PAR1 mRNA 及蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及临床意义

黄　馨[1],傅剑华[2],程　斌[3]

(1.南方医科大学附属口腔医院·广东省口腔医院,广东 广州 510280;2.中山大学附属肿瘤医院,广东 广州 510060;3. 中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院,广东 广州 510080)

摘　要:[目的] 探讨 PAR1 mRNA 及蛋白在食管鳞状细胞癌及其匹配癌旁组织中的表达和临床意义。[方法] 应用 RT-PCR 方法检测 35 例食管鳞状细胞癌患者食管原位癌组织及其匹配癌旁组织 *PAR1* mRNA 的表达水平,并分析其与患者性别、年龄、肿瘤大小、临床分期及是否淋巴结转移等临床指标的关系;应用免疫组织化学法检测 55 对食管鳞癌组织及其匹配癌旁组织的 PAR1 蛋白表达情况。[结果] 食管鳞癌组织 *PAR1* mRNA 的表达水平显著高于其匹配的癌旁组织(146.220±24.790 *vs* 134.054±23.593,t=-4.17,P<0.01),而且与淋巴结是否转移有关(t=-2.199,P<0.05);食管鳞癌组织 PAR1 蛋白表达阳性率显著高于其匹配的癌旁组织(49% *vs* 3.64%,χ^2=23.04,P<0.001)。[结论] PAR1 mRNA 及蛋白在食管鳞癌中的表达均显著上调,可能参与食管癌的发生发展、侵袭与转移。

主题词:蛋白酶活化受体 1;食管肿瘤;鳞状细胞癌;RT-PCR;免疫组织化学

中图分类号:R735.1　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1671-170X(2013)05-0336-06

Expression of PAR1 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Its Clinical Significance

HUANG Xin[1], FU Jian-hua[2], CHENG Bin[3]

(1.*Guangdong Provincial Stomatological Hospital*,*Guangzhou* 510280,*China*;2.*The Affiliated Cancer Hospital of Sun Yat-Sen University*,*Guangzhou* 510060,*China*; 3. *The Affiliated Stomatological Hospital of Sun Yat-Sen University*,*Guangzhou* 510080,*China*)

Abstract: [Purpose] To explore PAR1 mRNA and protein expressions in esophageal squamous cell carcinoma(ESCC) tissues and their matched cancer adjacent tissues. [Methods] The expressions of PAR1 mRNA and protein in ESCC tissues and their matched cancer adjacent tissues were detected by RT-PCR and IHC, respectively. Meanwhile, the different expressions of PAR1 mRNA in ESCC tissues between different clinicopathologic features were analyzed. [Results] The expression level of *PAR1* mRNA in ESCC tissues was significantly higher than that in their matched cancer adjacent tissues (146.220±24.790 *vs* 134.054±23.593, t=-4.17, P<0.01). ESCC patients with lymph node metastasis had a higher expression level of *PAR1* mRNA(t=-2.199, P<0.05). Also, there was a higher positive rate of PAR1 protein expression in ESCC tissues(49% *vs* 3.64%, χ^2=23.04, P<0.001). [Conclusion] Both PAR1 mRNA and protein expressions are upregulated in ESCC tissues, which might closely associate with carcinogenesis and progress of ESCC.

Subject words: protease activated receptor (PAR1); esophageal neoplasms; squamous cell carcinoma; RT-PCR; IHC

食管鳞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是一种常见的消化道恶性肿瘤,恶性度高,5年生存率仅 15%左右[1]。PAR1 是蛋白酶活化受体(protease activated receptors,PARs) 家族的主要成员,为一种 G 蛋白偶联的受体,且为凝血酶受体以及基质金属蛋白酶受体之一[2]。目前若干研究表明,PAR1 在胆囊癌、肺癌、肝癌以及乳腺癌等多种上皮来源的恶性肿瘤中高表达,并与生存率密切相关[3-6]。但 PAR1 在 ESCC 中的表达未见报道, 本研究拟探

基金项目:中山大学 2010 年本科生业余科研 I 项目(1163203)

通讯作者:程　斌,副院长,教授,博士生导师,博士;中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院黏膜科,广东省广州市陵园西路 56 号(510080);E-mail:chengbin@mail.sysu.edu.cn。

