

logues in the treatment of acute and chronic pancreatitis [J]. Gut, 1994, 35(3 Suppl):S15-S19.

9 Goldstein A, Armony-Sivan R, Rozin A. et al. Somatostatin levels during infancy, pregnancy, and lactation; a review [J]. Peptides, 1995, 16(7):1321-1326.

10 Daluiso S, Daluiso BD. Acute pancreatitis in pregnancy treated with somatostatin. A case report [J]. Minerva Chir, 1994, 49(7-8):733-736.

11 Al-Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003, (1): CD002837.

12 Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas [J]. Clin Nutr, 2006, 25(2):275-284.

13 Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis [J]. Cochrane Database of Syst Rev, 2006, 18(4):002941.

14 Gumaste V. Prophylactic antibiotic therapy in the management of acute pancreatitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2000, 31(1):6-10.

[收稿日期 2009-07-28][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

线粒体 DNA 与帕金森病的研究进展

肖友生(综述), 王进(审校)

基金项目: 广西自然科学基金(编号:桂科自 0728147)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院神经内科

作者简介: 肖友生(1984-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 帕金森病。E-mail: xys135@126.com

通讯作者: 王进(1962-), 男, 研究生学历, 教授, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 神经系统遗传性疾病。E-mail: wangjin72@126.com

[摘要] 帕金森病是一种常见的神经退行性疾病, 其发病机制尚未完全阐明。近年来, 越来越多的研究表明线粒体 DNA 突变在帕金森病发病中扮演着重要的角色, 改善线粒体功能为帕金森病的防治带来了新的思路。

[关键词] 帕金森病; 线粒体 DNA; 发病机制

[中图分类号] R 745 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2010)06-0590-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.06.36

Mitochondria DNA and parkinson's disease XIAO You-sheng, WANG Jin. *The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China*

[Abstract] Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative disorders, the pathogenesis is still not well established. In recent years, many studies have suggested that mitochondrial DNA point mutation may play an important role in its pathogenesis, in addition, improvement of mitochondrial function may bring some new insights for the prevention and treatment of parkinson's disease.

[Key words] Parkinson's disease; Mitochondrial DNA; Pathogenesis

帕金森病 (parkinson's disease, PD) 是一种多发于中老年人的神经退行性疾病。临床表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常等。以黑质多巴胺能神经元变性缺失和路易小体形成为基本病理特征。其发病率随年龄增长而增高, 50~59 岁人群年发病率约为 17.4/10 万, 而 70~79 岁人群将达到 93.1/10 万, 平均发病年龄约 60 岁, 终身风险约为 1.5%^[1]。目前, PD 的发病机制尚未完全阐明, 自 1989 年 Schapira^[2] 首次在 PD 患者黑质中发现线粒体复合物 I 缺陷后, 线粒体功能障碍与 PD 发病机制的关系受到广泛的关

注。近年来, 围绕线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 基因组与 PD 的关系已进行了大量的研究, 尤其是 mtDNA 的突变在 PD 发病中的作用成为研究热点。因此, 本文就 mtDNA 与帕金森病的相关性作一综述。

1 mtDNA 结构与功能

mtDNA 是细胞核外唯一具有遗传效应的物质, 对于细胞的结构和功能起着重要的作用。人类 mtDNA 分子是由含 16 569 bp 组成的双链超螺旋闭环状分子, 有轻链 (L 链) 和重链 (H 链) 之分, 均有编码功能。其全序列于 1981 年由剑桥

大学的 Anderson^[3]等人进行了测定。人 mtDNA 分子含有 37 个编码基因,其中 13 个编码氧化磷酸化相关蛋白质,包括细胞色素 C 氧化酶 I、II、III 亚基,ATP 酶复合体基因 6、8、NADH 脱氢酶的 7 个亚基 (ND1、ND2、ND3、ND4、ND4L、ND5、ND6) 以及细胞色素 b 基因 (Cytb)。其余为合成蛋白和生成 ATP 必需的 22 个 tRNA 基因以及 2 个 12SrRNA、16SrRNA 基因。相比细胞核 DNA (nuclear DNA, nDNA), mtDNA 表现为母系遗传,具有自我复制、转录和翻译功能,但此过程所需的多种酶均由 nDNA 编码,缺乏组蛋白和 DNA 结合蛋白的保护以及有效的修复机制,且直接暴露于氧化磷酸化过程产生的活性氧中,因此极易受到自由基的攻击而发生突变,其突变率比 nDNA 高 10~20 倍^[4]。此外,mtDNA 不含内含子,其任何部位发生突变均容易影响到其基因组内的一些重要功能区域。

