

综述与讲座

细胞凋亡抑制蛋白(IAPs)与肿瘤治疗的策略

马静, 袁守军

(军事医学科学院放射医学研究所药理毒理研究室, 北京 100850)

摘要 凋亡是维持机体稳定的重要过程, 其功能失调与多种疾病的发生有关。IAPs 家族蛋白参与凋亡的调节, 与肿瘤的关系受到人们的关注。本文对近年来 IAPs 家族蛋白和以其某些成员为靶点的抗癌策略的研究进展作一概述。

关键词 细胞凋亡抑制蛋白; 治疗; 肿瘤

中图分类号: R453

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2002)04-0372-05

凋亡是基因控制的细胞死亡过程, 对于发育和维持机体稳定非常重要。凋亡过程受到严密控制, 调节因素失调与多种疾病发生有关。Caspases 蛋白酶的级联激活是凋亡过程的中心环节, Bcl2 家族蛋白和 IAPs (inhibitors of apoptosis protein, IAPs) 家族蛋白是主要控制因素。近年来发现, 某些 IAPs 成员异常表达与肿瘤密切相关, 成为肿瘤治疗的潜在靶点。本文简要介绍人类 IAPs 成员的生物学特征及肿瘤治疗的策略。

1 IAPs 家族蛋白的结构

90 年代初 Miller^[1-4] 等人在杆状病毒 *Cydia pomonella* 颗粒体 (CpGV) 和 *Orgyia pseudotsugata* 核多角体病毒 (OpMNPV) 中发现第一个 IAP 蛋白。随后陆续发现了两种果蝇 IAPs: D-IAP1 和 D-IAP2, 以及 6 种人类 IAPs: NAIP、cIAP1 (HIAP2)、cIAP2 (HIAP1)、XIAP (hILP)、Survivin 和 BRUCE^[3]。最近有数个实验室报道^[4-6], 又发现了一种人 IAPs 家族新成员 Livin

(ML-IAP, KIAP)。

IAPs 家族蛋白的特征是含有一个以上 70 个氨基酸左右的 BIR (baculoviral inhibitor of apoptosis repeats) 结构域。BIR 结构域包含一个丝/苏氨酸磷酸化位点, 还包含 His 和 Cys, 并且它们之间间隔的氨基酸个数是保守的, 构成一个锌结合折叠。多数 IAPs 的 C-末端有一个 RING 指结构域, 包括 7 个 Cys 和 1 个 His, 可与两个锌原子形成配位键。它的作用依 IAPs 和 (或) 凋亡刺激因子而不同, 但是对于 IAPs 的抗凋亡作用似乎不是必需的。

cIAP1 和 cIAP2 基因定位于染色体 11q22-23 位点, 相距不超过 7kbp, 分别编码 618 氨基酸的蛋白质 (NP 001157) 和 604 氨基酸的蛋白质 (NP 001156), N 末端有 3 个 BIR, C 末端有 1 个 RING 指结构域。cIAP1 的 BIR3 结构域包含了 4 个短 α 螺旋, 一个含锌疏水中心和分子表面许多保守的带电氨基酸, 参与 IAPs 与其它蛋白的相互作用, 是与 caspases 相互作用的重要部位, 对于抗凋亡活性非常重要^[7]。cIAP1 和 cIAP2 蛋白的 BIR 和 RING 结构域之间有一个 CARD 结构域 (caspase recruitment domain), 对 IAPs 抗凋亡功能的意义尚未确定。

XIAP 基因定位于染色体 Xq25, 编码 497 个氨基酸的蛋白质 (NP 001158), N 末端有 3 个 BIR, C 末端有 1 个 RING 指结构域。XIAP 的 BIR2 和 cIAP1 的 BIR3 结构域基本相似, 主要的区别是 XIAP 的 BIR 有 3 个反平行 β 折叠。

NAIP 基因定位于染色体 5q13.1, 在不同个体中拷贝数量不同, 编码一个 1232 个氨基酸的蛋白质 (A55478), 含有 3 个 BIR 结构域, 没有 RING 结构域。

