



· 论 著 ·

EphA7在骨肉瘤中的表达及对骨肉瘤MG-63细胞增殖、迁移和凋亡的影响

刘 正^{1,2}, 王 静³, 沈 伟^{1,2}, 赵舒煊^{1,2}, 袁文华^{1,2}, 周海宇¹

1. 兰州大学第二医院骨科, 甘肃 兰州 730030;
2. 甘肃省骨关节疾病研究重点实验室, 甘肃 兰州 730030;
3. 解放军第九四三医院特诊科, 甘肃 武威 733000

[摘要] 背景与目的: EphA7蛋白是对人体正常生理过程具有重要作用的一种膜蛋白, 常在细胞膜中发挥多种调控作用, 但该蛋白在骨肉瘤中的作用尚不清楚。该研究拟观察骨肉瘤组织中EphA7的表达, 并了解EphA7对人骨肉瘤MG-63细胞增殖、迁移和凋亡的影响。方法: 收集45例患者的骨肉瘤组织和瘤旁正常组织。培养人骨肉瘤MG-63细胞, 用siRNA转染MG-63细胞, 并分成siRNA-EphA7组(EphA7-siRNA转染)、siRNA-Control组(阴性对照siRNA转染)和空白组(未转染)。采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)和蛋白质印迹法(Western blot)评估组织和细胞中EphA7的mRNA表达和蛋白水平。通过细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)测定细胞增殖活力, 通过细胞划痕实验检测细胞迁移能力, 利用流式细胞术检测细胞凋亡。结果: RTFQ-PCR和Western blot检测结果显示, EphA7的mRNA表达和蛋白水平在骨肉瘤组织中明显高于瘤旁正常组织($P < 0.05$); 与空白组和siRNA-Control组相比, siRNA-EphA7组中EphA7的mRNA表达和蛋白水平显著降低($P < 0.05$)。CCK-8测定结果显示, siRNA-EphA7组的吸光度(D)值显著低于空白组和siRNA-Control组($P < 0.05$)。细胞划痕实验显示, 与空白组和siRNA-Control组相比, siRNA-EphA7组在划痕后愈合率显著降低($P < 0.05$)。流式细胞术显示, 与空白组和siRNA-Control组相比, siRNA-EphA7组凋亡率显著增加($P < 0.05$)。结论: EphA7在骨肉瘤组织中表达上调。下调MG-63细胞中EphA7的表达可抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移, 促进其凋亡。

[关键词] 骨肉瘤; EphA7; siRNA; 增殖; 迁移; 凋亡

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.03.003

中图分类号: R738.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)03-0171-07

Expression of EphA7 in osteosarcoma and its effect on proliferation, migration and apoptosis of osteosarcoma MG-63 cells

LIU Zheng^{1,2}, WANG Jing³, SHEN Wei^{1,2}, ZHAO Shuxuan^{1,2}, YUAN Wenhua^{1,2}, ZHOU Haiyu¹ (1. Department of Orthopedics, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China; 2. Key Laboratory of Bone and Joint Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730030, Gansu Province, China; 3. Department of Special Medicine, The 943th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Wuwei 733000, Gansu Province, China)

Correspondence to: ZHOU Haiyu E-mail: gslzhy2004@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** EphA7 protein is a membrane protein that plays an important role in the normal physiological processes of the human body, and often plays various regulatory roles in the cell membrane. However, the role of this protein in osteosarcoma remains unclear. **Methods:** Osteosarcoma and adjacent normal tissues of 45 patients were collected. Human osteosarcoma MG-63 cells were cultured and transfected with siRNA, and then divided into siRNA-EphA7 group (EphA7-siRNA transfection), siRNA-Control group (negative control siRNA transfection) and blank group (untransfected). Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR) and Western blot were used to assess the mRNA and protein expression of EphA7 in tissues and cells. Cell proliferation viability was determined by cell counting kit-8 (CCK-8). Cell migration ability was

