

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2003.04.09

• 临床研究 •

# 肺癌MMPs 和TIMPs 的表达及 浸润转移的研究

王新允 杨菊红 马莹 郑海燕 程波 郑宏伟 朱丛中

**【摘要】** 目的 研究肺癌组织中基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂(TIMPs)在肺癌组织中的表达情况,以探讨 MMPs 及 TIMPs 在肺癌浸润和转移中的作用。方法 用 SP 免疫组化技术检测 MMP-1、MMP-2、MMP-9、MMP-13、TIMP-1、TIMP-2 在 104 例肺癌组织中的表达。结果 肺癌组织中 MMPs、TIMPs 的阳性表达率均显著高于正常肺组织。MMP-2 与肺癌分级有密切关系,MMP-9 与淋巴结转移有密切关系,TIMP-1 与肺癌分期和淋巴结转移有密切关系。肺癌组织中 MMP-2 与其抑制剂 TIMP-2 的表达呈正相关,MMP-9 与 TIMP-2 的表达呈正相关。结论 MMPs 和 TIMPs 在肺癌发展过程中具有重要作用,尤其是 MMP-9 和 TIMP-1 在肺癌的浸润转移过程中具有促进作用。

**【关键词】** 肺肿瘤 基质金属蛋白酶 组织金属蛋白酶抑制剂

**【中图分类号】** R734.2

**Expression and significance of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the infiltration and metastasis of lung cancer** WANG Xinyun, YANG Juhong, MA Ying, ZHENG Haiyan, CHENG Bo, ZHENG Hongwei, ZHU Congzhong. Department of Pathology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, P. R. China

**【Abstract】 Objective** To determine the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in lung cancer specimens, and to find out the possible roles of MMPs and TIMPs in the infiltration and metastasis of lung cancer. **Methods** The expression of MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, TIMP-2 were detected in 104 lung cancer tissues by immunohistochemical method. **Results** The expressions of MMPs and TIMPs were up-regulated in lung cancer tissues. The expression of MMP-2 was related to differentiated degree of tumor cells. MMP-9 correlated with lymph node metastasis of lung cancer. The positive rate of TIMP-1 was related to TNM stage and lymph node metastasis. In lung cancer tissues, there was positive correlation between MMP-2 and TIMP-2, and between MMP-9 and TIMP-2. **Conclusion** MMPs and TIMPs may play the important roles in the development of lung cancer. MMP-9 and TIMP-1 might promote the infiltration and metastasis of lung cancer.

**【Key words】** Lung neoplasms Matrix metalloproteinases Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases

This work was supported by a grant from the Natural Scientific Foundation of Tianjin (to WANG Xinyun)(No. 983608111).

肿瘤侵袭和转移过程中瘤细胞侵袭转移的能力与其诱导产生蛋白酶降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和基底膜的能力密切相关。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)就是其中最为重要的一组蛋白酶,它几乎能降解 ECM 中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,从而促进肿瘤的侵袭和转移。组织金属蛋白酶抑制剂(tissue

inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs)是一组能特异性抑制 MMPs 活性的低分子蛋白质,是体内 MMPs 活性调节的重要机制。正常情况下,MMPs 和 TIMPs 相互作用,使 ECM 处于动态平衡中,MMPs 活性增强或 TIMPs 活性降低都会破坏 ECM 的动态平衡,促进肿瘤的侵袭和转移。鉴于此,本研究选择了 MMP-1、MMP-2、MMP-9 及 MMP-13 四种不同的 MMPs 及其抑制剂 TIMP-1、TIMP-2 作为研究指标,以探讨 MMPs 及其抑制剂在肺癌侵袭和转移中的可能机制。

本研究受天津市自然科学基金(983608111)资助

作者单位:300070 天津医科大学病理教研室(通讯作者:王新允)

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集天津医科大学总医院、第二附属医院病理科 1994~1999 年手术切除的肺癌石蜡包埋标本 104 例。所有患者术前均未行放、化疗,其中男性 72 例,女性 32 例;年龄 27~79 岁,平均 57.76 岁。按 1999 年世界卫生组织(WHO)肺及胸膜肿瘤组织学类型修订方案,并参考《外科诊断病理学》对全部资料进行统一命名和分类。对照组取自同期正常肺组织 5 例(包括 2 例手术切除正常肺组织和 3 例尸检正常肺组织)。

