

shRNA 干扰基膜聚糖调控肝癌细胞侵袭和迁移能力的实验研究

母齐鸣¹, 贺伟¹, 侯桂敏¹, 梁勇¹, 王刚¹, 李春林¹,
廖波¹, 刘欣¹, 叶智¹, 卢建利¹, 王文涛²

1. 航空工业三六三医院 肝胆胰外科 (成都 610041); 2. 四川大学华西医院 肝脏外科 (成都 610041)

【摘要】 目的 本研究旨在探索沉默基膜聚糖(lumican)对肝癌细胞侵袭和迁移的影响及其分子机制。**方法** 通过 shRNA 沉默肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 中的 lumican。通过实时定量 PCR (qRT-PCR) 检测细胞中 lumican 的 mRNA 水平, Transwell 检测细胞侵袭, 划痕实验分析细胞迁移。蛋白印记检测 lumican、MMP-9、VEGF、ERK1、JNK、p-ERK1 和 p-JNK 蛋白水平。**结果** 肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 中 lumican 的 mRNA 水平和蛋白质水平高于正常肝细胞 L02 ($P < 0.01$)。HepG2 和 MHCC97H 细胞中 lumican shRNA 组 mRNA 水平和蛋白质水平低于对照组 ($P < 0.01$)。与 scramble 组相比, HepG2 和 MHCC97H 细胞中 lumican shRNA 组细胞侵袭和迁移显著降低 ($P < 0.01$)。HepG2 和 MHCC97H 细胞中 lumican shRNA 组 MMP-9 和 VEGF 表达低于 scramble 组 ($P < 0.01$)。与 scramble 组相比, HepG2 和 MHCC97H 细胞中 lumican shRNA 组 p-ERK1 和 p-JNK 蛋白水平下降 ($P < 0.01$)。**结论** shRNA 干扰 lumican 通过抑制 ERK1/JNK 通路激活减弱肝癌细胞侵袭和迁移。

【关键词】 肝癌 基膜聚糖 shRNA 侵袭 迁移 ERK1/JNK 通路

Interference of Lumican Regulates the Invasion and Migration of Liver Cancer Cells MU Qi-ming¹, HE Wei¹, HOU Gui-min¹, LIANG Yong¹, WANG Gang¹, LI Chun-lin¹, LIAO Bo¹, LIU Xin¹, YE Zhi¹, LU Jian-li¹, WANG Wen-tao². 1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the 363 Hospital of Aviation Industry, Chengdu 610041, China; 2. Department of Liver Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of silencing lumican on the invasion and migration of liver cancer cells. **Methods** Lumican was silenced by shRNA in liver cancer cells (HepG2 and MHCC97H). The mRNA levels of lumican were detected by qRT-PCR. Cell invasion was measured by Transwell. Cell migration was tested via wound healing. The protein levels of lumican, MMP-9, VEGF, ERK1, JNK, p-ERK1 and p-JNK were measured by Western blot. **Results** Liver cancer cells (HepG2 and MHCC97H) had higher levels of mRNA and protein of lumican compared with normal hepatocyte L02 ($P < 0.01$). shRNA lowered the levels of mRNA and protein of lumican ($P < 0.01$), and weakened the invasion and migration of cancer cells ($P < 0.01$). The expressions of MMP-9 and VEGF decreased with the shRNA silence ($P < 0.01$). shRNA also reduced the protein level of p-ERK1 and p-JNK ($P < 0.01$). **Conclusion** Silencing lumican by shRNA attenuates the invasion and migration of liver cancer cells via inhibiting the activation of ERK1/JNK pathway.

