

微 RNA 作为胰腺疾病分子标志物的研究进展

刘春雨 刘若鸿 杨 屹 孙红玉 汤礼军

【摘要】 微 RNA(miRNA)是一类非编码小分子 RNA,在转录后水平调节基因的表达,从而控制多种生物学过程。研究发现,miRNA 不但在胰腺疾病中异常表达,而且在疾病发生、进展和转移等过程中发挥着重要作用。目前,越来越多的研究显示 miRNA 有望作为胰腺疾病诊断和预后评估的新的生物标志物。该文就 miRNA 在胰腺疾病中的研究进展作一综述。

【关键词】 微 RNA;胰腺疾病;标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.03.001

胰腺是人体的重要器官之一,发挥着分泌胰岛素和多种消化酶的重要作用。随着人们生活方式和饮食结构的改变,胰腺疾病的发病率呈上升趋势,常见的胰腺疾病包括急性胰腺炎(AP)、慢性胰腺炎(CP)、胰腺肿瘤和糖尿病等,逐渐引起重视。目前针对这些胰腺疾病的诊治虽取得了一定的进展,但仍缺乏理想的标志物用于早期筛查,因此亟需寻找新的标志物,以改善疾病预后。微 RNA(miRNA)的发现为胰腺疾病的诊断和治疗开启了新的思路。miRNA 是一种单链非编码 RNA,通过裂解靶向信使 RNA(mRNA)或翻译抑制来控制大部分基因的表达^[1-2]。近年来研究显示,miRNA 在胰腺疾病中的作用非常重要,有望作为胰腺疾病的生物标志物,本文就这方面的研究进展作一综述。

1 miRNA 概述

miRNA 是由 20~24 个核苷酸基因组编码的 RNA,其通过与 mRNA 3'端非编码区碱基序列配对来调节 mRNA 的表达^[3]。基因组 DNA 在聚合酶 II 作用下转录为具有一个或多个发夹结构的 pri-miRNA,由 RNase III 内切酶 Drosha 及 DGCR/

Pasha 加工成由 70~80 个核苷酸组成的 pre-miRNA,然后通过转运蛋白 Exportin-5 从细胞核输出到细胞质,再由 RNase III Dicer 加工处理成约有 22 个核苷酸的成熟 miRNA^[4-7]。当 miRNA 与靶 mRNA 3'端非编码区不完全互补配对时,则该靶 mRNA 的翻译被抑制;当完全互补配对时,则该靶 mRNA 被完全降解^[8]。迄今为止已鉴定了两千多种人类 miRNA,在所有的基因中约有三分之一受到 miRNA 的调控^[9]。大多数靶 mRNA 含有多个不同的 miRNA 的结合位点,这表明单个 mRNA 可被多个 miRNA 调节。此外,单个 miRNA 可能潜在地调节多个基因的表达^[10-11]。

近年来多项研究已证实,miRNA 是控制多种细胞生理过程(如细胞增殖、凋亡、分化、转移)的关键调控分子,其在疾病的发生发展中也发挥着重要的调控作用^[12]。miRNA 不仅存在于细胞内,也存在于血浆和血清中^[13],并且其在尿液、泪液、唾液等体液中也稳定存在^[14-16]。目前多种疾病的研究显示,miRNA 可能作为疾病诊断和预后的生物标志物^[17-18]。

2 miRNA 与胰腺炎

2.1 miRNA 与 AP

与 AP 发病相关的 miRNA 的异常表达可作为 AP 诊断和预后的候选生物标志物。研究发现,对啮齿动物诱导 AP 后,外分泌胰腺富含的 miRNA-216a(miR-216a)、miR-216b 和 miR-217 在血浆中的表达水平显著升高^[19-20]。Smith 等^[21]发现在 AP 大鼠或犬中,血清 miR-216a-5p、miR-375-3p、miR-148a-3p、miR-216b-5p 和 miR-141-3p 水平持续升高

基金项目:国家临床重点专科建设项目(41732113);国家自然科学基金(81772001);四川省科技厅应用基础研究重点项目(2018JY0041)

作者单位:610031 四川成都,西南交通大学医学院(刘春雨、杨屹、汤礼军);610083 四川成都,成都军区总医院全军普通外科中心 四川省胰腺损伤与修复重点实验室(刘春雨、刘若鸿、杨屹、孙红玉、汤礼军)