**1.2 方法** 全部标本均经 10% 福尔马林固定,常规石蜡包埋,5 μm 连续切片,80℃ 烤箱 3 h,装盒备用,常规 HE 染色。

**免疫组化染色:**采用 SP 免疫组化技术,MMP-1、MMP-2、MMP-9、MMP-13、TIMP-1、TIMP-2 单克隆抗体及 SP 试剂均购自武汉博士德生物技术有限公司,按说明书要求做热修复处理。用已知阳性的胃癌组织切片作阳性对照,用 PBS 代替一抗作空白对照。

**SABC-DS 双标免疫组织化学染色:**用以显示组织和细胞中抗原分布。试剂盒中含有正常血清、生物素化二抗、链霉亲和素-生物素化过氧化物酶复合物(SABC)。SABC-AP 用 BCIP/NBT 显色,呈紫蓝色;SABC-POD 用 AEC 显色,呈鲜红色。两者反差强烈。

**SP 免疫组化方法略。**SABC-DS 双标免疫组织化学方法如下:标本经二甲苯脱脂、梯度酒精透明、血清封闭后滴加第一个抗原的一抗、二抗,再滴加 SABC-AP,之后滴加双标阻断液,并再一次血清封闭,滴加另一个抗原的一抗、二抗,再滴加 SABC-POD,之后滴加 BCIP/NBT 显色 60 min 左右,再滴加 AEC 第二次显色 10~30 min。蒸馏水洗涤后干燥,树胶封片。

**1.3 结果判断** 金属蛋白酶及其抑制剂均定位在细胞浆和细胞膜(图 1、2),且各阳性物质主要分布于肿瘤细胞,高倍镜下取 4 个不同视野各计数 100 个细胞,按阳性肿瘤细胞占全部肿瘤细胞的比例分为:无阳性肿瘤细胞或阳性瘤细胞数 < 10% 为(-),阳性细胞占 10%~40% 为(+),阳性细胞占 41%~70% 为(++),阳性细胞 > 70% 为(+++)。(+)为弱阳性,(++~+++)为强阳性。

**1.4 统计学处理** MMPs 及 TIMPs 在各组中的表达及其与临床病理特征关系的比较,采用行×列表进行  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率计算;各指标间的相关关系采用 Spearman 等级相关分析及偏相关关系。

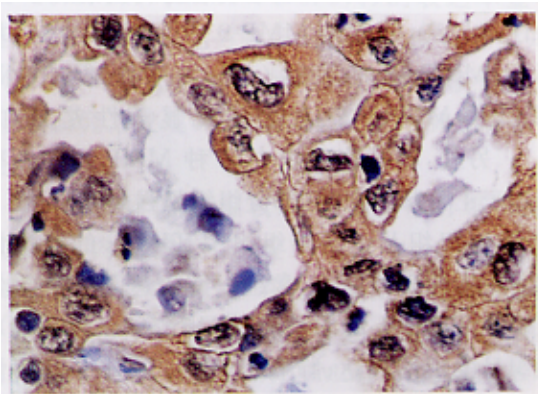


图 1 肺中分化腺癌,MMP-1 蛋白呈棕色阳性颗粒,胞浆和胞膜着色 SP 法×400

Fig 1 Immunohistochemical staining of MMP-2 protein was located in cytoplasm and cell membrane of pulmonary adenocarcinoma with moderate differentiation SP method×400

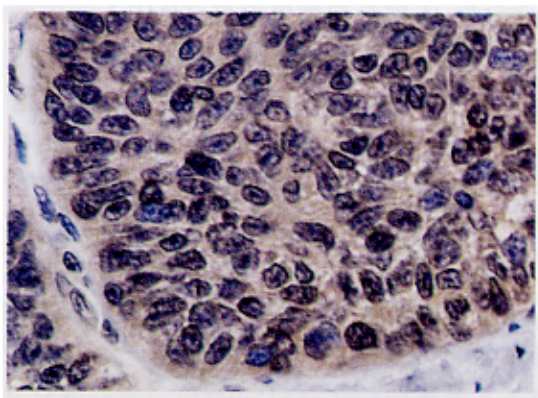


图 2 肺低分化鳞癌,TIMP-2 蛋白呈棕色阳性颗粒,胞浆和胞膜着色 SP 法×400

Fig 2 Immunohistochemical staining of TIMP-2 protein was located in cytoplasm and cell membrane of pulmonary squamous cell carcinoma with poor differentiation SP method×400

