

正性调节区锌指蛋白14的研究进展

韩玉栋 综述 林强 审校

【摘要】 正性调节区锌指蛋白14 (PR domain zinc finger protein 14, PRDM14) 是PRDM家族中的重要成员, PRDM14基因对维持细胞的完整性和控制细胞的分化、生长及凋亡起着关键作用, 在原始生殖细胞的形成、干细胞全能性的维持和其他组织器官的形成中都发挥了重要作用。PRDM14具有1个PR结构域和6个锌指结构, PRDM14参与了组蛋白的去乙酰化及甲基化过程, 通过启动子区甲基化水平的改变参与肿瘤的形成。PRDM14异常甲基化能够引起染色质结构、DNA构象及DNA与蛋白质作用方式的改变, 使基因的转录和表达受抑制, 这些改变引起了肿瘤的发生、发展及转移。本文根据国内外发表的相关文献对PRDM14的研究现状进行综述。

【关键词】 PRDM14; 表观遗传学; 肿瘤

Research Progress of PR Domain Zinc Finger Protein 14

Yudong HAN, Qiang LIN

Department of Thoracic Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Qiang LIN, E-mail: xklinqiang@hotmail.com

【Abstract】 PR domain zinc finger protein 14 (PRDM14) is an important member of the PRDM family, PRDM14 plays a key role in the maintenance of cell integrity and differentiation, growth and apoptosis of the cell. It also plays a critical role in the formation of primordial germ cells, the maintenance of the totipotency of stem cells and the formation of tissues and organs. PRDM14 bears a single PR domain and six tandemly repeated zinc fingers, which is involved in the process of the deacetylation and methylation of the histone, and is involved in the formation of tumor through the change level of methylation in the promoter region. The abnormal methylation of PRDM14 can change the chromatin structure, DNA conformation and the interaction mode of DNA and protein, it can suppress transcription and expression of the gene, which caused the occurrence, development and metastasis of tumor. The research progress of PRDM14 is reviewed based on the relevant literatures published in China and abroad.

【Key words】 PRDM14; Epigenetic; Neoplasm

This paper was supported by the grant from Natural Science Foundation of China (to Qiang LIN)(No.81372521).

PRDM源于N端保守的结构域, 即PR结构域。PR结构域最初是在视网膜母细胞瘤蛋白质结合的锌指蛋白1 (retinoblastoma protein-interacting zinc finger protein 1, RIZ1) 和正性调节区I-结合因子1 (positive regulatory domain I-binding factor 1, PRDI-BF1) 两个蛋白中发现, 因而被命名为PR (PRDI-BF1-RIZ1 homologous) domain^[1]。PRDM基因家族大多数是抑癌基因, PRDM基因家族与人类许多疾病的发生发展密切相关^[2]。PRDM基因源于多细胞动物, 首先在脊椎动物中进行扩展, 然后在灵

长类动物中进一步复制^[3]。到目前为止, 已经在人体组织细胞中发现17个PRDM基因家族成员, 分别命名为PRDM1-17^[3], PRDM家族的已知基因基本定位在肿瘤细胞中缺失的染色体区域。PRDM蛋白是Ca²⁺依赖磷脂结合蛋白, 在许多生理和病理过程中都发挥着重要作用。这些蛋白的C-末端包含四个由氨基酸残基组成的重复序列, N-末端是蛋白修饰位点和作用位点。

1 PRDM简述

1.1 PRDM蛋白的结构特点 PR结构域和不等数量的锌指结构是PRDM家族的两个显著特点, 锌关节也出现在部分PRDM蛋白中。

本文受国家自然科学基金面上项目 (No.81372521) 资助

作者单位: 200080 上海, 上海交通大学附属第一人民医院胸外科 (通讯作者: 林强, E-mail: xklinqiang@hotmail.com)

