44.9 μg (33.1 μg-55.6 μg)的总RNA。所得RNA OD_{260/280}的比值在1.7-2.1之间。逆转录参照Gibcon反转录酶说明书取2 μg总RNA为模板进行。BAG-1基因PCR引物横跨第一和第二外显子, 排除因RNA提取过程中DNA的污染造成的基因组DNA非特异性扩增。如图1所示为BAG-1基因的扩增曲线和溶解曲线, 表明BAG-1基因能得到有效扩增, 引物设计合理, 无二聚体形成。

2.2 BAG-1表达与患者临床病理特征之间的关系 根据公式计算BAG-1基因的mRNA相对表达量, 在采用的156例病人中BAG-1基因的中位表达量为6.974。依据BAG-1基因的中位表达量, 将患者分为两个组, 即BAG-1低表达组(BAG-1 mRNA相对表达量<6.974)和BAG-1高表达组(BAG-1 mRNA相对表达量≥6.974)。BAG-1低表达组和高表达组分别有76和80例患者, 两组之间患者年龄、性别、组织类型、TNM分期和有无转移等无统计学显著性差异(表1)。

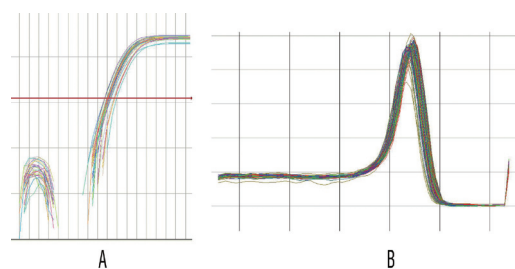


图1 BAG-1基因real-time PCR扩增反应图
A 扩增曲线; B 溶解曲线
Fig 1 The real-time PCR amplification process for BAG-1 gene
A amplified curves; B dissolved curves

2.3 BAG-1表达与患者生存期之间的关系 BAG-1低表达组的76名患者中, MST为33.5月, 3年生存率为44.74% (34/76), 5年生存率为26.32% (20/76); 而BAG-1高表达组的80患者中, MST为20.5月, 3年生存率为32.5% (26/80), 5年生存率为21.25% (17/80), 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); 两组生存曲线之间比较, BAG-1低表达组患者生存期明显长于高表达组患者 ($P=0.045$) (图2)。进一步依据组织学类型、临床分期和有无转移分层分析BAG-1高表达组与低表达组患者的生存曲线发现: 在鳞癌患者中, BAG-1低表达的患者生存时间明显较高表达的患者延长 ($P=0.017$), 而在腺癌患者中, 两组生存曲线之间比较, BAG-1低表达的患者要好于高表达的患者, 但统计学上差异无显著性意义 ($P=0.652$) (图3); 在I期的患者中, BAG-1低表达的患者存活时间较高表达患者明显延长 ($P=0.047$), 而在II、III、IV期的患者中却无明显差异 ($P>0.05$) (图4); 在无转移的患者中, BAG-1低表达的患者较高表达的患者生存期明显延长 ($P=0.030$) 而在有转移的患者中, BAG-1低表达的患者存活时间与高表达患者无显著性差异 (图5)。

2.4 COX多因素回归分析 将患者的性别、年龄、BAG-1

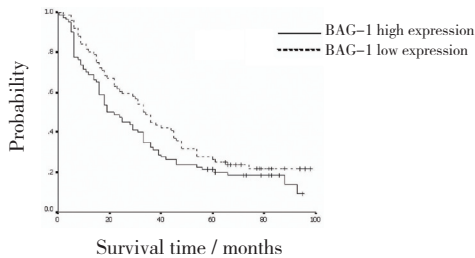


图2 BAG-1高表达组和低表达组之间Kaplan-Meier生存曲线比较 ($P=0.045$)

Fig 2 Comparison of survival curves (Kaplan-Meier) between BAG-1 low expressing group and BAG-1 high expressing group in all lung cancer patients ($P=0.045$)

