

NS-398 和顺铂联合作用对人肺腺癌增殖的影响及其机制初步探讨

李也鹏 胡成平 吴鄂生

【摘要】 背景与目的 近年的研究结果显示 COX-2 抑制剂具有抑制肿瘤生长、增强化疗药物疗效的作用。NS-398 是一种选择性 COX-2 抑制剂,可抑制肺癌细胞的增殖并增强化疗药物的疗效。但 NS-398 与顺铂联合作用对肺腺癌细胞增殖的影响及其作用机制目前尚不清楚。本研究旨在明确 NS-398 对顺铂肺腺癌细胞增殖抑制作用的影响,探讨 NS-398 与顺铂的联合作用对细胞凋亡以及细胞周期的影响。方法 采用 MTT 比色法检测 NS-398 和顺铂联合作用对肺腺癌细胞增殖的影响,吖啶橙和溴化乙锭荧光染色法观察肺腺癌细胞凋亡情况,流式细胞仪 PI 染色法分析两药联合处理的肺腺癌细胞凋亡率和细胞周期的改变。结果 联合 NS-398 后 SPG-A-1 细胞顺铂 IC₅₀ 降低百分率为 43.34%~69.61%,A549 细胞为 48.25%~62.44%,两药联合为轻度协同~协同作用。NS-398 与顺铂联合组作用 24 和 48 小时诱导肺腺癌细胞的凋亡率显著增高,联合组 48 小时和 72 小时的 S 期细胞比例亦明显增高。NS-398 和顺铂联合作用诱导的肺腺癌细胞凋亡率与 S 期细胞比例呈正相关($r = 0.882, P = 0.01$)。结论 NS-398 可以增强顺铂对肺腺癌细胞增殖的抑制作用,两种药物具有协同作用。NS-398 与顺铂的协同作用可能与凋亡机制有关。

【关键词】 顺铂 环氧化酶 2 肺腺癌

【中图分类号】 R734.2

Growth inhibition of NS 398 combined with cisplatin on human lung adenocarcinoma cells and its mechanism LI Yeping, HU Chengping, WU Esheng. Department of Respiratory Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, P. R. China

Corresponding author: HU Chengping, E-mail: Huchengp28@hotmail.com

【Abstract】 Background and objective In recent years, many investigations have showed that COX-2 inhibitors not only inhibit the growth of tumor cells but also enhance the cytotoxicity of anticancer drugs, such as NS-398, a selective COX-2 inhibitor. But the effect of NS-398 combined with chemotherapy agent cisplatin on growth of lung adenocarcinoma cells and its mechanism are still unknown. The aim of this study is to investigate the effect of NS-398 combined with cisplatin on proliferation of human lung adenocarcinoma cell lines, and to explore their mechanisms. **Methods** Synergistic effect of NS-398 and cisplatin on proliferation of human lung adenocarcinoma cell lines was detected by MTT growth assay, and data were analyzed by SPSS general linear models procedure to determine the IC₅₀ of each drug alone. Combined index (CI) was analyzed to determine the combined effect of drugs. Apoptosis and cell cycle distribution were detected by fluorescence staining of Acridine orange (AO) and Ethidium bromide (EB) and flow cytometry. **Results** The various concentration of NS-398 in combination with cisplatin resulted in the reduction of IC₅₀ of cisplatin by 48.25%~62.44% in A549 cells, and by 43.34%~69.61% in SPG-A-1 cells. The CI of NS-398 and cisplatin in the two cell lines ranged from 0.4 to 0.9, which indicated that they acted in slight synergistic to synergistic pattern. The apoptotic rate at 24 h and 48 h in the combined groups was significantly higher than those of the control groups, and the S phase cell fractions at 48 h and 72 h were obviously higher than those of the control groups. There was a positive correlation between apoptotic rate and S phase cell fraction in the combined groups ($r = 0.882, P = 0.01$). **Conclusion** NS-398 can improve growth inhibition of cisplatin on lung adenocarcinoma cells, and the two agents act in synergistic way. This synergistic effect may be related to apoptosis pathway.

