

· 基础研究 ·

肾上腺髓质素对大鼠血管钙化的影响

张宝红 姜智胜 齐永芬 庞永正 唐朝枢 杜军保

【摘要】 目的 观察肾上腺髓质素(ADM)对血管钙化的影响。方法 维生素 D₃ (Vit D₃) 和尼古丁制备大鼠血管钙化模型, 分别测定血管、心肌钙含量和血管碱性磷酸酶(ALP)活性, 血浆和血管 ADM 含量, ¹²⁵I-ADM 与 ADM 受体的结合力及血管环磷酸腺苷(cAMP)含量。结果 与对照组相比, 钙化组(VDN 组)的血管钙含量和 ALP 活性明显升高; 血管及血浆 ADM 的含量亦升高, 但¹²⁵I-ADM 与血管质膜 ADM 受体结合的位点减少, K_d 值升高, 提示亲和力降低, 同时伴钙化血管的 cAMP 合成减少。提示钙化血管对 ADM 的反应减弱。空载脂质体对血管钙化无影响。用脂质体包裹 ADM 组(VDN + ADM 组)与钙化组相比, 其血管的钙含量、ALP 的活性均明显降低; ¹²⁵I-ADM 与血管质膜 ADM 受体结合的位点增加, K_d 值减少, cAMP 的合成也增加, 提示该组血管对 ADM 的反应增强。结论 血管钙化时 ADM-ADM 受体-cAMP 途径发生变化, 外源性 ADM 通过改善 ADM-ADM 受体-cAMP 途径, 发挥抑制血管钙化的作用。

【关键词】 肾上腺髓质素; 血管, 钙化

Effects of adrenomedullin on vascular calcification in rats

ZHANG Baohong, JIANG Zhisheng, QI Yongfen, PANG Yongzheng, TANG Chaoshu, TU Junbao
Department of Pediatrics, the First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of adrenomedullin (ADM) on vascular calcification. Methods Vascular calcification model was established in rats (VDN group) by using vitamin D₃ (300kU/kg) and nicotine (25mg/kg, two doses). The effect of liposome-encapsulated ADM was observed. Vascular calcium content, alkaline phosphatase (ALP) activity, ADM in aortic tissue and plasma, binding ability of ¹²⁵I-ADM for ADM receptor on vascular plasma membrane and content of cAMP in vessels were measured. Results Compared with control rats, the aortic calcium content and vascular ALP activity in rats of VDN group were obviously increased, also ADM concentrations in plasma and vessels of rats in VDN group were increased. But the maximum binding sites of ¹²⁵I-ADM for ADM receptor (B_{max}) on vascular plasma membrane in rats of VDN group were significantly decreased as compared with control rats. The affinity of ¹²⁵I-ADM for ADM receptor was reduced as shown by increased K_d value, and reduced vascular cAMP content in rats of VDN group compared with control one. The *in vitro* response of isolated vessels to ADM was weakened. Administration of empty liposome had no effect on vascular calcification. But administration of ADM significantly decreased vascular calcium content and ALP activity. The B_{max} of ¹²⁵I-ADM for ADM receptors on vascular plasma membrane increased and the value of K_d decreased in rats treated with ADM compared with rats of VDN group. In addition, the vascular cAMP content and the response to ADM in isolated aorta were markedly increased. Conclusions Vascular calcification induced an alteration of vascular ADM-ADM receptor-cAMP pathway. Treatment with exogenous ADM inhibited vascular calcification by improving vascular ADM-ADM receptor-cAMP pathway.

