

SDH 基因突变在肿瘤中的作用

陈香浏^{1,2}, 凌志强^{1,2}

(1. 温州医科大学第一临床医学院, 浙江 温州 325035;

2. 浙江省肿瘤医院, 浙江省肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要:三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)是氧化磷酸化和合成代谢产物的主要途径, 与细胞生长、修复和增殖有关。琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)则是其中的一种关键酶。近年来发现多种肿瘤中存在 SDH 基因突变, 这些突变特异性地使酶功能丧失, 导致琥珀酸在细胞内堆积, 与 α -酮戊二酸(α -KG)竞争性抑制组蛋白去甲基化酶和 DNA 去甲基化酶等多种 α -KG 依赖的双加氧酶的活性, 影响细胞内的表观调控, 这些代谢表型的改变与肿瘤的发生、发展、预后等密切相关。研究 SDH 基因在肿瘤中的作用, 有助于将其作为肿瘤早期诊断、预后评估和靶向治疗的标志性基因。

关键词:琥珀酸脱氢酶; 甲基化; 肿瘤; 致癌代谢物

中图分类号: R730.231 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)01-0058-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.01.A009

Role of SDH Mutation in Tumor

CHEN Xiang-liu^{1,2}, LING Zhi-qiang^{1,2}

(1. The First Clinical Medical College of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China;

2. Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Cancer Research Institute, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Tricarboxylic acid cycle (TCA) is the main pathway for oxidative phosphorylation and synthesis of metabolites, associated with cell growth, repair and proliferation. Succinate dehydrogenase (SDH) is the key enzyme in the TCA. Recently, SDH gene mutation was found in various tumors, inducing loss of the SDH enzyme function, resulting succinate accumulation in the cells. With the similar structure to α -ketoglutarate (α -KG), succinate could competitively inhibit the activity of α -KG-dependent dioxygenases, including histone methyltransferase and DNA demethylase etc., which will influence the epigenetic regulation, as the histone and DNA methylation in cell. These changes are closely related with the tumor occurrence, development and prognosis. We suspect that the SDH gene could be a tumor biomarker for diagnosis, prognosis and targeted therapy.

Key words: succinate dehydrogenase; methylation; neoplasms; oncometabolites

细胞代谢改变在肿瘤的发生、进展等过程中发挥重要作用, 但该机制仍然未被研究清楚。1924年, 德国生物学家 Warburg 发现大多数肿瘤细胞在氧气充足的情况下优先依赖糖酵解获得能量, 而不是有氧呼吸, 这称为 Warburg 效应^[1]。进而肿瘤代谢方面的异常得到越来越多的关注。琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)是三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)中重要的关键酶之一, 主要存在于

线粒体中, 作用是催化琥珀酸生成延胡索酸。该基因也是第 1 个被发现与家族性副神经节瘤(parangliomas, PGL)相关的编码线粒体酶的抑癌基因^[2]。目前研究发现 SDH 和 FH(fumarate hydratase)基因突变后与肿瘤的发生密切相关, 两者的突变导致家族性癌症综合征, 这是癌症 Warburg 效应的典型例子^[3]。SDH 基因突变与 PGL、嗜铬细胞瘤(pheochromocytomas, PCC)、胃肠道间质瘤(astrointestinal stromal tumors, GIST)、肾细胞癌或者甲状腺肿瘤等的发生密切相关^[4]。FH 基因突变与皮肤平滑肌瘤、子宫平滑肌瘤、侵袭性乳头状肾癌等的发生密切相关^[5]。其中 SDH 基因突变导致酶失活, 致使其催化底物琥珀

收稿日期: 2016-05-14; 修回日期: 2016-09-07

基金项目: 浙江省自然科学基金重点项目(LZ13H160002); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目; 浙江省新世纪 151 人才工程重点资助项目