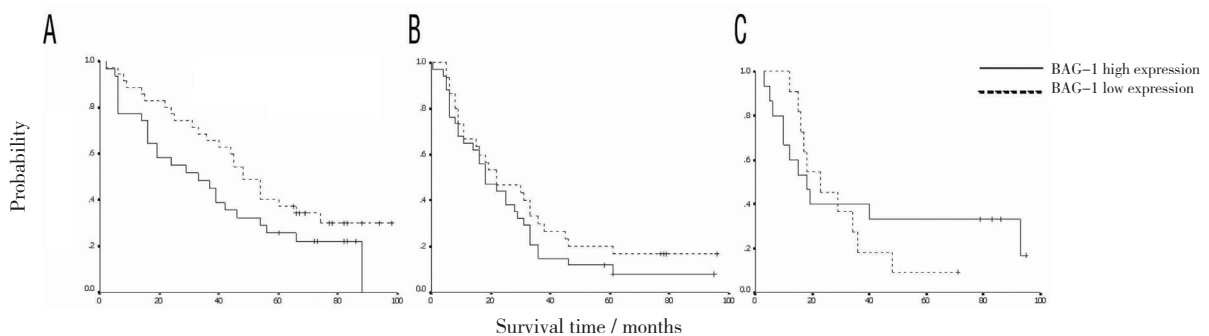


图3 不同组织学类型的肺癌患者中BAG-1高表达组和低表达组之间生存曲线比较

Fig 3 Comparison of survival curves between BAG-1 low expressing group and BAG-1 high expressing group among different histological patients A: squamous cell lung cancers ($P=0.017$); B: adenocarcinomas ($P=0.652$); C: mixed carcinomas ($P=0.096$)

表1 BAG-1表达与肺癌患者的临床病理特征的关系

Tab 1 The relationship between the expression of BAG-1 and clinical features in lung cancer patients

Characteristic	Total	BAG-1 \geq 6.974	BAG-1 $<$ 6.974	P value
	156	80	76	
Gender				
Man	128	70	58	0.094
Woman	28	10	18	
Histology				
Adenocarcinoma	64	34	30	0.48
Squamouscarcinoma	66	31	35	0.84
Ad-squamouscarcinoma	7	4	3	0.71
Small cell lung arcinoma	19	11	8	
Stage				
I	59	33	26	0.64
II	41	21	20	0.12
III	40	16	24	0.64
IV	16	10	6	
Metastasis				
Yes (N1-3/M1)	76	34	42	0.15
No	80	46	34	

高低表达水平、肿瘤的病理类型、TNM分期等因素纳入COX回归模型, 用逐步回归法进行统计学分析。结果显示: 患者肿瘤组织中BAG-1高低表达水平、TNM分期是影响本组患者预后的独立因素 (表2)。

3 讨论

BAG-1是1995年由Takayuma等^[8]在人淋巴细胞株Jurkat中筛选出的一个能够与Bd-2结合, 具有抗凋亡等多种功能的基因。由于转录起始部位的不同, BAG-1可有同一个转录模板而产生4种不同异构体^[9]。现有研究表明, 不同的BAG-1异构体其蛋白质细胞定位和功能不同。BAG-1基因的功能主要是通过大量的靶点蛋白相