【Key words】 Liver cancer lumican shRNA Invasion Migration ERK1/JNK pathway

肝癌是全球第六大恶性肿瘤, 2012 年全球肝癌新增病例 78.2 万, 肝癌死亡病例 74.5 万; 中国是肝癌高发地区, 全球 50% 的肝癌病例都发生在中国^[1-2]。在中国肝癌发病率居癌症发病率第 3 位, 死亡率居第二位^[3]。而且中国肝癌新增病例和死亡人数仍在不断增加^[4-5]。研究肝癌的发生发展机制具有重要意义。基膜聚糖(lumican)属于富含亮氨酸小蛋白聚糖(small leucine-rich proteoglycan, SLRP)家族之一, 主要功能是为胶原纤维提供刚性, 与肝纤维化存在密切关系^[6]。lumican 在多种疾病

中具有重要作用, 例如眼病, 软组织疾病, 肾病及癌症等^[7-10]。本研究的主要目的是探索 shRNA 干扰 lumican 后对肝癌细胞侵袭和转移的影响及其分子机制。

1 材料与方法

1.1 细胞系及主要试剂

肝癌细胞系 HepG2 和 MHCC97H 及正常肝细胞 L02 来源于美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection, ATCC)。培养基

DMEM、胎牛血清及转染试剂 TurboFect Transfection Regent 购自赛默飞世尔科技公司。lumican shRNA 和 scramble(随机无序序列,作为阴性对照)是由上海吉玛制药技术有限公司提供,且已构建在 pGPU6/GFP/Neo 载体质粒上。Transwell 小室及人工基底膜购自美国 BD 公司。抗 lumican 抗体,抗基质金属蛋白酶(MMP)-9 抗体,抗血管内皮生长因子(VEGF)抗体,抗细胞外调节蛋白激酶(ERK)1 抗体,抗 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)抗体,抗 p-ERK1 抗体和抗 p-JNK 抗体购自 Abcam 公司。

1.2 细胞系培养及转染

HepG2 和 MHCC97H 细胞置于添加了 10%胎牛血清和 1%青-链霉素的 DMEM 培养基中,并在 37℃、体积分数 5% CO₂ 的恒温培养箱中培养。当细胞增殖到约 80%时进行传代。按照 TurboFect Transfection Regent 说明书将含 lumican shRNA 或 scramble 的质粒转入 HepG2 和 MHCC97H 细胞中干扰 lumican 表达。

1.3 实时定量 PCR (qRT-PCR)检测 lumican 表达

提取转染前及转染 48 h 后的 HepG2、MHCC97H 细胞和 L02 细胞总 RNA 并反转成 cDNA 后进行 qRT-PCR, lumican 上游引物: 5'-TCGAGCTTGATCTCTCCTAT-3', lumican 下游引物: 5'-TGGTCCCAGGTCTTACAGAA-3'。GAPDH 为内参,根据 SYBR Premix Ex TaqTM说明书进行 qRT-PCR,用公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 lumican 的相对表达量。

1.4 Western blot 检测

用 PBS 将转染前及转染 48 h 后的 HepG2、MHCC97H 细胞清洗 3 次后加入含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液提取总蛋白,100℃变性 5 min 后进行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离并转至 PVDF 膜。然后用 5%的 BSA 封闭 1 h,加入相应的一抗,4℃过夜孵育,第二天加入辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 1.5 h。最后加入发光液后于凝胶成像仪进行曝光拍照并统计灰度值计算相对表达量。

1.5 Transwell 检测细胞侵袭能力

将 4 组细胞(转染 lumican shRNA 的 HepG2、转染 scramble 的 HepG2、转染 lumican shRNA 的 MHCC97H 和染转 scramble MHCC97H)分别用含 1%胎牛血清的 DMEM 培养基制成细胞密度为 1×10^6 mL⁻¹ 的悬液,加入铺有人工基底膜的 transwell 的上室中。在下室中加入含 20%胎牛血清的

DMEM 培养基。37℃培养 24 h 后用 0.5%的结晶紫对上室底部细胞进行染色,并用棉签除去上室内侧的细胞。显微镜下观察并统计细胞数量。

1.6 划痕实验

将 4 组细胞(转染 lumican shRNA 的 HepG2、转染 scramble 的 HepG2、转染 lumican shRNA 的 MHCC97H 和染转 scramble MHCC97H)分别制成 1×10^6 mL⁻¹ 的细胞悬液加入到 6 孔板中,过夜培养至形成单层细胞后用 10 μL 的枪头划横线,用 PBS 洗去因划痕而脱落的细胞。显微镜下拍照测量划痕空隙宽度,培养 24 h 后再次显微镜下拍照测量划痕空隙宽度。间隙宽度的变化代表细胞的迁移能力,用划痕愈合率表示,划痕愈合率=(初始间隙宽度-培养 24 h 后的间隙宽度)/初始间隙宽度。

