

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.006

文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0029-06

程序性死亡配体 -1 在食管鳞癌中的表达 及临床意义

姚童翔¹, 原翔², 刘怡文², 夏金³, 张耀文³, 李剑³, 周福有³

[1. 新乡医学院, 河南 新乡 453003; 2. 河南省肿瘤表观遗传重点实验室, 河南 洛阳 471003; 3. 河南科技大学第四附属医院(安阳市肿瘤医院)胸外科, 河南 安阳 455000]

摘要: **目的** 分析程序性死亡配体 -1 (PD-L1) 在食管鳞癌中的表达及其临床意义。**方法** 采用免疫组织化学染色、Western blot 检测 PD-L1 在 50 例食管鳞癌患者的癌组织及其相应癌旁组织中的表达, 并分析 PD-L1 表达与食管鳞癌临床病理学特征及预后的相关性。**结果** PD-L1 在食管鳞癌组织中阳性表达率为 42.0% (21/50) 高于癌旁组织 22.0% (11/50), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PD-L1 蛋白的表达水平与患者肿瘤浸润深度及临床分期相关 ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析表明 PD-L1 的阳性组较阴性组预后较差, PD-L1 阳性组和阴性组患者 30 个月生存率分别为 38.1% 和 86.2%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多变量 COX 回归分析结果显示 PD-L1 是食管癌患者的预后因素。**结论** PD-L1 蛋白高表达在食管鳞癌的发生发展过程中具有重要作用, 可能成为食管鳞癌预后的评价指标, 并为食管鳞癌的治疗提供新的靶点。

关键词: 食管肿瘤; 程序性死亡配体 -1; 预后; 免疫组织化学; 蛋白质印迹法

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

Clinical significance of PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma

Tong-xiang Yao¹, Xiang Yuan², Yi-wen Liu², Jin Xia³, Yao-wen Zhang³, Jian Li³, Fu-you Zhou³
(1. Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China; 2. Henan Key Laboratory of Epigenetics, Luoyang, Henan 471003, China; 3. Department of Cerebral Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Anyang Tumor Hospital, Anyang, Henan 455000, China)

Abstract: Objective To investigate expression of PD-L1 and its clinical significance in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** Expression of PD-L1 protein in 50 cases of tumor and matched adjacent tissues was identified by immunohistochemical staining and Western blot. Relationship between expression and clinical characteristics was analyzed. **Results** The positive expression rate of PD-L1 protein was increased in cancer tissue when compared with that in adjacent noncancerous mucosa tissues (42.0 vs 22.0%, $P < 0.05$). The expression of PD-L1 protein was closely associated with depth of infiltration and TNM stage ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis in a 30-months follow-up study showed that patients in PD-L1 positively expressed group experienced lower survival rate when compared with those in PD-L1 negatively expressed group (38.1% vs 86.2%, $P < 0.05$). COX regression analysis result indicated that PD-L1 was the independent prognosis factor of ESCC. **Conclusions** PD-L1 plays an important role in carcinogenesis of ESCC, PD-L1 may be a potential prognostic and therapeutic target of ESCC.

收稿日期: 2017-07-11

[通信作者] 周福有, E-mail: ayzhoufuyou@163.com; Tel: 18637218799

Keywords: esophageal neoplasm; PD-L1; prognosis; IHC; Western blot

食管癌是我国常见的恶性肿瘤，中国疾病预防控制中心数据显示，食管癌在我国的每年发病人数约为 22 万人以上，死亡人数每年则高达 19 万人^[1]。食管鳞癌（esophageal squamous cell carcinoma, ESCC）是亚洲食管癌的主要病理类型，约占食管癌的 90% 以上^[2]，河南省林州市及其毗邻的辉县，安阳等地是我国，也是世界上食管癌发病率和死亡率最高的地区^[3]。大多数患者确诊时已属晚期或伴有远处转移，预后差，5 年生存率极低^[4]。肿瘤免疫抑制在促进肿瘤发展的同时减弱抗肿瘤治疗的疗效^[5]，程序性死亡配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）是一个主要的调控免疫抑制的分子，PD-L1 属于 B7 超家族，主要在 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、炎症反应细胞和恶性肿瘤细胞中表达^[6]，与程序性死亡-1（programmed cell death-1, PD1）结合后可以提供抑制性信号，抑制 T 细胞的活化和增殖，诱导 T 细胞凋亡，使肿瘤细胞逃避免疫杀伤^[7]，PD-L1 高表达于各种实体恶性肿瘤，并且可诱导 T 淋巴细胞的凋亡^[8]，抗 PD1/PD-L1 通路的药物在黑色素瘤、非小细胞肺癌等领域取得很大的成功^[9]，本研究将分析 PD-L1 在 50 例食管鳞癌患者中表达特征和其临床意义及预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般研究

