维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)12-1353-04

VEGF-C 调控机制研究进展

龚 宇 综 述,胡国华 审 校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R730.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-03-22

肿瘤的新生淋巴管形成参与肿瘤的增生、侵袭和肿瘤细胞向远处转移等多种恶性过程。血管内皮生长因子 C(vascular endothelial growth factor-C VEGF-C)是已知的主要淋巴管形成生长因子,它通过对肿瘤间质新生淋巴管内皮细胞的增殖和迁移的调控,促进肿瘤的淋巴管形成。其在肿瘤局部浸润、远处转移过程中起着重要作用,研究 VEGF-C 的调控因子对于肿瘤的病理学研究和临床肿瘤防治有重要作用。

1 肿瘤中上调 VEGF-C 的因子

1.1 环氧化酶-2 体系

1.1.1 环氧化酶 -2 及其产物 EP1、EP4 环氧化酶(Cycloxygenase)是催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶。环氧合酶 -2(cox-2)是诱导性的环氧化酶,主要存在于核膜和微粒体膜,受 cox-2 基因的控制,在正常生理状态下多数组织内一般无表达,只在炎症、组织修复、肿瘤等环境中接受细胞因子、生长因子、内毒素、维甲酸、内皮素、一氧化氮、癌基因等刺激才有合成。有学者研究发现,肺癌组织中环 COX-2 的表达水平与 VEGF-C 及淋巴管密度高度相关,在细胞水平证实 VEGF-C 基因表达与癌细胞过表达 COX-2 相关,并且 COX-2 介导的 VEGF-C 上调在各种非小细胞肺癌细胞系中均很常见。Timoshenko 等亦发现乳腺癌细胞株中 cox-2 mRNA 表达和 VEGF-C 表达水平之间存在显著相关性[1]。有学者指出,cox-2 的高表达可刺激肿瘤细胞释放血管源性的前列腺素,而后者可以刺激内皮细胞迁移和管腔形成。Su 等人认为 cox-2 及其产物 EP(2)是通过 EP(1)/Src/HER-2/Neu 信号转导通路上调人肺腺癌 VEGF-C 表达和促进淋巴管生成。Timoshenko 等人的研究中还发现 EP1 和 EP4 受体拮抗剂也能抑制肿瘤内 VEGF-C 的生成,提示 EP1、EP4 也可以通过内源性 PGE(2)上调 VEGF-C 的表达[1]。

1.1.2 Her-2/NEU Her-2/NEU 是 EP(1)/Src/HER-2/Neu 通路上的重要因子,Her-2/NEU 致癌基因可以提高肿瘤细胞中 Her-2/NEU 的表达水平,促进 VEGF-C 的分泌。Hsieh 在研究人体卵巢上皮癌时发现在卵巢上皮癌病人的组织切片及 Her-2/NEU 稳定转染的 Caov-3 卵巢癌细胞株中 Her-2/NEU 致癌基因和 VEGF-C 的表达均具有显著的相关性,Her-2/NEU 的过度表达可以增加 VEGF-C mRNA 和蛋白的含量。他们进一步指出,细胞质信号分子 p38 MAPK 和转录因子 NF-kappa B 在 Her-2/NEU 转录激活 VEGF-C 的过程中起着重要的作用[2]。

1.1.3 Heregulin-β1 (HRG-β1) Tsai 等在研究乳腺癌 MCF-7 细胞时发现 Heregulin-β1 可以同时刺激 VEGF-C 在 mRNA 及蛋白水平的表达,而且其调节度随其剂量和作用时间的延长而增强。它对 VEGF-C 的调节可以被 HER2 的抑制剂 Herceptin 抑制。Heregulin-β1 可以通过对 I kappa B 的磷酸化降解来刺激 NF-kappa B 核易位和其 DNA 结合活性 (NF-kappa B 涉及白介素 -1beta 或 TNF-alpha 诱导的 VEGF-CmRNA 的表达),如果阻断 NF-kappa B 级联反应活性可以完全抑制 Heregulin-β1 所诱导的 VEGF-C 上调。Heregulin-β1 可以激活乳腺 MCF-7 癌细胞株细胞外信号调节蛋白激酶 1/2、磷脂酰肌醇 3'激酶以及 p38 细胞分裂素活化蛋白激酶。但只有 SB203580 (特异的 p38 MAPK 抑制剂)可以阻断 Heregulin-β1 对 VEGF-C 的上调。同样的抑制也出现在被转染的 p38 显性负相 (p38AF) 细胞中。而且 Heregulin-β1 所诱导的 NF-kappa B 级联反应活性也被 SB203580 或 p38AF 转染所抑制。这表明在人乳腺癌细胞中 Heregulin-β1 通过 p38MAPK 信号途径上调 VEGF-C 表达,并且此项调节依赖于 NF-kappa B[3]。

