

# 上皮细胞间质化与肿瘤的转移

赵荣志 综述 吴志浩 周清华 审校

**【摘要】** 恶性肿瘤的转移是指肿瘤从原发部位转移到远隔器官，是恶性肿瘤患者致死的常见原因。肿瘤细胞浸润周围组织，浸润血管，在转移部位侵入血管并形成新的转移灶，这一过程需要很多的分子机制参与。上皮细胞间质化在胚胎发育以及成人的损伤修复、组织再生、器官纤维化以及肿瘤进展等方面发挥重要作用。上皮细胞间质化是恶性肿瘤浸润转移的首要步骤。随着我们对于上皮细胞间质化分子机制了解的深入，使得我们更好地知晓肿瘤及其进展的过程，并为恶性肿瘤的治疗干预提供有效的方法。

**【关键词】** 上皮细胞间质化；肿瘤浸润；转移

**【中图分类号】** R734.2

## Epithelial-mesenchymal Transition and Tumor Metastasis

Rongzhi ZHAO<sup>1,2</sup>, Zhihao WU<sup>1</sup>, Qinghua ZHOU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tianjin Key Laboratory of Lung Cancer Metastasis and Tumor Microenvironment, Tianjin Lung Cancer Institute, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; <sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, Tianjin Medical University

General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Zhihao WU, E-mail: zwu2ster@gmail.com;

Qinghua ZHOU, E-mail: zhouqh1016@yahoo.com.cn

**【Abstract】** Metastasis is the transfer of malignant tumors from one organ to a distant organ. It is the most common cause of death in cancer patients. Different molecular mechanisms enable tumor cells to infiltrate the surrounding tissue, invade blood vessels and leave the blood stream at a different site. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is critical for appropriate embryonic development, and this process is re-engaged in adults during wound healing, tissue regeneration, organ fibrosis, and cancer progression. EMT is the first step in tumor invasion and metastasis. A detailed knowledge of the molecular requirements for EMT in human cancer will help us to better understand tumor progression and to delineate more effective strategies for future therapeutic intervention.

**【Key words】** Epithelial-mesenchymal transition; Tumor invasion; Metastasis

This work was supported by the grants from the Key Project from National Natural Science Foundation of China (to Qinghua ZHOU)(No.30430300), National Natural Science Foundation of China (to Qinghua ZHOU)(No.81000950), National 863 Program (to Qinghua ZHOU)(No.2006AAOZA401) and National 973 Program (to Qinghua ZHOU)(No.2010CB529405).

恶性肿瘤的转移是恶性肿瘤患者死亡以及治疗失败的常见原因，肿瘤细胞浸润周围组织，诱导新生血管形成，浸润血管，进入血液循环并存活下来，在转移部位再侵入血管并形成新的转移灶，这一过程非常复杂，受到肿瘤微环境的影响，许多分子机制参与其中<sup>[1]</sup>。上皮

细胞间质化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在生理状况下与胚胎发育有关<sup>[2]</sup>，近些年其在肿瘤转移方面的作用及其相关机制的研究，逐渐受到大家的重视，成为有关肿瘤转移研究方面的热点之一<sup>[3]</sup>。

### 1 EMT概念及分类

人体的组织主要包括两种细胞类型：上皮细胞和间质细胞，两者在细胞表型以及细胞功能上明显不同。上皮细胞通过紧密连接、粘附连接、桥粒和缝隙连接彼此相互连接，具有极性；相反间质细胞没有极性，缺少细胞间连接，能够通过细胞外基质游走<sup>[4]</sup>。

上皮细胞表型和间质细胞表型在某些情况下可以

本研究受国家自然科学基金重点项目 (No.30430300)、国家自然科学基金项目 (No.81000950)、国家“863”重大项目 (No.2006 AAOZA401) 和国家“973”重大项目 (No.2010CB529405) 基金资助

