

生育酚结合蛋白通过磷酸肌醇3激酶途径抑制前列腺癌的生长

温星桥¹, 李小娟², 罗云³, 王林¹, 周祥福¹, 蔡育彬¹, 温机灵¹, 高新¹
(中山大学附属第三医院 1. 泌尿外科, 2. 保健科, 3. 肾移植科, 广东 广州 510630)

摘要: 【目的】探讨生育酚结合蛋白(TAP)对前列腺癌细胞的生长调节及其分子机制。【方法】四甲基偶氮唑盐生长试验(MTT)测定细胞增殖情况, 体外集落形成试验测定各细胞的致癌能力, 高效液相色谱法检测细胞内维生素E的浓度, 利用基因转染、基因沉默、免疫印迹、Northern blot, RT-PCR、荧光定量PCR、免疫沉淀等方法研究TAP对前列腺细胞生长的作用及机制。【结果】TAP mRNA水平在前列腺癌细胞LNCaP、PC-3、DU-145、CWR22R中均较正常前列腺细胞RWPE-1低。TAP可促进癌细胞保留维生素E并增强其抗前列腺癌增殖的效应。无维生素E作用下, 转染TAP可抑制前列腺癌细胞LNCaP、DU-145的生长, 第6天细胞数比对照组分别减少35.8%与42.4%, LNCaP细胞克隆形成率下降54.3% ($P < 0.05$)。利用siRNA在良性前列腺细胞HPr-1中沉默TAP基因, 培养9d后, 细胞数比对照组增加124.3% ($P < 0.01$)。TAP通过抑制磷酸肌醇PI3激酶信号, 而非通过影响细胞周期或雄激素受体信号发挥作用。免疫沉淀实验表明TAP通过抑制PI3K的亚单位p110与p85的相互作用, 进而干扰PI3K-Akt信号通路, 持续激活Akt的活性可削弱TAP对前列腺癌细胞生长的抑制能力。【结论】TAP不仅能促进前列腺癌细胞摄取和增强维生素E的抗前列腺癌效应, 还可通过非维生素E途径发挥作用, 可能是防治前列腺癌的有价值的分子靶点。

关键词: 生育酚结合蛋白; 前列腺癌; 磷酸肌醇3激酶

中图分类号: R 697.31

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)04-0367-06

- Tocopherol-associated Protein Suppresses Prostate Cancer Proliferation by Phosphoinositide 3-Kinase Pathway

WEN Xing-qiao¹, LI Xiao-juan², LUO Yun³, WANG Lin¹, ZHOU Xiang-fu¹,
CAI Yu-bin¹, WEN Ji-ling¹, GAO Xin¹

(1. Department of Urology, 2. Department of Health Care, 3. Department of Renal Transplantation, Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the effect of -tocopherol-associated protein (TAP) gene on the proliferation of prostate cancer cells and its mechanisms. 【Methods】 3-(4, 5-Dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay was performed to assess the cell growth rate. Colony forming assays were carried out to evaluate the carcinogenesis of different cells. Measurements of vitamin E in the prostate cancer cells were performed in high-performance liquid chromatography (HPLC). Gene transfection, small interfering RNA, Western blot, Northern blot, RT-PCR, real-time PCR, coimmunoprecipitation assays were performed to detect the effect and mechanisms of TAP in prostate cells. 【Results】 The mRNA levels of TAP in LNCaP, PC-3, DU-145, and CWR22R cells were reduced compared with the normal prostate cell RWPE-1. Without treatment of vitamin E, over-expression of TAP in prostate cancer cells significantly suppressed cell growth by 35.8% and 42.4% at 6th day after transfection, and could down-regulate the colony forming ability by 54.3%. Knock-down of endogenous

收稿日期: 2007-09-10

基金项目: 国家自然科学基金(30600620); 广东省自然科学基金(05001762)

作者简介: 温星桥(1975-), 男, 广东清远人, 泌尿外科博士生, 主治医师, E-mail: xingqiaowen@yahoo.com; 高新, 通讯作者, 博士生导师, E-mail: gao-xin44@163.com

TAP by TAP small interfering RNA (siRNA) in nonmalignant prostate HPr-1 cells increased the cell growth by 124.3%. The tumor suppressor function of TAP was via down-regulation of phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt signaling, but not by modulating cell cycle arrest or androgen receptor signaling. Immunoprecipitation results indicated that TAP inhibited the interaction of PI3K subunits, p110 with p85, and subsequently disturbed the signal pathway of PI3K-Akt. Constitutively active Akt negated the TAP-suppressive activity on prostate cancer cell growth.

