

非小细胞肺癌综合治疗中的放疗联合免疫治疗

Radiotherapy combined with immunotherapy in the comprehensive treatment of non-small cell lung cancer

黄亚, 张西志

(扬州大学附属苏北人民医院 肿瘤科, 江苏 扬州, 225001)

关键词: 非小细胞肺癌; 免疫治疗; 放射治疗

中图分类号: R 734 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)14-007-05 DOI: 10.7619/jcmp.201914002

目前,在中国乃至全世界范围内,肺癌都是最常见且致死率较高的恶性肿瘤之一。流行病学统计资料显示,肺癌的发病率在持续增长,且发病有年轻化趋势。肺癌的治疗效果较差,早期运用局部治疗,患者的5年存活率低于55%,3年转移率、复发率较高;中晚期肺癌患者的生存时间较短,5年生存率低于25%^[1-2]。目前,晚期肺癌的治疗方式主要由病理类型以及是否有相关基因突变来决定。由于靶向治疗的发展,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗效果较好^[3-4],其中亚裔不吸烟的女性肺腺癌人群更易从靶向治疗中获益^[3-4]。在无EGFR基因突变的NSCLC中,主要治疗手段之一还是放疗、化疗,化疗初期肿瘤对多数化疗药物较为敏感,但随后出现的肿瘤耐药是治疗失败的主要原因^[5]。放疗治疗通过诱导肿瘤细胞产生免疫原性细胞死亡,释放细胞表面抗原,招募T细胞至照射肿瘤区,进一步增强免疫效应。放疗在晚期NSCLC治疗中多用于姑息减症治疗。

近年来,肿瘤治疗逐渐进入免疫治疗时代,在晚期NSCLC,与程序性死亡受体配体1(PDCD1LG1,也称PD-L1)高表达患者的一线治疗相比,免疫治疗的效果更优,同时也优于临床二线化疗方案^[6]。免疫治疗的兴起是肿瘤治疗领域的一项革命性进步,免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的研究已取得很大进展,正改变着肺癌及其他肿瘤的治疗模式。但传统的放射治疗对局部肿瘤细胞的杀伤仍有明显效果,且单一方式抗肿瘤治疗方案往往不能取得理想效果,故放疗联合免疫治疗已成为晚期肺癌治疗方面的研究热点,现将晚期

NSCLC综合治疗中放射治疗联合免疫治疗的作用原理及临床研究进展综述如下。

1 晚期 NSCLC 的放射治疗

1.1 放射治疗的局部治疗作用

放射治疗的作用原理就是大量的放射线可以破坏细胞的DNA^[7],在快速生长分裂的肿瘤细胞中效果更为显著。晚期NSCLC治疗中,放射治疗可有效缓解局部压迫症状,骨转移的疼痛,特别是对于引起神经系统症状的脑转移。相关数据^[8]表明,立体定向放疗是早期NSCLC无法手术的患者有效率较高的治疗手段。同时,美国放射肿瘤治疗小组(RTOG)发布报告指出,早期NSCLC无法手术的患者接受放射治疗后的2年和5年局部控制率分别为97.6%和93.0%,3年生存率为55.0%,5年生存率为40.0%^[9]。中国有研究显示,超过半数的NSCLC患者在疾病发展的不同阶段需要增用放射治疗手段。因此,放射治疗在肺癌患者的治疗中发挥着重要作用。

1.2 放疗在不可切除的 NSCLC 中的疗效

对于不可切除的NSCLC,放射治疗在其治疗过程中占据主要地位。2010年Watkins等^[10]的报道显示,在1997—2008年的12年时间里,采取三维适形放疗(3D-CRT)及处方剂量80.5 Gy、单次1.8~2.5 Gy治疗方案的I~II期NSCLC患者有98例,其中位随访时间达到18个月,3年总生存率为50%。放疗剂量的选择也至关重要,并非是剂量越高生存获益就越高,在CALGB 39904研究中,采取70 Gy不同分割剂量(单次2.41~4.41 Gy、17~29次)3D-CRT治疗方案的I期NSCLC患者有39例,其中位随访时间为53个月,