1.7 统计学方法

数据间两两比较用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lumican 在肝癌细胞中高表达

如图 1A 所示,肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 中 lumican 的 mRNA 水平高于正常肝细胞 L02 ($P < 0.01$)。而且,肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 中 lumican 蛋白水平也高于正常肝细胞 ($P < 0.01$, 图 1B)。

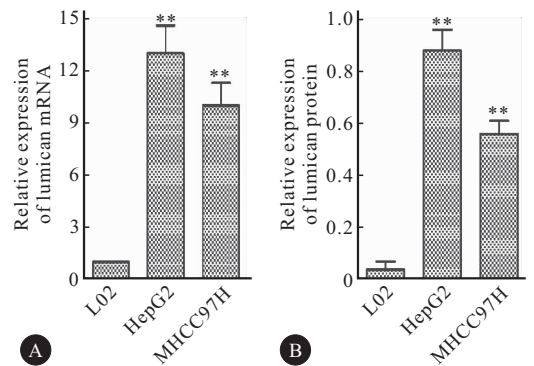


图 1 qRT-PCR(A)和蛋白印记(B)检测肝癌细胞和正常肝细胞中 lumican 表达

Fig 1 The expression of lumican in liver cancer cells and normal hepatocytes was detected by qRT-PCR (A) and western blot (B)

* * $P < 0.01$, vs. L02

2.2 转染 shRNA 会干扰肝癌细胞 lumican 表达

由图 2 可知,肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 转染 lumican shRNA 后,qRT-PCR 和蛋白印记检

测到细胞中 lumican 的 mRNA 水平和蛋白水平均低于对照组($P<0.01$)。由此可见,转染 lumican shRNA 可以成功沉默肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 中 lumican 的表达。

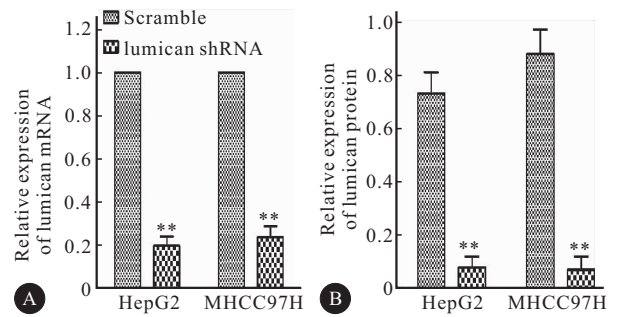


图 2 qRT-PCR(A)和蛋白印记(B)检测 shRNA 干扰后 lumican 表达
Fig 2 The expression of lumican detected by qRT-PCR (A) and Western blot (B) after shRNA interference
* * $P<0.01$, vs. scramble

2.3 沉默 lumican 会减弱肝癌细胞的侵袭能力

如图 3 及附表所示,转染 lumican shRNA 后的 HepG2 和 MHCC97H 组每个视野下侵袭细胞数少于对照组($P<0.001$)。以上结果说明,lumican shRNA 可减弱肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 的侵袭能力。

2.4 沉默 lumican 可降低肝癌细胞迁移能力

由图 4 及附表可知,HepG2 和 MHCC97H 细胞转染 lumican shRNA 后划痕愈合率低于对照组($P<0.01$)。由此可见,lumican shRNA 可降低肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 的迁移能力。

2.5 沉默 lumican 对侵袭和迁移相关蛋白表达的

影响

如图 5 所示,肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 转染 lumican shRNA 后,MMP-9 和 VEGF 蛋白相对表达量显著降低($P<0.01$)。上述结果表明,lumican shRNA 可抑制肝癌 HepG2 和 MHCC97H

