论 著

肿瘤相关因子TSHR与甲状腺乳头状癌的相关性

刘 俊[1],叶 静[1],王 科[1],钟 玲[1],魏雪梅[2]
1.成都三六三医院 耳鼻咽喉头颈外科(成都 610041);2.成都大学附属医院 耳鼻咽喉头颈外科(成都 610081)

【摘 要】目的 研究肿瘤相关因子TSHR在甲状腺乳头状癌中的表达,探讨甲状腺乳头状癌的发生机制,为甲状腺乳头状癌的发现、诊断、治疗提供新的思路。**方法** 选取甲状腺乳头状癌病人30例,分别提取其甲状腺乳头状癌组织及正常甲状腺组织,行Western-blot及荧光定量RT-PCR检测其TSHR及BRAF的表达水平。**结果** 甲状腺乳头状癌组织中TSHR表达量较正常组织明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);甲状腺乳头状癌组织中TSHR表达与BRAF表达呈正相关关系,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 甲状腺乳头状癌细胞中TSHR因子的表达水平较正常组织显著升高,且与BRAF的表达呈正相关关系,其成因可能与甲状腺乳头状癌的进展刺激TSHR的被动表达有关。

【关键词】甲状腺乳头状癌;TSHR;BRAF;肿瘤相关因子
【中图分类号】 R346.81 **文献标志码** A **DOI:**10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.010

Correlation between TSHR and papillary thyroid carcinoma

LIU Jun[1],YE Jing[1],WANG Ke[1],ZHONG Ling[1],WEI Xuemei[2]
1.*Department of Otolaryngology Head and Neck surgery,363 Hospital of Chengdu,Chengdu,610041,China;* 2. *Department of Otolaryngology Head and Neck surgery,the Affiliated Hospital of Chengdu University,Chengdu,610081,China*

【Abstract】Objective To study the expression of tumor-related factor TSHR in papillary thyroid carcinoma (PTC), to reveal the pathogenesis of papillary thyroid carcinoma and to provide new ideas for detection, diagnosis and treatment of PTC. **Methods** 30 specimens of PTC and normal tissues were got form PTC patients, and the expression of *TSHR* and *BRAF* were detected by Western blot and RT-PCR. **Results** TSHR expression was higher in papillary thyroid carcinoma tissues than that in adjacent non-tumor tissues ($P<0.05$). TSHR expression was positively correlated with BRAF expression in papillary thyroid carcinoma tissues ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of TSHR in papillary thyroid cancer cells was significantly higher than that in normal tissues, and it was positively correlated with the expression of BRAF, which could be related to the passive expression of TSHR stimulated by the progression of papillary thyroid cancer.

【Key words】PTC;TSHR;BRAF;Tumor-related factor

甲状腺乳头状癌(thyroid carcinoma,TC)是我国常见的恶性肿瘤,现在其主要治疗方法是以手术治疗为主[1],同时给予碘131治疗。随着对甲状腺乳头状癌研究的深入,该疾病发病的分子生物学机制逐渐成为了热点。有研究指出[2],甲状腺乳头状癌的发病可能与多种基因如*BRAF*、*P53*等基因的突变和表达水平变化有密切关系。但是作为甲状腺疾病相关基因,*TSHR*因子在甲状腺乳头状癌组织中的表达对其发生、发展、转归的研究并不十分多见。因此,对甲状腺乳头状癌的相关基因*TSHR*的检测对于防治甲状腺乳头状癌,改善疾病预后具有重要意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象及材料

1.1.1 *研究对象* 选取2017年3月至2018年3月就诊于本院的甲状腺乳头状癌病人,并随机抽取其中符合要求的病人30例,纳入标准:①符合甲状腺癌诊疗规范(2018年版),并通过成都三六三医院病理科行病理活检确定诊断;②病人自入院初未经过其他治疗(如核医学碘131治疗)等;③年龄18岁以上,具有良好的依从性,并签署知情同意书;本研究通过了伦理学审议(伦理审查号:JN.No20200630c0240731[119])。排除标准:①经检查发现其他恶性肿瘤,或已接受其他治疗等;②已经发生远处转移的病人;③病人拒绝参与实验。

1.1.2 *实验材料* BCA试剂盒购自碧云天生物技术研究所;总mRNA提取试剂盒购自天根生物公司;反转录试剂盒购自Themo fisher公司;荧光定量PCR引物合成自上海生工公司(TSHR上游引物序列为5′-GCTTTCAGG

