

cardiac perfusion, and the brains tissues were taken to prepare sections. The pathological changes of brain tissue were observed by hematoxylin-eosin staining; the positive expression rate of Caspase-3 protein in brain tissue was detected by immunohistochemical staining; and the brain cell apoptosis rate was detected by TdT-mediated dUTP nick end labeling method. **Results** In the sham operation group, the neurons of the brain tissue were arranged neatly, the cell morphology and nucleus were intact, and no obvious edema was found in the stroma. In the ischemia-reperfusion group, neurons were arranged disorderly, degeneration and necrosis, the nucleus contracted and deep stained, and the interstitial edema was obvious. The degree of neuronal damage in brain tissue of rats in the adenosine pretreatment group was less than that in the ischemia-reperfusion group. There was significant difference in the neurological deficit score, the proportion of cerebral infarction volume, the positive expression rate of Caspase-3 protein in brain tissue, and the apoptosis rate among the three groups ($F = 98.036, 298.544, 33.426, 90.165; P < 0.05$). The neurological deficit score, proportion of cerebral infarction volume, the positive expression rate of Caspase-3 protein in brain tissue, and the apoptosis rate of rats in the ischemia-reperfusion group, adenosine pretreatment group were significantly higher than those in the sham operation group ($P < 0.05$); the neurological deficit score, proportion of cerebral infarction volume, the positive expression rate of Caspase-3 protein in brain tissue, and the apoptosis rate of rats in the adenosine pretreatment group were significantly lower than those in the ischemia-reperfusion group ($P < 0.05$). **Conclusion** Adenosine pretreatment may reduce the apoptosis, cerebral infarct volume, improve neurological deficit symptoms, and reduce cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting Caspase-3 protein expression.

Key words: rat; adenosine; brain; ischemia-reperfusion injury; Caspase-3; apoptosis

缺血性脑血管疾病日益成为危害老年人健康和生命的主要疾病之一,同时也是成人主要的致残疾病之一。快速开通闭塞的血管、提高患者生存率、降低病死率和致残率成为临床治疗的重点。临床主要应用动静脉溶栓、机械取栓等方法快速开通闭塞血管以改善患者预后,然而,有些患者在血流再通后神经功能缺损症状并未改善,甚至可能进一步加重,即缺血再灌注损伤^[1]。研究发现,腺苷预处理可减轻缺血再灌注对脑组织的损伤,从而起到保护脑组织的作用^[2-4],其涉及的因素多、机制复杂,至今尚未完全明确。细胞凋亡是缺血再灌注损伤的机制之一^[5],腺苷预处理在抗凋亡机制中的作用尚未见报道。本研究通过观察腺苷预处理对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能、脑梗死体积、细胞凋亡及病理改变的影响,旨在探究腺苷对脑缺血再灌注损伤的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 同批次健康雄性 Sprague Dawley 大鼠 36 只,由新乡医学院动物中心提供,体质量 250 ~ 280 g,饲养于温度 22 ~ 25 ℃、湿度 60% ~ 70% 的动物房内,纯净水及大鼠专用饲料喂养。

1.2 主要试剂与仪器 腺苷、2,3,5-氯化三苯基四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC)粉末、多聚甲醛溶液购自北京索莱宝科技有限公司,抗 Caspase-3 抗体购自英国 Cohesion Biosciences 公司,兔链霉亲和素过氧化物酶免疫组织化学试剂盒购自

北京中杉金桥生物技术有限公司,末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿嘧啶核苷三磷酸缺口末端标记 (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick end labeling, TUNEL) 细胞凋亡检测试剂盒、二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB)、改进型枸橼酸钠抗原修复液、蛋白酶 K、内源性过氧化物酶强力封闭液购自上海碧云天生物技术有限公司,水合氯醛购自上海源叶生物科技有限公司;大脑中动脉栓塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 栓线购自北京西浓科技有限公司,动脉夹购自苏州市施强医疗器材有限公司,尼康 ECLIPSE 80i 显微镜购自日本 Nikon 仪器有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及预处理 应用随机数字表法将大鼠分为假手术组、缺血再灌注组及腺苷预处理组,每组 12 只。腺苷预处理组大鼠术前 3 d 按照 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量将腺苷用生理盐水稀释至 2 mL 给予腹腔注射,每日 1 次;假手术组和缺血再灌注组大鼠术前 3 d 腹腔注射生理盐水 2 mL,每日 1 次。术前禁食 12 h,禁水 2 h。

