

[文章编号] 1000-2200(2005)06-0479-04

·基础医学·

大鼠坐骨神经去细胞基膜管异体移植的比较研究

丁海, 周建生, 胡汝麒

[摘要] 目的: 探讨化学萃取法(CEN)、冻融法(FTN)制备的异种鼠坐骨神经去细胞基膜管移植术后 8、13、23 天神经再生轴突距离、Schwann 细胞迁入、再血管化及炎症反应异同。方法: 将 36 只雌性 Wistar 鼠随机配对, 分为 CEN 组与 FTN 组, 每组 18 只, 分别桥接移植两种方法制备的 Sprague-Dawley 鼠坐骨神经去细胞基膜管。观察术后 8、13、23 天移植物理性状及组织形态学变化。结果: 术后 8、13、23 天, 神经轴突再生距离、近和远端 Schwann 细胞数、再血管化及炎症反应差异有显著性($P < 0.05$), CEN 组优于 FTN 组。结论: 化学萃取法制备的异种周围神经去细胞基膜管较冻融法能更快、更好地修复周围神经缺损, 亦应有更大的临床实用价值。

[关键词] 移植; 异体; 坐骨神经; 去细胞基膜管; 化学萃取; 冻融; Schwann 细胞; 大鼠

[中国图书资料分类法分类号] R 617 **[文献标识码]** A

Experimental study on repairing sciatic nerve defects by two kinds of acellular basal lamina grafts

DING Hai, ZHOU Jian-sheng, HU Ru-qi

(Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the difference in axon regeneration distance, Schwann cells, visualization of blood vessels and macrophages of two kinds of allografted acellular basal lamina tubes pretreated respectively by chemical extraction procedure and freeze-thawed procedure. **Methods:** Thirty six Wistar rats were divided randomly into two groups, chemical extracted nerve(CEN) group and freeze-thawed nerve(FTN) group, which were allografted by two kinds of acellular basal lamina tubes of Sprague-Dawley rats' sciatic nerves. At day 8, 13 and 23 after the operation, the grafts, together with a proximal and distal nerve segment, were removed and were observed by histochemistry and immunohistochemistry to reveal the morphological difference. **Results:** CEN was better than FTN at supporting the outgrowth of axon, migration of Schwann cells, visualization of blood vessels and macrophages. **Conclusions:** The chemical extraction procedure can offer a better solution to the repair of a gap in the continuity of the peripheral nerve.

[Key words] transplantation, heterologous; sciatic nerve; acellular basal lamina tube; chemical extracted; freeze thawing; Schwann cells; rats

对周围神经缺损的修复, 临床上广泛使用自体神经, 但来源有限, 且造成供区感觉缺失。近年来用液氮反复冻融处理异体神经, 制备去细胞基膜管桥接神经缺损, 并在临床试应用^[1]。Dumont 与 Sondell 等^[1, 2]首先采用化学萃取法制备出异体神经去细胞基膜管, 成功修复了 Wistar 鼠坐骨神经缺损。目前上述两种方法制备的去细胞基膜管, 都能在术后一段时间(3 个月)成功修复周围神经缺损, 但尚未有对两种方法制备的周围神经去细胞基膜管的动态比较研究。本试验拟探讨两种方法制备的鼠坐骨神经去细胞基膜管异体移植修复过程中的神经再生轴突、Schwann 细胞迁入、再血管化及炎症反应等异同, 为两种异体神经去细胞基膜管的临床选择应用提供实验依据, 并动态比较观察该方法的实用性。

1 材料与方法

1.1 动物分组 36 只雌性 Wistar 鼠, 体重 200 ~ 220 g, 配对随机分为化学萃取法(CEN)组与冻融法(FTN)组, 每组 18 只, 分别用化学萃取法和冻融法制备的 Sprague-Dawley 鼠坐骨神经去细胞基膜管作为移植体。每组又根据移植术后 8、13、23 天取材时间, 分为 3 个小组, 每小组 6 只。