通讯作者: 凌志强, E-mail: lingzq@zjcc.org.cn

酸在线粒体内堆积,并渗透到细胞溶质中,最终抑制多种 α -酮戊二酸(α -KG)依赖的双加氧酶,包括:脯氨酰羟化酶(prolylhydroxylase,PHD)、TET(ten-eleven translocation)家族的5-甲基胞嘧啶(5mC)羟化酶、组蛋白去甲基化酶等。而这些酶被抑制后,激活不同的代谢途径和信号通路。越来越多生化指标和遗传学证据支持 α -KG 依赖的双加氧酶活性的改变会促进肿瘤的形成。因此,这些代谢物的鉴定和归类可作为潜在标志物来诊断和鉴别相关肿瘤。目前,国内外对于该基因的研究主要集中在其突变致癌的机制及临床方面的意义。

1 野生型 SDH 的生物学功能

SDH 是由核基因编码的异聚体蛋白复合物,在 TCA 中氧化琥珀酸为延胡索酸,并作为线粒体氧化呼吸链中的复合物 II 传递电子。该酶由 SDHA、SDHB、SDHC、SDHD 4 个基因编码的亚基构成,4 个亚基的编码基因分别位于 5p15、1p35、1q23、11q23,并由 SDH 复合体装配因子(SDHAF2)确保 SDH 复合体结构和功能的完整。其中 SDHA 和 SDHB 亚基构成了 SDH 的催化结构,伸入线粒体基质中。SDHA 亚基共价结合黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide,FAD)和包含有底物的结合位点,将琥珀酸转化为延胡索酸;SDHB 亚基包含 3 个 Fe-S 簇,后者在电子传递链中指导电子从琥珀酸转移到辅酶 Q。另外 SDHC、SDHD 亚基结合辅酶 Q,并固定整个 SDH 复合物于线粒体内膜上。其中任何一个亚基突变都会造成 SDH 活性的下降乃至整个酶活性的缺失。

2 人类肿瘤中 SDH 突变及功能

SDH 基因突变最早在 PGL 患者中发现^[6],随后越来越多的研究发现在 PCC、GIST、肾细胞癌等多种不同类型肿瘤中也存在 SDH 基因突变^[4]。目前肿瘤中发现的 SDH 基因突变类型均为杂合型突变,其中 SDHB、SDHD 是比较常见的突变类型。SDHB 亚基的常见突变位点多位于 c.423+1G>A 或者第 3 外显子的删失;SDHD 亚基的常见突变位点是 c.274G>T (p.Asp92Tyr),并且该位点在 SDHD 突变的患者

中出现率达 90%以上^[7]。

Richter 等^[8]发现 45 例 SDH 突变的 PGL 患者癌组织中琥珀酸浓度增加了 25 倍左右,而 SDH 催化的下游代谢物延胡索酸浓度则减少了 80%左右。Björklund 等^[4]应用 RNA 干扰技术构建 SDHB/SDHC 敲减表达的 HEK293 细胞模型,发现敲减该基因后细胞 SDH 活性明显下降,细胞内琥珀酸浓度升高 20 倍。这意味着琥珀酸在 SDH 突变后致癌中发挥主要作用,随后一系列构建 SDH 缺陷的动物和细胞模型也进一步证实了该结果。

3 SDH 突变导致肿瘤发生机制

真核生物体内存在 60 多种 α -KG 依赖的双加氧酶,它们在胶原转录后修饰、脂肪酸代谢、缺氧应激反应、DNA 与 mRNA 的修复和修饰、表观遗传学等多种重要的生命活动过程中起重要作用^[9]。这类双加氧酶必须与 α -KG 和二价铁结合才能催化大分子底物。而琥珀酸与 α -KG 分子结构非常相似,所以琥珀酸被认为通过抑制 α -KG 依赖的双加氧酶而发挥促癌作用^[2,8]。这个过程被认为是 SDH 突变致癌的主要机制。