中位生存期为 38.5 个月^[11]。放射治疗的剂量选择主要依据病灶周围正常组织的耐受剂量而定。

2 晚期 NSCLC 的免疫治疗

2.1 免疫治疗的作用机制

免疫治疗并非主要作用于肿瘤细胞本身,而是一种通过暴露肿瘤细胞表面抗原从而加强免疫系统对肿瘤识别和杀伤能力的抗肿瘤方式。一般情形下,人体的免疫功能具有肿瘤免疫循环,可有效监控和防止体内肿瘤的发生^[12]。简而言之,目前临床上常用的免疫治疗原理是通过更多地暴露肿瘤细胞表面抗原,使抗原呈递细胞发挥其效用,此时 CD4⁺ T 细胞得以激活, CD8⁺ T 细胞得以募集,在这种情况下机体正常的免疫功能就可以得到发挥,进而攻击肿瘤细胞。在肿瘤相关微环境中, T 细胞的活化会因为共抑分子的影响而受到抑制,降低其识别和杀伤肿瘤细胞的能力,造成肿瘤细胞的免疫逃逸,共抑分子包括程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 及其配体 (PD-L1)、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 等^[13-14]。T 细胞的活化需要通过以下两条途径:一是 T 细胞抗原受体 (TCR) 结合抗原或者主要组织相容性复合体 (MHC);二是 T 细胞表面的 CD28 共刺激受体与抗原呈递细胞 (APC) 表面的 CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2) 结合,导致 IL-2 的大量分泌和 T 细胞的激活。对于正常组织来说, T 细胞的活化可以通过阻断这两条通路来抑制。临床上应用的免疫治疗就是通过抑制检查点通路表达或结合,使抑制 T 细胞活化的因素解除,从而发挥抗肿瘤的作用^[15]。目前有多个临床实验正在研究免疫检查点抑制剂如何运用才能在肺癌的治疗上取得更好的效果^[16]。

2.2 免疫治疗在 NSCLC 中的应用

临床实际治疗过程中发现,部分 NSCLC 患者不能从免疫治疗中获益。目前,与 PD-1 和 PD-L1 相关的单抗在 FDA 获得批准上市的有 5 种, Nivolumab 和 Pembrolizumab 是目前临床上较常用的两种制剂,另外还有 Atezolizumab、Durvalumab 和 Avelumab。但相关研究^[17]指出,与临床上常用的靶向药物相比,患者通过不同的免疫治疗制剂所获得的客观缓解率 (ORR) 较低,大概为 20%。由此可见,并不是所有患者都能从免疫治疗中获益。为了挑选出更适于免疫治疗的患者,可以通过 PD-L1 的表达水平进行选择^[18]。有相关临床研究

指出, PD-1/PD-L1 单抗的治疗更适用于 PD-L1 高表达的患者。Keynote 024 III 期临床研究^[19]显示, NSCLC 患者的 PD-L1 表达大于 50% 的,与含铂双药化疗相比,使用 Pembrolizumab 单药治疗的患者,其无进展生存期 (PFS) 可以延长 4.3 个月 (10.3 个月 vs. 6.0 个月)。截至 2017 年 7 月 10 日,使用 Pembrolizumab 治疗的患者,中位 OS 为 30.0 个月,含铂双药化疗为 14.2 个月。与化疗相比, Pembrolizumab 治疗相关的 3~5 级不良事件发生率较低 (31.2% vs. 53.3%)^[20]。2018 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 会议公布的 Keynote 042 III 期临床研究结果也表明,患者 PD-L1 表达在 1%~49% 的, Pembrolizumab 治疗组与化疗组相比,中位 OS 期并无太大差别 (13.4 个月 vs. 12.1 个月)。临床实践还显示,除了 PD-L1 的表达水平,免疫效应相关因子表达也可以评估免疫治疗的疗效,也可以通过肿瘤浸润 T 细胞、瘤突变负荷 (TMB) 等相关指标进行评估。相关研究表明,免疫治疗对于 NSCLC 患者来说,疗效和耐受性都较好,因此免疫治疗的应用可能会更加广泛。

3 放疗联合免疫治疗在 NSCLC 中的应用

3.1 放疗对于免疫系统的激活作用 (远隔效应)

