

前列腺癌基因治疗及多模态成像研究进展

魏超刚 综述 李凯, 肖莉, 沈钧康 审校

【摘要】 前列腺癌是欧美国家老年男性常见的恶性肿瘤之一,病死率高,严重危害老年男性健康。对于前列腺癌治疗,在疾病的早期阶段,前列腺根治术是首选方法。当疾病进展到激素敏感型晚期阶段时,应用内分泌治疗(手术或药物去势治疗)能获得良好的治疗效果,可短时间内延长患者的生命。然而,当前列腺癌进展到激素非依赖型晚期阶段,传统治疗方法疗效不佳。因而,对于前列腺癌而言,早期发现和早期诊断对于疾病的预后是极其重要的。常规医学影像学技术主要用于显示前列腺癌所致的前列腺解剖学改变,无法从细胞和分子水平上显示病变。分子影像学是在分子生物学的基础上发展起来的,它融合了分子生物学技术和常规医学影像学技术,通过分子生物学方法和途径,探究疾病发展过程中细胞和分子水平的异常。多模态成像是将多种分子影像学技术融合而成。近年来,前列腺癌的基因治疗和相关的多模态成像研究取得一定的进展,但是真正能够应用于临床试验阶段的基因治疗策略却少之又少,主要原因在于不能提高基因载体的高效性和特异性。本篇综述从提高基因载体高效性和特异性两方面介绍前列腺癌基因治疗进展,并简要概述前列腺癌多模态成像研究进展。

【关键词】 前列腺肿瘤; 基因治疗; 多模态成像; 磁共振成像

【中图分类号】 R737.25; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)05-0500-04

前列腺癌是欧美国家老年男性最常见的恶性肿瘤之一,根据美国癌症协会 2013 年统计数据表明,前列腺癌新发病例数居于首位,约占男性所有恶性肿瘤新发病例数的 28%^[1]。虽然我国前列腺癌的发病率远低于欧美国家,然而近年来罹患前列腺癌人数呈明显上升趋势,究其原因主要与生活习惯日益西方化以及早期筛查手段的提高等因素有关。

对于早期前列腺癌,前列腺根治术是首选治疗方法,当肿瘤转变成进展期前列腺癌时,内分泌治疗可作为主要的治疗手段。内分泌治疗主要包括手术去势及抗雄激素治疗,然而几乎所有前列腺癌患者在治疗后的一段时间从激素依赖性最终发展成激素非依赖性,对于激素非依赖性前列腺癌,目前尚无有效的治疗方法。虽然传统治疗方法如放疗、化疗或者激素疗法为这类患者提供了缓解的机会,但是其治疗后并发症严重影响患者的生存质量,由于是姑息性治疗,患者最终会出现复发或者转移。表 1 列举了前列腺癌不同时期的治疗策略。随着对前列腺癌发生发展分子机制认识的深入,人们已经意识到前列腺癌属于基因疾病,纠正肿瘤细胞内缺陷的基因可为前列腺癌的治疗提供新希望。基因治疗对于激素非依赖性前列腺癌患者,将会是一种有潜力的治疗方法。

基因治疗是指将外源性基因通过一定的方式导入特定的靶细胞内,以纠正基因的缺陷或者发挥治疗作用,从而达到治疗疾病的目的。由于基因是有遗传效应的 DNA 片段,其导入

生物体内必须要借助载体或其他一些技术方法。基因治疗历史悠久并且一直在发展着。1972 年,基因治疗的概念首次被提出,其目的是治疗多种遗传病^[2]。直到 1990 年才开始进行第一个基因治疗临床试验,即用腺苷酸脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)基因治疗一位因 ADA 基因缺陷导致严重免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)的患者,并初步获得了成功,促使各国掀起了基因治疗的研究热潮^[3]。从那以后,基因治疗快速发展,对许多疾病的治疗均取得成功,比如帕金森病,视网膜疾病等。目前对肿瘤方面的基因治疗研究最为广泛,虽然对于前列腺癌的基因治疗方案有许多种,然而,根据基因修饰临床研究信息系统(http://www.gemcris.od.nih.gov/Contents/GC_HOME.asp),目前只有一百多种用于前列腺癌的基因治疗方案进入到临床试验阶段,然而这些方案绝大多数处于 I / II 期临床试验阶段,只有极少的一部分进入 III 期试验阶段。造成基因治疗进展缓慢的原因有哪些?事实上,有效的基因治疗至少需要满足三个条件,即适当的载体系统以便保障转入的安全以及高效、高效的抗肿瘤基因以及导入后基因的特异性表达,目前的基因治疗很难在特异性及高效性方面满足要求。如何确保生物体内基因传导系统的高效性、如何能使目的基因特异性地作用于前列腺癌组织中而不损害正常组织、如何提高基因治疗的效率等,这些困难都是需要克服的,只有克服以上困难,前列腺癌的基因治疗在未来才能获得快速稳定的进