3.1 琥珀酸抑制脯氨酰羟化酶

PHD 是 α -KG 依赖的双加氧酶之一,在正常生理条件下,PHD 羟化缺氧诱导因子-1 α (hypoxia induced factor-1 α , HIF-1 α) 的脯氨酰导致其被泛素化降解。PHD 活性能够被琥珀酸竞争性抑制,导致 HIF-1 α 的羟化减少,进而激活了细胞的缺氧信号通路。该通路通过调节血管生成、葡萄糖代谢、细胞增殖、细胞凋亡来促进肿瘤的形成^[10]。

Saxena 等^[3]使用 UOK269 细胞分别构建 SDH 突变、SDH 野生型的细胞模型,发现前者的核提取物中 HIF-1 α 明显提高。再以去铁敏(其会抑制 PHD 的活性)处理的人类纤维原细胞株 MCH46 为阳性对照,发现实验组的 HIF-1 α 为强阳性,证实了 HIF-1 α 蛋白的提高是因为琥珀酸抑制 PHD 导致该蛋白稳定性提高。Selak 等^[11]应用特异性针对 SDH 基因的 siRNA 序列抑制 HEK293 细胞中 SDH 的表达,发现细胞内 SDH 活性下降了 50%以上,PHD 活性也出现了明显的下降,HIF-1 α 浓度则升高。Xiao 等^[12]及 Peters 等^[13]在构建的动物模型和细胞模型中也进

一步证实了上述结果。以上研究表明 *SDH* 突变后导致的高浓度琥珀酸通过竞争性抑制 α -KG 与 PHD 的结合,从而抑制 PHD 的活性,导致 HIF-1 α 的稳定和浓度的上升,进而 HIF-1 α 进入细胞核调控相关基因的表达。

3.2 琥珀酸抑制 DNA 去甲基化酶

DNA 甲基化是表观遗传学调控的重要形式之一,DNA 去甲基化酶在 DNA 甲基化调节上起重要作用。而 DNA 甲基化失调导致的基因异常表达是表观遗传学的显著特征。TET 家族 DNA 羟化酶是新发现的一种 DNA 去甲基化酶,可以催化 5mC 转化为 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC),达到去甲基的目的,进而平衡 DNA 甲基化的水平^[14]。TET 酶的活性可以因 *SDH* 基因突变而受到抑制,导致 CpG 岛高甲基化,最终影响基因的表达。

Letouze 等^[2]应用 Illumina 的甲基化分析检查 145 例 PGL/PCC 癌组织的 DNA 甲基化谱,发现 *SDH* 突变与 PGL/PCC 的启动子 CpG 岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype,CIMP)存在密切联系:16 例 *SDH* 基因突变的 PGL/PCC 均为 CIMP 阳性。采用 RRBS 测序技术(reduced representation bisulfite sequencing)检测经 *SDHB* 基因敲除的小鼠嗜铬细胞和正常对照组,发现实验组的大多 CpG 岛内外都为高甲基化,其中 *SDHB* 缺陷小鼠嗜铬细胞与 *SDH* 突变的 PGL/PCC 的高甲基化位点高度一致。Xiao 等^[12]发现 siRNA 介导的 *SDHA* 和 *SDHB* 基因敲除的细胞在过表达 TET1 和 TET2 的情况下,细胞内 5hmC 仍较正常 *SDH* 表达组明显下降及大量基因的高甲基化。Hoekstra 等^[15]应用免疫组织化学方法检测 *SDH* 突变的 134 名 PGL/PCC 患者的癌组织和正常对照组织中 TET1 和 5hmC 的表达水平,发现 *SDH* 突变组中 73%的组织 TET1 核染色消失,95%的组织 5hmC 显著下降。Killian 等^[16]及 Mason 等^[17]研究 *SDH* 缺陷的 GIST 也得到了相似的高甲基化改变。这些证据进一步证实了 TET 的活性受 *SDH* 突变的影响,抑制 5mC 向 5hmC 转化,进而 DNA 处于高甲基化状态,最终促进肿瘤的形成。虽然可知 TET 总体酶的活性受到抑制,但是 TET 家族由 TET1、TET2 和 TET3 组成,*SDH* 突变后对这 3 种酶各自的调控机制尚未十分清楚。