选取 2014 年 1 月-2014 年 6 月于河南科技大学第四附属医院（安阳市肿瘤医院）接受手术治疗的食管癌患者，50 例食管鳞癌组织及相应癌旁组织（距肿瘤切缘 >5 cm）标本，全部患者均经病理学确诊为食管鳞癌。男 31 例、女 19 例；年龄 42 ~ 79 岁，平均（61.3 ± 8.3）岁；高分化 + 中分化 40 例、低分化 10 例；根据美国癌症联合会（AJCC）食管癌第 7 版 TNM 分期标准：I 期 8 例、II 期 29 例、III 期 13 例；发生淋巴结转移 13 例。所有患者术前均未接受放疗及免疫治疗，并于术前获得患者书面知情同意。该项目通过医院伦理委员会的同意。

1.2 免疫组织化学检测 PD-L1

采用免疫组织化学（简称免疫组化）SP 超敏试剂盒（中杉金桥产品编号 SP-9000）检测食管癌及其相应癌旁组织中 PD-L1（抗兔单克隆抗体 1 : 200，

Abcam）的表达。由 2 位副高职称以上的病理医师双盲阅片，随机挑选 5 个高倍镜视野观察，根据染色强度（0，阴性；1，弱阳性；2，中度阳性；3，强阳性）和阳性肿瘤细胞数（0，<5%；1，5% ~ 25%；2，25% ~ 75%；3，≥ 75%）乘积对每个视野进行免疫评分：0 为阴性；1 ~ 12 为阳性，5 个视野免疫评分均值为最终结果。

1.3 Western blot 检测 PD-L1

提取组织蛋白后，用 BCA 法进行蛋白定量（康为）。用 10%SDS-聚丙烯酰胺凝胶进行上层胶恒压 90 V/30 min，下层胶恒压 120 V/60 min 电泳，切胶后采用“三明治夹心法”，恒压 90 V/150 min 转膜，5% 脱脂奶粉封闭 PVDF 膜 1 h，TBST 清洗 1 次，30 s/次，加入 PD-L1 兔一抗（1 : 1 000，Abcam）和内参 GAPDH（1 : 2 000 康为）4℃过夜，TBST 清洗 3 次，5 min/次，加入兔二抗（1 : 2 000，康为）室温孵育 2 h，再用 TBST 漂洗 3 次，5 min/次，ECL（美国 invitrogen 公司）处理 PVDF 膜后用凝胶成像系统（美国 BIO-RAD 公司）检测目的蛋白条带，Image Lab 软件对蛋白条带灰度进行定量分析。

1.4 随访

50 例食管鳞癌患者术后随访时间 30 个月。生存时间定义为手术日期至最后一次随访日期或死亡，未删失数据为由食管癌导致的死亡患者，删失数据为随访至 30 个月仍存活患者。

1.5 统计学方法

数据进分析采用 SPSS 23.0 统计软件，计量资料以均数 ± 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用配对 *t* 检验；计量资料采用 χ^2 检验。应用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线并以 Log-rank 检验生存时间之间差异，单因素分析应用 Log-rank 检验，多因素 Cox 回归计算风险比例（hazard ratios, HR）及其 95%CI，分析各因素对食管鳞癌预后的影响，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌与癌旁组织中 PD-L1 蛋白的表达情况

