

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.009  
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0042-06

## MicroRNA-192、ZEB1 对膀胱癌 上皮-间质转化的影响

井岗山<sup>1</sup>, 江志强<sup>2</sup>

(1. 山东省肥城矿业中心医院, 山东 肥城 271608; 2. 山东省即墨市人民医院,  
山东 即墨 266200)

**摘要: 目的** 探讨 microRNA-192 (miR-192) 和锌指结构转录因子 1 (ZEB1) 在膀胱癌组织中的表达及其意义。**方法** 选取 96 例择期行手术治疗的膀胱癌患者作为膀胱癌组, 同期留取外伤性膀胱破裂患者正常膀胱黏膜组织 41 例作为对照组, 采用荧光定量聚合酶链反应检测不同组织中 miR-192 和 ZEB1 基因的表达, Western blot 检测不同组织中 ZEB1、E-cadherin 及 Vimentin 蛋白的表达, 分析其相关性。**结果** 膀胱癌组织中 miR-192 表达水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而 ZEB1 mRNA 表达水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。膀胱癌组织中 miR-192 和 ZEB1 mRNA 表达水平与病理学分级、TNM 分期、淋巴结转移与否有关 ( $P < 0.05$ )。Western blot 检测结果显示, 膀胱癌组织中 ZEB1 和 Vimentin 蛋白表达水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而 E-cadherin 蛋白表达水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析显示, 膀胱癌组织中 miR-192 与 ZEB1、Vimentin 蛋白表达水平呈负相关 ( $r = -0.279$  和  $-0.318$ , 均  $P = 0.000$ ), 与 E-cadherin 蛋白表达水平呈正相关 ( $r = 0.376$ ,  $P = 0.000$ )。**结论** miR-192 在膀胱癌组织中呈低表达, miR-192 可能通过负性调控 ZEB1 促进上皮-间质转化过程, 从而加速膀胱癌的浸润和转移。

**关键词:** 膀胱癌; microRNA-192; 锌指结构转录因子 1; 上皮-间质转化

**中图分类号:** R737.14

**文献标识码:** A

## Effect of miR-192 and ZEB1 on epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer

Gang-shan Jing<sup>1</sup>, Zhi-qiang Jiang<sup>2</sup>

(1. Feicheng Mining Center Hospital, Feicheng, Shandong 271608, China; 2. People's Hospital of Jimo City, Jimo, Shandong 266200, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expressions of microRNA-192 and zinc finger transcription factor 1 (ZEB1) in bladder cancer tissues and their effect on epithelial-mesenchymal transition (EMT). **Methods** Ninety-six cases of patients with bladder cancer undergoing elective surgery were selected. In the same period, 41 specimens of normal bladder mucosa of traumatic bladder rupture patients were selected as the control group. The expression levels of miR-192 and ZEB1 gene in different tissues were detected using qRT-PCR. The expression levels of ZEB1, E-cadherin and Vimentin proteins were tested by Western blot. The correlations among variables were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The relative expression level of miR-192 in bladder cancer tissues was lower than that of the control group, while the relative expression level of ZEB1 mRNA was higher than that of the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The relative expression levels of miR-192 and ZEB1 mRNA in the bladder cancer tissues were related with pathological grade, TNM stage and lymph node metastasis

( $P < 0.05$ ). Western blot results showed that the relative expression levels of ZEB1 and Vimentin proteins in the bladder cancer tissues were higher than those in the control group, while the expression level of E-cadherin protein was lower than that of the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the relative expression level of miR-192 in the bladder cancer tissues was negatively correlated with the relative expression levels of ZEB1 and Vimentin proteins ( $r = -0.279$  and  $-0.318$ ,  $P < 0.05$ ), while positively correlated with the relative expression level of E-cadherin protein ( $r = 0.376$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The expression of miR-192 is low in bladder cancer tissues. miR-192 might promote EMT process through negative regulation of ZEB1, thereby accelerate bladder cancer invasion and metastasis.