3.3 琥珀酸抑制组蛋白去甲基化酶

含有 JmjC (Jmjc domain containing histone

demethylase,JHDM) 结构域的组蛋白去甲基化酶已成为一种新的 α -KG 依赖的染色体修饰者,并对肿瘤的形成起重要作用,尤其是组蛋白 H3。研究发现 *SDH* 复合物的代谢紊乱会导致翻译后组蛋白甲基化的可逆性异常,致使组蛋白呈高甲基化水平^[18],提示 *SDH* 基因突变与表观遗传学之间存在密切的联系。

Xiao 等^[12]运用双特异性组蛋白去甲基化酶分别在 1mmol/L、3mmol/L、10mmol/L 的琥珀酸浓度下催化人工合成的一甲基化 H3K9,发现即使 α -KG 的浓度充足,组蛋白去甲基化酶的活性仍被抑制了 80%以上。为了验证琥珀酸是 α -KG 的潜在的拮抗剂,他们构建渗透性琥珀酸处理的细胞模型,细胞内的一甲基化 H3K4 (4 倍)、二甲基化 H3K27 和 H3K79(4 倍和 3 倍)、三甲基化 H3K4(2 倍)都较对照组增加数倍。Hoekstra 等^[15]发现 *SDH* 缺陷的 PGL 内 H3K9me3 的表达水平较非 *SDH* 突变肿瘤和正常颈动脉体显著增加。随后对 HEK293 细胞分别进行稳定的 *SDHD*、*SDHB*、*SDHAF2* 基因敲减,结果证实该亚克隆群核内组蛋白 H3K9me3 含量各增加 1.7 倍、1.7 倍和 1.9 倍。这些实验结果表明琥珀酸是作为 α -KG 的拮抗剂来抑制组蛋白去甲基化酶,但是对于甲基化组蛋白如何调解靶基因的过程所知甚少,所以该方面还待深入研究。

3.4 *SDH* 突变致瘤的其他可能机制

目前研究最多的是上述 3 个关键的 α -KG 依赖的双加氧酶,并被证实为琥珀酸所抑制。该家族中还有其他成员:胶原脯氨酰-4-羟化酶(collagen prolyl-4-hydroxylase,C-P4H)、 β -天冬酰胺酰羟化酶(ASPH)、修饰核糖体的 OGFOD1 以及 HIF- α 转录抑制因子 1 等^[19]。其中 Xiao 等^[12]已证实琥珀酸能抑制 C-P4H 的活性进而破坏胶原脯氨酰残基的羟化。

除了琥珀酸抑制 α -KG 依赖的双加氧酶之外,*SDH* 突变的肿瘤会产生活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS),其能诱导 DNA 的损伤和基因组的不稳定,及引起因线粒体功能失调的细胞凋亡,诱导 HIF-1 α 的积累。Owens 等^[20]的研究第 1 次证实了 *SDHD* 基因突变在细胞内引起高浓度的 ROS 会导致哺乳动物细胞的突变表型。此外,*SDH* 突变还会引起蛋白质半胱氨酸残基的不可逆性琥珀酸酯化,这会激活 Nrf2 介导的抗氧化防御通路,进而产生有利于细胞生存和增殖的还原环境^[21]。还有研究发现 *SDH* 活性的缺失促使细胞消耗细胞外的丙酮酸盐

来维持 Warburg 样的生物能量学特征, 并且通过丙酮酸的羧化进行天冬氨酸的合成, 而天冬氨酸是合成蛋白质和核苷酸及相关非必要氨基酸的原料, 由此促进细胞的增殖和肿瘤形成^[6,22]。迄今为止, 对 *SDH* 基因的致癌机制仍未完全阐明, 尚有很多潜在的作用有待研究。

