

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.06.009

文章编号: 1005- 8982 (2017) 06- 0044- 06

RegIV、EGFR 和 Survivin 在结直肠腺瘤癌变过程中的表达及意义*

王林娜, 张清泉, 侯素平, 刘洪博
(河北省衡水哈励逊国际和平医院, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 研究再生基因IV (RegIV)、表皮生长因子受体 (EGFR) 及 Survivin 在结直肠腺瘤癌变过程中的表达, 并分析其与结直肠腺瘤及结直肠癌临床病理特征的关系。**方法** 采用免疫组织化学结合组织芯片法检测结直肠正常黏膜 (150 例)、腺瘤 (77 例)、结直肠癌 (150 例) RegIV、EGFR 及 Survivin 的表达, 并分析其与临床病理特征的关系。**结果** RegIV、EGFR、Survivin 在结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织中, 表达逐渐升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。RegIV、Survivin 与结直肠腺瘤大小及分级相关, EGFR 仅与腺瘤的分级相关; RegIV、EGFR 与结直肠癌的分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期密切相关, Survivin 与结直肠癌的淋巴结转移及 TNM 分期密切相关 ($P < 0.05$), 而 3 者与结直肠癌患者的性别、年龄、肿瘤大小及浸润深度无关 ($P > 0.05$)。结直肠腺瘤组织内 RegIV、EGFR、Survivin 3 者无相关性 ($P > 0.05$); 结直肠癌组织内 RegIV 与 EGFR、RegIV 与 Survivin、EGFR 与 Survivin 表达呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** RegIV、EGFR 及 Survivin 在结直肠腺瘤癌变过程中逐渐升高, 提示 3 者共同参与结直肠腺瘤癌变的发生, 且与结直肠癌的 TNM 分期密切相关, 联合检测有利于对结直肠癌的预后进行评估, 并为研发靶向药物提供理论支持。

关键词: 结直肠腺瘤; 癌变; 再生基因IV; 表皮生长因子受体; Survivin; 组织芯片

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Expression and significance of RegIV, EGFR and survivin in canceration of colorectal adenoma*

Lin-na Wang, Qing-quan Zhang, Su-ping Hou, Hong-bo Liu
(Harrison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions of regenerating islet-derived family member IV (RegIV), epidermal growth factor receptor (EGFR) and survivin in canceration of colorectal adenomas and analyze the correlations with clinicopathological features. **Methods** Immunohistochemistry combined with tissue microarray was used to detect the expressions of RegIV, EGFR and survivin in normal colorectal mucosa from 150 cases, colorectal carcinomas from 150 cases, and adenomas from 77 cases. The relationships among RegIV, EGFR, survivin and clinicopathological features were statistically analyzed. **Results** The positive rates of RegIV, EGFR and survivin in the colorectal adenomas and the colorectal carcinomas were significantly higher than those in the normal mucosa ($P < 0.05$). The expressions of RegIV and survivin were positively correlated with adenoma size and degree of dysplasia, while EGFR only correlated with dysplasia grade of adenomas. The expressions of RegIV and EGFR in the colorectal carcinomas were significantly correlated with differentiation, lymph node metastasis and TNM stage, while the expression of survivin had positive correlations to lymph node metastasis and TNM stage ($P < 0.05$), but none of them was associated with patients' gender, age, tumor size or depth of invasion ($P > 0.05$). There was no correlation among RegIV, EGFR and survivin expressions in the adenomas, while the RegIV, EGFR and survivin expressions in the colorectal carcinomas were positively correlated ($P <$

收稿日期: 2016-06-07

* 基金项目: 河北省卫生计生厅医学科学重点课题 (No. 20130341)

0.05). **Conclusions** RegIV, EGFR and survivin are up-regulated in colorectal adenomas and carcinomas, which indicates that they may play important roles in the canceration of colorectal adenomas and are closely correlated to TNM staging of colorectal carcinomas. Combined detection of the three markers possibly has certain referential value in evaluation of the prognosis of colorectal adenomas and carcinomas, and in developing the target medicine for colorectal carcinomas.

