



· 论 著 ·

环状RNA hsa_circ_0012779在鼻咽癌中的表达及其对细胞生物学行为影响的机制研究

章平川^{1, 2}, 杜鸣宇¹, 姚成云¹, 何 侠^{1, 2}, 尹 丽^{1, 2}

1. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所放疗科, 江苏 南京 210009;
2. 南京医科大学第四临床医学院, 江苏 南京 210000

[摘要] 背景与目的: 环状RNA (circular RNA, circRNA) 在多种肿瘤的发展过程中发挥重要的调节作用。然而, circRNA在鼻咽癌中的异常表达和生物学功能仍不清楚。本研究旨在探讨hsa_circ_0012779对鼻咽癌细胞生物学行为的影响及其分子机制。方法: 通过实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 检测正常人鼻咽上皮细胞NP69及鼻咽癌细胞系CNE2、5-8F、HNE1、SUNE1中hsa_circ_0012779的表达。采用细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 实验和transwell侵袭实验检测hsa_circ_0012779对鼻咽癌细胞增殖和侵袭能力的影响。采用蛋白质印迹法 (Western blot) 检测hsa_circ_0012779对ELAV样蛋白1 (ELAV like protein 1, ELAVL1) 表达的影响, 通过RNA下拉实验验证hsa_circ_0012779与ELAVL1的直接结合。结果: hsa_circ_0012779在鼻咽癌组织和细胞中高表达, 敲减hsa_circ_0012779能抑制鼻咽癌细胞增殖和侵袭, hsa_circ_0012779与RNA结合蛋白ELAVL1结合促进其表达并且共定位于细胞质中。同时, 敲减hsa_circ_0012779对鼻咽癌细胞的影响能被ELAVL1过表达逆转。结论: hsa_circ_0012779促进ELAVL1的表达, 进而促进鼻咽癌细胞增殖和侵袭, 影响鼻咽癌的发生、发展。

[关键词] 环状RNA; 鼻咽癌; hsa_circ_0012779; ELAV样蛋白1; 增殖; 侵袭

中图分类号: R739.6 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.05.004

Mechanism of circular RNA hsa_circ_0012779 expression in nasopharyngeal carcinoma and its influence on cell biological behavior ZHANG Pingchuan^{1,2}, DU Mingyu¹, YAO Chengyun¹, HE Xia^{1,2}, YIN Li^{1,2} (1. Department of Radiotherapy, The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China; 2. The Fourth School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: YIN Li, E-mail: yinli_2012@126.com.

[Abstract] **Background and purpose:** Circular RNA (circRNA) plays an important regulatory role in the development of a variety of tumors. However, the abnormal expression and biological function of circRNA in nasopharyngeal carcinoma remain unclear. This study aimed to explore the effect of hsa_circ_0012779 on the biological behavior of nasopharyngeal carcinoma cells and its molecular mechanism. **Methods:** The expression of hsa_circ_0012779 in human immortalized nasopharyngeal epithelial cell line NP69 and nasopharyngeal carcinoma cell lines CNE2, 5-8F, HNE1 and SUNE1 was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR). Cell counting kit-8 (CCK-8) assay and transwell invasion assay were used to detect the effect of hsa_circ_0012779 on the proliferation and invasion ability of nasopharyngeal carcinoma cells. The protein level of ELAV like protein 1 (ELAVL1) in NPC cells with hsa_circ_0012779 knockdown was detected by Western blot. The binding of hsa_circ_0012779 and ELAVL1 was verified by RNA pull-down assay. **Results:** hsa_circ_0012779 was highly expressed in nasopharyngeal

基金项目: 江苏省卫生健康委员会面上项目 (M2022108); 南京医科大学肿瘤个体化医学省部共建协同创新中心基金 (JZ21449020210616)。

第一作者: 章平川 (ORCID: 0009-0005-3185-5612), 硕士。

通信作者: 尹丽 (ORCID: 0009-0004-2669-4087), 博士, 副教授, E-mail: yinli_2012@126.com。

carcinoma tissues and cells. Knockdown hsa_circ_0012779 could inhibit the proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells. hsa_circ_0012779 bound to RNA-binding protein ELAVL1 to promote its expression and colocalization in cytoplasm. In the meanwhile, the effect of knockdown hsa_circ_0012779 on nasopharyngeal carcinoma cells could be reversed by the overexpression of ELAVL1. **Conclusion:** hsa_circ_0012779 promote the expression of ELAVL1 and thus promote the proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma, and influence the occurrence and development of nasopharyngeal carcinoma.

