

ERK、VEGF 和 MMP-9 在 4NQO 诱导的小鼠食管癌细胞中的表达

郑银彬, 吴国俊, 罗晖, 汪华

南充市中心医院 川北医学院第二临床医学院胸心外科, 四川 南充 637000

摘要: **目的** 探讨细胞外信号调节激酶(ERK)、血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在 4-硝基喹啉 1-氧化物(4NQO)诱导的小鼠食管癌细胞中的表达。**方法** 选取雌性 BABL/c 小鼠 200 只,分为正常组(50 只)和模型组(150 只),模型组应用 4NQO 构建食管癌模型,分为模型 10 周组、模型 15 周组和模型 20 周组,各 50 只。期间监测体重变化,20 周以后均麻醉处死。模型组取食管癌细胞,正常组取正常食管细胞。应用 MTT 法检测细胞活力,应用 RT-PCR 及 Western blot 法检测 ERK、VEGF、MMP-9 mRNA 和蛋白表达量。**结果** 在造模第 2 天、第 10 周、第 15 周、第 20 周,正常组小鼠体重比较无统计学差异($P > 0.05$),各模型组小鼠体重随造模时间延长显著下降($P < 0.01$)。MTT 结果显示,在饲养 20 周后,模型 10 周组、15 周组、20 周组食管癌细胞增殖率高于正常食管细胞($P < 0.01$);随着造模时间的延长(10 周→15 周→20 周),各模型组食管癌细胞增殖率显著增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。RT-PCR 法结果显示,随着造模时间延长(10 周→15 周→20 周),模型各组癌细胞内的 ERK、VEGF 和 MMP-9 mRNA 相对表达量逐渐增加,且均高于对照组($P < 0.01$);Western blot 结果显示,随着造模时间延长(10 周→15 周→20 周),模型各组癌细胞内的 ERK、VEGF 和 MMP-9 蛋白相对表达量逐渐增加,且均高于对照组($P < 0.01$)。**结论** ERK、VEGF 和 MMP-9 与食管癌细胞增殖和预后转归直接相关。

关键词: 食管癌; 细胞外信号调节激酶; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶-9; 增殖能力; 4-硝基喹啉 1-氧化物

中图分类号: R-33 R 735.1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)02-0175-05

The expression of ERK, VEGF and MMP-9 in 4NQO-induced mouse esophageal cancer cells

ZHENG Yin-bin, WU Guo-jun, LUO Hui, WANG Hua

Department of Cardiothoracic Surgery, Nanchong Central Hospital, the Second Affiliated Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of extracellular signal-regulated kinase (ERK), vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO)-induced mouse esophageal cancer cells. **Methods** A total of 200 female BABL/c mice were randomly divided into 4 groups (normal group, model 10-week group, model 15-week group and model 20-week group; $n = 50$, each). The 4NQO was used to construct esophageal cancer model in the three model groups. Body weight changes were monitored during the period, and all of them were anesthetized and executed 20 weeks later. The cancerization rate was observed and esophageal cancer cells were taken in the three model groups and esophageal cancer cells were taken from normal group. MTT method was used to detect cell viability, RT-PCR and Western blot were used to detect mRNA and protein expression. **Results** On the 2nd day, 10th, 15th and 20th week, there was no significant difference in the body weight of mice in normal group ($P > 0.05$), and the weight of mice in three model groups decreased significantly with the time of modeling ($P < 0.01$). MTT results showed that after 20 weeks of feeding, the proliferation rate of esophageal cancer cells in the model 10-week group, model 15-week group and model 20-week group was significantly higher than that normal cells ($P < 0.01$); with the extension of modeling time (10 weeks → 15 weeks → 20 weeks), the proliferation rate of esophageal cancer cells of each model groups increased significantly ($P < 0.01$). The results of RT-PCR showed that expression of ERK, VEGF and MMP-9 mRNA in cancer cells of each model group increased gradually with the prolongation of modeling time (10 weeks → 15 weeks → 20

weeks)($P < 0.01$). Western blot showed that the expression of ERK, VEGF and MMP-9 protein increased gradually with the prolongation of modeling time(10 weeks→15 weeks→20 weeks)($P < 0.01$). **Conclusion** ERK、VEGF、MMP-9 may be directly related to the proliferation and prognosis of esophageal cancer cells.