表 1 前列腺癌分期及相应的治疗策略

肿瘤分期	诊断标准	首选治疗	预后
局限性前列腺癌	T ₀₋₂ N _x M ₀ PSA < 20ng/ml Gleason ≤ 6 分	根治性前列腺切除术	良好,对于 PSA > 20ng/ml 或 Gleason > 8 分者术后辅助其他治疗策略
进展期前列腺癌(激素敏感期)	T ₃ N ₀₋₃ M ₁	内分泌治疗	经过一段时间转变为激素非依赖型
进展性前列腺癌(激素非敏感期)	T ₃ N ₀₋₃ M ₁	基因治疗或化疗	疗效不佳,相关基因治疗正在研究中

展。在本篇综述中,笔者从提高特异性和高效性两方面讨论目前前列腺癌的基因治疗进展。

外源性目的基因通过载体系统的介导,进入肿瘤细胞内发挥抗肿瘤作用,载体系统包括病毒载体和非病毒载体。目前常用于前列腺癌基因治疗的病毒载体包括腺病毒载体、逆转录病

作者单位:215004 江苏,苏州大学附属第二医院影像科(魏超刚、沈钧康),实验中心(肖莉);苏州大学药学院分子诊断实验室(李凯)
作者简介:魏超刚(1987-),男,安徽巢湖人,硕士研究生,主要从事分子影像学研究工作。
通讯作者:沈钧康, E-mail: 13962174116@163.com
基金项目:国家自然科学基金(81271539)

毒载体、腺相关病毒载体、单纯疱疹病毒载体以及慢病毒载体等。病毒性载体由于其转染效率高,已广泛应用于基因治疗研究;然而,病毒性载体具有潜在致癌性、免疫原性、细胞毒作用,靶向特异性低、携带外源性目的基因片段的大小受限以及病毒滴度不易提高等安全隐患(表2),促使研究人员致力于开发大量的非病毒载体。目前的非病毒载体主要包括裸DNA、脂质体、阳离子多聚物载体以及新型纳米颗粒载体等。非病毒载体具有安全、制备简单、外源性目的基因片段大小不受限制等优势,但其靶向特异性和转染效率均低。

表2 基因治疗的病毒载体特性

病毒类型	基因表达	转染效率	免疫原性	外源性DNA片段
腺病毒	瞬时	高(依赖于CAR ⁺)	高	大片段 ^[4]
逆转录病毒	持续	低	低	相对小片段 ^[5]
痘病毒	瞬时	高	高	大片段 ^[6]
腺相关病毒	瞬时	高	低	小片段 ^[7]
单纯疱疹病毒	以瞬时为主	高	高	大片段 ^[8]
慢病毒	瞬时	高	低	小片段 ^[9]

注:CAR为柯萨奇-腺病毒受体。

提高载体系统的靶向特异性

构建一个高效的前列腺组织特异性的基因载体成为前列腺癌基因治疗中最关键的问题。外源性基因导入前列腺组织内如果没有特异性,就会使得在治疗肿瘤组织的同时破坏正常前列腺组织。前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)基因是目前广泛研究的前列腺组织特异性基因。PSA基因编码丝氨酸,PSA在正常前列腺组织及前列腺癌中均有表达。启动子是基因的一部分,通常位于转录起始点上游,启动子就像“开关”一样决定着基因的活动。PSA启动子含有雄激素应答元件(androgen response element, ARE),与转入核内的雄激素受体结合,启动转录过程。Pang等^[10]从进展期前列腺癌患者中克隆出PSA启动子,并与荧光素酶报告基因构建出重组载体,转染至前列腺癌细胞中,发现仅在雄激素依赖性前列腺癌LNCaP细胞系有表达,证实了其特异性。Rodriguez等^[11]构建出溶瘤腺病毒CN706,它是由PSA启动子调控腺病毒E1A基因的表达,CN706在PSA高表达的LNCaP细胞中,E1A基因水平明显增高。另外,研究表明,PSA增强子能够显著增加PSA启动子的活性^[12]。