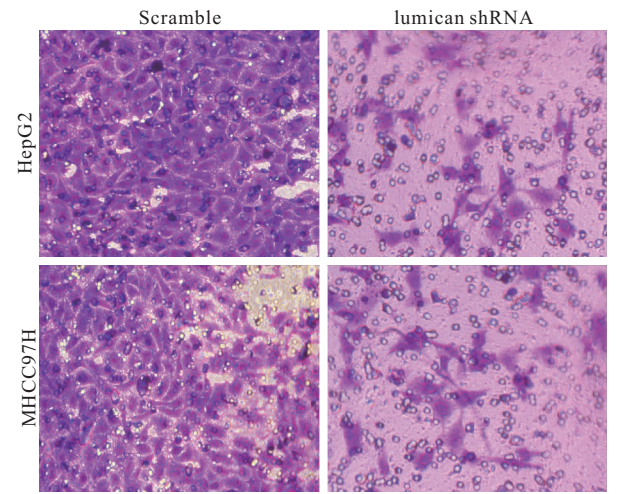


图 3 Transwell 检测细胞侵袭
Fig 3 Cell invasion was measured by Transwell

附表 沉默 lumican 对肝癌细胞侵袭能力和迁移能力的影响		
Table The cell invasion and migration after shRNA interference		
Group	Invasive cells per field	Wound closure after 24 h/%
HepG2		
Scramble	358±36	78.6±8.6
lumican shRNA	23±7***	24.9±3.2***
MHCC97H		
Scramble	318±28	81.2±9.3
lumican shRNA	26±9**	29.2±5.1**