Key words: Esophageal cancer; Extracellular signal-regulated kinase; Vascular endothelial growth factor; Matrix metalloproteinase-9; Proliferative ability; 4-nitroquinoline 1-oxide

Fund program: Scientific Research Plan Project of Sichuan Provincial Department of Education (18ZA0207)

食管癌是一种十分常见的恶性肿瘤,且预后较差^[1-2]。据统计,每年有 30 万人直接或间接死于食管癌^[3]。食管癌患者多在确诊后两年内死亡,传统的治疗方法效果较差^[4-5]。目前,治疗食管癌的有效途径仍然是早期发现、早期切除病灶^[6]。细胞外信号调节激酶(ERK)是有丝分裂原 MAPKs 蛋白家族中的一员^[7-8],它可以介导细胞内信号的转导,对细胞的生长发育有重要的意义。ERK 通路在癌症中占有重要位置^[9]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种可以维持肿瘤扩增以及血管扩增的关键因子,主要位于细胞的胞浆区,其高表达对患者而言可能是癌症的警告。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是基质金属蛋白酶超家族成员之一,已经被国内外认为是一种和肿瘤转移并侵袭其他器官的最关键蛋白^[10-12],其可通过降解基底膜从而破坏基底膜的完整。4-硝基喹啉 1-氧化物(4NQO)是喹啉衍生物和致瘤化合物,主要用于预防和治疗癌症的动物模型研究,它可能通过由其硝基的酶促还原而产生的活性氧来诱导 DNA 损伤。本研究通过 4NQO 诱导建立食管癌小鼠模型,探讨 ERK-VEGF-MMP-9 信号通路与食管癌细胞增殖能力的关联。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器 HX2002T 电子天平(慈溪市天东衡器厂),细胞培养箱(上海杰涵实验设备有限公司),荧光定量 PCR 仪(IQ5;美国 Bio-Rad 公司),凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司),5804R 型高速台式冷冻离心机(艾本德中国有限公司),澳洲胎牛血清购自鼎国公司。逆转录、real-time PCR 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司;MTT 试剂盒购自南京凯基生物技术有限公司,青霉素、链霉素购自 Gibco BRL 公司,DMSO、谷氨酰胺、DMEM 培养基、Hanks 购于美国 Sigma 公司。

1.2 食管癌小鼠模型的建立 健康的 BALB/c 雌性清洁级成年小鼠 200 只购自四川北医学院实验动物中心,每只质量约 20 g。实验小鼠于鼠房饲养,饲养温度为常温,饲养空气湿度为 50% ~ 65%。分为正常组 50 只和模型组 150 只,模型组又分为模型 10 周

组、模型 15 周组和模型 20 周组,每组各 50 只。正常组小鼠在实验第 1 天开始至第 20 周,饮食饮水不控制,模型 10 周组小鼠,在 1 ~ 9 周正常饮用食水,从第 10 周开始用浓度 0.1 g/ml 的 4NQO(美国 Sigma 公司)水溶液代替正常饮用水;模型 15 周组小鼠,1 ~ 4 周正常饮用食水,从第 5 周开始用浓度 0.1 g/ml 的 4NQO 水溶液代替正常饮用水;模型 20 周组小鼠,从第 1 天开始用浓度 0.1 g/ml 的 4NQO 水溶液代替正常饮用水。造模期间,每天观察室内温度、湿度变化、小鼠活动度、进食、饮水量及毛色、粪便等情况,同时每周记录小鼠的饮水量、体质量,观察小鼠生长状况、活动状态等。20 周后采取颈椎脱臼法处死正常组和模型组小鼠后进行解剖,无菌环境下打开胸腔,迅速取出小鼠食管,纵行剖开,肉眼观察食管有无癌变,放入体积分数 4% 甲醛溶液中固定,脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片后进行 HE 染色,光学显微镜下观察,显示模型组小鼠食管基底细胞层异常增生,可见“癌珠”和“病理分裂象”(出现二级不对称分裂),提示食管组织已发生癌变,建模成功。