1.2 坐骨神经去细胞基膜管的制备

1.2.1 化学萃取法制备去细胞基膜管 (1) Sprague-Dawley 鼠坐骨神经(10 mm)置于蒸馏水中, 在 20℃下浸浴 7 h, 换液 4 次; (2) 置于 3% Triton-100 蒸馏水溶液(20℃)中 12 h; (3) 置于 4% 脱氧胆酸钠盐蒸馏水溶液(37℃)中, 连续振荡 24 h; (4) 上述程序重复 1 遍。最后将制备的移植体置于 4℃的 PBS(pH 7.2)中保存待用。

1.2.2 反复冻融法制备去细胞基膜管 (1) Sprague-Dawley 鼠坐骨神经(10 mm)蒸馏水清洗后即置于塑料冷冻管中, 浸入液氮(-196℃)中快速冷冻 20 min; (2) 取出后置于 20℃蒸馏水浴中快速复温; (3) 如此反复冷冻、复温 5 次。最后将制备的移

[收稿日期] 2005-03-24

[基金项目] 安徽省科技厅“十五”科技攻关项目(G322011)

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院 骨科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 丁海(1971-), 男, 安徽蚌埠人, 硕士, 主治医师。

植物置于 -20°C 保存,使用前解冻。

1.3 手术及术后处理 1%硫贲妥钠予 Wistar 鼠(35 mg/kg 体重)腹腔麻醉,75%乙醇皮肤消毒。鼠左大腿取纵形切口。在手术显微镜下,显露单侧坐骨神经,切除 8 mm 神经段,分别用化学萃取法和反复冻融法制备的 Sprague-Dawley 鼠坐骨神经去细胞基膜管(10 mm)作为神经移植,用 9-0 无损伤缝线端端吻合,两端留约 1 mm 空隙。术后处理:动物剪耳标记后,分笼饲养。

1.4 一般观察 术后 1 周观察大鼠的精神状态、肢体活动、饮食、伤口愈合情况等。1 周后观察足部溃疡形成及愈合情况。

1.5 移植物理性状观察 取材时将移植与周围组织仔细分离,观察移植粘连程度、颜色、表面是否有肉眼可见血管膜状物。

1.6 神经组织学观察 组织切片:标本用 10%中性福尔马林固定,梯度乙醇脱水。常规石蜡包埋,切片厚 4 μm 。苏木精-伊红(HE)染色:镜下观察 Schwann 细胞、炎细胞及神经结构。Masson's 三色染色:光镜下观察髓鞘。Bieischowsky 染色:光镜下观察神经轴突再生距离。NF 免疫组化染色:上述各组石蜡切片按常规方法进行免疫组化染色, I 抗为羊抗人 NF 单克隆抗体, II 抗为生物素标记羊 IgG 抗体,光镜下观察神经轴突再生距离。VIII 因子免疫组化染色:上述各组石蜡切片按常规方法进行免疫组化染色, I 抗为羊抗人 VIII 因子相关抗原多克隆抗体, II 抗为生物素标记羊 IgG 抗体,光镜下观察微血管。

1.7 神经外膜及神经内部炎细胞计数 0~50 个/HP 为(+), 51~100 个/HP 为(++), >100 个/HP 为(+++), 无炎细胞浸润为(-)。

1.8 统计学方法 采用配对 *t* 检验及秩和检验。

2 结果

2.1 一般观察 术后 7 天伤口基本愈合,但足部开始出现轻度溃疡,术后 14 天均出现不同程度的足踝部溃疡。

2.2 移植物理性状观察 取材时见桥接物长度均收缩变短,与周围组织无粘连。术后第 8 天取材, CEN 组吻合口处表面见微血管膜, FTN 组吻合口在术后 13 天出现微血管膜。

2.3 光镜观察

2.3.1 神经再生距离 术后 8 天, CEN 组神经再生轴突接近中点,呈均匀一致细发丝状(见图 1); FTN 组神经再生轴突至近端吻合口,神经轴突以变性、坏死为主,呈粗棒状、球状或空泡状(见图 2)。术后 13 天, CEN 组再生轴突接近 8 mm,呈较致密