通信作者:汤礼军,Email: tanglj2016@163.com;孙红玉,Email: shongyu2008@163.com

时间比淀粉酶或脂肪酶长,且波动范围更大。Blenkiron 等^[22]的研究也发现,在 AP 大鼠肠系膜淋巴液中 miR-375、miR-217、miR-148a、miR-216a、miR-122、miR-214 和 miR-138 的表达升高,且与 AP 严重程度呈正相关。在动物 AP 模型中发现的 miRNA,在临床研究中也得到了进一步的证实。An 等^[23]对高脂血症性 AP 患者的研究发现,血浆 miR-24-3p、miR-361-5p、miR-1246 和 miR-222-3p 的水平不断上调,而 miR-181a-5p 水平不断下调;该研究还发现 miR-181a-5p 与 Ca^{2+} 呈正相关,与三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)和空腹血糖(FBG)呈负相关。Kuśnierz-Cabala 等^[24]的研究发现,miR-126-p 和 miR-551b-5p 具有良好的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC),敏感度为 60.0%和 69.2%,特异度为 87.1%和 72.6%,提示 miRNA 可作为预测 AP 严重程度的生物标志物。上述研究表明 miRNA 可能是 AP 潜在的生物标志物,为 miRNA 用于临床诊断的推广和 AP 治疗的发展提供了有价值的信息。

2.2 miRNA 与 CP

miRNA 与纤维化密切相关,有可能为抑制 CP 的进展提供新的诊断和治疗手段。Bloomston 等^[25]的研究比较了健康者与 CP 患者之间的 miRNA 表达谱差异,他们收集了从 CP 组织和相邻良性胰腺组织中提取的 RNA,将其与 miRNA 基因芯片杂交,分析鉴定发现在 CP 组织中有 10 种以上 miRNA 与正常组织相比表达升高,还发现在 CP 组织中有 2 种 miRNA 表达受到抑制,即 miR-96 和 miR-497。该研究结果为 miRNA 和 CP 之间的联系提供了可靠的依据。在对长期酗酒导致的 CP 患者的研究中发现,由于过度摄入乙醇可能导致 miR-34a 水平上调,从而导致 CP 的纤维化。因此,miR-34a 可能被用作 CP 的潜在生物标志物,特别是在酗酒患者中。尽管已发现一些 miRNA 家族与组织纤维化直接相关,如 miR-21、miR-29 和 miR-200,其他未知的 miRNA 家族也在调节与 CP 进展相关的基因表达中起间接的重要作用。涉及 CP 进展的特定 miRNA 仍有待研究,鉴定这些特定的 miRNA 家族对于早期更好地鉴别 CP 以及纠正伴随疾病进展的纤维化是非常重要的。

3 miRNA 与胰腺肿瘤

3.1 miRNA 与胰腺癌

3.1.1 miRNA 与胰腺癌的诊断 胰腺癌是一种高度致命的恶性肿瘤,是全球肿瘤死亡的第 4 位主

要原因^[26]。胰腺癌早期无明显临床症状,使得患者生存率大大降低。研究表明,miRNA 有作为肿瘤诊断的生物标志物的潜力。在胰腺癌中,一些 miRNA 如 miR-376a、miR-301、miR-155、miR-21、miR-221 和 miR-222 高度表达,其表达仅限于肿瘤细胞,在正常腺泡或导管中不表达^[27]。用 miRNA 基因芯片分析血液中 miR-642b、miR-885-5p 和 miR-22,发现其能区分健康对照者和早期胰腺癌患者,敏感度和特异度均为 91%, $\text{AUC}=0.97(P<0.001)$ ^[28]。Frampton 等^[28]鉴定出 7 种上调的 miRNA (miR-21、miR-23a、miR-31、miR-100、miR-143、miR-155 和 miR-221) 和 3 种下调的 miRNA (miR-148a、miR-217 和 miR-375),可以筛选出胰腺癌患者。此外,miR-486-5p 和 miR-938 也可以区分胰腺导管腺癌患者与健康对照者和 CP 患者^[29]。有趣的是,另有研究发现,miR-16 和 miR-196a 与糖类抗原 19-9(CA19-9)联合检测时,鉴别胰腺癌与正常组织的准确度更高,分别为 92.0%和 95.6%^[30]。总之,上述研究强调了 miRNA 无论是单独使用,还是与其他生物标志物相结合,均可以作为鉴别胰腺肿瘤与正常胰腺的有价值的方法,并有助于对肿瘤分期和分级。