**Keywords:** bladder cancer; microRNA-192; zinc finger transcription factor 1; epithelial-mesenchymal transition

膀胱癌作为常见的恶性肿瘤, 发病率位居泌尿系统恶性肿瘤首位, 具有多发、易复发等特点, 且复发后肿瘤恶性程度增加, 严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。目前, 该肿瘤的发病及复发机制尚不清楚。microRNA (miRNA) 作为一类高度保守的非编码短小 RNA, 在细胞增殖、分化、凋亡、器官发育、免疫等多种生理功能中发挥重要作用, 亦参与多种恶性肿瘤发生、发展及转移过程<sup>[2]</sup>。研究表明, 膀胱癌患者外周血 miRNA 表达谱发生异常<sup>[3]</sup>。microRNA-192 (miR-192) 作为 miRNA 重要类型, 在多种恶性肿瘤组织中表达异常, 参与肿瘤发生、发展过程<sup>[4]</sup>。亦有研究指出, miR-192 表达失调可能在上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。而 EMT 参与与恶性肿瘤细胞增殖、迁移及耐药过程。本研究对膀胱癌组织中 miR-192、EMT 相关指标进行检测, 并与正常膀胱黏膜组织进行比较, 探讨其在膀胱癌发生、发展中的意义, 为膀胱癌机制研究提供基础资料。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2013 年 5 月-2015 年 6 月在山东省肥城矿业中心医院泌尿外科择期行手术治疗的膀胱癌患者 96 例作为膀胱癌组, 均经病理学诊断证实为膀胱上皮移行细胞癌。其中, 男性 62 例, 女性 34 例; 年龄 37 ~ 74 岁, 平均 ( $63.8 \pm 9.7$ ) 岁; 初发肿瘤 62 例, 复发肿瘤 34 例; 单发肿瘤 55 例, 多发肿瘤 41 例; 病理学分级: 高分化 32 例, 中低分化 64 例; TNM 分期: T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub> 期 38 例, T<sub>2</sub> ~ T<sub>4</sub> 期 58 例。同期留取外伤性膀胱破裂患者正常膀胱黏膜组织 41 例作为对照组, 均经病理学诊断证实为正常膀胱黏膜组织。其中, 男性 29 例, 女性 12 例; 平均年龄 ( $61.9 \pm 8.2$ ) 岁。两

组患者性别、年龄等一般情况比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。将留取的膀胱癌及正常膀胱黏膜组织迅速放入液氮中, 保存于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱以备检。本研究通过本院伦理委员会批准, 所有患者知情同意。

### 1.2 主要试剂及设备

Trizol 总 RNA 提取试剂盒 (美国 Invitrogen 公司), 逆转录聚合酶链反应试剂盒购自上海拜力生物科技公司, miR-192 及内参 U6、锌指结构转录因子 1 (zinc finger transcription factor 1, ZEB1) 及内参  $\beta$ -actin 引物序列由上海生工生物工程股份有限公司设计合成, 兔抗人 ZEB1 多克隆抗体 (美国 Santa Cruz 公司), 鼠抗人 E 钙黏蛋白 (E-cadherin) 多克隆抗体 (北京中杉公司), 鼠抗人波形蛋白 (Vimentin) 单克隆抗体 (美国 Santa Cruz 公司), 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 仪 (美国 ABI 公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 qRT-PCR** 采用 qRT-PCR 检测不同组织中 miR-192 和 ZEB1 基因的表达。取冻存组织, 研磨后加入细胞裂解液, 用 Trizol 总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA, 紫外分光光度计检测总 RNA, 取 A260/A280  $\geq 1.80$  作为合格样品。逆转录获得模板单链 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 PCR。miR-192 正向引物: 5' -CTGACCTATGAATTGACAGCC-3', 反向引物: 5' -CAGTGCAGGGTCCGACCTATT-3'; U6 正向引物: 5' -TCAGTTTGTCTGTTCTGGGTG-3', 反向引物: 5' -CGGTTGGCTGAAAGGAG-3'; ZEB1 正向引物: 5' -GCACAACCAAGTGCAGAAGA-3', 反向引物: 5' -CATTTCAGATTGAGGCTGA-3';  $\beta$ -actin 正向引物: 5' -TGGCACCACACCTTCTACA-3', 反向引物: 5' -AGCACAGCCTGGATAGCA-3'。PCR 反应条件:

94℃预变性 1 min, 92℃变性 30 s, 56℃退火 30 s, 74℃延伸 30 s, 共 40 个循环。每个样品设置 3 个平行反应复孔。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算组织中 miR-192 和 ZEB1 基因的相对表达量。