【Conclusions】 TAP not only mediates vitamin E absorption and facilitate antiproliferation effect in prostate cancer cells, but also suppresses cancer cell viability through a non-vitamin E manner. TAP may be a valuable molecular target for prevention and therapy of prostate cancer.

Key words: α -tocopherol-associated protein; prostate cancer; phosphoinositide 3-kinase

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(4):367-372]

前列腺癌的发病除与种族、遗传因素有关外,还与营养及饮食结构等多种因素有关。近来有多项大型多中心临床研究表明维生素 E 可降低前列腺癌的发病率^[1,2]。 α -生育酚结合蛋白(α -tocopherol-associated protein, TAP)是新近识别出来的、能与 α -生育酚(维生素 E 的一种活性最强的存在形式)特异性结合的新蛋白,主要表达于肝、脑、前列腺等器官。TAP 在前列腺癌发病的作用机制未明。前期研究发现 TAP 可参与吸收、转运维生素 E^[3,4]。本研究旨在通过体外实验探讨 TAP 对前列腺癌生长的作用和分子机制。

1 材料和方法

1.1 细胞来源

LNCaP、PC-3、DU-145 和 RWPE-1 细胞(由转染乳头状病毒 HPV18 而永生化的正常前列腺外周带的上皮细胞)从美国 ATCC (American Type Culture Collection) 购买;CWR22R 细胞来自 Dr. CH Kao(美国 Indiana University);HPr-1 细胞(由转染乳头状病毒 HPV16 E6/E7 而永生化的正常前列腺细胞)来自 Dr. YC Wong (University of Hong Kong)。

1.2 化学试剂

α -生育酚(α -tocopherol)、Flag-M2 抗体购自美国 Sigma 公司;PI3K p110、phospho-FOXO3a、Akt 和 actin 抗体购自美国 Santa Cruz 公司;FOXO3a 和 PI3K p85 抗体购自 Upstate Biotechnology 公司;抗 Ser473 抗体购自 Cell Signaling Technology 公司。雄激素受体抗体和 pCDNA3-cAkt 质粒来源如文献报道^[5]。

1.3 质粒构建

从前列腺增生细胞的 cDNA 中分离全长 TAP

序列,克隆入 pCDNA3-flag 载体,用 pMSCV/U6 (包含有抗 puromycin 的标记,来自 Dr. P.Silver, Harvard Medical School)构建 TAP siRNA 寡核苷酸链 GCATGTGGAGTTCGAAAGTTCAAGAGACTTTCGGAAGTCCACATGCTTTTTT,克隆入 pMSCV/U6 质粒的 ApaI-EcoRI 位点,构建成 pMSCV/U6-TAPsiRNA,所有构建产物均通过测序证实。

1.4 质粒转染

用脂质体转染法(SuperFect,购自 Qiagen 公司)或者电转染法。电转染(机器购自 Bio-Rad 公司),用悬浮在体积分数 2.5% FBS (不含抗生素)的对数生长期细胞,浓度为 10^7 个细胞/mL,参数设置:电压 280 mV,电容 950 μ F,样本容积 400 μ L,每次转染 DNA 总量 10 μ g。

1.5 细胞培养

LNCaP、PC-3 和 CWR22R 细胞以含体积分数 10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)的 RPMI 1640 液(美国 Gibco 公司)培养^[4],DU-145 细胞以含体积分数 10%FBS 的 DMEM 液培养。RWPE-1 和 HPr-1 细胞(两者虽均为前列腺上皮细胞株,但内源性 TAP 含量不一样)用 KSF 液(Life Technologies 公司)培养。

1.6 细胞生长曲线及集落形成能力

四甲基偶氮唑盐[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, MTT]法测定生长曲线,取转染 TAP 的对数生长期细胞, 3×10^4 个/孔,接种于 12 孔培养板,平行接种 3 孔转染空载体的细胞作对照。第 0、2、4、6 天测定,绘出曲线图。集落形成测定:在 6 孔培养皿上,每孔加入 5 000 个细胞,一式 3 份,用新鲜培养液培养,每 4 d 更换一次;15 d 后,甲醇固定,用 1%龙胆紫染色后进行集落计数。