作者单位：300052 天津，天津市肺癌转移与肿瘤微环境重点实验室，天津市肺癌研究所，天津医科大学总医院 (赵荣志，吴志浩，周清华)；天津医科大学总医院放疗科 (赵荣志) (通讯作者：吴志浩，E-mail: zwu2ster@gmail.com；周清华，E-mail: zhouqh1016@yahoo.com.cn)

相互之间转化。Greenburg<sup>[5]</sup>于1982年首次提出了EMT的概念。EMT就是上皮细胞在一些生理或病理因素的作用下,失去细胞极性,丢失细胞间紧密连接和粘附连接,变成了具有间质细胞形态和特性的细胞,从而获得了浸润性和游走迁移的能力<sup>[6,7]</sup>,这种改变被定义为EMT。

EMT根据不同的环境背景可分为三种类型:I型主要发生在胚胎发育过程中,参与原肠胚(EMT发生时原始的上皮细胞形成间质细胞)以及神经嵴(早期的神经上皮细胞形成神经嵴细胞)的形成;II型主要发生在器官纤维化以及炎症过程中,与器官的纤维化以及炎症的修复有关(上皮或内皮细胞形成成纤维细胞);III型则与肿瘤的浸润和转移有关。原发肿瘤的上皮细胞转化成间质细胞,获得了运动的能力,脱离原发部位侵袭周围组织进入血液循环,在远隔部位通过间质细胞上皮化(mesenchymal-epithelial transition, MET)形成新的转移灶<sup>[6,8,9]</sup>。

## 2 EMT与恶性肿瘤浸润和转移的关系

在人体的恶性肿瘤中90%以上是上皮细胞性肿瘤。由于EMT是上皮细胞获得迁移能力的有效方式,它成为上皮细胞癌浸润转移的一个重要途径,研究<sup>[10]</sup>表明它与上皮细胞恶性肿瘤的浸润和转移关系密切,受到了越来越大的关注。

肿瘤的转移是一个复杂而连续的过程,包括肿瘤细胞在原发部位的生长、侵及周围正常组织、穿透基底膜、侵及脉管进入循环系统并存活下来到达远隔部位,侵入脉管并在新的部位形成转移灶<sup>[11]</sup>。

有研究显示在原发肿瘤局部浸润的边缘有EMT特定基因的表达,显示出EMT可能是肿瘤侵出基底膜浸润周围正常组织的必备条件<sup>[12,13]</sup>,而诱导肿瘤细胞发生EMT还能增加其穿过血管内皮细胞进入血液循环的能力<sup>[11,14]</sup>。这些都显示EMT与肿瘤转移的早期阶段密切相关。此外还有研究把诱导EMT特定基因(twist)过表达的肿瘤细胞通过鼠尾静脉注射,增加了肿瘤细胞肺转移的能力,显示出EMT可能与肿瘤细胞的血管外侵有关系。当肿瘤细胞到达转移部位通过MET增殖形成与原发肿瘤类型相同的新的转移灶<sup>[15]</sup>。

此外,还有研究<sup>[16-18]</sup>显示EMT与肿瘤细胞对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼、厄洛替尼)的敏感性有关,发生EMT的肿瘤细胞对于EGFR酪氨酸激酶抑制剂