[**Key words**] Circular RNA; Nasopharyngeal carcinoma; hsa_circ_0012779; ELAV like protein 1; Proliferation; Invasion

鼻咽癌是头颈部常见恶性肿瘤之一, 起源于鼻咽上皮, 在东亚和东南亚尤为常见^[1]。尽管近年来鼻咽癌的诊断和治疗取得了显著进展, 但鼻咽癌的远处转移仍是导致患者死亡的重要因素^[2]。因此, 迫切需要研究鼻咽癌转移的分子机制, 寻找新的治疗靶点以制定更好的治疗策略。

环状RNA (circular RNA, circRNA) 之前被认为是异常剪接事件产生的副产品, 几乎没有潜在功能, 近年来, 随着二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 技术的发展, 越来越多的circRNA被发现, 并被报道在许多生命过程中具有重要功能, 参与包括恶性肿瘤在内的许多人类疾病的发展^[3]。在鼻咽癌中, circRNA作为miRNA海绵的功能已有报道, 例如, hsa_circ_0066755参与鼻咽癌的发生、发展, 可作为鼻咽癌有效的诊断指标^[4]。hsa_circ_0000345通过miR-513a-3p/PTEN轴抑制鼻咽癌的进展^[5]。本研究验证了hsa_circ_0012779并非通过竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 机制发挥癌基因的作用, 而是通过与RNA结合蛋白ELAV样蛋白1 (ELAV like protein 1, ELAVL1) 结合在鼻咽癌的发展过程中发挥作用, 本研究旨在为鼻咽癌的治疗提供新靶点。

1 材料和方法

1.1 细胞系及主要试剂

人永生鼻咽上皮细胞系NP69及人鼻咽癌细胞系CNE2、5-8F、HNE1、SUNE1保存在江苏省肿瘤医院放疗实验室, 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 购自南京森贝伽生物科技有限公司, RPMI-1640培养基、胰蛋白酶、电化学发光 (electrochemical luminescence, ECL)

曝光液购自江苏凯基生物技术有限公司, TRIzol Reagent、LipofectamineTM2000、PierceTM生物素化蛋白相互作用RNA下拉试剂盒购自美国Invitrogen公司, transwell小室购自美国Corning公司, si-hsa_circ_0012779和siRNA-negative control由北京擎科生物科技有限公司合成, ELAVL1基因过表达及对照质粒 (vector) 购自山东维真生物科技有限公司, ELAVL1 (sc-5261) 抗体购自美国Santa Cruz Biotechnology公司, β -actin (20536-1-AP) 抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司, Cy3标记的hsa_circ_0012779探针和荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 试剂盒购自广州锐博生物技术有限公司, 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecylsulphate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 配胶试剂盒购自上海雅酶生物医药科技有限公司。

1.2 细胞培养与转染

人永生鼻咽上皮细胞系NP69在含10%FBS的角质形成细胞/无血清培养基中培养, 鼻咽癌细胞系CNE2、5-8F、HNE1、SUNE1在10%的RPMI-1640培养基中, 于37 °C、CO₂体积分数为5%的条件下培养。当细胞融合度达到80%时, 将生长良好的细胞进行传代。细胞培养24 h后进行转染, 用LipofectamineTM2000转染细胞, 将5-8F细胞分为si-circ组、si-NC组、si-circ+ELAVL1组、si-circ+vector组和si-NC+vector组, 转染后继续培养48 h。

