·综 述·

免疫炎症干预——缺血性卒中治疗新曙光

常晓凤,杨春晓*
(哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科,哈尔滨 150081)

【摘 要】 缺血性卒中因高复发和高致残性成为世界范围内影响健康的一个主要问题,受到越来越多的关注。近期研究显示免疫炎症在脑卒中的各个方面都发挥着重要作用。本文就炎症细胞和相关抗体与脑卒中相互作用的研究进展、以及阻止其进展的新靶点进行阐述,希望能为缺血性卒中提供更佳治疗手段。

【关键词】 免疫;炎症;缺血性卒中;靶点治疗
【中图分类号】 R743 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.092

Intervention of immune and inflammatory responses in treatment of ischemic stroke: dawn of a new era

CHANG Xiao-Feng, YANG Chun-Xiao*
(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Ischemic stroke has become a major worldwide health problem due to its high recurrence and high disability and is getting increasing attention. Recent studies have shown that immune inflammation plays an important role in all aspects of stroke. This article reviews the progress in the research about the interaction between stroke and inflammatory cells and related antibodies, and the new target to prevent the progression of stroke with a view of providing more efficacious treatment for ischemic stroke.

【Key words】 immunity; inflammation; ischemic stroke; targets therapies

Corresponding author: YANG Chun-Xiao, E-mail: yangchunxiao72@163.com

在过去的10年中,随着卒中单元的广泛应用、静脉溶栓治疗的普及,以及机械取栓的成熟,缺血性卒中患者的规范化管理已经取得了显著的成效。略显遗憾的是,许多神经保护药物在其治疗中并没有发挥出足够的作用,因此寻找新的治疗方法势在必行。缺血性卒中后的炎症反应可能对卒中恢复发挥了有益或有害的"双刃剑"作用。同时,自身反应性抗体也发挥着一系列从有害到保护的作用,或可作为一种标志物指导诊断。本文将重点阐述炎症细胞和相关抗体与脑卒中相互作用的研究进展,以及阻止其进展的新靶点。

1 炎症相关性细胞

炎症在中枢神经系统损伤的发病机制和结局中起着双重作用,既有有利的一面,也有不利的影响。

1.1 中性粒细胞

Herisson等[1]研究指出,大脑在受到损伤后,与存在于颅骨骨髓中的中性粒细胞之间存在直接的、局部的相互作用。中性粒细胞是脑缺血后最早作出反应的免疫细胞之一,除了它们的适应性作用外,其行为亦有显著的负面效应。它们对缺血组织的侵袭,与血脑屏障的破坏、水肿、神经元的死亡、梗死的严重程度以及更差的预后都直接相关。因此,中性粒细胞被认为是一个干预目标,干预后会相对减少脑卒中后损伤。在实验性脑缺血模型中,各种降低中性粒细胞反应的治疗措施会成功地降低啮齿动物受损病灶的大小[2]。然而,到目前为止这些结果还不能在人类脑卒中患者中得到证实。在一项临床研究中,通过系统性地阻断中性粒细胞的募集可导致包括脑膜炎在内的感染率增加,而脑膜炎与更差的卒中结局有关[3]。可见盲目地减少卒中后中性粒细胞的数量是不合适的。Herisson等[1]使用共聚焦显微镜发现了连接颅骨骨髓和大脑表面硬膜下血管系统的血管通道;并表明卒中或无菌性脑膜脑炎发

收稿日期:2019-06-26;接受日期:2019-08-12
通信作者:杨春晓,E-mail:yangchunxiao72@163.com

生后,中性粒细胞更频繁地离开通道进入炎症性脑实质。该研究可能提示了一种新的治疗策略,即局部的、特异性地通过这个新的血管通道迁移抑制颅骨来源的炎症细胞,从而避免中风后全身免疫抑制的副作用。然而,若将这些通道用于治疗目的,尚需要更多地研究来阐明这些通道的功能。