有抗药性。

## 3 EMT判定标准及标志物

肿瘤细胞发生EMT时除了在细胞形态、细胞极性、侵袭游走能力、抗凋亡能力等形态学和生物学行为的变化之外,还同时伴有细胞表面蛋白、细胞骨架蛋白、细胞外基质蛋白以及某些转录因子表达的异常<sup>[9]</sup>。如何判断肿瘤细胞是否发生了EMT,需要综合上述多种因素。体外实验判断的标准目前较为一致观点认为,符合下述情况可以判定细胞发生了EMT:细胞由多角形上皮细胞形态转变成纺锤形的间质细胞形态,失去细胞极性;迁移和侵袭能力增加;抗凋亡能力增加;诱导EMT的因素移除后仍然能够维持表型的稳定;一些上皮细胞标志物(如上皮性-钙粘蛋白、细胞角蛋白、紧密连接蛋白ZO-1)表达的降低或缺失,同时一些间质细胞标志物(成纤维细胞特异性蛋白1、波形蛋白、I型胶原、纤粘连蛋白)的出现和表达的升高;一些分子的移位和转化(如 $\beta$ -连环蛋白由细胞核外转移至核内<sup>[19]</sup>;上皮性-钙粘蛋白转化成神经性-钙粘蛋白<sup>[20,21]</sup>)以及某些转录因子(Snail、Slug或Twist<sup>[22-24]</sup>)表达的升高。

体内肿瘤细胞EMT的判定是一个难题,原因是理论上认为发生EMT的肿瘤细胞只占原发肿瘤的很少一部分。一些基因、转录、蛋白水平的改变往往为原发肿瘤所掩盖,较难确认和捕捉到已经发生转化的上皮性肿瘤细胞。最为直接的证据就是存在新形成的成纤维细胞以及基底膜的降解<sup>[25]</sup>。一些EMT的标志物可以参考体外实验,表1列举了一些EMT的分子标志物。

**3.1 E-cadherin** 上皮性-钙粘蛋白,人类的E-cadherin编码基因定位于16号染色体q22.1附近,分子量为120 kDa。分子中存在一个疏水基团,位于跨膜区,氨基末端位于细胞膜外,是钙离子的结合位点,对钙离子有高度敏感性,羟基末端位于细胞浆内。E-cadherin形成二聚体,胞外部分相互连接形成粘附连接,细胞内部分与 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)或 $\gamma$ -连环蛋白( $\gamma$ -catenin)结合, $\beta$ -catenin通过与 $\alpha$ -连环蛋白( $\alpha$ -catenin)结合后与肌动蛋白丝结合,而 $\gamma$ -catenin可以直接与肌动蛋白丝结合。E-cadherin/catenin复合物在维持上皮细胞表型和粘附连接中具有重要作用<sup>[26,27]</sup>。许多研究<sup>[26,28-30]</sup>显示E-cadherin/catenin复合物的降解,或者E-cadherin表达的降低或缺失与肿瘤细胞的分化、肿瘤的分期、浸润、转移以及预后密切相关。E-cadherin是EMT最为重要的标志物之一<sup>[31]</sup>。

表 1 EMT常见的一些标志物  
Tab 1 Common biomarkers of EMT

名称	表达的改变	作用
<b>细胞表面蛋白</b>		
上皮性钙粘蛋白 (E-cadherin)	↓	上皮细胞标志物, 维持上皮细胞表型和极性的重要分子
神经性钙粘附蛋白 (N-cadherin)	↑	分布于神经和肌肉组织中以及恶性非癌性肿瘤, N-cadherin可促进肿瘤浸润转移, EMT发生时常伴有E-cadherin向N-cadherin的转化
紧密连接蛋白 (ZO-1)	↓	参与调节细胞物质转运和维持上皮极性, 而且还与细胞增殖分化、肿瘤细胞转移、基因转录等过程的信息传递和调控有关
<b>细胞骨架标志物</b>		
$\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA)	↑	广泛分布于几乎所有的肌型细胞中, 恶性肿瘤中能够反映新生血管情况, 表达的增高与肿瘤的浸润和转移有关
波形蛋白 (Vimentin)	↑	间质细胞标志物, 表达增高使细胞的迁移能力增加并常常伴有E-cadherin表达的降低
$\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)	↑	与E-cadherin和 $\alpha$ -catenin连接, 形成粘附连接, 磷酸化后转入核内, 与某些转录因子作用诱导EMT的发生
细胞角蛋白 (Cytokeratin)	↓	上皮细胞标志物, 具有维持正常细胞形态和功能的重要作用
<b>细胞外基质蛋白</b>		
纤粘连蛋白 (Fibronectin)	↑	EMT发生时增高, 非特异性的
<b>转录因子</b>		
Snail	↑	与E-cadherin启动子的E盒结合抑制其表达
Slug	↑	Snail2, 形成锌指结构, 能够下调E-cadherin基因的表达, 入核的 $\beta$ -catenin可以激活slug基因的表达
Twist	↑	新近发现的一种诱导EMT的转录因子, 能够独立地下调E-cadherin, 并上调Fibronectin和N-cadherin