Keywords: colorectal adenoma; carcinogenesis; regenerating islet-derived family member IV; epidermal growth factor receptor; survivin; tissue microarray

结直肠癌是消化系统恶性肿瘤之一,发病率居我国恶性肿瘤的第 1 位^[1],在美国发病率与病死率均居第 3 位^[2]。研究结直肠癌的发病机制对其预防、治疗及预后均有重要意义。结直肠癌发生机制复杂,其中腺瘤癌变是已被广泛认可的途径之一,但其机制目前尚不明确。再生基因 IV (regenerating islet-derived family member IV, RegIV) 是再生基因家族最小的一员,参与多种恶性肿瘤的形成,如胰腺癌^[3],胃癌^[4],结直肠癌等^[5]。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 参与多条与结直肠癌有关的信号通路,同时 EGFR/Akt 通路下游因子生存素 (Survivin) 是凋亡抑制家族 (inhibitor of apoptosis, IAP) 效力最强的成员,两者与结直肠癌密切相关。BISHNUPURI 等^[6]研究发现,RegIV 发挥着类似表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 的功能,可与 EGFR 结合,上调 Survivin 的表达,参与结直肠癌的发生、发展。本研究旨在通过组织芯片结合免疫组织化学法,检测 RegIV、EGFR 及 Survivin 在结直肠腺瘤癌变过程中的表达及其相关性,并分析 3 者与临床病理特征的关系,以探讨 3 者在结直肠腺瘤癌变过程中的作用及意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月 - 2015 年 12 月本院结直肠癌患者手术标本及内镜结直肠腺瘤病理标本。所有病理切片由两位高年资病理医师严格按照 2000 年世界卫生组织标准进行明确诊断,选择结直肠正常黏膜 (150 例)、腺瘤 (77 例)、结直肠癌 (150 例) 为研究对象。患者术前均未接受抗肿瘤治疗。结直肠癌患者中男性 98 例,女性 52 例;年龄 18~90 岁,中位年龄 64 岁;组织学分级:高分化 28 例,中分化 80 例,低分化 42 例;浸润未达全层 44 例,全层 106 例;淋巴结未转移 84 例,转移 66 例;病理分期 (pTNM 分期): I 期 34 例, II 期 57 例, III 期 53 例, IV 期 6 例。

1.2 实验方法

1.2.1 组织芯片复制 显微镜下在苏木精 - 伊红染

色法 (hematoxylin-eosin staining, HE) 切片上标记,选取结直肠癌组织和正常组织各 2 点,并在蜡块对应位置上标记。取组织芯片空白蜡块,用骨髓穿刺针在蜡块上打孔,将标记好的组织用骨髓穿刺针穿取,并按设计的排列顺序装载在空白蜡块中。将组织芯片蜡块左上角位点放置肠壁平滑肌组织作为标记。制备好的蜡块在 52℃ 烤箱中加热融合,冷却备用。

1.2.2 免疫组织化学法染色 组织芯片蜡块行 4 μm 连续切片,60℃ 恒温烤箱烤片 60 min,二甲苯脱蜡,梯度酒精水化,3% 过氧化氢室温 10 min 阻断内源性过氧化物酶,分别用柠檬酸盐缓冲液高压修复 RegIV 和 EDTA 高压修复 EGFR、Survivin,山羊血清室温封闭 20 min,一抗 4℃ 过夜 (RegIV 稀释 1:100; EGFR、Survivin 工作液),二抗 37℃ 恒温箱内 40 min。二氨基联苯胺 (3,3'-diaminobenzidine, DAB) 显色,苏木精复染。每批均设阳性切片作为阳性对照,磷酸盐缓冲溶液替代一抗作为阴性对照。RegIV 兔抗多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司,EGFR 兔抗单克隆抗体、Survivin 兔抗多克隆抗体 (即用型 SP 通用试剂盒及 DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.3 结果判定