发丝状(见图 3); FTN 组内神经再生轴突接近 3 mm,呈散在性粗发丝状,有球状或空泡状变性、坏死的神经组织残存,远端神经轴突仍以变性、坏死为主,呈棒状、球状或空泡状(见图 4)。术后 23 天, CEN 组再生轴突贯穿移植全长,达远端吻合口,近端呈致密的细发丝状结构,远端较稀疏; FTN 组再生轴突达移植全长 2/3,近端呈致密发丝状,远端仍有棒状或球状的变性神经组织残存。两者差异有显著性($P < 0.01$)(见表 1~3)。

2.3.2 Schwann 细胞 术后 8 天, CEN 组近端少许 Schwann 细胞增生,核呈椭圆形,无变性、坏死细胞(见图 5),远端少量 Schwann 细胞,大部分区域为红染无结构的组织; FTN 组 Schwann 细胞变性和坏死,细胞核淡染呈空泡状或崩解呈碎片状,以远端和中央处最为多见,近端及中段周边 Schwann 细胞呈少量散在性增生(见图 6)。FTN 组远、近端内 Schwann 细胞数多于 CEN 组($P < 0.01$)。术后 13 天, CEN 组近端及中段 Schwann 细胞增生明显,远端较少; FTN 组全长见 Schwann 细胞呈散在性增生,其间夹杂有较多的变性、坏死的 Schwann 细胞和神经组织。FTN 组远、近端 Schwann 细胞数多于 CEN 组($P < 0.01$)。术后 23 天, CEN 组全长见 Schwann 细胞均显著增生,近端及周边部有髓鞘形成,呈条索状或大片状分布,该处 Schwann 细胞数明显减少,核变为长杆状(见图 7); FTN 组全长见 Schwann 细胞呈散在性增生,以近端及周边部多见,局部有条索状髓鞘形成(见图 8),远端及神经中央 Schwann 细胞较少,夹杂较多变性坏死的 Schwann 细胞和神经组织。CEN 组的 Schwann 细胞数明显多于 FTN 组($P < 0.05$)(见表 1~3)。

2.3.3 炎症反应 术后 8、13、23 天, FTN 组远、近端的神经外膜及内部均可见大量巨噬细胞、淋巴细胞及少量嗜中性粒细胞等炎细胞浸润(见图 6); CEN 组内部无炎细胞浸润,外膜处有少量巨噬细胞浸润(见图 5), CEN 组神经内部炎细胞数明显少于 FTN 组,两者神经外膜处炎细胞数无差异($P > 0.05$)。

2.3.4 再血管化 术后 8 天, CEN 组无血管再生,外膜毛细血管增生; FTN 组移植近端及周边部毛细血管明显增生,远端、中央处无明显血管再生。FTN 组多于 CEN 组($P < 0.05$)。术后 13 天, FTN 组全长见毛细血管明显再生,两端及周边部尤为明显,中央处较稀少; CEN 组全长见毛细血管再生,远端及神经中央处均较稀少, FTN 组优于 CEN 组($P < 0.05$)。术后 23 天, FTN 组两端及周边部小血管增生为主,血管数减少,管壁稍增厚,远端中央处毛

细血管多见; CEN 组全长见血管数明显减少, 小血管多见, FTN 组优于 CEN 组 ($P < 0.05$) (见表 1~3)。

表 1 CEN 和 FTN 术后 8 天的检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	再生轴突 距离(mm)	Schwann 细胞(个)		毛细血管(个)	
			近	远	近	远
CEN	6	4.68±0.78	19.17±12.46	3.50±5.65	14.50±7.48	10.33±8.82
FTN	6	0.47±1.14	52.17±10.65	27.50±9.57	40.50±26.79	19.00±14.87
$\bar{d} \pm s_d$	—	-4.21±0.18	33.00±14.67	24.00±4.90	26.00±10.91	8.67±6.71
t	—	57.29	5.51	12.00	5.84	3.16
P	—	<0.001	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05