**1.3.2 免疫组织化学法** 采用免疫组织化学法检测不同组织中 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 的表达。取不同组织, 用 4% 甲醛固定后, 石蜡包埋、切片, 厚约 5  $\mu$ m。经脱蜡、水化、微波抗原修复、过氧化氢孵育, 滴加一抗兔抗人 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 多克隆抗体 (稀释比例 1 : 300、1 : 800 和 1 : 1 000), 4℃湿盒过夜孵育, 加入通用型二抗, 37℃湿盒孵育 30 min。二氨基联苯胺显色剂显色, 苏木精复染, 分化、返蓝、脱水、透明、封片。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。结果判定: ZEB1 主要以细胞质和细胞核出现黄色或棕黄色团块状或颗粒状染色为阳性, E-cadherin 和 Vimentin 主要以细胞膜出现黄色、棕褐色均质染色为阳性。在高倍镜下随机选取 5 个视野, 根据着色细胞比例进行判定: <90% 为表达异常,  $\geq 90\%$  为表达正常。

**1.3.3 Western blot 检测** 采用 Western blot 检测不同组织中 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达。取组织研磨后加入细胞裂解液, 对总蛋白进行提取, 用 BCA 法对蛋白浓度进行检测。取蛋白 30  $\mu$ g, 用 10% SDS-PAGE 进行电泳分离, 经电转移至 PVDF 膜上, 用 5% 脱脂奶粉在室温下封闭 60 min, 分别加入一抗兔抗人 ZEB1 多克隆抗体、鼠抗人 E-cadherin 多克隆抗体和鼠抗人 Vimentin 单克隆抗体 (稀释比例分别为 1 : 500、1 : 1 200 和 1 : 2 000), 过夜孵育, 用 TBST 漂洗 3 次, 将 HRP 标记的 IgG 二抗加入 (稀释比 1 : 1 000), 室温下孵育 60 min, TBST 漂洗 3 次, ECL 化学发光显色液显色。采用 Quantity One 图像分析软件对获得的电泳条带进行分析, 计算不同组织中 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 蛋白的相对表达量。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验, 相关性分析用 Pearson 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同组织中 miR-192 和 ZEB1 基因表达水平比较

#### 2.1.1 miR-192 膀胱癌与对照组组织中 miR-

192 相对表达量比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 膀胱癌组织中 miR-192 相对表达量低于对照组。见表 1。

**2.1.2 ZEB1 mRNA** 膀胱癌与对照组组织中 ZEB1 mRNA 相对表达量比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 膀胱癌组织中 ZEB1 mRNA 相对表达量高于对照组。见表 1。

表 1 不同组织中 miR-192 和 ZEB1 基因表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	miR-192	ZEB1 mRNA
膀胱癌组 ( $n=96$ )	0.58 $\pm$ 0.07	0.61 $\pm$ 0.09
对照组 ( $n=41$ )	0.93 $\pm$ 0.11	0.32 $\pm$ 0.06
$t$ 值	23.686	18.279
$P$ 值	0.000	0.000

### 2.2 膀胱癌组织中 miR-192 和 ZEB1 基因表达水平与临床病理特征的关系

膀胱组织中 miR-192 和 ZEB1 mRNA 表达水平与年龄、性别、发病阶段、肿瘤数量及肿瘤大小无关 ( $P > 0.05$ ), 与病理学分级、TNM 分期及是否淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 不同组织中 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达

免疫组织化学染色结果显示, ZEB1 主要表达于细胞质和细胞核, 在膀胱癌组织中呈高表达; E-cadherin 主要表达于细胞膜, 在膀胱癌组织中呈低表达; Vimentin 主要表达于细胞膜, 在膀胱癌组织中呈高表达。见图 1。