PR结构域是一段同源域,长约130个氨基酸,基本上位于蛋白质的N端。该结构域中有20%-30%的氨基酸与SET (Su(var)3-9,E(z) and trithorax) 结构域一致^[4]。在大多数SET结构域蛋白中已经检测到组蛋白甲基转移酶 (histone methyltransferase, HMT) 活性^[5],但是PR结构域具有组蛋白甲基转移酶活性的只有PRDM2、PRDM8和PRDM9^[6],有些PRDM蛋白(不具有HMT活性)可与一些酶作用,这些酶能够催化组蛋白甲基化,有些PRDM蛋白催化染色体翻译后修饰,在基因表达的表现遗传调控中发挥了重要作用。

基本上所有的PRDM家族成员都具有数量不等的锌指结构(除PRDM11外)^[7]。PRDM与脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)和蛋白相互作用主要由锌指结构介导,已证实PRDM1、PRDM3、PRDM4、PRDM5、PRDM9、PRDM14和PRDM16能够利用锌指结构与DNA进行序列特异性的结合,组蛋白修饰酶的募集也可以通过锌指结构实现^[8,9]。

锌关节是一段长约20个氨基酸基序,锌关节能结合锌离子主要是因为含有半胱氨酸和组氨酸。PRDM4、PRDM6、PRDM7、PRDM9、PRDM10、PRDM11和PRDM15中都存在锌关节,锌关节可能参与蛋白-蛋白相互作用,位于PR结构域之前^[10]。

1.2 PRDM蛋白的作用特点 国内外研究证实,PRDM蛋白家族行使功能的方式主要有以下三种。有些PRDM蛋白有内在的组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT)活性,这些PRDM蛋白可以对靶基因的染色质结构进行直接修饰,以此来实现基因的表达调控^[11]。PRDM2和PRDM8主要是通过催化组蛋白H3K9的二甲甲基化(H3K9me2)来抑制基因表达,而基因表达的激活主要通过PRDM9催化H3K4的三甲甲基化(H3K4me3)来实现^[12]。哺乳动物异染色质完整性的维持则依靠PRDM3和PRDM16催化的H3K9me1来实现^[13]。

染色质编辑器是能够修饰染色质结构进而控制基因表达的蛋白^[14],其主要作用是通过与部分PRDM蛋白的结合来修饰染色质,实现基因表达调控^[2,9]。PRDM家族募集的染色质修饰酶能够抑制基因转录,该功能主要通过修饰酶对染色质的修饰来实现,这些修饰酶主要包括组蛋白去乙酰化酶、组蛋白乙酰转移酶及组蛋白甲基转移酶等。

除了上面两种作用方式以外,许多其他蛋白也能与PRDM蛋白相互作用^[8],如CtBP、Gata1、Jnk、Runx1、Smad1/Smad2、Smad3、Pu1、Pax2、Yy1、

Fos、C/EBP β 等,主要参与了信号转导及基因表达的调控。

2 PRDM14在干细胞中的作用

具有1个PR结构域和6个锌指结构的PRDM14蛋白是PRDM家族中重要的成员,PRDM14定位于染色体8q13.3上。通过对基因芯片的鉴定显示在未分化的人类胚胎干细胞中有PRDM14的表达^[15],PRDM14通过调节表观遗传学重编程和潜在全能性的获得来影响生殖细胞的特化及发育^[16]。

多项研究^[16-19]发现PRDM14是在生殖相关细胞系中最早特异性表达的基因,主要在原始生殖细胞和某些多能性干细胞中表达,在进化过程中高度保守,该基因的主要作用是维持生殖细胞的发育及多能性。PRDM14在成体组织中不表达,仅在胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)和胚胎生殖细胞(embryonic germ cell, EGC)中低表达^[19]。

在生殖细胞发育过程中PRDM14有特异性表达。在小鼠囊胚原始细胞团(胚胎期第3.5天)中PRDM14有暂时而微弱的表达,大约在第5.5天PRDM14表达消失。之后在第6.5天PRDM14又在PRDM14阳性前体细胞中表达,一直在原始生殖细胞中持续表达至13.5天-14.5天,表达模式在雄性和雌性中没有差异^[20,21]。将小鼠的PRDM14敲除后小鼠胚胎生长没有异常,成体器官也正常,但是雌性和雄性均丧失生育能力,导致在卵巢和睾丸内没有发现生殖细胞^[22]。PRDM14敲除小鼠的Sox2表达也受到影响,而Sox2是维持细胞多能性的重要转录因子;发育多能性相关蛋白3(也称为Stella)是原始生殖细胞特异性表达的基因,PRDM14敲除后该基因的表达也不能上调。PRDM14的缺失导致全能性恢复的关键蛋白不能表达^[23]。