此外,中性粒细胞具有表型可塑性。N1表型可促进各种有害的炎症介质如干扰素γ(interferon, IFNγ)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor, TNFα)的分泌;而N2表型对缺血性卒中有保护作用[4]。然而,神经元缺血后容易使中性粒细胞远离N2表型,增加了中性粒细胞胞外捕获网(extracellular trap, NETs)的形成。Cai等[5]研究首次表明,NETs存在于脑卒中病变中,NETs可进一步增加缺血损伤后神经元的死亡。这就提示将中性粒细胞向N2表型重新极化策略可能是治疗缺血性卒中的新希望。Certo等[6]使用类视黄醇X受体激动剂贝沙罗汀在缺血条件下激活N2表型分化,发现小鼠短暂、局灶性脑缺血后组织学和神经定位症状显著改善,其有效剂量和时间窗与临床应用相一致。

1.2 小胶质细胞和单核/巨噬细胞

小胶质细胞在缺血性卒中后几分钟内迅速激活,在第2~3天时达到高峰,并在中风发作后持续数周。小胶质细胞一旦被激活,在局部缺血环境下可极化成不同的表型,即从经典活化的促炎巨噬细胞1型(M1)到选择性活化的巨噬细胞2型(M2)。一项脑卒中实验研究[7]显示,小胶质细胞的极化表型在卒中的不同时间窗表现各异。缺血损伤的急性期可触发M2修复性小胶质细胞的产生;而在亚急性期和慢性期,小胶质细胞极化向M1破坏性表型转变。一般抑制炎症反应临床试验的失败,部分原因是其干预措施一律并长期抑制小胶质细胞的活性,从而导致损伤加重。了解触发小胶质细胞激活的复杂调控分子和细胞机制,以及损伤组织中控制小胶质细胞极化的机制,并将其用于开发新的微调免疫策略至关重要,因为这些策略的主要目的是恢复小胶质细胞修复功能,从而实现脑保护功能。如对抗活化的小胶质细胞在急性期后从M2表型向M1的延迟转化,可能是促进卒中后再生的一种有希望的治疗策略。现有研究也显示吲哚美辛和米诺环素的慢性治疗可以减轻小胶质细胞向M1促炎型极化[8]。

与早期的小胶质细胞反应不同,在缺血发作后3~7 d,血液中单核细胞来源的巨噬细胞到达受损部位最多。Chu等[9]研究表明,促炎单核细胞能够分化为M2抗炎单核细胞来源的巨噬细胞,进而限制缺血损伤,也能诱导邻近的单核细胞来源的巨噬细胞或小胶质细胞发生同样的转化。CD11b+Ly6ChighCCR2+单核细胞是继大脑中动脉闭塞后募集的主要细胞类型[10],在急性期后能有效地修复和再生受损脑组织。因此开发专门控制单核细胞亚群功能的特殊免疫调节干预可能是有意义的。如,旨在促进CCR2+单核细胞亚群的招募并随后分化为高度吞噬巨噬细胞的策略可以实现强大的治疗性再生干预。此外,单核/巨噬细胞通过阻止出血转化被认为在卒中后的亚急性期发挥重要作用,但如果在错误的时间点抑制单核细胞募集可能是有害的。更为复杂的是,巨噬细胞亚群会在梗死后不同时间点表达不同的促炎细胞因子和抗炎细胞因子。诸多实验证据表明,靶向抑制某些炎症细胞因子,如TNF、白细胞介素-1(interleukin, IL-1)、IL-6和IL-10是有意义的。但单靶点治疗似乎不够,因缺血性卒中涉及多个机制。笔者认为通过同时靶向多个细胞因子或使用一种选择性更强的靶向方法来增强对促炎细胞因子的抑制作用可能更具有意义。如,特异性抑制某些配体和受体如solTNF、IL-1或IL-6,其跨膜信号转导途径可能就会抑制细胞因子信号失调,而有益的信号通路却保留完好无损。