1.3.2 大鼠 MCAO 模型制备 参照文献[6]方法并加以改良,缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠应用 MCAO 栓线制备 MCAO 模型。腹腔注射 $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 水合氯醛 ($3.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) 进行麻醉,麻醉成功后仰卧位固定于大鼠解剖台上,对颈部皮肤进行备皮及消毒铺巾,使用手术刀纵向切开大鼠颈部正中偏左 0.5 ~ 1.0 cm 处皮肤,钝性分离皮下组织、神经,暴

露左侧颈总动脉(common carotid artery, CCA)、颈内动脉(internal carotid artery, ICA)及颈外动脉(external carotid artery, ECA)。用缝合线结扎 CCA 及 ECA 近心端,并在 CCA 靠近 ICA 和 ECA 分叉处预留一根线,用动脉夹夹闭 ICA。在 CCA 上距离 ICA 及 ECA 分叉处下方 0.5 cm 处剪一“V”型小口,从小口处小心插入栓线至 ICA,此时结扎预留在 CCA 上的缝合线固定插入的栓线,打开动脉夹,继续插入栓线至大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA),插入深度 18~20 mm,逐层缝合后消毒。栓塞 2 h 后将栓线向外拔出 1 cm 恢复 Willis 环及左侧 MCA 血流供应。术中及术后注意保持动物体温,术后腹腔注射 2 mL 生理盐水以补充术中失血。待大鼠苏醒后,按 5 分制评分法^[7]对制备 MCAO 模型的各组大鼠进行神经功能缺损评分,1~3 分为有效模型,纳入后续实验;0 分或 4 分为无效,随时补充各组大鼠保证每组大鼠有效模型数量一致。假手术组不插入线栓阻塞大脑中动脉,余步骤同缺血再灌注组及腺苷预处理组。

1.3.3 大鼠神经功能缺损评分 5 分制评分法评分标准^[7]:0 分:无神经功能缺损的症状;1 分:大鼠对侧(右侧)前肢不能完全伸展;2 分:大鼠对侧(右侧)前肢屈曲,行走时向对侧(右侧)转圈;3 分:大鼠对侧(右侧)前肢屈曲,行走时向对侧(右侧)倾倒;4 分:大鼠不能自发行走、无意识或意识水平低下。每只大鼠同时由 3 个实验者评分,取均值。

1.3.4 TTC 染色观察大鼠脑梗死体积 再灌注 24 h,每组随机选取造模成功大鼠 6 只,100 g·L⁻¹水合氯醛过量麻醉,快速断头取脑,去除嗅球、小脑及低位脑干,于-20℃冰箱速冻 20 min,从额极至枕极冠状位切片,片厚约 2 mm,生理盐水冲洗干净,完全浸入 20 g·L⁻¹ TTC 染液中,于 37℃温箱避光孵育,每 5 min 翻动 1 次脑片,使其充分接触染液,孵育 30 min 后取出,可见正常脑组织被染成红色,梗死部位不染色,拍照记录后用 Image J 图像分析系统分析计算脑梗死占比。脑梗死体积占比=(\sum 梗死面积×切片厚度)/(\sum 全脑面积×切片厚度)×100%= \sum 梗死面积/ \sum 全脑面积×100%。

1.3.5 灌注取脑及制备切片 每组随机选取造模成功的大鼠 6 只,100 g·L⁻¹水合氯醛麻醉后,开胸暴露心脏,用 50 mL 注射器从左心室插入至升主动脉,血管钳固定针头,同时剪开右心耳,用生理盐水先快后慢灌注至肝脏、肺脏、眼球、四肢变白或流出液变澄清,用 40 g·L⁻¹多聚甲醛溶液先快后慢灌注

至颈部、四肢、尾部僵硬,快速断头取脑,取视交叉前后各 2 mm 厚的脑组织,置于 40 g·L⁻¹多聚甲醛溶液中固定 24 h,常规脱水透明、浸蜡包埋后切片,片厚 3~5 μm,以备后续行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色、TUNEL 染色及免疫组织化学染色。