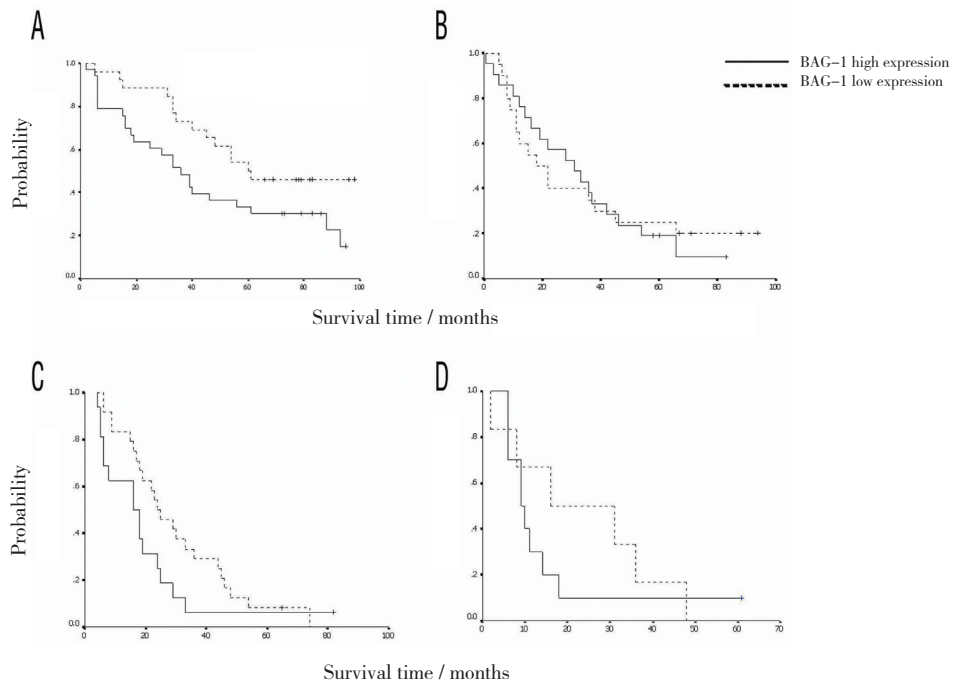


图4 不同TNM分期的肺癌患者中BAG-1高表达组和低表达组之间生存曲线比较

Fig 4 Comparison of survival curves between BAG-1 low expressing group and BAG-1 high expressing group in the patients with different TNM stages A: Stage I ($P=0.047$); B: Stage II ($P=0.543$); C: Stage III ($P=0.240$); D: Stage IV ($P=0.504$)

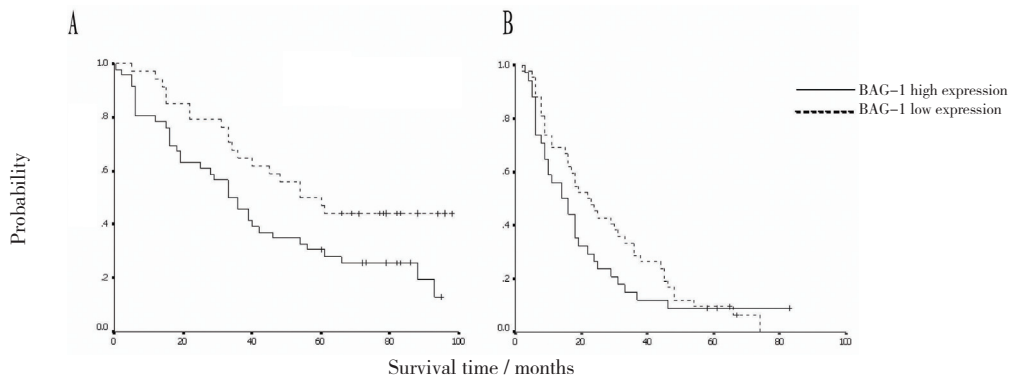


图5 有无转移的肺癌患者中BAG-1高表达组和低表达组之间生存曲线比较

Fig 5 Comparison of survival curves between BAG-1 high expressing group and BAG-1 low expressing group in the patients without metastasis A: ($P=0.030$); or in the patient with lymph node positive and / or long distance metastasis B: ($P=0.370$)