1.3 T淋巴细胞和B淋巴细胞

淋巴细胞可分为T细胞、B细胞、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)和调节细胞(Treg)。当缺血性卒中发生时,免疫细胞的结构将在大脑及周围迅速改变。即使在脑卒中后14 d,如丘脑缺血,其组织中的$CD4^+$和$CD8^+$ T淋巴细胞水平仍明显升高[11]。T淋巴细胞是缺血性卒中后炎症放大的关键因素。IL-17在缺血再灌注损伤的延迟期起着重要作用。在此过程中,半暗带内出现神经元凋亡,γδT细胞被认为是这种细胞因子的主要来源。因此,γδT细胞和IL-17被认为是减少脑损伤神经元死亡的重要治疗靶点。另外,脑卒中患者外周血T细胞和B细胞的比例低于健康人群,而中枢神经系统则相反。这表明,B淋巴细胞和T淋巴细胞的水平与脑卒中的严重程度呈负相关;亦表明淋巴细胞的浸润可能加重缺血损伤。Mracsko等[12]研究认为,细胞毒性T细胞(包括$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞)的耗竭降低了卒中后梗死体积;同时Shrestha等[13]证实淋巴细胞的存在降低了毒性损伤引起的细胞死亡。这就提示淋巴细胞具有神经保护作用。但事实上,淋巴细胞的功能是存在争议的。淋巴细胞对中枢神经系统是有害或是有益,可能取决于这些细胞浸润中枢神经系统的病理条件[14]。以往研究表明,NK

细胞与缺血性卒中无关。然而,近期的一项研究表明,NK 细胞可通过增加局部炎症和神经元过度活跃而加剧脑梗死[15]。与 NK 细胞相似,Treg 细胞的功能也存在争议。既往研究证实,用抗体阻断 Treg 的功能可增加梗死体积和神经功能缺损,而其他研究未显示 Treg 细胞具有任何调节作用[16]。

1.4 星形胶质细胞

星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的细胞,且形态多样,在皮质中分为纤维状(伸长)星形胶质细胞和原生质(放射状)星形胶质细胞两大类。位于灰质中的原生质星形胶质细胞直接与神经元及血管相互作用,参与血脑屏障的形成,是免疫细胞暴露的首要目标[17]。星形胶质细胞面对中枢神经系统损伤会产生相应的形态学和功能改变,被称为反应性神经胶质增生。星形胶质细胞的反应性可维持中枢神经系统内平衡,也是制约缺血性卒中造成损害的一种防御机制;而另一方面,它也会阻碍大脑的恢复系统。最新的一项研究表明,星形胶质细胞诱导产生神经毒素,这些毒素在中枢神经系统受损后对神经元是致命的[18]。因此,调控星形胶质细胞和星形胶质细胞增生的机制尤为重要,它们或可能为减少缺血性卒中后损伤的药物治疗提供新途径。

此外,组胺亦被证明是一种有效的抗炎介质,对星形胶质细胞损伤起神经保护作用。原代星形胶质细胞在细胞表面表达有机阳离子转运体 3(organic cation transporter 3,Oct3)和细胞膜单胺转运体。一项小鼠实验证实,通过增加组胺和 Tregs 来破坏 Oct3 可以改善缺血性卒中造成的损伤[19]。因此,未来的研究可以针对 Tregs 的作用以及它们在脑内和脑内的迁移,将 Oct3 作为可能的脑缺血治疗靶点。

另有体外研究[20]表明,小鼠淋巴结和脾脏的 T 细胞加入原代小鼠星形胶质细胞培养物后,可使星形胶质细胞免受氧化应激损伤,从而形成具有神经保护作用的星形胶质细胞表型。T 细胞通过谷氨酸清除与星形胶质细胞的相互作用发挥神经保护作用,因此进一步了解这种相互作用可能有助于确定治疗缺血性脑损伤的策略。

除此之外,有研究表明[21]星形胶质细胞向 T 细胞和 NK 细胞传递促炎细胞因子 IL-15,可加剧缺血性卒中后的脑损伤。该研究还发现,小鼠和人类大脑中的星形胶质细胞(而不是神经元或小胶质细胞)产生的 IL-15 最多,这表明星形胶质细胞产生的 IL-15 是缺血性卒中后炎症的关键调节因子。用抗体阻断星形胶质细胞来源的 IL-15 向 T 细胞和 NK 细胞的传递从而减轻细胞毒性,可使转基因 *IL-15* 小鼠的梗死体积降低。因此,抑制星形胶质细胞和免疫系统细胞之间的相互作用可能减少卒中后缺血性损伤。