收稿日期:2012-09-05;**修回日期**:2012-12-13

讨 PAR1 在 ESCC 中的表达及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 细胞系来源

收集 9 株食管癌细胞系分别为 EC18、EC109、HKESC1、KYSE30、KYSE140、KYSE180、KYSE410、KYSE510、KYSE520(香港大学李嘉诚医学院实验研究部馈赠)，用于检测 PAR1 在食管癌细胞中的表达。

1.2 临床资料

收集 2004 年 10 月至 2005 年 3 月于中山大学肿瘤防治中心经病理诊断证实的食管鳞状细胞癌 35 例(中山大学肿瘤防治中心馈赠),组织标本分别取自无坏死癌巢及癌旁 3cm 以内的食管黏膜组织，用于食管癌及癌旁组织中 *PAR1* mRNA 的 RT-PCR 检测。另外收集 55 例河南省林县的食管癌患者手术切除的癌组织及匹配癌旁组织 (中山大学肿瘤防治中心馈赠),用于食管癌及癌旁组织中 PAR1 蛋白表达的 IHC 检测。

1.3 主要试剂

试剂 TRIzol Reagent 购自美国 Invitrogen 公司，氯仿、异丙醇、75%乙醇购自美国 Promega 公司，dNTP Mix 购自日本 Takara 公司；逆转录试剂 Superscript Ⅲ Reverse Transcriptase Kit 购自美国 Invitrogen 公司；免疫组化 PAR1 抗体购自 Santa Cruz 公司。

1.4 方 法

1.4.1 RT-PCR 检测

根据 TRIzol 试剂盒说明分别提取 9 株食管癌细胞系(EC18、EC109、HKESC1、KYSE30、KYSE140、KYSE180、KYSE410、KYSE510、KYSE520)的总 RNA。取 RNA 2μl，按照逆转录试剂 Superscript Ⅲ Reverse Transcriptase Kit 的说明进行逆转录反应，合成 cDNA，放入-80℃中保存。在 RT-PCR 仪上进行扩增，总反应体系为 25μl，GoTaq(promega) 12.5μl、ddH_2O 9.5μl、Primer F(10mol/L) 1μl、Primer R(10mol/L) 1μl、cDNA 1μl。*PAR1* 检测引物 Forward: 5′-CCTGCTTCAGTCTGTGCGGC-3′，Reward: 5′-GGGAGGCTGACTACAAACACT-3′，预计产物长度为 322bp；*GAPDH* 检测引物 Forward:5′-CACCATCTTCCAGGAGCGAG-3′，Reward: 5′-TCACGCCACAGTTTCCCGGA-3′，预计产物长度为 372bp。反应条件如下：94℃ 5min，94℃ 30s，55℃ 30s，72℃ 30s，72℃ 10min，4℃ ∞，共 24/30 个循环。取上述 PCR 产物 5μl 于含 5%Green View 的 2%琼脂糖凝胶中，140V 电压下电泳 30min；Alphaease 凝胶成像仪成像并保存结果。用相同的方法对原位食管癌组织及其癌旁组织中的 *PAR1* mRNA 水平进行了 RT-PCR 检测。利用 Image J 图像分析软件(America National Institutes of Health)对 35 例食管癌患者的原位癌组织及其癌旁组织的 *PAR1* 表达电泳结果进行亮度分析。以 *GAPDH* 为内参照基因。

1.4.2 免疫组化染色 SP 法

过程与步骤：①烤片：68℃，20min；②常规二甲苯脱蜡：梯度酒精脱水；二甲苯Ⅰ 20min，二甲苯Ⅱ 20min，100%酒精 10min，100%酒精 10min，95%酒精 5min，80%酒精 5min，70%酒精 5min；③阻断灭活内源性过氧化物酶：3%H_2O_2 于 37℃孵育 10min，PBS 冲洗 5min×3；④抗原修复：置 0.01mol/L 枸橼酸缓冲液(pH6.0)中煮沸(95℃，15~20min)，自然冷却 20min 以上，再用冷水冲洗缸子，加快冷却至室温，PBS 冲洗 5min×3；⑤正常羊血清工作液封闭：37℃ 10min，倾去勿洗；⑥滴加一抗，4℃冰箱孵育过夜，PBS 冲洗 5min×3 (用 PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照)；滴加生物素标记二抗，37℃孵育 30min，PBS 冲洗 5min×3。