【Key words】 Adrenomedullin; Vascular, calcification

基金项目: 国家自然科学基金(2000056905)资助

作者单位: 100034 北京, 北京大学第一医院儿科研究室(张宝红, 杜军保); 100034 北京, 北京大学第一医院心血管研究所(姜智胜, 齐永芬, 庞永正, 唐朝枢)

作者简介: 张宝红, 女, 在读医学博士研究生, 主治医师

通讯作者: 杜军保, 电话: 010-66171122-2799, E-mail: Junbaodu@ht.rol.cn.net; Hongbaozhang@sohu.com

血管钙化普遍存在于动脉粥样硬化、糖尿病、肾血管病变、血管损伤修复及血管老化等病理过程中,是心血管疾病的重要危险因素^[1]。血管钙化和骨组织钙化具有很多相似之处,如钙化结节内出现基质小泡、骨桥蛋白、基质 Gla 蛋白等骨调节蛋白,血管平滑肌细胞发生成骨细胞样表型转化,钙化与骨质疏松可伴发于同一机体^[2]。目前血管钙化的发生机制仍未完全阐明,近年研究发现血管钙化是一个主动调节过程,多种生物活性物质、细胞因子、生长因子等均参与血管钙化的调节过程^[3]。肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)在心脏和血管组织中呈高表达,具有调节血管张力、抑制增殖等功能的重要的血管活性肽^[4]。本实验室最近发现 ADM 对成骨细胞分化和离体血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)钙化都具有重要调节作用。本工作在维生素 D₃ 和尼古丁(nicotine)引起的大鼠血管钙化模型上,观察血管钙化时 ADM-ADM 受体-cAMP 系统的改变及外源性 ADM 对血管钙化的影响,以探讨血管钙化的发生及其防治机制。

1 材料与方 法

1.1 材料 Wistar 大鼠由北京大学医学部实验动物中心提供。维生素 D₃、尼古丁、卵磷脂、二油酰磷脂酰胆碱、胆固醇和碱性磷酸酶试剂盒均购自 Sigma 公司;cAMP 放免试剂盒、大鼠 ADM 放免试剂盒和大鼠 ADM(1-50)均购自 Phoenix Pharmac 公司。

1.2 血管钙化动物模型制备 参照 Niederhoffer 等^[5]方法,制备血管钙化动物模型。24 只雄性 Wistar 大鼠体重 200~220g,随机分为 4 组(每组 6 只),① 血管钙化组(VDN):实验第一天早晨 9:00 给予维生素 D₃(300kU)肌注,尼古丁溶于花生油(25 mg/kg, 5 ml/kg),灌胃,晚 18:00 尼古丁重复灌胃 1 次;② 对照组:给予等量生理盐水肌注、单纯花生油灌胃代替维生素 D₃ 和尼古丁;③ 血管钙化+肾上腺髓质素组(VDN+ADM):除给予维生素 D₃ 和尼古丁同 VDN 组外,每天腹腔注射包裹 ADM 的脂质体(Ls)1ml(含 ADM 0.5nmol/kg)1 次;④ 空载脂质体组(VDN+Ls):除给予维生素 D₃ 和尼古丁同 VDN 组外,每天腹腔注射空载脂质体(2ml/kg)1 次。各组动物常规饲养 6 周后,注射过量戊巴比妥钠处死动物,取血(加 EDTA 和抑肽酶)离心制备血浆,-70℃ 储存备用;摘取心脏、胸和腹主动脉用 PBS 冲洗后,心脏称重,-70℃ 储存备用。

1.3 脂质体的制备^[6]为了延长 ADM 在体内的生物学活性,采用脂质体作为药物载体。将磷脂混合物溶于氯仿(卵磷脂:二油酰磷脂酰胆碱:胆固醇为 4:1:5 摩尔比),氮气吹干,将加有 ADM 的载药脂质体或不加 ADM 的空载脂质体溶于 PBS 缓冲液中,振荡混匀,超声 5min,悬液行冷冻-融化 5 个循环,然后用 LoposoFast 仪抽滤 9 次,过聚丙烯酰胺凝胶过滤柱(10ml 柱床体积),回收脂质体,4℃ 储存备用。实验前用 PBS 配制为每 1ml 含 1.0mg 磷脂,0.5 nmol ADM 的浓度待用。