RegIV 和 Survivin 定位于细胞浆,EGFR 阳性表达于细胞膜,染色结果依据染色强度和阳性细胞数评分。即随机选取 10 个高倍镜视野,计数阳性细胞百分比的平均数,阳性细胞数计分:无为 0 分,1%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分,76%~100% 为 4 分;着色强弱计分:无为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。以阳性细胞数计分和着色强弱计分的乘积评定,≤ 3 分者为阴性,> 3 分者为阳性。染色结果均由 2 位病理医师双盲评估。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,计数资料以率表示,用 χ^2 检验;相关性分析用 Spearman 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RegIV、EGFR 和 Survivin 在结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织内的表达

RegIV、Survivin 蛋白阳性表达定位于细胞浆，EGFR 主要表达于细胞膜和 / 或细胞浆。在结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织中 RegIV 阳性表达率分别为 3.3%、33.8% 和 52.0%；EGFR 阳性表达率分别为 5.3%、35.1% 和 59.3%；Survivin 阳性表达率分别为 2.7%、40.3% 和 64.7%。RegIV、EGFR 和 Survivin 3 者在结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织内表达逐渐升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 1~3。

2.2 RegIV、EGFR 和 Survivin 表达与结直肠腺瘤临床病理特征的关系

RegIV 与结直肠腺瘤的大小及分级相关 ($\chi^2 = 4.900$ 和 8.183 , $P = 0.027$ 和 0.004)，Survivin 与结直肠腺瘤的大小及分级相关 ($\chi^2 = 5.402$ 和 5.998 , $P = 0.020$ 和 0.014)，EGFR 仅与结直肠腺瘤的分级相关 ($\chi^2 = 4.663$, $P = 0.031$)；而 3 者与患者的性别、年龄、腺瘤的部位及类型无关 ($P > 0.05$)。

2.3 RegIV、EGFR 和 Survivin 表达与结直肠癌临床病理特征的关系

RegIV、EGFR 与结直肠癌的分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期相关 ($P < 0.05$)，Survivin 与结直肠癌的淋巴结转移及 TNM 分期相关 ($P < 0.05$)；3 者与患者的性别、年龄、肿瘤大小及浸润深度无关 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 RegIV、EGFR 和 Survivin 在结直肠腺瘤及癌组织内表达的相关性

Spearman 相关性分析结果显示，在结直肠癌组织内，RegIV 与 EGFR、EGFR 与 Survivin、RegIV 与 Sur-

表 1 结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织 RegIV、EGFR、Survivin 的表达 例 (%)

组别	RegIV 阳性	EGFR 阳性	Survivin 阳性
正常黏膜 $n=150$	5 (3.3)	8 (5.3)	4 (2.7)
腺瘤 $n=77$	26 (33.8)	27 (35.1)	31 (40.3)
癌 $n=150$	78 (52.0)	89 (59.3)	97 (64.7)
χ^2 值	87.535	99.288	127.874
P 值	0.000	0.000	0.000



图 1 RegIV 在结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织的表达 (× 200)



图 2 EGFR 在结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织的表达 (× 200)

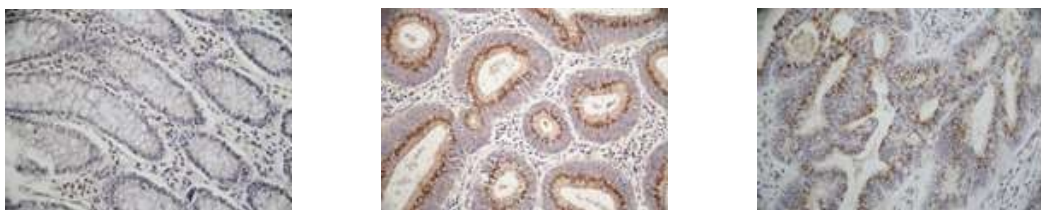


图 3 Survivin 在结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织的表达 (× 200)

vivin 呈正相关 ($r=0.427$ 、 0.439 和 0.267 , $P=0.000$ 、 0.000 和 0.001)。

表 2 临床病理特与 RegIV、EGFR 及 Survivin 在结直肠癌组织中表达的关系 (例 %)