免疫组化结果按照半定量积分法对阳性细胞染色强度及阳性细胞率分别进行分级计分。对 55 例食管癌及其匹配癌旁组织的 IHC 染色结果进行评分，PAR1 蛋白阳性为胞浆或胞膜上出现淡黄色至棕黄色颗粒，染色强度按不着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别评为 0、1、2、3 分；高倍镜下观察阳性细胞数量，阳性细胞占同类计数细胞的百分比为阳性细胞率，阳性细胞率<5%为 0 分，6%~25%为 1 分，26%~50%为 2 分，>50%为 3 分。染色强度和阳性细胞率之积即为每个标本的最终得分值，将得分≥4 分的病例列为阳性，<4 分的列为阴性。

1.5 统计学处理

采用 SPSS11.0 软件分析。①用配对 *t* 检验分析 *PAR1* mRNA 在食管癌及其匹配癌旁组织中的差异表达；②用独立样本 *t* 检验分析食管癌组织中 *PAR1* mRNA 在不同临床病理指征(性别、肿瘤大小、分期、淋巴结转移等)中表达水平的差异；③用配对样本的

卡方来分析统计食管癌及其匹配癌旁组织中 PAR1 蛋白的表达差异。以 $P<0.05$ 记为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 *PAR1* mRNA 在食管癌细胞系中的表达

本实验对 9 株食管癌细胞系中的 *PAR1* mRNA 水平进行了两次 RT-PCR 检测。电泳结果(Figure 1)一致显示,*PAR1* 表达于 7 株食管癌细胞系(7/9),其中于 EC109、HKESC1、KYSE180 中相对高表达,而在阴性对照 H_2O 中不表达。

2.2 *PAR1* mRNA 在不同组织及不同临床病理特征中的表达

RT-PCR 结果显示了组织中 *PAR1* mRNA 的表达水平,条带的亮度越大,代表其表达水平越高。肿瘤组织 *PAR1* 表达平均亮度值为 146.220,癌旁组织平均亮度值为 134.054,差异有统计学意义($t=-4.17$,$P<0.01$)(Table 1)。有淋巴结转移的肿瘤组织 *PAR1* 表达平均亮度值为 156.917,无淋巴结转移的食管癌组织表达平均亮度值为 139.089($t=-2.199$,$P=0.035$),提示 *PAR1* 基因在有淋巴结转移的食管癌组织中的表达显著高于无淋巴结转移食管癌组织,但是 *PAR1* 基因表达在不同性别、年龄、肿瘤大小及临床分期之间无统计学差异($P>0.05$)(Table 2)。

2.3 PAR1 蛋白在食管癌组织中的表达

PAR1 蛋白主要定位于癌细胞细胞膜与细胞质中(Figure 2)。对 55 例食管癌及其癌旁组织的 IHC 结果进行评分,分析得到 PAR1 在 55 例食管癌组织中阳性表达数为 27 例(49%),在 55 例匹配癌旁组织的阳性表达数为 2 例(3.64%),差异有统计学意义($\chi^2=23.04$,$P<0.001$)。