基金项目:四川省卫生健康委普及应用课题(2017PJ553)
第一作者简介:刘 俊,医师,硕士。
通信作者:魏雪梅,主任医师,教授,博士,硕师。E-mail: 2511868285@qq.com
引用本文:刘俊,叶静,王科,等. 肿瘤相关因子TSHR与甲状腺乳头状癌的相关性[J].西南医科大学学报.2022,45(5):416-420.DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.010

TAAACCAATGA-3′下游引物为5′-AAGGGCCAGTGA CACTGGTTTGAGA-3′。BRAF上游引物为5′-TCGTC AATCGGTC-3′下游引物为5′-CGGCTTGCATT)；荧光定量PCR试剂盒购自大连Takara公司；TSHR及BRAF一抗抗体购自美国Santa Cruz公司。

1.2 研究方法

1.2.1 实验取材 纳入对象行手术治疗切除甲状腺乳头状癌及周围组织，标本送病理科进行活检，确定甲状腺乳头状癌癌组织病灶及未被肿瘤侵犯的组织，并将组织各分为两份，分别置于-80 ℃冰箱及RNA保护液中保存。

1.2.2 检测mRNA表达水平 使用天根总mRNA提取试剂盒分别提取各标本总mRNA，经凝胶电泳紫外荧光显色观察28s RNA及18s RNA条带清楚，且28s RNA大约为18s RNA量的两倍，说明RNA完整性较好视为RNA完整性良好（见图1）。并通过紫外分光光度计确定OD_{260}/OD_{280}在1.8 ~ 2.1之间的RNA视为合格样本。确定合格的样本在定量后使用Themo公司逆转录试剂盒逆转录为cDNA，并置于-20 ℃长期保存。

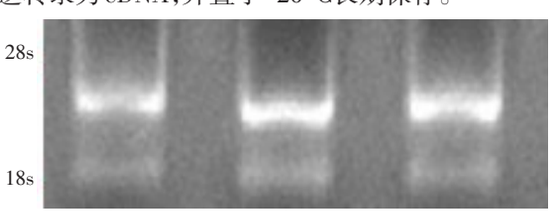


图1 琼脂糖凝胶电泳检测RNA完整性

Figure 1 Integrity of RNA tested by agarose gel electrophoresis

使用联排PCR管，每管加入解冻后的cDNA溶液1 μL，无菌去离子水7 μL，正反链引物各1 μL，荧光染料10 μL，并置于RT-qPCR仪中，以50 ℃ 2 min，95 ℃ 10 min，（95 ℃ 15 s，60 ℃ 1 min）× 40循环，95 ℃ 15 s，60 ℃ 1 min，95 ℃ 15 s的程序运行，得到结果与内参对比后得出$^{\triangle}$Ct后进行分析。

1.2.3 检测蛋白质表达量 取约1 g解冻后组织加入1% PMSF，研磨裂解沉淀后，14 000 r/min离心10 min取上清液，-20 ℃保存，并使用BCA试剂盒及酶标仪测定样本蛋白质含量并统一定量后置于-20 ℃保存。取15 μL组织总蛋白加入等量loading buffer，100 ℃水浴30 min，行恒压电泳后转至PVDF膜，并加入5 mL TBST，一抗2 μL，脱脂奶粉0.4 g配置的封闭液，混匀30 min后4 ℃孵育过夜。次日清洗PVDF膜后曝光显像。

1.3 数据分析 采用SPSS 18.0对实验结果进行分析，正态分布计量资料采用$\overline{X} \pm S$表示，两个样本均数比较采用t检验，$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺乳头状癌与正常组织中mRNA的表达

2.1.1 TSHR mRNA在正常组织与甲状腺乳头状癌组织中的表达差异 正常组织中TSHR mRNA的$^{\triangle}$Ct值为11.783 ± 0.21，而甲状腺乳头状癌组织中TSHR mRNA的$^{\triangle}$Ct值为8.189 ± 0.42（见图2），甲状腺乳头状癌组织中TSHR的mRNA表达较正常组织升高，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。

