

长链非编码 RNA *XLOC_002319* 在贲门腺癌中的表达及其甲基化状态

梁佳¹, 刘胜男¹, 沈素朋¹, 郭炜¹, 李慧杰², 董稚明¹

(1. 河北医科大学第四医院/肿瘤研究所, 河北 石家庄 050011; 2. 石家庄市第一人民医院, 河北 石家庄 050011)

摘要: [目的] 检测贲门腺癌(GCA)中长链非编码 RNA *XLOC_002319* (lncRNA *XLOC_002319*) 的表达及其甲基化状态, 探讨 *XLOC_002319* 在贲门腺癌发生发展中的作用。[方法] 分别应用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)以及甲基化特异性 PCR(MSP)检测贲门腺癌组织、癌旁不典型增生组织及癌旁正常组织中 *XLOC_002319* 的表达和甲基化状态。[结果] *XLOC_002319* 在贲门腺癌组织和癌旁不典型增生组织中的表达显著低于癌旁正常组织 ($P < 0.01$), 并且在贲门腺癌组织中 *XLOC_002319* 的表达与组织学分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期密切相关 ($P < 0.05$)。贲门腺癌组织中 *XLOC_002319* 的启动子区甲基化率(61.54%)和癌旁不典型增生组织甲基化率(54.84%)显著高于癌旁正常组织(17.95%) ($P < 0.01$), 并且贲门腺癌组织中 *XLOC_002319* 的启动子区甲基化率与组织学分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期密切相关 ($P < 0.05$)。发生 *XLOC_002319* 甲基化的贲门腺癌组织中 *XLOC_002319* 的表达显著低于未发生甲基化的贲门腺癌组织(0.217 ± 0.074 vs 0.253 ± 0.060 , $P < 0.05$)。[结论] *XLOC_002319* 在贲门腺癌中的异常低表达可能与贲门腺癌的发生密切相关, 且其启动子区甲基化可能是导致其表达沉默的机制之一。

关键词: 贲门腺癌; *XLOC_002319*; DNA 甲基化

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2017)04-0315-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.04.A014

Expression and Methylation Status of LncRNA *XLOC_002319* in Gastric Cardia Adenocarcinoma

LIANG Jia, LIU Sheng-nan, SHEN Su-peng, et al.

(Cancer Institute of Hebei Province, Fourth Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression and methylation status of lncRNA *XLOC_002319* in GCA (gastric cardia adenocarcinoma), and to elucidate its role in GCA. [Methods] qRT-PCR and MSP methods were used respectively to detect the expression and methylation status of *XLOC_002319* in GCA tissues, atypical hyperplasia tissues and corresponding non-cancerous tissues. [Results] The expression of *XLOC_002319* in GCA tumor tissues and atypical hyperplasia tissues was significantly reduced compared to corresponding non-cancerous tissues ($P < 0.01$), and the expression of *XLOC_002319* in GCA tumor tissues was associated with lymph node, pathological differentiation and TNM stage ($P < 0.05$). The methylation frequency of *XLOC_002319* promoter in GCA tissues (61.54%) and atypical hyperplasia tissues (54.84%) was significantly higher than that in corresponding normal tissues (17.95%) ($P < 0.01$), and the methylation frequency of *XLOC_002319* promoter in GCA tissues was also associated with lymph node, pathological differentiation and TNM stage ($P < 0.05$). The expressions of *XLOC_002319* in GCA tumor tissues with methylation of the gene was significantly lower than that in tumor tissues with unmethylation of the gene (0.217 ± 0.074 vs 0.253 ± 0.060 , $P < 0.05$). [Conclusions] Aberrant low expression of lncRNA *XLOC_002319* is closely related to the development and occurrence of GCA, and promoter methylation may be one of the mechanisms for inactivation of *XLOC_002319* in GCA.