*** $P<0.001$, ** $P<0.01$, vs. scramble

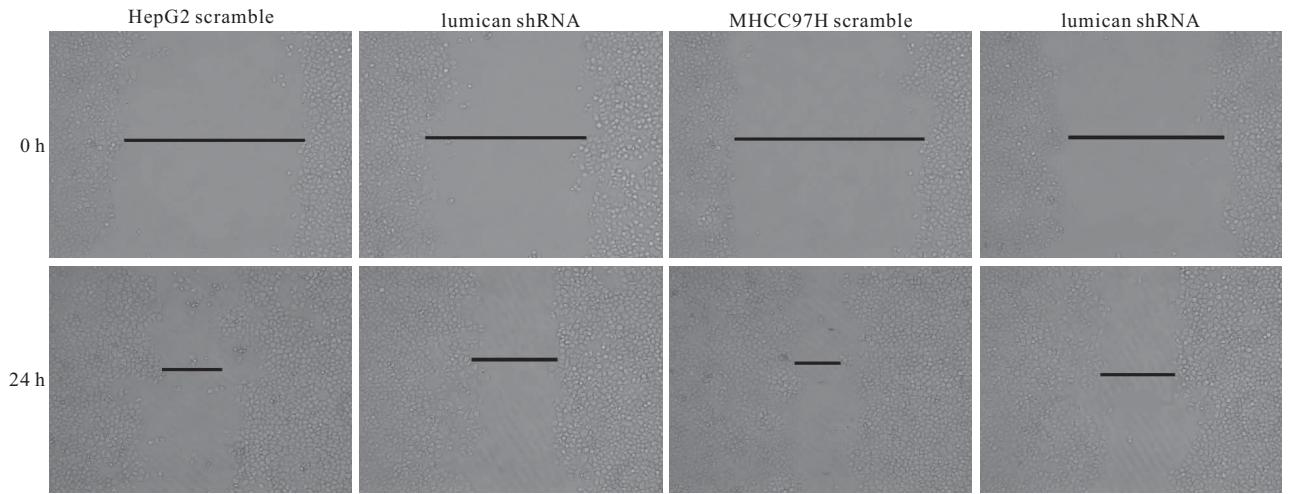


图 4 划痕实验分析细胞迁移
Fig 4 Cell migration was detected by wound healing

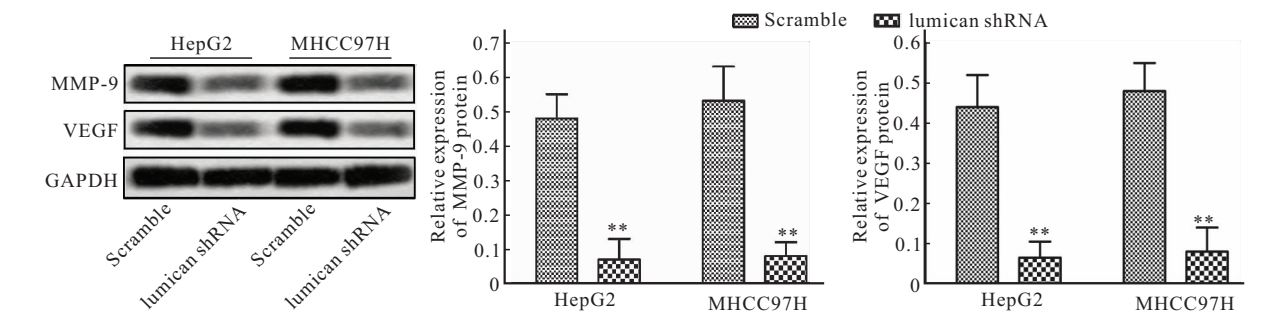


图 5 蛋白印迹检测侵袭和迁移相关蛋白表达

Fig 5 The expression of invasion and migration related proteins detectea by Western blot

* * $P<0.01$, vs. scramble

细胞 MMP-9 和 VEGF 表达。

2.6 沉默 lumican 对肝癌细胞中 ERK1/JNK 通路相关蛋白的影响

图 6 显示, HepG2 和 MHCC97H 转染 lumican shRNA 后 ERK1 和 JNK 蛋白水平与对照组差异无统计学意义, 但 p-ERK1 和 p-JNK 蛋白水平显著低

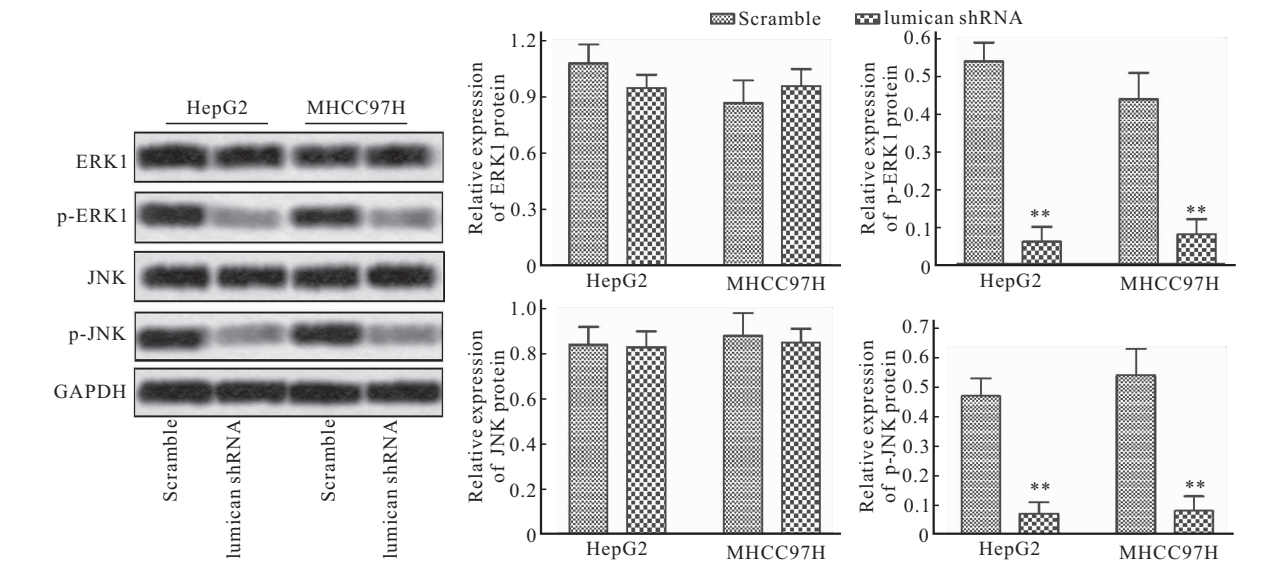


图 6 蛋白印迹检测 ERK1/JNK 通路相关蛋白的表达

Fig 6 The expression of ERK1/JNK pathway related proteins detected by western blot