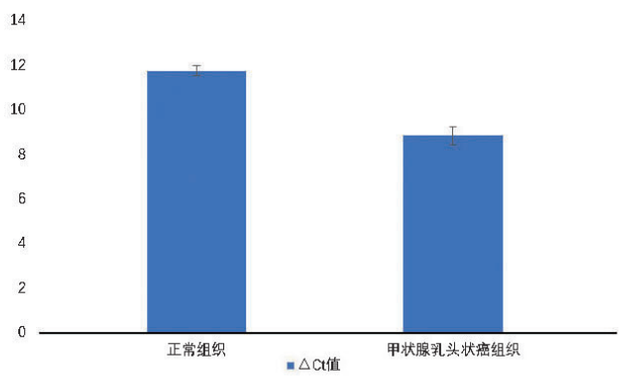


图2 TSHR mRNA在正常组织与甲状腺乳头状癌组织中的表达

Figure 2 Expressions of TSHR mRNA in normal tissue and PTC tissues

2.1.2 BRAF mRNA在正常组织中与甲状腺乳头状癌组织中的表达差异 正常组织中BRAF mRNA的$^{\triangle}$Ct值为7.478 ± 0.35而甲状腺乳头状癌组织中BRAF mRNA的$^{\triangle}$Ct值为5.216 ± 0.47（见图3），甲状腺乳头状癌组织中BRAF的mRNA表达较正常组织升高，且差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。

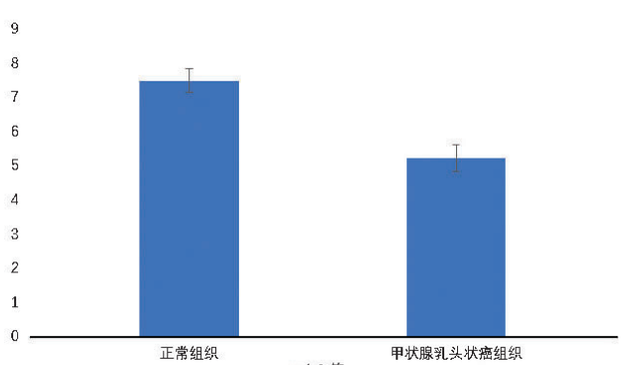


图3 Braf mRNA在正常组织与甲状腺乳头状癌组织中的表达

Figure 3 Expressions of Braf mRNA in normal tissue and PTC tissues

2.2 甲状腺乳头状癌组织与正常组织中的蛋白表达

2.2.1 TSHR蛋白在正常组织中与甲状腺乳头状癌组织中的表达差异 正常组织中TSHR蛋白TSHR/β-actin相对灰度值为0.955 ± 0.12，甲状腺乳头状癌组织中TSHR/β-actin相对灰度值为1.452 ± 0.09（见图4，图5），甲状腺乳头状癌组织中TSHR蛋白表达较正常组织升高，且差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。

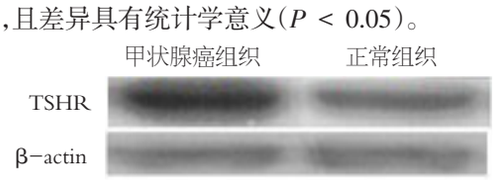


图4 TSHR蛋白在正常组织中与甲状腺乳头状癌组织中的表达

Figure 4 Expressions of TSHR protein in normal tissue and PTC tissues

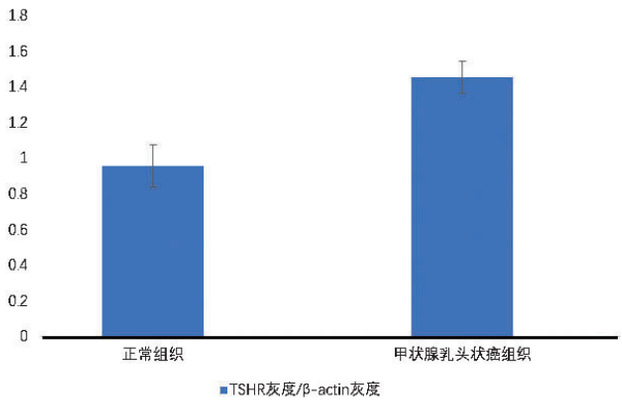


图5 TSHR蛋白在正常组织与甲状腺乳头状癌组织中的表达柱状图

Figure 5 Bar chart of expressions of TSHR protein in normal tissue and PTC tissues

2.2.2 BRAF蛋白在正常组织中与甲状腺乳头状癌组织中的表达差异　正常组织中BRAF蛋白BRAF/β-actin相对灰度值为1.721 ± 0.09，甲状腺乳头状癌组织中BRAF/β-actin相对灰度值为2.012 ± 0.13（见图6，图7），甲状腺乳头状癌BRAF蛋白较正常组织升高，且差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。