3 讨 论

肿瘤的发生涉及多种细胞事件及生理过程,常伴随原癌基因激活和(或)抑癌基因失活等多种分子

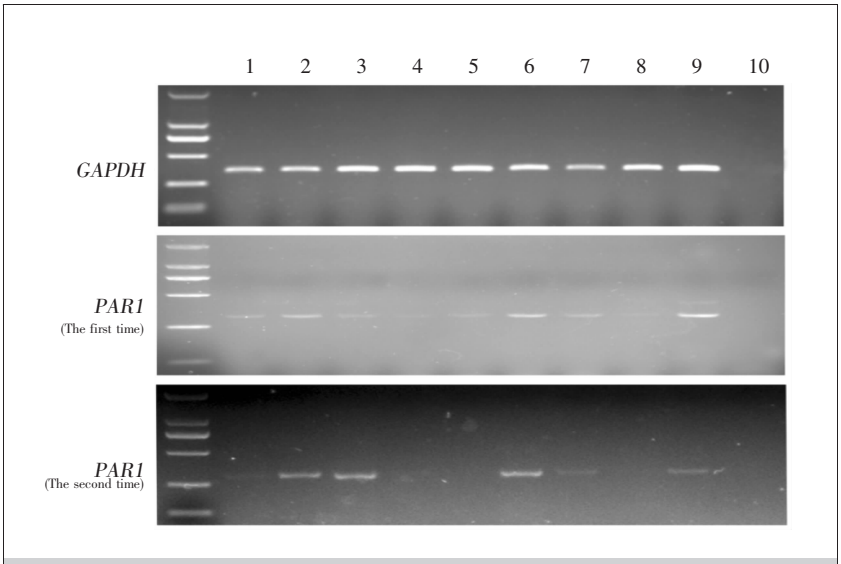


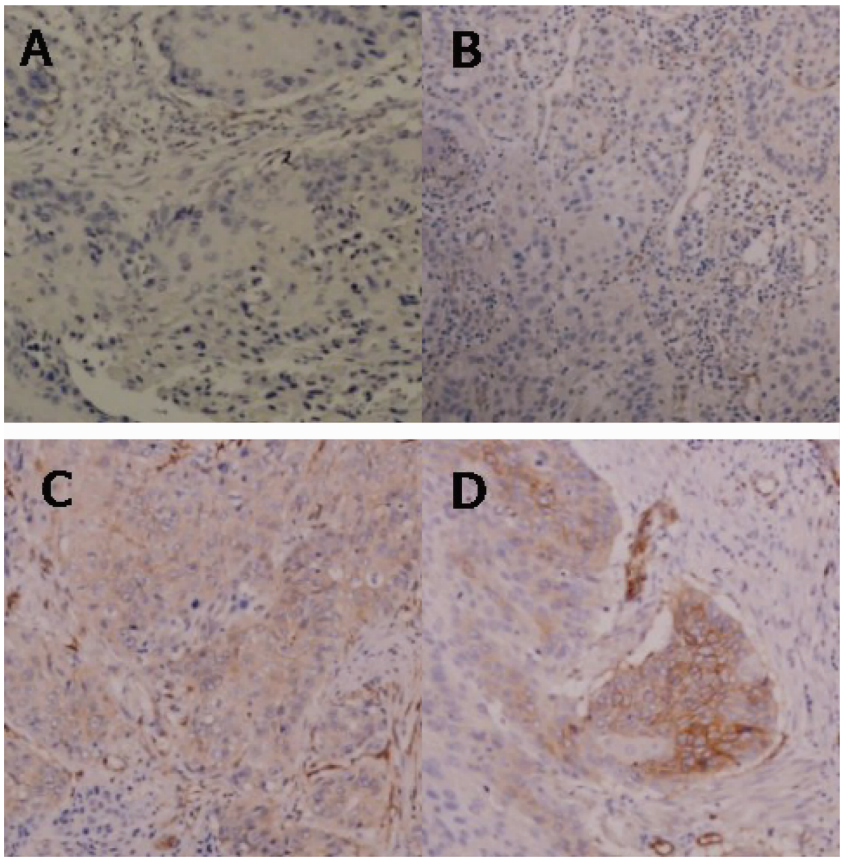
Figure 1 The expression of *PAR1* mRNA in 9 ESCC cell lines by RT-PCR

Table 1 *PAR1* mRNA expression in cancer adjacent tissues and esophageal carcinoma tissues

Groups	n	Mean	Std. Deviation	*t*	*P*
Cancer adjacent tissues	35	134.054	23.593	−4.17	<0.01
Esophageal carcinoma tissues	35	146.220	24.790		

Table 2 *PAR1* mRNA expression in esophageal carcinoma patients with different clinicopathologic features

Clinicopathologic features	n	$\bar{X}$	*t*	*P*
Gender				
Male	20	145.215	−0.273	0.786
Female	15	147.560		
Age(years)				
≤60	15	143.973	−0.459	0.649
>60	20	147.905		
Tumor size(mm)				
≤20	23	144.480	−0.569	0.573
>20	12	149.555		
Clinical stage				
Ⅰ~Ⅱ	21	146.674	0.131	0.897
Ⅲ~Ⅳ	14	145.539		
Lymph node metastasis				
N_0	21	139.089	−2.199	0.035
N_1	14	156.917		



A: The cells in carcinoma nests were not stained(SP staining DAB × 100);
B: The cells in carcinoma nests were stained light yellow(SP staining DAB × 100);
C: The cells in carcinoma nests were stained dark yellow(SP staining DAB × 100);
D: The cells in carcinoma nests were stained brown(SP staining DAB × 100).