1.3 实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 检测

转染48 h后, 采用TRIzol法提取人永生鼻咽上皮细胞系NP69及人鼻咽癌细胞系CNE2、5-8F、HNE1、SUNE1的总RNA, 使用焦碳酸

二乙酯 (diethyl pyrocarbonate, DEPC) 水溶解, 将提取的总RNA按照日本TaKaRa公司生产的反转录试剂盒说明书制备cDNA, 使用ABI FAST 7500序列检测系统检测hsa_circ_0012779的表达, 以GAPDH作为内参对照, 每组设4个平行孔。hsa_circ_0012779上游引物为5'-TTTCCAAGGCCTCAGCATAC-3', 下游引物为5'-TCCCCCACTTCTTTCTGCTA-3'; GAPDH上游引物为5'-TGCACCACCAACTGCTT AGC-3', 下游引物为5'-GGCATGGACTGTGGTC ATGAG-3'。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算hsa_circ_0012779的相对表达量。

1.4 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测

裂解转染后的鼻咽癌细胞提取蛋白质, 采用二辛可宁酸 (bicinchoninic acid, BCA) 蛋白浓度试剂盒测定蛋白浓度, 取30 μ g蛋白质样品, 用10%SDS-PAGE进行电泳, 恒流300 mA转膜2 h, 随后5%脱脂牛奶在室温下封闭1 h, 含有吐温-20三乙醇胺缓冲盐溶液 (tris-buffered saline Tween, TBST) 洗膜3次, 每次10 min, 与一抗 (ELAVL1 1 : 200, β -actin 1 : 5 000) 于4 $^{\circ}$ C过夜, 接着使用相应种属二抗封闭1 h, TBST洗膜3次, 每次10 min后使用ECL曝光液曝光。

1.5 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 实验检测细胞增殖

鼻咽癌细胞转染48 h后, 将5-8F细胞和CNE2细胞依据实验分组以 2×10^3 个细胞/孔的密度铺至96孔板中, 每组5个复孔, 于培养箱中培养。按照CCK-8试剂盒要求, 向96孔板中滴加10 μ L CCK-8溶液, 37 $^{\circ}$ C温育2 h, 使用Bio-Rad酶标仪测定波长为450 nm的吸光度 (D) 值, 连续测量5 d。

1.6 Transwell实验检测细胞迁移

鼻咽癌细胞转染48 h后, 将200 μ L密度为 3×10^4 的无血清细胞悬液接种于transwell上室, 下室加入500 μ L含20%FBS的1640培养基, 于培养箱中继续培养24 h后, 用棉签轻轻擦去上室细胞, 使用4%多聚甲醛溶液固定15 min, 0.5%结晶紫染色10 min, 最后磷酸缓冲盐溶液 (phosphate-buffered saline, PBS) 清洗晾干, 于显微镜下观察计数。

1.7 FISH-免疫荧光 (immunofluorescence, IF) 实验

依据FISH试剂盒要求, 将5-8F细胞固定15 min、通透5 min、预杂交30 min, 于加入Cy3标记的hsa_circ_0012779探针的杂交液中37 $^{\circ}$ C过夜温育, 随后用柠檬酸钠缓冲液 (sodium citrate buffer, SCC) 42 $^{\circ}$ C清洗, 用5%牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 封闭30 min, 一抗 (ELAVL1 1 : 50) 室温温育1 h, PBS清洗3次, 每次5 min, 随后加入荧光二抗 (1 : 200) 和4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 温育30 min, 封片, 用Nikon激光共聚焦显微镜观察染色。

1.8 统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行统计分析, 每个实验重复3次, 计量结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组数据间的比较采用t检验, 3组及以上数据的比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 hsa_circ_0012779在鼻咽癌细胞中的表达水平