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(17JR5RA189)。

通信作者: 周海宇 E-mail: gslzhy2004@163.com

measured by cell scratch assay. Apoptosis was detected by flow cytometry. **Results:** RTFQ-PCR and Western blot showed that the mRNA expression and protein levels of EphA7 were significantly higher in osteosarcoma than in adjacent normal tissues ($P<0.05$). The mRNA expression and protein levels of EphA7 in the siRNA-EphA7 group were significantly lower than those in the blank group and the siRNA-Control group ($P<0.05$). CCK-8 assay showed that the D value of the siRNA-EphA7 group was significantly lower than those of the blank group and the siRNA-Control group ($P<0.05$). The cell scratch assay showed that the healing rate of the siRNA-EphA7 group was significantly reduced after scratching compared with the blank group and the siRNA-Control group ($P<0.05$). Flow cytometry showed a significant increase in apoptotic rate in the siRNA-EphA7 group compared with the blank group and the siRNA-Control group ($P<0.05$). **Conclusion:** EphA7 is up-regulated in osteosarcoma, and down-regulation of EphA7 expression in MG-63 cells can inhibit the proliferation and migration of osteosarcoma cells and promote their apoptosis.

[Key words] Osteosarcoma; EphA7; siRNA; Proliferation; Migration; Apoptosis

骨肉瘤是骨骼中常见的恶性肿瘤之一, 主要见于儿童和青少年, 并且与高度恶性、早期转移、快速进展及不良预后相关。骨肉瘤表现出高度恶性并且倾向于早期转移: 在新诊断的患者中经常观察到肺转移, 并且在没有化疗的情况下肺部症状可能在1年内发展^[1]。对于患有骨肉瘤的患者, 目前大多数治疗方案通常涉及强化新辅助化疗, 然后进行手术切除。仅接受手术治疗的高级别骨肉瘤患者的预后非常差, 5年生存率低于20%^[2]。骨肉瘤患者死亡的主要原因是肺转移, 预后差^[3-5]。尽管临床研究已经取得了较大的进步, 但是其转移及复发率仍然很高。EphA7是酪氨酸蛋白激酶受体家族中的重要成员之一, 在多种组织或细胞中广泛表达, 对调节细胞生长、迁移及血管形成具有潜在的作用。近年来研究发现, EphA7蛋白在一些恶性肿瘤中呈高表达和高活性, 其在肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移过程中发挥重要作用^[6-7]。本研究旨在观察EphA7在骨肉瘤中的表达情况, 了解EphA7对人骨肉瘤MG-63细胞增殖、迁移和凋亡的影响。

1 材料和方法

1.1 患者组织标本

收集兰州大学第二医院2010年1月—2017年12月经手术切除的骨肉瘤标本45例, 术前均未行放化疗, 所有标本均经病理学检查证实。另取对应45例瘤旁正常组织作为对照。将组织标本立即在液氮中冷冻以供进一步使用。本研究经兰州大学第二医院伦理委员会批准。所有患者均签署知

情同意书。

1.2 细胞培养

人骨肉瘤MG-63细胞购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。将人骨肉瘤MG-63细胞在含有10%胎牛血清(购自美国Hyclone公司)的MEM培养基(购自美国Hyclone公司)中培养, 置于37℃、CO₂体积分数为5%的培养箱中。当细胞密度为90%时, 弃去先前的培养基, 随后使用PBS对细胞进行2次漂洗, 然后用0.25%胰蛋白酶(购自美国Gibco公司)消化, 将细胞在含有10%胎牛血清的MEM培养基中制成单细胞悬浮液, 并以规则的间隔传代。选择对数生长期的细胞用于进一步的实验。

1.3 细胞转染

计数对数生长期的细胞并接种到6孔板(每孔 2×10^5 个细胞)上, 直到细胞汇合至60%~80%。根据制造商的说明, 使用siRNA Reagent System试剂盒(购自美国Santa公司)转染细胞。将6 μL EphA7-siRNA或阴性对照siRNA(购自美国Santa公司)转染到MG-63细胞中。转染后, 将细胞在37℃、CO₂体积分数为5%的条件下培养5~7 h。然后将细胞在含有10%胎牛血清的MEM培养基中再培养24~48 h, 用于以下实验。将细胞分为siRNA-EphA7组(EphA7-siRNA转染)、siRNA-Control组(阴性对照siRNA转染)和空白组(未转染)。