1.3 食管癌细胞的提取 同前述方法,20 周后处死小鼠,取出食管组织后,将其捣碎于筛子,取出滤汁,加入红细胞裂解液,之后于 1 000 r/min 离心 5 min,弃去上清,调整细胞浓度,再加入 1 ml 培养基吹吸,将终体积定为 5 ml,将细胞培养瓶转入到培养箱中培养。

1.4 食管癌细胞和正常食管细胞的培养 细胞培养箱(上海杰涵实验设备有限公司)的培养温度为 37 °C,CO₂ 浓度为 5%,培养液为含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,并在培养基中加入 6% 谷氨酰胺。当细胞长满视野下的 80% ~ 90% 时进行传代。传代时吸除培养基,并用 Hanks 冲洗 1 次,之后用 1 ml 胰酶进行消化 1 min,吹吸,调整细胞浓度为 1×10^4 ,在细胞培养瓶中进行传代培养。

1.5 MTT 实验检测细胞增殖情况 将呈对数生长期的各组食管细胞及食管癌细胞,制备成细胞悬液,计数细胞浓度,将细胞浓度调整到 1×10^5 ,每孔 100 μ l,将培养板放入培养箱培养 20 h 后,加入提前配置好的已过膜的 MTT 溶液 20 μ l。每孔加入 150 μ l

DMSO,混匀 10 min 后,酶标仪检测波长为 490 nm 时各孔 OD 值。计算细胞增殖率,计算公式:细胞增殖率(%)=[(模型组 OD 值-本底 OD 值)/(对照组 OD 值-本底 OD 值)]×100%。

1.6 RT-PCR 法测定 ERK、VEGF、MMP-9 mRNA 表达 将 50 × 的 TAE 稀释为 1 × 的 TAE 溶液作为溶剂,称取 0.52 g 琼脂糖,加入到 1 × 的 TAE 溶液当中。使用微波炉加热煮沸,使琼脂糖溶解至溶液完全澄清,静置冷却至 60 °C 以下,加入 4 μl 核酸染料,摇晃混匀。将加入 6 μl 核酸染料的琼脂糖溶液倒入模之后插上梳子,等待琼脂糖凝胶静置冷却到凝固的情况下垂直取下。将琼脂糖凝胶水平放入电泳槽,依次加入 6 μl 的 DNA Maker 以及目的基因 PCR 扩增产物。停止电泳,将凝胶放入凝胶成像仪,拍照成像而后保存图片。以反转录 cDNA 为模板,加入引物对目的基因使用 PCR 扩增,以 β-actin 作为 RT-PCR 的内参物。以 2^{-ΔΔCt}法计算各目的基因 mRNA 的相对表达量。

1.7 Western blot 法测定 ERK、VEGF、MMP-9 蛋白表达 采用 Western blot 法检测 ERK1/2、VEGF、MMP-9 蛋白表达情况。收集细胞,PBS 液洗涤,加入细胞裂解液裂解后离心,12 000 r/min,4 °C,20 min,取上清液经 8% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,转膜后室温下封闭 2 h,分别加入鼠抗人 ERK 单克隆抗体(1:1 000)、鼠抗 VEGF 单克隆抗体(1:1 000)、鼠抗 MMP-9 单克隆抗体(1:1 000);室温孵育 2 h,分别加入山羊抗小鼠 IgG-HRP,室温孵育 2 h。TBST 液洗膜后于 ECL 溶液显色 5 min,结果与内参照 β-actin 产物条带相比

较,两者的比值作为 ERK、VEGF、MMP-9 的相对表达量。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件处理数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析或重复测量的方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常组和各模型组小鼠不同时期体重比较 小鼠体重在各组间和不同时间比较差异有统计学意义(*P* < 0.01)。两两比较显示:在造模第 2 天、第 10 周、第 15 周、第 20 周,正常组小鼠体重比较无统计学差异(*P* > 0.05),模型各组小鼠体重随造模时间延长显著下降(*P* < 0.01)。见表 1。