除此之外,rPB启动子与PSA启动子一样,也含有功能性的ARE,能够在前列腺组织中特异性表达。比如,溶瘤腺病毒CV787的构建就是通过插入鼠的血管舒张素启动子(rPB)调控E1A基因,同时插入PSA启动子和增强子以调控E1B基因的表达。与CN706相比,CV787能明显提高前列腺癌的靶向特异性^[13]。然而,经过雄激素去势治疗后,前列腺癌从雄激素依赖型转化为雄激素非依赖型时,应用前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)和骨钙素会取得更好的效果。PSMA是存在于前列腺上皮细胞膜上的一种II型固有膜蛋白^[14],在前列腺癌中高度特异性表达,其表达受雄激素的影响,受雄激素负性调控。Wright等^[15]发现睾酮和双氢睾酮能使PSMA表达明显降低,而在雄激素去势治疗后,PSMA的表达明显升高。因此,PSMA是观察激素非依赖性前列腺癌的较好指标。相关研究应用FCY1和HSV-TK两种自杀

基因在PSMA启动子的驱动下对前列腺癌进行治疗,结果显示该方法可有效治疗前列腺癌^[16]。除了PSMA之外,骨钙素也可以作为观察特异性前列腺癌的指标,骨钙素是一种主要的非胶原骨基质蛋白,由成骨细胞合成,在前列腺癌细胞中表达,而且在非依赖性前列腺癌细胞中高度表达^[17]。研究显示应用骨钙素启动子驱动、腺病毒介导的自杀基因治疗方法对前列腺癌骨转移瘤是有效的^[18]。另外,前列腺癌抗原3(PCA3),也称为DD3,被认为是最具特异性的前列腺癌标记物,研究显示应用DD3基因启动子驱动基因治疗能够很好地解决前列腺癌特异性问题^[19]。2012年中国学者应用DD3启动子驱动前列腺癌特异性抑癌基因PTEN的表达,取得了较好的抗癌效果^[20]。另外,凋亡抑制因子(survivin)启动子以及人端粒酶启动子(hTERT)也具有肿瘤特异性。应用人端粒酶逆转录酶启动子调控腺病毒携带的自杀基因(HSV-TK),可使自杀基因选择性地表达在端粒酶阳性的前列腺癌细胞中表达,而在正常前列腺细胞中基本不表达^[21]。

目前的基因载体,无论是病毒载体还是非病毒载体,应用前列腺特异性基因驱动表达均能获得良好的治疗效果。Ding等^[20]采用靶向前列腺癌的基因-病毒特异性治疗(cancer targeting-gene-vitrotherapy specific for prostate cancer, CTGVT-PCa)策略来治疗前列腺癌,即构建出含有前列腺DD3启动子的溶瘤病毒载体,并将抑癌基因PTEN插入其中,组成重组载体Ad.DD3.D55-PTEN,该策略对前列腺癌具有很强的杀伤能力。Liu等^[22]应用PSMA启动子或者增强子驱动的细胞特异性干扰质粒pPSMAe/p-shNS-poly(A),在非病毒载体Tf-PEG-PEI[由聚乙烯(PEG)、聚乙烯亚胺(PEI)以及转铁蛋白(Tf)共同合成]的帮助下,转入前列腺癌细胞内,结果证实应用细胞特异性启动子是实现前列腺癌靶向治疗的有效策略,另外,该非病毒载体也具有高效基因导入能力。表3列举了一些相关前列腺特异性基因驱动的基因治疗策略。