2 抗体

抗体是免疫系统中识别和应答外来抗原的重要组成部分。然而,一些抗体却可以对健康个体的自体抗原进行识别。缺血时产生这种自身抗体可能是缺血导致的神经损伤引发了对受损组织或其成分的继发性免疫反应。许多自身抗原和自身抗体已被证实在大脑疾病中可诱发或加重神经元损伤。Bornstein 等[22]发现,在卒中后的最初 3 个月内,某些特定抗原的自身抗体显著上升,如神经丝(neurofilament,NF)。NF 抗体在卒中引起的痴呆中也可能发挥类似作用。与 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚基结合的抗体在卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)患者中也有增加;同时抗热休克蛋白(Hsp60)抗体效价与脑磁共振白质高信号的严重程度之间存在显著相关性;另外,髓鞘碱性蛋白是一种在少突胶质细胞中发现的髓鞘蛋白相关蛋白,被证明与患者 90 d 的不良临床预后有关[23]。除此之外,升高的甲状腺自身抗体与急性缺血性卒中患者的不良预后独立相关[24],载脂蛋白 A-1 自身抗体的血清水平与急性脑梗死后 3 个月临床恢复较差、脑损伤体积较大有关[25]。

当然,并不是所有的人类自身抗体都具有致病性。IgM 天然自身抗体是一种主要由生殖系 V 基因片段编码的多反应性免疫球蛋白,多项动物实验研究表明,IgM 天然自身抗体具有抗动脉粥样硬化作用[26],该抗体通过干扰氧化低密度脂蛋白与巨噬细胞的相互作用而发挥保护作用,进而阻止泡沫细胞的形成,限制氧化低密度脂蛋白的促炎作用。总之,人类自身反应性天然 IgM 抗体在健康和疾病人体中都是常见的,在组织内平衡和维持免疫平衡方面发挥着不可或缺的作用。如何利用神经抗体的保护作用,或许是一种颇有前景的治疗方法。

此外,血清特异性抗体水平的升高可能是一种潜在的疾病诊断标志。Yoichi 等[26]研究发现,PDCD11-Ab 水平升高是 TIA 的独立预测因子,但单独使用 PDCD11-Ab 的诊断价值较低(敏感性为 73.6%,特异性为 55.8%)。Yoichi 等[27]研究预测,将多种自身抗体的检测与不同的产生机制相结合或许可以提高诊断价值,如 PDCD11-Ab 联合临床危险因素诊断 TIA 的阳性预测值明显高于单纯临床危险因素的 TIA 阳性预测值。另外,中重度阻塞性睡眠

呼吸暂停亦是严重动脉硬化疾病(如心血管疾病和中风)的独立危险因素,但此类患者尚无法预测动脉粥样硬化相关疾病的发展趋势。一项初步研究中得出,升高的循环抗外壳蛋白复合物亚基ε自身抗体(COPE-Ab),可能是阻塞性睡眠呼吸暂停患者心血管和脑血管事件风险的潜在预测因子。因此,COPE-Ab水平较高的患者可能需要更多关注和强化治疗。

3 小结

综上所述,越来越多的证据显示炎症细胞与免疫系统在脑卒中中发挥着重要作用,探讨基于免疫炎症缺血性卒中治疗的靶向干预,及自身抗体标志物对脑梗死的风险评估,或可为急性缺血性卒中的诊疗提供新路径。同时神经炎症和神经保护作用是相互交错的,其系统之间的微妙平衡对于避免神经失调至关重要。

【参考文献】

[1] Herisson F, Frodermann V, Courties G, *et al*. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(9): 1209-1217. DOI: 10.1038/s41593-018-0213-2.