【Key words】 Cisplatin Cyclooxygenase 2 Lung adenocarcinoma

中国肺癌杂志

www.lungca.org

近年来 COX-2 抑制剂对肿瘤生长的抑制作用日益受到重视,尤其重要的是一些 COX-2 抑制剂可以增强化疗药物的疗效,如 JTE-522^[1] 与紫杉醇联合使用能降低肺癌细胞紫杉醇的 IC₅₀。NS-398 是一种高度选择性的 COX-2 抑制剂,在无血清培养基中可以抑制肺癌细胞的增殖,促进其凋亡,在含血清培养基中它可以使肺癌细胞发生 G₁ 期阻滞^[2]。NS-398 和化疗药物吉西他滨 (gemcitabine) 联合使用对胰腺癌细胞的生长抑制作用比单独使用一种药物明显增强^[3],而 NS-398 和传统化疗药物顺铂联合使用能否增强顺铂对胰腺癌细胞的细胞毒性,在国内外尚无报道,而此研究可为寻找增强顺铂疗效、降低其毒副作用的方法提供新线索。因此本实验对 NS-398 与顺铂联合作用对胰腺癌细胞增殖的影响及其机制作一初步研究。

1 材料和方法

1.1 主要材料

RPMI 1640 培养基(GIBCO 公司);小牛血清(杭州四季青公司);NS-398(Sigma 公司);顺铂(山东齐鲁制药厂);四甲基偶氮唑蓝(MTT)、吡啶橙、溴化乙啶、碘化丙啶、RnaseA 均产自 Sigma 公司。A549 细胞购自中南大学湘雅医学院肿瘤研究所;SPC-A-1 细胞购自中国典型培养物保藏中心(CCTCC)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养

人胰腺癌 A549 和 SPC-A-1 细胞培养于 37℃ 含 5% CO₂ 的培养箱中, RPMI 1640 培养液(15% 小牛血清, 不含双抗)。

1.2.2 NS-398 和顺铂联合作用对 A549 细胞和 SPC-A-1 细胞增殖的影响

采用 MTT 比色法。对照组为只加完全培养基的 A549 和 SPC-A-1 细胞;顺铂组为 A549 和 SPC-A-1 细胞中加入一组浓度^[4] 为 10、20、50、80 和 100 μmol/L 的顺铂;NS-398 组为 A549 和 SPC-A-1 细胞中加入一组浓度^[2] 为 10、15、20、30、50、80 和 100 μmol/L 的 NS-398;NS-398 和顺铂联合作用组又分为 4 组,分别为 10、15、20 与 30 μmol/L NS-398 与顺铂联合,其中顺铂浓度同顺铂单药组所有浓度。

取对数生长期的胰腺癌 A549 和 SPC-A-1 细胞,消化计数后取 180 μl 接种于 96 孔培养板(1.0 × 10⁴/孔),生长 24 h(细胞融合度约 80%,4% 的台盼蓝染色,细胞活性大于 95%);然后加入上述不同浓度药物,每种浓度设 4 个复孔,最终总体积 200 μl;培养 48 h 后弃上清,每孔加入 50 μl MTT 溶液(2 g/L)孵育 4 h,弃染色液 每孔加入二甲基亚砷 100 μl 至蓝色颗粒完

全溶解后用酶标仪,于波长 570 nm 处测定吸光度(OD)值。通过回归计算顺铂组和联合组顺铂的 IC₅₀,以及 NS-398 组 NS-398 的 IC₅₀。同时采用联合作用指数(combined index, CI)判断 NS-398 和顺铂联合作用的性质。CI = D_A/IC_{X,A} + D_B/IC_{X,B}^[4] (A、B 代表两种不同药物,IC_{X,A} 和 IC_{X,B} 是两种药物单独使用使生长抑制率达 X% 时的药物浓度, D_A 和 D_B 是两药联合使用使生长抑制率达 X% 时两种药物的浓度)。根据 Soriano 等^[5] 的判断方法,0.9 ≤ CI ≤ 1.1 为叠加作用,0.8 ≤ CI < 0.9 为轻度协同作用,0.6 ≤ CI < 0.8 为中度协同作用,0.4 ≤ CI < 0.6 为协同作用,0.2 ≤ CI < 0.4 为强协同作用。