PD-L1 的阳性表达为胞膜出现棕黄色颗粒，部分胞浆也有表达。部分食管鳞癌及癌旁组织中可见 PD-L1 阳性表达。食管鳞癌组织组与相应癌旁组织组

比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.848, P=0.006$), 食管鳞癌组织中 PD-L1 阳性表达率高于相应癌旁组织组, 且随着分化程度的降低, PD-L1 免疫组化评分逐渐升高。见表 1 和图 1。

表 1 组织样本中 PD-L1 蛋白表达

组别	PD-L1 (+)	PD-L1 (-)	χ^2 值	P 值
食管癌旁组织	11	39	13.848	0.006
食管鳞癌组织	21	29		

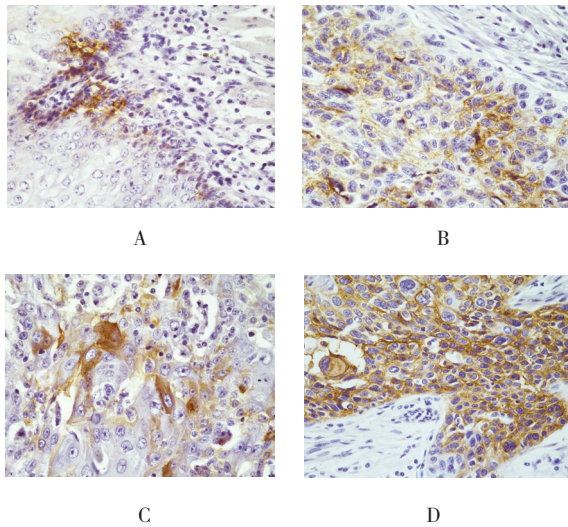


图 1 食管鳞癌中 PD-L1 的表达 (IHC × 400)

2.2 食管癌与癌旁组织中 PD-L1 蛋白的表达

PD-L1 蛋白的分子量约为 33 kD。应用 Image lab 软件将灰度值进行定量分析, 并对结果进行统计学分析, 食管鳞癌组织组与相应癌旁组织组比较, 差异有统计学意义 ($t=3.612, P=0.000$), 食管鳞癌组织组 PD-L1 蛋白表达 (灰度均值为 4.086 ± 1.060) 高于相应癌旁组织组 (灰度均值为 1.884 ± 0.642)。见图 2。

2.3 PD-L1 蛋白表达与食管鳞癌临床病理特征的相关性

PD-L1 蛋白表达与肿瘤浸润深度及临床分期相关。见表 2。

2.4 PD-L1 蛋白表达水平与食管鳞癌患者预后

50 例食管鳞癌患者术后 30 个月的总生存率为 66%; PD-L1 阳性表达组 30 个月生存率 (38.1%) 低于阴性组 (86.2%) ($\chi^2=14.311, P=0.000$)。见图 3。

分化程度、淋巴结转移、TNM 分期及 PD-L1 蛋

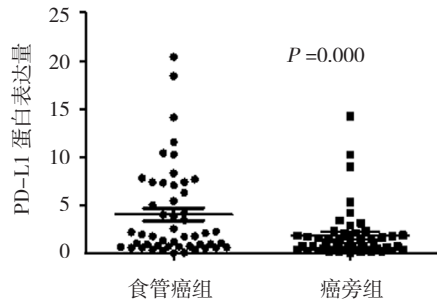
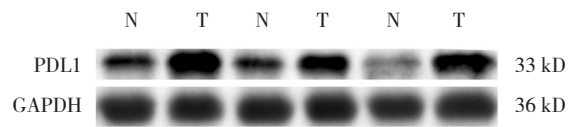


图 2 食管鳞癌及相应癌旁组织中 PD-L1 蛋白表达

表 2 PD-L1 蛋白表达与食管鳞癌临床病理特征的相关性例 (%)