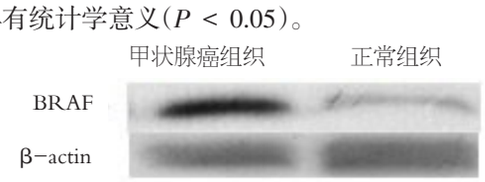


图6 BRAF蛋白在正常组织中与甲状腺乳头状癌组织中的表达

Figure 6 Expressions of BRAF protein in normal tissue and PTC tissues

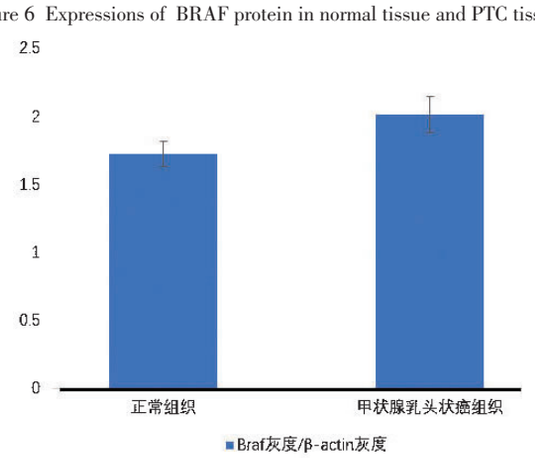


图7 TSHR蛋白在正常组织中与甲状腺乳头状癌组织中的表达柱状图

Figure 7 Bar chart of expressions of TSHR protein in normal tissue and PTC tissues

2.2.3 *BRAF*基因与*TSHR*基因表达的相关性　将Q-PCR分析所得*TSHR*与*BRAF*基因表达结果通过SPSS 18.0进行相关性双变量分析后，发现*TSHR*表达与*BRAF*表达呈正相关，r值为0.799（见图8），且差异具有统计学意义（$P < 0.05$）

将Western-bolting分析所得*TSHR*与*BRAF*基因表达结果通过SPSS 18.0进行相关性双变量分析后，发现*TSHR*表达与*BRAF*表达呈正相关，r值为0.904（见图9），且差异具有统计学意义（$P < 0.05$）

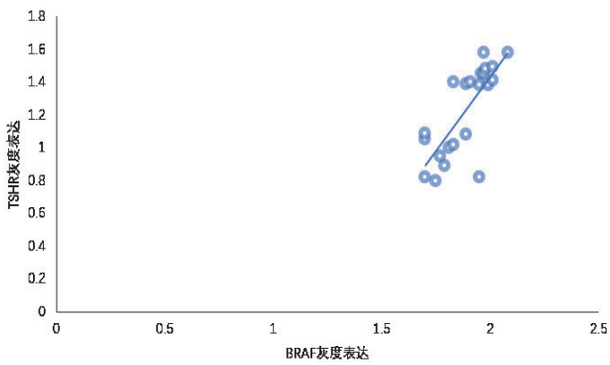


图8 TSHR与Braf蛋白表达相关性散点图

Figure 8 Correlation between THSR and Braf protein

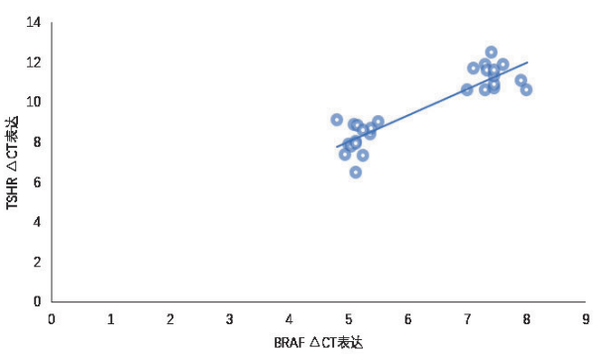


图9 TSHR与Braf mRNA表达相关性散点图

Figure 9 Correlation between THSR and Braf mRNA

3 讨论

甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤之一，约占全身恶性肿瘤总病例的1%，是近年来发病率增长较快的实体肿瘤[3]。有报道指出，全球2018年估计新发567 000例，死亡41 000例，其发病趋势在世界范围内快速上升[4]。在我国，甲状腺癌亦是常见的恶性肿瘤，其发病率亦快速上升[5-6]。而甲状腺乳头状癌则是甲状腺癌中最常见的类型[7]。有报道指出，甲状腺乳头状癌的发病可能与辐射、激素水平、碘摄入量等因素有关[4,8-9]，但其发病的分子生物学机制并没有被完全揭示。