临床病理特征	RegIV			EGFR			Survivin		
	阳性	χ^2 值	P值	阳性	χ^2 值	P值	阳性	χ^2 值	P值
性别									
男 (n=98)	52 (53.1)	1.109	0.742	60 (61.2)	0.310	0.578	66 (67.3)	0.889	0.346
女 (n=52)	26 (50.0)			29 (17.3)			31 (59.6)		
年龄									
<60 岁 (n=54)	25 (46.3)	2.992	0.084	31 (57.4)	0.499	0.480	34 (63.0)	0.107	0.743
≥ 60 岁 (n=96)	53 (55.2)			58 (60.4)			63 (65.6)		
肿瘤直径									
<5 cm (n=74)	28 (37.8)	0.247	0.619	41 (55.4)	1.687	0.194	44 (59.5)	1.733	0.188
≥ 5 cm (n=76)	50 (65.8)			48 (63.2)			53 (69.7)		
浸润深度									
未达全层 (n=44)	14 (31.8)	3.069	0.080	23 (52.3)	2.248	0.134	24 (54.5)	2.792	0.095
全层 (n=106)	64 (60.4)			66 (62.3)			73 (68.9)		
分化程度									
高 (n=28)	10 (35.7)	16.632	0.000	10 (35.7)	25.885	0.000	15 (53.6)	2.358	0.308
中 (n=80)	42 (52.5)			45 (56.3)			52 (65.0)		
低 (n=42)	26 (61.9)			34 (81.0)			30 (71.4)		
淋巴结转移									
无 (n=84)	34 (40.5)	20.286	0.000	36 (42.9)	21.478	0.000	34 (40.5)	48.893	0.000
有 (n=66)	44 (66.7)			53 (80.3)			63 (95.5)		
TNM 分期									
I、II (n=91)	36 (39.6)	26.271	0.000	38 (41.8)	29.617	0.000	39 (42.9)	48.162	0.000
III、IV (n=59)	42 (71.2)			51 (86.4)			58 (98.3)		

3 讨论

结直肠癌是我国最常见的消化系统恶性肿瘤,严重威胁人类健康和生活质量,但其发病机制尚不明确^[1]。正常黏膜-腺瘤-癌的发生顺序被多数学者认可,系统研究该顺序内基因或蛋白的改变,对探索腺瘤癌变及结直肠癌发生机制可能有重要作用。RegIV 是再生基因家族新近发现的一员,参与多种恶性肿瘤的发生,尤其是胃肠道的肿瘤,但在结直肠腺瘤癌变内的研究目前较少。ZHANG 等^[7]构建结肠正常黏膜-腺瘤的差减文库,RegIV 被筛选 13 次,通过逆转录聚合酶链反应、Northern、原位杂交检测 12 例癌与腺瘤并存的患者,RegIV 在腺瘤组织内表达均显著升高,并且在腺瘤癌变组织中丰度最高^[8],提示 RegIV 在结直肠腺瘤癌变过程中发挥一定的作用,检测腺瘤内 RegIV 水平,可能预示其更有癌变的趋势。ZHU^[9]和 SAWADA 等^[10]认为,RegIV 过表达预

示着结直肠癌患者有更差的预后,本实验结果显示,RegIV 在正常黏膜-腺瘤-癌这一发生过程中表达逐步升高,3 者比较差异有统计学意义;且 RegIV 与结直肠癌的临床特征相关性分析显示,其与组织学分化、淋巴结转移及临床分期密切相关,与 ZHU^[9]及 KAWASAKI 等^[11]研究结果一致。

EGFR 是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体,参与细胞内多种信号转导途径,与细胞的增殖、分化及凋亡密切相关,同时 EGFR 在多种肿瘤发生过程中发挥重要作用。EGFR 也参与结直肠腺瘤癌变该过程。IVANCIC 等^[12]通过检测 APC pirc/+ 小鼠血浆内 EGFR 浓度发现,EGFR 浓度与结肠腺瘤形成有较好的相关性。LEUNG 等^[13]检测氧化偶氮甲烷处理的小鼠亦发现,EGFR 与结肠腺瘤的发生率密切相关。ISIDRO 等^[14]通过免疫组织化学法检测发现,结直肠癌组织内的 EGFR 表达显著高于正常黏膜。崔