Survivin 基因全长 15kb, 位于染色体 17q25, 编码一个 142 氨基酸的分子量约 16kD 的蛋白质 (NP 001159), 只有 1 个 BIR 结构域, 与 XIAP 的 BIR2 相似, C 末端没有 RING 结构域, 而是一个由 40 个氨基酸组成的 α 螺旋形成的卷曲结构, 它可能是 Survivin 与纺锤体微管结合的位点。Survivin 的结构已

2002-05-17 收稿 2002-06-05 修回

马静, 女, 硕士研究生。

袁守军, 联系作者, 男, 药理学博士, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事肿瘤药理和药物安全评价研究工作。

Tel: 010-66930271 E-mail: yuansj@nic.bmi.ac.cn

由X射线晶体学确定,它形成一种弓形连接的二聚体^[8]。

BRUCE编码一种528KD的蛋白质,除了含有BIR结构域外,还有UBC结构域(ubiquitin-conjugating)。尚不清楚BRUCE蛋白是否抑制凋亡,但BRUCE能够在凋亡蛋白和蛋白降解的泛素蛋白酶体途径之间建立功能性的联系。

Livin基因定位于染色体20q13.3,有1.5kb和2.2kb两种剪接体mRNA,编码298(α)和280(β)个氨基酸的两种蛋白质(AAG37878和AAG33622),包含1个BIR结构域和1个C-末端RING结构域。Livin β 比 α 少一个18个氨基酸构成的 α 螺旋,位于BIR和RING指之间,两种蛋白没有功能上的差别,但是它们的抗凋亡途径和在细胞内的定位不同^[9]。Livin的BIR和RING指结构域与XIAP、c-IAP1和c-IAP2的相应结构有显著的同源性^[6]。Livin的BIR与XIAP的BIR2极为相似,有4个 α 螺旋和1个三链反平行 β 折叠,也有形成疏水核的残基,它还有与c-IAP1的BIR3序列极为相似的C末端延伸^[3]。

2 IAPs在组织中的表达特征

IAPs的高度表达会抑制多种因素引起的凋亡,如:肿瘤坏死因子(TNF)、Fas、2-甲基萘醌、星形孢菌素、etoposide(VP16)、紫杉醇和生长因子撤除等,它们在机体组织中的表达特征不相同^[3]。

首先发现NAIP基因的缺失能够造成脊髓肌肉萎缩症,这是一种遗传性运动神经元退化病,病因是患者有5q13.1位点染色体的缺失,包含了NAIP基因的缺失。NAIP对于某些类型神经元的存活是必需的,可能也参与组织局部缺血的适应性反应^[3]。NAIP只在成人肝、胎盘及脑中表达。XIAP是IAPs家族中的普遍表达的成员,在所有成人和胚胎组织中表达(外周血白细胞除外)。cIAP1和cIAP2在肾、肠、肝、肺中表达量最高,而在中枢神经系统表达量很低。Survivin在胎儿组织中广泛表达,在成年终末分化的组织中不表达,在大多数人类癌细胞中高表达,包括肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、晚期淋巴瘤、成神经细胞瘤和胃癌等。Survivin蛋白与微管结合,参与细胞周期调控,在G₂/M期表达水平达到高峰。Livin在大多数正常成人组织中(除胎盘)都不表达,但在发育组织和一些癌细胞系中表达,其中黑色素瘤细胞系中表达水平最高^[4]。

3 IAPs抑制细胞凋亡的机制

最近研究发现,多数IAPs成员能够直接抑制

caspases家族的关键成员。在哺乳动物细胞中,caspases的级联激活至少通过三种途径实现:(1)经上游活性caspases剪切(P53-线粒体-Apaf-1途径);(2)经细胞毒性淋巴细胞中的颗粒酶B剪切;(3)细胞死亡受体介导的途径。其中,caspase-9激活是P53-线粒体-Apaf-1途径引起的caspases的级联激活的第一步,caspase-3激活是caspases的级联激活的中心环节。

XIAP、c-IAP1和c-IAP2能直接抑制caspase-3和-7活化形式,其BIR结构域是抑制caspases和抗凋亡所必需的。一个BIR结构域抑制caspases活性是足够的($K_i < 2\text{nM}$, XIAP-BIR2对caspase-3和-7)。Suzuki Y等^[10]研究表明XIAP抑制caspase-3和-7的机制有所不同,通过活性部位定向机制抑制caspase-3,通过活性部位定向和非竞争性机制抑制caspase-7。BIR1和BIR2之间的连接区域负责caspase-3和-7的活性部位定向抑制,而BIR2结构域对于caspase-7的非竞争性抑制很重要。用嵌合caspases分析得出caspase-7 N末端与BIR2结合,这种结合介导XIAP非竞争性抑制caspase-7。

