

· 基础研究 ·

天花粉蛋白抑制胃癌细胞生长及其分子机制研究

邓心燕 杨 玉 胡仁豪 尹 雪 戈雨桐 董小耘

摘要 目的 观察天花粉蛋白(trichosanthin, TCS)对人胃癌细胞 SGC7901 诱导凋亡的作用及机制。
方法 应用荧光显微镜观察 0、7、14、28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 对 SGC7901 细胞形态学的影响及细胞计数。应用流式细胞仪测定各浓度 TCS 对 SGC7901 细胞周期及凋亡的作用。应用 Western Blot 法观察 SGC7901 Caspase-9、Caspase-3、PARP、pERK、ERK 蛋白表达。
结果 TCS 处理后的 SGC7901 出现了皱缩、变形,对 SGC7901 细胞的生长有明显的抑制作用,并且阻滞于 S 期。TCS 诱导 SGC7901 发生凋亡,呈浓度依赖性($r = 0.901, P < 0.05$)。Caspase-9、Caspase-3、PARP 蛋白表达降低,呈浓度依赖性($r = -0.984, r = -0.991, r = -0.951, P < 0.05$)。并且随着 TCS 浓度的升高,ERK 表达降低,呈药物浓度依赖性($r = -0.957, P < 0.05$)。TCS 处理(7 $\mu\text{mol/L}$ 和 14 $\mu\text{mol/L}$)激活 ERK,磷酸化 ERK 升高($P < 0.05$)。
结论 TCS 可以抑制 SGC7901 细胞的生长,诱导细胞凋亡,其机制与 ERK 信号通路有关。

关键词 胃癌细胞;天花粉蛋白;细胞凋亡;Caspase 蛋白

The Anti-tumor Effect of Trichosanthin on Gastric Cancer Cell and Its Molecular Mechanism
 DENG Xin-yan, YANG Yu, HU Ren-hao, YIN Xue, GE Yu-tong, and DONG Xiao-yun School of Medicine, Yangzhou University, Jiangsu(225000)

ABSTRACT Objective To observe the effect and mechanism of trichosanthin (TCS) on inducing apoptosis of human gastric cancer cell line SGC7901. **Methods** The effect of 0, 7, 14, 28 $\mu\text{mol/L}$ TCS on SGC7901 cell was detected from the points of view of cell morphology as well as cell counting using fluorescence microscope. In addition, the role of different concentrations of TCS in SGC7901 cell cycle and apoptosis was determined using flow cytometer. Moreover, changes in expression of Caspase-9, Caspase-3, PARP, pERK, ERK in SGC7901 were observed using Western Blot. **Results** Shrinkage and deformation of SGC7901 cell could be observed after TCS treatment. Proliferation of SGC7901 was remarkably inhibited by TCS treatment, which was arrested in S phase. TCS treatment could induce apoptosis of SGC7901 in a concentration-dependent manner($r = 0.901, P < 0.05$). The protein expression of Caspase-9, Caspase-3 and PARP were decreased in a dose-dependent manner after TCS treatment($r = -0.984, r = -0.991, r = -0.951, P < 0.05$). Expression of ERK was also decreased in a dose-dependent manner after TCS treatment($r = -0.957, P < 0.05$). Furthermore, TCS (7 and 14 $\mu\text{mol/L}$) could activate ERK, which had increased the phosphorylated ERK($P < 0.05$). **Conclusions** TCS can inhibit the growth of gastric cancer cell SGC7901 and induce its apoptosis. The mechanism may be related to activating the ERK signaling pathway.