## 2 结果

**2.1 肺癌组织及正常组织中 MMPs 的表达** 正常组织中 MMP-1、MMP-13 的阳性率为 0,MMP-2 阳性率为 40%,MMP-9 阳性率为 20%,均为弱阳性(+).肺癌组织中 MMPs 的表达见表 1。

表 1 肺癌组织中 MMPs 的表达

Tab 1 MMPs expression in lung cancer tissues

Degree	MMP-1(%)	MMP-2(%)	MMP-9(%)	MMP-13(%)
-	19(18.3)	24(23.1)	26(25.0)	48(46.2)
+	21(20.2)	14(13.5)	31(29.8)	29(27.9)
++	31(29.8)	23(22.1)	24(23.1)	19(18.3)
+++	33(31.7)	43(41.3)	23(22.1)	8(7.7)
Positive rate(%)	81.7	76.9	75.0	53.8

从表 1 可以看出,肺癌组织中金属蛋白酶 MMP-1 的阳性率最高,其次为 MMP-2 和 MMP-9,三者均明显高于 MMP-13 的表达 ( $P = 0.04$ ),但 MMP-1、MMP-2 及 MMP-9 三者之间无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。另外,在肺癌组织中,4 种 MMP 的阳性率均显著高于正常肺组织,且部分组织呈强阳性表达。

**2.2 肺癌组织及正常肺组织中 TIMPs 的表达情况 (表 2)** 从表 2 可见,正常组织亦表达 TIMP-1,但肺癌组织中 TIMP-1 的阳性率明显升高 ( $P = 0.00$ ),部分组织呈强阳性表达;肺癌组织中 TIMP-2 的阳性率明显升高,与正常肺组织比有显著性差异 ( $P = 0.04$ ),且部分组织呈强阳性表达;肺癌组织中 TIMP-1 的阳性率 (80.8%) 有高于 TIMP-2 (67.3%) 的趋势,但两者之间无显著性差异 ( $P = 0.054$ )。

**2.3 不同分期肺癌中各指标的表达情况 (表 3)** 经统计学分析,不同分期肺癌中仅 TIMP-1 的阳性表达率有显著性差异,随病理分期的增加而明显增加 ( $P < 0.05$ )。

**表 2** TIMP-1、TIMP-2 在肺癌组织及正常组织中的表达

**Tab 2** Expressions of TIMP-1 and TIMP-2 in lung cancer tissues and normal pulmonary tissues

Degree	TIMP-1(%)		TIMP-2(%)	
	Lung cancer	Normal	Lung cancer	Normal
-	20(19.2)	4(80.0)	34(32.7)	4(80.0)
+	35(33.7)	1(20.0)	23(22.1)	1(20.0)
++	35(33.7)	0(0.0)	28(26.9)	0(0.0)
+++	14(13.5)	0(0.0)	19(18.3)	0(0.0)
Positive rate(%)	80.8	20.0	67.3	20.0

**2.4 不同分级肺癌中各指标的表达 (表 4)** 全组腺癌和鳞癌共计 67 例,由表 4 可知,仅 MMP-2 与肺癌分级有密切关系,随分化程度的降低,MMP-2 的阳性率升高 ( $P < 0.05$ )。另外,TIMP-2 阳性率也随分化程度的降低有下降趋势,但没有显著性差异。

**2.5 淋巴结转移与各指标间的关系 (表 5)** 在各指标中,仅 MMP-9、TIMP-1 与淋巴结转移有密切关系 ( $P < 0.05$ ),在有淋巴结转移的标本中 MMP-9 及 TIMP-1 阳性表达率升高。

**表 3** 不同分期肺癌中各指标的表达情况

**Tab 3** Expressions of MMPs and TIMPs in different stages of lung cancer

Stage	n	MMP-1(%)	MMP-2(%)	MMP-9(%)	MMP-13(%)	TIMP-1(%)	TIMP-2(%)
I	38	31(81.6)	30(78.9)	28(73.7)	25(65.8)	27(71.1)	30(78.9)
II	37	30(81.1)	30(81.1)	29(78.4)	15(40.5)	31(83.8)	25(67.6)
III	16	14(87.5)	11(68.8)	13(81.2)	10(62.5)	14(87.5)	10(62.5)
IV	13	10(76.9)	9(69.2)	8(61.5)	6(46.2)	12(92.3)	5(38.5)
Total	104	85(81.7)	80(76.9)	78(75.0)	56(53.8)	84(80.8)	70(67.3)
P value		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