XIAP、c-IAP1和c-IAP2也能结合并抑制caspase-9前体和活性形式。XIAP的BIR3-RING片段是caspase-9结合区域,表明不同的BIR对caspases有不同的特异性^[11]。

IAPs家族蛋白中最小的Survivin只包含一个BIR结构域。免疫共沉淀法证实,Survivin仅与caspase-3和-7活化形式结合。协同转染实验中,Survivin强烈抑制由caspase-3或-7过度表达诱发的凋亡^[12]。除上述作用外,Survivin的抗凋亡活性与微管密切相关,在细胞周期的G₂/M期Survivin基因表达增加,Survivin蛋白紧密结合聚合的微管($K_d = 5 \sim 7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。Li F研究表明^[13],从Survivin删除一个C末端螺旋-螺旋区域($\Delta 100-142$),会减少与微管的结合,并削弱Survivin对紫杉醇诱导的肿瘤细胞凋亡的保护作用。通过基因转染使野生型Survivin在肿瘤细胞中过度表达,并不能保护微管破坏剂(如nocodazole或vincristine)引起的凋亡。

Livin可以抑制由TNF- α 、Fas、Bax、DR4和DR5诱导的凋亡。体外结合实验证明Livin的BIR结构域和caspase-3、-7直接结合。Livin抑制caspase-3的程度与c-IAP1相当。Livin也能抑制细胞色素C介导的caspase-9激活,但弱于c-IAP^[5]。

XIAP、c-IAP1和c-IAP2对caspase-3和-7的抑制常数(K_i)为 $0.2 \sim 10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,是一种很强的蛋白

酶抑制剂。尽管 IAPs 抑制 caspases 的机制还不清楚, 目前认为它们的功能与其它的 caspases 抑制剂相似, 如: 病毒蛋白质 CmnA 或 p35, 主要通过竞争作用抑制 caspases 活性。

某些 IAPs 成员也可以通过非 caspases 机制抑制凋亡。有研究表明, IAPs 蛋白与 TNF 受体(TNFR)途径的成员结合发挥抗凋亡作用。TNFR1 的胞内结构域可以连接蛋白 Tradd, 并通过它连接 Fadd 蛋白来激活 caspase-8 前体。并且, Tradd 也能结合 TNF 受体结合因子(TRAF), 诱导 NF- κ B 激活, 通过 NF- κ B 发挥抗凋亡活性。而 TNFR2 胞内结构域可以直接结合参与 NF- κ B 激活的 TRAF。已经发现人 c-IAP1 和 c-IAP2 蛋白能通过结合 TRAF-1/TRAF-2 二聚体间接与 TNFR2 受体复合物结合。这些 IAPs N-末端含 BIR 的区域对于与 TRAF 相互作用是必需的^[3]。Sanna MG 等^[14]还发现 XIAP、NAIP 和 Livin 也可以通过 TAK1 激活 MAP 激酶-JNK1, 抑制由 TNF α 和 ICE 诱导的凋亡。

4 Survivin 和 Livin 可成为抗癌作用的靶点

人们已逐渐认识到 IAPs 在癌症中所起的作用, 这些细胞死亡的调节剂可以成为癌症治疗潜在的靶点。凋亡抑制是癌细胞的普遍特性, 通过抑制凋亡促进它们存活, 促进它们逃脱免疫监视和细胞毒治疗。目前, IAPs 与癌症有关的最强的证据有两种: (1)Survivin 和 Livin 在癌症中特异性表达, 而在正常分化组织中不表达; (2) IAPs 在通过 NF- κ B 转录因子介导的抗凋亡效应中有突出的作用。