采用RTFQ-PCR检测hsa_circ_0012779在鼻咽癌细胞系CNE1、CNE2、5-8F、6-10B以及人永生鼻咽上皮细胞系NP69中的表达水平。结果表明, hsa_circ_0012779在鼻咽癌细胞系中普遍高表达。其中CNE2、5-8F的相对表达水平最高 ($P < 0.001$, 图1A), 因此后续选择这两株细胞进一步研究。接下来, 通过RTFQ-PCR检测hsa_circ_0012779在不同临床分期鼻咽癌组织中的表达情况, 结果显示, hsa_circ_0012779在晚期 (III期和IV期) 的表达明显高于早期 (I + II期) ($P < 0.05$, 图1B)。

2.2 敲减hsa_circ_0012779抑制鼻咽癌细胞增殖和侵袭

采用RTFQ-PCR实验验证转染si-circ的效果, 结果表明, 转染si-circ组的hsa_circ_0012779表达水平较转染si-NC组显著降低 ($P < 0.000 1$,

图2A), 表示转染成功。CCK-8细胞增殖实验显示, si-circ组的细胞增殖能力显著低于si-NC组 ($P < 0.0001$, 图2B), 提示敲减hsa_circ_0012779对鼻咽癌细胞增殖具有抑制作用。

Transwell侵袭实验结果显示, 转染si-circ组的细胞侵袭能力比转染si-NC组显著降低 ($P < 0.01$, 图2C)。上述结果表明, 敲减hsa_circ_0012779能显著抑制鼻咽癌细胞增殖和侵袭能力。

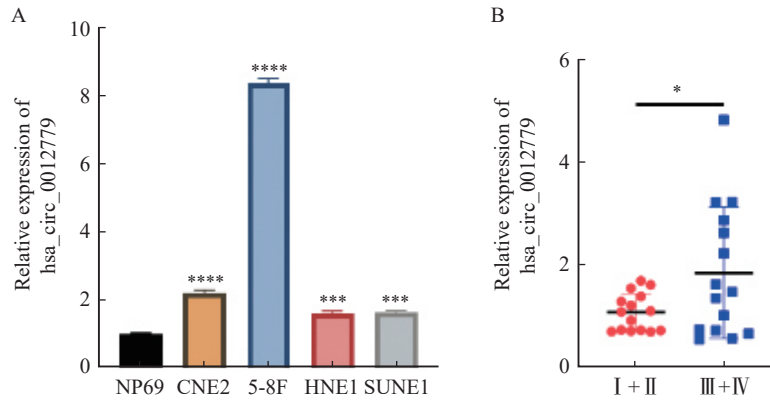


图1 Hsa_circ_0012779在人永生鼻咽上皮细胞系和鼻咽癌细胞系及组织中的表达水平

Fig. 1 Expression of hsa_circ_0012779 in human immortalized nasopharyngeal epithelial cell line and nasopharyngeal carcinoma cell lines and nasopharyngeal carcinoma tissue

A: The relative expression of hsa_circ_0012779 in 5 cells was detected by RTFQ-PCR; B: Expression of hsa_circ_0012779 in NPC tissue of different clinical stages. ***: $P < 0.001$, compared with NP69; *: $P < 0.05$, compared with I + II.