[2] Herz J, Sabellek P, Lane TE, *et al*. Role of neutrophils in exacerbation of brain injury after focal cerebral ischemia in hyperlipidemic mice[J]. Stroke, 2015, 46(10): 2916-2925. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010620.

[3] American Academy of Neurology. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial[J]. Neurology, 2001, 57: 1428-1434.

[4] Cuartero MI, Ballesteros I, Moraga A, *et al*. N2 neutrophils, novel players in brain inflammation after stroke: modulation by the PPARγ agonist rosiglitazone[J]. Stroke, 2013, 44(12): 3498-3508. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002470.

[5] Cai W, Liu S, Hu M, *et al*. Functional dynamics of neutrophils after ischemic stroke[J]. Transl Stroke Res, 2019. DOI: 10.1007/s12975-019-00694-y. [Epub ahead of print].

[6] Certo M, Endo Y, Ohta K, *et al*. Activation of RXR/PPARγ underlies neuroprotection by bexarotene in ischemic stroke[J]. Pharmacol Res, 2015, 102: 298-307. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.10.009.

[7] Hu X, Li P, Guo Y, *et al*. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2012, 43(11): 3063-3070. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.659656.

[8] Kim BJ, Kim MJ, Park JM, *et al*. Reduced neurogenesis after suppressed inflammation by minocycline in transient cerebral ischemia in rat[J]. J Neurol Sci, 2009, 279(1-2): 70-75. DOI: 10.1016/j.jns.2008.12.025.

[9] Chu HX, Broughton BR, Kim HA, *et al*. Evidence that Ly6C(hi) monocytes are protective in acute ischemic stroke by promoting M2 macrophage polarization[J]. Stroke, 2015, 46(7): 1929-1937. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009426.

[10] Miró-Mur F, Pérez-de-Puig I, Ferrer-Ferrer M, *et al*. Immature monocytes recruited to the ischemic mouse brain differentiate into macrophages with features of alternative activation[J]. Brain Behav Immun, 2016, 53: 18-33. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.08.010.

[11] Jones KA, Maltby S, Plank MW, *et al*. Peripheral immune cells infiltrate into sites of secondary neurodegeneration after ischemic stroke[J]. Brain Behav Immun, 2018, 67: 299-307. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.09.006.

[12] Mracsko E, Liesz A, Stojanovic A, *et al*. Antigen dependently activated cluster of differentiation 8-positive T cells cause perforin-mediated neurotoxicity in experimental-stroke[J]. J Neurosci, 2014, 34(50): 16784-16795. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1867-14.2014.

[13] Shrestha R, Millington O, Brewer J, *et al*. Lymphocyte-mediated neuroprotection *in vitro* models of excitotoxicity involves astrocytic activation and the inhibition of MAP kinase signalling pathways[J]. Neuropharmacology, 2014, 76(Pt A): 184-193. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.025.

[14] Perez-Alvarez MJ, Mario VG, Irene BC, *et al*. Role of mTORC1 controlling proteostasis after brain ischemia[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 60. DOI: 10.3389/fnins.2018.00060.

[15] Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, *et al*. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke[J]. Neurol Sci, 2017, 38(7): 1167-1186. DOI: 10.1007/s10072-017-2938-1.

[16] Youl KJ, Joohyun P, Young CJ, *et al*. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells[J]. Exp Neurobiol, 2016, 25(5): 241-251. DOI: 10.5607/en.2016.25.5.241.

[17] Xie L, Li W, Hersh J, *et al*. Experimental ischemic stroke induces long-term T cell activation in the brain[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(11): 2268-2276. DOI: 10.1177/0271-678X-18792372.

[18] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, *et al*. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. Nature, 2017, 541(7638): 481-487. DOI: 10.1038/nature21029.

[19] Zhu P, Hata R, Ogasawara M, *et al*. Targeted disruption of organic cation transporter 3(Oct3) ameliorates ischemic brain damage through modulating histamine and regulatory T cells[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(10): 1897-1908. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.92.