4 *SDH* 突变对临床诊断的指导意义

4.1 肿瘤诊断的分型

SDH 突变的亚型与肿瘤的类型密切相关, 并且与肿瘤的发生进展相关联。家族性 PGL1、3、4 分别由 *SDHD*、*SDHC*、*SDHB* 的胚系突变造成^[23]。最近, Lendvai 等^[24]首次建议琥珀酸/延胡索酸的比值作为 *SDHB/SDHD* 缺陷相关 PGL 新的代谢标志物。因此, 这类指标可以考虑作为肿瘤诊断分型的标准之一, 不仅能够更及时全面的诊断, 而且能对肿瘤的发展预后作一个明确的评估, 进而有效地制定治疗方案来提高治疗效果。

4.2 靶向治疗及预后评估

虽然目前缺少 *SDH* 相关肿瘤有效的治疗方法, 但是针对该类肿瘤的基本代谢方式可以发展一种新颖和更有效的疗法。Björklund 等^[4]研究证实增加 α -KG 浓度能够纠正琥珀酸对 α -KG 依赖性双加氧酶的抑制作用。另外, DNA 甲基化异常是人类癌症的重要特征之一, 且 DNA 甲基化是一个可逆过程, 因此通过调控 *SDH* 活性或者琥珀酸的浓度可以成为一个肿瘤药物治疗的潜在目标。因为 *SDH* 基因的突变抑制了 DNA 与组蛋白的去甲基化过程, 而这些表观遗传特征可以作为肿瘤早期发现、预后和治疗效果的标志物^[2]。但是对于该类肿瘤的治疗仍需进一步研究、验证和完善。

合并 *SDHB* 突变的肿瘤往往具有高恶性倾向, 尤其在转移方面, 因此患者预后更差。Amar 等^[25]发现 54 例恶性 PGL/PCC 患者中, *SDHB* 基因突变的患者有 23 例(43%); *SDHB* 基因突变与非 *SDHB* 基因突变的患者出现首次转移的平均时间分别为 4 个月和 20 个月, 且两者的 5 年生存率分别为 36% 和 67%。肿瘤组织中高琥珀酸/延胡索酸比与肿瘤的转移相关, 因此该比值可以评估肿瘤转移的可能性, 具有预后价值^[8]。

5 小 结

近年, 越来越多的研究发现许多肿瘤中存在 *SDH* 基因突变, 而 *SDH* 突变的亚型与肿瘤的类型、治疗及预后相关, 所以 *SDH* 基因及其底物琥珀酸浓度的检测在肿瘤的早期诊断、有效治疗和预后评估中具有很重要的应用价值。对突变 *SDH* 基因的致癌机制和功能的深入研究将有助于开发针对该突变基因和代谢物的靶向治疗药物。也已证实 *SDH* 突变后对 α -KG 依赖性的双加氧酶具有抑制作用, 但针对该机制尚缺乏有效的治疗方法, 未来有望开发针对该酶类的靶向治疗药物, 使得靶向治疗更具有有效性、特异性和安全性。深入研究 *SDH* 基因突变在肿瘤发生发展中的作用, 有助于研发针对该类肿瘤的预防、诊断、治疗和预后的新方法。

参考文献:

- [1] Adam J, Yang M, Soga T, et al. Rare insights into cancer biology[J]. *Oncogene*, 2013, 33(20):2547–2556.
- [2] Letouze E, Martinelli C, Lorient C, et al. *SDH* mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(6):739–752.
- [3] Saxena N, Maio N, Crooks DR, et al. *SDHB*-deficient cancers; the role of mutations that impair iron sulfur cluster delivery[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(1):djv287.
- [4] Björklund P, Her YF, Nelson-Holte M, et al. Oxygen concentration controls epigenetic effects in models of familial paraganglioma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0127471.
- [5] Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, et al. Germline mutations in *FH* confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(9):2440–2446.
- [6] Lussey-Lepoutre C, Hollinshead KE, Ludwig C, et al. Loss of succinate dehydrogenase activity results in dependency on pyruvate carboxylation for cellular anabolism [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8784.
- [7] Baysal BE, Maher ER. 15 years of paraganglioma: genetics and mechanism of pheochromocytoma-paraganglioma syndromes characterized by germline *SDHB* and *SDHD* mutations[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(4):T71–82.
- [8] Richter S, Peitzsch M, Rapizzi E, et al. Krebs cycle metabolite profiling for identification and stratification of pheochromocytomas/paragangliomas due to succinate dehydrogenase deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,