1.4 血管、心肌钙含量和血管碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性测定 每只大鼠分别取腹主动脉 10 mg 及左心室肌 50 mg 溶于硝酸消化,烘干后用含 27 nmol/L KCl 和 27 μmol/L LaCl₃ 的去离子水复溶,原子吸收分光光度计在 423nm 处读取吸光度,换算成组织的钙含量[以 μmol/g 干重(dw)表示]。

将余下的腹主动脉匀浆后,8 000r/min 离心 10min,吸取上清液。考马斯亮蓝法(Bradford's method)行蛋白定量。按药盒说明操作测定血管组织 ALP 活性,紫外分光光度计在 405nm 处读取吸光度。ALP 活性用 p-硝基苯酚作为标准值计算,1U 表示 30min 内生成 1nmol 硝基苯酚。结果用考马斯亮蓝法测定的总蛋白含量标准化。

1.5 血浆及血管 ADM 测定 取胸主动脉约 1cm,在 1mol/L 醋酸中煮沸 10min,4℃ 匀浆,24 000r/min 离心 30min。动物血浆和血管提取液经 Sep-Pak C₁₈ 柱洗脱,冻干,复溶,按 ADM 放免试剂盒(RIA)说明书操作测定 ADM 含量。

1.6 血管质膜 ¹²⁵I-ADM 结合位点测定 参照 Itoh 等^[7]方法制备血管质膜。取胸主动脉,小心去除外周结缔组织,加入 10 倍体积缓冲液(含 20 mmol/L Tris-HCl pH 7.4, 0.25mol/L 蔗糖,1mg/L 亮抑酶肽,10mg/L 抑胃酶肽,0.1 g/L 苯甲酰嘧啶,10mg/L 抑蛋白酶肽,0.2mmol/L PMSF, 1 mmol/L NaF, 和 1 mmol/L EGTA)在 Polytron 上匀浆,4℃ 650r/min 离心 10min;过滤上清液,4℃ 10 000r/min 离心 20min;上清加入 NaCl 和 MgCl₂(终浓度分别为 0.1 和 0.2mmol/L),4℃ 100 000r/min 再离心 60min。收集沉淀,重新悬浮备用。测定质膜标识酶 Na⁺, K⁺-ATPase 和肌浆网标识酶 Ca²⁺-ATPase 的活性。

ADM 受体结合位点测定按 Oie 等^[8]方法略加改良。将 20μg 质膜蛋白与含有 0.02~5.0 nmol/L ¹²⁵I-ADM (特异活性 740 PBq/mol)的结合缓冲液

(含 20mmol/L Tris/HCl pH 7.4, 5mmol/L MgCl₂, 10mmol/L NaCl, 4mmol/L KCl, 1mmol/L EGTA, 1% BSA, 0.1 g/L 苯甲酰咪唑, 30mg/L 抑蛋白酶肽, 0.2mmol/L PMSF 和 0.25 g/L 杆菌肽) 4℃ 孵育 30 min。反复抽滤, 洗膜 3 次。滤膜干燥后, 用液闪计数器测定¹²⁵I 的放射活性。加入 1.0 μmol/L 未标记的大鼠 ADM 测定其非特异性结合。特异性结合等于总结合量减去非特异性结合。

1.7 血管 cAMP 含量测定 将剩余的胸主动脉纵向剖开, 切成 3~5mm 片, 分置于 HEPES(内含 5 mmol/L 葡萄糖, 150 mmol/L NaCl, 5 mmol/L KCl, 1.0 mmol/L MgCl₂, 1.0 mmol/L CaCl₂ 和 0.3% BSA, pH 7.5。)缓冲液中, 约 10g 组织/L, 在 37℃ 95% O₂-5% CO₂ 中平衡孵育 20min。换为含有和不含有 ADM (10⁻⁷ μmol/L) 的预热的 HEPES 液再孵育 20min。冷 HBS 冲洗后, 用 Polytron 匀浆 4 次。4℃, 600r/min 离心 10 min。取匀浆液蛋白定量。然后用 4 倍体积的水饱和乙醚抽提匀浆液, 按 RIA 说明书操作测定血管 cAMP 含量。