Key words: gastric cardia adenocarcinoma; *XLOC_002319*; DNA methylation; expression

贲门癌是发生在胃贲门部独特的恶性肿瘤, 其与

胃癌和食管癌的流行病学和病理学特点不同, 贲门黏膜不典型增生是贲门癌重要的癌前病变。长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNA) 是指长度大于

收稿日期: 2016-07-26; 修回日期: 2016-09-29

基金项目: 河北省自然科学基金 (H2015206196; H2015206420)

通讯作者: 董稚明, E-mail: dongzhiming2000@163.com

200nt 并且缺乏蛋白质编码能力的 RNA 分子。越来越多的研究表明,lncRNA 能够通过表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等多个层面调节基因的表达,从而参与细胞增殖、分化和凋亡等多种生物学过程^[1,2]。研究证实 lncRNA 的异常表达与很多疾病有关,能够导致包括肿瘤在内的多种疾病^[3],同时研究发现在不同的肿瘤中,lncRNA 扮演着双重作用,即致癌和抑癌作用^[4]。*XLOC_002319* 基因位于人类 2 号染色体,Cao 等^[5]利用基因芯片检测食管鳞癌组织及癌旁正常组织中 lncRNA 的表达谱发现 *XLOC_002319* 在食管鳞癌中表达下降达 5 倍以上。关于 *XLOC_002319* 基因在贲门腺癌 (gastric cardia adenocarcinoma,GCA) 中表达及甲基化状态的研究在国内外尚少见报道。本研究检测贲门腺癌组织中 *XLOC_002319* 的表达及甲基化状态,分析其甲基化状态与表达的相关性,探讨 *XLOC_002319* 在贲门癌发生及发展中的作用,以期为贲门腺癌临床诊断和治疗的分子靶点提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

实验用蛋白酶 K 购自 Merck 公司,亚硫酸氢钠和氢醌购自 Sigma 公司,Trizol 购自 Invitrogen 公司。甲基化酶购自 NEB 公司。Wizard DNA 纯化试剂盒购自 Promega 公司,逆转录试剂盒购自 Invitrogen 公司。所有引物均由北京赛百盛公司合成。

1.2 组织标本制备及其病理资料收集

标本均来自河北医科大学第四医院生物标本库 2012 年 5 月至 2014 年 10 月间的贲门腺癌手术患者,共 78 例;其中男性 50 例,女性 28 例,年龄 45~74 岁,中位年龄 61 岁。全部患者术前均未经化疗和放疗,该研究中所有研究对象均签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准同意。每例患者均取食管癌原发灶组织、距癌组织边缘 2~5cm 处的癌旁组织及距癌组织边缘大于 5cm 处的癌旁正常组织,每例采集的标本一部分于液氮保存用于 DNA 和 RNA 的提取,另一部分标本用 10% 中性甲醛溶液固定,常规制作蜡块切片行 HE 染色进行组织形态学鉴定。按照国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)标准进行 TNM 分期,Ⅰ期 3 例(3.85%),Ⅱ期

59 例(75.64%),Ⅲ期 14 例(17.95%),Ⅳ期 2 例(2.56%)。按照 WHO 肿瘤病理学分级标准,高中分化患者 36 例(46.15%),低分化 42 例(53.85%)。同时在 78 例癌旁组织中选取经 HE 染色病理形态为贲门癌旁不典型增生 31 例,其中轻度不典型增生 12 例,中一重度不典型增生 19 例。

1.3 qRT-PCR 法检测肿瘤组织中 *XLOC_002319* 的表达

按 Trizol 实际说明书提取 78 例贲门腺癌、31 例癌旁不典型增生组织及 78 例癌旁正常组织中的总 RNA,并参照逆转录试剂盒说明书的比例加样,将 RNA 逆转录成 cDNA(Table 1)。利用 qRT-PCR 体系试剂盒进行 qRT-PCR 扩增。qRT-PCR 反应条件:95℃预变性 10min;95℃变性 15s,55℃退火 30s,72℃延伸 30s,40 个循环;72℃延伸 7min。每个样本设 3 个复孔。根据每孔荧光信号达到阈值时经历的循环数作为 Ct 值,以 *GAPDH* 为内参,使用相对定量法,应用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算组织中 *XLOC_002319* 的相对表达水平。