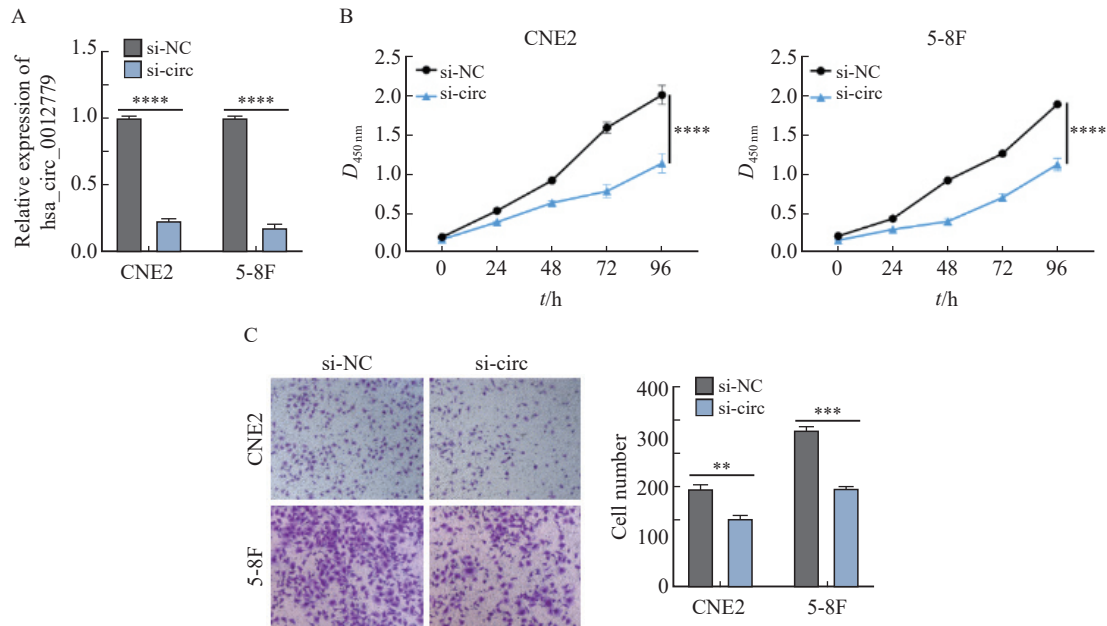


图2 hsa_circ_0012779促进鼻咽癌增殖和侵袭

Fig. 2 Hsa_circ_0012779 promoted the proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells

A: Transfection efficiency of hsa_circ_0012779 siRNA was detected by RTFQ-PCR; B: The proliferation results of CNE2 and 5-8F cells were examined by CCK-8 assay; C: The invasive abilities of CNE2 and 5-8F cells were detected by transwell assay. ****: $P < 0.0001$, compared with si-NC; ***: $P < 0.001$, compared with si-NC; **: $P < 0.01$, compared with si-NC.

2.3 hsa_circ_0012779靶向结合ELAVL1

为探讨hsa_circ_0012779在鼻咽癌转移中的调控机制, 通过在线数据库circAtlas 2.0 ([\[circatlas.biols.ac.cn/\]\(http://circatlas.biols.ac.cn/\)\) 和RBPDB \(<http://rbpdb.ccb.utoronto.ca/index.php>\) 筛选了可能与hsa_circ_0012779结合的RNA结合蛋白, ELAVL1被](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

预测与hsa_circ_0012779结合(图3A), Western blot检测结果显示, 在鼻咽癌细胞5-8F和CNE2中, 敲减hsa_circ_0012779组的ELAVL1表达水平比对照组si-NC明显降低(图3B)。为证实hsa_circ_0012779和ELAVL1之间的相互作用, 进行RNA下拉实验, 结果表明, 生物素标记的hsa_circ_0012779(正义链)探针能显著富集

ELAVL1, 而对照(反义链)探针无法有效富集ELAVL1(图3C), 表明hsa_circ_0012779可与ELAVL1直接结合。FISH-IF实验表明, hsa_circ_0012779与ELAVL1共定位于细胞质中(图3D)。上述结果表明, hsa_circ_0012779可正向调控RNA结合蛋白ELAVL1。