Figure 2 PAR1 expression determined by immunohistochemical staining(IHC)

事件[7]。PAR1 是 PARs 家族的主要成员,为一种 G 蛋白偶联的受体[8]。

作为凝血酶受体之一的 PAR1，与凝血酶结合后,可以激活肿瘤细胞,增强肿瘤细胞对血小板、内皮细胞、纤维连接蛋白 vWF 因子等的粘附,在多种肿瘤组织中导致肿瘤转移能力的增强[9]。凝血酶与其结合后可激活丝裂原激活蛋白激酶 p44/42 MAPK 信号转导通路，原癌基因 *c-fos*、*c-myc* 转录扩增,导致人支气管上皮细胞基因组不稳定性增加，细胞出现癌变[10]。这可能成为 PAR1 促进肿瘤细胞形成与转移的机制之一。

肿瘤微环境中产生的基质金属蛋白酶 1（MMP1）除降解细胞外基质，还参与肿瘤血管的生成。作为 MMP1 受体之一的 PAR1,可以被其特异性受体 MMP1 裂解并导致自身构象的变化,从而引起细胞内一系列生理反应如：信号传导、粘附分子的衔接、细胞的粘附和转移、基因转录、有丝分裂等。细胞膜生物学的改变使得细胞内部的生物学信息相继改变,产生错误的基因转录和有丝分裂,从而诱导分化为肿瘤细胞[11,12]。PAR1 不但可以作为细胞通道发生改变引起细胞的转化,其自身还作为一种癌基因经 Rho 途径诱导细胞发生转化，引起新生肿瘤的发生[13]。这可能成为 PAR1 促进肿瘤细胞形成与转移的机制之二。

与 MMP1 参与肿瘤的血管生成相类似,由于 PAR1 表达于血管内皮细胞,其可以通过影响肿瘤血管新生而促进肿瘤转移,使得 PAR1 成为介导凝血酶促肿瘤转移的主要受体[14]。

近年来研究发现,PAR1 除表达于血管内皮细胞外,还表达于多数肿瘤细胞表面,其表达水平往往预示着该细胞侵袭能力的强弱。PAR1 在肝细胞癌早期患者癌旁组织中的表达与术后患者的预后密切相关，其可能参与了凝血酶介导的促进肝细胞癌恶性侵袭行为，并可能成为判断预后的预测指标[3]。

除了肝细胞癌,PAR1 在其他多种上皮来源的恶性肿瘤细胞中亦呈高表达,如胆囊癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等[3-6]。同上所述,其表达与否与患者生存率有很大关系，并且与肿瘤的发展与扩散相关。PAR1 在食管癌中的表达还没有相关文献报道。

为了探讨 PAR1 在 ESCC 发生发展中的作用,分别收集了食管癌细胞株、食管癌组织及石蜡切片,用 RT-PCR 及免疫组化的方法分别检测了食管肿瘤组织和癌旁组织 PAR1 基因及蛋白质表达水平。

RT-PCR 结果显示：①*PAR1* 过表达于食管癌细胞系：本实验对 9 株食管癌细胞系中的 *PAR1* mRNA 水平进行了两次 RT-PCR 检测。电泳结果显示，*PAR1* 表达于 7 株 ESCC 细胞系(7/9)；而在阴性对照 H_2O 中不表达。②*PAR1* 在食管癌组织中的 mRNA 表达水平显著高于其匹配癌旁组织($P<0.05$)。③*PAR1* mRNA 在食管癌组织中的表达水平与肿瘤的淋巴结转移与否显著相关 ($P<0.05$)；并且发现 *PAR1* mRNA 于食管癌组织中的表达水平在不同性别、年龄、肿瘤大小及临床分期之间无统计学差异($P>0.05$)；④PAR1 在食管癌及癌旁组织中蛋白质表达水平的差异具有统计学意义($P<0.05$)。