1.2.3 吡啶橙(AO)和溴化乙啶(EB)荧光染色法观察细胞凋亡形态

根据 MTT 比色法结果选取四组顺铂和 NS-398 联合浓度,即顺铂 10 μmol/L 加 NS-398 10 μmol/L 组、顺铂 10 μmol/L 加 NS-398 20 μmol/L 组、顺铂 20 μmol/L 加 NS-398 10 μmol/L 组、顺铂 20 μmol/L 加 NS-398 20 μmol/L 组,同时设立阴性对照组(只加完全培养基)和阳性对照组(与联合组浓度相同的顺铂或 NS-398 单药干预)。上述药物作用 SPC-A-1 细胞 24、48 和 72 h 后收集细胞,经 PBS 洗涤后调节细胞浓度成为 1 × 10⁷/ml,取 90 μl 细胞悬液加 AO(1 g/L)和 EB(1 g/L)各 5 μl 混匀,吸 10 μl 滴于载玻片上,然后盖玻片直接封片,蓝光(502 nm)激发,荧光显微镜下观察。

1.2.4 流式细胞术行细胞凋亡和细胞周期分析

分组同 AO 和 EB 荧光染色法。分别于 24、48 和 72 h 消化收集 SPC-A-1 细胞并计数,调节细胞浓度为 1 × 10⁶/ml,经 4℃ 的 PBS 洗涤三次后用 4℃ 70% 的乙醇固定 24 h 以上,上机前 50 mg/L RNA 酶 37℃ 作用 30 min,50 mg/L PI,4℃ 避光染色 1 h,然后用流式细胞仪进行检测。数据经计算机多正态拟合分析,得出细胞群体凋亡率以及在细胞周期各个时相的分布比例。

1.3 统计学处理

计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析和直线相关分析,数据处理均用 SPSS 11.0 软件包完成,以 P < 0.05 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 NS-398 与顺铂联合作用对 A549 和 SPC-A-1 细胞增殖的影响

A549 细胞和 SPC-A-1 细胞顺铂单药组顺铂的 IC₅₀ 分别为 (94.60 ± 8.62) μmol/L 和 (44.93 ± 2.06) μmol/L,四种不同浓度的 NS-398 与顺铂联合作用组顺铂的 IC₅₀ 明显降低,与两种细胞顺

铂单独作用组比较有显著性差异($P < 0.05$)。如图 1 所示,各联合用药组顺铂 IC_{50} 分别与单用顺铂组比较, A549 细胞顺铂 IC_{50} 降低率为 48.25% ~ 62.44%, SPG-A-1 细胞顺铂 IC_{50} 降低率为 43.34% ~ 69.61%, A549 细胞和 SPG-A-1 细胞各联合用药组之间顺铂 IC_{50} 降低率的比较无显著性差异($P > 0.05$)。

根据 Chou 等^[4]的方法, NS-398 与顺铂联合作用

的性质采用 CI 曲线表示,曲线横轴代表不同生长抑制率,纵轴代表生长抑制率所对应的 CI。A549 细胞曲线上 CI 为 0.5~0.9; 在 SPG-A-1 细胞 CI 曲线上可见 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 NS-398 与顺铂联合作用的 CI 为 0.4~0.7, 20 $\mu\text{mol/L}$ 的 NS-398 与顺铂的 CI 多在 0.7~0.9 (图 2)。