3.1.2 miRNA 与胰腺癌的预后 另有一些研究发现,miRNA 也可用作潜在的评估预后的生物标志物。有研究对 98 名健康者和 88 例胰腺导管腺癌患者进行比较分析,发现 miR-21 和 miR-155 是预测肿瘤分期和预后的良好的生物标志物,miR-21 的低表达与存活率的提高有关;在没有接受肿瘤切除手术的患者中,miR-34a 和 miR-30d 的高表达与存活率提高有关^[31-32]。Ohuchida 等^[33]在对吉西他滨耐药的胰腺癌患者的研究中发现,miR-204 和 miR-142-5p 表达下调,并且这些 miRNA 与胰腺癌患者的生存期呈正相关。另有研究对胰腺癌、CP 和正常胰腺组织中的 miR-203 进行检测分析,结果显示 miR-203 是胰腺癌患者肿瘤切除术后的新的预后指标^[34]。

3.2 miRNA 与其他胰腺肿瘤

3.2.1 miRNA 与导管内乳头状黏液性肿瘤 胰腺癌的非侵入性癌前病变引起导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN),近年来研究显示 miRNA 可能成为其诊断标志物。有研究对 15 例 IPMN 患者评估 12 种上调的 miRNA 的相对表达水平,发现 miR-21 和 miR-155 的表达显著升高。此外,miR-155 和

miR-21 的表达也在 10 例 IPMN 手术切除患者和 5 例非肿瘤性胰胆疾病患者(对照组)的胰液样本中进行了评估,该研究提示在胰腺癌的早期就存在 miRNA 的异常表达,miR-155 可作为 IPMN 的一种新的生物标志物^[35]。Li 等^[36]的研究结果表明,IPMN 患者的血清 miR-1290 水平显著高于健康对照组($AUC=0.76, 95\%CI:0.61\sim0.91$),与 CA19-9 水平相比,血清 miR-1290 水平能更好地区分早期胰腺癌患者和健康对照者。该研究显示,过表达的血清 miR-1290 可能有助于胰腺癌的早期诊断,并且分析 IPMN 患者的血浆和组织样品发现两者有不同的 miRNA 表达谱。另有研究显示,miRNA 可以区分良性和恶性 IPMN,使用新的基于 miRNA 的血液检测可以帮助在术前确定恶性 IPMN 是否值得切除,同时避免良性 IPMN 患者的过度治疗^[37]。今后需要大规模的研究,严格的试验设计,流行病学和临床资料的整合,以进一步探索血清 miRNA 在临床上作为 IPMN 的新的生物标志物的潜力。

3.2.2 miRNA 与胰腺神经内分泌肿瘤 在胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)中,miRNA 也异常表达。Olson 等^[38]的研究显示,与健康者的胰腺相比,PNET 患者中 miR-142-5p、miR-142-3p、miR-146a 和 miR-155 表达上调,并进一步证实 miR-483 的表达上调在 PNET 的发生中发挥作用。研究发现在 miRNA 靶基因调控网络中,hsa-miR-7-2-3p 表现出较好的连接性,而 KLF12 则是连接性较好的 mRNA,提示 hsa-miR-7-2-3p 和 KLF12 可能影响胰腺癌的发生^[39]。然而,需要更多的实验研究来证明这些 miRNA 在 PNET 中的作用。Kang 等^[40]对 PNET 术后患者中 8 种候选 miRNA(miR-27b、miR-122、miR-142-5p、miR-196a、miR-223、miR-590-5p、miR-630 和 miR-944)进行研究,发现与未复发组相比,复发组 miR-27b 表达升高($P=0.019$),且 miR-27b 的表达与 CA19-9 水平呈显著正相关($P=0.015$),提示 miR-27b 可能成为 PNET 患者切除术后复发的预后指标。此外,miR-196a 的过表达与肿瘤分级相关。在 PNET 患者中,miRNA-196a 的高表达预示无病生存率低,这表明除了目前的世界卫生组织(WHO)分级方案,miRNA-196a 水平可以提供有价值的预后信息。未来仍需大量的基础研究来揭示 miRNA 在 PNET 发生发展中的作用。

4 miRNA 与糖尿病

糖尿病是一种复杂的、多因素引起的代谢性疾病,其特征是由于胰腺细胞功能障碍和(或)丧失而导致的慢性高血糖症。前期无症状且变化迅速,使糖尿病的预测准确度不佳。2012 年 Nielsen 等^[41]首次报道了关于 1 型糖尿病患者血清 miRNA 的研究,他们分析了 1 型糖尿病患儿的血清 miRNA,发现 12 种 miRNA 表达的差异显著,其中血清 miR-25 表达水平与疾病发生后 3 个月的残余 β 细胞功能相关,与糖化血红蛋白(HbA1c)呈正相关,与 C 肽水平呈负相关。研究发现 1 型糖尿病患者的血清 miR-375 水平明显低于对照组,认为其可能是 1 型糖尿病发生的潜在生物标志物^[42]。另有研究显示,下调的 miR-126 是 2 型糖尿病发病的预测因子,是一种非侵入性的快速诊断方法^[43]。此外,miR-126 还与糖尿病肾病相关^[44],也与糖尿病的并发症视网膜病变相关^[45],表明此 miRNA 可作为糖尿病的微血管并发症的血清生物标志物。综上所述,这些 miRNA 在糖尿病及其并发症的诊断、治疗等方面具有一定的应用前景。