2 mtDNA 突变与帕金森病

1989 年, Schapira 等人首次在 PD 患者的黑质中发现线粒体复合物 I 缺陷,同时在 PD 患者的血小板中也发现同样的生物学缺陷,而在正常对照组中却未发现。这种生物学缺陷与 MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 所致的 PD 动物模型所产生的复合物 I 的缺陷是一致的。最近的研究表明^[5],复合物 I 的缺陷还出现在 PD 患者的大脑皮质中。越来越多的证据表明 mtDNA 突变与复合物 I 的缺陷有着紧密的联系并在 PD 的发病中起着重要的作用^[6]。mtDNA 的突变包含多种类型,其中较为常见的有缺失突变及点突变。最常见的为 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 片段缺失突变,这是一段发生在 mtDNA 8470 和 13447 核苷酸位点之间的缺失。此片段包含编码复合物 I 的大部分基因,因此 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 片段缺失极有可能导致了复合物 I 的缺陷,从而影响能量的合成。迄今为止,该 4977 个核苷酸片段缺失在 PD 发病中的作用尚有争议。Ikebe 等^[7]在 PD 患者纹状体里发现该片段的缺失明显高于年龄匹配的对照组。Ozawa 等^[8]采用定量测定方法发现 PD 患者纹状体中该片段缺失程度要比正常组要高 10 倍以上。与此相反,Shan 等^[9]在 15 例早发性 PD 患者血液白细胞 mtDNA 中均未发现该片段缺失,Kösel 等^[10]也没有在病人和对照组中发现该片段缺失有差异。我们知道,不同组织线粒体基因突变的程度是不同的,mtDNA 突变在快速分裂的组织中如血细胞是不容易积累的,含量太低,也容易出现假阴性结果;而在不再分裂的稳定组织如神经组织和肌肉组织中,突变容易积累,也容易检测出。这种不一致的结果是否跟年龄老化,标本的来源有关尚不能确定。除该常见片段缺失之外,Cu 等^[11]认为 mtDNA 上其他区域多个缺失突变同样也会造成线粒体呼吸链功能障碍。此后 Bender 等^[12]采用 PCR 技术在 PD 患者的黑质中发现 mtDNA 的多片段缺失明显高于健康者,并认为这种体细胞缺失突变参与了 PD 的发病。然而最近 Reeve 等^[13]在 PD 患者及对照组黑质 mtDNA 中发现 89 种缺失突变,其中大部分缺失 3 个以上碱基,但是这些多片段缺失突变在两组之间并没有差异,他们认为这些缺失突变可能与年龄和氧化应激相关。迄今为止,并没有在