**3.2 Fibronectin** 纤粘连蛋白, 是高相对分子质量的粘附性的糖蛋白。纤粘连蛋白以可溶的形式存在于血浆和各种体液中, 称为血浆纤维粘连蛋白; 以不溶的纤维存在于细胞外基质、细胞之间及某些细胞表面, 称为细胞纤维粘连蛋白。由两个亚基组成的二聚体, 每个亚基的相对分子质量约250 kDa, 各亚基在C末端形成两个二硫键交联。EMT发生时伴有Fibronectin的增高, 但是非特异性的, 因为很多细胞(如成纤维细胞、单核细胞、上皮细胞)都可以产生Fibronectin<sup>[32,33]</sup>。

**3.3 Snail** 其基因产物结合到E-cadherin启动子的E盒, 从而抑制其表达<sup>[34]</sup>。在一些上皮性肿瘤细胞中是EMT的诱导因子。当上皮细胞获得间质细胞表型时, snail蛋白表达增高并结合到E-cadherin启动子的E盒并抑制其活性。EMT的许多信号传导通路都是通过snail发挥作用<sup>[35]</sup>。Snail的表达增高与肿瘤的浸润转移和预后也存在密切联系<sup>[36,37]</sup>。近年来slug<sup>[38]</sup>、twist、CBF-A和KAP-1等转录因子也逐渐受到大家的重视<sup>[39]</sup>。

EMT的发生机制十分复杂, 不同的肿瘤存在不同的

调控机制, 而同一肿瘤细胞EMT的调控也可能存在多个途径。EMT的信号传导途径是一个复杂而庞大的网络。有关EMT对于乳腺癌、肺癌、直肠癌、肝癌、前列腺癌转移影响的研究<sup>[33,40]</sup>显示TGF- $\beta$ /Smad、RTK/RAS、Wint/ $\beta$ -catenin等均能够诱导EMT在不同肿瘤中的发生。近期的研究显示NF- $\kappa$ B<sup>[41]</sup>、GSK-3 $\beta$ 、STAT3/LIV-1等信号途径也会诱导EMT的发生<sup>[42]</sup>。不同的信号传导通路之间也存在相互关联。

#### 4 问题与展望

多数有关EMT与肿瘤浸润、转移相关性的研究仅仅局限于体外实验以及少数的动物实验, 至今仍存在很多的争议之处。原因是在体内发生浸润转移的肿瘤细胞只占原发肿瘤的很少一部分, 当它们发生EMT时的一些基因、转录、蛋白水平的改变往往为原发肿瘤所掩盖。如何确认和捕捉到已经发生转化的上皮性肿瘤细胞是一个难题<sup>[43]</sup>。新的显像技术以及细胞标记方法为问题的解决



带来了希望。目前理论上认为肿瘤细胞的转移需要经过EMT和MET两个过程。两者的发生是一个动态连续的过程,受到肿瘤微环境的影响。相关的分子机制、动物模型、分子探针以及人体研究将来有望成为肿瘤研究领域的热点,为肿瘤转移早期的诊断、预后的评估提供有价值的信息,并且有望为肿瘤的治疗提供新的靶点<sup>[44-46]</sup>。