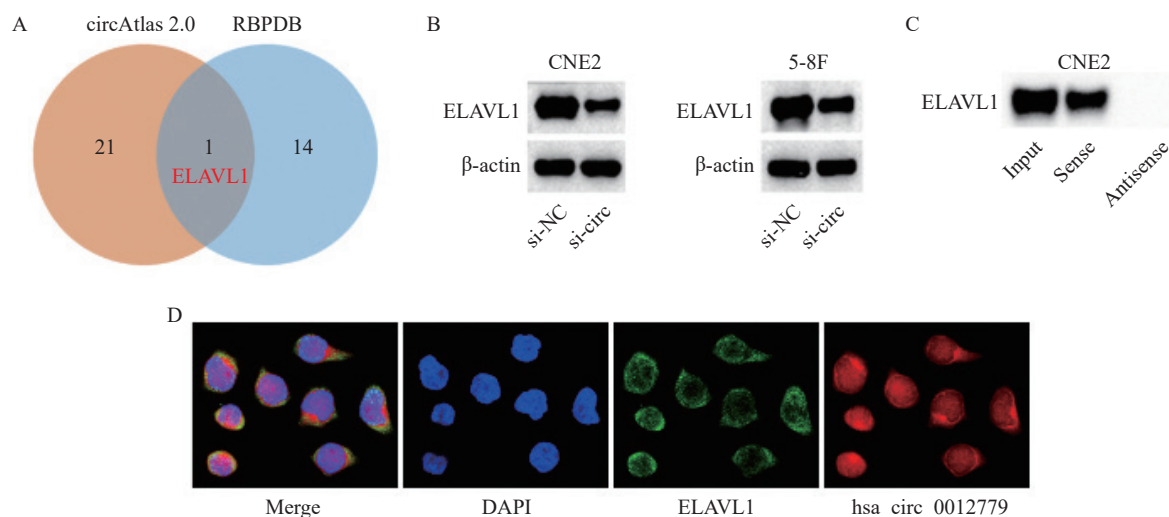


图3 hsa_circ_0012779和ELAVL1靶向关系

Fig. 3 hsa_circ_0012779 and ELAVL1 targeting relationship

A: The target of hsa_circ_0012779 was predicted by circAtlas 2.0 and RBPDB; B: Protein levels of ELAVL1 in NPC cells with hsa_circ_0012779 knockdown; C: Interaction of ELAVL1 with hsa_circ_0012779 was detected by RNA pull-down assay; D: FISH-IF showed the colocalization of hsa_circ_0012779 and ELAVL1 in cytoplasm of nasopharyngeal carcinoma cells.

2.4 过表达ELAVL1可以挽救敲减hsa_circ_0012779对鼻咽癌细胞的作用

为进一步验证hsa_circ_0012779是否通过促进ELAVL1的表达促进鼻咽癌的进展, 通过CCK-8和transwell实验研究hsa_circ_0012779靶向ELAVL1对鼻咽癌细胞生物学行为的影响, si-circ+ELAVL1组的鼻咽癌细胞增殖和侵袭能力比si-circ+vector组提高($P < 0.01$, 图4), 表明过表达ELAVL1可以恢复敲减hsa_circ_0012779对鼻咽癌细胞的作用。

3 讨论

circRNA是近年来新发现的内源性非编码RNA, 其生物学功能与多种肿瘤的发生、发展密切相关^[6]。在鼻咽癌中, 大多数的研究集中在

circRNA作为miRNA海绵发挥功能。然而, 随着对circRNA研究的深入, 有研究^[7]表明, RNA结合蛋白与circRNA联系密切, 影响着circRNA的生物发生、定位和功能。circRNA如何与RNA结合蛋白相互作用从而影响肿瘤的发生、发展已受到研究者关注。

本研究发现hsa_circ_0012779在鼻咽癌细胞中高表达, 并且通过CCK-8和transwell实验证明hsa_circ_0012779的敲减能抑制鼻咽癌细胞增殖和侵袭。通过在线数据库circAtlas 2.0和RBPDB筛选出hsa_circ_0012779可能与RNA结合蛋白ELAVL1结合, 并通过RNA下拉实验、FISH-IF实验和Western blot实验证明hsa_circ_0012779能与ELAVL1结合。ELAVL1在多种癌症中是一种癌基因, 与肿瘤进展密切相关, 几乎所有的肿瘤都存在ELAVL1的表达异常, 并且几乎都存在