PD 患者中发现特异性缺失突变。相比缺失突变,更多的研究集中在点突变上。mtDNA A4336G 1993 年, Soffner 等^[14]采用限制性内切酶的方法在 PD 患者中发现编码 tRNA^{Gln} 基因的 mtDNA A4336G 突变。1997 年, Mayr-Wohlfart 等^[15]采用同样的方法对 100 例 PD 患者和 100 例年龄性别相匹配的对照组进行分析,未发现 A4336G 突变有差异。而 2000 年发表的一项 Meta 分析表明^[16] PD 组 A4336G 突变率明显高于对照组,遗憾的是后来 Simon 等^[17]的研究未能证实该位点的突变。此外,王进等^[18]对 40 例早发性 PD 患者及 48 例健康对照组进行 mtDNA 分析时也未证实该点突变。mtDNA A10398G 2003 年 van der Walt^[19]等人对 609 例白人 PD 患者及 340 例健康者 mtDNA 分析时,发现 A10398G 突变使编码 ND3 产物中的丙氨酸变为苏氨酸,但是该突变在 PD 发病中起保护作用,能降低 PD 的发病风险。2005 年, Huerta 等^[20]分析 271 例西班牙 PD 患者和 230 例健康人时也发现该位点可以显著降低 PD 的发病风险。但是在 2008 年 Latsoudi 等^[21]的研究中未能得到证实,相反,王进等人^[18]在分析早发性 PD 患者血液白细胞 mtDNA 时发现该突变明显高于健康组,认为该点突变可能是 PD 患者发病的一个危险性因素。mtDNA G5460A 1996 年 Kösel 等^[22]在 PD 患者中发现了编码 ND2 的 G5460A 突变,而 1997 年 Bandmann 等^[23]在高加索 PD 患者中未发现该点突变与 PD 相关。此后 Meta 分析^[16]的数据也显示该点突变在 PD 患者与健康人群之间并无差异。mtDNA T4216C 1996 年, Brown 等^[24]在 4 例 PD 患者中发现了编码 ND1 的 mtDNA T4216C 突变,后来 Ross 等^[25]在一项队列研究中发现 T4216C 突变可能会增加 PD 的风险,因为该突变点导致了编码 ND1 产物中的一个酪氨酸转变为组氨酸。但上述结果在 2005 年 Huerta 等^[20]的研究中未能得到证实。mtDNA G13708A 2003 年, van der Walt 等^[19]报道了编码 ND5 的 G13708A 突变可以降低 70 岁以上 PD 患者的患病风险; Latsoudi 等^[21]在分析 224 例克里特岛 PD 患者和 383 例健康人时也得到了类似的结果。而 2007 年 Chen 等^[26]分析 416 例台湾 PD 患者和 372 名健康人时未能证实上述结果。mtDNA G9055A 2003 年, van der Walt 等^[19]报道了编码 ATP6 的 G9055A 突变可以降低女性 PD 的患病风险,但在 Latsoudi^[21]和 Chen^[26]等后来的研究中未能得到证实。除上述研究的比较多的突变点之外,也报道了不少较罕见的突变点,如编码 ND5 的 A13780G 突变^[17]。Shoffner 等^[14]报道了编码 16SrRNA 的 G3196A 突变,编码 ND1 的 A3397G 突变。Brown 等^[24]报道了编码 12SrRNA 的位点 721, 编码 16SrRNA 的位点 1709 和编码 Cytb 基因的位点 15851 突变。迄今为止发现与 PD 相关的 mtDNA 缺失片段或点突变还备受争议,可能受当前的实验条件和检测技术的影响,尚需在以后的研究中进一步的验证。mtDNA 突变在 PD 发病中的作用受到了研究者的广泛关注。与此同时, mtDNA 突变在帕金森综合征中的作用机制也进入了科研者的视野,1999 年 Simon^[27]在 1 例帕金森综合征患者全 mtDNA 序列分析中发现编码 ND4 的 G11778A 突变,2007 年, Horvath^[28]在 1 例帕金森综合征患者

中发现编码 tRNA^{lys} 的 A8344G 突变。还有研究者在母系遗传帕金森综合征患者中发现了 12SrRNA、Cytb 基因区域突变^[29,30]。Schon^[31]认为 mtDNA 突变与帕金森综合征有关,它的突变热点位于 mtDNA 编码 12SrRNA、Cytb 基因区域。

3 mtDNA 在 PD 发病中的可能机制

线粒体主要通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)为脑组织和肌肉组织提供能量 ATP, mtDNA 参与了编码 OXPHOS 过程中的四种酶复合体,因此 mtDNA 的突变可能会直接影响到 OXPHOS 过程,导致线粒体呼吸功能下降,使能量合成下降,从而影响到脑组织的功能,引起退行性改变。此外,线粒体细胞器 OXPHOS 过程产生 ATP 的同时也会产生大量活性氧 ROS(reactive oxygen species),机体自身清除了一部分 ROS,仍有一部分逃脱清除而袭击细胞膜、蛋白质以及 DNA。由于 mtDNA 靠近 OXPHOS 产生 ROS 的线粒体内膜处,再加上缺乏组蛋白和修复系统而极易受到氧化损伤而导致突变,mtDNA 突变又可导致其编码的复合物及电子传递链缺陷,缺陷反过来导致 ROS 产生增加,形成“恶性循环”,如此反复,mtDNA 突变随着年龄增加不断累积,而 ROS 及自由基导致的氧化应激使得 PD 中黑质多巴胺能神经元逐渐变性死亡,与 PD 的发病紧密相关^[32]。

4 mtDNA 与帕金森病的诊断

当前诊断 PD 主要根据病史及临床表现,不利于早期发现及早期诊断。分子生物学的出现为其提供了一个更早期、便捷的筛选方法,为 PD 的早诊断、早预防、早治疗奠定了基础。迄今为止,研究发现的 mtDNA 突变点或突变区域分散弥散,尚未能发现比较特异性的突变点或突变区域。大部分阳性发现都集中在体细胞中,如黑质纹状体组织,而在标本量充足,易于获取的体液中阳性发现率比较低,这为 PD 患者提供分子生物学诊断带来了挑战,在今后的研究中应该引进更为先进的基因检测技术对更多的区域分析,以期能发现比较有特异性的突变点或者突变区域,探索能提高阳性检出率的方法,尤其是比较容易获取的标本如体液等的检测方法,以便于分子生物学诊断实施。