1.7 维生素 E 浓度测定

细胞裂解后以 0.3 mL 1% 抗坏血酸加 0.1 mol/L 硫代硫酸钠溶解。维生素 E 组份以 0.8 mL 己烷提取。于氮气下风干,残留成份以 2.5% 抗坏血酸及甲醇溶解,并用高效液相层析法分析检测,以彩色荧光探测仪(美国 Waters 公司)及相应软件分析结果。

1.8 免疫印迹 (Western blot)

50 μ g 的蛋白以 SDS-PAGE 凝胶电泳后电转移至硝酸纤维膜上^[6]。室温下封闭 1 h (封闭液为含有 0.1% Tween 20 和 10% 血清的 PBS 液)后,加一抗室温下孵育 1 h,漂洗后加入碱性磷酸酶标记的二抗,室温下反应 1 h,充分漂洗后,用碱性磷酸酶反应物(Bio-Rad 公司)显色。

1.9 Northern blot

用 Trizol 液(Life Technologies 公司)提取细胞总 RNA。15 μ g 总 RNA 以 10 g/L 琼脂糖甲醛凝胶电泳,电转移至 Hybond-N⁺膜(Amersham Pharmacia 公司)上。TAP cDNA 用 [³²P]dCTP 标记(Random Labeling 试剂盒, Amersham Pharmacia),用 Rapid-Hyb 反应液(Amersham Pharmacia 公司)将膜进行杂交,表达信号用放射显影仪分析检测。

1.10 免疫沉淀分析

4 下用 500 μ g 细胞裂解液与抗 p110 或 p85 抗体,连续震荡孵育 2 h,将 25 μ L A/G 蛋白珠加入每管中,连续震荡孵育 2 h。用 PBS 缓冲液冲洗 4 遍,收集 A/G 蛋白珠重新悬浮在蛋白上样液中,煮沸 5 min,凝胶电泳后以 Western blot 检测。

1.11 半定量和实时定量 PCR

用 Superscript 试剂盒(美国 Invitrogen 公司)逆转录。引物为: TAP, 5'-CCAGGCAGAAGGAGGCATTG-3' 和 5'-TCGGAGCCAACGCAGGAG-3'; TTP, 5'-TCAGCGGAATGGAATCAAGG-3' 和 5'-ATCCGTAAGTACAGCAGCAATC-3'; 细胞视黄醇结合蛋白(CRALBP): 5'-CACGCTGCCCAA GTATGATG-3' 和 5'-CCAGGACAGTTGAGGAGAGG-3'; 18S rRNA, 5'-TGCCCTTCCTTGATGTGGTAG-3' 和 5'-CGTCTGCCCTATCAACTTT CG-3'。实时定量 PCR 按照 SYBR Green PCR Master Mix (Bio-Rad) 说明书进行,反应条件: 94

变性 3 min, 94 下 30 s, 60 退火 30 s, 然后 72 下延伸 30 s, 共 40 个循环,用 iCycler iQ 实时 PCR 检测系统 (Bio-Rad), 每份标本重复 3 次计

算而得。

1.12 统计学处理

用 SPSS 14.0 统计软件进行处理。两组间均数的比较用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验,多组间比较用单因素方差分析。

2 结果

2.1 TAP 在前列腺癌细胞表达下调

Northern blotting 检测 TAP mRNA 在恶性前列腺细胞中的表达比良性细胞明显下降(图 1A); real-time PCR 发现与正常前列腺细胞 RWPE-1 比较, LNCaP, PC-3 和 CWR22R 内的 TAP mRNA 表达明显下调 (real-time PCR 以 RWPE-1 内的 TAP 水平设定为 1, 其余细胞内 TAP 量以 iCycler iQ 软件算出相对值, 图 1B)。