KEYWORDS gastric cancer; trichosanthin; apoptosis; Caspase protein

胃癌居消化系肿瘤发病率之首,占全世界肿瘤死

亡率的第二位,也是我国常见的恶性肿瘤之一^[1]。目前对于已失去手术机会的胃癌患者,化疗仍是较有效的手段之一。但是由于肿瘤细胞的获得性耐药及化疗药物的不良反应,通常会影响到胃癌综合治疗的总体效果。有区别于传统化疗药物只能杀伤正在分裂的肿瘤细胞,并不能有效诱导肿瘤干细胞凋亡,并产生多药耐药现象,中药抗肿瘤具有高效、低毒、多靶点等优势^[2]。既往研究表明:天花粉蛋白(trichosanthin,

基金项目:江苏省中西医结合老年病防治重点实验室开放课题
 (No. 2015LNB005);扬州大学医学院科创项目(No. x20170864)

作者单位:扬州大学医学院(江苏 225000)

通讯作者:董小耘, Tel: 18901458740, E-mail: xiaoyundong@yahoo.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180103. 004

TCS)具有诱发流产、抗 HIV、免疫调节及抗肿瘤等多种生物活性^[3,4]。因此,研究 TCS 对胃癌细胞生长、凋亡的作用,对于胃癌治疗有临床意义。

TCS 抗肿瘤机制可能与抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞蛋白质的合成,增强 NK 细胞的杀伤活性,调节免疫系统等多种途径抑制肿瘤的生长有关^[5-8]。目前 TCS 抗胃癌细胞机制的研究尚不明确,本研究应用 Western Blot 法探究 TCS 对胃癌细胞凋亡作用的信号通路。

材料与方法

1 细胞 人胃癌 SGC7901 细胞购自中国科学院细胞库,批号:20151015。

2 药物 TCS 提取采用硫酸铵分级沉淀法,提取流程:栝楼根干品(产地:安徽安庆市潜山县,潜山园庄栝楼专业合作社,批号:112015),粉碎机粉碎,纯净水浸泡 2 h,40%硫酸铵沉淀,8 000 ×g 离心 0.5 h,取上清液(即 TCS 粗提液),透析,75%硫酸铵沉淀,沉淀物溶解,透析,取 TCS 提取液,经冻干机 -40 ℃,预冻 8 h, -80 ℃干燥成冻干品。经 NanoDrop 仪鉴定,自提的 TCS 纯度为 95%。

3 试剂与仪器 RPMI 1640 培养基(美国 HyClone 公司,批号:10102221);碘化丙啶(Propidium Iodide, PI), RNase A 细胞周期检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司,批号:20150521);Annexin V-Alexa Fluor 647/PI 流式检测试剂盒(南京福麦斯生物技术有限公司,批号:647100);Caspase-9 抗体、Caspase-3 抗体、PARP 抗体、ERK 抗体、pERK 抗体(美国 Cell Signaling 生物公司,批号:9508、9665、5625、9101、9101);Western Blot 细胞裂解液、Western Blot 荧光检测试剂、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:P0012A),电热恒温水槽(森信实验仪器有限公司,上海),高压灭菌锅 ES-315(TOMY 股份有限公司,日本),CO₂ 恒温培养箱(Asheville NC, USA),多功能酶标免疫检测仪,型号 BIO-RAD(Model 680),分析式流式细胞仪[BD 碧迪医疗器械(上海)有限公司],倒置生物显微镜 37XB(上海光学仪器六厂),DYY-III 电泳仪(北京六一仪器厂)。

4 细胞增殖与形态观察 人胃癌 SGC7901 细胞株按常规贴壁细胞培养法接种于含 10% 小牛血清的 RPMI 1640 培养基中,在 37 ℃, 5% CO₂ 培养箱中培养,取对数生长期的细胞进行试验,细胞密度调整为 1×10^5 个/mL,接种于 96 孔细胞培养板,每孔

100 μL。设实验组和空白对照组,每组实验组分别加入 1 μL 浓度为 7、14、28 μmol/L 的 TCS,不同浓度 TCS 分别作 5 个复孔。分别间隔 0、10、34、58、82 h,采用台盼蓝细胞染色,并用血细胞计数板统计活细胞计数,作不同时间 SGC7901 细胞数的柱状图。显微镜下观察,各浓度 TCS 对细胞作用 24 h 后,SGC7901 细胞发生的形态改变。