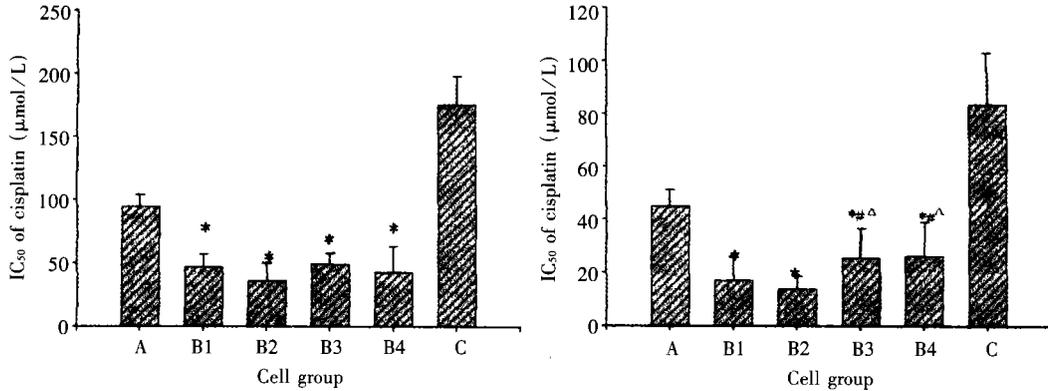


图 1 A549 和 SPG-A-1 细胞不同浓度顺铂的 IC_{50}

Fig 1 IC_{50} of cisplatin in A549 cells (Left) and SPG-A-1 cells (Right)

Groups A, B1, B2, B3, B4 and C were treated with cisplatin alone, NS 398 10 $\mu\text{mol/L}$ plus cisplatin, NS 398 15 $\mu\text{mol/L}$ plus cisplatin, NS 398 20 $\mu\text{mol/L}$ plus cisplatin, NS 398 30 $\mu\text{mol/L}$ plus cisplatin and NS 398 alone respectively. * : Compared with group A, $P < 0.05$; # : Compared with group B1, $P < 0.05$; Δ : Compared with group B2, $P < 0.05$

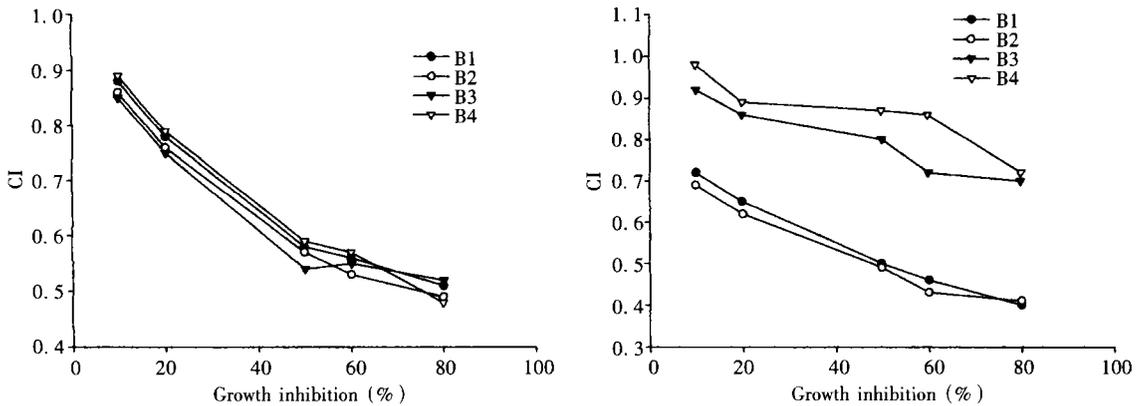


图 2 A549 和 SPG-A-1 细胞顺铂联合 NS-398 作用的 CI 曲线

Fig 2 The CI curves of NS-398 combined with cisplatin in A549 cells (Left) and SPG-A-1 cells (Right)

Groups B1, B2, B3 and B4 were treated with NS-398 10 $\mu\text{mol/L}$ plus cisplatin, NS 398 15 $\mu\text{mol/L}$ plus cisplatin, NS 398 20 $\mu\text{mol/L}$ plus cisplatin and NS 398 30 $\mu\text{mol/L}$ plus cisplatin respectively

2.2 荧光染色观察 SPG-A-1 细胞形态的改变 顺铂组、联合作用组的细胞,在细胞核内或细胞质内出现块状致密染的黄绿色荧光染色,甚至黄绿色碎片,提示为凋亡细胞(图 3B 和图 3C)。阴性对照组细胞为均匀的黄色或黄绿色染色,NS-398 组细胞多为均匀的黄色或黄绿色染色,可见少量凋亡细胞(图 3A 和图 3D)。

2.3 流式细胞仪检测 SPG-A-1 细胞凋亡率和细胞周

期的改变 顺铂诱导 SPC-A-1 细胞的凋亡率随时间和浓度的递增而增加。联合作用组 24 小时、48 小时凋亡率比作用相同时间的阴性对照组及药物浓度相同的顺铂阳性对照组凋亡率高($P < 0.05$);联合作用组 72 小时凋亡率比阴性对照组高($P < 0.05$),与药物浓度相同的顺铂阳性对照组比较无显著性差异($P > 0.05$)。联合组凋亡率均比作用相同时间的 NS-398