- 99(10):3903–3911.
- [9] Martinez S, Hausinger RP. Catalytic mechanisms of Fe(II)- and 2-oxoglutarate-dependent oxygenases[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(34):20702–20711.
- [10] Evenepoel L, Papathomas TG, Krol N, et al. Toward an improved definition of the genetic and tumor spectrum associated with SDH germ-line mutations [J]. *Genet Med*, 2015, 17(8):610–620.
- [11] Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase[J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(1):77–85.
- [12] Xiao M, Yang H, Xu W, et al. Inhibition of α -KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(12):1326–1338.
- [13] Peters JP, Her YF, Maher LJ 3rd. Modeling dioxygenase enzyme kinetics in familial paraganglioma [J]. *Biol Open*, 2015, 4(10):1281–1289.
- [14] Li D, Guo B, Wu H, et al. TET family of dioxygenases: crucial roles and underlying mechanisms [J]. *Cytogenetic Genome Res*, 2015, 146(3):171–180.
- [15] Hoekstra AS, de Graaff MA, Briaire-de Bruijn IH, et al. Inactivation of SDH and FH cause loss of 5hmC and increased H3K9me3 in paraganglioma/pheochromocytoma and smooth muscle tumors [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36):38777–38788.
- [16] Killian JK, Kim SY, Miettinen M, et al. Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence in gastrointestinal stromal tumor[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(6):648–657.
- [17] Mason EF, Hornick JL. Succinate dehydrogenase deficiency is associated with decreased 5-hydroxymethylcytosine production in gastrointestinal stromal tumors: implications for mechanisms of tumorigenesis [J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(11):1492–1497.
- [18] Cervera AM, Bayley JP, Devilee P, et al. Inhibition of succinate dehydrogenase dysregulates histone modification in mammalian cells[J]. *Mol Cancer*, 2009, 8:89.
- [19] Markolovic S, Wilkins SE, Schofield CJ. Protein hydroxylation catalyzed by 2-oxoglutarate-dependent oxygenases [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(34):20712–20722.
- [20] Owens KM, Aykin-Burns N, Dayal D, et al. Genomic instability induced by mutant succinate dehydrogenase subunit D(SDHD) is mediated by $O_2^{\cdot-}$ and H_2O_2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(1):160–166.
- [21] Menendez JA, Alarcon T, Joven J. Gerometabolites: the pseudohypoxic aging side of cancer oncometabolites [J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(5):699–709.
- [22] Cardaci S, Zheng L, MacKay G, et al. Pyruvate carboxylation enables growth of SDH-deficient cells by supporting aspartate biosynthesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(10):1317–1326.
- [23] Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(1):314–318.
- [24] Lendvai N, Pawlosky R, Bullova P, et al. Succinate-to-fumarate ratio as a new metabolic marker to detect the presence of SDHB/D-related paraganglioma: initial experimental and ex vivo findings [J]. *Endocrinology*, 2014, 155(1):27–32.
- [25] Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(10):3822–3828.

致作者/通讯作者

本刊对所有来稿不收任何形式的审稿费,同行评议审稿费用由本刊承担。来稿刊登后即给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志2册,如未能及时收到,请登录 <http://www.chinaoncology.cn> 在所在杂志页面信息公告栏目中查询该期杂志作者邮寄名单,凭“挂号号”可在当地邮局查询。因办刊经费困难,从2016年起稿酬改为给作者/通讯作者寄赠当期杂志以后的12期杂志,每期1册。在此期间,如您的邮寄地址有变化,请及时联系本刊:QQ:729586420,电话/传真:0571-88122280, E-mail:zgzl_09@126.com