PRDM14能够影响早期生殖细胞的重编程。随着原始生殖细胞的发育,DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的活性下降,引起了DNA的去甲基化^[24]。相反,在PRDM14缺失的原始生殖细胞中,参与合成DNMT的基因的表达开始上调,如Dnmt3b。在PRDM14缺失的原始生殖细胞中Uhrf1(ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains 1)基因表达升高,该基因是维持Dnmt3b甲基转移酶活性的重要因子^[25]。有研究^[26]表明,为了确保生殖系基因的表达和PGC体细胞程序的抑制,PRDM14抑制了DNA

甲基化和细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated kinase, ERK) 的活性, 下调了成纤维细胞生长因子受体 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2) 的表达。PRDM14 缺失的原始生殖细胞不能抑制组蛋白赖氨酸甲基转移酶 Glp 的活性, 导致 H3K9me2 高水平表达, 而 H3K9me2 在正常生殖细胞的第 8.5 天开始下调。这种表观遗传重编程对于生殖细胞保持潜在的全能性是非常重要的^[27]。

在原始生殖细胞形成胚胎生殖细胞过程中, PRDM14 发挥了重要作用, 细胞多能性会随 PRDM14 缺失而丧失。原始生殖细胞在一定的培养条件下可去分化成为多能性胚胎生殖细胞。PRDM14 阳性的小鼠胚胎原始生殖细胞能形成胚胎生殖细胞样克隆, 而 PRDM14 阴性的小鼠胚胎原始生殖细胞则不能形成胚胎生殖细胞样克隆^[28]。

3 PRDM14 与肿瘤的关系

3.1 PRDM14 与肺癌 肺癌的发生是多步骤的过程, 涉及癌基因的激活和抑癌基因的失活。除了基因水平上的突变、缺失等, 表观遗传学的改变, 特别是 DNA 启动子区和 CpG 岛区域的异常甲基化是导致抑癌基因失活和癌基因激活的重要原因。由于表观遗传学的改变常发生于遗传学改变之前, 因此在肺癌发生的早期就可能检测到抑癌基因和癌基因的异常甲基化, 这对于肺癌的早期诊断具有重要意义。

PRDM14 通过启动子区甲基化水平的改变参与肺癌形成^[2], 甲基化通常发生在基因的启动子区和 CpG 岛, 能够引起染色质结构、DNA 构象及 DNA 与蛋白质作用方式的改变, 使基因的转录和表达受抑制^[29]。DNA 的异常甲基化是癌基因和抑癌基因表达异常的重要机制, 也是真核细胞基因组常见的表观遗传修饰。肿瘤发生相关基因启动子 CpG 岛异常甲基化是肿瘤发生早期的重要分子事件^[30]。

PRDM14 参与组氨酸的去乙酰化和甲基化过程, 这可能是 PRDM14 参与肺癌发生发展的机制之一。研究证实 PRDM14 的表达水平随着肺癌分化程度的升高而升高, 推测该基因可能在肺癌发生的早期起作用, 促进细胞增殖。随着肺癌进展和分化不良, PRDM14 蛋白表达下调, 可能是由于 PR 结构域的 CpG 岛发生了甲基化进而抑制了 PRDM14 mRNA 的表达。研究显示 PRDM14 是致癌基因, 转染 PRDM14 基因到 A549 细胞中明显促进

细胞克隆形成及体内致瘤性, 细胞增殖和迁移能力都得到了增强。甲基化焦磷酸测序显示 PRDM14 在早期肺癌组织中甲基化水平降低, mRNA 表达量升高, 而在癌旁组织甲基化水平升高, mRNA 表达量降低, 这与 PRDM14 在早期肺癌标本中的免疫组化结果吻合: 癌组织高表达, 癌旁组织低表达。说明 PRDM14 异常甲基化在早期肺癌的发生中起了关键作用, 具体机制尚需进一步的研究。