### 2.4 不同组织中 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达水平比较

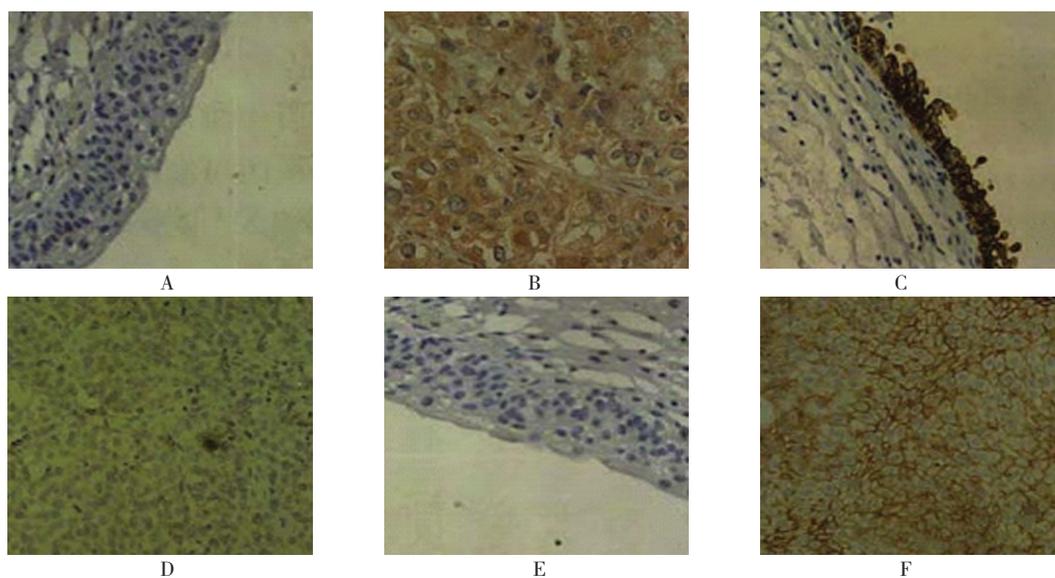
Western blot 结果显示, 膀胱癌和对照组组织中 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 蛋白相对表达量比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 膀胱癌组织中 ZEB1 和 Vimentin 蛋白表达水平高于对照组, E-cadherin 蛋白表达水平低于对照组。见表 3 和图 2。

### 2.5 膀胱癌组织中 miR-192 与 ZEB1、E-cadherin、Vimentin 蛋白表达水平的相关性

Pearson 相关性分析显示, 膀胱癌组织中 miR-192 与 ZEB1、Vimentin 蛋白表达水平呈负相关 ( $r = -0.279$  和  $-0.318$ , 均  $P = 0.000$ ), 与 E-cadherin 蛋白表达水平呈正相关 ( $r = 0.376$ ,  $P = 0.000$ )。

表 2 不同影响因素膀胱癌组织中 miR-192 和 ZEB1 基因表达水平比较

因素	例数	miR-192/ ( $\bar{x} \pm s$ )	t 值	P 值	ZEB1 mRNA/ ( $\bar{x} \pm s$ )	t 值	P 值
<b>年龄</b>							
≥ 65 岁	45	0.57 ± 0.06	0.598	0.276	0.58 ± 0.07	0.014	0.495
<65 岁	51	0.59 ± 0.08			0.63 ± 0.11		
<b>性别</b>							
男	62	0.57 ± 0.06	0.187	0.426	0.60 ± 0.08	0.780	0.219
女	34	0.60 ± 0.07			0.62 ± 0.12		
<b>发病阶段</b>							
初发	62	0.61 ± 0.09	0.267	0.395	0.62 ± 0.13	1.303	0.098
复发	34	0.56 ± 0.06			0.59 ± 0.10		
<b>肿瘤数量</b>							
单发	55	0.57 ± 0.07	0.357	0.268	0.64 ± 0.14	0.227	0.186
多发	41	0.61 ± 0.10			0.59 ± 0.08		
<b>肿瘤大小</b>							
≥ 2 cm	57	0.59 ± 0.06	1.079	0.142	0.58 ± 0.06	0.808	0.211
<2 cm	29	0.57 ± 0.05			0.63 ± 0.12		
<b>病理学分级</b>							
高分化	32	0.69 ± 0.09	19.755	0.000	0.50 ± 0.07	8.016	0.000
中、低分化	64	0.42 ± 0.06			0.71 ± 0.11		
<b>TNM 分期</b>							
T <sub>0</sub> 、T <sub>1</sub> 期	38	0.72 ± 0.11	22.288	0.000	0.52 ± 0.10	8.844	0.000
T <sub>2</sub> ~ T <sub>4</sub> 期	58	0.38 ± 0.04			0.73 ± 0.13		
<b>淋巴结转移</b>							
无	81	0.68 ± 0.10	10.023	0.000	0.48 ± 0.08	11.466	0.000
有	15	0.46 ± 0.07			0.74 ± 0.14		