* * $P<0.01$, vs. scramble

于对照组 ($P<0.01$)。

3 讨论

随着分子生物学的发展, 靶向治疗受到了越来越多的关注。目前对肝癌的靶向治疗只有索拉非尼一种靶向药物, 索拉非尼是一种酪氨酸激酶抑制剂, 可抑制 Raf-1, VEGFR-2, VEGFR-3, 血小板源生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 及成纤维生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR-1) 等^[11]。但索拉非尼治疗晚期肝癌的效果有限, 仅能为患者延长一年的寿命^[12]。开发新的分子靶点及

靶向药物迫在眉睫。

蛋白聚糖在各种疾病中起着重要作用^[13-15]。富含亮氨酸小蛋白聚糖 (small leucine-rich proteoglycan, SLRP) 家族可分为 4 个亚型, 其中 II 型 SLRP 主要包括纤调蛋白聚糖, 角膜蛋白, 骨调蛋白和基膜聚糖 lumican 等^[16]。lumican 基因位于 10 号染色体的远中区, 其核心蛋白相对分子质量为 38×10^3 , 在间质组织中高表达, 可与细胞因子、生长因子及细胞表面受体等多种蛋白相互作用调节细胞胶原纤维组装, 增殖和迁移等^[17-18]。在各种病理条件下, lumican 常常是高表达。CAPPELLESSO 等^[19]发现在肺腺癌胸膜积液中 lumican 表达高于

正常的胸膜积液。有研究表明在心力衰竭中 lumican 表达增强^[20],在膀胱尿路上皮癌中 lumican 的 mRNA 水平和蛋白质水平都增加^[21]。本实验结果表明在肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 中 lumican 的 mRNA 水平和蛋白质水平都高于正常干细胞 L02。

蛋白聚糖对癌症的侵袭和迁移具有重要影响^[22-23]。据报道干扰结肠直肠癌细胞中 SLRP 家族的另一成员 Asporin 表达后,细胞侵袭和迁移明显降低^[24]。有研究表明 lumican 表达与胃癌的侵袭能力存在密切联系^[25]。WANG 等^[26]发现干扰胃癌成纤维母细胞中 lumican 表达后,细胞侵袭和迁移能力明显减弱。有数据表明 lumican 可调控胰腺导管腺癌侵袭相关蛋白的表达^[27]。本研究结果显示,shRNA 干扰肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 中 lumican 表达后,MMP-9 和 VEGF 表达减弱,细胞侵袭和迁移降低。

ERK/JNK 信号通路在各类疾病中发挥着重要作用^[28-30]。HAN 等^[31]发现 shRNA 干扰肝癌酪氨酸磷酸酶 Shp2 可通过 ERK 信号通路抑制细胞侵袭和迁移。还有实验发现 lumican 可通过 ERK 信号通路调节呼吸机诱导的上皮间质转化,lumican 缺失会导致 ERK1/2 磷酸化水平的降低^[32]。有研究表明 ERK 信号通路在 lumican 影响胰腺癌的发生发展中起着重要调控作用^[33]。本实验结果显示,shRNA 干扰肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 中 lumican 表达后,ERK1 和 JNK 蛋白磷酸化水平下降,ERK1/JNK 通路受到抑制。