1.4 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)检测

使用TRIzol试剂(购自北京索莱宝科技

有限公司), 根据制造商的方案从组织或MG-63细胞中提取总RNA。使用紫外分光光度计测量260 nm/280 nm处的吸光度(D)值来检测RNA的浓度和纯度。 $D_{260\text{ nm}}/D_{280\text{ nm}}$ 在1.7和2.1之间表明RNA具有高纯度, 可用于后续实验。使用PCR系统(购自瑞士Roche公司)反转录合成cDNA模板, LightCycler 96 RTFQ-PCR系统进行RTFQ-PCR实验。反应系统包括TB Green Premix Ex TaqTMII 10 μL 、PCR正向引物(10 $\mu\text{mol/L}$) 0.8 μL 、PCR反向引物(10 $\mu\text{mol/L}$) 0.8 μL 、cDNA模板2.0 μL 和灭菌蒸馏水6.4 μL 。GAPDH作为内部对照。*EphA7*的正义链为5'-CCTGAGGGATTGTAACAGTCTT-3', 反义链为5'-GGTCACCTTGGTAAACTTTC-3'; *GAPDH*的正义链为5'-AAGAAGGTGGTGAAGCAGGC-3', 反义链为5'-TCCACCACCCAGTTGCTGTA-3'。

1.5 蛋白质印迹法(Western blot)检测

使用蛋白质裂解缓冲液(购自上海碧云天生物技术有限公司), 根据相关步骤从组织或MG-63细胞中提取总蛋白质。用BCA试剂盒(购自上海碧云天生物技术有限公司)测定总蛋白质浓度。通过10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)分离总蛋白质, 然后将蛋白质转移到PVDF膜(购自广州赛国生物科技有限公司), 并用5%脱脂牛奶封闭2 h, 然后在4 $^{\circ}\text{C}$ 下将其与一抗(*EphA7*, 1:1 000稀释; β -action, 1:500稀释)(购自美国Santa公司)温育过夜。将膜洗3次, 每次15 min, 然后与二抗(羊抗鼠IgG, 1:8 000稀释)(购自美国Santa公司)一起温育2 h。采用电化学发光ECL(购自美国Advansta公司)检测Western blot条带。使用Image J软件以 β -actin作为内部参照分析靶蛋白的相对水平。

1.6 细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)测定

当细胞密度达到80%时, 用PBS洗涤细胞2次, 然后用0.25%胰蛋白酶消化以制备单细胞悬浮液。计数后, 将细胞接种到96孔板(每孔

$3\times 10^3\sim 6\times 10^3$ 个细胞, 200 μL)上, 5个重复孔。将细胞分别培养24、48和72 h后, 从培养箱中取出, 每孔加入10 μL CCK-8(购自日本Dojindo公司)。然后, 将细胞再培养4 h。使用酶标仪(购自美国Awareness公司)在450 nm处检测每个孔的 D 值。在横坐标上绘制细胞生存曲线, 在纵坐标上绘制 D 值。

1.7 划痕实验

转染48 h后, 将人骨肉瘤MG-63细胞接种到6孔板上, 每孔 1×10^5 个细胞。当细胞汇合度达到90%~100%时, 使用200 μL 移液管尖端在6孔底部进行5次垂直划痕。将6孔板用PBS洗涤2次以洗去漂浮的细胞, 然后更换新鲜无血清培养基, 在37 $^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 体积分数为5%的条件下进行培养。0和24 h时在倒置显微镜下分别拍照, 观察并测量划痕的宽度。使用Image J软件计算细胞间距离的均值。划痕的愈合率= $[(0\text{ h的划痕宽度}-24\text{ h的划痕宽度})/0\text{ h的划痕宽度}]\times 100\%$ 。

1.8 Annexin V-FITC/碘化丙啶(propidium iodide, PI)双染色法流式细胞术检测

转染48 h后, 用胰蛋白酶消化细胞, 并收集到试管中。以1 000 r/min离心5 min后弃去上清液。用4 $^{\circ}\text{C}$ 的PBS清洗细胞3次, 然后以1 000 r/min离心5 min后弃去上清液。根据Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒(购自北京索莱宝科技有限公司)的说明, 向每个管中加入150 μL 结合缓冲液和5 μL Annexin V-FITC。在室温下避光温育15 min后, 向管中补充结合缓冲液100 μL 和PI 5 μL 。采用流式细胞术检测细胞凋亡。

1.9 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件处理数据, 结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较应用 t 检验和方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 骨肉瘤组织及瘤旁正常组织中EphA7的mRNA表达