A: 对照组 ZEB1 蛋白的表达; B: 膀胱癌组织中 ZEB1 蛋白的表达; C: 对照组 E-cadherin 蛋白的表达; D: 膀胱癌组织中 E-cadherin 蛋白的表达; E: 对照组 Vimentin 蛋白的表达; F: 膀胱癌组织中 Vimentin 蛋白的表达

图 1 不同组织中 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达 (免疫组织化学法 × 20)

表 3 不同组织中 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ZEB1 蛋白	E-cadherin 蛋白	Vimentin 蛋白
膀胱癌组( $n=96$ )	$1.27 \pm 0.15$	$0.51 \pm 0.10$	$1.34 \pm 0.13$
对照组( $n=41$ )	$1.09 \pm 0.12$	$0.78 \pm 0.14$	$1.12 \pm 0.11$
$t$ 值	6.515	11.770	7.594
$P$ 值	0.000	0.000	0.000

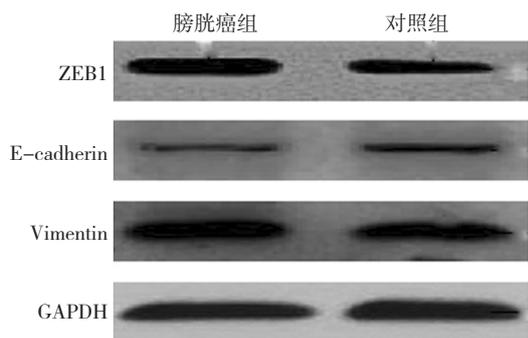


图 2 不同组织中 ZEB1、E-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达

### 3 讨论

膀胱癌作为泌尿系统常见恶性肿瘤，发病率高、复发率高，且每次复发后恶性程度常增加<sup>[6]</sup>。有研究指出，miRNA 参与膀胱癌的发生、发展过程，且与膀胱癌复发有关<sup>[7]</sup>。miR-192 作为 miRNA 类型之一，参与胃癌<sup>[8]</sup>、肺癌<sup>[9]</sup>、子宫内膜癌<sup>[10]</sup>等多种恶性肿瘤发生、发展过程。亦有研究指出，miR-192 过表达可抑制人膀胱癌细胞增殖，诱导凋亡<sup>[11]</sup>。本研究结果显示，膀胱癌组织中 miR-192 表达水平低于对照组，说明 miR-192 在膀胱癌组织中呈低表达，可能参与膀胱癌发生过程；膀胱组织中 miR-192 表达水平与病理学分级、TNM 分期、是否淋巴结转移有关，病理学分级越低、TNM 分期越高、发生淋巴结转移，miR-192 表达水平越低，进一步说明 miR-192 低表达参与膀胱癌发生、发展、转移过程，可能发挥抑癌基因功能。

有研究表明，EMT 在肿瘤细胞原位浸润及远处转移中发挥重要作用。EMT 出现异常时，可导致细胞表型及结构发生改变，使上皮细胞极性丧失、间质特性增强，从而使细胞间黏附力减弱甚至消失，加速细胞迁移及转移<sup>[12]</sup>。ZEB1 作为 EMT 过程中重要的转录调控因子，可通过与 E 盒位点结合而参与 EMT 过程<sup>[13]</sup>。本研究结果显示，膀胱癌组织中 ZEB1 mRNA 和蛋白表达水平高于对照组，说明 ZEB1 在膀胱癌组织中表

达异常，且病理学分级越低、TNM 分期越高、发生淋巴结转移，ZEB1 mRNA 表达水平越高，说明 ZEB1 在膀胱癌组织中呈高表达，可能通过 EMT 过程而参与膀胱癌发生、发展及转移。E-cadherin 作为介导细胞间黏附的跨膜糖蛋白，其表达降低或缺失可使细胞间黏附力降低，是 EMT 发生的标志<sup>[14]</sup>。Vimentin 蛋白作为纤维蛋白，是 EMT 发生的重要标志物，其表达水平越高往往预示肿瘤恶性程度越高<sup>[15]</sup>。本研究结果显示，膀胱癌组织中 Vimentin 蛋白表达水平高于对照组，而 E-cadherin 蛋白表达水平低于对照组，进一步说明 EMT 可能参与膀胱癌侵袭、转移过程。Pearson 相关性分析显示，膀胱癌组织中 miR-192 与 ZEB1、Vimentin 蛋白表达水平呈负相关，与 E-cadherin 蛋白表达水平呈正相关，说明 miR-192 低表达可能通过负性调控 ZEB1 而参与 EMT 过程，从而促使膀胱癌发生、发展及转移。