本研究表明,在肝癌细胞 HepG2 和 MHCC97H 中 lumican 高表达;shRNA 干扰 lumican 表达后会导致肝癌细胞侵袭能力和迁移能力降低,MMP-9 和 VEGF 表达减弱,ERK1 和 JNK 蛋白磷酸化水平下降。综上所述,shRNA 干扰 lumican 可减弱肝癌细胞侵袭和迁移,这可能是通过抑制 ERK1/JNK 通路。但关于 lumican 在体内对肝癌发生发展的作用还有待进一步研究,为挖掘新的肝癌分子靶点和靶向药物提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] CHEN W, ZHENG R, ZUO T, *et al.* National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(1): 1-11.
- [4] WEI KR, YU X, ZHENG RS, *et al.* Incidence and mortality of liver cancer in China, 2010. *Chin J Cancer*, 2014, 33(8): 388-394.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] BAGHY K, TATRAI P, REGOS E, *et al.* Proteoglycans in liver cancer. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(1): 379-393.
- [7] AMJADI S, MAI K. The role of lumican in ocular disease. *ISRN Ophthalmol*, 2013; 632302 [2017-11-17]. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/632302>.
- [8] HALPER J. Proteoglycans and diseases of soft tissues. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 802: 49-58.
- [9] HSIEH LT, NASTASE MV, ZENG-BROUWERS J, *et al.* Soluble biglycan as a biomarker of inflammatory renal diseases. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 54: 223-235 [2017-11-17]. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.07.020>.
- [10] PIETRASZEK K, CHATRON-COLLIET A, BREZILLON S, *et al.* Lumican: a new inhibitor of matrix metalloproteinase-14 activity. *FEBS Lett*, 2014, 588(23): 4319-4324.
- [11] LIU CY, CHEN KF, CHEN PJ. Treatment of liver cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(9): a021535.
- [12] CHOI KJ, BAIK IH, YE SK, *et al.* Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: present status and future directions. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(7): 986-991.
- [13] VYNIOS DH. Metabolism of cartilage proteoglycans in health and disease. *Biomed Res Int*, 2014; 452315 [2017-11-17]. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/452315>.
- [14] ZHANG GL, ZHANG X, WANG XM, *et al.* Towards understanding the roles of heparan sulfate proteoglycans in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*, 2014; 516028 [2017-11-17]. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/516028>.
- [15] WADE A, ROBINSON AE, ENGLER JR, *et al.* Proteoglycans and their roles in brain cancer. *Febs J*, 2013, 280(10): 2399-2417.
- [16] TAKAYAMA R, ANSAI S, ISHIWATA T, *et al.* Expression of lumican in hidroacanthoma simplex and clonal-type seborrheic keratosis as a potent differential diagnostic marker. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36(8): 655-660.
- [17] LIU XJ, KONG FZ, WANG YH, *et al.* Lumican Accelerates Wound Healing by Enhancing alpha2beta1 Integrin-Mediated Fibroblast Contractility. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67124 [2017-11-17]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067124>.
- [18] LU XM, MA L, JIN YN, *et al.* Lumican overexpression exacerbates lipopolysaccharide-induced renal injury in mice. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 4089-4094.
- [19] CAPPELLESSO R, MILLIONI R, ARRIGONI G, *et al.* Lumican is overexpressed in lung adenocarcinoma pleural