[20] Shrestha R, Millington O, Brewer J, *et al*. Lymphocyte-mediated neuroprotection *in vitro* models of excitotoxicity involves astrocytic activation and the inhibition of MAP kinase signalling pathways[J]. Neuropharmacology, 2014, 76: 184-193. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.025.

[21] Li M, Li Z, Yao Y, *et al*. Astrocyte-derived interleukin-15

exacerbates ischemic brain injury *via* propagation of cellular immunity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(3): E396-E405. DOI: 10.1073/pnas.1612930114.

[22] Bornstein NM, Aronovich B, Korczyn AD, *et al*. Antibodies to brain antigens following stroke[J]. Neurology, 2001, 56(4): 529-530. DOI: 10.1212/wnl.56.4.529.

[23] Becker KJ, Kalil AJ, Tanzi P, *et al*. Autoimmune responses to brain following stroke are associated with worse outcome[J]. Stroke, 2011, 42: 2763-2769. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.619593.

[24] Cho HJ, Kim SS, Sung SM, *et al*. Impact of thyroid autoantibodies on functional outcome in patients with acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(7): 1915-1920. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.008.

[25] Carbone F, Satta N, Montecucco F, *et al*. Anti-ApoA-1 IgG serum levels predict worse post-stroke outcomes[J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46(9): 805-817. DOI: 10.1111/eci.12664.

[26] Hosseini H, Li Y, Kanellakis P, *et al*. Phosphatidylserine liposomes mimic apoptotic cells to attenuate atherosclerosis by expanding polyreactive IgM producing B1a lymphocytes[J]. Cardiovasc Res, 2015, 106(3): 443-452. DOI: 10.1093/cvr/cvv037.

[27] Yoichi Y, Takaki H, Toshio M, *et al*. Elevation of autoantibody in patients with ischemic stroke[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2018, 58(7): 303-310. DOI: 10.2176/nmc.ra.2018-0022.

（编辑：张美）

致“一带一路”沿线国家和地区医学机构

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国工程院院士、老年心脏学专家王士雯教授于 2002 年创办的全世界惟一一本以老年心脏病和老年心脏病合并其他器官疾病为主要内容的杂志，月刊，由中国人民解放军总医院老年心血管病研究所主办。杂志已被“中国科技论文统计源期刊”（中国科技核心期刊）收录。本杂志的摘要、图表和参考文献，均为中、英文双语对照，方便国外读者顺利阅读。为促进中国与“一带一路”沿线国家和地区的医学及文化交流，本刊将免费刊登其来稿，并赠送当期杂志。欢迎“一带一路”沿线国家和地区的老年心脏病和老年病学医生、学者踊跃投稿。

To medical academic institutions of all countries along the Belt and Road

The Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly (*Zhonghua Laonian Duoqiguan Jibing Zazhi*) is founded in 2002 by Shiwen Wang, Member of Chinese Academy of Engineering, a renowned geriatric cardiologist in China. The journal is published monthly by the Institute of Geriatric Cardiology (IGC), Chinese PLA General Hospital in Beijing, China. The journal, the only one in the world currently, focuses on both basic research and clinical practice to the diagnosis and treatment of cardiovascular disease in the aged people, especially those with concomitant disease of other major organ-systems, like the lungs, kidneys, liver, central nervous system, gastrointestinal tract or endocrinology, *etc*. The journal has been listed in the most authoritative Chinese database, the Chinese Scientific and Technical Papers and Citations Database (Chinese Core Sci-Tech Periodical). For convenience of foreign readers, the main parts of the paper, including abstract, tables, figures and references, are expressed in Chinese-English bilingually. To facilitate the cultural and academic communication between China and countries or regions along the Belt and Road, the journal welcomes the manuscripts from these areas. If reviewed qualified, the manuscript would be published without charging, and the authors would receive a complimentary copy of the current issue.

Address: Editorial Office, *Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly*, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China

Tel: 86-10-66936756; +86-13693039627

Fax: +86-10-66936756

E-mail: zhlndgq@mode301.cn

http://www.mode301.cn