5 mtDNA 与帕金森病的治疗

mtDNA 功能障碍在 PD 发病中起着重要的作用,因此改善 mtDNA 功能可能改善 PD 的临床症状和延缓 PD 的进展。研究者以 mtDNA 为切入点,围绕调节线粒体电子传递链,减少线粒体氧化应激,减少自由基生成,提高能量合成等方面的药物进行了初步的研究。辅酶 Q10(CoQ10),具有在 mtDNA 呼吸链中起到传递电子和清除氧自由基减轻氧化应激的作用。一项临床 II 期多中心随机对照实验^[33]对 CoQ10 的疗效进行了评估,相比安慰剂,每天添加 300,600,或者 1200mg CoQ10 经过 16 个月的随访后发现三组均能有效改善震颤严重程度和延缓 PD 的进展,尤其以 1200mg 组效果最佳,且没有发现严重的不良反应。一些探索更高剂量的疗效及安全性的研究正在进行中。肌酸 Cr(Creatine),能转化为磷酸肌酸促进 ATP 的合成,弥补 mtDNA 损伤造成的能量合成不足。在 PD 模型中能减少多巴胺能神经元丢失,发挥神经保

护作用^[34]。一项随机对照实验的数据显示^[35],每天补充 4g 肌酸经过 18 个月随访后,治疗组与安慰剂组在震颤改善评分上无显著性差异,但是治疗组需要多巴胺制剂的剂量明显少于安慰剂组,且大剂量补充 Cr 未发现明显不良反应。另外,在 PD 动物模型上发现联合使用 CoQ10 和肌酸能起到增强的效果^[36],当然这还需要临床的进一步证实。当前以 mtDNA 为切入点的临床初步研究已经取得了一定的疗效,当然这些结果受小样本量和短随访期的影响,但是这些积极的结果为研发防治 PD 的药物带来新的希望,为阐明 PD 的发病机制提供了重要的理论依据,也为以后开展大规模、多中心的临床研究奠定了基础。

6 展望

由于人类线粒体 DNA 易发生突变且与神经退行性疾病密切相关,使得探索线粒体 DNA 突变与 PD 的相关性成为研究热点,虽然 mtDNA 突变在 PD 中的致病机制尚有争议,但不能否认它在 PD 发病中扮演着重要的角色。进一步的研究将集中探明有无特异性线粒体 DNA 突变点或者突变热点区域,以及所产生的相应的异常生物功能,为帕金森病的早期诊断和临床治疗提供新思路。总之,mtDNA 与 PD 的相关性越来越受到科学研究者的关注,未来一段时期内还将围绕这两者之间的关系继续展开。

参考文献

- 1 Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2009,373(9680):2055-2066.
- 2 Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in parkinson's disease [J]. *Lancet*, 1989,1(8649):1269.
- 3 Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome [J]. *Nature*, 1981,290(5806):457-465.
- 4 Chinnery P, Schon E. Mitochondria [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003,74(9):1188-1199.
- 5 Parker WD Jr, Parks JK, Swerdlow RH. Complex I deficiency in parkinson's disease frontal cortex [J]. *Brain Res*, 2008,1189(1):215-218.
- 6 Ikebe S, Tanaka M, Ozawa T. Point mutations of mitochondrial genome in parkinson's disease [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1995,28(2):281-295.
- 7 Ikebe S, Tanaka M, Ohno K, et al. Increase of deleted mitochondrial DNA in the striatum in parkinson's disease and senescence [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990,170(3):1044-1048.
- 8 Ozawa T, Tanaka M, Ikebe S, et al. Quantitative determination of deleted mitochondrial DNA relative to normal DNA in parkinsonian striatum by a kinetic PCR analysis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990,172(2):483-489.
- 9 Shan DE, Yeh SI, Wan YC, et al. Absence of 4,977-bp deletion of blood cell mitochondrial DNA in patients with young-onset parkinson's disease [J]. *Acta Neurol Scand*, 1995,91(2):149-152.
- 10 Kösel S, Egensperger R, Schnopp NM, et al. The common dele-