当前研究较多的是 Survivin 在癌症中的表达及其作用。Survivin 在大多数人癌细胞呈现高表达, 而在正常的最终分化的成人组织中不表达。临床研究观察到, 大多数癌症患者中有 Survivin 的表达, 如: 60% 的 3~4 期成神经细胞瘤是 Survivin 阳性, 53% 结肠癌和 35% 胃癌是 Survivin 阳性的。Survivin 表达与成神经细胞瘤的恶性程度有关, 也与胃癌或结肠癌中凋亡指数的减少有关。Survivin 阳性患者的 5 年生存率比阴性者低 10%^[11]。在 Kato J 等^[15]的临床研究中, 有 70% 食道癌是 Survivin 阳性的, 而且 Survivin 表达水平低的患者的生存率要高于表达水平高的患者。

Survivin 表达对于细胞存活或癌细胞的化疗药抗性很重要。Kato J 等^[15]的研究表明, Survivin 的高表达能够对抗抗癌药引起的凋亡, 在化疗效果好的患者的肿瘤组织中 Survivin 表达水平明显低于化疗

效果差的患者, 提示 Survivin 表达量能够预测肿瘤对化疗的反应。Tran J 等^[16]报道, Survivin 的表达可有效抵制化疗药物对内皮细胞的伤害, Survivin 突变体(C84A)的过度表达会消除血管内皮生长因子(VEGF)抗化疗药物的作用, 而且诱导 Survivin 过表达的生血管因子能够抵抗化疗引起的肿瘤内皮细胞的凋亡, 说明 Survivin 的上调是内皮细胞耐药性的一个新的机制。

与 Survivin 类似, Livin 在大多数正常成人细胞中不表达, 而在一些人癌细胞中表达, 尤其是在大多数黑色素瘤细胞系中可检测到 Livin 的高表达, 而在正常黑色素细胞中不能检测到。高表达 Livin 的黑色瘤细胞系对凋亡刺激的抗性强于正常的黑色素细胞。Livin 能抑制由化疗药物阿霉素和 4-叔丁基苯酚诱导的凋亡, 在一些恶性肿瘤的发病和进化过程中有重要作用^[3]。

5 以 Survivin 和 Livin 为靶点抗癌策略

Survivin 和 Livin 在一些肿瘤细胞中的特异表达及其重要功能, 可成为抗肿瘤治疗的潜在靶点。由于 BIR 结构域内含有一个丝/苏氨酸磷酸化位点, 细胞内可能存在特异性的丝/苏氨酸激酶调节 IAPs 活性, 寻找能够调节 Survivin 和 Livin 活性的化合物应是考虑的策略之一。目前研究中的抗肿瘤手段, 多是通过反义策略阻断其表达, 从而引起肿瘤细胞凋亡以及增强癌细胞对化疗药物的敏感性。

Olic RA 等^[17]用反义寡核苷酸使肺腺癌细胞 A549 Survivin 表达减少, 能够诱导肿瘤细胞凋亡和对化疗药的敏感性增强。其中有些寡核苷酸序列可使 Survivin mRNA 下调 70%, 并增强 etoposide 的抗肿瘤效应。Jiang XY 等^[18]的研究表明, 靶向 Survivin 反义寡核苷酸能够影响细胞动力学和抗凋亡活性, 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

Shankar SL 等^[19]的研究证明靶向 Survivin 的反义寡核苷酸(SAO)下调成神经细胞瘤 Survivin 蛋白表达, 诱发成神经细胞瘤细胞系 MSN 的死亡。免疫荧光检测表明, 经 SAO 处理的 MSN 细胞中, 凋亡诱导因子(AIF)向核转移, 染色质发生凝聚。还观察到 SAO 处理会导致 XIAP 的增加, 提示 IAPs 的其他成员能够补偿 Survivin 功能的丧失。

Asamuma K 等^[20]用定量 RT-PCR 在 5 种胰腺癌细胞系中检测 Survivin mRNA 的表达, 发现 Survivin mRNA 表达与辐射敏感性反向相关。PANC-1 细胞 Survivin mRNA 表达水平最高, 对 X-射线的抗性也最

强;而 MIAPaCa-2 细胞 Survivin mRNA 表达水平最低,对 X-射线也最敏感。细胞经受亚致死剂量的 X-射线处理后, Survivin mRNA 的表达显著增加,随后将细胞暴露于致死剂量时,它们的存活率也增加。提示 Survivin 是一种抗辐射因子。