**表 4** 不同分级肺癌中各指标的表达情况

**Tab 4** Expressions of MMPs and TIMPs in different differentiation grades of lung cancer

Grade	n	MMP-1(%)	MMP-2(%)	MMP-9(%)	MMP-13(%)	TIMP-1(%)	TIMP-2(%)
I	10	9(90.0)	7(70.0)	9(90.0)	5(50.0)	9(90.0)	6(60.0)
II	38	34(89.5)	32(84.2)	37(97.4)	27(71.1)	35(92.1)	30(78.9)
III	19	19(100.0)	19(100.0)	18(94.7)	10(52.6)	19(100.0)	19(100.0)
Total	67	62(92.5)	58(86.6)	64(95.5)	42(62.7)	63(94.0)	55(82.1)
P value		0.101	0.045	0.321	0.645	0.185	0.356

**表 5** 各指标阳性率与淋巴结转移的关系

**Tab 5** Relationship between expressions of MMPs and TIMPs and lymphatic metastasis

Lymph node status	n	MMP-1(%)	MMP-2(%)	MMP-9(%)	MMP-13(%)	TIMP-1(%)	TIMP-2(%)
Metastasis	50	43(86.0)	39(78.0)	43(86.0)	29(58.0)	46(92.0)	30(60.0)
Non-metastasis	54	42(77.8)	41(75.9)	35(64.8)	27(50.0)	38(70.4)	40(74.1)
Total	104	85(81.7)	80(76.9)	78(75.0)	56(53.8)	84(80.8)	70(67.3)
P value		0.318	0.820	0.014	0.438	0.006	0.147

**2.6 肺癌组织中各检测指标之间的相关性 (表 6)** 经 Spearman 相关分析:MMP-2 与 MMP-1 呈正相关 ( $r_s = 0.310, P = 0.011$ ); MMP-2 与 MMP-9 呈正相关 ( $r_s = 0.397, P = 0.001$ ); MMP-9 与 TIMP-2 呈正相关 ( $r_s = 0.277, P = 0.023$ ); MMP-9 与 TIMP-2 呈正相关 ( $r_s = 0.330, P = 0.006$ ); TIMP-1 与 TIMP-2 呈正相关 ( $r_s = 0.310, P = 0.011$ ); MMP-2 与 MMP-1 呈正相关 ( $r_s = 0.397, P = 0.001$ )。



表 6 肺癌组织中各检测指标之间的相关性

Tab 6 Correlation of MMPs and TIMPs expressions with each other in lung cancer tissues

Index	Correlation coefficient ( $r_s$ )					
	MMP-1	MMP-2	MMP-9	MMP-13	TIMP-1	TIMP-2
MMP-1	1.000	0.277	0.226	0.210	0.221	0.204
MMP-2	0.277	1.000	0.145	0.063	0.147	0.310
MMP-9	0.226	0.145	1.000	0.049	0.236	0.330
MMP-13	0.210	0.063	0.049	1.000	0.149	0.107
TIMP-1	0.221	0.147	0.236	0.149	1.000	0.397
TIMP-2	0.204	0.310	0.330	0.107	0.397	1.000

### 3 讨论

我们的研究发现, MMPs 在肺癌中的表达明显增强, 而且还可以看到 MMPs 阳性物质在胶原纤维聚集的现象, 提示 MMPs 可以通过降解 ECM 中的基质成分, 促进肿瘤侵袭和转移。本研究采用免疫组化法观察 MMPs 和 TIMPs 在肺癌组织中的表达变化, 结果显示 MMPs 和 TIMPs 在肺癌组织中均比正常对照显著增高; 肺癌中 MMP-2 与其抑制剂 TIMP-2 的表达呈正相关, MMP-9 与 TIMP-2 的表达呈正相关; MMP-9、TIMP1 的阳性表达率与肺癌淋巴结转移有密切关系; 不同分期肺癌中仅 TIMP-1 的表达有明显差异, 随病理分期的增加而明显增加; MMP-2 与肺癌分级有密切关系, 随分化程度的降低, MMP-2 的阳性率升高。