- tion' is not increased in parkinsonian substantia nigra as shown by competitive polymerase chain reaction [J]. *Mov Disord*, 1997, 12(5):639-645.
- 11 Gu G, Reyes PE, Golden GT, et al. Mitochondrial DNA deletions/rearrangements in parkinson disease and related neurodegenerative disorders [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61(7):634-639.
 - 12 Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and parkinson disease [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(5):515-517.
 - 13 Reeve AK, Krishnan KJ, Elson JL, et al. Nature of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(1):228-235.
 - 14 Shoffner JM, Brown MD, Torroni A, et al. Mitochondrial DNA variants observed in alzheimer disease and parkinson disease patients [J]. *Genomics*, 1993, 17(1):171-184.
 - 15 Mayr-Wohlfart U, Rödel G, Henneberg A. Mitochondrial tRNA (Gln) and tRNA(Thr) gene variants in parkinson's disease [J]. *Eur J Med Res*, 1997, 2(3):111-113.
 - 16 Tan EK, Khajavi M, Thornby JJ, et al. Variability and validity of polymorphism association studies in parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2000, 55(4):533-538.
 - 17 Simon DK, Mayeux R, Marder K, et al. Mitochondrial DNA mutations in complex I and tRNA genes in parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2000, 54(3):703-709.
 - 18 王 进, 林仲辉, 程道宾, 等. 早发性帕金森病患者线粒体 DNA 部分点突变的研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37(5):409-412.
 - 19 van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of parkinson disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(4):804-811.
 - 20 Huerta C, Castro MG, Coto E, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms and risk of parkinson's disease in Spanish population [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 236(1-2):49-54.
 - 21 Latsoudis H, Spanaki C, Chlouverakis G, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms and haplogroups in parkinson's disease and control individuals with a similar genetic background [J]. *J Hum Genet*, 2008, 53(4):349-356.
 - 22 Kösel S, Lücking CB, Egensperger R, et al. Mitochondrial NADH dehydrogenase and CYP2D6 genotypes in Lewy-body parkinsonism [J]. *J Neurosci Res*, 1996, 44(2):174-183.
 - 23 Bandmann O, Sweeney MG, Daniel SE, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms in pathologically proven parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 1997, 244(4):262-265.
 - 24 Brown MD, Shoffner JM, Kim YL, et al. Mitochondrial DNA sequence analysis of four alzheimer's and parkinson's disease patients [J]. *Am J Med Genet*, 1996, 61(3):283-289.
 - 25 Ross OA, McCormack R, Maxwell LD, et al. mt4216C variant in linkage with the mtDNA TJ cluster may confer a susceptibility to mitochondrial dysfunction resulting in an increased risk of parkinson's disease in the Irish [J]. *Exp Gerontol*, 2003, 38(4):397-405.
 - 26 Chen CM, Kuan CC, Lee-Chen GJ, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms and the risk of parkinson's disease in Taiwan [J]. *J Neural Transm*, 2007, 114(8):1017-1021.
 - 27 Simon DK, Pulst SM, Sutton JP, et al. Familial multisystem degeneration with parkinsonism associated with the 11778 mitochondrial DNA mutation [J]. *Neurology*, 1999, 53(8):1787-1793.
 - 28 Horvath R, Kley RA, Lochmüller H, et al. Parkinson syndrome, neuropathy, and myopathy caused by the mutation A8344G (MERRF) in tRNALys [J]. *Neurology*, 2007, 68(1):56-58.
 - 29 Rana M, de Coo I, Diaz F, Smeets H, et al. An out-of-frame cytochrome b gene deletion from a patient with parkinsonism is associated with impaired complex III assembly and an increase in free radical production [J]. *Ann Neurol*, 2000, 48(5):774-781.
 - 30 Thyagarajan D, Bressman S, Bruno C, et al. A novel mitochondrial 12SrRNA point mutation in parkinsonism, deafness, and neuropathy [J]. *Ann Neurol*, 2000, 48(5):730-736.
 - 31 Schon EA, Manfredi G. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(3):303-312.
 - 32 Linnane AW, Marzuki S, Ozawa T, et al. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases [J]. *Lancet*, 1989, 1(8639):642-645.
 - 33 Shults CW, Oakes D, Kiebertz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline [J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(10):1541-1550.
 - 34 Matthews RT, Ferrante RJ, Klivenyi P, et al. Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP neurotoxicity [J]. *Exp Neurol*, 1999, 157(1):142-149.
 - 35 Bender A, Koch W, Elstner M, et al. Creatine supplementation in parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial [J]. *Neurology*, 2006, 67(7):1262-1264.
 - 36 Yang L, Calingasan NY, Wille EJ, et al. Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of parkinson's and Huntington's diseases [J]. *J Neurochem*, 2009, 109(5):1427-1439.
- [收稿日期 2010-04-28][本文编辑 谭毅 黄晓红]

欢迎订阅 欢迎投稿 欢迎刊登广告

本刊地址:广西南宁市桃源路6号,邮编:530021,电话:(0771)2186013

E-mail:zglxxyzz@163.com

《中国临床新医学》杂志编辑部