因素	例数	PD-L1 阳性	PD-L1 阴性	χ^2 值	P 值
性别					
男性	31	15 (48.38)	16 (51.62)	1.366	0.242
女性	19	6 (31.58)	13 (68.42)		
年龄					
≥ 60 岁	30	13 (43.33)	17 (56.67)	0.055	0.815
<60 岁	20	8 (40.00)	12 (60.00)		
分化程度					
高、中	40	15 (37.50)	25 (62.50)	1.663	0.197
低	10	6 (60.00)	4 (40.00)		
淋巴结转移					
阳性	13	8 (61.54)	5 (38.46)	2.753	0.097
阴性	37	13 (35.13)	24 (64.86)		
TNM 分期					
I、II 期	37	11 (29.73)	26 (70.27)	8.795	0.003
III 期	13	10 (76.92)	3 (23.08)		
浸润范围					
< 纤维膜	19	2 (10.53)	17 (89.47)	12.462	0.000
≥ 纤维膜	31	19 (61.29)	12 (38.71)		

白表达与食管鳞癌患者生存预后相关 (见表 3)。多变量 Cox 回归分析结果显示, 淋巴结转移与 PD-L1 表达是食管鳞癌患者生存的预后因素。见表 4。

表 3 食管鳞癌患者预后 Log-rank 检验

因素	中位生存时间 / 月	T25 / 月	T75 / 月	χ^2 值	P 值	因素	中位生存时间 / 月	T25 / 月	T75 / 月	χ^2 值	P 值
性别						浸润范围					
男	-	-	18.000 ± 4.873	0.059	0.808	≥纤维膜	-	-	12.000 ± 3.654	0.715	0.398
女	-	-	16.000 ± 5.118			<纤维膜	-	-	18.000 ± 1.389		
年龄						TNM 分期					
≥ 60 岁	-	-	18.000 ± 8.477	0.484	0.486	I、II 期	-	-	-	7.485	0.006
<60 岁	-	-	16.000 ± 4.233			III 期	12.000 ± 6.291	-	10.000 ± 5.824		
分化程度						PD-L1 表达					
高-中分化	-	-	19.000 ± 1.426	4.790	0.029	阳性	18.000 ± 6.103	-	10.000 ± 3.780	14.311	0.000
低分化	16.000 ± 5.534	-	7.000 ± 4.347			阴性	-	-	-		
淋巴结转移											
阳性	12.000 ± 2.696	-	10.000 ± 5.824	12.166	0.000						
阴性	-	-	18.000 ± 4.233								

表 4 食管鳞癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

因素	b	S _e	Wald χ^2	P 值	HR	95%CI	
						下限	上限
淋巴结转移							
阳性 / 阴性	1.621	0.711	5.190	0.023	5.056	1.254	20.385
PDL1 表达							
阳性 / 阴性	1.848	0.626	8.710	0.003	6.345	1.860	21.646

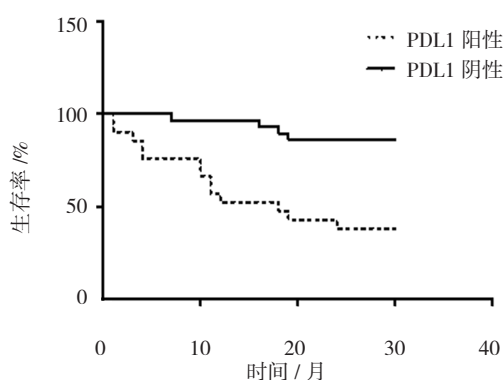


图 3 食管鳞癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

肿瘤免疫逃逸是肿瘤发生、发展过程中的关键环节。肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 被认为是机体对肿瘤细胞特异性免疫反应的效应细胞^[10], 临床研究表明, TIL 在肿瘤 (包括食管癌) 中发挥关键作用并具有预后意义^[11]。由于肿瘤组织不表达或极少量表达 MHC II 类分子, 因此认为抗肿瘤