1.4 甲基化特异性 PCR(methylation specific polymerase chain reaction,MSP) 方法检测贲门腺癌组织中 *XLOC_002319* 基因的甲基化状态

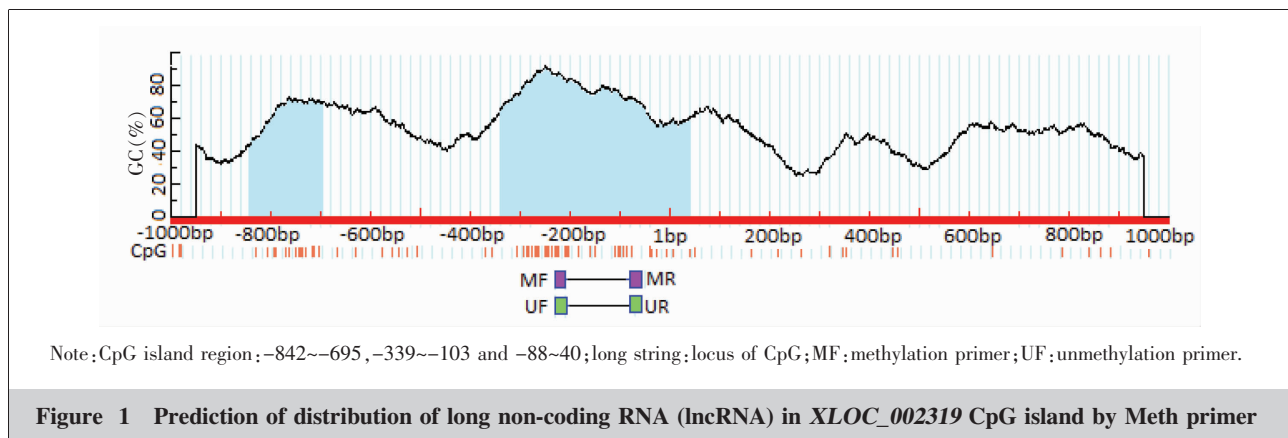
采用常规酚/氯仿抽提法,提取 78 例贲门腺癌、31 例癌旁不典型增生组织及 78 例癌旁正常组织中 DNA 后,用紫外分光光度法进行定量,每个样本中取 2μg DNA,用 2mol/L NaOH 变性处理,于 10mmol/L 氢醌和 3mol/L 亚硫酸氢钠中 50℃反应 12~16h,处理后的 DNA 用 Wizard DNA 纯化试剂进行纯化。经亚硫酸氢盐处理后,DNA 中的 C 转变为 U,而基因的 CpG 岛发生甲基化后,则不能发生这种改变,根据此原理设计相应的引物,检测该基因是否发生甲基化。

经 UCSC (University of California Santa Cruz) 基因序列数据库进行序列检索,并运用在线软件 Meth Primer 预测 *XLOC_002319* 基因启动子区的 CpG 岛情况,*XLOC_002319* 基因有 3 个 CpG 岛存在,分别位于 -842~-695、-339~-103 和 -88~40,进而选取 *XLOC_002319* 基因启动子区富含 CpG 岛的岛 2 和岛 3 部位进行分析并进行引物设计(Figure 1)。用甲基化引物和非甲基化引物进行 PCR 扩增(Table 1)。反应条件为:95℃预变性 10min 后,95℃变性 45s,退

Table 1 The primer sequences for reverse transcription PCR and methylation-specific PCR (MSP)

Types	Primer sequence	Annealing temperature(°C)	Product length(bp)
RT-PCR			
<i>XLOC_002319</i>	F:5'- GCTAGGGCCTTGTGTGACTT-3' R:5'- GAGGATGATACCCGTGGCTG-3'	54	253
<i>GAPDH</i>	F:5'-AGGTGAAGGTCGGAGTCAACG-3' R:5'-AGGGGTCATTGATGGCAACA-3'	56	104
MSP			
Methylation	F:5'-GTTCGTTTTTTTATACGCGGTTTCG-3' R:5'-AAAACGAAACCGAACCGAAAAACG-3'	48	174
Unmethylation	F:5'-GTTTGTTTTTTTATATGTGTGTTTG-3' R:5'-AAAACAAAACCAACCAAAAAACA-3'	56	174

Note:F;forward primer;R;reverse primer.