阳性对照组高 ($P < 0.05$)。联合组间 24 小时凋亡率以 NS-398 10 $\mu\text{mol/L}$ 与顺铂 20 $\mu\text{mol/L}$ 组最高 ($P < 0.05$)；联合组间 48 小时凋亡率比较, NS-398 10 $\mu\text{mol/L}$ 与顺铂联合组比 NS-398 20 $\mu\text{mol/L}$ 与相同浓度顺铂联合组高 ($P < 0.05$)；联合组间 72 小时凋亡率比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。NS-398 与顺铂联合作用组 24 小时凋亡率低于同一联合作用组 48 小时、72 小时的凋亡率 ($P < 0.05$)，而同一联合作用组 48 小时和 72 小时的凋亡率无显著性差异 ($P > 0.05$)。

详见表 1。

细胞周期结果分析显示各 NS-398 与顺铂联合作用组 48 小时和 72 小时的 S 期 SPG-A-1 细胞比例明显增高, 与作用相同时间的顺铂组、NS-398 组及阴性对照组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)；S 期细胞比例增高组其 G_1 期细胞比例减少, 各组 G_2 期细胞比例不随时间和药物浓度的改变而改变。经直线相关分析发现 NS-398 与顺铂联合作用诱导的肺腺癌细胞凋亡率与 S 期细胞比例呈正相关 ($r = 0.882, P = 0.01$)。

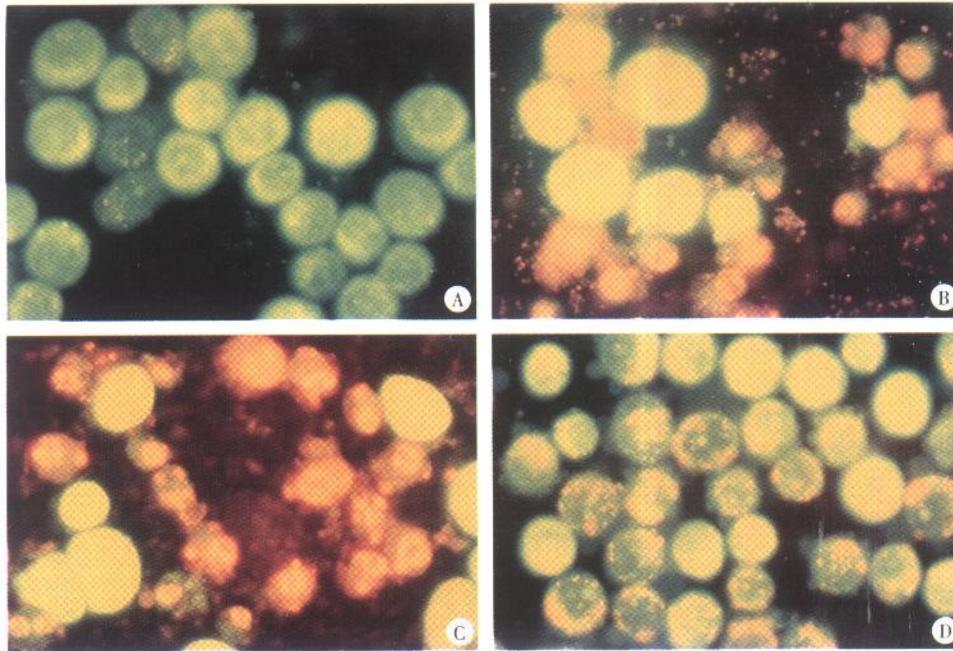


图 3 NS-398 和顺铂诱导 SPG-A-1 细胞 24 小时凋亡的吖啶橙和溴化乙啶染色 ($\times 400$)

Fig 3 Identification of apoptotic cells of SPG-A-1 cells treated with NS-398 and cisplatin by AO/EB staining ($\times 400$)

A: Negative control group; B: Cisplatin group; C: NS-398 combined with cisplatin group; D: NS-398 group