1.8 统计学处理 数据以均值 ± 标准差表示, 用 one-way ANOVA 作统计学处理, 组间比较用 Student-Newman-Keuls (SNK) 方法检验, P < 0.05, 为差异有显著性。

2 结果

2.1 血管和心肌钙含量及血管碱性磷酸酶活性测定

表 1 结果表明, 与对照组比较, 经维生素 D₃ 和尼古丁诱导的血管钙化大鼠 (VDN 组) 的血管和心肌钙含量分别升高 6.6 倍 (P < 0.01) 和 2.2 倍 (P < 0.01); 血管 ALP 活性升高 12.6 倍 (P < 0.01)。VDN + Ls 组与 VDN 组比较, 上述各项指标差异均无显著性 (P > 0.05)。VDN + ADM 组与 VDN 组和 VDN + Ls 组比较, 血管和心肌钙含量分别降低 32.2%、36.8% 和 35.5%、32.9% (P < 0.01); 血管 ALP 的活性降低 40.8% 和 37.8% (P < 0.01)。

2.2 血浆和血管 ADM 含量测定 表 2 结果表明, 与对照组比较, VDN 组血浆和血管 ADM 含量分别升高 54.3% 和 15.0% (P < 0.05); VDN + Ls 组与 VDN 组比较, 血浆和血管 ADM 含量差异无显著性 (P > 0.05), VDN + ADM 组动物由于给予了外源性 ADM, 其血浆和组织的 ADM 含量显著增加。

2.3 ¹²⁵I-ADM 与血管质膜受体结合测定 血管质膜和匀浆的质膜标识酶 Na⁺, K⁺-ATPase 活性分别是 (628 ± 48) 和 (24 ± 4) μmol · min⁻¹ · g⁻¹ 蛋白质 (pro),

肌浆网标识酶 Ca²⁺-ATPase 活性分别是 (31 ± 4) 和 (54 ± 5) μmol · min⁻¹ · g⁻¹ pro, 表明血管质膜的纯度较高; 肌浆网污染程度低。

表 1 实验各组大鼠血管、心肌钙含量及血管碱性磷酸酶活性比较

组别	血管钙含量 (μmol/g dw)	心肌钙含量 (μmol/g dw)	血管碱性磷酸酶活性 (kU/g pro)
正常组	15.2 ± 1.1	2.4 ± 0.2	46.0 ± 5.7
钙化组	116.0 ± 8.4**	7.7 ± 0.8**	627.0 ± 38.0**
钙化 + ADM 组	78.6 ± 5.2##	4.8 ± 0.4##	371.0 ± 48.0##
钙化 + 空载脂质体组	122.0 ± 8.8	7.2 ± 0.7	597.0 ± 44.0

注: $\bar{x} \pm s, n=6, * P < 0.01$, 钙化组与正常组比较; ## P < 0.01, 钙化 + ADM 组与钙化 + 空载脂质体组比较

表 2 血浆 ADM 和血管 ADM 含量比较

组别	血浆 ADM 含量 (ng/L)	血管 ADM (ng/g pro)
正常组	44.6 ± 5.1	4.2 ± 0.4
钙化组	68.8 ± 7.2*	4.9 ± 0.5*
钙化 + ADM 组	442.0 ± 66.0##	6.3 ± 0.8##
钙化 + 空载脂质体组	72.4 ± 7.7	4.5 ± 0.4

注: $\bar{x} \pm s, n=6, * P < 0.05$, 钙化组与正常组比较; ## P < 0.01, 钙化 + ADM 组与钙化组和钙化 + 空载脂质体组比较