1.3.6 免疫组织化学染色检测大鼠脑组织中 Caspase-3 的表达 各组切片常规脱蜡、水化,高压锅内抗原修复 5 min;内源性过氧化物酶阻断剂室温孵育 20 min;山羊血清室温封闭 30 min;一抗(Caspase-3 1:100)4℃冰箱过夜;生物素标记山羊抗兔 IgG 聚合物室温孵育 20 min;辣根酶标记链霉亲和素工作液室温孵育 20 min;DAB 染色并在镜下观察至细胞质出现黄色或棕黄色而背景未明显黄染,自来水冲洗终止染色;苏木精复染 1 min,盐酸乙醇分化数秒后脱水、透明、封片。阴性对照组用磷酸盐缓冲液代替一抗,余步骤与上述一致。显微镜下观察,细胞质呈黄色或棕黄色者为 Caspase-3 蛋白阳性表达。每张切片选取 5 个不重叠高倍视野(×400)采集图像,采用 Image J 图像分析软件分析计算 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达率。Caspase-3 蛋白阳性细胞表达率=Caspase-3 蛋白阳性细胞数/细胞总数×100%。

1.3.7 TUNEL 染色观察大鼠脑组织中细胞凋亡情况 各组切片常规脱蜡、水化,蛋白酶 K 37℃孵箱避光孵育 30 min,内源性过氧化物酶强力封闭液室温孵育 20 min,TUNEL 反应液 37℃避光孵育 60 min,辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素工作液室温孵育 30 min,DAB 显色,苏木精复染。阴性对照组仅滴加 50 μL 生物素标记的脱氧尿嘧啶核苷三磷酸工作液,余步骤与上述一致。显微镜下观察脑组织凋亡细胞情况,细胞核呈棕黄色或棕褐色者即为凋亡细胞。每张切片选取 5 个不重叠高倍视野(×400)采集图像,采用 Image J 图像分析软件分析计算细胞凋亡率,取均值。细胞凋亡率=凋亡细胞数/总细胞总数×100%。

1.4 统计学处理 应用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著差异法 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

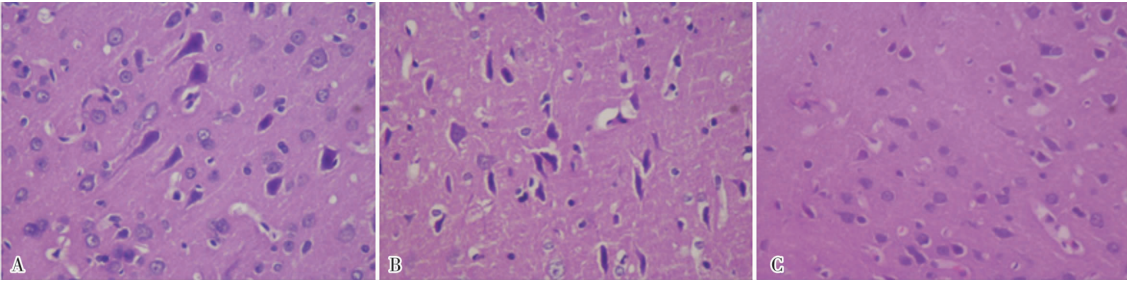
2.1 各组大鼠再灌注 24 h 神经功能缺损评分比较 假手术组、缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠神经功

能缺损评分分别为 0.00 ± 0.00 、 2.72 ± 0.39 、 1.72 ± 0.44 ,3 组大鼠神经功能缺损评分比较差异有统计学意义($F = 98.036, P < 0.05$);缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠神经功能缺损评分显著高于假手术组,腺苷预处理组大鼠神经功能缺损评分显著低于缺血再灌注组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠再灌注 24 h 脑组织梗死体积比比较 假手术组、缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠脑梗死体积比分别为 $(0.00 \pm 0.00)\%$ 、 $(0.25 \pm 0.02)\%$ 、 $(0.13 \pm 0.02)\%$,3 组大鼠脑梗死体积比比较差异

有统计学意义($F = 298.544, P < 0.05$);缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠脑梗死体积比显著高于假手术组,腺苷预处理组大鼠大鼠脑梗死体积比显著低于缺血再灌注组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 各组大鼠脑组织病理学表现 结果见图 1。假手术组大鼠脑组织神经元排列整齐,细胞形态及细胞核完好,间质未见明显水肿(图 1A)。缺血再灌注组大鼠可见神经元排列紊乱、变性坏死,细胞核固缩、深染,间质明显水肿(图 1B)。腺苷预处理组大鼠脑组织神经元损伤程度较缺血再灌注组减轻(图 1C)。