表 1 NS-398 和顺铂联合作用 SPG-A-1 细胞不同时间的凋亡率 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab 1 The apoptotic ratio of SPG-A-1 cells treated with NS-398 plus cisplatin ($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	Apoptotic ratio (n= 3)		
	24 h	48 h	72 h
A: Negative control	1.58 \pm 0.05	3.80 \pm 0.35	4.19 \pm 0.56
B1: Cisplatin 10 $\mu\text{mol/L}$	2.39 \pm 0.13	56.69 \pm 5.11	72.30 \pm 8.16
B2: Cisplatin 20 $\mu\text{mol/L}$	3.22 \pm 0.63	76.57 \pm 5.67	90.40 \pm 8.21
C1: NS-398 10 $\mu\text{mol/L}$	2.90 \pm 0.20	4.39 \pm 0.05	3.20 \pm 0.33
C2: NS-398 20 $\mu\text{mol/L}$	1.83 \pm 0.09	1.44 \pm 0.07	1.41 \pm 0.17
D1: Cisplatin 10 $\mu\text{mol/L}$ + NS-398 10 $\mu\text{mol/L}$	8.45 \pm 0.18	84.00 \pm 9.90	73.10 \pm 8.55
D2: Cisplatin 20 $\mu\text{mol/L}$ + NS-398 10 $\mu\text{mol/L}$	12.80 \pm 0.30	92.41 \pm 10.11	88.60 \pm 9.36
D3: Cisplatin 10 $\mu\text{mol/L}$ + NS-398 20 $\mu\text{mol/L}$	5.83 \pm 0.24	75.79 \pm 10.00	70.10 \pm 6.36
D4: Cisplatin 20 $\mu\text{mol/L}$ + NS-398 20 $\mu\text{mol/L}$	5.52 \pm 0.31	83.90 \pm 8.00	84.50 \pm 9.25

3 讨论

铂类药物是肺癌联合化疗方案中最常用的药物, 其中顺铂在联合化疗方案中占据着重要地位。然而顺

铂的毒副作用和耐药性是化疗方案发挥作用的主要障碍。近年来国内外研究发现 COX-2 抑制剂 NS-398 具有抑制肿瘤细胞生长、促进凋亡的作用, 而且 NS-398 还可增强肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性, 这为临床

在不降低疗效前提下减少化疗药物用量或放疗强度,从而减轻毒副作用的发生带来了希望的曙光。但 NS-398 能否增强传统化疗药物顺铂的细胞毒性,二者联合作用的分子机制是什么? 这些问题目前都不清楚。为此我们选用 COX-2 抑制剂 NS-398 作为我们的研究对象,探讨 NS-398 与顺铂联合作用对肺腺癌细胞增殖的影响,并初步研究二者联合作用的机制。

本实验中 MTT 结果表明低浓度 NS-398 与一组不同浓度的顺铂联合使用,其顺铂 IC₅₀比单用顺铂组的 IC₅₀明显下降;不同浓度 NS-398 与顺铂联合使用对肺腺癌细胞顺铂 IC₅₀的降低程度不一,其中 A549 细胞顺铂 IC₅₀的降低率为 48.25%~62.44%,SPC-A-1 细胞顺铂 IC₅₀的降低率为 43.34%~69.61%,NS-398 对两种肺腺癌细胞顺铂 IC₅₀的降低程度均较高。CI 曲线中不同浓度 NS-398 与顺铂的 CI 均小于 1,说明两种药物具有协同作用,NS-398 能增强顺铂对肺腺癌细胞生长的抑制作用。在 A549 细胞的 CI 曲线上可见四种不同浓度的 NS-398 其 CI 曲线比较接近,CI 为 0.5~0.9,两种药物联合作用为轻度协同作用~协同作用;在 SPC-A-1 细胞 CI 曲线上可见 10 μmol/L 的 NS-398 与不同浓度顺铂联合作用的 CI 为 0.4~0.7,其联合作用为中度协同作用~协同作用,20 μmol/L 的 NS-398 与顺铂的 CI 主要在 0.7~0.9,其联合作用为轻度协同作用~中度协同作用,这说明 10 μmol/L 和 20 μmol/L 两种不同浓度的 NS-398 与顺铂联合使用时其协同作用存在差异。为此我们选择 10 μmol/L 和 20 μmol/L 的 NS-398 分别与 10 μmol/L 和 20 μmol/L 的顺铂联合作用于肺腺癌 SPC-A-1 细胞,采用吖啶橙和溴化乙啶荧光染色方法,从形态上观察两种药物对 SPC-A-1 细胞凋亡的影响,同时运用流式细胞术检测上述浓度药物作用 SPC-A-1 细胞后其凋亡率和细胞周期分布的改变。