5 PI 荧光染料检测 细胞周期取对数生长期的 SGC7901 细胞,加入含 10% 小牛血清的培养基,细胞密度调整为 1×10^5 个/mL,接种于 24 孔培养板,每孔 0.5 mL,置于 37 ℃, 5% CO₂ 培养箱中过夜。第 2 日,换不含血清的培养基,饥饿培养 12 h。换含 5% 小牛血清的培养基,实验组中分别加 10 μL 浓度为 7、14、28 μmol/L 的 TCS,空白对照组加 10 μL 培养基,培养 24 h,收集细胞。加 300 μL 4 ℃预冷的 PBS 溶液,再加 -20 ℃预冷的无水乙醇 700 μL,4 ℃固定过夜。离心弃上清,加 1 mL PBS 悬浮细胞,室温放置 15 min。离心弃上清,加 100 μL Rnase A 溶液,于 37 ℃水浴中 30 min。加 400 μL PI 溶液,4 ℃避光 30 min。流式细胞仪检测细胞周期。

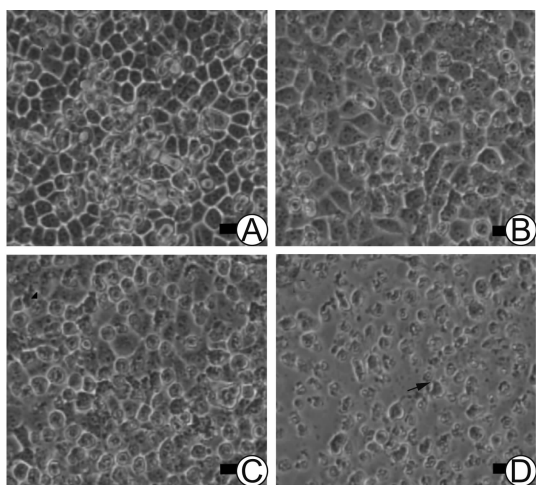
6 Annexin V-Alexa Fluor 647/PI 检测 细胞凋亡取对数生长期的 SGC7901 细胞,加不含血清的培养基,细胞密度调整为 1×10^5 个/mL,接种于 24 孔细胞培养板,每孔 0.5 mL,置于 37 ℃, 5% CO₂ 的培养箱过夜。第 2 日,换含 5% 小牛血清的培养基,实验组分别加 10 μL 浓度为 7、14、28 μmol/L 的 TCS,设空白对照组,培养 24 h,收集细胞。加 250 μL 的 $1 \times$ Binding Buffer 悬浮,调节细胞浓度为 1×10^6 个/mL。取 100 μL 的细胞悬浮液于 5 mL 流式管中,加 5 μL Annexin V/Alexa Fluor 647 结合液,混匀后于 2 ~ 8 ℃避光条件下孵育 15 min,加 10 μL 的 PI 溶液,再加 400 μL 的 PBS 于流式管中。流式细胞仪上样检测细胞凋亡。

7 Western Blot 检测 Caspase 酶原蛋白及 ERK 信号通道 收集每孔加入 7、14、28 μmol/L 浓度的 TCS 处理及空白对照组对数生长期的 SGC7901 细胞,分别用 Western Blot 细胞裂解液裂解,提取蛋白并定量。取 40 μL 总蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,转膜后以封闭液(由 5 g 脱脂奶粉,100 mL TBST 配制)封闭 2 h,加 1:1 000 稀释一抗(兔抗人 Caspase-3、Caspase-9、PARP、ERK、pERK),4 ℃震荡过夜, TBST 洗 3 次。加 1:5 000 稀释的第二抗体(鼠抗兔),震荡 90 min, TBST 洗 3 次。加 Western Blot 荧光检测试剂显色,用凝胶成像分析仪对条带进行图象分析,使用 Image J 软件处理条带灰度值。

8 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件包分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间采用方差分析,组间比较采用 t 检验分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组 SGC7901 细胞形态比较(图 1) 空白对照组 SGC7901 细胞呈不规则的多边形,大小均一,形态饱满,贴壁生长。7 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组细胞间隔增大,贴壁减弱,少量细胞碎片漂浮;14 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组细胞变形皱缩,体积变小,贴壁差,出现部分细胞碎片;28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组细胞贴壁差,出现大量细胞碎片漂浮。随着 TCS 药物浓度的增加,细胞变形增加,增多,细胞碎片的比例也逐渐增大。