火 45s,72℃ 延伸 1min,35 个循环后,72℃ 延伸 7min。MSP 扩增产物经 2%琼脂糖凝胶电泳,用 UV 凝胶电泳成像及图像分析系统进行图像分析。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验和 χ^2 校正检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;均为双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 贲门腺癌组织中 *XLOC_002319* 的表达及其与临床病理资料的关系

在癌旁正常组织、癌旁轻度不典型增生组织、癌旁中—重度不典型增生组织及贲门腺癌中 *XLOC_002319* 基因的表达量分别为 1.063 ± 0.101 、 0.267 ± 0.055 、 0.239 ± 0.045 和 0.231 ± 0.071 ,贲门腺癌中 *XLOC_002319* 的表达量显著低于癌旁正常组织 ($t=59.539, P < 0.000$),癌旁不典型增生组织亦显著低于癌旁正常贲门组织 ($t=55.711, P < 0.000$),贲门腺癌

与癌旁不典型增生组织间差异无统计学意义,轻度与中—重度不典型增生组织间差异无统计学意义。

分析 78 例贲门腺癌患者的临床病理资料发现,有淋巴结转移组患者癌组织中 *XLOC_002319* 的表达显著低于无淋巴结转移组 (0.216 ± 0.073 vs $0.250 \pm 0.063, P=0.037$)。低分化组患者癌组织中 *XLOC_002319* 的表达显著低于中高分化组 (0.209 ± 0.063 vs $0.257 \pm 0.071, P=0.002$)。Ⅲ期和Ⅳ期患者癌组织中 *XLOC_002319* 的表达显著低于Ⅰ期和Ⅱ期患者 (0.148 ± 0.040 vs $0.252 \pm 0.061, P < 0.001$),按照年龄、性别分组进行统计分析,各组贲门腺癌中 *XLOC_002319* 的表达差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (Table 2, Figure 2)。

2.2 贲门腺癌组织中 *XLOC_002319* 甲基化状态及其与临床病理资料的关系

在癌旁正常组织、癌旁轻度不典型增生、癌旁中—重度不典型增生及贲门腺癌中 *XLOC_002319* 基因的甲基化率分别为 17.95% (14/78)、50.00% (6/12)、57.89% (11/19)、61.54% (48/78),贲门腺癌组织中

Table 2 The relationships between the expression level and methylation status of *XLOC_002319* gene in GCA tissues and the clinicopathologic features of GCA patients

Groups	N	Expression of <i>XLOC_002319</i>			Methylation of promoter		
		$\bar{x} \pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>	n(%)	χ^2	<i>P</i>
Gender							
Male	50	0.232±0.076	0.187	0.852	30(38.46)	0.139	0.709
Female	28	0.229±0.062			18(23.08)		
Age(years)							
<61	38	0.221±0.069	1.163	0.249	25(32.05)	0.757	0.384
≥61	40	0.240±0.072			23(29.49)		
Lymph node							
+	43	0.216±0.063	2.124	0.037	35(44.87)	15.964	<0.001
-	35	0.250±0.063			13(16.67)		
Histological grade							
Well	36	0.257±0.071	3.170	0.002	13(16.67)	18.263	<0.001
Poorly	42	0.209±0.063			35(44.87)		
TNM stage							
I + II	62	0.252±0.061	6.479	<0.001	33(42.31)	8.824	0.003
III + IV	16	0.148±0.040			15(19.23)		