¹²⁵I-ADM 结合的饱和曲线与 Scatchard 曲线见图 1 所示。VDN 组大鼠 ¹²⁵I-ADM 与血管质膜受体最大结合率 B_{max} 比对照组降低 27.3% (P < 0.01), 而 Kd 值升高 62.2% (P < 0.01)。VDN + Ls 组 B_{max} 和 Kd 值虽较 VDN 组略降低, 但无统计学意义 (P > 0.05)。VDN + ADM 组 B_{max} 分别比 VDN 组和 VDN + Ls 组升高 17.7% (P < 0.01) 和 36.6% (P < 0.01), Kd 值降低 36.2% (P < 0.01) 和 12.7% (P < 0.05)。结果见表 3。

2.4 血管 cAMP 含量测定 表 4 结果表明, VDN 组血管 cAMP 含量比对照组低 21.2% (P < 0.05); VDN + Ls 组与 VDN 组比较差异无显著性 (P > 0.05); VDN + ADM 组比 VDN 组和 VDN + Ls 组分别升高 92.7% (P < 0.01) 和 66.3% (P < 0.01)。各组血管用 10⁻⁷ mol/L ADM 孵育后, cAMP 含量均比 ADM 孵育前显著增加 (P < 0.01); 但 VDN 组血管 cAMP 的含量仍比对照组低 29.3% (P < 0.05); VDN + Ls 组比 VDN 组略升高, 但无统计学意义 (P > 0.05); VDN + ADM 组比 VDN 组和 VDN + Ls 组分别升高 74.4% (P < 0.01) 和 44.4% (P < 0.01)。

表 3 ¹²⁵I-ADM 与血管膜受体结合能力测定

组别	B _{max} (pmol/g)	Kd (nmol/L)
正常组	833 ± 67	1.43 ± 0.22
钙化组	606 ± 52**	2.32 ± 0.28**
钙化 + ADM 组	713 ± 48##	1.48 ± 0.22##
钙化 + 空载脂质体组	582 ± 66	2.08 ± 0.26

注: B_{max}: ¹²⁵I-ADM 与受体的最大结合率; Kd 值: ¹²⁵I-ADM 与受体结合的亲和力。x ± s, n = 6; ** P < 0.01, 钙化组与正常组比较; ## P < 0.01, 钙化 + ADM 组与钙化组和钙化 + 空载脂质体组比较

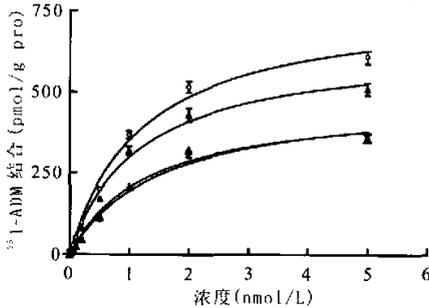


图 1A ¹²⁵I-ADM 与血管膜受体结合能力

注: (○) 正常对照组, (●) VDN 组, (△) VDN + ADM 组, (▲) VDN + Ls 组。x ± s, n = 6

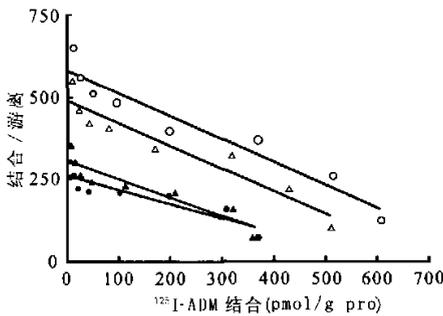


图 1B ¹²⁵I-ADM 与血管膜受体结合能力的 Scatchard 图

注: (○) 正常对照组, (●) VDN 组, (△) VDN + ADM 组, (▲) VDN + Ls 组。x ± s, n = 6

3 讨论

近年研究表明, 血管钙化并不是钙盐在血管组织的被动沉积, 而是类似于骨形成和骨质疏松发生的主动的调节过程^[2]。血管平滑肌细胞由正常的收缩表型转变为成骨细胞样表型, 是血管钙化的细胞学基础。已知多种因素参与血管钙化的调节, 如 C-型利钠肽(CNP)、甲状旁腺素和甲状旁腺相关肽抑