表3 前列腺特异性基因驱动的基因治疗策略

基因类型	载体	主要作用机制	驱动基因
PTEN基因	溶瘤腺病毒	抑制肿瘤细胞生长 ^[20]	DD3
NS基因	Tf-PEG-PEI	RNA干扰 ^[22]	PSMA
mTOR基因	慢病毒	小干扰RNA抑制mTOR基因表达 ^[23]	PSMA
SATB1基因	溶瘤腺病毒	短发夹RNA抑制SATB1基因表达 ^[24]	DD3
IL-24基因	溶瘤腺病毒	诱导细胞凋亡,抑制肿瘤新生血管形成 ^[25]	DD3
HSV-TK基因	腺病毒	联合化疗药物抑制肿瘤生长 ^[18]	Osteocalcin

提高载体系统的高效性

目前,前列腺癌基因治疗所需的病毒载体主要是通过腺病毒介导的。然而,腺病毒对靶细胞的转染效率主要取决于靶细胞表面柯萨奇-腺病毒受体(coxsackie and adenovirus receptor, CAR),CAR是通过纤维蛋白将腺病毒附着于细胞膜上。研究显示,在激素非依赖性前列腺癌PC3细胞中,CAR的表达量明

显减低,这就使得腺病毒的转染效率降低。如何提高激素非依赖性前列腺癌中腺病毒的转染效率呢?目前常用的方法是构建重组腺病毒。一项研究应用3型腺病毒和5型腺病毒构建出重组腺病毒 Ad.5/3-recombinant Ad并转染至PC3细胞中,结果显示该重组载体能提高基因转染效率^[26]。除此之外,应用溶瘤腺病毒载体,可以通过病毒的复制溶解肿瘤细胞,并且释放更多的病毒感染周围肿瘤细胞,从而提高转染效率。既往研究应用溶瘤腺病毒作为载体携带自杀基因的治疗策略,在溶解肿瘤细胞的同时,利用自杀基因发挥杀伤肿瘤细胞的作用,可进一步提高抑瘤效果^[27]。

非病毒载体与病毒载体相比,最大的缺点是转染效率低。近年来研究发现,一些材料的应用可提高非病毒载体的转染效率,包括阳离子脂质体、聚乙烯亚胺(PEI)、聚酰胺-胺树枝状聚合物(PAMAM-D)、壳聚糖、磷酸钙及磁性氧化铁等,其中阳离子脂质体和纳米材料应用最多。Chen等^[28]应用5代聚酰胺-胺树枝状聚合物(G5-PAMAM-D)携带自杀基因(HSV-TK)和连接蛋白(Cx)基因转染至前列腺癌细胞,研究表明,5代聚酰胺-胺树枝状聚合物介导的自杀基因能抑制前列腺癌细胞的增殖,诱导其凋亡。Liu等^[22]应用PSMA启动子或者增强子驱动的干扰质粒 pPSMAe/p-shNS-poly(A),在非病毒载体 Tf-PEG-PEI[由聚乙烯(PEG)、聚乙烯亚胺(PEI)以及转铁蛋白(Tf)共同合成]的帮助下,转染至前列腺癌细胞内,研究证明,Tf-PEG-PEI具有高效的转染能力。阳离子脂质体作为非病毒载体具有较高的转染效率。既往研究发现,阳离子脂质体氨基末端的羟乙基基团对于高转染效率很重要。因此,Hattori等^[29]应用阳离子羟乙基化胆固醇为基础的纳米材料 NP-OH作为非病毒DNA载体直接转染至前列腺癌PC3细胞中,该纳米材料具有高效的转染能力。

多模态成像监测前列腺癌研究进展

分子影像学是应用影像技术在生物体内进行细胞和分子水平上的研究,可为前列腺癌的早期诊断、治疗和疗效监测提供了新的思路和技术路径。目前常用的分子影像学技术主要包括核素分子成像、MR分子成像、超声分子成像和光学分子成像。然而,单一分子成像技术存在各种缺陷,限制了其在前列腺癌基因治疗研究中的应用效能。近年来,多模态成像监测成为分子影像学研究热点,多模态成像技术是指将多种单一的分子成像技术进行融合,结合各自的技术优势,提高疾病的诊断效率。应用多模态成像监测前列腺癌药物疗效研究已取得一些进展。2011年,Abdalla等^[30]针对前列腺癌细胞中过表达的尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR),应用MR成像和近红外光学成像示踪技术追踪多功能uPAR靶向纳米颗粒,抗前列腺癌药物诺斯卡品能有效地吸附到该纳米颗粒的亲聚合物层,将携带诺斯卡品的uPAR纳米颗粒靶向进入前列腺癌细胞中,可显著提高抗肿瘤能力,这表明,应用多模态成像技术(MR成像和光学成像)可追踪uPAR靶向纳米颗粒,实现在图像定位条件下抗肿瘤药物的靶向给药。Zhang等^[31]针对前列腺癌细胞过表达的EphB4受体,在多聚微胶束组成的纳米颗粒上携带放射性核素和荧光染料,实现了在动物前列腺癌移植瘤上进行多模态成像(核素分子成像和光学成像)及其研究评价。