国内学者^[31]分析了非小细胞肺癌患者癌组织中 PRDM14 的表达水平, 结果显示 PRDM14 在原发肿瘤样本和伴有淋巴转移的样本中表达量增加, 肿瘤分化程度越高, PRDM14 的表达量越高。最新一项研究显示, PRDM14 通过细胞外基质降解促进肺癌细胞转移。在这项研究中, PRDM14 感染的 A549 细胞迁移能力明显增强。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的功能受其组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 的调控, 研究发现受 PRDM14-shRNA 转染的 A549 细胞 MMP1 表达上调, 而 TIMP1 和 TIMP2 表达下调。MMP1 上调和 TIMP1/2 的下调促进了细胞外基质的降解, 间接促进了肿瘤细胞的迁移^[32]。

3.2 PRDM14 与乳腺癌 Nishikawa 等^[33]研究发现乳腺癌组织中 PRDM14 往往过表达, 而 PRDM14 在正常乳腺组织里几乎没有表达。这些异常表达的 PRDM14 促进了肿瘤细胞的侵袭生长, 降低了乳腺癌细胞对化疗药物的敏感性。有研究发现 PRDM14 的第二内含子 DNA 甲基化水平升高。抑制 PRDM14 的表达能诱导乳腺癌细胞凋亡, 并增加其对化疗药物的敏感性, 提示 PRDM14 可能是乳腺癌治疗的有效靶点。

PRDM14 除与肺癌和乳腺癌有关外, 还和宫颈癌等有关, 且作用机制和甲基化相关^[34]。

4 总结

PRDM14 作为 PRDM 家族的重要成员, 在调节胚胎干细胞潜在全能性的获得及表观遗传学重编程、影响生殖细胞特化和发育中发挥了重要作用^[35]。PRDM14 在肿瘤中的功能研究尚处于起步阶段, 该基因异常甲基化与肿瘤发生、发展及转移的分子机制相关研究还不够深入, PRDM14 在肿瘤干细胞及肿瘤耐药方面的研究尚少, 尤其要深入研究其中的分子机制。PRDM14 的表达和甲基化状态与肿瘤的临床病理、分期与转移复发