5 小结与展望

综上所述,miRNA 作为基因调控的小分子,具有微创、易获得等优点,其不但在胰腺疾病的发生及发展过程中发挥着重要的调控作用,而且有望成为胰腺疾病诊断和预后的生物标志物。尽管目前取得了众多研究进展,但仍面临着一些问题,如针对 miRNA 的调控功能和作用机制的研究尚处于起步阶段,目前只有小部分 miRNA 的生物学功能及其靶点在胰腺疾病中得到了初步阐明。此外,目前 miRNA 在胰腺囊肿、胰腺假性囊肿等其他胰腺疾病中的作用尚未明确。因此,需要继续鉴定新的、差异表达的 miRNA,并研究其病理生物学功能,为胰腺疾病的早期特异性诊断开辟新的途径,特别是为开发 miRNA 作为治疗相关胰腺疾病的新药提出重要的指导意见。

参 考 文 献

- 1 Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(3): 143-159.
- 2 Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer[J]. Mol Oncol, 2012, 6(6): 590-610.
- 3 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233.
- 4 Newman MA, Hammond SM. Emerging paradigms of regulated

- microRNA processing [J]. *Genes Dev*, 2010, 24 (11): 1086-1092.
- 5 Morlando M, Ballarino M, Gromak N, et al. Primary microRNA transcripts are processed co-transcriptionally[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(9): 902-909.
- 6 Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs[J]. *Genes Dev*, 2003, 17(24): 3011-3016.
- 7 Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing[J]. *Nature*, 2003, 425(6956): 415-419.
- 8 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 642-655.
- 9 Jin Y, Chen Z, Liu X, et al. Evaluating the microRNA targeting sites by luciferase reporter gene assay[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 936: 117-127.
- 10 Saetrom P, Heale BS, Snove O Jr, et al. Distance constraints between microRNA target sites dictate efficacy and cooperativity [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(7): 2333-2342.
- 11 Bhardwaj A, Singh S, Singh AP. MicroRNA-based cancer therapeutics: big hope from small RNAs [J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2010, 2(5): 213-219.
- 12 Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(3): 143-159.
- 13 Backes C, Meese E, Keller A. Specific miRNA disease biomarkers in blood, serum and plasma: challenges and prospects[J]. *Mol Diagn Ther*, 2016, 20(6): 509-518.
- 14 Park NJ, Zhou H, Elashoff D, et al. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(17): 5473-5477.
- 15 Hanke M, Hoefig K, Merz H, et al. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer[J]. *Urol Oncol*, 2010, 28(6): 655-661.
- 16 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(30): 10513-10518.
- 17 Devaux Y, Stammet P, Friberg H, et al. MicroRNAs: new biomarkers and therapeutic targets after cardiac arrest?[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 54.
- 18 Budhu A, Ji J, Wang XW. The clinical potential of microRNAs [J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3(1): 37.
- 19 Endo K, Weng H, Kito N, et al. MiR-216a and miR-216b as markers for acute phased pancreatic injury[J]. *Biomed Res*, 2013, 34(4): 179-188.
- 20 Wang J, Huang W, Thibault S, et al. Evaluation of miR-216a and miR-217 as potential biomarkers of acute exocrine pancreatic toxicity in rats[J]. *Toxicol Pathol*, 2017, 45(2): 321-334.
- 21 Smith A, Calley J, Mathur S, et al. The rat microRNA body atlas; evaluation of the microRNA content of rat organs through deep sequencing and characterization of pancreas enriched miRNAs as biomarkers of pancreatic toxicity in the rat and dog [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 694.
- 22 Blenkiron C, Askelund KJ, Shanbhag ST, et al. MicroRNAs in mesenteric lymph and plasma during acute pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(2): 341-347.
- 23 An F, Zhan Q, Xia M, et al. From moderately severe to severe hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: circulating miRNAs play role as potential biomarkers[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111058.
- 24 Kuśniercz-Cabala B, Nowak E, Sporek M, et al. Serum levels of unique miR-551-5p and endothelial-specific miR-126a-5p allow discrimination of patients in the early phase of acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2015, 15(4): 344-351.
- 25 Bloomston M, Frankel WL, Petrocra F, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis [J]. *JAMA*, 2007, 297(17): 1901-1908.
- 26 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- 27 Ganepola GA, Rutledge JR, Suman P, et al. Novel blood-based microRNA biomarker panel for early diagnosis of pancreatic cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2014, 6(1): 22-33.
- 28 Frampton AE, Giovannetti E, Jamieson NB, et al. A microRNA meta-signature for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2014, 14(3): 267-271.
- 29 Kawaguchi T, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Clinical impact of circulating miR-221 in plasma of patients with pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(2): 361-369.
- 30 Liu J, Gao J, Du Y, et al. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(3): 683-691.
- 31 Papaconstantinou IG, Manta A, Gazouli M, et al. Expression of microRNAs in patients with pancreatic cancer and its prognostic significance[J]. *Pancreas*, 2013, 42(1): 67-71.
- 32 Schultz NA, Andersen KK, Roslind A, et al. Prognostic microRNAs in cancer tissue from patients operated for pancreatic cancer—five microRNAs in a prognostic index[J]. *World J Surg*, 2012, 36(11): 2699-2707.
- 33 Ohuchida K, Mizumoto K, Kayashima T, et al. MicroRNA expression as a predictive marker for gemcitabine response after surgical resection of pancreatic cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8): 2381-2387.
- 34 Ikenaga N, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. MicroRNA-203 expression as a new prognostic marker of pancreatic adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 (12): 3120-3128.
- 35 Habbe N, Koorstra JB, Mendell JT, et al. MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(4): 340-346.
- 36 Li A, Yu J, Kim H, et al. MicroRNA array analysis finds elevated serum miR-1290 accurately distinguishes patients with low-stage pancreatic cancer from healthy and disease controls