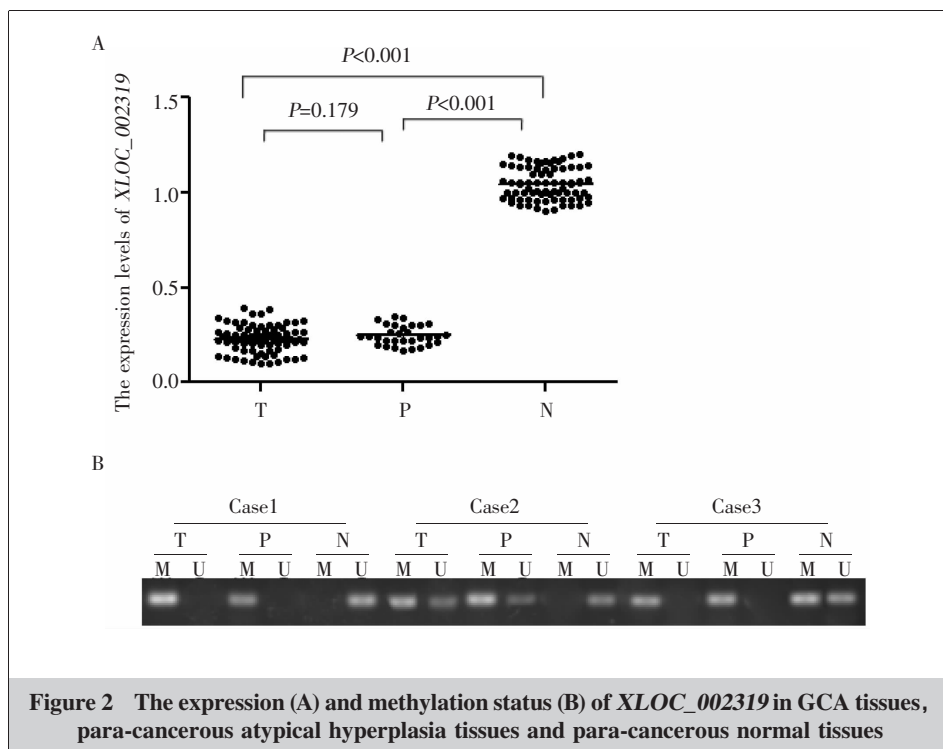


Figure 2 The expression (A) and methylation status (B) of *XLOC_002319* in GCA tissues, para-cancerous atypical hyperplasia tissues and para-cancerous normal tissues

的甲基化率显著高于癌旁不典型增生组织($\chi^2=7.398$, $P=0.007$)及癌旁正常组织($\chi^2=7.726$, $P=0.006$),癌旁不典型增生组织中的甲基化率亦显著高于癌旁正常组织($\chi^2=7.982$, $P=0.005$),轻度与中—重度癌旁不典型增生组织间甲基化率差异无统计学意义。*XLOC_002319* 基因甲基化状态与患者的淋巴结转移 ($\chi^2=15.964$, $P<0.000$)、组织学分化程度 ($\chi^2=18.263$, $P<$

0.000) 及 TNM 分期 ($\chi^2=8.824$, $P=0.003$) 有关,而与患者的性别、年龄无关($P>0.05$)(Table 2, Figure 2)。

2.3 贲门腺癌组织中 *XLOC_002319* 基因表达与其甲基化的关系

78 例贲门腺癌组织中, *XLOC_002319* 基因的启动子区甲基化率为 61.54% (48/78), 发生 *XLOC_002319* 基因甲基化的组织中其表达水平显著低于未发生甲基化的组织 (0.217 ± 0.074 vs 0.253 ± 0.060 , $t=2.260$, $P<0.05$)。

3 讨论

贲门腺癌(GCA)是一种独特的恶性肿瘤,在过去的三十年中,GCA 的发病率稳步增长,由于贲门腺癌早期缺乏典型和明显的症状,许多患者确诊时已到中晚期^[6,7]。起初 lncRNA 被认为是转录噪音而一直未受到重视,但越来越多的研究表明,lncRNA 不仅参与多种生物学进程及扮演多种角色(如 X 染色体沉默、基因组印记、染色质修饰、转录激活、转录干扰、表观遗传学调控、免疫监视