新的可识别抗原经过放射治疗可以通过死亡的肿瘤细胞得到释放和暴露,这些新抗原被人体免疫系统识别后可诱发全身免疫反应^[21],协同免疫检查点抑制剂,在肿瘤的治疗中获得更好的治疗效果。放射治疗激发免疫反应的途径有:提高肿瘤细胞对免疫细胞的杀伤脆性,使得 T 细胞更容易战胜肿瘤细胞;诱导大量 T 细胞在肿瘤组织中聚集;放射线也可诱导肿瘤细胞产生免疫原性细胞死亡 (ICD)^[22]。ICD 过程的特征是上调癌细胞中的一系列信号分子,主要通过钙网蛋白 (CRT) 的暴露、三磷酸腺苷 (ATP) 的分泌和高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 的释放来诱导肿瘤细胞产生 ICD。诱导周围 DC 细胞聚集、活化,将抗原信息递呈给 T 细胞^[23]。活化 DC 细胞的机制是:高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 通过和细胞膜上的 TLR2、TLR4、RAGE 等受体结合,诱导 DC 成熟;肿瘤细胞激发的免疫效应可以通过 IL-1 β 的分泌来提高, IL-1 β 分泌的促进需要 caspase-1 的激活,即需要肿瘤细胞死亡后释放的 ATP 结合 DC 细胞表面上的受体, DC 细胞表面上的受体主要是由 P2RX7 基因编码产生的。T 细胞趋化因子

CXCL-10的分泌通过ICD与I型干扰素信通路相耦连来增加,进一步增加Fas配体和MHC-I类分子,使得肿瘤细胞对于T细胞的杀伤更加敏感。另一方面,肿瘤内T细胞的含量可以通过血管黏附分子表达的上调和血管内皮细胞的激活来提高,因此,肿瘤血管正常化可以通过放疗来促进^[24]。免疫治疗的主要作用就是激活T细胞,由此可见,放疗联合免疫治疗能够取得更好的治疗效果。

3.2 放疗联合免疫治疗的临床探索

如何让放疗联合免疫治疗取得更优的治疗效果,临床上正在积极探索。如何选择分割方式、分割剂量的确定、如何安排免疫治疗和放疗的顺序与时间,这些因素都要纳入考虑范围,同时采用何种放疗技术、照射靶区(CTV)以及相关副作用及治疗的安全性也需要注意。

放疗治疗的剂量选择:放疗治疗的治疗过程是对T细胞识别抗原库产生的接种效应进行扩大,从而使T细胞往照射部位转移。此前有相关研究^[25]就放疗治疗剂量与细胞表面抗原的关系进行探讨显示,剂量在1~50 Gy,细胞表面分子表达与照射剂量呈正相关。Vanpouille-Box C等^[26]研究放疗联合CTLA-4抗体免疫治疗时,采用了小鼠TSA肿瘤模型,结果表明单次放疗剂量为8 Gy共3次方案的局部控制率和远隔效应的产生较优,单次剂量在20~30 Gy未能诱发远隔效应。造成这种现象的原因是,如果单次剂量的选择超过12 Gy,肿瘤细胞胞浆内DNA可以通过DNA外切酶Trex1来激活降解,抑制肿瘤免疫效应的产生。2006年Dewan M Z等^[27]在动物模型中发现,放疗剂量为8 Gy×3次联合CTLA-4抑制剂产生的远隔效应最为明显。因此照射剂量是免疫反应中最重要的因素,就目前临床证据,尚未形成最优模式。肿瘤的个体化差别可能是导致这一现象的主要原因。有研究^[28]表明,放疗方式如果是单次剂量10~12 Gy,放疗3~5次,联合免疫治疗的疗效和其产生有远隔效应都会更好。如何能够直接评价不同的照射剂量产生的免疫效应,是临床研究中的重要环节。有学者指出相对可靠的方法是发现新的生物标记物,如外周血中的ICD相关细胞因子、T细胞抗原的检测。