采用RTFQ-PCR检测EphA7的mRNA在骨肉瘤及瘤旁正常组织中的表达。结果显示, 与瘤旁

正常组织相比, 骨肉瘤组织中EphA7的mRNA的表达量显著增加 ($P < 0.05$, 图1)。

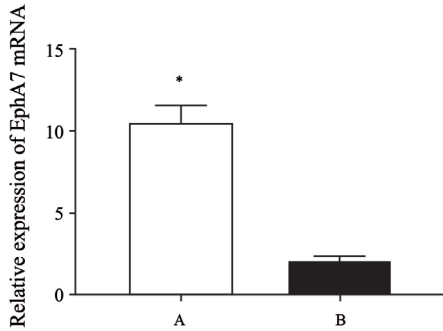


图1 骨肉瘤组织与癌旁正常组织中EphA7的mRNA表达

Fig. 1 mRNA expressions of EphA7 in osteosarcoma and adjacent normal tissues

A: Osteosarcoma tissue; B: Adjacent normal tissues; *: $P < 0.05$, compared with adjacent normal tissues

2.2 骨肉瘤组织及癌旁正常组织中EphA7的蛋白表达

采用Western blot检测在骨肉瘤及癌旁正常组织中EphA7的蛋白表达。结果显示, 与癌旁正常组织相比, 骨肉瘤组织中EphA7的蛋白水平显著增加 ($P < 0.05$, 图2)。

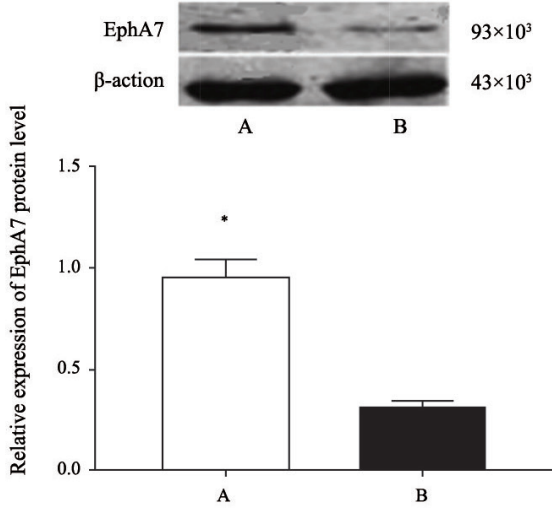


图2 骨肉瘤组织及癌旁正常组织中EphA7的蛋白水平

Fig. 2 Protein level of EphA7 in osteosarcoma and adjacent normal tissues

A: Osteosarcoma tissue; B: Adjacent normal tissues; *: $P < 0.05$, compared with adjacent normal tissues

2.3 人骨肉瘤MG-63细胞中EphA7的mRNA表达

采用RTFQ-PCR检测人骨肉瘤MG-63细胞中EphA7的mRNA表达。结果显示, siRNA-EphA7组与空白组和siRNA-Control组相比, MG-63细胞中

mRNA的表达显著降低 ($P < 0.05$), 空白组与siRNA-Control组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图3)。

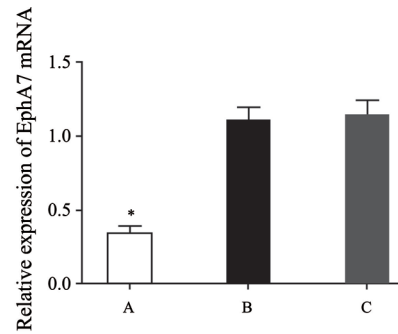


图3 RTFQ-PCR检测3组MG-63细胞中EphA7的mRNA表达

Fig. 3 Detection of EphA7 mRNA expression in three groups of MG-63 cells by RTFQ-PCR

A: siRNA-EphA7 group; B: siRNA-Control group; C: Blank group; *: $P < 0.05$, compared with the other two groups

2.4 人骨肉瘤MG-63细胞中EphA7的蛋白表达

采用Western blot检测MG-63细胞中EphA7的蛋白水平。结果显示, siRNA-EphA7组与空白组和siRNA-Control组相比, MG-63细胞中的蛋白水平显著降低 ($P < 0.05$), 空白组与siRNA-Control组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图4)。