近年来,众多学者对前列腺癌的基因治疗和相关的多模态成像监测进行了广泛研究。随着对前列腺癌分子机制的深入研究,许多基因治疗策略应用于前列腺癌的治疗中。然而,真正应用于临床的基因治疗策略却很少,主要原因在于如何提高载体系统的特异性和高效性,以及如何保障目的基因的高效表达,这些问题阻碍了基因治疗研究获得突破性进展,只要合理地解决好这些难题,同时采用多模态成像技术对研究过程进行监测和有效的疗效评价,相信在可预期的将来,前列腺癌的基因治疗将会获得突破性进展。

参考文献:

- [1] Rebecca S, Deepa N, Ahmedin J. Cancer Statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? [J]. Science, 1972, 175(4025): 949-955.
- [3] Anderson WF, Blaese RM, Culver K. The ADA human gene therapy clinical protocol: points to consider response with clinical protocol, July 6, 1990[J]. Hum Gene Ther, 1990, 1(3): 331-362.
- [4] Berkner KL. Development of adenovirus vectors for the expression of heterologous genes[J]. Biotechniques, 1988, 6(7): 616-629.
- [5] Miller AD, Rosman GJ. Improved retroviral vectors for gene transfer and expression[J]. Biotechniques, 1989, 7(9): 989-990.
- [6] Moss B. Vaccinia virus: a tool for research and vaccine development[J]. Science, 1991, 252(5013): 1662-1667.
- [7] Flotte TR, Carter BJ. Adeno-associated virus vectors for gene therapy[J]. Gene Ther, 1995, 2(6): 357-362.
- [8] Krisky D, Marconi P, Goins WF, et al. Development of replication-defective herpes simplex virus vectors[J]. Methods Mol Med, 1997, 7(1): 79-102.
- [9] Romano G. Current development of lentiviral-mediated gene transfer[J]. Drug News Perspect, 2005, 18(2): 128-134.
- [10] Pang S, Taneja S, Dardashti K, et al. Prostate tissue specificity of the prostate-specific antigen promoter isolated from a patient with prostate cancer[J]. Hum Gene Ther, 1995, 6(11): 1417-1426.
- [11] Rodriguez R, Schuur ER, Lim HY, et al. Prostate attenuated replication competent adenovirus (ARCA) CN706: a selective cytotoxic for prostate-specific antigen-positive prostate cancer cells [J]. Cancer Res, 1997, 57(13): 2559-2563.
- [12] Latham JP, Searle PF, Mautner V, et al. Prostate-specific antigen promoter/enhancer driven gene therapy for prostate cancer: construction and testing of a tissue-specific adenovirus vector[J]. Cancer Res, 2000, 60(2): 334-341.
- [13] Small EJ, Carducci MA, Burke JM, et al. A phase I trial of intravenous CG7870, a replication-selective, prostate-specific antigen-targeted oncolytic adenovirus, for the treatment of hormone-refractory, metastatic prostate cancer[J]. Mol Ther, 2006, 14(1): 107-117.
- [14] Israeli RS, Powell CT, Fair WR, et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen[J]. Cancer Res, 1993, 53(2): 227-230.
- [15] Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy[J]. Urology, 1996, 48(2): 326-334.