放疗联合免疫治疗的时序安排:想令放疗联合免疫治疗的治疗效果更理想,关键可能还是要注意时序的安排。从理论上来说,时序的选择应

该考虑所用的免疫治疗药物,根据其作用机制来确定最佳时序。10年前就有相关研究^[29]提出,CTLA-4抑制剂与放射治疗同时或者序贯使用,均可获得比单一治疗手段更优的治疗效果。最近Young等^[30]研究显示,CTLA-4抑制剂在放射治疗前使用治疗效果最佳;然而,放疗联合OX-40激动剂的研究^[31]结果显示,放疗后立即使用OX-40治疗效果相对较好。OX-40激动剂的作用原理是使肿瘤特异性T细胞的数目增加,CTLA-4抑制剂的作用原理则是使调节性T细胞减少,因此可能造成了前种差异。对于临床上常用的PD-1及PD-L1,有相关研究发现放疗后即刻使用为最佳时期,因为放疗后肿瘤细胞表面的受体可以暂时性增加,因此T细胞对肿瘤细胞杀伤的敏感性得以提高。

4 免疫治疗的研究现状

对于免疫治疗,PD-1和PD-L1抑制剂单药治疗的新辅助和辅助治疗NSCLC的疗效是目前临床研究的侧重点。此外还有很多使用这些药物作为治疗主要药物与其他治疗方式的合理组合,比如一线NSCLC中的细胞毒化学疗法、分子靶向剂和放射治疗。但与放射治疗联合尤为重要,由于潜在的远隔效应,可以增加全身治疗效果^[32]。

目前,放疗联合免疫治疗是肿瘤免疫治疗的重要方向之一,有超过70项临床研究从各方面验证其治疗效果,其中包含放疗联合IL-2、放疗联合CTLA-4抑制剂、放疗联合PD-1/PD-L1抑制剂等^[33-35]。Formenti S等^[36]的研究选择了非小细胞肺癌患者39例,这些患者的可测量病灶(≥ 1 cm)都不少于2处,同时伴有复发难治性远处转移,治疗方案是ipilimumab治疗并在24 h内行1个病灶的放疗(6 Gy×5 f),ipilimumab每21 d重复1次,共4周期,为评价远隔效应是否出现,在治疗前和治疗后的88 d都对患者行PET-CT,完成4周期免疫治疗的患者有21例,14例患者未出现远隔效应,出现远隔效应的有7例(33%),其治疗前的活检可见PD-L1>10%,可以看出T细胞在放疗和CTLA-4治疗后,对PD-L1阳性肿瘤细胞具有杀伤力,同时,对于出现了远隔效应的患者,其外周血中T细胞的数量在增加,尤其是在联合治疗3周后。

2017年柳叶刀肿瘤杂志对Keynote-001研究单中心的数据进行了二次分析,接受Pembrolizumab治

疗的局部晚期或晚期 NSCLC 患者有 97 例,其中接受过放疗的有 42 例,结果显示,接受过放疗和未接受放疗患者的中位生存期存在较大差异(10.7 个月 vs. 5.3 个月, $P < 0.05$), 2 组患者的中位无进展生存期分别为 4.4 个月和 2.1 个月($P < 0.05$)^[37]。

但是,在看到放射治疗联合免疫治疗优点的同时,也应该重视其安全问题,并预防高级别肺部毒性的发生。免疫治疗联合放疗在明显延长患者中位生存期和无进展生存期的时候,不良反应发生率并没有显著升高,待研究者们进一步探讨后,局部和全身层面治疗的方案有望成为晚期 NSCLC 患者更理想的治疗选择。