- [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(13): 3600-3610.
- 37 Permuthwey J, Chen DT, Fulp WJ, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2015, 8(9): 826-834.
- 38 Olson P, Lu J, Zhang H, et al. MicroRNA dynamics in the stages of tumorigenesis correlate with hallmark capabilities of cancer[J]. Genes Dev, 2009, 23(18): 2152-2165.
- 39 Zhou HQ, Chen QC, Qiu ZT, et al. Integrative microRNA-mRNA and protein-protein interaction analysis in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(13): 2842-2852.
- 40 Kang BK, Hwang IK, Lee YS, et al. MicroRNA-27b as a prognostic marker in pancreatic neuroendocrine tumor[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(3 Suppl): 251.
- 41 Nielsen LB, Wang C, Sørensen K, et al. Circulating levels of microRNA from children with newly diagnosed type 1 diabetes and healthy controls: evidence that miR-25 associates to residual beta-cell function and glycaemic control during disease progression[J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012: 896362.
- 42 Marchand L, Jalabert A, Meugnier E, et al. miRNA-375 a sensor of glucotoxicity is altered in the serum of children with newly diagnosed type 1 diabetes[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 1869082.
- 43 Zhang T, Li L, Shang Q, et al. Circulating miR-126 is a potential biomarker to predict the onset of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(1-2): 60-63.
- 44 Al-Kafaji G, Al-Mahroos G, Al-Muhtareh HA, et al. Decreased expression of circulating microRNA-126 in patients with type 2 diabetic nephropathy: A potential blood-based biomarker[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2): 815-822.
- 45 Barutta F, Bruno G, Matullo G, et al. MicroRNA-126 and micro-/macrovascular complications of type 1 diabetes in the EURODIAB Prospective Complications Study [J]. Acta Diabetol, 2017, 54(2): 133-139.

(收稿日期:2018-02-05)

(本文编辑:林磊)

《国际消化病杂志》(双月刊)征订启事

《国际消化病杂志》是由上海市卫生和计划生育委员会主管,上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所)主办的国家级学术期刊。自 1963 年创刊以来,相继入选中国学术期刊统计源期刊、中国期刊全文数据库收录期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)等国内外知名数据库。本刊为消化系疾病专业性刊物,学术内容涵盖消化系疾病各领域,且栏目丰富,包括论著、综述、述评、短篇论著、病例报告、文摘等。

本刊单价为 12 元,全年定价¥72 元(邮发代号:4-299)。热忱欢迎本学科及相关学科的临床、教学及科研工作者投稿和订阅本刊。

本刊联系地址:200031 上海市建国西路 602 号 《国际消化病杂志》编辑部

Email: xiaohuafence@sina.com

Tel: 021-33262058

网址: <http://gjxhb.paperopen.com>

微信公众号: gjxhbbzz