的相关性还需要大样本前瞻性研究来阐明。

参 考 文 献

- 1 Huang S, Shao G, Liu L. The PR domain of the Rb-binding zinc finger protein RIZ1 is a protein binding interface and is related to the SET domain functioning in chromatin-mediated gene expression. *J Biol Chem*, 1998, 273(26): 15933-15939.
- 2 Fog CK, Galli GG, Lund AH. PRDM proteins: important players in differentiation and disease. *Bioessays*, 2012, 34(1): 50-60.
- 3 Fumasoni I, Meani N, Rambaldi D, *et al.* Family expansion and gene rearrangements contributed to the functional specialization of PRDM genes in vertebrates. *BMC Evol Biol*, 2007, 7: 187.
- 4 Alvarez-Venegas R, Avramova Z. SET-domain proteins of the Su(var)3-9, E(z) and trithorax families. *Gene*, 2002, 285(1-2): 25-37.
- 5 Xiao B, Wilson JR, Gamblin SJ. SET domains and histone methylation. *Curr Opin Struct Biol*, 2003, 13(6): 699-705.
- 6 Hayashi K, Yoshida K, Matsui Y. A histone H3 methyltransferase controls epigenetic events required for meiotic prophase. *Nature*, 2005, 438(7066): 374-378.
- 7 Kinameri E, Inoue T, Aruga J, *et al.* PRDM proto-oncogene transcription factor family expression and interaction with the Notch-Hes pathway in mouse neurogenesis. *PLoS One*, 2008, 3(12): e3859.
- 8 Hohenauer T, Moore AW. The PRDM family: expanding roles in stem cells and development. *Development*, 2012, 139(13): 2267-2282.
- 9 Bogani D, Morgan MA, Nelson AC, *et al.* The PR/SET domain zinc finger protein Prdm4 regulates gene expression in embryonic stem cells but plays a nonessential role in the developing mouse embryo. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(19): 3936-3950.
- 10 Briknarová K, Atwater DZ, Glick JM, *et al.* The PR/SET domain in PRDM4 is preceded by a zinc knuckle. *Proteins*, 2011, 79(7): 2341-2345.
- 11 Di Zazzo E, De Rosa C, Abbondanza C, *et al.* PRDM proteins: molecular mechanisms in signal transduction and transcriptional regulation. *Biology (Basel)*, 2013, 2(1): 107-141.
- 12 Eom GH, Kim K, Kim SM, *et al.* Histone methyltransferase PRDM8 regulates mouse testis steroidogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(1): 131-136.
- 13 Pinheiro I, Margueron R, Shukeir N, *et al.* Prdm3 and Prdm16 are H3K9me1 methyltransferases required for mammalian heterochromatin integrity. *Cell*, 2012, 150(5): 948-960.
- 14 Buganim Y, Faddah DA, Jaenisch R. Mechanisms and models of somatic cell reprogramming. *Nat Rev Genet*, 2013, 14(6): 427-439.
- 15 Tsunevoshi N, Sumi T, Onda H, *et al.* PRDM14 suppresses expression of differentiation marker genes in human embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367(4): 899-905.
- 16 Yamaji M, Seki Y, Kurimoto K, *et al.* Critical function of Prdm14 for the establishment of the germ cell lineage in mice. *Nat Genet*, 2008, 40(8): 1016-1022.
- 17 Yamaji M, Ueda J, Hayashi K, *et al.* PRDM14 ensures naive pluripotency through dual regulation of signaling and epigenetic pathways in mouse embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(3): 368-382.
- 18 Yabuta Y, Kurimoto K, Ohinata Y, *et al.* Gene expression dynamics during germline specification in mice identified by quantitative single-cell gene expression profiling. *Biol Reprod*, 2006, 75: 705-716.
- 19 Okashita N, Sakashita N, Ito K, *et al.* PRDM14 maintains pluripotency of embryonic stem cells through TET-mediated active DNA demethylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(1): 138-145.
- 20 Grabole N, Tischler J, Hackett JA, *et al.* Prdm14 promotes germline fate and naive pluripotency by repressing FGF signaling and DNA methylation. *EMBO Rep*, 2013, 14(7): 629-637.
- 21 Burton A, Muller J, Tu S, *et al.* Single-cell profiling of epigenetic modifiers identifies PRDM14 as an inducer of cell fate in the mammalian embryo. *Cell Rep*, 2013, 5(3): 687-701.
- 22 Xue Z, Huang K, Cai C, *et al.* Genetic programs in human and mouse early embryos revealed by single-cell RNA sequencing. *Nature*, 2013, 500(7464): 593-597.
- 23 Young RA. Control of the embryonic stem cell state. *Cell*, 2011, 144(6): 940-954.
- 24 Do DV, Ueda J, Messerschmidt DM, *et al.* A genetic and developmental pathway from STAT3 to the OCT4-NANOG circuit is essential for maintenance of ICM lineages *in vivo*. *Genes Dev*, 2013, 27(12): 1378-1390.
- 25 Chan YS, Göke J, Lu X, *et al.* A PRC2-dependent repressive role of PRDM14 in human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cell reprogramming. *Stem Cells*, 2013, 31(4): 682-692.
- 26 Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell*, 2014, 156(1-2): 45-68.
- 27 Okashita N, Kumaki Y, Ebi K, *et al.* PRDM14 promotes active DNA demethylation through the Ten-eleven translocation (TET)-mediated base excision repair pathway in embryonic stem cells. *Development*, 2014, 141(2): 269-280.
- 28 Payer B, Rosenberg M, Yamaji M, *et al.* Tsix RNA and the germline factor, PRDM14, link X reactivation and stem cell reprogramming. *Mol Cell*, 2013, 52(6): 805-818.
- 29 Qiu XM, Qiao YJ, Liu B, *et al.* Advance of DNA methylation in early diagnosis of lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2012, 15(4): 234-241. [邱小明, 乔艳洁, 刘斌, 等. DNA甲基化在肺癌早期诊断中的研究进展. 中国肺癌杂志, 2012, 15(4): 234-241.]
- 30 Song HZ, Yi J, Zhang YW, *et al.* DNA methylation of tumor suppressor genes located on chromosome 3p in non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2011, 14(3): 233-238. [宋海珠, 易俊, 张有为, 等. 染色体3p区抑癌基因在非小细胞肺癌中的甲基化状况与临床意义. 中国肺癌杂志, 2012, 14(3): 233-238.]
- 31 Zhang T, Meng L, Dong W, *et al.* High expression of PRDM14 correlates with cell differentiation and is a novel prognostic marker in resected non-small cell lung cancer. *Med Oncol*, 2013, 30(3): 605.
- 32 Bi HX, Shi HB, Zhang T, *et al.* PRDM14 promotes the migration of human non-small cell lung cancer through extracellular matrix degradation *in vitro*. *Chin Med J*, 2015, 128(3): 373-377.
- 33 Nishikawa N, Toyota M, Suzuki H, *et al.* Gene amplification and over