注: A 为空白对照组; B 为 7 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组; C 为 14 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组; D 为 28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组; 图内箭头所指为 SGC7901 细胞碎片

图 1 各组胃癌细胞 SGC7901 形态比较 ($\times 50\ 000$)

2 各组 SGC7901 细胞增殖结果比较(图 2) 当 TCS 作用的时间达到 10 h 后,28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组 SGC7901 细胞均已基本死亡,7、14 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组 SGC7901 细胞生长尚可。当 TCS 作用的时间达到 34 h 后,28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组 SGC7901 细胞均已无活细胞,7、14 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组 SGC7901 细胞开始出现凋亡细胞。当 TCS 作用的时间达到 58 h 后,7、14 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组 SGC7901 细胞均已基本死亡,28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组无存活 SGC7901 细胞。当 TCS 作用的时间达到 82 h 后,各 TCS 组均无存活 SGC7901 细胞。TCS 对 SGC7901 细胞的生长有明显的抑制作用,且呈时间和剂量依赖性,10、34、58、82 h 各浓度 TCS $r = -0.969$ 、 -0.895 、 -0.711 、 -0.683 ($P < 0.05$), 0、7、14、

28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 的各时间 $r = 0.993$ 、 -0.936 、 -0.975 、 -0.804 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

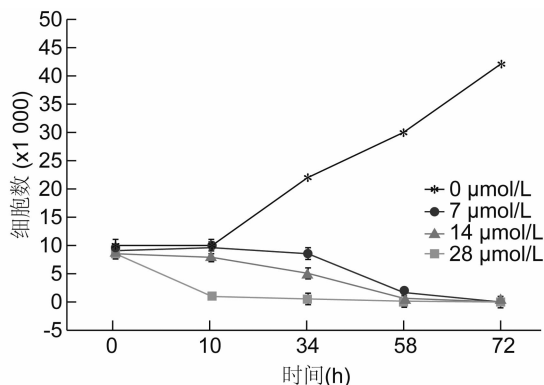
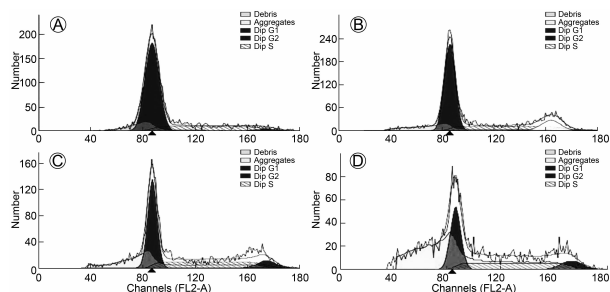


图 2 天花粉蛋白对胃癌细胞 SGC7901 生长的影响

3 各组 SGC7901 细胞周期比较(图 3) 空白对照组 S 期的比例为 24.94%, G1 期比例为 72.14%。7、14、28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组 S 期比例不断增加,分别为 27.04%、35.77%、40.60%, G1 期比例不断降低,分别为 64.96%、55.05%、46.69%。



注: A 为空白对照组; B 为 7 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组; C 为 14 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组; D 为 28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组