2.2 正常组食管细胞和模型各组小鼠食管癌细胞增殖率比较 MTT 结果显示,在饲养 20 周后,模型 10 周组、15 周组、20 周组食管癌细胞增殖率高于正常组食管细胞(*P* < 0.01)。随着造模时间的延长(10 周→15 周→20 周),各模型组食管癌细胞增殖率显著增高,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 2。

2.3 正常组和各模型组 ERK、VEGF、MMP-9 mRNA 表达情况 ERK、VEGF、MMP-9 主要表达在胞浆区。RT-PCR 结果显示,随着造模时间延长(10 周→15 周→20 周),各模型组癌细胞内的 ERK、VEGF、MMP-9 mRNA 相对表达量逐渐增加,且均高于对照组(*P* < 0.01)。见表 3。

2.4 正常组和各模型组 ERK、VEGF、MMP-9 蛋白表

表 1 正常组和模型各组小鼠不同时期体重比较 (n = 50, g, $\bar{x} \pm s$)

组别	造模第 2 天	造模第 10 周	造模第 15 周	造模第 20 周	F 值	P 值
正常组	21.21 ± 3.34	22.45 ± 2.47	22.87 ± 3.46	23.63 ± 2.23	1.135	0.421
模型 10 周组	20.52 ± 2.42	21.83 ± 1.62	19.01 ± 2.84 ^a	16.12 ± 4.26 ^a	5.367	0.005
模型 15 周组	22.68 ± 1.23	19.82 ± 1.34	16.04 ± 3.34 ^a	13.84 ± 2.01 ^a	6.856	0.001
模型 20 周组	21.63 ± 1.45	17.68 ± 1.63 ^a	14.75 ± 1.95 ^a	11.54 ± 2.58 ^a	7.965	0.000
F 值	2.235	5.852	7.429	7.130		
P 值	0.127	0.021	0.001	0.000		

注:与正常组比较,^a*P* < 0.05。

表 2 正常组小鼠食管细胞和模型各组小鼠食管癌细胞增殖率比较 (n = 50, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	食管癌细胞增殖率
正常组	100.05 ± 9.57
模型 10 周组	148.25 ± 8.92 ^a
模型 15 周组	190.47 ± 7.29 ^a
模型 20 周组	223.37 ± 6.92 ^a
F 值	55.920
P 值	0.000

注:与正常组比较,^a*P* < 0.01。

表 3 RT-PCR 法检测 ERK、VEGF、MMP-9 mRNA 相对表达量 (n = 50, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	ERK	VEGF	MMP-9
正常组	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00
模型 10 周组	134.12 ± 9.21 ^a	112.34 ± 12.43 ^a	132.86 ± 7.63 ^a
模型 15 周组	187.93 ± 8.56 ^{ab}	150.89 ± 11.98 ^{ab}	187.46 ± 12.64 ^{ab}
模型 20 周组	201.78 ± 11.23 ^{abc}	189.01 ± 15.67 ^{abc}	231.47 ± 16.72 ^{abc}
F 值	41.980	35.740	49.120
P 值	0.008	0.012	0.005

注:与正常组比较,^a*P* < 0.01;与模型 10 周组比较,^b*P* < 0.01;与模型 15 周组比较,^c*P* < 0.01。

表 4 Western blot 法检测 ERK、VEGF、MMP-9 蛋白
相对表达量 ($n=50, \%, \bar{x} \pm s$)

组别	ERK	VEGF	MMP-9
正常组	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00
模型 10 周组	128.26 ± 9.53 ^a	118.47 ± 10.32 ^a	140.23 ± 12.01 ^a
模型 15 周组	172.47 ± 12.64 ^{ab}	149.84 ± 12.31 ^{ab}	189.32 ± 13.57 ^{ab}
模型 20 周组	204.59 ± 13.48 ^{abc}	180.47 ± 15.25 ^{abc}	240.44 ± 16.71 ^{abc}
F 值	42.340	35.890	50.250
P 值	0.010	0.013	0.003