荧光显微镜下可见阴性对照组和 NS-398 组为均匀的黄色或黄绿色染色,而 NS-398 和顺铂联合作用组以及顺铂组的肺腺癌细胞的细胞核内或细胞质内出现块状致密浓染的黄绿色荧光染色,甚至黄绿色碎片,提示为凋亡细胞。流式细胞术结果显示 NS-398 与顺铂联合组作用 24 和 48 小时诱导肺腺癌细胞的凋亡率显著高于阳性和阴性对照组,这提示 NS-398 和顺铂的协同作用可能与凋亡机制有关。不仅如此,在 SPC-A-1 细胞的 CI 曲线上我们发现 NS-398 10 μmol/L 和 20 μmol/L 这两种浓度与顺铂的协同作用存在差异,而流式细胞术结果表明 NS-398 10 μmol/L 与顺铂联合组 24 和 48 小时凋亡率比 NS-398 20 μmol/L 与相同浓度顺铂联合组对应时间的凋亡率高,提示凋亡率的不同可能是上述两种浓度的 NS-398 与顺铂协

同作用存在差别的原因,这从另一角度证明 NS-398 和顺铂的协同作用可能与凋亡机制有关。

流式细胞术结果中两种药物联合作用 24 和 48 小时 SPC-A-1 细胞凋亡率比相同浓度的顺铂阳性对照组高,而 72 小时凋亡率与相同浓度的顺铂阳性对照组比较无显著性差异。这可能因为顺铂诱导 SPC-A-1 细胞的凋亡率随时间延长而增加,在 72 小时阳性对照组的凋亡率已达 72.30%和 90.40%,NS-398 对顺铂诱导凋亡率的增强作用可能被掩盖。

本实验发现 NS-398 和顺铂联合作用所诱导的 SPC-A-1 细胞凋亡率与 S 期细胞比例成正相关($r=0.882, P=0.01$)。Kofschoten 等^[6]采用顺铂加阿霉素化疗方案治疗 15 例包含不同组织学类型的乳腺癌移植瘤裸鼠,发现顺铂不敏感裸鼠 S 期肿瘤细胞的比例较低,而 S 期肿瘤细胞比例较高的裸鼠对顺铂敏感性较强,顺铂敏感性与 S 期细胞比例成正相关($r=0.660$);但阿霉素敏感性与 S 期细胞比例无明显相关性($r=0.340$)。Chevallard 等^[7]也报道在乳腺癌患者中 S 期和 G₂ 期细胞比例之和可以作为预测其化疗敏感性的一个指标,这与本实验研究结果相符合。S 期细胞比例代表处于增殖期细胞的数目,一般来说进行 DNA 复制的细胞更易于被肿瘤化疗药物杀伤。

我们的实验证明 NS-398 和顺铂可协同抑制肺腺癌细胞的增殖,其作用机制可能与 NS-398 增强顺铂对肺腺癌细胞凋亡的诱导有关。但是 NS-398 通过何种分子机制增强顺铂对肺腺癌细胞凋亡的诱导? NS-398 对顺铂肺腺癌细胞生长抑制作用的增强与非凋亡机制是否有关? 对此目前国内外尚无报道,值得进一步研究。

参 考 文 献

- Hida T, Kozaki K, Ito H, et al. Significant growth inhibition of human lung cancer cells both *in vitro* and *in vivo* by the combined use of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, JTE-522, and conventional anticancer agents. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(7): 2443-2447.
- Chang HC, Weng CF. Cyclooxygenase 2 level and culture conditions influence NS398 induced apoptosis and caspase activation in lung cancer cells. *Oncol Rep*, 2001, 8(6): 1321-1325.
- Pyo H, Choy H, Amorino GP, et al. A selective cyclooxygenase 2 inhibitor, NS 398, enhances the effect of radiation *in vitro* and *in vivo* preferentially on the cells that express cyclooxygenase 2. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(10): 2998-3005.
- Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul*, 1984, 22: 27-55.
- Soriano AF, Helfrich B, Chan DC, et al. Synergistic effects of new chemopreventive agents and conventional cytotoxic agents against

human lung cancer cell lines. *Cancer Res*, 1999, 59(24): 6178-6184.