图 3 各组 SGC7901 细胞周期

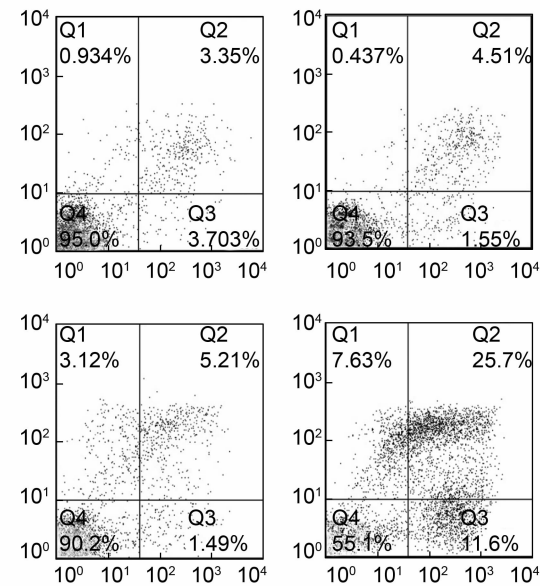
4 各组 SGC7901 细胞凋亡率比较(图 4) 空白对照组细胞凋亡率为 4.79%, 7、14、28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组 SGC7901 细胞凋亡率分别为 6.06%、6.70%、37.70%, TCS 能够诱导 SGC7901 细胞凋亡,与药物剂量正相关($r = 0.901$, $P < 0.05$)。

5 各组 Caspase-9、Caspase-3、PARP、ERK、pERK 蛋白表达比较(图 5, 表 1) 与空白对照组比较,7、14、28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 组 Caspase-9、Caspase-3、PARP 表达降低,呈药物浓度依赖性($r = -0.984$ 、 $r = -0.991$ 、 $r = -0.951$, $P < 0.05$), ERK 蛋白表达降低,呈药物浓度依赖性($r = -0.957$, $P < 0.05$), 7 $\mu\text{mol/L}$ 和 14 $\mu\text{mol/L}$ TCS 处理 pERK 蛋白表达增高($P < 0.05$), 28 $\mu\text{mol/L}$ TCS 处理 pERK 蛋白表达降低($P < 0.05$)。

表 1 各组 SGC7901 Caspase-9、Caspase-3、PARP、pERK 及 ERK 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

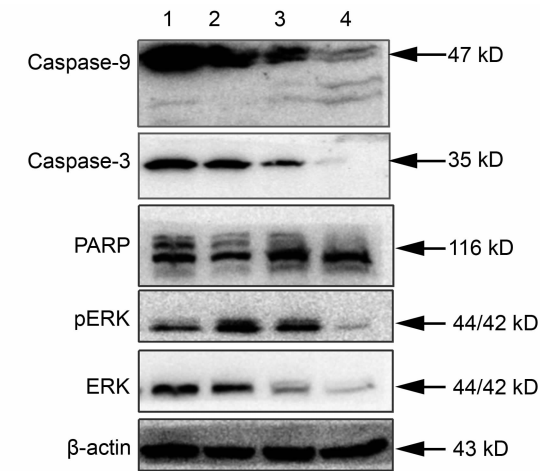
组别	样本	Caspase-9/ β -actin	Caspase-3/ β -actin	PARP/ β -actin	pERK/ β -actin	ERK/ β -actin
空白对照	3	1.60 $\pm$ 0.12	1.29 $\pm$ 0.12	1.14 $\pm$ 0.11	0.89 $\pm$ 0.08	1.39 $\pm$ 0.10
TCS 7 μ mol/L	3	1.50 $\pm$ 0.10	1.14 $\pm$ 0.09	0.86 $\pm$ 0.09 *	1.55 $\pm$ 0.08 *	1.32 $\pm$ 0.05
14 μ mol/L	3	0.97 $\pm$ 0.08 * Δ	0.69 $\pm$ 0.06 * Δ	0.67 $\pm$ 0.04 *	1.45 $\pm$ 0.07 *	0.64 $\pm$ 0.08 * Δ
28 μ mol/L	3	0.31 $\pm$ 0.04 * Δ $\blacktriangle$	0.07 $\pm$ 0.03 * Δ $\blacktriangle$	0.52 $\pm$ 0.05 * Δ	0.20 $\pm$ 0.03 * Δ $\blacktriangle$	0.26 $\pm$ 0.06 * Δ $\blacktriangle$

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$;与 7 μ mol/L 组比较, $\Delta P < 0.05$;与 14 μ mol/L 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$