- [16] Yue QH, Hu XB, Yin Y, et al. Inhibition of prostate cancer by suicide gene targeting the FCY1 and HSV-TK genes[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(6): 1341-1347.
- [17] Eder IE, Haag P, Bartsch G, et al. Gene therapy strategies in prostate cancer[J]. *Curr Gene Ther*, 2005, 5(1): 1-10.
- [18] Shirakawa T, Terao S, Hinata N, et al. Long-term outcome of phase I/II clinical trial of Ad-Oc-TK/VAL gene therapy for hormone-refractory metastatic prostate cancer[J]. *Hum Gene Ther*, 2007, 18(12): 1225-1232.
- [19] Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3(DD3(PCA3)), a highly prostate cancer-specific gene[J]. *Urology*, 2003, 62(5 Suppl 1): 34-43.
- [20] Ding M, Cao X, Xu HN, et al. Prostate cancer-specific and potent antitumor effect of a DD3-controlled oncolytic virus harboring the PTEN gene[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): 35153.
- [21] Zhang Y, Qi JC, Lian WF, et al. The animal research of recombinant adenovirus controlled by human telomerase reverse transcriptase promoter in the treatment of human prostate cancer[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2006, 44(18): 1252-1255.
- [22] Liu RL, Wang WY, Zhang ZH, et al. Silencing effect of cell-specific RNA interference plasmid pPSMAe/p-shNS-poly(A) loaded by transgenic vector Tf-PEG-PEI targeting nucleotemin on prostate cancer cells in vitro[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2012, 34(10): 725-729.
- [23] Du YF, Long QZ, Shi Y, et al. Prostate-targeted mTOR-shRNA inhibit prostate cancer cell growth in human tumor xenografts[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(2): 126-132.
- [24] Mao LJ, Zheng JN, Li W, et al. Construction of an oncolytic adenovirus expressing small hairpin RNA and targeting the SATB1 gene[J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2010, 16(8): 679-683.
- [25] Fan JK, Wei N, Ding M, et al. Targeting gene-virotherapy for prostate cancer for DD3-driven oncolytic virus-harboring interleukin-24 gene[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(3): 707-717.
- [26] Dash R, Dmitriev I, Su ZZ, et al. Enhanced delivery of mda-7/IL-24 using a serotype chimeric adenovirus (Ad. 5/3) improves therapeutic efficacy in low CAR prostate cancer cells[J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17(7): 447-456.
- [27] Fukuhara H, Homma Y, Todo T. Oncolytic virus therapy for prostate cancer[J]. *Int J Urol*, 2010, 17(1): 20-30.
- [28] Chen Y, Wang G, Kong D, et al. Double-targeted and double-enhanced suicide gene therapy mediated by generation 5 poly-amidoamine dendrimers for prostate cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(3): 237-246.
- [29] Hattori Y, Ding WX, Maitani Y. Highly efficient cationic hydroxyethylated cholesterol-based nanoparticle-mediated gene transfer in vivo and in vitro in prostate carcinoma PC-3 cells[J]. *J Control Release*, 2007, 120(1-2): 122-130.
- [30] Abdalla MO, Karna P, Sajja HK, et al. Enhanced noscapine delivery using uPAR-targeted optical-MR imaging trackable nanoparticles for prostate cancer therapy[J]. *J Control Release*, 2011, 149(3): 314-322.
- [31] Zhang R, Xiong C, Huang M, et al. Peptide-conjugated polymeric micellar nanoparticles for dual SPECT and optical imaging of EphB4 receptors in prostate cancer xenografts[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(25): 5872-5879.

(收稿日期: 2014-03-14 修回日期: 2014-04-09)

《中国医学影像技术》杂志 2014 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,主编为李坤成教授、姜玉新教授。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。是百种中国杰出学术期刊、中国精品科技期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、英国《科学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、波兰《哥白尼索引》收录源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究最新成果,信息量大、发刊周期短,注重医、理、工的结合,是影像医学发展和学术交流的良好平台,本刊论文是医学影像专业人员晋升中、高级职称和完成硕士、博士学业的重要依据,也是图书馆必备的学术刊物。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开本,彩色印刷。单价 20 元,全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订杂志名称)。

登录新浪、腾讯微博关注“中国医学影像技术”或者搜索微信号“cjmit1985”关注。

欢迎广大医务工作者踊跃订阅和投稿,我们将为您提供最优质、便捷的服务。

地址:100190 北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 孟辰风

电话:010-82547903 E-mail: cjmit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjmit.com

银行账户名:《中国医学影像技术》期刊社 开户行:招商银行北京分行清华园支行 账号:110907929010201