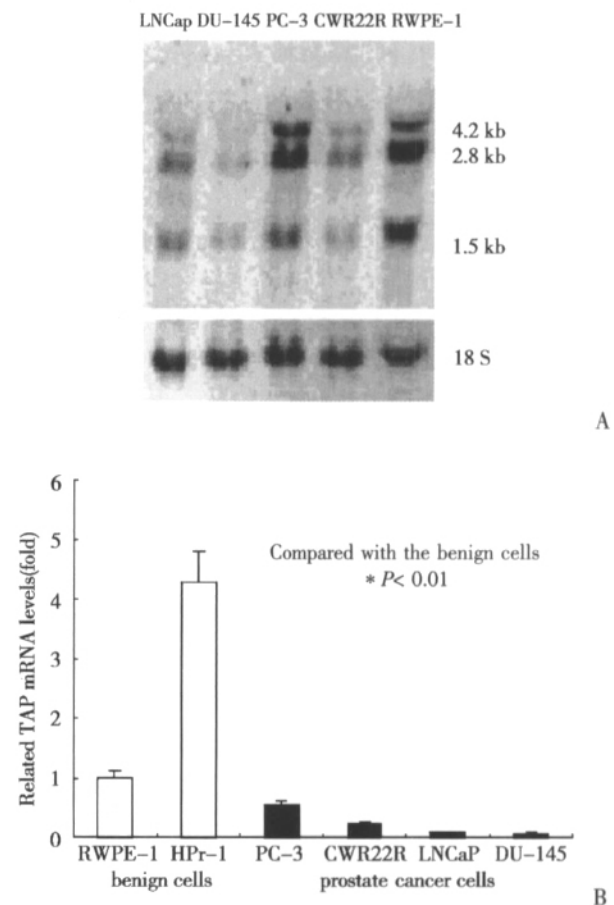


图 1 TAP mRNA 在前列腺癌细胞中表达明显下调

Fig.1 TAP mRNA expression was decreased in prostate cancer cells

A: Northern blotting of TAP mRNA in prostate cells; B: Real-time PCR quantitation of TAP mRNA, using 18S rRNA as internal control and TAP expression in RWPE-1 cells was set as 1

2.2 TAP 可促进前列腺细胞摄取维生素 E

用 pCDNA3-flag-TAP 质粒转染 LNCaP 细胞,以 G418 选择性培养后获得几个稳定表达的细胞克隆(LN-TAP5, 7, 9, 和 10),以 flag 抗体行 Western blot 表明细胞内有较强的 TAP 蛋白表达(图 2)。向稳定表达 TAP 的细胞加入 20 $\mu\text{mol/L}$ 、-生育酚和维生素 E 琥珀酸盐(vitamin E succinate, VES)处理 12 d,细胞内 VitE 含量较对照组增加 62.5%、73.2%、48.5%。

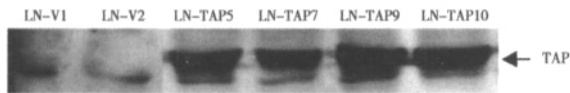


图 2 Western blot 表明获得几个稳定表达 TAP 的 LNCaP 细胞克隆

Fig. 2 TAP is ectopically restored in LNCaP cells by transfecting the plasmid of pCDNA3-flag-TAP, stable cell clones were got which was confirmed by Western blotting using flag antibody (LN-V: vector control)

2.3 过表达 TAP 可抑制前列腺癌的生长及增强维生素 E 的抗增殖作用

克隆形成实验提示转染 TAP 后, LNCaP 细胞克隆形成数较对照组平均减少 54.3% ($P < 0.01$)。向激素依赖性前列腺癌细胞 LNCaP 外源性表达 TAP 后第 2、4、6 天可见到细胞减少 15.2%、26.5%、35.8% ($P < 0.01$) (图 3A)。向 LNCaP 细胞转染 TAP,再加入 20 $\mu\text{mol/L}$ VES 处理,第 2、4、6 天可见到细胞比对照组减少 34.8%、52.7%、81.9% ($P < 0.01$),抑制程度明显大于无转染 TAP 的情况。向激素非依赖性前列腺癌细胞 DU-145 转染 TAP,第 2、4、6 天可见到细胞减少 17.5%、29.3%、42.4% ($P < 0.01$)。如图 3B,利用 RNA 干扰技术下调正常前列腺细胞 HPr-1 内源性 TAP 的表达,培养 9 d 后,MTT 测定表明转染下调 TAP 后,细胞数比对照组增加 124.3% ($P < 0.01$)。

2.4 TAP 调节 PI-3K-Akt 信号途径

Western blot 检测细胞内雄激素受体(Androgen receptor, AR)的表达,转染 TAP 组和对照组 AR 表达水平没有差异(图 4A)。稳定表达 TAP 的 LNCaP 细胞克隆(LN-TAP5, 7, 9)、对照细胞 LN-V1 和母系 LNCaP 行 Western blot 检测表明 TAP 表达与 Akt 磷酸化程度呈负相关,富含