- expression of *PRDM14* in breast cancers. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 9649-9657. epigenetic reprogramming. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(6): 289-298.
- 34 Snellenberg S, Cillessen SA, Van Criekinge W, *et al*. Methylation-mediated repression of *PRDM14* contributes to apoptosis evasion in HPV-positive cancers. *Carcinogenesis*, 2014, 35(11): 2611-2618. (收稿: 2015-11-20 修回: 2015-12-29 接受: 2016-01-10) (本文编辑 丁燕)
- 35 Nakaki F, Saitou M. *PRDM14*: a unique regulator for pluripotency and



Cite this article as: Han YD, Lin Q. Research Progress of PR Domain Zinc Finger Protein 14. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(2): 93-97. [韩玉栋, 林强. 正性调节区锌指蛋白14的研究进展. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(2): 93-97.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.02.06

· 启事 ·

《肿瘤防治研究》杂志征订征稿启事

《肿瘤防治研究》杂志创刊于1973年,是我国第一本独立的全国性肿瘤专业学术刊物,由国家卫生和计划生育委员会主管,中国抗癌协会、湖北省肿瘤医院主办。杂志是北大中文核心期刊、科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)、湖北省优秀医学期刊、中国抗癌协会系列刊物。被美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、英国《全球健康》(Global Health)数据库收录。

主要报道肿瘤基础研究及临床诊疗方面的新理论、新成果、新技术、新经验、新进展。以肿瘤临床、科研工作者为主要读者对象。

主要栏目有专家论坛、专题研究、基础研究、临床研究、临床诊断、临床应用、流行病学、综述、指南与解读、技术交流、短篇论著、研究简报、病例报道、消息会讯等。是我国肿瘤防治研究领域的一面镜子和窗口。

目前,杂志所有的投稿、审稿及编辑出版流程均在网上完成,同时,本刊为OA出版刊物,读者可通过杂志网站免费阅读和下载《肿瘤防治研究》1973年创刊以来至最新一期的所有文章。

2015年,杂志将组织更多权威专家撰写肿瘤防治研究领域的前沿报道,回馈给广大关心本刊的读者,希望广大朋友们能一如既往地关注本刊,将优秀稿件投往《肿瘤防治研究》以支持我国学术期刊的发展、订阅《肿瘤防治研究》以关注我国肿瘤事业取得的进步。

邮发代号: 38-70; 国外代号: MO6482

定价: 15.00元/册; 出版周期: 月刊

中国标准连续出版物号: ISSN 1000-8578 CN 42-1241/R; CODEN: ZFYHAB

投稿网站: <http://www.zlfzyj.com>; E-mail: zlfzyjzz@vip.163.com

编辑部电话/传真: 027-87670126

通信地址: 430079 湖北省武汉市洪山区卓刀泉南路116号《肿瘤防治研究》编辑部