PAR1 mRNA 及蛋白质表达水平的检测结果一致，表明 ESCC 中 PAR1 蛋白质表达的增强是由于基因转录水平上调的结果。

PAR1 表达在食管癌的发生、发展及侵袭转移的过程中发挥着重要的作用。基于上述理论可以猜测，在食管癌的微环境中，PAR1 可能受凝血酶的影响，激活食管癌细胞，增强肿瘤细胞对血小板、内皮细胞、纤维连接蛋白 vWF 因子等的粘附，在肿瘤组织中促进肿瘤转移能力的增强。亦有可能受基质金属蛋白酶的影响，引起食管癌细胞内一系列生理反应，并且引起细胞膜生物学的改变使得细胞内部的生物学信息相继改变，产生错误的基因转录和有丝分裂，从而诱导分化为肿瘤细胞，引起新生肿瘤的发生。

与食管癌微环境中的 MMPs 对新生血管的作用相类似，PAR1 还有可能通过影响食管癌组织中血管的新生而促进肿瘤的转移。

在本实验中，IHC 染色于食管癌细胞膜及细胞基质中，其表达水平往往预示着该细胞侵袭能力的强弱。

以上的猜测都预示了 PAR1 可能在食管癌的发生发展及转移过程中发挥重要的功能，将是一个潜在的分子标志物，并可能成为判断预后的预测指标。

在本实验的免疫组化结果中发现一些现象：食管癌组织 IHC 染色后，PAR1 常在癌巢边界(癌巢与间质细胞的交界处的癌细胞)深染(Figure 2)。有研究报道，肿瘤细胞可以与成纤维细胞接触后，促使成纤维细胞分泌多种肿瘤促进趋化因子，作用于恶性肿瘤细胞，促进其增殖、转移和侵袭[15,16]。可以认为 PAR1 这种特异的表达分布，可能有助于肿瘤细胞向周围的侵袭和迁移，这是和 *PAR1* mRNA 表达与肿瘤淋巴结转移相关的结果相吻合的。

总之，PAR1 的异常表达在一定程度上促进了 ESCC 的发生、发展，并与肿瘤的淋巴结转移有关。PAR1 有可能受凝血酶及基质金属蛋白酶的影响而促进肿瘤的发生及发展。食管癌细胞还有可能通过与成纤维细胞的相互作用，促进癌细胞的增殖、转移和侵袭。在这里，我们发现 PAR1 高表达于食管鳞状细胞癌组织，这意味着 PAR1 可能成为食管癌重要的诊断标志物。更重要的是，*PAR1* 基因的表达水平与肿瘤的淋巴结转移有关，这意味着 PAR1 可能在食管鳞状细胞癌的转移中发挥着重要作用，这也是与 PAR1 在其他大多数癌症中的作用相符合的。因基因的表达受肿瘤微环境这一要素的影响较大[17]，进一步的研究将需要建立合适的动物模型，进行在体实验，以确定实验结果的可靠性，并研究通过调节基因的表达水平以抑制肿瘤的生长和转移等方面在治疗及控制食管鳞癌方面的可能性。我们希望，这项研究的结果将刺激有效治疗策略的探索以发展新的治疗方法治疗食管癌，如抗体治疗或通过基因的表达抑制来控制肿瘤的发展。

参考文献：

[1] Bandla S, Pennathur A, Luketich JD, et al. Comparative genomics of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(4):1101-1106.

[2] Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease[J]. Physiol Rev, 2004, 84(2):579-621.

[3] Zhang XF, Dong QZ, Xue YH, et al. High expression of thrombin receptor PAR1 in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma in early stage[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2011, 19(4):266-270.[张晓飞，董琼珠，薛裕华，等. 蛋白酶激活受体 1 在癌旁组织中的高表达与肝癌早期患者术后预后不良相关[J]. 中华肝脏病杂志，2011，19(4)：266-270.]

[4] Du X, Wang S, Lu J, et al. Correlation between MMP1-PAR1 axis and clinical outcome of primary gallbladder carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(9):1086-1093.