特异性免疫的效应细胞主要为 CD8⁺T 细胞, 肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞均高表达 PD1, 同时许多肿瘤细胞高表达 PD-L1 分子^[12], PD-L1 与肿瘤浸润淋巴细胞表达的 PD1 结合后, 可导致 PD1 胞质区的免疫受体酪氨酸磷酸化基序 (ITSM) 结构域磷酸化, 导致下游信号受到抑制, 阻断 Akt 和 PI3K 的活性, 干扰 IL-2 的分泌, 减弱 TCR/CD28 信号对免疫细胞的活化作用^[13], 最终抑制 T 淋巴细胞增殖和相关细胞因子的分泌, 进而抑制机体的抗肿瘤免疫。除了能直接抑制 TIL 的功能外, PD-L1 还可以通过调节 T 细胞分化调节抗肿瘤免疫, 研究^[14]表明, CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 是具免疫负性调节功能的细胞群, 通过细胞分泌白介素 10、转化生长因子 β 等免疫负性细胞因子抑制免疫应答。PD-L1 可促进 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺T 向 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 转化^[15], 使用单克隆抗体阻断 PD-L1, 可减少 Treg 产生, 并且 Treg 凋亡加速。GENG 等^[16]发现, PD-L1 能有效促进 Treg 分泌白介素 10, 进而发挥免疫抑制作用。本研究均表明 PD-L1 在肿瘤免疫逃逸过程中发挥重要作用。

肿瘤浸润和转移是恶性肿瘤最重要的生物学特征,也是影响肿瘤患者预后的主要因素。上皮细胞间质化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞失去极性,细胞间紧密连接及黏附连接消失,变成了具有间质细胞形态和功能的细胞,Ⅲ型 EMT 与肿瘤的浸润和转移有关^[17],人体 90% 以上恶性肿瘤是上皮性肿瘤,由于 EMT 是上皮细胞获得迁移能力的有效途径,因此 EMT 成为癌症浸润转移的重要途径之一。CAO 等^[18] 在小鼠皮肤肿瘤模型中发现,PD-L1 可促进肿瘤细胞中转录因子 Slug 和 Twist 的表达,抑制上皮性钙粘蛋白 (E-cadherin) 的表达,从而促进 EMT 的发生,同时在体内实验也证实了 PD-L1 的过表达可促进 EMT 的发生。cop9 信号小体 5 (cop9 signalosome 5, CNS5) 是 CNS 的重要组成部分,能增强肿瘤的侵袭、转移能力^[19], LIM 等^[20] 通过构建乳腺癌模型,发现肿瘤坏死因子 (TNF- α) 通过活化 p65,促进 CSN5 表达,CSN5 和 PD-L1 结合后,可使 PD-L1 去泛素化,增强 PD-L1 稳定性。本研究表明 PD-L1 在肿瘤的侵袭、转移过程中起到重要作用。

本研究表明,PD-L1 在食管癌组织的表达高于其相应癌旁组织,这与 CHEN^[4]、OHIGASHIO^[21] 研究结果一致。CHEN^[22] 通过免疫组化检测 PD-L1 在食管癌细胞的表达情况,显示 PD-L1 主要在细胞浆和细胞膜表达,部分细胞核也有表达,但本组资料仅检测到 PD-L1 在细胞浆和细胞膜表达。本研究显示,PD-L1 的表达水平与食管癌患者性别、年龄、分化程度、区域淋巴结转移无相关性,而与浸润范围、TNM 分期相关。PD-L1 高表达患者比低表达患者的死亡风险更高,Cox 回归分析结果显示 PDL 是食管癌独立预后因素,与 CHEN^[22]、LOOS 等^[23] 结果一致。

PD-L1 在食管鳞癌的发生、发展中发挥重要作用,可作为食管鳞癌预后判断的潜在指标。PD1/PD-L1 通路的激活可导致免疫抑制性肿瘤微环境形成,使肿瘤发生免疫逃逸,而阻断 PD1/PDL 信号通路可以逆转肿瘤免疫微环境,增强内源性抗肿瘤免疫效应^[24]。因此,探讨 PD-L1 与食管鳞癌发生、发展的关系,进一步研究 PD-L1 在食管鳞癌发生、发展中的分子机制,使之成为食管鳞癌治疗的新靶点,为食管癌开辟新的治疗途径。

参 考 文 献:

[1] 王宇. 全国疾病监测系统死因监测数据集 2010[M]. 北京: 军事

医学科学出版社, 2012.