注:与正常组比较,^a $P < 0.01$;与模型 10 周组比较,^b $P < 0.01$;与模型 15 周组比较,^c $P < 0.01$ 。

达情况 Western blot 结果显示,随着造模时间延长(10 周→15 周→20 周),模型各组癌细胞内的 ERK、VEGF、MMP-9 蛋白相对表达量逐渐增加,且均高于对照组($P < 0.01$)。见表 4。

3 讨论

食管癌是常见的消化系统恶性肿瘤,全世界每年约有 20 余万人死于食管癌^[13-14],且其治疗手段有限、效果一般^[15]。ERK1/2 在食管癌中普遍激活,这提示它们在肿瘤的恶性进展中发挥重要作用。Ras-ERK 通路在癌症的启动和进展中具有十分重要的作用,Ras/Raf/MEK 的突变激活可以诱发许多类型细胞的恶性转变。VEGF 是维持血管功能和肿瘤扩增的关键因子。肿瘤组织中 VEGF 的表达水平及血清中 VEGF 的含量与肿瘤微血管密度、恶性程度和转移情况呈高度正相关。MMP-9 被认为是与肿瘤的转移和侵袭性关系最密切的 MMP,MMP-9 能够破坏基底膜的完整性,引起基底膜的降解,在肿瘤的侵袭和转移过程中起到非常重要的作用。Ras-ERK 通路可能参与了某些抗肿瘤作用机制,并且这种作用可能通过调节 VEGF、MMP-9 而改变肿瘤的侵袭特性。

VEGF 是维持肿瘤扩散和血管功能的关键因子^[16],而 EGFR 是表皮生长因子的关键受体,此两种蛋白已经证实在肿瘤的侵袭和转移过程中高度相关。本研究结果表明,模型组的 VEGF 蛋白表达量高于正常组,故推测 4NQO 是通过 EGFR 刺激癌症的分化转移。ERK 是 MAPK 家族成员^[17-18],研究证实,其主要介导细胞的分化和胞内信号转导,在许多细胞进程中起着关键作用^[19]。本研究结果表明,模型组 ERK 的蛋白表达量高于正常组,而 ERK 在癌症通路中已经被证实与 VEGF 表达直接相关。基于此,笔者推测 4NQO 的刺激,直接引起 EGFR 受体的高表达,从而引起细胞内的 ERK 蛋白的表达量升高,其发生磷酸化直接激活下游蛋白 VEGF 的高表达,最终介导胞内酶 MMP-9 的分泌,最终导致肿瘤的发生发展及转移。

此外,本研究结果显示,VEGF 在肿瘤血管生成调控中起重要作用,VEGF 的高表达可能有助于刺激肿瘤细胞的增殖和存活,即 VEGF 表达上调意味着肿瘤的增殖和转移能力增强。考虑到所有这些发现,我们假设 ERK-VEGF-MMP-9 轴是食管癌肿瘤活性的主要调控机制之一,因此靶向其活性可能是提高食管癌疗效的目标。