表 2 CEN 和 FTN 术后 13 天的检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	再生轴突 距离(mm)	Schwann 细胞(个)		毛细血管(个)	
			近	远	近	远
CEN	6	7.61±1.43	63.33±8.26	18.33±6.44	11.83±3.66	17.50±4.23
FTN	6	2.78±1.47	109.33±9.09	83.67±18.66	26.83±6.74	34.83±10.48
$\bar{d} \pm s_d$	—	-4.83±0.88	46.00±10.51	65.33±18.60	15.00±1.81	17.33±4.50
t	—	13.44	10.72	8.60	20.30	9.43
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001

表 3 CEN 和 FTN 术后 23 天的检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	再生轴突 距离(mm)	Schwann 细胞(个)		毛细血管(个)	
			近	远	近	远
CEN	6	9.93±0.16	365.00±8.29	133.50±21.13	10.83±4.67	17.00±2.76
FTN	6	5.29±2.55	165.17±41.21	185.00±35.71	27.17±10.11	39.33±20.99
$\bar{d} \pm s_d$	—	-4.65±1.02	199.83±44.58	48.50±44.84	16.33±3.20	22.33±8.35
t	—	10.69	10.98	2.65	12.50	6.55
P	—	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

3 讨论

本试验术后 8、13、23 天, CEN 组神经轴突再生距离与质量优于 FTN 组, 说明虽然两字方法制备的坐骨神经去细胞基膜管都能在术后一段时间修复短距离神经缺损, 但在神经轴突再生速度与质量方面, CEN 组优于 FTN 组。Dumont、Sondell 等未做对比试验, 但与 Gulati^[3] 试验结果作间接比较后, 理论认为化学萃取法、冻融法制备的去细胞基膜管神经轴突再生速度有差别, 化学萃取法优于冻融法。

术后 8、13 天, FTN 组远、近端内 Schwann 细胞数明显多于 CEN 组, 因 CEN 组 Schwann 细胞仅有增生, 无残余的 Schwann 细胞, 但 FTN 组 Schwann 细胞增生, 还残存 Schwann 细胞。术后 23 天, CEN 组远、近端的 Schwann 细胞数多于 FTN 组, 而 FTN 组残存的 Schwann 细胞已吞噬、清除, 且受体 Schwann 细胞迁移少, 所以, CEN 组的 Schwann 细

胞数明显多于 FTN 组, 差异有显著性。我们认为受体 Schwann 细胞在 CEN 组与 FTN 组迁移速度不同, CEN 组的受体 Schwann 细胞迁移速度快, 且是去细胞基膜管内神经轴突再生速度的重要影响因素之一。

在大多数的神经缺损修复方法中, 例如硅胶管修复, Schwann 细胞与轴突均由近端向远端同步生长^[4]。但本实验 CEN 组与 FTN 组均观察到 Schwann 细胞迁入与轴突再生是相互独立的, 即轴突由近端向远端生长时, Schwann 细胞能同时由远、近端迁入, 此种迁入方式有利于神经轴突再生。

术后 8、13、23 天, CEN 组移植物内部有极少的巨噬细胞和淋巴细胞浸润, 明显少于 FTN 组。本实验化学法去细胞基膜管内见少量胶冻样物质残留, 可能是引起轻微炎症反应的主要原因。Dumont 报道化学萃取法未见免疫排斥反应, 因取材时间已超过免疫吞噬时间(通常为 7~15 天)。冻融法的免疫原性较新鲜异体神经移植虽有显著性降低, 但因细胞碎片与髓鞘残存, 从而残留有一定的免疫原性, 且因巨噬细胞侵入移植物吞噬、清除细胞碎片与髓鞘, 所以见大量巨噬细胞、淋巴细胞及嗜中性粒细胞等炎细胞浸润。且髓鞘、轴突堵塞管腔, 形成盲端。所以, 我们认为 FTN 组移植物的细胞碎片与髓鞘在免疫、管道通畅性等方面阻碍 Schwann 细胞的迅速迁入和轴突的早期再生, 从而导致 CEN 组神经再生轴突生长速度明显优于 FTN 组。

两组神经外膜炎细胞浸润差异无显著性, 因外膜均主要由胶原纤维构成, 化学萃取法对其无作用。目前尚未见相关报道, 需进一步研究。两者的再血管化方式上存在差异。在 FTN 组中, 可见小血管的生长进度早于神经轴突的再生, 与硅胶管修复相同^[5], 而 CEN 组的再血管化方式与此相反。