制钙化; 1, 25(OH)₂D₃、无机磷、转化生长因子、脂氧化产物(尤其 MM-LDL)和地塞米松等可不同程度地诱导钙化, 但血管钙化的确切机制尚未阐明。

表 4 各组大鼠血管 cAMP 含量

组别	未加 ADM	加 ADM (10 ⁻⁷ mol/L)
正常组	1.04 ± 0.08	2.32 ± 0.14
钙化组	0.82 ± 0.08**	1.64 ± 0.20**
钙化 + ADM 组	1.58 ± 0.21##	2.86 ± 0.38##
钙化 + 空载脂质体组	0.95 ± 0.06	1.98 ± 0.28

注: x ± s, n = 6。* * P < 0.01, 钙化组与正常组比较; ## P < 0.01, 钙化 + ADM 组与钙化组和钙化 + 空载脂质体组比较

ADM 是具有扩张血管、抑制血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖、利钠、利尿等多种生物学效应的血管活性肽, 属于降钙素家族, 后者还包括降钙素基因相关肽和胰岛淀粉样多肽(amylin)。多种组织和器官, 包括心脏、血管、肺和肾均能合成和分泌 ADM。心血管组织富含 ADM 的受体, 其受体为可溶性 G 蛋白(Gs)耦联受体。ADM 主要通过 cAMP/PKA 途径发挥其生物学效用。研究表明, 降钙素家族肽都能促进成骨细胞分化, 调节骨生成。在培养的成骨细胞中, ADM 呈浓度依赖方式促进成骨细胞增殖和矿化^[4]; 然而, 本实验室在离体培养的大鼠 VSMC 中, 发现 ADM 能抑制甘油磷酸盐等诱导的 SMC 钙化, 抑制其⁴⁵Ca 摄取、胞内钙含量和 ALP 活性的增加。基于上述研究, 本实验旨在探讨血管钙化时 ADM-ADM 受体-cAMP 途径的变化, 以及外源性 ADM 对血管钙化的影响。

本实验的 VDN 组动物与对照组相比: 血管和心肌的钙含量及血管 ALP 活性均显著增高(P < 0.01), 与文献报道一致^[5]。VDN 组动物 ADM-ADM 受体-cAMP 系统发生明显变化: 血管及血浆 ADM 的含量升高(P < 0.05), 但血管 ADM 受体结合位点减少(B_{max}降低, P < 0.01), ADM 与血管质膜的亲和力降低(Kd 值升高, P < 0.01)。钙化血管的 cAMP 含量降低(P < 0.05), 而且血管对 10⁻⁷ mol/L ADM 诱导后的反应(cAMP 的合成)也减少(P < 0.05)。VDN + ADM 组与 VDN 组比较, 其血管和心肌的钙含量及血管 ALP 活性均显著降低(P < 0.01), 血管钙化程度明显减轻。¹²⁵I-ADM 与血管 ADM 受体结合的位点增加(P < 0.01), 亲和力增强(P < 0.01)。血管 cAMP 含量升高(P < 0.01), 而且对 ADM 的反应也增强(P < 0.01), 明

显改善了 ADM-ADM 受体-cAMP 途径的功能。为排除脂质体载体对实验的干扰,本实验设置了 VDN+Ls 组。VDN+Ls 组动物的钙化程度与 VDN 组比较无统计学差异($P>0.05$); ADM-ADM 受体-cAMP 途径的变化与 VDN 组相近($P>0.05$),但与 VDN+ADM 组相比具有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。上述实验结果证实,ADM 可减轻血管钙化,单纯脂质体无此作用。本实验发现,钙化血管的 ADM-ADM 受体-cAMP 系统发生变化,ADM 的生成增加,但效应降低,钙化血管对 ADM 的反应减弱;外源性 ADM 通过改善 ADM-ADM 受体-cAMP 途径,发挥抑制血管钙化的作用。