红霞等^[19]检测发现,结直肠癌组织内 EGFR 的表达显著高于正常黏膜及腺瘤组织,且 EGFR 的表达与结直肠癌的组织学分级相关。本实验中 EGFR 在结直肠正常黏膜-腺瘤-癌组织内表达逐步升高,且差异有统计学意义,提示 EGFR 在结直肠腺瘤癌变过程中发挥一定作用。EGFR 与临床病理特征相关性分析显示,其与癌组织的分化程度及淋巴结转移、肿瘤临床 TNM 分期关系密切,提示预后较差。目前临床已常规检测肿瘤组织内 EGFR 的表达情况,提示预后并且指导用药。

Survivin 是凋亡抑制蛋白家族的一员,也是目前发现凋亡作用最强因子,可通过多种途径抑制细胞凋亡,参与肿瘤的发生。赵成鹏^[16]通过免疫组织化学法分析结直肠腺瘤及癌组织内 Survivin 的表达,结果显示,其在结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织内表达差异有统计学意义;并提出在检测腺瘤伴低级别内瘤变时,若 Survivin 为阳性,则提示其正在进展期,应密切随诊。ADAMKOV 等^[17]检测结直肠腺瘤伴高级别内瘤变及伴低级别内瘤变内 Survivin 的表达情况,发现前者要明显高于后者,Survivin 的表达与腺瘤的大小,分级及部位相关。笔者实验检测结直肠正常黏膜、腺瘤及癌组织内 Survivin 的表达差异有统计学意义,并且 Survivin 与淋巴结转移及临床分期相关,与上述结果一致,说明 Survivin 参与结直肠腺瘤癌变的过程,同时提示预后不良。Survivin 在正常成熟组织内基本不表达,而在结直肠癌组织内过表达,笔者可通过这一特性,设计有关于 Survivin 的靶向药物。MOBAHAT 等^[18]也认为 Survivin 可以作为癌症治疗优先选择的靶向药物。

BISHNUPURI 等^[6]发现,HCT116 和 HT29 细胞系对 rhR4 反应与加入 EGF 后的反应相似,推测 Reg IV 可能是通过 EGFR/Akt/AP-1 通路发挥作用。RT-PCR 及 Western blot 检测显示,加入 rhR4 后,可导致 Survivin 的表达升高,推测 RegIV、EGFR 及 Survivin 3 者可能存在信号通路的交汇,并互相影响。笔者通过组织芯片结合免疫组织化学法,检测结直肠正常黏膜、腺瘤、癌组织内 RegIV、EGFR、Survivin 的表达,3 者的表达逐步升高,且差异有统计学意义;同时在结直肠腺瘤内,伴有高级别内瘤变的表达率要高于伴有低级别内瘤变的组织,说明 3 者在腺瘤时期表达也在发挥促进癌变的作用。在分析 3 者在癌组织内相关性时发现,3 者两两呈正相关,但在腺瘤内未发现相关性,说明可能在结直肠癌发生早期,3 者在各自

发挥作用,到腺瘤癌变后,才通过某些其他因子发生连系。同时,3 者与临床病理特征的相关性也说明可通过检测 RegIV、EGFR、Survivin 的表达,来预测结直肠癌患者的预后,并对指导临床靶向药物治疗有重要意义。

参 考 文 献:

- [1] ZHENG R, ZENG H, ZHANG S, et al. National estimates of cancer prevalent in China, 2011[J]. *Cancer Lett*, 2015, 3835(15): 620-625.
- [2] SIEGEL R, DESANTICS C, JEMAL A. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 104-117.
- [3] TAO H Q, HE X J, MA Y Y, et al. Evaluation of REGIV for early diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(10): 1401-1409.
- [4] HE X J, JIANG X T, MA Y Y, et al. REG IV contributes to the invasiveness of pancreatic cancer by upregulating MMP-7 and MMP-9[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(12): 2082-2091.
- [5] VIOLETTE S, FESTOR E, PANDREA-VASILE I, et al. Reg IV, a new member of the regenerating gene family, is overexpressed in colorectal carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2003, 103(2): 185-193.
- [6] BISHNUPURI K S, LUO Q, MURMU N, et al. Reg IV activates the epidermal growth factor receptor/Akt/AP-1 signaling pathway in colon adenocarcinomas[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(1): 137-149.
- [7] ZHANG Y, LAI M, GU X, et al. Reg IV, a differentially expressed gene in colorectal adenoma[J]. *Chinese Medical Journal*, 2003, 116(6): 918-922.
- [8] ZHANG Y, LAI M, LV B, et al. Overexpression of Reg IV in colorectal adenoma[J]. *Cancer Lett*, 2003, 200(1): 69-76.
- [9] ZHU X, HAN Y, YUAN C, et al. Overexpression of Reg, alone or combined with MMP-7 overexpression, is predictive of poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1): 320-328.
- [10] SAWADA T, YASHIRO M, SENTANI K, et al. New molecular staging with G-factors (VEGF-C and Reg IV) by supplementing TNM classification in colorectal cancers[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(6): 2609-2616.
- [11] KAWASAKI Y, MATSUNURA K, MIYAMOTO M, et al. REG4 is transcriptional target of GATA6 and is essential for colorectal tumorigenesis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14291.
- [12] IVANCIC M M, IRVING A A, JONAKIN K G, et al. The concentrations of EGFR, LRG1, ITIH4, and F5 in serum correlate with the number of colonic adenomas in Apc^{Min/+} rats[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7(11): 1160-1169.
- [13] LEUNG S J, RICE P S, BARTON J K, et al. In vivo molecular mapping of the tumor microenvironment in an azoxymethane-treated mouse model of colon carcinogenesis[J]. *Lasers Surg Med*, 2015, 47(1): 40-49.
- [14] ISIDRO R A, CRUZ M L, ISIDRO A A, et al. Immunohisto-

- chemical expression of SP-NK-1R-EGFR pathway and VDR in colonic inflammation and neoplasia[J]. World J Gastroenterology, 2015, 21(6): 1749-1758.
- [15] 崔红霞,冯一中. 大肠癌中 EGFR、nm23、Ki-67 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(6): 647-649.
- [16] 赵成鹏. 结直肠腺癌患者术后组织真核翻译起始因子 3h, survivin 和增殖细胞核抗原表达及意义[J]. 中国老年性杂志, 2015, 35(9): 2444-2446.
- [17] ADAMKOV M, VÝBOHOVÁ D, TUPÁ V, et al. Expression and significance of survivin in colorectal high grade and low grade adenomas[J]. Acta Histochem, 2015, 117(6): 590-594.
- [18] MOBAHAT M, NARENDRAN A, RIABOWOL K. Survivin as a preferential target for cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(3): 2494-2516.

(童颖丹 编辑)

《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN 1005-8982/CN 43-1225/R, 半月刊, 系中国科技论文统计源期刊、北京大学图书馆中文核心期刊、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, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的国家级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、中南大学肝胆肠外科研究中心主办, 中南大学湘雅医院承办。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·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。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要(具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站(www.zgxdyx.com)查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

投 稿 细 则

1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。	6. 所有栏目需附关键词 3~5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。
2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语(此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。	7. 照片、图片(黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向(上、下)。
3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。	8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者. 文题. 刊名, 年, 卷(期): 起止页码; 引用书籍的格式为: 著者. 书名. 版次. 出版地: 出版社, 年份: 起止页码; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制[J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5。英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329。
4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全(每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。	9. 综述第一作者须有副高以上职称证明(参考文献 35 条以上)。
5. 栏目对中英文摘要的要求: 基础研究·论著、临床研究·论著、新进展研究·论著需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200~500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。	10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。