化学萃取法、冻融法制备的坐骨神经去细胞基膜管均能诱导神经轴突再生和修复神经缺损, 但动态比较观察证明化学萃取法制备的坐骨神经去细胞基膜管明显优于冻融法, 特别在神经轴突再生速度方面。所以, 我们认为应用动态比较观察法能早期、客观、真实地评价神经桥接物修复神经缺损的效果。

综上所述, 化学萃取法制备的周围神经去细胞基膜管, 本质是由胶原纤维构成的管形桥接物, 内覆层黏蛋白等基底膜物质, 管内无细胞碎片与髓鞘, 具备良好的管形三维空间结构, 免疫原性极低, 有利于神经轴突的早期再生与 Schwann 细胞的迅速迁入, 应有很大的临床实用价值。

(本文图 1~8 见封四)

Survivin 反义寡核苷酸经线粒体途径诱导肺癌细胞凋亡研究

李 伟¹, 陈余清¹, 周继红², 李殿明¹, 徐凤珍¹, 夏雪梅¹

[摘要] 目的: 探讨 survivin 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASODN) 诱导肺癌细胞凋亡的作用及 survivin 抗凋亡的分子机制。方法: 脂质体介导下, 分别以 100 nmol/L, 300 nmol/L, 500 nmol/L survivin ASODN 作用于肺癌细胞株 NCF-H446 后, 在不同时间用流式细胞仪(flow cytometry, FCM) 检测凋亡; Rh123 染色法检测细胞线粒体膜电位(mitochondrial potential membrane, $\Delta\Psi_m$) 变化, ELISA 法检测胞质细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 浓度, 比色法检测胞质内天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-9(cysteinyl aspartate specific proteinase-9, caspase-9) 活性变化; 加入 caspase-9 抑制剂 Z-LEHD-FMK 后 FCM 检测细胞凋亡。结果: Survivin ASODN 500 nmol/L 作用 72 h 效果最佳, 细胞凋亡指数(AI) 达 48.35%, 增殖指数(PI) 为 24.38%; Survivin ASODN 导致细胞 $\Delta\Psi_m$ 逐渐下降, 并相继引起 Cyt C 的释放和 caspase-9 的激活。三者变化具有时间依赖性和差异性; Z-LEHD-FMK 显著抑制了 survivin ASODN 诱导的细胞凋亡。结论: Survivin 主要通过调控线粒体凋亡途径发挥抗肺癌细胞凋亡作用; Survivin ASODN 能够显著诱导肺癌细胞凋亡, 抑制细胞增殖。

[关键词] 肺肿瘤; survivin; 反义寡核苷酸; 凋亡; 线粒体途径

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2 [文献标识码] A

Survivin antisense oligonucleotides induces apoptosis of lung cancer cells through mitochondrial-dependent pathway

LI Wei¹, CHEN Yu-qing¹, ZHOU Ji-hong², LI Dian-ming¹, XU Feng-zhen¹, XIA Xue-mei

1. Department of Respiratory Diseases, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Bengbu Medical College, Bengbu 233003, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the role of survivin antisense oligonucleotides(ASODN) in inducing the apoptosis of lung cancer cells and its mechanism. **Methods:** The lung cancer cell lines NCF-H446 were transferred with 100 nmol/L, 300 nmol/L and 500 nmol/L survivin ASODN. The apoptosis index(AI) and the proliferation index(PI) were measured by flow cytometry(FCM). The cells were stained with Rh123 to detect the changes in the mitochondrial membrane potential($\Delta\Psi_m$) by FCM. While the concentration of cytoplasmic cytochrome c (Cyt C) was determined by ELISA, the relative activities of caspase-9 were detected by colorimetric assay. The apoptotic rates of lung cancer cells induced by survivin ASODN with or without caspase-9 inhibitor were measured by FCM. **Results:** When the NCF-H446 cells were treated with concentration of ASODN 500 nmol/L for 72 h, the AI was 48.35%, and the PI 24.38%. Survivin ASODN decreased $\Delta\Psi_m$ gradually, released Cyt C and activated caspase-9 significantly. The changes of the above indicators had time-dependent and time diversity relationship. In the presence of caspase-9 inhibitor, the apoptotic rates of lung cancer cells induced by survivin ASODN decreased significantly. **Conclusions:** Survivin inhibits apoptosis primarily via regulation of mitochondrial-dependent pathway. Survivin ASODN can not only induce apoptosis but also inhibit cell proliferation.