参考文献

- [1] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39–51.
- [2] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115–132.
- [3] Simasi J, Schubert A, Oelkrug C, et al. Primary and secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(6): 2841–2850.
- [4] Esteban E, Majem M, Martinez Aguillo M, et al. Prevalence of EGFR mutations in newly diagnosed locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer Spanish patients and its association with histological subtypes and clinical features: The Spanish REASON study[J]. *Cancer Epidemiol*, 2015, 39(3): 291–297.
- [5] Huang H P, Li T Y, Chen M J, et al. Identification and validation of NOLCI as a potential target for enhancing sensitivity in multidrug resistant non-small cell lung cancer cells[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2018, 23: 54–54.
- [6] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837–1846.
- [7] Lomax M E, Folkes L K, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2013, 25(10): 578–585.
- [8] Ma L F, Xiang J Q. Clinical outcomes of video-assisted thoracic surgery and stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(4): 442–451.
- [9] Versteegen N E, Lagerwaard F J, Haasbeek C J, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(2): 250–254.
- [10] Watkins J M, Wahlquist A E, Zauls A J, et al. High-dose fractionated radiotherapy to 80 Gy for stage I-II medically inoperable non-small-cell lung cancer[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2010, 54(6): 554–561.
- [11] Bogart J A, Hodgson L, Seagren S L, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 202–206.
- [12] Chen D S, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1–10.
- [13] Buchbinder E I, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1): 98–106.
- [14] Matheu M P, Othy S, Greenberg M L, et al. Imaging regulatory T cell dynamics and CTLA4-mediated suppression of T cell priming[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6219–6219.
- [15] Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252–264.
- [16] Maude S L, Frey N, Shaw P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507–1517.
- [17] Chen D S, Irving B A, Hodi F S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy: inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6580–6587.
- [18] Patel S P, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4): 847–856.
- [19] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823–1833.
- [20] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A G, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced Non-Small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater[J]. *JCO*, 2019, 37(7): 537–546.
- [21] Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 51–72.
- [22] Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(2): 97–111.
- [23] Wang Q, Ju X L, Wang J Y, et al. Immunogenic cell death in anticancer chemotherapy and its impact on clinical studies[J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 17–23.
- [24] Vanpouille-Box C, Pilonis K A, Wennerberg E, et al. In situ vaccination by radiotherapy to improve responses to anti-CT-

- LA-4 treatment[J]. *Vaccine*, 2015, 33(51): 7415-7422.
- [25] Reits E A, Hodge J W, Herberts C A, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1259-1271.
- [26] Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil M J, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15618.
- [27] Dewan M Z, Galloway A E, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody[J]. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(17): 5379-5388.
- [28] Formenti S C. Optimizing dose per fraction: a new chapter in the story of the abscopal effect? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(3): 677-679.
- [29] Dewan M Z, Galloway A E, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody[J]. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(17): 5379-5388.
- [30] Young K H, Baird J R, Savage T, et al. Optimizing timing of immunotherapy improves control of tumors by hypofractionated radiation therapy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157164.
- [31] Schoenhals J E, Seyedin S N, Tang C, et al. Preclinical rationale and clinical considerations for radiotherapy plus immunotherapy: going beyond local control[J]. *Cancer J*, 2016, 22(2): 130-137.
- [32] Kumar R, Collins D, Dolly S, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 axis in non-small cell lung cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41(2): 111-124.
- [33] Kang J, Demaria S, Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 51-51.
- [34] Mehta S, Illidge T, Choudhury A. Immunotherapy with radiotherapy in urological malignancies [J]. *Curr Opin Urol*, 2016, 26(6): 514-522.
- [35] Marshall R, Popple A, Kordbacheh T, et al. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer - an unheralded opportunity [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017, 29(4): 207-217.
- [36] Formenti S, Golden E, Chachoua A, et al. SP-0012: Abscopal responses in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study of combined radiotherapy and ipilimumab[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2017, 123: S3-S4.
- [37] Shaverdian N, Lisberg A E, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895-903.

《实用临床医药杂志》“医工结合与临床研究” 2019 年专题征稿启事

自 2019 年起本刊开辟“医工结合与临床研究”专栏,欢迎相关领域研究专家向本刊赐稿,稿件将优先录用,同时给予优厚的稿酬。

具体要求:

- (1) “医工结合与临床研究”相关原创性论文,偏重临床应用研究。
- (2) 省级以上基金资助课题,提供准确的基金项目名称及编号。
- (3) 论著字数 4 000 ~ 5 000 字,需完整的中英文摘要,参考文献 15 篇以上。
- (4) 详细作者简介(姓名,职称,手机,邮箱,社会兼职,研究方向,等等)。
- (5) 请您将论文发到 1036217200@qq.com, 文件名备注“医工结合与临床研究专题征稿论文”。
- (6) 联系人: 钱锋, 13852700236, 0514-87978807
- (7) 通讯地址: 江苏省扬州市扬州大学江阳路北校区 14 栋 2 楼,《实用临床医药杂志》编辑部, 邮政编码: 225009

《实用临床医药杂志》编辑部