表2 预后多因素COX回归分析

Tab 2 Multiple factors COX regression analysis of the prognosis

Items	β	SE	Wald	df	Sig. (p)	Exp (β)	95.0% CI for Exp(β)	
							Lower	Upper
Gender	.161	.269	.360	1	.549	1.175	.694	1.990
Age	-.002	.010	.062	1	.803	.998	.979	1.017
Differentiation	-.013	.079	.028	1	.866	.987	.844	1.153
TNM stage	.448	.090	24.755	1	.000	1.566	1.312	1.868
BAG-1 group	-.367	.183	4.009	1	.045	.693	.484	.992
Pathological type	-.120	.105	1.298	1	.255	.887	.722	1.090

互作用来实现的, 诸如在细胞表面与HGF/PDGF受体结合来调节因生长因子诱导的细胞凋亡; 在细胞浆内与HSP相结合调节其蛋白运输功能; 在细胞核内与激素受体相结合, 调节激素诱导的凋亡^[10]。BAG-1的过度表达能够抑制Caspase的激活, 从而能抑制诸如化学制剂、放射等诱导的凋亡。现有研究表明, BAG-1在正常组织中几乎不表达, 而在乳腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌和甲状腺癌等肿瘤中呈阳性表达, 且BAG-1的表达可作为乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等多种肿瘤的一个重要预后因素, BAG-1的高表达常与患者的不良预后相关^[5,11-17]。

肺癌是目前发病率和死亡率增长最快, 对人类健康威胁最大的恶性肿瘤之一, 其疗效及预后至今仍不能令人满意, 治愈后的复发及转移乃是主要原因。目前, 肺癌的病理类型及临床分期对预测患者的疗效即生存期并不理想, 特别是对早期的肺癌患者而言, 个体的差异原因导致同期的不同患者预后相差甚大。因此寻找一些与肺癌相关的分子标记物来指导肺癌的治疗, 对于提高肺癌的预后是十分重要的。目前, BAG-1在肺癌中的表达及其与预后的关系尚存在争议。本研究发现, BAG-1高表达组的肺癌患者中位生存期较BAG-1低表达组明显缩短, 其3年和5年生存期明显低于BAG-1低表达组, 证实了BAG-1的表达水平与肺癌的预后密切相关。BAG-1的表达作为肿瘤患者预后的因素已有报道, 如BAG-1基因与Cyclin B1, E-cadherin, heat-shock protein 70等基因联合可作为预测食道鳞状细胞癌预后的重要分子标记物, 与TNM分期相结合, 可以很好地提示病人的预后^[18]。进一步依据组织学类型、临床分期和有无转移分层分析BAG-1高表达组与低表达组患者的生存曲线发现: 在鳞癌患者中, 或在I期的患者中, 或在无转移的患者中BAG-1低表达的患者生存时间明显较高表达者延长, 而在腺癌患者, II、III、IV期的患者或有转移的患者中BAG-1低表达组的患者存活时间与高表达组无显著性差异。这些结果进一步提示在早期肺癌患者, 特别是早期肺鳞癌患者中BAG-1表达水平可作为患者预后的一个重要因素, BAG-1高表达的病人可能需要进一步、更早的化疗。Faria报道从30例CLL病人组织中获得的耐药CLL (chronic lymphocytic leukemia) 细胞中BAG-1的表达升高, 而这些耐药的细胞较其他细胞倍增时间明显缩短, 从而提示BAG-1高表达的CLL病人可能需要更早的化疗^[19]。在影响患者总生存的多因素分析中, 性别、年龄、病理类型及分化程度与总生存期无关, 而患者肿瘤组织中BAG-1高低表达水平、TNM分期却是影响本组患者预后的独立因

素, 进一步提示BAG-1表达水平与TNM分期相结合可能提高对肺癌患者预后的预测^[20]。

此外, Real-time PCR技术是一项新的检测基因表达的实时定量技术。于Northern blot等半定量技术相比较, 它具有特异性强、定量准确、操作便捷、可以大批量检测等优点。且其对组织中RNA质量的要求相对较低, 可用于以特定方法处理后从石蜡组织中抽提的RNA为模板的基因的定量检测^[7]。而石蜡组织标本的优点在于来源广泛, 病理诊断明确, 临床和随访资料完全, 非常适合大样本量的分子标记物与临床预后的分析, 本实验的结果也证实了这一点。