随着分子生物学技术的进步及对甲状腺乳头状癌研究的不断深入，有报道指出甲状腺乳头状癌与多种基因如*BRAF*、*P53*等基因的突变和表达差异有密切关系[10-12]。其中*TSHR*基因突变与甲状腺乳头状癌发生、发展及转归的关系逐渐引起人们的关注[13]。作为甲状腺疾病的相关因子，*TSHR*基因的变异与表达的变化与以Graves病、桥本氏甲状腺炎为代表的众多甲状腺疾病有关[14-15]。作为调控甲状腺细胞代谢的关键因子，*TSHR*基因的表达受到多种基因的表达调控[16-19]。在作用机制上，*TSHR*作为G蛋白偶联受体家族成员，对甲状腺细胞分化起到了重要的调节作用，TSH与TSHR相偶联，激活异源三聚体G蛋白介导TSHR信号，同时引发cAMP级联反应，进而控制了甲状腺乳头状癌相关基因的表达并影响了甲状腺肿瘤及相关疾病的发展[20-21]。

同时有研究认为，甲状腺乳头状癌中，RASSF1A、P16启动子甲基化率明显增高[22]，此时促甲状腺激素TSH与位于甲状腺表面的TSHR相结合，引发TSHR表达变化，引发碘摄入及甲状腺素合成变化，进而影响甲状腺乳头状癌的发生、发展。

传统的观点认为，*TSHR*作为抑癌因子，对甲状腺乳头状癌尤其是合并甲亢的乳头状癌的进展起到了抑制的作用[14,24-25]，这与本次实验结果中甲状腺乳头状癌组织中*TSHR*表达量较正常组织明显升高相悖。但同时有报道认为，甲状腺乳头状癌病人*TSHR*基因表达较正常病人高[19,26-27]。上述研究认为，甲状腺乳头状癌病人*THSR*基因高表达可能与甲状腺肿物导致甲状腺功能亢进有关，同时该现象可能与*BRAF*基因的高表达相关[28-30]。这些观点，与本研究中甲状腺乳头状癌组织中*TSHR*与*BRAF*表达呈正相关关系的结论相同。但其并未对合并甲亢的甲状腺乳头状癌出现的上述情况做详细解释，同时其未对甲状腺乳头状癌组织中*TSHR*的进行相关检测。本研究认为，甲状腺乳头状癌中*THSR*高表达可能是由于甲状腺恶性肿瘤的发生及进展刺激了*TSHR*被动表达，进一步引起上述表现。

甲状腺乳头状癌的发生、发展受到了多基因的调控。但对于*TSHR*基因，更多的研究着眼于*TSHR*启动子甲基化率[31]及外周血中*TSHR-mRNA*表达[32]与甲状腺乳头状癌的相关性。目前为止，仅有极少研究对*TSHR*基因在甲状腺乳头状癌组织和正常组织中的表达变化进行研究[33]，且上述少量研究并未通过Westen-Bolting等分子生物学方法对*TSHR*基因在甲状腺乳头状癌组织中表达进行精确的定量[31]。于此，我们采取Q-PCR及Western-Bolting方式对*TSHR*基因进行检测，并将检测结果与肿瘤相关因子*BRAF*基因的表达进行比较。实验结果表明：甲状腺乳头状癌组织中*TSHR*表达量较正常组织明显升高，同时，甲状腺乳头状癌组织中*TSHR*表达与作为参考基因的*BRAF*表达亦呈正相关关系，进一步揭示了*TSHR*基因在甲状腺乳头状癌组织中发生、发展中起到的作用。

4 结论

甲状腺乳头状癌细胞中*TSHR*因子的表达水平较正常组织显著升高，且与*BRAF*的表达呈正相关关系，其成因可能与甲状腺乳头状癌的进展刺激*TSHR*的被动表达有关，以致进一步引起*TSHR*的高表达。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] 岳海军. 多功能保留颈清扫术对分化型甲状腺癌病人短期复发及颈部皮肤麻木情况的影响[J]. 中国疗养医学，2021，30(5)：534-536.