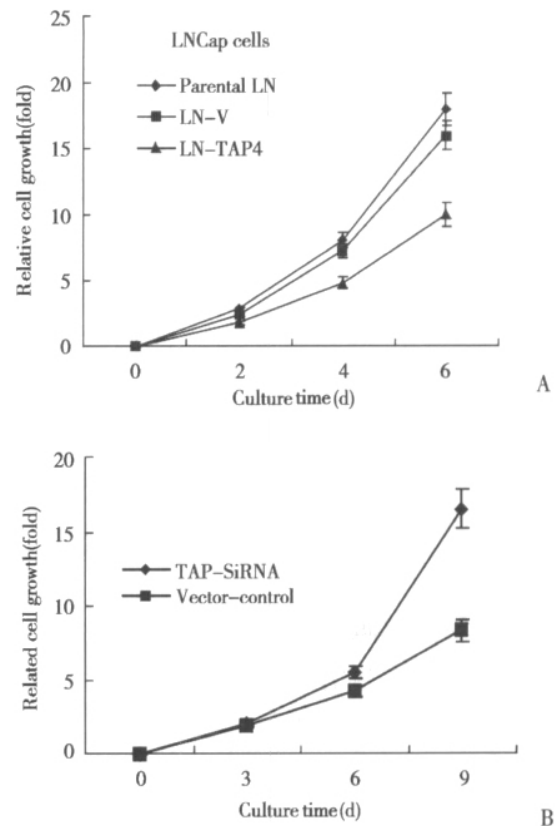


图 3 无维生素 E 作用下,TAP 可以抑制前列腺癌细胞的生长

Fig.3 TAP suppresses prostate cancer cells growth in the absence of vitamin E

A: TAP suppresses LNCaP cell growth detected by MTT assay(LN-V: vector control); B: Reducing the expression of endogenous TAP stimulates the growth of HPr-1 cells

TAP 的细胞内部 Akt 蛋白的磷酸化程度很低。

稳定表达 TAP 的 LNCaP 细胞与对照细胞 LN-V1 的裂解液与抗 p110 或 p85 抗体分别共孵育行免疫沉淀,如图 4B,Western blot 检测提示 TAP 干扰 p110 与 p85 二聚复合体的形成。向 LN-TAP5 细胞内转染持续激活的 Akt,同时转染 GFP 以检测转染效率。如图 4C,Western blot 检测细胞内有 Akt 表达,MTT 结果表明激活 Akt 可削弱 TAP 对前列腺癌细胞的抑制作用。电转染法转染 TAP 后可减少 LNCaP 细胞内 Akt 磷酸化程度,加入 -生育酚并不能进一步加强 TAP 对 Akt 磷酸化的抑制(图 4D)。