ADM 主要通过 cAMP 途径,以旁/自分泌方式维持机体内环境的稳定^[9]。除 VSMC 外,内皮细胞、成纤维细胞、吞噬细胞和成骨细胞等多种细胞均能表达和合成 ADM,且这些细胞表面富含 ADM 受体。本实验和以往文献报道^[4]均提示,ADM 能抑制钙化,促进骨生成,减轻骨质疏松,提示 ADM 在调节机体钙代谢中起重要作用。动脉粥样硬化和骨质疏松是中老年患者的常见病、多发病,是威胁人类健康的主要杀手之一,干预 ADM-ADM 受体-cAMP 系统,以及应用外源性 ADM 作为防治动脉粥样硬化和骨质疏松的新策略的可行性,值得进一步研究。

参 考 文 献

1 Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17:

336-339.

- 2 Shioi A, Mori K, Jono S, et al. Mechanism of atherosclerotic calcification. *Z Kardiol*, 2000, 89; Suppl 2, 75-79.
- 3 Parhami F, Tintut Y, Patel JK, et al. Regulation of vascular calcification in atherosclerosis. *Z Kardiol*, 2001, 90 Suppl 3: 27-30.
- 4 Cornish J, Callon KE, Coy DH, et al. Adrenomedullin is a potent stimulator of osteoblastic activity *in vitro* and *in vivo*. *Am J Physiol*, 1997, 273: E1113-E1120.
- 5 Niederhoffer N, Bobryshev YV, Lartaud-Idjouadiene I, et al. Aortic calcification produced by vitamin D₃ plus nicotine. *J Vasc Res*, 1997, 34: 386-398.
- 6 Suzuki H, Noda Y, Paul S, et al. Encapsulation of vasoactive intestinal peptide into liposomes: effects on vasodilation *in vivo*. *Life Sci*, 1995, 57: 1451-1457.
- 7 Itoh H, McMaster D, Lederis K. Functional receptors for fish neuropeptide urotensin II in major rat arteries. *Eur J Pharmacol*, 1988, 149: 61-66.
- 8 Oie E, Vinge LE, Yndestad A, et al. Induction of a myocardial adrenomedullin signaling system during ischemic heart failure in rats. *Circulation*, 2000, 101: 415-422.
- 9 Kureishi Y, Kobayashi S, Nishimura J, et al. Adrenomedullin decreases both cytosolic Ca²⁺ concentration and Ca²⁺ sensitivity in pig coronary arterial smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 212: 572-579.

(收稿日期: 2002-02-20)

(本文编辑 周宇红)

· 启 事 ·

征 订 启 事

《中华老年多器官疾病杂志》是经国家新闻出版署正式批准的新创医学学术期刊,由解放军总医院主管、该院老年心血管病研究所主办,王士雯院士任总编辑、国内多学科知名专家组成编委会。本刊于 2002 年 6 月创刊发行。

本刊是针对老年群体特点而创办的,老年多器官疾病是指老年人同时患有两种或两种以上疾病,或两个及两个以上器官疾病。本刊设有以下栏目:述评、论著、论著摘要、临床经验交流、临床病例(理)讨论、新药与临床、专题笔谈、综述、讲座、技术与方法、病例报告、学术动态等。读者对象为从事医学特别是老年医学的临床医师、科研、教学工作、保健人员,以及有关学科工作者。欢迎医务工作者踊跃投稿。欢迎广大读者订阅。

本刊为季刊,大 16 开本,80 页,每册定价 12 元,全年 48 元。中国标准刊号为 ISSN 1671-5403 CN 11-4786/R。邮发代号:82-408(2003 年邮局发行)。欲订购者可去当地邮局订阅或直接汇款至本刊编辑部。地址:北京市复兴路 28 号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部,邮编:100853。联系人:方爱军。电话/传真:010-88270497。E-mail:zhldngq@yahoo.com.cn