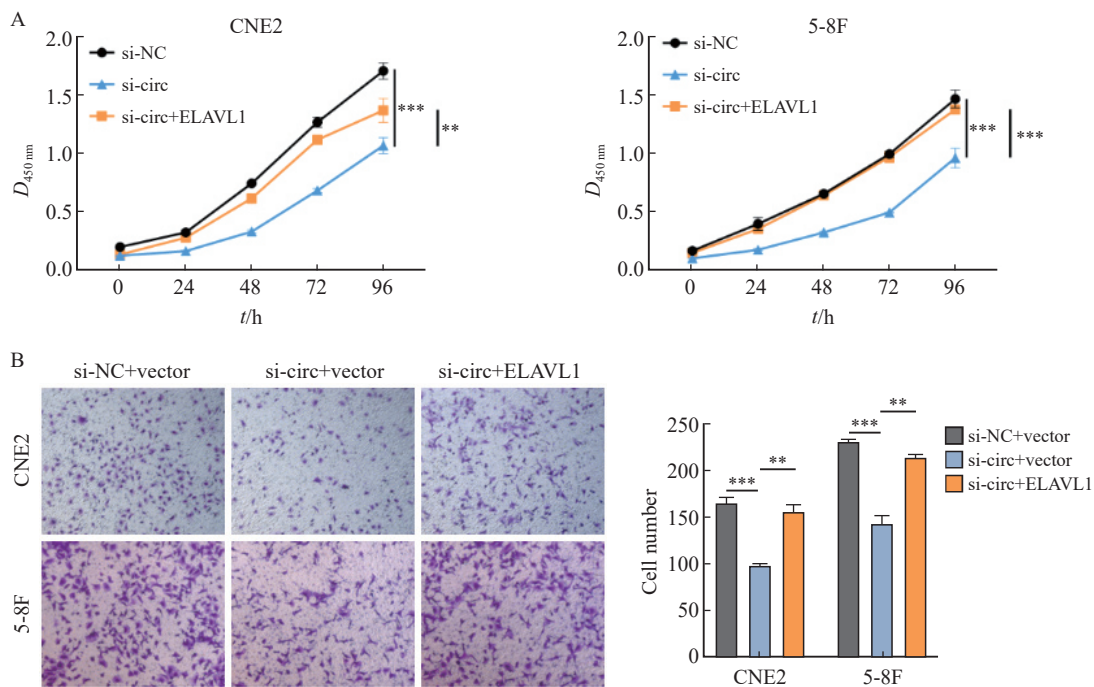


图4 过表达ELAVL1可以挽救敲减hsa_circ_0012779对鼻咽癌细胞的作用

Fig.4 Overexpression of ELAVL1 reversed effect of hsa_circ_0012779 knockdown in nasopharyngeal carcinoma cells

A: The proliferation of CNE2 and 5-8F cells was examined by CCK-8 assay; B: The invasive ability of CNE2 and 5-8F cells were detected by transwell assay. ***: $P < 0.001$, compared with each other; **: $P < 0.01$, compared with each other.

ELAVL1与其他m6A调节因子之间的相互作用, 此外, 作为恶性周围神经鞘瘤的中心致癌驱动因素, ELAVL1致癌作用与其同时调控恶性周围神经鞘瘤细胞中多个基本致癌途径的能力有关, 包括Wnt/ β -catenin、YAP/TAZ、Rb/E2F和Bet途径^[8-9]。同时, ELAVL1被报道在鼻咽癌中高表达, 并且影响着鼻咽癌的恶性进展, lncRNA SNHG7通过miR-514a-5p/ELAVL1轴促进鼻咽癌增殖^[10]。本研究发现, hsa_circ_0012779的敲减可以降低ELAVL1的表达。研究^[11-13]表明, ELAVL1通过与富AU元件结合促进许多mRNA稳定和翻译到细胞质中参与许多基因的转录后调控, 通过FISH-IF实验观察到hsa_circ_0012779与ELAVL1的细胞质共定位, 并且ELAVL1的过表达可以挽救hsa_circ_0012779的敲减对鼻咽癌细胞的作用。

本研究也存在一定的局限性: 首先, hsa_circ_0012779对鼻咽癌细胞增殖和转移的影响, 但仍然缺乏进一步的体内实验验证; 其次, 在机制研究方面, 作为一种普遍表达和进化保守的