已有报道表明靶向 Livin 的反义手段有明显的抗肿瘤效果,并且与靶向 Survivin 的治疗是彼此独立的。Kasof GM 等^[4]用构建的 Livin 编码区的反义质粒转染 Hela 和 G361 细胞,表明 Livin mRNA 表达减少,能诱发 DNA 片段化、caspases 活性增加以及肿瘤细胞凋亡。

由于 Survivin 和 Livin 在肿瘤细胞中的特异性表达,有可能成为有效的肿瘤抗原用于抗肿瘤免疫治疗。目前已有一些初步研究, Andersen MH 等^[21, 22]报道在乳腺癌、白血病和黑色素瘤患者中,对 Survivin 来源的 T 细胞表位可产生特异性细胞毒性 T 细胞应答。Schmitz M 等^[23]发现 Survivin 能在体外诱导特异的 CD8⁺效应 T 细胞,提示 Survivin 可以作为抗肿瘤免疫治疗的靶点。

6 结语

IAPs 家族蛋白含有至少一个 BIR 结构域,主要通过作用于 caspase-3、-7 和 -9 阻止细胞凋亡。其家族成员 Survivin 和 Livin 在成人正常分化组织中不表达而在多数肿瘤组织中高表达,与肿瘤细胞存活及化疗药物抗性密切相关,以其为靶点的抗肿瘤策略的研究已取得了初步的进展,成为肿瘤治疗令人关注的研究方向。

参考文献

- 1 Crook NE, Clem RJ, Miller IK. An apoptosis inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif[J]. J Virol, 1993; 67: 2168—74
- 2 Birnbaum MJ, Clem RJ, Miller IK. An apoptosis inhibiting gene from a nuclear polyhedrosis virus encoding a polypeptide with Cys/His sequence motifs[J]. J Virol, 1994; 68: 2521—8
- 3 Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins—suppressors of apoptosis[J]. Genes Dev, 1999; 13: 239—52
- 4 Kasof GM, Gomes BC. Livin, a novel inhibitor of apoptosis protein family member[J]. J Biol Chem, 2001; 276: 3238—46
- 5 Vucic D, Stennicke HR, Pisabarro MT, *et al.* ML-IAP, a novel inhibitor of apoptosis that is preferentially expressed in human melanomas[J]. Curr Biol, 2000; 10: 1359—66
- 6 Lin JH, Deng G, Huang QH, *et al.* KIAP, a novel member of the inhibitor of apoptosis protein family[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000; 279: 820—31
- 7 Li YY, Li XM. The IAP family: endogenous caspase inhibitors with multiple biological activities[J]. Cell Res, 2000; 10: 169—77
- 8 Chantalat L, Skoufias DA, Klemm JP, *et al.* Crystal structure of human survivin reveals a bow tie-shaped dimer with two unusual α -helical extensions[J]. Mol Cell, 2000; 6: 183—9
- 9 Ashhab Y, Alian A, Polliack A, *et al.* Two splicing variants of a new inhibitor of apoptosis gene with different biological properties and tissue distribution pattern[J]. FEBS Lett, 2001; 495: 56—60
- 10 Suzuki Y, Nakabayashi Y, Nakata K, *et al.* X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) inhibits caspase-3 and -7 in distinct modes[J]. J Biol Chem, 2001; 276: 27058—63
- 11 Casse ECL, Baird S, Komeluk RG, *et al.* The inhibitors of apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer[J]. Oncogene, 1998; 17: 3247—59
- 12 Tamm I, Wang Y, Sausville E, *et al.* IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by fas (CD95), bax, caspases, and anticancer drugs[J]. Cancer Res, 1998; 58: 5315—20
- 13 Li FZ, Ambrosini G, Chu EY, *et al.* Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin[J]. Nature, 1998; 396: 580—4
- 14 Sanna MG, Correia JDS, Ducrey O, *et al.* IAP suppression of apoptosis involves distinct mechanisms: the TAK1/JNK1 signaling cascade and caspase inhibition[J]. Mol Cell Biol, 2002; 22: 1754—66
- 15 Kato Y, Kuwabara J, Mitani M, *et al.* Expression of survivin in esophageal cancer: correlation with the prognosis and response to chemotherapy[J]. Int J Cancer, 2001; 95: 92—5
- 16 Tran J, Master Z, Yu JL, *et al.* A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002; 99: 4349—54
- 17 Olic RA, Simoes-wüst AP, Baumann B, *et al.* A novel anti-sense oligonucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy[J]. Cancer Res, 2000; 60: 2805—9
- 18 Jiang XY, Wilford C, Duensing S, *et al.* Participation of survivin in mitotic and apoptotic activities of normal and tumor-derived cells[J]. J Cell Biochem, 2001; 83: 342—54
- 19 Shankar SL, Mani S, O'Guin KN, *et al.* Survivin inhibition induces human neural tumor cell death through caspase-independent and -dependent pathways[J]. J Neurochem, 2001; 79: 426—36
- 20 Asanuma K, Moriai R, Yajima T, *et al.* Survivin as a radioresistance factor in pancreatic cancer[J]. Jpn J Cancer Res, 2000; 91: 1204—9