### 参 考 文 献

- Lunt SJ, Chaudary N, Hill RP. The tumor microenvironment and metastatic disease. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(1): 19-34.
- Micalizzi DS, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer. *Future Oncol*, 2009, 5(8): 1129-1143.
- Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2): 117-134.
- Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(2): 131-142.
- Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol*, 1982, 95(1): 333-339.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428.
- Wu Y, Zhou BP. New insights of epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2008, 40(7): 643-650.
- Tsuji T, Ibaragi S, Hu GF. Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis. *Cancer Res*, 2009, 69(18): 7135-7139.
- Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1429-1437.
- Aizawa H, Tagami H. Delayed tissue necrosis due to mitomycin C. *Acta Derm Venereol*, 1987, 67(4): 364-366.
- Miles FL, Pruitt FL, van Golen KL, *et al.* Stepping out of the flow: capillary extravasation in cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(4): 305-324.
- Hlubek F, Spaderna S, Jung A, *et al.* Beta-catenin activates a coordinated expression of the proinvasive factors laminin-5 gamma2 chain and MT1-MMP in colorectal carcinomas. *Int J Cancer*, 2004, 108(2): 321-326.
- Gavert N, Conacci-Sorrell M, Gast D, *et al.* L1, a novel target of beta-catenin signaling, transforms cells and is expressed at the invasive front of colon cancers. *J Cell Biol*, 2005, 168(4): 633-642.
- Yang J, Mani SA, Donaher JL, *et al.* Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell*, 2004, 117(7): 927-939.
- Grunert S, Jechlinger M, Beug H. Diverse cellular and molecular mechanisms contribute to epithelial plasticity and metastasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(8): 657-665.
- Rho JK, Choi YJ, Lee JK, *et al.* Epithelial to mesenchymal transition derived from repeated exposure to gefitinib determines the sensitivity to EGFR inhibitors in A549, a non-small cell lung cancer cell line. *Lung Cancer*, 2009, 63(2): 219-226.
- Thomson S, Buck E, Petti F, *et al.* Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res*, 2005, 65(20): 9455-9462.
- Yauch RL, Januario T, Eberhard DA, *et al.* Epithelial versus mesenchymal phenotype determines in vitro sensitivity and predicts clinical activity of erlotinib in lung cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(24 Pt 1): 8686-8698.
- Polette M, Mestdagt M, Bindels S, *et al.* Beta-catenin and ZO-1: shuttle molecules involved in tumor invasion-associated epithelial-mesenchymal transition processes. *Cells Tissues Organs*, 2007, 185(1-3): 61-65.
- Gloushankova NA. Changes in regulation of cell-cell adhesion during tumor transformation. *Biochemistry (Mosc)*, 2008, 73(7): 742-750.
- Blanco D, Vicent S, Elizegi E, *et al.* Altered expression of adhesion molecules and epithelial-mesenchymal transition in silica-induced rat lung carcinogenesis. *Lab Invest*, 2004, 84(8):999-1012.
- Smit MA, Geiger TR, Song JY, *et al.* A Twist-Snail axis critical for TrkB-induced epithelial-mesenchymal transition-like transformation, anoikis resistance, and metastasis. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(13): 3722-3737.
- Cho HJ, Baek KE, Saika S, *et al.* Snail is required for transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition by activating PI3 kinase/Akt signal pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 353(2): 337-343.
- Kurrey NK, KA, Bapat SA. Snail and Slug are major determinants of ovarian cancer invasiveness at the transcription level. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(1): 155-165.
- Acloque H, Thiery JP, Nieto MA. The physiology and pathology of the EMT. Meeting on the epithelial-mesenchymal transition. *EMBO Rep*, 2008, 9(4): 322-326.
- Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, *et al.* The E-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer*, 2002, 36(2): 115-124.
- Stemmer V, de Craene B, Bex G, *et al.* Snail promotes Wnt target gene expression and interacts with beta-catenin. *Oncogene*, 2008, 27(37): 5075-5080.
- Salon C, Moro D, Lantuejoul S, *et al.* E-cadherin-beta-catenin adhesion complex in neuroendocrine tumors of the lung: a suggested role upon local invasion and metastasis. *Hum Pathol*, 2004, 35(9): 1148-1155.
- Chen XF, Zhang HT, Qi QY, *et al.* Expression of E-cadherin and nm23 is associated with the clinicopathological factors of human non-small cell lung cancer in China. *Lung Cancer*, 2005, 48(1): 69-76.
- Ma W, Chen J, Xue X, *et al.* Alteration in gene expression profile and biological behavior in human lung cancer cell line NL9980 by *nm23-H1* gene silencing. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(3): 425-430.
- De Wever O, Pauwels P, De Craene B, *et al.* Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transitions at the cancer invasion front. *Histochem Cell Biol*, 2008, 130(3): 481-494.
- Camara J, Jarai G. Epithelial-mesenchymal transition in primary human