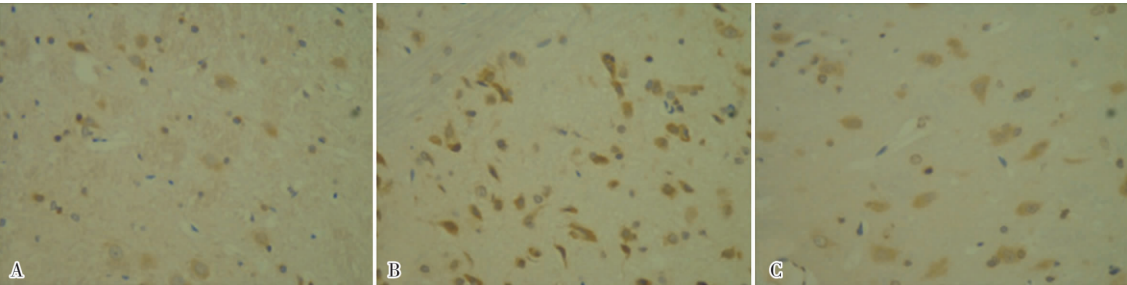
A:假手术组;B:缺血再灌注组;C:腺苷预处理组。

图 1 各组大鼠脑组织病理学表现(HE 染色,×400)

Fig.1 Histopathological manifestations of brain tissues of rats in each group (HE staining, ×400)

2.4 各组大鼠脑组织中 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达率比较 结果见图 2。假手术组、缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠脑组织中 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达率分别为 $(0.74 \pm 0.15)\%$ 、 $(4.27 \pm 1.15)\%$ 、 $(2.87 \pm 0.59)\%$,3 组大鼠脑组织中 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达率比较差异有统计学意

义($F = 33.426, P < 0.05$);缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠脑组织中 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达率显著高于假手术组,腺苷预处理组大鼠脑组织中 Caspase-3 蛋白相对表达量显著低于缺血再灌注组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。



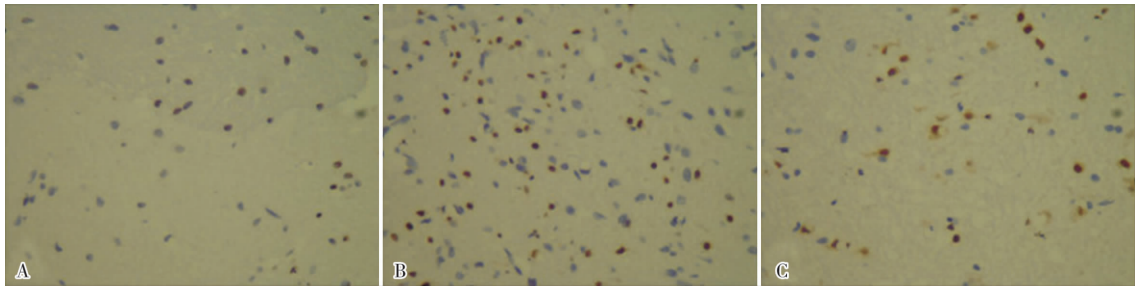
A:假手术组;B:缺血再灌注组;C:腺苷预处理组。

图 2 各组大鼠脑组织中 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达(免疫组织化学染色,×400)

Fig.2 Expression of Caspase-3 protein positive cells in brain tissues of rats in each group (immunohistochemical staining, ×400)

2.5 各组大鼠脑组织中细胞凋亡率的比较 结果见图 3。假手术组、缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠脑组织中细胞凋亡率分别为 $(0.26 \pm 0.08)\%$ 、 $(1.22 \pm 0.19)\%$ 、 $(0.88 \pm 0.06)\%$,3 组大鼠脑组织中细胞凋亡率比较差异有统计学意义($F = 90.165$,

$P < 0.05$);缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠脑组织中细胞凋亡率显著高于假手术组,腺苷预处理组大鼠脑组织中细胞凋亡率显著低于缺血再灌注组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。



A:假手术组;B:缺血再灌注组;C:腺苷预处理组。

图 3 各组大鼠脑组织中凋亡细胞的表达 (TUNEL 染色, ×400)

Fig.3 Apoptotic cells in brain tissue of rats in each group (TUNEL staining, ×400)