21 Andersen MH, Pedersen LO, Capeller B, *et al.* Spontaneous cytotoxic T-cell responses against survivin-derived MHC class I-restricted T-cell epitopes in situ as well as *ex vivo* in cancer patients[J] . Cancer Res, 2001; 61: 5964—8

22 Andersen MH, Pedersen LO, Becker JC, *et al.* Identification of a cytotoxic T lymphocyte response to the apoptosis inhibitor protein survivin in cancer patients[J] . Cancer Res, 2001; 61: 869—72

23 Schmitz M, Diestelkoetter P, Weigle B, *et al.* Generation of survivin-specific CD8+ T effector cells by dendritic cells pulsed with protein or selected peptides[J] . Cancer Res, 2000; 60: 4845—9

Inhibitor of apoptosis protein and strategy of tumor therapy

MA Jing, YUAN Shou-Jun

(Department of Pharmacology and Toxicology, Institute of Radiation, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850)

ABSTRACT Apoptosis is a cell suicide process with a major role in development and homeostasis in bodies. Dysregulation of apoptosis, involved with inhibitors of apoptosis (IAPs), contributes a variety of disease states including cancer. The recent progress of members of IAPs

family and the anticancer strategy against IAPs is reviewed in this paper.

KEY WORDS inhibitor of apoptosis protein; therapy; tumor

《中国病理生理杂志》2003 年征订启事

《中国病理生理杂志》是中国科学技术协会主管、中国病理生理学会主办、暨南大学承办的全国性综合性病理生理学高级学术刊物。杂志刊登有关病理生理学的理论研究(包括实验研究和临床研究)方面的论著、专题综述、临床生理专题讲座、教学研究、科研仪器和药品评价介绍等,注重介绍疾病发病机制和临床病理生理学研究。1985 年 3 月创刊,1999 年改为月刊。本刊自创刊以来,及时报道了我国病理生理学领域的最新教学科研成果和国外病理生理学的新进展,促进了国内外学术交流。以办刊严谨、内容丰富、高质量的学术论文、较短的论文表周期和优质服务深受广大作者和读者的厚爱。在国内医药科研机构、医学院校及医院等拥有很高的声誉。适合医药院校教学科研人员、研究生、广大临床医务工作者和高年级医学生阅读。

本刊 1993 年,1996 年 2000 年三次入选中文核心期刊。1992 年被评为中国科协优秀学术期刊,1994 年首批入选中国自然科学核心期刊,1997~2000 年连续被评为中国科协优秀基础性和高科技学术期刊,2001 年按总引频数排名,在全国基础医学、综合类基刊中名列第四。已被《中国学术期刊(光盘版)》、美国《化学文摘(CA)》、俄罗斯《文摘杂志》、香港《中国医药文摘》等国内外多种著名检索系统收录,刊登的部分论文被 SCI 收录,1999 年进入中国期刊网。

国内统一刊号:CN44-1187/R; 国际标准刊号:ISSN1000-4718; 国内邮发代号:46-98; 国内定价:每期 10.00 元,全年 120.00 元; 本刊地址:广州、石牌、暨南大学文学院楼 218 室; 邮编:510632; 电话:020-85220269; 传真:020-85220269; E-mail:obszb@jnu.edu.cn