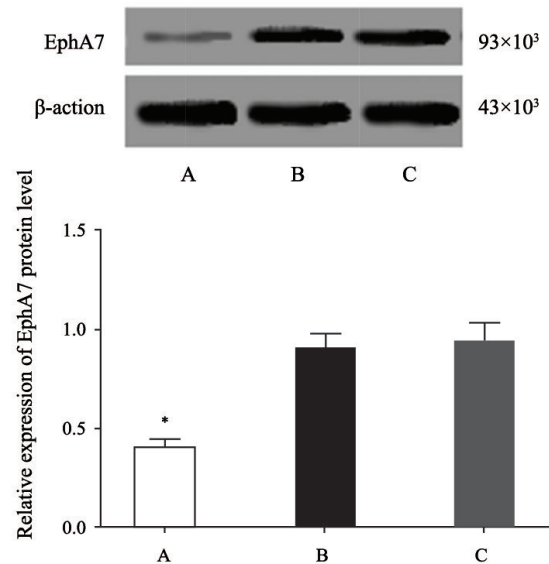


图4 Western blot检测3组MG-63细胞中EphA7的蛋白水平

Fig. 4 Western blot analysis of EphA7 protein level in three groups of MG-63 cells

A: siRNA-EphA7 group; B: siRNA-Control group; C: Blank group; *: $P < 0.05$, compared with the other two groups

2.5 EphA7对人骨肉瘤MG-63细胞增殖的影响

在敲低EphA7的表达后, 使用CCK-8测定以检测MG-63细胞的增殖。构建24、48和72 h的增

殖曲线。结果显示，siRNA-EphA7组中MG-63细胞增殖明显减慢，与空白组和siRNA-Control组相比，siRNA-EphA7组在48和72 h时D值显著降低 ($P < 0.05$)，在24 h差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。当EphA7表达受到抑制时，MG-63细胞的增殖被显著抑制 ($P < 0.05$)。空白组与siRNA-Control组细胞增殖差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

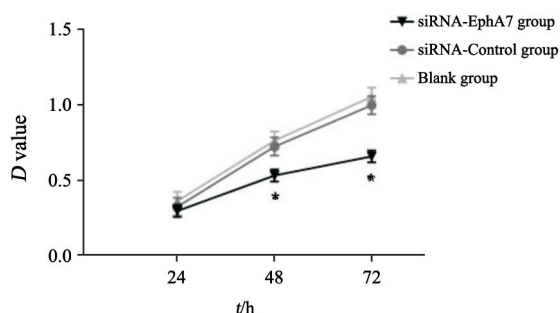


图5 CCK-8检测3组MG-63细胞的生长情况

Fig. 5 The growth of three groups of MG-63 cells detected by CCK-8

*: $P < 0.05$, compared with the other two groups

2.6 EphA7对人骨肉瘤MG-63细胞迁移的影响

培养24 h后，空白组和siRNA-Control组中MG-63细胞划痕愈合率分别为 (68.41±3.27)% 和 (66.74±2.63)% ($P > 0.05$)，siRNA-EphA7组MG-63细胞的划痕愈合率为 (47.53±3.18)%，显著低于空白组和siRNA-Control组 ($P < 0.05$)，图6)。结果表明，EphA7表达的下调抑制了MG-63细胞的迁移。

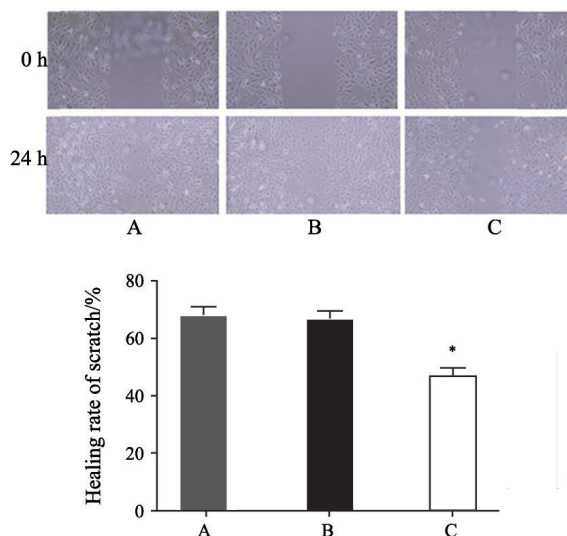


图6 划痕实验检测3组MG-63细胞的迁移情况

Fig. 6 Migration of three groups of MG-63 cells detected by scratch assay

A: Blank group; B: siRNA-control group; C: siRNA-EphA7 group; *: $P < 0.05$, compared with the other two groups