注:A 为空白对照组;B 为 7 μ mol/L TCS 组;C 为 14 μ mol/L TCS 组;D 为 28 μ mol/L TCS 组

图 4 各组 SGC7901 细胞凋亡率比较



注:1 为空白对照组;2 为 7 μ mol/L TCS 组;3 为 14 μ mol/L TCS 组;4 为 28 μ mol/L TCS 组

图 5 各组 Caspase-9、Caspase-3、PARP、ERK、pERK 蛋白表达

讨 论

天花粉内的主要有效成分为 TCS,目前对于中药天花粉的研究主要集中在对 TCS 上,而 TCS 的抗肿瘤作用则是目前研究的热点。传统的化疗药物多只能

杀伤正在分裂的肿瘤细胞,而不能有效诱导肿瘤细胞凋亡,TCS 通过诱导细胞凋亡抑制肿瘤生长。目前认为细胞有两种死亡形式,即凋亡和坏死,细胞凋亡是多细胞生物体内一种重要的生命现象,不仅存在于生长、发育过程等生理过程,参与维持个体组织、器官的正常形态结构与机能,更与肿瘤的发生、发展密切关联,研究表明诱导肿瘤细胞的凋亡是治疗肿瘤的有效手段之一^[9]。本实验发现 TCS 能诱导胃癌 SGC7901 细胞发生凋亡,并且细胞凋亡呈现出浓度和时间依赖性,因此可以证明 TCS 是治疗胃癌有效药物。

目前关于细胞凋亡有 3 条途径,分别为死亡受体途径、线粒体凋亡途径以及内质网应激凋亡途径。研究表明 Caspase 蛋白酶家族可直接诱导凋亡细胞解体,其家族成员中大多数是细胞凋亡的启动子或效应子^[10]。Caspase 是富含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶,一般情况下,Caspase 处于非活化的酶原状态,可一旦 Caspase 被激活,随后凋亡蛋白酶的层叠级联反应将不可逆的发生^[11]。PARP 是一种普遍存在于真核细胞内的单体蛋白,可对细胞内的蛋白质和酶进行翻译后修饰,从而调节细胞内一系列分子事件^[12]。当前对于肿瘤干细胞的调节机制研究主要集中在信号通路方面。研究表明,ERK 是一种 Ser / Thr 蛋白激酶,ERK 主要被各种生长因子、离子射线、过氧化氢等激活磷酸化,进入细胞核作用于 Elk21、c-myc、AP2I 等转录因子,促进某些基因的转录与表达,与细胞的增殖密切相关^[13]。ERK 调节细胞的增殖、分化和存活,是多种生长因子的下游蛋白,ERK 及其信号途径在肿瘤侵袭和转移过程中起着中介和放大的作用。本研究发现:随着 TCS 浓度增加,Caspase-9、Caspase-3、PARP 表达较对照组降低,TCS 可以抑制 Caspase-9、Caspase-3、PARP 表达,且呈现浓度依赖性,由此可知,TCS 诱导 SGC7901 细胞凋亡的分子机制与调节 Caspase-9、Caspase-3、PARP 的表达相关。随着 TCS 浓度的升高,ERK 表达依次降低,当 TCS 浓度 7、14 μ mol/L 时,ERK 磷酸化增加,差异有统计学意义,TCS 可以抑制细胞 ERK 信号通路的磷酸化。由此可知,TCS 能下调 ERK 信号通路,这说明 TCS 诱导 SGC7901 细胞凋亡与调节 ERK 信号通路有关。因此,TCS 诱导胃癌 SGC7901

细胞凋亡与调节 Caspase-9、Caspase-3、PARP 及 ERK 信号通路相关。本研究对 TCS 如何调节 Caspase-9、Caspase-3、PARP 蛋白及 ERK 信号通路来诱导 SGC7901 细胞凋亡尚不明确,可进一步实验探讨。