- [2] JIANG Y, LO A W I, WONG A, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating immune cells and PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 30175-30189.
- [3] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] CHEN M F, YANG Y H, LAI C H, et al. Outcome of patients with esophageal cancer: a nationwide analysis[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2013, 20(9): 3023-3030.
- [5] VATNER R E, COOPER B T, VANPOUILLEBOX C, et al. Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy[J]. *Frontiers in Oncology*, 2014, 4(4): 325-325.
- [6] O'DONNELL J S, LONG G V, SCOLYER R A, et al. Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2017(52): 71-81.
- [7] BRYAN L J, GORDON L I. Blocking tumor escape in hematologic malignancies: The anti-PD-1 strategy[J]. *Blood Reviews*, 2015, 29(1): 25-32.
- [8] BOLAND J M, KWON E D, HARRINGTON S M, et al. Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2013, 14(2): 157-163.
- [9] CONTRERAS A M, MERINO M, VASQUEZ M, et al. Correlation between anti-PD-L1 tumor concentrations and tumor-specific and nonspecific biomarkers in a melanoma mouse model[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 76891-76901.
- [10] BERGHOF A S, CANSU I, RAJKY O, et al. 2926 Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-L1 expression in lung cancer brain metastases[J]. *European Journal of Cancer*, 2015(51): S593-S593.
- [11] NOWICKI T S, AKIYAMA R, HUANG R R, et al. Infiltration of CD8 T cells and expression of PD-1 and PD-L1 in synovial sarcoma[J]. *Cancer Immunology Research*, 2017, 5(2): 118-126.
- [12] OHAEBGULAM K C, ASSAL A, LAZAR-MOLNAR E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2015, 21(1): 24-33.
- [13] DONG H, STROME S E, SALOMAO D R, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. *Nature medicine*, 2002, 8(8): 793-800.
- [14] KUAID Y, CHENG J, YANG R C, et al. Th17/Treg cell imbalance in patients with early esophageal squamous cell carcinoma[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2016, 9(8): 8485-8491.
- [15] LIN E W, KARAKASHEVA T A, HICKS P D, et al. The tumor microenvironment in esophageal cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(41): 5337-5349.
- [16] GENG L, DENG J, JIANG G, et al. B7-H1 up-regulated expression in human hepatocellular carcinoma tissue: correlation with tumor interleukin-10 levels[J]. *Hepato-Gastroenterology*, 2010, 58(107/108): 960-964.

- [17] KUDO-SAITO C, SHIRAKO H, TAKEUCHI T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3): 195-206.
- [18] CAO Y, ZHANG L, KAMIMURA Y, et al. B7-H1 overexpression regulates epithelial-mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin[J]. *Cancer Research*, 2011, 71(4): 1235-1243.
- [19] LIU Y, SHAH S V, XIANG X, et al. COP9-associated CSN5 regulates exosomal protein deubiquitination and sorting[J]. *The American Journal of Pathology*, 2009, 174(4): 1415-1425.
- [20] LIMS O, LI C W, XIA W, et al. Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by CSN5[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 925-939.
- [21] OHIGASHI Y, SHO M, YAMADA Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(8): 2947-2953.
- [22] CHEN L, DENG H, LU M, et al. B7-H1 expression associates with tumor in-vasion and predicts patient's survival in human esophageal cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 6015-6023.
- [23] LOOS M, LANGER R, SCHUSTER T, et al. Clinical significance of the costimulatory molecule B7-H1 in Barrett carcinoma[J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2011, 91(4): 1025-1031.
- [24] 李浩, 徐迎新, 杜晓辉. PD-1/PD-L1 信号通路及其抗体在肿瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(8): 1144-1147.

(王荣兵 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,是一本医学综合性学术期刊。由中华人民共和国教育部主管,中南大学、中南大学湘雅医院主办。创刊以来始终坚持以服务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,密切关注世界医学发展的新趋势,积极推广国内医药卫生领域的新技术、新成果,及时交流广大医药卫生人员的医学科学理论和业务技术水平,成为国内外医学学术交流的重要园地,已进入国内外多个重要检索系统和大型数据库。如:中文核心期刊(中文核心期刊要目总览 2008、2011 和 2014 版)、中国科技论文与引文数据库即中国科技论文统计源期刊(CSTPCD)、俄罗斯文摘(AJ)、中国学术期刊综合评价数据库、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、超星“域出版”及中国生物医学期刊光盘版等。

《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科技人员。

《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

《中国现代医学杂志》编辑部