- bronchial epithelial cells is Smad-dependent and enhanced by fibronectin and TNF-alpha. *Fibrog Tissue Repair*, 2010, 3(1): 2.
- 33 Kasai H, Allen JT, Mason RM, *et al.* TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). *Respir Res*, 2005, 6: 56.
- 34 de Herreros AG, Peiro S, Nassour M, *et al.* Snail family regulation and epithelial mesenchymal transitions in breast cancer progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2): 135-147.
- 35 Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1-2): 15-33.
- 36 Becker KF, Rosivatz E, Blechschmidt K, *et al.* Analysis of the E-cadherin repressor Snail in primary human cancers. *Cells Tissues Organs*, 2007, 185(1-3): 204-212.
- 37 Barrallo-Gimeno A, Nieto MA. The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. *Development*, 2005, 132(14): 3151-3161.
- 38 Morita T, Mayanagi T, Sobue K. Dual roles of myocardin-related transcription factors in epithelial mesenchymal transition via slug induction and actin remodeling. *J Cell Biol*, 2007, 179(5): 1027-1042.
- 39 Venkov CD, Link AJ, Jennings JL, *et al.* A proximal activator of transcription in epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 2007, 117(2): 482-491.
- 40 Zavadil J, Bottinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene*, 2005, 24(37): 5764-5774.
- 41 Huber MA, Azoitei N, Baumann B, *et al.* NF-kappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest*, 2004, 114(4): 569-581.
- 42 Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(5): 548-558.
- 43 Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1417-1419.
- 44 Howard EW, Camm KD, Wong YC, *et al.* E-cadherin upregulation as a therapeutic goal in cancer treatment. *Mini Rev Med Chem*, 2008, 8(5): 496-518.
- 45 Juarez P, Guise TA. Tgf-Beta pathway as a therapeutic target in bone metastases. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(11): 1301-1312.
- 46 Wendt MK, Schiemann WP. Therapeutic targeting of the focal adhesion complex prevents oncogenic TGF-beta signaling and metastasis. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(5): R68.

(收稿: 2011-02-04 修回: 2011-02-28)

(本文编辑 南娟)

## • 消息 •

## 中国癌症研究英文杂志 (SCI收录) 开通在线投审稿系统

中国癌症研究英文杂志 (Chinese Journal of Cancer Research) (ISSN1000-9604, CN11-2591/R) 是中国科协主管、中国抗癌协会主办、北京大学临床肿瘤学院 (北京市肿瘤防治研究所暨北京肿瘤医院) 承办的全英文肿瘤学期刊。本刊被国内外各主要数据库收录, 是中国科技核心期刊。2008年被SCI和JCR (期刊引证报告) 收录, 并与世界著名出版公司Springer合作出版。

为方便作者投稿, 并使投、审稿过程进一步规范化, 本刊现已开通使用界面友好的在线投审稿系统 ScholarOne Manuscripts。

投稿请登录<http://mc03.manuscriptcentral.com/cjcr>, 或登录本刊网站<http://www.cjcrbj.com>点击online submission导航栏登录到作者中心上传稿件。