2.7 EphA7对人骨肉瘤MG-63细胞凋亡的影响

采用Annexin V-FITC/PI双染法流式细胞仪检测敲低EphA7表达后MG-63细胞数的凋亡。空白组、siRNA-Control组和siRNA-EphA7组的凋亡率分别为 (17.62±1.25)%、(18.23±1.27)%和 (29.59±1.64)%。与空白组和siRNA-Control组相比，siRNA-EphA7组MG-63细胞凋亡率显著增加 ($P < 0.05$)。空白组和siRNA-Control组的细胞凋亡率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，图7)。说明EphA7表达的下调显著促进MG-63细胞的凋亡。

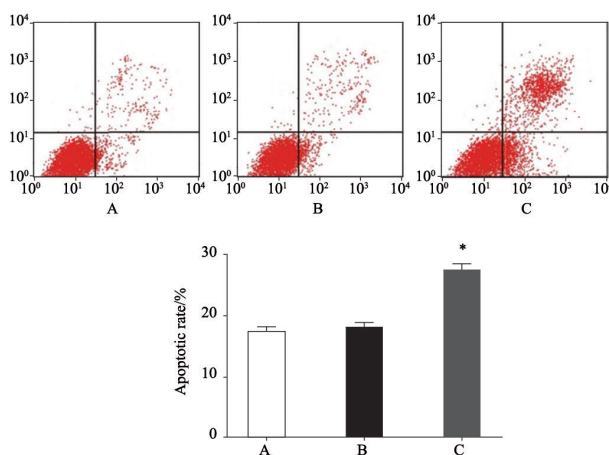


图7 流式细胞仪检测3组MG-63细胞的凋亡情况

Fig. 7 Flow cytometry was used to detect the apoptosis of three groups of MG-63 cells

A: siRNA-EphA7 group; B: siRNA-control group; C: Blank group; *: $P < 0.05$, compared with the other two groups

3 讨 论

EphA7作为Eph家族的重要一员,定位于染色体6q-16.1上,最早是由Ciossek等于1995年在鼠类的神经系统中发现的,他们还发现了若干个剪接变异体。随后,研究者在人类胎儿脑组织的cDNA文库中也分离出EphA7受体^[8],另有研究者发现其广泛分布于人体组织中^[9]。

以往对EphA7的研究多集中在生物体正常生理过程中的信号传递,以及胚胎和神经系统的发育等生理问题,其在血管的形成、肿瘤的发生及肿瘤血管形成中的研究相对较少。近年来,有研究者在多种肿瘤模型的研究中发现,EphA7与多种恶性肿瘤的发生、发展有着密切的关系。关于EphA7在肿瘤中的作用,目前也得出了一些相互矛盾的结论。有研究认为EphA7是肿瘤抑制因子:Oricchio等^[10]研究发现,EphA7在72%的滤泡性淋巴瘤中失活,敲除EphA7可以驱动小鼠滤泡性淋巴瘤模型中的淋巴瘤发展;Wang等^[11]研究发现,EphA7在结肠癌和多种结肠癌细胞系中低表达,过表达后可促进结肠癌细胞发生凋亡;此外,Li等^[12]也发现,在前列腺癌组织和前列腺癌细胞系中EphA7低表达,调高EphA7表达后,可延迟前列腺癌细胞增殖,并可抑制前列腺癌细胞的迁移和侵袭。在另一些研究中则得出相反的结论:Wang等^[13]描述了EphA7在胃癌样本中的差异表达及EphA7表达与临床病理学特征之间的相关性,对52例胃癌标本中的EphA7进行免疫组织化学染色,发现该蛋白水平与其转录水平一致,该蛋白在年轻患者和晚期肿瘤患者中显著升高;Xiang等^[14]发现,在喉癌细胞系中EphA7表达增高,下调EphA7基因的表达可以抑制肿瘤细胞的生长,EphA7基因表达下降则促进细胞凋亡;最近有研究表明^[15],与健康的肝脏组织相比,EphA7的mRNA在肝细胞癌中显著上调,并且EphA7在肺癌中也被转录激活。