3 讨论

各种原因导致的脑血管闭塞均可造成脑梗死,局灶性脑梗死可导致相应的神经功能缺损,且脑梗死的并发症多,病情重,长期后遗症包括身体功能的丧失、卒中后抑郁与焦虑、血管性认知障碍等,故脑梗死的治疗和康复周期长,给患者及家庭带来沉重的经济和精神负担。脑梗死发病早期,临床上多采用静脉溶栓方式快速开通闭塞血管以达到更好的临床效果,但部分患者在血管开通后神经功能缺损症状并未改善,且病情可能进一步加重,即发生了缺血再灌注损伤。脑缺血再灌注损伤是一个复杂的病理生理过程,其主要机制包括谷氨酸兴奋性毒性作用、离子紊乱、氧化应激、线粒体功能障碍、炎症因子过量释放、细胞凋亡及细胞坏死等^[7]。脑缺血预处理可减轻脑缺血再灌注损伤,短暂性脑缺血发作可被视为一种缺血预处理^[8],但临床上在患者发生脑梗死之前进行缺血预处理显然是不可能实现的,因此,研究者开始探究用药物预处理代替缺血预处理以达到脑保护的目的。

腺苷是一种内源性嘌呤核苷,由腺嘌呤和戊糖组成,普遍存在于哺乳动物细胞中,其通过腺苷 A1 受体、腺苷 A2a 受体、腺苷 A2b 受体和腺苷 A3 受体等 4 种腺苷受体发挥生物效应^[9],可通过激活不同的腺苷受体参与多种生理过程^[10-11]。生理状态下,腺苷的生成与代谢呈平衡状态,细胞内外的腺苷浓度很低,在脑组织缺血、缺氧等应激情况下,腺苷的浓度快速升高发挥神经保护作用^[12-13]。研究表明,腺苷在缺血性脑血管疾病中具有保护作用,其主要机制有:(1)抑制兴奋性氨基酸的释放;(2)稳定细胞内钙离子的浓度;(3)抑制炎症因子的释放;(4)降低缺血后神经元的能量消耗;(5)抑制血小板聚集、扩张脑血管等^[14]。本研究采用腺苷预处理方式观察腺苷对脑缺血再灌注大鼠的保护作用,脑组织病理形态学观察显示,假手术组大鼠脑组织神经元

排列整齐,细胞形态及细胞核完好,间质未见明显水肿;而缺血再灌注组大鼠脑组织神经元排列紊乱,发生变性及坏死,细胞核固缩、深染,间质明显水肿;腺苷预处理组大鼠脑组织神经元损伤程度明显较缺血再灌注组减轻;提示腺苷预处理可以明显减轻脑组织的病理损伤。另外,假手术组、缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠的神经功能缺失评分及脑梗死体积比比较差异均有统计学意义,其中缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠神经功能缺失评分及脑梗死体积比显著高于假手术组,说明缺血再灌注大鼠存在明显的脑损伤;而腺苷预处理组大鼠神经功能缺失评分及脑梗死体积比显著低于缺血再灌注组,提示腺苷预处理能够改善脑缺血再灌注大鼠的神经功能,减少脑梗死体积。

局部脑缺血可导致脑细胞死亡,缺血中心区缺血严重,发病数小时即可发生坏死性细胞死亡,造成脑组织致死性损害;周围缺血半暗带的神经功能也会受损,在发病数周内发生细胞凋亡。尽快开通血管挽救缺血半暗带并避免缺血再灌注损伤是目前研究的重点。细胞凋亡是由各种内、外源性信号启动的凋亡程序导致的一系列 Caspase 家族成员的激活^[15],是可逆的活动性死亡过程,是脑缺血再灌注损伤后神经元死亡的主要途径。Caspase-3 是 Caspase 级联反应下游关键的凋亡执行蛋白酶^[16],脑组织缺血缺氧后可激活 Caspase 级联反应,从而启动细胞凋亡。本研究采用免疫组织化学染色检测各组大鼠脑组织中 Caspase-3 的表达,结果显示,3 组大鼠脑组织中 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达率比较差异有统计学意义,其中假手术组可见少量 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达,缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠脑组织中 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达率显著高于假手术组,而腺苷预处理组大鼠脑组织中 Caspase-3 蛋白阳性细胞表达率显著低于缺血再灌注组;同时,缺血再灌注组、腺苷预处理组大鼠脑组织中细胞凋亡率显著高于假手术组,而腺苷预

处理组大鼠脑组织中细胞凋亡率显著低于缺血再灌注组。以上结果提示,腺苷预处理可能通过抑制 Caspase-3 的表达而减少细胞凋亡。

综上所述,腺苷预处理可能通过抑制 Caspase-3 蛋白表达而减少细胞凋亡,减少脑梗死体积,改善神经功能缺损症状,减轻脑缺血再灌注损伤,为今后对脑梗死的研究及其治疗靶点提供了思路。

参考文献:

[1] 赵欣,裴科阳,谭军. 腺苷预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注后线粒体活性氧含量及线粒体呼吸链复合体 I、Ⅲ活性和脑组织总抗氧化能力的影响[J]. 新乡医学院学报,2019,36(4): 305-308.