等),并且越来越多的证据表明 lncRNA 在人类恶性肿瘤中发挥着重要作用^[8,9]。因此 lncRNA 将有望在贲门癌早期诊断、临床治疗和预后评估研究中成为新的生物标志物。

目前,lncRNA 在贲门癌中的研究还处于起步阶段,仅有 2 篇文献,最早在 2014 年,Wang 等^[10]研究发现,lncRNAs 基因表达失调在人类贲门癌患者的

淋巴结转移中发挥着重要作用,HOTAIR 表达水平升高导致贲门癌患者的生存率降低。紧接着在 2015 年,Guo 等^[10]利用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法发现,在 HOTAIR 基因三种基因多态性(rs12826786、rs4759314 和 rs10783618)中,发现只有 rs12826786 位点的基因多态性增加贲门癌进展的风险,并与吸烟习惯和肿瘤分期有关,此外,发现 HOTAIR 在贲门腺癌组织中表达水平升高,同时 rs12826786 位点的基因多态性影响 HOTAIR 基因的表达。XLOC_002319 基因位于人类 2 号染色体,Cao 等^[5]利用基因芯片检测食管鳞癌组织及癌旁正常组织中 lncRNA 的表达谱,发现 XLOC_002319 在食管鳞癌中表达下降达 5 倍以上。本研究在相对大的样本范围内检测了贲门腺癌组织中 XLOC_002319 基因的表达,发现 XLOC_002319 基因在癌旁正常组织、癌旁不典型增生、贲门腺癌组织中表达量呈逐渐递减趋势,XLOC_002319 基因在贲门腺癌组织和癌旁不典型增生组织中的表达显著低于癌旁正常组织,提示 XLOC_002319 基因的表达下调可能与贲门癌变有关,并且通过临床病例分析,发现 XLOC_002319 的表达与贲门腺癌的病理分级、淋巴结转移和 TNM 分期有关。这与 Wang 等^[11]的研究结果相一致。

DNA 甲基化造成的启动子区高甲基化是基因失活或低表达的原因之一。Zheng 等^[12]在两种肝癌细胞系(SMMC-7721 和 Hep3B)中进行了 SRHC 基因的甲基化测序。结果显示,在 SMMC-7721 系和 Hep3B 系中 SRHC 基因启动子区呈高甲基化状态,同时也在正常肝细胞系(TMLE-3)中进行 SRHC 基因甲基化测序。结果显示,在 TMLE-3 肝细胞系中 SRHC 基因启动子区呈非甲基化状态,进一步对 SMMC-7721 和 Hep3B 两种细胞系进行去甲基化的实验时,SRHC 表达明显上调。以上结果提示,可能是由于 DNA 甲基化引起 SRHC 的表达下调。Pedersen 等^[13]对 10 对结直肠癌和匹配的正常结直肠组织进行深度亚硫酸氢盐测序发现 CAHM 基因在结直肠癌组织中出现频繁的甲基化。同时发现,大肠癌患者的血液中 DNA 甲基化水平明显高于正常人,且释放入血的呈现 DNA 甲基化的 CAHM 的量与肿瘤分级相关。CAHM DNA 甲基化有望通过血液检测在结直肠癌的早期诊断及预后评估中成为新的分子

标志。由于 XLOC_002319 启动子区富含 CpG 岛,且运用在线软件 MethPrimer 预测到 XLOC_002319 基因启动子区有三个 CpG 岛存在,分别位于-842~-695、-339~-103 和-88~-40,我们进一步分析了导致 XLOC_002319 在贲门腺癌中表达降低的表观遗传学机制。本研究应用 MSP 法检测 78 例贲门癌旁正常组织、31 例癌旁不典型增生组织及 78 例贲门腺癌组织中 XLOC_002319 甲基化状态发现,XLOC_002319 在贲门腺癌组织和癌旁不典型增生组织中的甲基化率显著高于贲门癌旁正常组织,提示 XLOC_002319 表达下调可能与其启动子区 CpG 岛异常高甲基化密切相关。并且 XLOC_002319 基因的高甲基化与食管癌组织的病理分级、淋巴结转移及 TNM 分期相关,提示该基因甲基化导致的基因沉默可能与贲门腺癌的恶性表型相关,对预后评估可能有一定的参考价值,值得深入研究。