[Key words] lung neoplasms; survivin; antisense oligodeoxynucleotides; apoptosis; mitochondrial-dependent pathway

[收稿日期] 2005-08-10

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学基金资助项目(2004kj283)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院附属医院呼吸病科, 安徽蚌埠 233004 2. 蚌埠医学院生物化学与分子生物学教研室, 安徽蚌埠 233003

[作者简介] 李 伟(1975-), 男, 安徽蚌埠人, 硕士, 住院医师, 主要研究方向: 肺癌的分子生物学。

Survivin 是近年发现的凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP) 基因家族中的新成员, 在大多数肿瘤组织中高表达, 但不表达于终末分化的成人组织^[1]。我们既往的研究^[2]也显示肺癌组织 survivin 基因表达的阳性率达 70%, 提示 survivin

[参 考 文 献]

- [1] Dumort CE, Hente VR. Enhancement of axon growth by detergent-extracted nerve grafts[J]. *Transplantation*, 1997, 63(9): 1 210 ~ 1 215.
- [2] Sondell M, Lundborg G, Kanjie M. Regeneration of the rat sciatic nerve into allografts made acellular through chemical extraction [J]. *Brain Res*, 1998, 795(1-2): 44 ~ 54.
- [3] Gulati AK. Immunological fate of Schwann cell-populated acellular basal lamina nerve allografts[J]. *Transplantation*, 1995, 59(11): 1 618 ~ 1 622.
- [4] Williams LR, Longo FM, Powell HC, et al. Spatial-temporal progress of peripheral nerve regeneration within a silicone chamber: Parameter for a bioassay[J]. *J Comp Neurol*, 1983, 218(4): 460 ~ 470.
- [5] Podhajsky RJ, Myers RR. The vascular response to nerve transection: Neovascularization in the silicone nerve regeneration chamber[J]. *Brain Res*, 1994, 662(1-2): 88 ~ 94.