[2] 裴科阳,谭军,夏艳红,等. 腺苷预处理的局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞线粒体功能观察[J]. 山东医药,2018,58(27):43-46.

[3] 尉娜,赵建华,李娟,等. 腺苷预处理对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠脑内 Wnt1 表达的影响[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32(8):691-694.

[4] 尉娜,李静,李娟,等. 腺苷预处理对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的脑保护作用及其机制[J]. 山东医药,2016,56(20):33-35,111.

[5] CHENG X,ZHANG F,LI J. Galuteolin attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via anti-apoptotic,anti-oxidant, and anti-inflammatory mechanisms[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2019,15:2671-2680.

[6] LONGA E Z,WEINSTEIN P R,CARLSON S. Reversible middle

cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. *Stroke*,1989,20(1):84-91.

[7] 董梦珍,邓云,刘飞,等. 脑缺血再灌注损伤机制的研究进展[J]. 基层医学论坛,2018,22(14):1981-1982.

[8] 尉娜,王建平,申小龙,等. 腺苷预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤后 VEGF 的表达[J]. 中风与神经疾病杂志,2014,31(2):107-110.

[9] BAHREYNI A,KHAZAEI M,RAJABIAN M,et al. Therapeutic potency of pharmacological adenosine receptor agonist/antagonist in angiogenesis, current status and perspectives [J]. *J Pharm Pharmacol*,2018,70(2):191-196.

[10] GUERRERO A. A2A adenosine receptor agonists and their potential therapeutic applications. An update [J]. *Curr Med Chem*,2018,25(30):3597-3612.

[11] 杨洋,陈东风. A2B 腺苷受体相关疾病的研究进展[J]. 解放军医学杂志,2019,44(12):1061-1066.

[12] 童亮,戴英波. 腺苷信号通路在血管生成中的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(12):2344-2348.

[13] SHETH S,BRITO R,MUKHERJEA D,et al. Adenosine receptors; expression, function and regulation [J]. *Int J Mol Sci*,2014,15(2):2024-2052.

[14] 朱泽湘. 腺苷及腺苷受体与脑缺血耐受[J]. 实用医学杂志,2004,20(10):1197-1198.

[15] 李帅,张炳东. 细胞凋亡途径的研究进展[J]. 山东医药,2017,57(37):103-106.

[16] 张朋云,陈森. PI3K/AKT 信号传导通路在急性肺损伤发生发展中作用的研究进展[J]. 山东医药,2016,56(45):99-101.

(本文编辑:李胜利)

《新乡医学院学报》2020 年征订启事

《新乡医学院学报》(Journal of Xinxiang Medical University)创刊于 1984 年,是新乡医学院主管主办、国内外公开发行的综合性医学学术期刊。国际标准连续出版物号:ISSN 1004-7239,国内统一连续出版物号:CN 41-1186/R。现为月刊,每月 5 日出版,大 16 开本,每期 100 页。本刊设有专家论坛、专题报告、国家自然科学基金专题评述、基础研究、临床研究、综述等栏目。编辑部对来稿审理及时并严格执行“三审制”,对国家级、省部级科研基金项目资助的研究性论文优先发表。

本刊为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、中国精品科技期刊、中国高校优秀科技期刊、河南省一级期刊,目前被《中国学术期刊(光盘版)全文检索数据库》、《万方数据-数字化期刊群》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、英国《公共卫生数据库》(Global Health)、《中国学术期刊文摘》、《中国医学文摘》、《中国药学文摘》等国内外权威性数据库、文摘期刊收录,标志着在本刊发表的论文将有机会被国内外著名检索系统收录,这对提高作者知名度及论文的影响力不无裨益。欢迎国内外医药工作者踊跃投稿。欢迎广大订户前往当地邮局订阅,邮发代号:36-145,每期定价 10.00 元,全年 120.00 元。编辑部地址:河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院学报编辑部,邮政编码:453003。电话:0373-3029086,传真:0373-3831371,网址:www.xxyxyxb.com,E-mail:xxyxyxb@163.com。

本刊编辑部