[2] ALI KM，AWNY S，IBRAHIM DA，*et al*. Role of P53，E-cadherin and BRAF as predictors of regional nodal recurrence for papillary thyroid cancer[J]. Ann Diagn Pathol，2019，40：59-65.

[3] 谢林宏，黄恒艺，钟贤君. 中国甲状腺癌发病趋势[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19(60)：44-45.

[4] BRAY F，FERLAY J，SOERJOMATARAM I，*et al*. Global cancer statistics 2018：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2018，68(6)：394-424.

[5] 孙可欣，郑荣寿，张思维，等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤，2019，28(1)：1-11.

[6] 李伟伟，周金意，董建梅，等. 2015年江苏省甲状腺癌流行现状及2006—2015年趋势分析[J]. 实用肿瘤学杂志，2021，35(1)：1-6.

[7] 覃文懿，官成浓，徐祖敏，等. 854例甲状腺癌病人临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2019，33(8)：718-721.

[8] KITAHARA CM，PLATZ EA，FREEMAN LEB，*et al*. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women：a pooled analysis of five prospective studies[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev，2011，20(3)：464-472.

[9] BRINDEL P，DOYON F，RACHÉDI F，*et al*. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia：a case control study[J]. Cancer Causes Control，2009，20(5)：581-590.

[10] KOCSIS-DEÁK B，ÁRVAI K，BALLA B，*et al*. Targeted mutational profiling and a powerful risk score as additional tools for the diagnosis of papillary thyroid cancer[J]. Pathol Oncol Res，2020，26(1)：101-108.

[11] 郝少龙，马纪红，刘新承，等. 甲状腺乳头状癌组织TSHR表达与BRAF V600E基因突变的关系研究[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版)，2018，12(6)：468-471.

[12] RACHMAWATI M，YULIANTI H，HERNOWO BS，*et al*. The correlation of KRAS gene expression and P53 immunoexpression in colorectal adenocarcinoma[J]. Open Access Maced J Med Sci，2019，7(12)：1940-1945.

[13] FANG Y，SUN F，ZHANG RJ，*et al*. Mutation screening of the TSHR gene in 220 Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. Clin Chim Acta，2019，497：147-152.

[14] 张颖，柳林，沈珉，等. TSHR基因多态性与不同临床亚型的Graves′病治疗预后的关系[J]. 中国医院统计，2018，25(3)：161-164.

[15] 崔兆辉. Graves病与桥本甲状腺炎临床诊断模型建立和免疫学鉴别研究[D]. 南京：南京医科大学，2017.

[16] 曾剑锋，余外市，周志平，等. 甲状腺乳头状癌中AR、ER与TSHR表达水平关系的临床研究[J]. 河北医科大学学报，2019，40(3)：305-308，328.

[17] RYDZEWSKA M，GÓRALCZYK A，GOŚCIK J，*et al*. Analysis of chosen polymorphisms rs2476601 a/G - PTPN22，rs1990760 C/T - IFIH1，rs179247 a/G - TSHR in pathogenesis of autoim-

mune thyroid diseases in children[J]. Autoimmunity, 2018, 51(4): 183-190.

[18] KIM YH, CHOI YW, HAN JH, *et al*. TSH signaling overcomes B-RafV600E-induced senescence in papillary thyroid carcinogenesis through regulation of DUSP6[J]. Neoplasia, 2014, 16(12): 1107-1120.

[19] ZHOU QY, CHEN J, FENG JL, *et al*. Long noncoding RNA PVT1 modulates thyroid cancer cell proliferation by recruiting EZH2 and regulating thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR)[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3105-3113.

[20] 王丽哲,柳林,李如江,等. TSHR,ki-67,TTF-1,Pax-8在甲状腺乳头状癌中的表达和意义[J]. 潍坊医学院学报,2020,42(3): 197-200,239.

[21] 笪东祝,龙智,王倩,等. 促甲状腺激素受体突变与分化型甲状腺癌相关性的系统评价[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2020,14(5): 394-400.

[22] 黄铀新,罗耀玲,任志平,等. 循环肿瘤DNA中TSHR、RARβ2和RASSF1A启动子甲基化在甲状腺癌早期诊断中的价值[J]. 江西医药,2017,52(11): 1117-1119,1127.

[23] STEPHEN JK, CHEN KM, MERRITT J, *et al*. Methylation markers differentiate thyroid cancer from benign nodules[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(2): 163-170.