RNA结合蛋白, ELAVL1是通过哪些下游靶点影响鼻咽癌的进展, 以及hsa_circ_0012779在其中发挥的作用等仍有待进一步探索。

综上所述, 本研究证实hsa_circ_0012779通过靶向ELAVL1促进鼻咽癌细胞增殖和侵袭, 分析了circRNA在鼻咽癌发生、发展中的分子机制, 为鼻咽癌的诊断和治疗提供了理论依据。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] LEE A W, MA B B, NG W T, et al. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(29): 3356-3364.
- [3] VO J N, CIESLIK M, ZHANG Y J, et al. The landscape of circular RNA in cancer [J]. Cell, 2019, 176(4): 869-881.e13.
- [4] WANG J, KONG J Y, NIE Z, et al. Circular RNA Hsa_circ_0066755 as an oncogene via sponging miR-651 and as a promising diagnostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(11): 1499-1507.

- [5] JIANG C, LI H Y, LIU F, et al. Hsa_circ_0000345 inhibits cell proliferation, migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells via miR-513a-3p/PTEN axis [J] . J Physiol Sci, 2022, 72(1): 10.
- [6] LI X, YANG L, CHEN L L. The biogenesis, functions, and challenges of circular RNAs [J] . Mol Cell, 2018, 71(3): 428-442.
- [7] OKHOLM T L H, SATHE S, PARK S S, et al. Transcriptome-wide profiles of circular RNA and RNA-binding protein interactions reveal effects on circular RNA biogenesis and cancer pathway expression [J] . Genome Med, 2020, 12(1): 112.
- [8] PALOMO-IRIGOYEN M, PÉREZ-ANDRÉS E, IRUARRIZAGA-LEJARRETA M, et al. HuR/ELAVL1 drives malignant peripheral nerve sheath tumor growth and metastasis [J] . J Clin Invest, 2020, 130(7): 3848-3864.
- [9] CAI Z L, XU H, BAI G, et al. ELAVL1 promotes prostate cancer progression by interacting with other m6A regulators [J] . Front Oncol, 2022, 12: 939784.
- [10] HU W Q, LI H L, WANG S Z. LncRNA SNHG7 promotes the proliferation of nasopharyngeal carcinoma by miR-514a-5p/ELAVL1 axis [J] . BMC Cancer, 2020, 20(1): 376.
- [11] D' AGOSTINO V G, ADAMI V, PROVENZANI A. A novel high throughput biochemical assay to evaluate the HuR protein-RNA complex formation [J] . PLoS One, 2013, 8(8): e72426.
- [12] AL-HABEED F, ALOUFI N, TRABOULSI H, et al. Human antigen R promotes lung fibroblast differentiation to myofibroblasts and increases extracellular matrix production [J] . J Cell Physiol, 2021, 236(10): 6836-6851.
- [13] DOLLER A, AKOOL E L S, HUWILER A, et al. Posttranslational modification of the AU-rich element binding protein HuR by protein kinase Cdelta elicits angiotensin II-induced stabilization and nuclear export of cyclooxygenase 2 mRNA [J] . Mol Cell Biol, 2008, 28(8): 2608-2625.

(收稿日期: 2022-11-04 修回日期: 2023-03-04)

《抗癌》2023年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会。《抗癌》杂志坚持以读者为导向, 架起读者与医院之间的桥梁, 介绍抗癌防癌的科学知识, 倡导健康的生活方式, 宣传癌症患者战胜病魔的动人事迹, 努力为广大癌症患者和家属服务。杂志刊号:

CN 31-1664/R, ISSN 1008-3065。欢迎广大读者订阅。

杂志为季刊, 每期48页。本刊季末出版, 每期8元, 全年共32元整。订购请通过邮政局汇款。

通信地址: 上海市东安路270号10号楼415室《抗癌》杂志社收

邮 编: 200032

电 话: (021)64042258

电子信箱: anti-cancer@163.com

《抗癌》编辑部