研究发现, MMPs 在肿瘤侵袭和转移中的作用与其对 ECM 的水解作用相关。ECM 是组成间质和上皮—血管基质的不溶性结构成分, 而 BM 是特化的 ECM, 它不仅起着分割作用, 还藉 V 型胶原与基质中的微纤维直接连结, 保持组织间的相互作用。IV 型胶原是 BM 的主要支架。研究表明, IV 型胶原的降解意味着肿瘤的浸润和转移, 而研究发现, IV 型胶原酶 (MMP-2、MMP-9) 在降解基底膜中具有重要作用。研究发现, IV 型胶原酶在各种肿瘤中均为高表达, 与之相应的各种肿瘤组织内的基底膜亦表现出不同程度的断裂、片段缺失以至消失, 而且基底膜破坏与 IV 型胶原酶的高表达呈正相关<sup>[1]</sup>。已在多种肿瘤中发现 IV 型胶原酶的高表达与肿瘤的浸润、转移能力相关<sup>[2]</sup>。大量的研究发现, 肺癌组织中 MMP-2、MMP-9 的阳性表达率明显升高。赵仲生等<sup>[3]</sup>的研究发现, 非小细胞肺癌组织中 MMP-2(77.4%) 和 MMP-9(80.6%) 的阳性率均高于癌旁异型增生组织和正常肺组织, 且 MMP-2 的阳性率随肺癌 TNM 分期的增加而增加, 有淋巴结转移者 MMP-2 和 MMP-9 的阳性率高于无淋巴结转移者。我们对肺癌组织的研究也表明, 肺癌中明胶酶

MMP-2(76.9%)、MMP-9(75.0%) 的表达率显著升高, 且 MMP-2 的表达与肺癌的分化程度有密切关系, 而 MMP-9 的表达升高与肺癌淋巴结转移有密切关系, 但本研究未发现 MMP-2、MMP-9 与肺癌分期的相关性。

MMP-1 的产生范围较广, 可由基质纤维母细胞、巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞产生。正常情况下 MMP-1 的阳性率很低, 但在各种刺激下可高表达。大量研究显示恶性肿瘤中 MMP-1 高表达与预后相关。我们的研究发现, 肺癌组织中 MMP-1 的阳性率明显高于正常肺组织, 且 MMP-1 的阳性率(81.7%) 大于 MMP-2(76.9%) 及 MMP-9(75.0%) 的阳性率, 但三者无统计学差异。另外, 研究发现 MMP-1 与 MMP-2、E 钙粘蛋白均明显相关, 提示 MMP-1 可能在降解 ECM、调节细胞间粘附功能中与其他蛋白具有协同作用。因此, 我们认为 MMP-1 在肺癌的侵袭和转移中也具有重要的作用, 可作为肺癌的早期诊断指标。

TIMPs 是 MMPs 的特异性抑制剂, 它可以共价键的形式与 MMPs 相结合, 抑制 MMPs 的活性。研究者认为, MMPs/TIMPs 的平衡在维持 ECM 的动态平衡中具有重要作用。大量研究发现, 恶性肿瘤中 TIMPs 的表达降低, 活性减弱, 从而认为肿瘤组织中 MMPs 的活性增强而 TIMPs 的活性减弱是肺癌侵袭和转移的重要因素<sup>[4]</sup>。而本研究结果表明, 肺癌组织 TIMP-1(80.8%)、TIMP-2(67.3%) 的表达水平明显高于正常肺组织。另外, 本研究还发现, TIMP-2 与 MMP-2 以及 TIMP-2 与 MMP-9 间均具有正相关关系, 即随着 MMPs 的升高, TIMPs 的表达也相应升高, 提示肺癌中 MMPs 的表达与 TIMPs 的表达相关。这与 Hofmann 等<sup>[5]</sup>的研究结果一致。双染色结果显示 MMP-2 及 TIMP-2 在同一癌巢中存在共表达。因此, MMPs 水平的升高可能通过某种途径诱导 TIMPs 的升高, 以抑制 MMPs 的活性。那么, 为什么 TIMPs 表达增强而癌组织病变仍在不断发展呢? 我们认为有以下几个原因。首先, 组织 TIMPs 的高表达可能反映了宿主的反馈调节反应, 由于机体 MMPs 的水平升高、活性增强, 从而通过某种途径诱导机体产生更多的 TIMPs, 以拮抗 MMPs 的功能, 抑制肿瘤浸润和转移。但由于 MMPs 的活性升高得更明显, 仍然可以打破 MMP-TIMP 平衡, 使 MMP/TIMP 的比值升高, TIMP 不足以拮抗 MMP 的活性, 导致肿瘤发生浸润、转移。其次, 有研究认为 TIMPs 除可抑制 MMPs 的活性外, 还可在一定条件下激活 MMPs, 并抑制 MMPs 的降解作用<sup>[6]</sup>。另外, 研究发现, TIMP-1 在体