综上所述,TCS 能够抑制胃癌 SGC7901 细胞增殖,诱导细胞凋亡,这为 TCS 抗胃恶性肿瘤的临床应用提供了一定依据。

参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Guo YM, et al. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [2] 张念华,陈高峰,李寿杰,等.中成药逆转人结肠癌细胞株对化疗药物耐药的研究[J].新中医,2017,49 (2): 11-14.
- [3] 徐婧,龙雯晴,沈育红.天花粉与甲氨蝶呤在输卵管异位妊娠保守治疗的临床分析[J].中国医药科学,2016,6(8): 51-55.
- [4] Ye X, Ng CC, Ng TB, et al. Ribosome-inactivating proteins from root tubers and seeds of trichosanthes kirilowii and other trichosanthes species [J]. Protein Pept Lett, 2016, 23 (8): 699-706.
- [5] Jing X, Xu Y, Cheng W, et al. Tanshinone I induces apoptosis and pro-survival autophagy in gastric cancers [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(6): 1171-1181.
- [6] Wei B, Huang Q, Huang S, et al. Trichosanthin-induced autophagy in gastric cancer cell MKN-45

is dependent on reactive oxygen species (ROS) and NF-kappaB/p53 pathway [J]. J Pharmacol Sci, 2016, 131(2): 77-83.

- [7] 杨玉,张蕾,周海祥,等.天花粉蛋白抗肿瘤机制研究进展[J].中医学报,2017,32(5): 730-732.
- [8] Li Z, Yang N, Zhou L, et al. A peptide tetramer Tk-tPN induces tolerance of cardiac allografting by conversion of type 1 to type 2 immune responses via the Toll-like receptor 2 signal-promoted activation of the MCP1 gene [J]. Immunology, 2016, 147(3): 355-366.
- [9] Shi WW, Mak AN, Wong KB, et al. Structures and ribosomal interaction of ribosome-inactivating proteins [J]. Molecules, 2016, 21(11): 1-13.
- [10] 周萍,董晓先,汤平.桑根酮 C 通过激活 caspase 3 及 caspase 9 诱导前列腺癌 PC3 细胞凋亡[J].南方医科大学学报,2017,37(9): 1206-1210.
- [11] 壮雨雯,周锦勇,吴坚,等.澳洲茄胺诱导肠癌 HCT-116 细胞凋亡的实验研究[J].南京中医药大学学报,2017,33(1): 69-73.
- [12] Shukla S, Sharma A, Pandey VK, et al. Concurrent acetylation of FoxO1/3a and p53 due to sirtuins inhibition elicit Bim/PUMA mediated mitochondrial dysfunction and apoptosis in berberine-treated HepG2 cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 291: 70-83.
- [13] 王雪,张评沛. Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路参与自噬调控作用的研究进展[J].中国药科大学学报,2017,48(1): 110-116.

(收稿:2017-05-13 在线:2018-07-10)

责任编辑:赵芳芳

Chinese Journal of Integrative Medicine (CJIM,《中国结合医学杂志》)

2017 年 SCI 影响因子为 1.346

2018 年 6 月 27 日,科睿唯安公布 2017 年 Journal Citation Reports, Chinese Journal of Integrative Medicine (CJIM,《中国结合医学杂志》)影响因子为 1.346,较上年提高 20%,连续第六年影响因子保持在 1 以上。

Chinese Journal of Integrative Medicine 创办于 1995 年,2007 年被 SCI 收录。杂志由中国中医科学院和中国中西医结合学会主办,国家中医药管理局主管,主编为陈可冀院士。编委会由国内外 122 名专家组成,其中两院院士 11 名,大陆以外编委 75 名,占比为 62%,充分显示了国际化办刊理念。在此,我们向广大期刊编委、审稿专家、作者和读者以及长期关注和支持我刊发展的各界人士表示诚挚感谢!

期刊 2012—2015 年接受中国科协英文期刊国际影响力提升计划 C 类资助。2012-2017 年被中国知网评选为最具国际影响力学术期刊之一。期刊也是国际出版伦理委员会 Committee on Publication Ethics (COPE) 成员;采用 ScholarOne 系统实现所有来稿网上投稿。

期刊以创办国际化期刊为目标,不断促进结合医学发展为已任,欢迎大家积极向我刊投稿、赐稿。在今后的工作中,我们将力争为广大读者、作者提供更好服务!