综上所述, BAG-1表达水平可作为预测肺癌患者预后的一个重要因素, 特别在早期肺鳞癌患者中。但由于BAG-1在正常组织中的过低表达或不表达, 使在肺癌患者中定量监测BAG-1 mRNA表达水平缺乏一个良好地对照, 故尚需进一步结合其蛋白表达水平的检测来证实其临床作用。

参考文献

- 1 Bardelli A, Longati P, Albero D, et al. HGF receptor associates with the anti-apoptotic protein BAG-1 and prevents cell death. *EMBO J*, 1996, 15(22): 6205-6212.
- 2 Lin J, Hutchinson L, Gaston SM, et al. BAG-1 is a novel cytoplasmic binding partner of the membrane form of heparin-binding EGF-like growth factor: a unique role for proHB-EGF in cell survival regulation. *J Biol Chem*, 2001, 276(32): 30127-30132.
- 3 Yang X, Hao Y, Ferenczy A, et al. Overexpression of anti-apoptotic gene BAG-1 in human cervical cancer. *Exp Cell Res*, 1999, 247(1): 200-207.
- 4 Tang SC, Beck J, Murphy S, et al. BAG-1 expression correlates with Bcl-2, p53, differentiation, estrogen and progesterone receptors in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 84(3): 203-213.
- 5 Tang SC, Shehata N, Chernenko G, et al. Expression of BAG-1 in invasive breast carcinomas. *J Clin Oncol*, 1999, 17(6): 1710-1719.
- 6 Rorke S, Murphy S, Khalifa M, Chernenko G, Tang SC. Prognostic significance of BAG-1 expression in nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer*, 2001, 95(5): 317-322.
- 7 Chen J, Byrne GE, Jr., Lossos IS. Optimization of RNA extraction from formalin-fixed, paraffin-embedded lymphoid tissues. *Diagn Mol Pathol*, 2007, 16(2): 61-72.
- 8 Takayama S, Sato T, Krajewski S, et al. Cloning and functional analysis of BAG-1: a novel Bcl-2-binding protein with anti-cell death activity. *Cell*, 1995, 80(2): 279-284.
- 9 Yang X, Chernenko G, Hao Y, et al. Human BAG-1/RAP46 protein is generated as four isoforms by alternative translation initiation and overexpressed in cancer cells. *Oncogene*, 1998, 17(8): 981-989.
- 10 Tang SC. BAG-1, an anti-apoptotic tumour marker. *IUBMB Life*, 2002, 53(2): 99-105.

11 Alberti S, Esser C, Hohfeld J. BAG-1—a nucleotide exchange factor of Hsc70 with multiple cellular functions. *Cell Stress Chaperones*, 2003, 8(3): 225–231.

12 Barnes JD, Arhel NJ, Lee SS, et al. Nuclear BAG-1 expression inhibits apoptosis in colorectal adenoma-derived epithelial cells. *Apoptosis*, 2005, 10(2): 301–311.

13 Bozdogan O, Atasoy P, Bozdogan N, et al. BAG-1 expression in hyperplastic and neoplastic prostate tissue: is there any relationship with BCL-related proteins and androgen receptor status? *Tumori*, 2005, 91(6): 539–545.

14 Hague A, Packham G, Huntley S, et al. Deregulated Bag-1 protein expression in human oral squamous cell carcinomas and lymph node metastases. *J Pathol*, 2002, 197(1): 60–71.

15 Kermer P, Krajewska M, Zapata JM, et al. Bag1 is a regulator and marker of neuronal differentiation. *Cell Death Differ*, 2002, 9(4): 405–413.

16 Kikuchi R, Noguchi T, Takeno S, et al. Nuclear BAG-1 expression reflects malignant potential in colorectal carcinomas. *Br J Cancer*, 2002, 87(10): 1136–1139.