外还有生长因子样作用,可促进细胞的增殖。因此,我们认为,TIMPs 的作用并不仅仅是抑制剂的作用,它可能是一种调节剂,协调 MMPs/TIMPs 的平衡,维持基质的稳定,而且在肿瘤组织中 TIMPs 的高表达,可能还与其能促进肿瘤细胞生长有关。另外,本研究发现 TIMP-1 与肺癌分期及淋巴结转移有密切关系。因此,我们认为 TIMP-1 可作为评价肺癌预后的独立指标。对 TIMPs 的进一步研究将有助于我们深入了解其在肺癌侵袭转移中的功能,并为开发新的抗癌药物提供理论依据。

参 考 文 献

1 Albrechtsen R, Wewer UM, Liotta LA. Basement membranes in human cancer. *Pathol Annu*,1986,21(Pt 2) : 251-276.  
 2 Kawamata H, Kameyama S, Kawai K, et al. Marked acceleration

of the metastatic phenotype of a rat bladder carcinoma cell line by the expression of human gelatinase A. *Int J Cancer*,1995,63(4) : 568-575.  
 3 赵仲生,张梅,茹国庆. MMP-2 和 MMP-9 在非小细胞肺癌中的表达及预后意义. *中国肺癌杂志*,2000,3(2) : 107-110.  
 4 Urbanski SJ, Edwards DR, Maitland A, et al. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in primary pulmonary carcinomas. *Br J Cancer*,1992,66(6) : 1188-1194.  
 5 Hofmann UB, Westphal JR, Van Muijen GN, et al. Matrix metalloproteinases in human melanoma. *J Invest Dermatol*,2000,115 (3) : 337-344.  
 6 Ylisirnio S, Hoyhtya M, Turpeenniemi-Hujanen T. Serum matrix metalloproteinases-2, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2 in lung cancer--TIMP-1 as a prognostic marker. *Anticancer Res*, 2000,20(2B) : 1311-1316.

(收稿:2002-12-23 修回:2003-04-03)

(本文编辑 李蓓兰)

• 消息 •

中国抗癌协会肺癌专委会第一届西部暨  
 第五届四川省肺癌学术会议  
 征文通知

由中国抗癌协会肺癌专委会西部肺癌研究协作中心和四川省抗癌协会肺癌专委会共同主办,四川大学华西医院肿瘤中心承办的第一届西部暨第五届四川省肺癌学术会议,将于 2003 年 9 月 28~30 日在四川省成都市举行。现将有关事宜通知如下:

一. 征文内容:(1)肺癌流行病学、病因学、预防与控制;(2)肺癌扩大切除的争论与共识;(3)肺癌细胞生物学和分子生物学;(4)肺癌多药耐药及其逆转;(5)肺癌的早期诊断方法及技术;(6)微创外科在肺癌诊断治疗中的应用;(7)肺癌化疗的现状及进展;(8)肺癌的放疗及三维调强放疗;(9)肺癌的外科规范化治疗的探讨;(10)肺癌的多学科综合治疗;(11)肺癌癌变和侵袭转移的分子机理;(12)肺癌靶向治疗;(13)肺癌疫苗;(14)肺癌血管生成与抗血管生成在肺癌治疗中的应用;(15)肺癌细胞信号传导;(16)其它肺癌基础与临床研究方面的新理论、新技术等。

二. 征文要求:(1)来稿力求真实,资料、数据可靠,请用电脑打印;(2)来稿可以综述、论著、实验研究、病例分析、个案报道、新技术、新方法介绍以及经验教训分析等多种形式撰写;(3)凡已在全国公开发行杂志刊登的论文不予受理;(4)来稿请寄 4 000 字以内的全文、500 字以内的中文摘要各 1 份和 word 文档软盘一张。无摘要文稿恕不采用;(5)来稿须详细写明联系人姓名、单位、通讯地址、邮政编码、电话、传真号码或电子邮件地址;(6)来稿请寄四川省成都市外南国学巷 37 号四川大学华西医院肿瘤中心周清华教授收,邮政编码:610041。请在信封右上角或左下角注明“西部肺癌会议征文”字样,亦可经电子邮件寄稿,E-mail 地址:cnlungca@mail.sc.cninfo.net;(7)截稿日期:2003 年 8 月 25 日(以当地邮戳为准,过期稿件恕不受理)。

来稿录用后,其第一作者将作为会议正式代表出席会议,参会者可获继续教育学分 4 分。

中国抗癌协会肺癌专委会西部肺癌研究协作中心

中国肺癌杂志 四川省抗癌协会肺癌专委会  
 www.lungca.org 2003 年 7 月 3 日