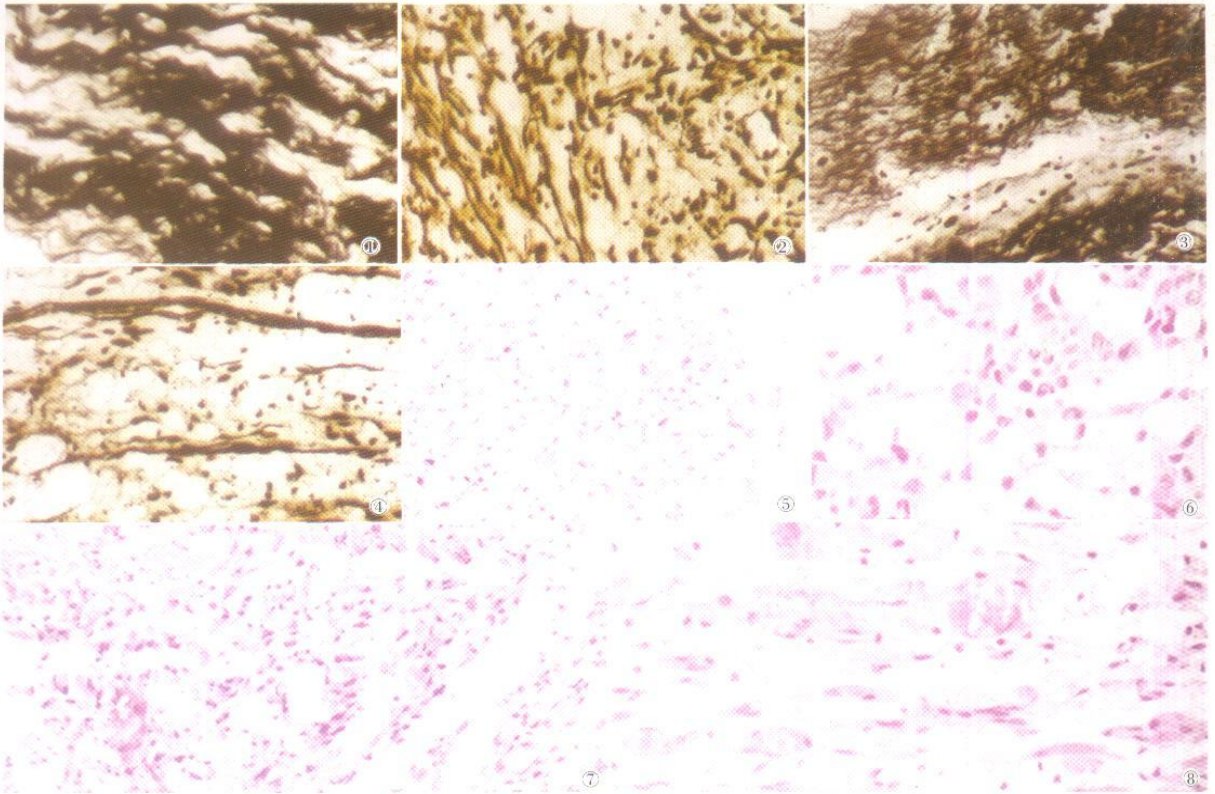


图1 化学萃取法(CEN组),神经再生轴突呈均匀一致细发丝状,Bielschowsky染色 $\times 400$ 图2 冻融法(FTN组),神经轴突以变性、坏死为主,呈粗棒状、球状或空泡状,Bielschowsky染色 $\times 400$ 图3 CEN组,再生轴突呈致密发丝状,Bielschowsky染色 $\times 400$ 图4 FTN组,神经再生轴突呈散在性粗发丝状,有球状或空泡状的变性、坏死的神经组织残存,Bielschowsky染色 $\times 400$ 图5 CEN组,近端少许 Schwann 细胞增生,核呈椭圆形,无变性、坏死细胞,HE染色 $\times 200$ 图6 FTN组,Schwann 细胞变性和坏死,细胞核淡染呈空泡状或崩解呈碎片状,HE染色 $\times 200$ 图7 CEN组,Schwann 细胞均显著增生,近端及周边部有髓鞘形成,呈条索状或大片状分布,HE染色 $\times 200$ 图8 FTN组,Schwann 细胞散在性增生,有条索状髓鞘,夹杂变性坏死的 Schwann 细胞和神经组织,HE染色 $\times 200$

蚌埠医学院学报

双月刊(1976年3月创刊)
2005年 第30卷 第6期(总第138期)
2005年11月15日出版

Journal of Bengbu Medical College

Bimonthly (Founded in March 1976)
2005, Vol. 30, No. 6 (Sum 138)
November 15, 2005

主管单位:安徽省教育厅
主办单位:蚌埠医学院
主编:祝延
编辑出版:蚌埠医学院学报编辑部
(安徽省蚌埠市治淮路801号 233003)
电话:(0552)3066412-2061

电子信箱:bang@chinajournal.net.cn
印刷:蚌埠市光大彩色制印有限公司
国内订阅:全国各地邮政局
国内总发行:蚌埠市邮政局
国外总发行:中国国际图书贸易总公司
(北京399信箱)

Responsible Institution The Education Department of Anhui Province
Sponsored by Bengbu Medical College
Editor in Chief ZHU Yan
Edited and Published by The Editorial Board of Journal of
Bengbu Medical College (801 Zhihuai Road, Bengbu,
Anhui 233003, China) Tel: (0552)3066412-2061

E-mail bang@chinajournal.net.cn
Printed by Bengbu Guangda Color Printing Co. Ltd
Domestic Subscription Local Post Offices
Domestic Distribution Bengbu Post Office
Foreign Distribution China International Book Trading Corporation
(P. O. Box 399, Beijing, China)