综上所述，miR-192 在膀胱癌组织中呈低表达，而 ZEB1 呈高表达，miR-192 可能通过负性调控 ZEB1，促进 EMT 过程，从而加速膀胱癌的浸润和转移。

### 参 考 文 献:

- [1] ZHAO M, HE X L, TENG X D. Understanding the molecular pathogenesis and prognostics of bladder cancer: an overview[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(1): 92-98.
- [2] MIZUGUCHI Y, TAKIZAWA T, YOSHIDA H, et al. Dysregulated miRNA in progression of hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Hepatol Res, 2016, 46(5): 391-406.
- [3] 王爱香. 外泌体源性细胞外 microRNAs 在泌尿系统恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(7): 405-408.
- [4] YE M, ZHANG J, ZHANG J, et al. Curcumin promotes apoptosis by activating the p53-miR-192-5p/215-XIAP pathway in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 357(1): 196-205.
- [5] 邵隽, 肖潇, 黄志刚, 等. 微小 RNA 调节声门上型喉癌上皮-间质转化的初步研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(6): 499-503.
- [6] KNOLLMAN H, GODWIN J L, JAIN R, et al. Muscle-invasive urothelial bladder cancer: an update on systemic therapy[J]. Ther Adv Urol, 2015, 7(6): 312-330.
- [7] JIN N, JIN X, GU X, et al. Screening biomarkers of bladder cancer using combined miRNA and mRNA microarray analysis[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2): 3170-3176.
- [8] CHEN Q, GE X, ZHANG Y, et al. Plasma miR-122 and miR-192 as potential novel biomarkers for the early detection of distant metastasis of gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2014, 31(4): 1863-1870.
- [9] JIN H, QIAO F, WANG Y, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells

- through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5): 2782-2789.
- [10] KARAAYVAZ M, ZHANG C, LIANG S, et al. Prognostic significance of miR-205 in endometrial cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): DOI: 10.1371/journal.pone.0035158
- [11] JIN Y, LU J, WEN J, et al. Regulation of growth of human bladder cancer by miR-192[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3791-3797.
- [12] HOU M, CHENG Z, SHEN H, et al. High expression of CTHRC1 promotes EMT of epithelial ovarian cancer (EOC) and is associated with poor prognosis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 35813-35829.
- [13] MOCK K, PRECA B T, BRUMMER T, et al. The EMT-activator ZEB1 induces bone metastasis associated genes including BMP-inhibitors[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(16): 14399-14412.
- [14] 李蒙, 吴玖斌. E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白及波形蛋白在肿瘤转移中应用的研究进展[J]. *肿瘤研究与临床*, 2016, 28(2): 132-136.
- [15] BEURAN M, NEGOTI I, PAUN S, et al. The epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer: a systematic review[J]. *Pancreatology*, 2015, 15(3): 217-225.

(童颖丹 编辑)

## 欢迎订阅《中国现代医学杂志》

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊 (RCCSE) (A-) 及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ) 等国内外多个检索系统收录。本刊是中华人民共和国教育部主管的综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

《中国现代医学杂志》辟有基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。主要刊登国内外临床医学、基础医学、预防医学以及医学相关学科的新理论、新技术、新成果, 以及医院医疗、教学、科研、管理最新信息、动态等内容。读者为广大医药卫生工作者。

《中国现代医学杂志》为旬刊, 国际标准开本 (A4), 全刊为彩色印刷, 无线胶装。内芯采用 90 g 芬欧汇川雅光纸 (880×1 230 mm), 封面采用 200 g 紫鑫特规双面铜版纸 (635×965 mm) 印刷, 每个月 10、20、30 日出版。定价 25 元/册, 全年 900 元。公开发行, 国内统一刊号: CN 43-1225/R; 国际标准刊号: ISSN 1005-8982; 国内邮发代号: 42-143。欢迎新老用户向当地邮局 (所) 订阅, 漏订或需增订者也可直接与本刊发行部联系订阅。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国现代医学杂志》发行部, 邮编: 410008

电话: 0731-84327938; 传真: 0731-89753837; E-mail: journal@zgxdyx.com

唯一官网网址: www.zgxdyx.com