6 Kolfshoten GM, Hulscher TM, Pinedo HM, et al. Drug resistance features and S phase fraction as possible determinants for drug response in a panel of human ovarian cancer xenografts. *Br J Cancer*, 2000, 83(7): 921-927.

7 Chevillard S, Pouillart P, Beldjord C, et al. Sequential assessment

of multidrug resistance phenotype and measurement of S phase fraction as predictive markers of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 1996, 77(2): 292-300.

(收稿: 2004-04-28 修回: 2004-06-21)

(本文编辑 李蓓兰)

• 会议消息 •

全国首届肿瘤转移学术会议征文通知

由中国抗癌协会肿瘤转移专委会和中国抗癌协会肺癌专委会中国西部肺癌研究协作中心共同主办, 四川大学华西医院肿瘤中心承办的全国首届肿瘤转移学术会议, 将于 2005 年 6 月 20 日~ 6 月 23 日在成都市举行, 会议将授予国家级继续医学教育项目学分。本次会议将邀请国内从事肿瘤转移基础和临床研究的著名专家作专题报告, 主要题目有: (1) 肿瘤侵袭转移的信号传导调控; (2) 肺癌侵袭转移的基因调控与逆转研究进展; (3) 肺癌转移相关新基因的克隆与鉴定; (4) 肿瘤复发转移动物模型的建立与应用; (5) 肝癌转移的分子机理; (6) 前列腺癌侵袭转移的信号传导机制; (7) 肿瘤转移与粘附; (8) 肿瘤转移与血管生成; (9) 肿瘤细胞休眠与肿瘤转移; (10) 肿瘤转移的细胞周期调控; (11) 肿瘤转移骨相关事件治疗进展等。现就有关事宜通知如下:

一、征文内容:

1. 肿瘤侵袭转移的基因调控;
2. 肿瘤转移的临床治疗;
3. 肿瘤转移的早期诊断;
4. 肿瘤侵袭转移的信号调节;
5. 肿瘤转移骨相关事件及其治疗进展;
6. 血管生成与肿瘤转移;
7. 肿瘤转移相关新基因的克隆与鉴定;
8. 肿瘤转移动物模型及应用;
9. 肿瘤细胞休眠与肿瘤转移;
10. 肿瘤侵袭转移的分子机理及逆转研究。

二、征文要求:

1. 来稿请寄 4000 字左右的全文和 500 字左右的中文摘要各 1 份。摘要包括目的、方法、结果、结论。全文需包括前言、材料与方法、结果、讨论、参考文献。

2. 文稿力求真实, 数据和结果可靠。
3. 来稿可以综述、论著、实验研究、病例报告等多种形式撰写。
4. 所有录用的论文摘要将刊登在论文集中。
5. 论文必须未在国内公开发表过。
6. 论文截止日期: 2005 年 5 月 10 日(逾期不受理)。
7. 提交论文方式:

(1) 用 E-mail 形式或软盘形式(最好用 E-mail)。软盘寄至: 四川省成都市国学巷 37 号四川大学华西医院肿瘤中心 李祺(收)。邮编: 610041, 电话: 028-85422584, 传真: 028-85422743。软盘文稿编辑用 Word。

(2) E-mail: cnlungca@mail.sc.cninfo.net。主题词中标明为“全国首届肿瘤转移学术会议投稿”。

(3) 文稿需注明第一作者的姓名、单位、地址、邮编、联系电话和 E-mail 地址。

中国抗癌协会肿瘤转移专委会

中国抗癌协会肺癌专委会中国西部肺癌研究协作中心
 中国肺癌杂志
 www.lungca.org
 2005 年 2 月 1 日