总之,本研究显示 XLOC_002319 基因在贲门腺癌组织和癌旁不典型增生组织中的表达显著低于癌旁正常组织,且其启动子区甲基化可能是导致该基因在贲门癌组织中表达下降的主要机制之一。我们将对 XLOC_002319 作用机制做进一步深入研究,有望为贲门癌的早期诊断、预防及治疗提供有价值的分子靶点。最新研究^[14,15]表明多种 lncRNA 在恶性肿瘤的发病过程中发挥着重要作用,有望在恶性肿瘤的早期诊断及预后评估中成为新的分子标志物。

参考文献:

- [1] Hauptman N, Glavac D. Long non-coding RNA in cancer [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3):4655-4669.
- [2] Clark MB, Mattick JS. Long noncoding RNAs in cell biology [J]. Semin Cell Dev Biol, 2011, 22(4):366-376.
- [3] Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease [J]. Trends Cell Biol, 2011, 21(6):354-361.
- [4] Zhang H, Chen Z, Wang X, et al. Long non-coding RNA: a new player in cancer [J]. J Hematol Oncol, 2013, 6:37.
- [5] Cao W, Wu W, Shi F, et al. Integrated analysis of long noncoding RNA and coding RNA expression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Genomics, 2013, 2013:480-534.
- [6] Peng XB, Chen WQ, Chen ZF, et al. Epidemiology of cardia carcinoma in China [J]. Chinese Archives of General Surgery, 2014, 8(2):156-159. [彭侠彪, 陈万青, 陈志峰, 等. 中国贲门癌流行概况 [J]. 中华普通外科学文献, 2014, 8

- (2): 156–159.]
- [7] Carr JS, Zafar SF, Saba N, et al. Risk factors for rising incidence of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2013, 44(2): 143–151.
- [8] Kim ED, Sung S. Long noncoding RNA: unveiling hidden layer of gene regulatory networks[J]. *Trends Plant Sci*, 2012, 17(1): 16–21.
- [9] Roberts TC, Morris KV, Weinberg MS. Perspectives on the mechanism of transcriptional regulation by long non-coding RNAs [J]. *Epigenetics*, 2014, 9(1): 13–20.
- [10] Guo W, Dong Z, Bai Y, et al. Associations between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cardia adenocarcinoma in a population of north China [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2845–2854.
- [11] Wang Y, Feng X, Jia R, et al. Microarray expression profile analysis of long non-coding RNAs of advanced stage human gastric cardia adenocarcinoma[J]. *Mol Genet Genomics*, 2014, 289(3): 291–302.
- [12] Zheng H, Yang S, Yang Y, et al. Epigenetically silenced long noncoding-SRHC promotes proliferation of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(7): 1195–1203.
- [13] Pedersen SK, Mitchell SM, Graham LD, et al. CAHM, a long non-coding RNA gene hypermethylated in colorectal neoplasia [J]. *Epigenetics*, 2014, 9(8): 1071–1082.
- [14] Shafiee M, Aleyasin SA, Vasei M, et al. Down-regulatory effects of miR-211 on long non-coding RNA SOX2OT and SOX2 genes in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell J*, 2016, 17(4): 593–600.
- [15] Huang MD, Chen WM, Qi FZ, et al. Long non-coding RNA TUG1 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes cell growth and apoptosis by epigenetically silencing of KLF2 [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 165.

关于开具版面费发票提供税号的通知

由于营改增的实施,从2016年5月起,本刊的版面费发票改为国税发票,如您的版面费发票抬头为贵单位名称,需提供贵单位的税号或组织机构代码证号,请您在百忙中,向贵单位财务部门咨询一下!并在本刊投稿网站作者版面费登记栏中,完善税号登记信息,以便本刊开具发票;如果您的版面费发票抬头是个人,则不需税号。谢谢合作!

《中国肿瘤》编辑部
2016–5–16

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“挂刷号”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