- effusions. PLoS One, 2015, 10 (5): e0126458 [2017-11-17].
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126458>.
- [20] ENGBRETSEN KV, LUNDE IG, STRAND ME, *et al.* Lumican is increased in experimental and clinical heart failure, and its production by cardiac fibroblasts is induced by mechanical and proinflammatory stimuli. Febs J, 2013, 280 (10): 2382-2398.
- [21] APPUNNI S, ANAND V, KHANDELWAL M, *et al.* Altered expression of small leucine-rich proteoglycans (Decorin, Biglycan and Lumican): Plausible diagnostic marker in urothelial carcinoma of bladder. Tumour Biol, 2017, 39 (5): 1010428317699112 [2017-11-17]. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428317699112>.
- [22] THEOCHARIS AD, SKANDALIS SS, NEILL T, *et al.* Insights into the key roles of proteoglycans in breast cancer biology and translational medicine. Biochim Biophys Acta, 2015, 1855(2): 276-300.
- [23] LIM HC, MULTHAUPT HA, COUCHMAN JR. Cell surface heparan sulfate proteoglycans control adhesion and invasion of breast carcinoma cells. Mol Cancer, 2015, 14: 15 [2017-11-17]. <https://doi.org/10.1186/s12943-014-0279-8>.
- [24] WU H, JING X, CHENG X, *et al.* Asporin enhances colorectal cancer metastasis through activating the EGFR/ src/cortactin signaling pathway. Oncotarget, 2016, 7 (45): 73402-73413.
- [25] CHEN L, ZHANG Y, ZUO Y, *et al.* Lumican expression in gastric cancer and its association with biological behavior and prognosis. Oncol Lett, 2017, 14(5): 5235-5240.
- [26] WANG X, ZHOU Q, YU Z, *et al.* Cancer-associated fibroblast-derived Lumican promotes gastric cancer progression via the integrin beta1-FAK signaling pathway. Int J Cancer, 2017, 141(5): 998-1010.
- [27] YAMAMOTO T, KUDO M, PENG WX, *et al.* Analysis of protein expression regulated by lumican in PANC1 cells using shotgun proteomics. Oncol Rep, 2013, 30(4): 1609-1621.
- [28] KIM EK, CHOI EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. Arch Toxicol, 2015, 89(6): 867-882.
- [29] MEHDIZADEH A, SOMI MH, DARABI M, *et al.* Extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 in cancer therapy: a focus on hepatocellular carcinoma. Mol Biol Rep, 2016, 43(2): 107-116.
- [30] KIM JB, PARK SY, KIM HR, *et al.* JNK signaling in hepatocarcinoma cells is associated with the side population upon treatment with anticancer drugs. Mol Med Rep, 2015, 11(1): 263-268.
- [31] HAN T, XIANG DM, SUN W, *et al.* PTPN11/Shp2 overexpression enhances liver cancer progression and predicts poor prognosis of patients. J Hepatol, 2015, 63(3): 651-660.
- [32] LI LF, CHU PH, HUNG CY, *et al.* Lumican regulates ventilation-induced epithelial-mesenchymal transition through extracellular signal-regulated kinase pathway. Chest, 2013, 143(5): 1252-1260.
- [33] LI X, KANG Y, ROIFE D, *et al.* Prolonged exposure to extracellular lumican restrains pancreatic adenocarcinoma growth. Oncogene, 2017, 36(38): 5432-5438.

(2017-09-19 收稿, 2017-12-03 修回)

编辑 汤洁

本刊征稿启事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是中文核心期刊,曾荣获全国优秀科技期刊一等奖,首届国家期刊奖提名奖,第二、三届全国期刊奖百种重点期刊,四川省十佳科技期刊称号和第一、二、三、四、五届中国高校精品科技期刊奖,2016 年度中国高校百佳科技期刊,2016 中国国际影响力优秀学术期刊。本刊被美国《医学索引》(INDEX MEDICUS, IM/MEDLINE),《生物学文摘》(BIOLOGICAL ABSTRACTS, BA),《化学文摘》(CHEMICAL ABSTRACTS, CA),荷兰《医学文摘》(EXCERPTA MEDICA, EM),中国科技论文与引文数据库(CSTPCD),中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc),中文生物医学期刊文献数据库(CMCC),中国学术期刊网全文数据库(CNKI),中国学术期刊(光盘版),万方数据-数字化期刊群等数据库收录。

为了更好地开展国内外学术交流,促进医药卫生事业的发展,凡符合编辑部稿件要求(见每卷末期稿约),均可向本刊投稿。凡属于国家自然科学基金及其他省部级以上科研基金资助的来稿,编辑部将适当地给予优先。

本刊在线投稿网址: <http://scdx.cnjournals.com>

地址:四川省成都市人民南路三段 17 号四川大学学报(医学版)编辑部

邮政编码: 610041

电话/传真: (028) 85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

四川大学学报(医学版)编辑部