[5] Cisowski J, O'Callaghan K, Kuliopulos A, et al. Targeting protease-activated receptor-1 with cell-penetrating pep-

ducins in lung cancer[J]. Am J Pathol,2011,179(1):513–523.
[6] Eroglu A,Karabiyik A,Akar N. The association of protease activated receptor 1 gene-506 I/D polymorphism with disease-free survival in breast cancer patients[J]. Ann Surg Oncol,2012,19(4):1365–1369.
[7] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell,2011,144(5):646–674.
[8] Kawabata A,Kuroda R. Protease-activated receptor (PAR), a novel family of G protein-coupled seven trans-membrane domain receptors: activation mechanisms and physiological roles[J]. Jpn J Pharmacol,2000,82(3):171–174.
[9] Schaffner F,Ruf W. Tissue factor and protease-activated receptor signaling in cancer[J]. Semin Thromb Hemost,2008,34(2):147–153.
[10] Cao SD,Xiao W,Zhang T,et al. Signal transduction in malignant transformation of thrombin human bronchial epithelial cells[J]. Journal of Chinese Oncology,2009,15(5):416–419.[曹守冬,肖伟,张涛,等. 凝血酶诱发人支气管上皮细胞恶性转化的信号转导[J]. 肿瘤学杂志,2009,15(5):416–419.]
[11] Trivedi V,Boire A,Tchernychev B,et al. Platelet matrix metalloprotease-1 mediates thrombogenesis by activating PAR1 at a cryptic ligand site[J]. Cell,2009,137(2):332–343.
[12] Foley CJ,Luo C,O'Callaghan K,et al. Matrix metalloprotease-1a promotes tumorigenesis and metastasis[J]. J Biol Chem,2012,287(29):24330–24338.
[13] Otani H,Yoshioka K,Nishikawa H,et al. Involvement of protein kinase C and RhoA in protease-activated receptor 1-mediated F-actin reorganization and cell growth in rat cardiomyocytes[J]. J Pharmacol Sci,2011,115(2):135–143.
[14] Yu HY,Yu AP,Wu ZZ. Progress in the study of PAR1 and PAR4 in thrombin-induced tumor metastasis[J].Bulletin of the Academy of Military Medical Sciences,2007,31 (6):586–588,598.[于红阳,于爱平,吴祖泽. PAR1 与 PAR4 在肿瘤转移中作用的研究进展[J]. 军事医学科学院院刊,2007,31(6):586–588,598.]
[15] Mishra P,Banerjee D,Ben-Baruch A. Chemokines at the crossroads of tumor-fibroblast interac tions that promote malignancy[J]. J Leukoc Biol,2011,89(1):31–39.
[16] Zhang C,Fu L,Fu J,et al. Fibroblast growth factor receptor 2-positive fibroblasts provide a suitable microenvironment for tumor development and progression in esophageal carcinoma[J]. Clin Cancer Res,2009,15(12):4017–4027.
[17] Peng HH,Zhang X,Cao PG. MMP-1/PAR-1 signal transduction axis and its prognostic impact in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Braz J Med Biol Res,2012,45(1):86–92.

第五届国际癌症控制大会通知
The 5th International Cancer Control Congress(ICCC5)

"第五届国际癌症控制大会"将于 2013 年 11 月 3~6 日在秘鲁首都利马威斯汀酒店举行。此次会议由国际癌症控制协会和秘鲁国家癌症研究所共同主办,世界卫生组织协办。在前四次会议的基础上,本次会议将继续努力提升公众对肿瘤/慢性非传染性疾病的防控意识,促进前沿科技的转化,加强相关人力物力的建设,改善政府机构和社会组织的合作。除此之外,会议还将重点关注肿瘤/慢性感染的防控、卫生系统各部门的整合及协作等内容。

本次会议预计将吸引来自全球各国 500 余名临床及公共卫生相关研究领域的专家学者,并将通过多种形式分享来自各国最新的科研成果、肿瘤防控的策略和经验以及成功的实践案例。

详细征稿范围和注册指南请登陆会议官方网站 www.iccc5.com 参阅相关信息。如有会议注册问题,可发送邮件至 iccc2013–registration@icsevents.com。