综上所述,ERK-VEGF-MMP-9 信号通路与食管癌细胞增殖和预后转归直接相关。

参考文献

- [1] Zampino R, Pisaturo MA, Cirillo G, et al. Hepatocellular carcinoma in chronic HBV-HCV co-infection is correlated to fibrosis and disease duration[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(1): 75-82.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA: Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Tan JN, Shen WX, Shi WJ, et al. ONTD induces growth arrest and apoptosis of human hepatoma Bel-7402 cells through a peroxisome proliferator-activated receptor γ -dependent pathway[J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 45(Pt 1): 44-53.
- [4] Samper-González J, Burgos N, Bottani S, et al. Reproducible evaluation of classification methods in Alzheimer's disease: framework and application to MRI and PET data[J]. *Neuroimage*, 2018, 183: 504-521.
- [5] Li XZ, Bao CY, Ma ZN, et al. Perfluorooctanoic acid stimulates ovarian cancer cell migration, invasion via ERK/NF- κ B/MMP-2/-9 pathway[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 294: 44-50.
- [6] Mao WJ, Sun Y, Zhang HK, et al. A combined modality of carboplatin and photodynamic therapy suppresses epithelial-mesenchymal transition and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)/MMP-9 expression in HEP-2 human laryngeal cancer cells via ROS-mediated inhibition of MEK/ERK signalling pathway[J]. *Lasers Med Sci*, 2016, 31(8): 1697-1705.
- [7] Miao C, Ma J, Zhang YJ, et al. Perfluorooctanoic acid enhances colorectal cancer DLD-1 cells invasiveness through activating NF- κ B mediated matrix metalloproteinase-2/-9 expression[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10512-10522.
- [8] Rasool M, Malik A, Basit Ashraf MA, et al. Evaluation of matrix metalloproteinases, cytokines and their potential role in the development of ovarian cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0167149
- [9] Sun XX, Lin L, Chen Y, et al. Nitidine chloride inhibits ovarian cancer cell migration and invasion by suppressing MMP-2/9 production via the ERK signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3161-3168.
- [10] Wang C, Nie XK, Zhang Y, et al. Reactive oxygen species mediate nitric oxide production through ERK/JNK MAPK signaling in HAPI microglia after PFOS exposure[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 288(2): 143-151.
- [11] Zhang Y, Chen Q. Relationship between matrix metalloproteinases and the occurrence and development of ovarian cancer[J]. *Revista Brasileira De Pesquisas Med E Biol*, 2017, 50(6): e6104.

- [12] Zhang WD, Wang FL, Xu PF, et al. Perfluorooctanoic acid stimulates breast cancer cells invasion and up-regulates matrix metalloproteinase-2/-9 expression mediated by activating NF- κ B[J]. Toxicol Lett, 2014, 229(1):118-125.
- [13] Arora R, Yates C, Gary BD, et al. Panepoxydone targets NF- κ B and FOXM1 to inhibit proliferation, induce apoptosis and reverse epithelial to mesenchymal transition in breast cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(6):e98370.
- [14] Sovernigo TC, Adona PR, Monzani PS, et al. Effects of supplementation of medium with different antioxidants during in vitro maturation of bovine oocytes on subsequent embryo production[J]. Zuchthygiene, 2017, 52(4):561-569.
- [15] 唐羽, 刘锦源, 周悦, 等. 食管鳞状细胞癌不同治疗模式的疗效分析[J]. 中国临床研究, 2019, 32(6):743-746.
- [16] Xiao LJ, Lin P, Lin F, et al. ADAM17 targets MMP-2 and MMP-9 via EGFR-MEK-ERK pathway activation to promote prostate cancer cell invasion[J]. Int J Oncol, 2012, 40(5):1714-1724.
- [17] Li Y, Luo SQ, Ma RH, et al. Upregulation of cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase is a critical metabolic event in melanoma cells that repopulate tumors[J]. Cancer Res, 2015, 75(7):1191-1196.
- [18] Li Y, Zhang MM, Dorfman RG, et al. SIRT2 promotes the migration and invasion of gastric cancer through RAS/ERK/JNK/MMP-9 pathway by increasing PEPCK1-related metabolism[J]. Neoplasia, 2018, 20(7):745-756.

收稿日期:2019-06-05 修回日期:2019-06-20 编辑:王国品

关于新型冠状病毒肺炎相关文章 优先审稿和录用说明

疫情发生以来,全国各地的医务工作者,义无反顾奔赴武汉,以救死扶伤为己任,投入到疫情防控的第一线,为保障人民的安全与健康作出了重大贡献。《中国临床研究》杂志向所有投入到疫情战斗中的医务人员致以崇高敬意和衷心感谢!

为了支持临床医务工作者的研究成果,向读者和作者传播正能量,为防疫做贡献。本刊特开设绿色通道,对新型冠状病毒肺炎病因、预防、诊断、治疗、预后、护理方面的文章予以优先审稿(免交审稿费),对于有重要价值的文章优先录用,届时会上传中国知网网络首发平台(OA),并于当期发表。

《中国临床研究》编辑部