3 讨论

本研究发现 TAP 在多种前列腺癌细胞如

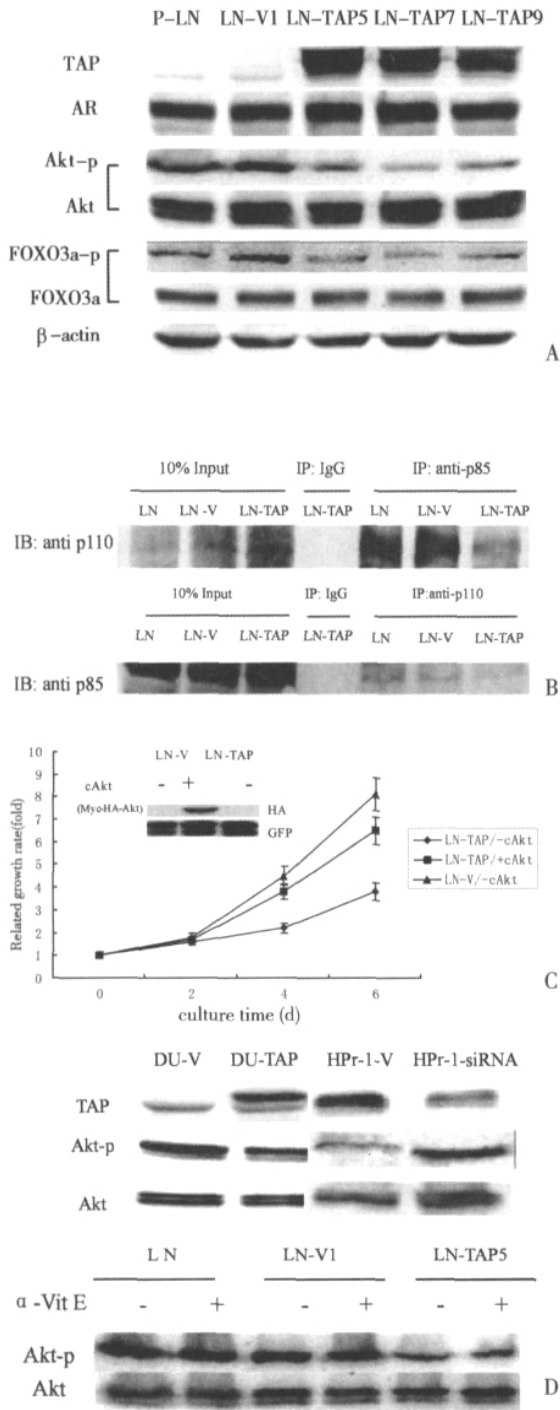


图 4 TAP 通过干扰 PI3K/Akt 信号途径发挥作用
Fig. 4 TAP exerts its effect by disrupting PI3K/Akt signaling

A: TAP expression level negatively correlates with Akt activity in the absence of vitamin E; B: TAP disrupts the interaction of p110 and p85 by coimmunoprecipitation; C: LN-TAP cells were co-transfected with constitutively active Akt and GFP plasmids, the cell growth was detected by MTT. The constitutively active Akt and GFP expression was detected by Western blotting(top); D: Vitamin E does not suppress TAP-mediated inhibition effect on Akt activity and reversed correlation of TAP and Akt activity. IP:immunoprecipitation

LNCaP、DU-145、CWR22R 的表达比正常前列腺细胞 RWPE-1 的表达水平明显下降, 与我们前期应用原位杂交和免疫组化测定 TAP 在前列腺癌的表达比在良性前列腺增生明显减弱的发现相吻合^[7]。在前期研究中, 我们已经发现 TAP 阴性的前列腺癌患者手术前 PSA 水平、Gleason 评分均高于 TAP 阳性患者, 术后出现临床复发时间 (32.5 ± 6.2) 个月小于 TAP 阳性患者 (78.5 ± 12.6) 个月, 表明 TAP 与前列腺癌的恶性程度存在负相关关系^[7]。

探索维生素 E 在前列腺细胞内的转运及作用机制对防治前列腺癌有重要意义, 已知维生素 E 可作用于前列腺癌细胞周期并抑制其增殖^[8], Thompson 等^[9] 发现维生素 E 的色原烷醇部分 PMCD 具有抗雄激素活性。为评价硒和 - 生育酚对前列腺癌的预防作用, 美国国立癌症研究院 2001 年专门开展了一项共 32 400 例参与者的、长达 12 年的大型前瞻性研究 (SELECT)^[2,10]。本研究为进一步阐明 TAP 在前列腺癌的发病机制提供了良好的实验基础, 发现 TAP 可促进前列腺癌细胞对维生素 E 的摄取、保留能力, TAP 与 - 生育酚有很高的亲和能力, 表明维生素 E 抑制前列腺癌的作用受 TAP 的调节, 临床上应用维生素 E 防治前列腺癌时, 如果配合增强 TAP 信号在前列腺细胞的表达, 可望发挥更好的效果。

迄今为止 TAP 在前列腺的作用机制未明, PI3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) Akt 信号是前列腺癌细胞的重要生存信号途径。我们发现 TAP 可干扰 P110 - P85 复合体的形成, 下调 Akt 的磷酸化程度。PI3K 是由催化亚单位 p110 和调节亚单位 p85 所组成的二聚体蛋白, 具有类脂激酶和蛋白激酶的双重活性, TAP 抑制该两亚基的相互结合、可降低 PI3K 的活性, 影响 PI3K 及其下游分子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt 所组成的信号通路, 可能在前列腺癌的发病与肿瘤进展中起重要作用。TAP 还可抑制 Akt 下游信号 FOXO3a 的磷酸化, 与 Kempna 等^[11] 发现 TAP 在白血病细胞中可下调 PI3K/P110 活性的发现相吻合。Yamauchi^[12] 发现 TAP 可进入细胞核参与核内信号转导, 但其调控效应未明。雄激素受体在前列腺癌细胞的增殖和生存能力中起重要作用, 我们检测转染 TAP 的 LNCaP 细胞内 AR 的表达水平, 发现 AR 表达并不受 TAP 干扰。进一步研究 TAP 参与前列腺细胞的信号转导机制, 将有利于阐明 TAP