在骨肉瘤中EphA7的作用是否与上述表现一致,通过本实验得到了验证。本研究发现,EphA7在骨肉瘤组织中的表达上调,在体外研究

中,EphA7-siRNA可显著敲低人骨肉瘤MG-63细胞中EphA7的表达,在MG-63细胞中敲低EphA7可抑制MG-63细胞的增殖、迁移,促进其凋亡。因此,EphA7在调节骨肉瘤细胞生长、迁移和凋亡中具有关键作用,其可能作为人骨肉瘤治疗中的潜在治疗靶标或预测指标。EphA7有可能是骨肉瘤的一个新的标志物,对其结构和功能的深入研究有望为防治骨肉瘤提供新思路。但是要将这些指标应用于临床,还需要大量的样本进行深入研究,必须结合其他因素进行多指标、多因素综合分析,EphA7在骨肉瘤中的作用方式及其机制也需要深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] HUANG K L, CHEN C F, WU P K, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of Ewing sarcoma: a clinical analysis of 12 patients in Taiwan [J]. J Chin Med Assoc, 2012, 75(1): 16-20.
- [2] FELLEBERG J, BERND L, DELLING G, et al. Prognostic significance of drug-regulated genes in high-grade osteosarcoma [J]. Mod Pathol, 2007, 20(10): 1085-1094.
- [3] REN L, MENDOZA A, ZHU J, et al. Characterization of the metastatic phenotype of a panel of established osteosarcoma cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(30): 29469-29481.
- [4] JANEWAY K A, GRIER H E. Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(7): 670-678.
- [5] BERNTHAL N M, FEDERMAN N, EILBER F R, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma [J]. Cancer, 2012, 118(23): 5888-5893.
- [6] GIAQINIS C, TSOUROUFLIS G, ZIZI-SERBETZOGLOU A, et al. Clinical significance of ephrin (ephrin)-A1, -A2, -a4, -a5 and -a7 receptors in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Pathol Oncol Res, 2010, 16(2): 267-276.
- [7] TSUBOI M, MORI H, BUNAI T, et al. Secreted form of EphA7 in lung cancer [J]. Int J Oncol, 2010, 36(3): 635-640.
- [8] WANG J, LI G, MA H. Differential expression of EphA7 receptor tyrosine kinase in gastric carcinoma [J]. Hum Pathol, 2007, 38(11): 1649-1656.
- [9] HAFNER C, SCHMITZ G, MEYER S, et al. Differential gene expression of eph receptors and ephrins in benign human tissues and cancers [J]. Clin Chem, 2004, 50(3): 490-499.
- [10] ORICCHIO E, NANJANGUD G, WOLFE A L, et al. The Eph-receptor A7 is a soluble tumor suppressor for follicular lymphoma [J]. Cell, 2011, 147(3): 554-564.

- [11] WANG J, KATAOKA H, SUZUKI M, et al. Downregulation of EphA7 by hypermethylation in colorectal cancer [J] . Oncogene, 2005, 24(36): 5637-5647.
- [12] LI S, WU Z Y, MA P, et al. Ligand-dependent EphA7 signaling inhibits prostate tumor growth and progression [J] . Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3122.
- [13] WANG J, LI G, MA H, et al. Differential expression of epha7 receptor tyrosine kinase in gastric carcinoma [J] . Hum Pathol, 2007, 38(11): 1649-1656.
- [14] XIANG C, LV Y, WEI Y, et al. Effect of EphA7 silencing on proliferation, invasion and apoptosis in human laryngeal cancer cell lines Hep-2 and AMC-HN-8 [J] . Cell Physiol Biochem, 2015, 36(2): 435-445.
- [15] SURAWSKA H, MA P C, SALGIA R. The role of ephrins and Eph receptors in cancer [J] . Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(6): 419-433.

(收稿日期: 2018-10-20 修回日期: 2019-01-06)

《中国癌症杂志》2019年征订启事

《中国癌症杂志》是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊,读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容:国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊,并为中国科技论文统计源期刊,先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊,大16开,80页铜版纸(随文彩图),每月30日出版,单价15元,全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639,国内统一连续出版物号CN 31-1727/R,邮发代号4-575,读者可在当地邮局订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮箱: zgazzz@163.com

《中国癌症杂志》编辑部