[24] LIU TR, SU X, QIU WS, *et al*. Thyroid-stimulating hormone receptor affects metastasis and prognosis in papillary thyroid carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(17): 3582-3591.

[25] 柳林,王丽哲,张永庆,等. 促甲状腺激素受体与TTF-1、Pax-8在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 中国医院统计,2020,27(4): 322-325.

[26] 郝少龙,马纪红,刘新承,等. 外周血TSHR-mRNA检测在甲状腺乳头状癌中的临床意义[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版),2017,11(6): 491-495.

[27] 左秀玲,王志宏,陈海燕. 乳头状甲状腺癌病人外周血TSHR mRNA表达水平及其与临床特征的关系分析[J]. 癌症进展,2018,16(2): 192-194,232.

[28] DENNIS K, O´NEIL M, HARRINGTON A. Not all neck mass fine-needle aspirations with squamous cells are squamous cell carcinoma; report of a case of recurrent thyroid carcinoma with papillary and squamous components[J]. Cytojournal, 2018, 15: 23.

[29] 杨兵,张丹丹,崔安宁. 甲状腺乳头状癌BRAFV600E突变与TSHR蛋白检测的临床意义研究[J]. 中国现代普通外科进展,2020,23(8): 667-669.

[30] MOULANA FI, PRIYANI AAH, DE SILVA MVC, *et al*. BRAF-oncogene-induced senescence and the role of thyroid-stimulating hormone signaling in the progression of papillary thyroid carcinoma[J]. Horm Cancer, 2018, 9(1): 1-11.

[31] 王占龙,封凯. 甲状腺乳头状癌组织中TSHR、NIS基因启动子区甲基化状态与临床病理特征的关系[J]. 山东医药,2017,57(34): 83-85.

[32] 王玲,王健,赵寅生,等. 甲状腺乳头状癌病人血清促甲状腺激素水平和组织促甲状腺激素受体检测的临床应用价值[J]. 现代检验医学杂志,2021,36(1): 61-64.

[33] 杨传鑫,笪东祝,张琨茹,等. 促甲状腺激素受体与甲状腺乳头状癌的关系研究进展[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2020,14(6): 467-470.

(2021-04-19 收稿,2022-05-08 修回)

对文稿作者及单位署名的基本要求

文稿作者应是参与项目选题设计及/或参与资料收集、分析、解释、起草论文中关键性理论或其他主要内容,能对编辑部修改意见进行审核修改,并对学术问题进行答辩,且最终同意该文发表者。作者署名排序应在投稿时确定,并声明无利益冲突;多作者、多单位合作课题尤应在投稿前确定,投稿后不得变更第一作者,其他作者需变更者,须附作者签名同意及单位签署公章的变更说明。集体署名的文稿,在文题下列出署名集体名称,将该文负责的关键人物列为通信作者,在文末列出文稿整理者姓名及参与人员。每篇文稿可允许有一名并列第一作者与一名通信作者,通信作者一般应是论文的指导者,具有高级技术职称,基于国家标准对文献著录要求规则,通信作者排序最好在第二或第三位;通信作者与第一作者所做的贡献是并列的,均为该论文最重要的作者,但基于产权和著作权所属关系原则,产权和著作权属于第一作者。文稿未特别标明通信作者,则视第一作者为自然联系人与通信作者(不需标注)。第一作者及通信作者简介和联系方式应脚注于文稿首页下方。

文稿署名单位应是提供研究条件并实际完成研究工作的单位,也是文稿知识产权的享有单位(单位通常应有具体科室或部门)。多单位参与共同完成的研究课题,每个单位名称均须列出。集体名称署名文稿,应由第一单位整理者(第一执笔人)所在单位开具论文推荐函,并附第一执笔人电话、邮箱。研究生、进修生在学习、进修期间,利用学习、进修单位的条件和资料完成的研究工作,第一作者单位应署提供条件和资料的单位,但可在文稿首页下方脚注第一作者目前所在单位。同一单位多个科室参与完成课题,每个参与科室名称均应写出。单位名称应按文稿知识产权单位组织机构代码中的标准名称著录;同一单位具有多个名称者,不同名称的著录应以公章名称为准,不同名称之间的排序应在投稿时确定,并在文稿推荐函中签盖相应公章。已归属院校的单位,应将院校名称写在前面,之后再写医学院及/或医院科室名称;科室有多个名称者,应按单位要求使用规范名称。单位英文名称,应按所在单位统一的英文名称书写。

(本刊编辑部)