抗前列腺癌的机理及更好地利用维生素 E 防治前列腺癌。抑癌基因的突变或者不正常表达是肿瘤发生的重要原因,如 Ras 相关域家族因子^[13],前髓细胞白血病基因^[14]等,本研究结果提示 TAP 可能与以上基因有类似之处,在前列腺癌的发病中扮演抑癌基因的角色。

总之,TAP 是首个被发现具有抑制前列腺癌增殖作用的维生素 E 结合蛋白,不仅能促进前列腺癌细胞摄取维生素 E、还可通过非维生素 E 途径抗前列腺癌,TAP 可能是防治前列腺癌有价值的分子靶点。

(感谢:美国罗彻斯特大学泌尿外科 Messing E.教授等对本实验的指导和帮助)

参考文献:

- [1] KIRSH V A, HAYES R B, MAYNE S B, et al. Supplemental and dietary vitamin E, β -carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(4): 245- 254.
- [2] LEE I M, GAZIANO J M, BURING J E. Vitamin E in the prevention of prostate cancer: where are we today? [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(4): 225 - 227.
- [3] ZIMMER S, STOCKER A, SARBOLOUKI M, et al. A novel human tocopherol-associated protein: cloning, in vitro expression, and characterization [J]. J Biol Chem, 2000, 275(33):25672- 25680.
- [4] 温星桥,李小娟,高新,等.应用 Percoll 非连续比重梯度离心法纯化人前列腺上皮细胞 [J]. 中山大学学报:医学科学版, 2006, 27(2): 228- 230.
- [5] LIN H K, YEH S, KANG H Y, et al. Akt suppresses androgen-induced apoptosis by phosphorylating and inhibiting androgen receptor [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(13): 7200- 7205.
- [6] 汪祥海,伍卫,杨军,等. RhoA/Rho 激酶信号通道在血管紧张素刺激心肌成纤维细胞增殖和胶原合成中的作用 [J]. 中山大学学报:医学科学版, 2007, 28(1): 30 - 34.
- [7] 温星桥,刘勇,高新,等.生育酚结合蛋白在前列腺癌组织的表达及意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(10): 49- 52.
- [8] NI J, CHEN M, ZHANG Y, et al. Vitamin E succinate inhibits human prostate cancer cell growth via modulating cell cycle regulatory machinery [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 300(2): 357- 363.
- [9] THOMPSON T A, WILDING G. Androgen antagonist activity by the antioxidant moiety of vitamin E, 2, 2, 5,7, 8-pentamethyl-6-chromanol in human prostate carcinoma cells [J]. Mol Cancer Ther, 2003, 2(8): 797- 803.
- [10] LIMPENS J, SCHRODER F H, DERIDDER C M. Combined lycopene and vitamin E treatment suppresses the growth of PC- 346C human prostate cancer cells in nude mice [J]. J Nutr, 2006, 136(5): 1287- 1293.
- [11] KEMPNA P, ZINGG J M, RICCIARELLI R, et al. Cloning of novel human SEC14p-like proteins: ligand binding and functional properties [J]. Free Radic Biol Med, 2003, 34(11): 1458- 1472.
- [12] YAMAUCHI J, IWAMOTO T, KIDA S, et al. Tocopherol-associated protein is a ligand-dependent transcriptional activator [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 285 (2): 295- 299.
- [13] KUZMIN I, GILLESPIE J W, PROTOPOPOV A, et al. The RASSF1A tumor suppressor gene is inactivated in prostate tumors and suppresses growth of prostate carcinoma cells [J]. Cancer Res, 2002, 62(12): 3498- 3502.
- [14] GURRIERI C, CAPODIECI P, BERNARDI R, et al. Loss of the tumor suppressor PML in human cancers of multiple histologic origins [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(4): 269- 279.

(编辑 徐杰)

本刊被美国《化学文摘》(CA)收录启事

本刊自 1980 年创刊后,一直努力提高办刊质量,在国内外的学术影响力逐年提高,连续数届列入中文核心期刊名录,影响因子位居国内同类期刊前列,历经季刊转双月刊、数次加页码和数次更名。2007 年,本部接获美国化学文摘服务社的通知,《中山大学学报(医学科学版)》由其收录入 Chemical Abstract(CA)。CA 的收录,将为我刊进入国际医学学术交流平台从而提高本刊及本刊作者的国际影响奠定坚实的一步。

(本刊启)