17 Sharp A, Crabb SJ, Cutress RI, et al. BAG-1 in carcinogenesis. *Expert Rev Mol Med*, 2004, 6(7): 1–15.

18 Takeno S, Noguchi T, Takahashi Y, Fumoto S, Shibata T, Kawahara K. Assessment of clinical outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma using TNM classification score and molecular biological classification. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(4): 1431–1438.

19 Faria JR, Yamamoto M, Faria RM, Kerbauy J, Oliveira JS. Fludarabine induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia—the role of P53, Bcl-2, Bax, Mcl-1, and Bag-1 proteins. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39(3): 327–333.

20 Wang WQ, Chen J. Expression and functions of BAG-1 protein in human cancer cells. *Chin J Lung Cancer*, 2008, 11(3): 470–472. [王伟强, 陈军, BAG-1蛋白在癌细胞中的表达和功能. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(3): 470–472.]

(收稿: 2008-07-26 修回: 2007-08-02)
(本文编辑 周玲)

· 启事 ·

天津市肺癌研究所博士后招收启事

天津市肺癌研究所成立于2006年10月, 其天津市肺癌转移与肿瘤微环境实验室现为天津市重点实验室。此外还包括: 肺癌分子研究室, 肺癌蛋白质组学研究室, 肺癌生物芯片研究室, 肺癌转移分子机理与逆转研究室, 肺癌生物治疗研究室, 肺癌细胞信号研究室, 肺癌遗传学与遗传资源研究室; 面积1150余平方米, 拥有“精诺真”体内可见光成像系统, 激光显微切割, 细胞遗传工作站, 实时荧光定量PCR仪, 多功能PCR仪, 多维液相色谱, 流式细胞仪FACS Aria, 高通量细胞因子检测系统, SNP筛查及基因芯片系统, 全自动核酸蛋白提取纯化工作站, 中高压蛋白质分离系统, 2D荧光差异凝胶电泳系统, 全自动斑点切取系统, 培养细胞存活率/浓度分析系统, 细胞活力分析仪, 三气水套培养箱, CO₂水套式培养箱, 真空冷冻干燥系统, 全波长荧光酶标仪, 凝胶成像系统等多种先进实验设备。

研究所人才梯队合理, 以周清华教授为学术带头人共有研究人员23人, 其中正高级职称5人, 均从国外引进, 副高级职称3人; 其余人员均有硕士研究生以上学历。作为天津医科大学重点科研教学基地, 担任研究生、留学生、本科生等各项科研教学工作。目前在读博士生23人, 硕士生16人。

主要研究方向

1. 肺癌侵袭转移的分子机理与信号调节
2. 肺癌侵袭转移与肿瘤微环境
3. 肺癌侵袭转移与分子标志物筛选
4. 肺癌“药物基因组学”
5. 抗肿瘤分子靶向药物的筛选和鉴定
6. 肺癌筛查和早诊分子标记物筛选鉴定
7. 局部晚期肺癌的多学科综合治疗

目前, 本所主持“十一五”国家攻关课题2项, “863”和国际合作重大项目各1项, 国家自然科学基金重点项目1项, 国家自然科学基金5项, 天津市重点和重大项目各1项, 共计科研经费3000余万元。

博士后招收对象

凡是新近取得博士学位、品学兼优、身体健康者, 均可申请入站从事博士后的研究工作。

招聘要求:

1. 具有独立开展科研工作的能力和指导学生的能力, 分子生物学、细胞生物学专业博士或有相关工作背景的医学专业博士。
2. 具有良好团队合作精神和较强的人际沟通能力。

联系人: 周清华 教授

地址: 天津市和平区鞍山道154号门诊楼7楼

邮编: 300052

电话: 022-60363013

E-mail: zhouqh1016@yahoo.com.cn

网站: <http://tjlungcancer.blog.sohu.com> <http://www.tjmugh.com/>