1.2 HIF 体系

1.2.1 缺氧诱导因子 -1α (HIF-1α) 缺氧诱导因子 -1 (Hypoxia-Inducible Factor-1 HIF-1)最先由 Semenza 等人在缺氧诱导的细胞核抽提物中发现,广泛参与哺乳动物细胞中缺氧诱导产生的特异应答,在缺氧诱导的基因表达调节中起着关键作用。HIF — 1 能介导机体的整体和局部缺氧反应,这些反应可以局限在某些特殊的细胞类型中,也可以广泛表现于各种类型的细胞。HIF-1α 是 HIF-1 的一个亚基,它既是调节亚基又是活性亚基,氧对 HIF-1 活性的调节主要通过

作者介绍:龚 宇 (1983-),女,硕士研究生,
主要研究方向:头颈部肿瘤基础研究与临床。

基金项目:重庆市自然基金(2006BB5294);重庆市卫生局基金项目(072070)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

该亚基,它在肿瘤进展、细胞存活、血管生成和药物抵抗中起着关键作用。近来的研究指出它也可能上调 VEGF-C,从而影响肿瘤淋巴管生成。Schoppmann 等人对 119 例淋巴管浸润阳性肿瘤病例发现 HIF-1α 表达与乳腺浸润性癌中 VEGF-C 含量及肿瘤周围微细淋巴管密度均存在着显著相关性。Nilsson 等研究发现给予人体几种主要的内皮细胞以缺氧刺激,HIF-1α 可以在任何内皮细胞中表达,而 HIF-2α 只表达于微小血管和毛细血管表面,并且缺氧只在静脉内皮细胞中提高 VEGF-C、VEGF-D、VEGFR-3 的合成。由此证明了 HGF-1α 对 VEGF-C 的调节作用[4]。这也说明 HIF-1α 可能促进 VEGF-C 在肿瘤发展最初阶段激活肿瘤淋巴管从肿瘤血管中生出并分化成熟。Lu 等在神经缺血小神经胶质的研究中发现 HIF-1α 及磷脂酰肌醇(-3)激酶 (PI3- 激酶)/AKT/ mTOR 信号途径可诱导诱生型一氧化氮合酶的产生,而相关研究发现诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 可调节 VEGF-C 的合成,故 HIF-1α 也可能通过 iNOS 调节 VEGF-C,但是其具体在肿瘤 VEGF-C 及肿瘤淋巴管的生成中的作用机制有待于进一步的研究探讨。

1.2.2 诱生型一氧化氮合酶(iNOS) 诱生型一氧化氮合酶 (induced nitride oxide synthesizase iNOS) 在正常组织内很少表达,多需内毒素、细胞因子等诱导巨噬细胞、炎性嗜中性粒细胞及肿瘤细胞等才能表达,促进肿瘤的发生发展及肿瘤血管生成。Xie 等在研究口腔鳞状上皮细胞癌时发现在肿瘤切片中 iNOS 和 VEGF-C 含量有显著相关性,但它们同时分别和细胞角蛋白(CK)正相关[5]。Franchi 等在头颈部鳞状上皮细胞癌标本中检测到肿瘤周边的诱生型一氧化氮合酶活性与淋巴管密度及淋巴管范围显著相关,在 iNOS 活性高的标本中 VEGF-C mRNA 表达水平也有显著升高。在体外培养 A431 鳞状上皮细胞癌株中,通过外源及内源方式刺激 iNOS 通路均可上调 VEGF-C 的表达,用 iNOS 抑制剂可阻断其上调作用[6]。

iNOS 对 VEGF-C 的调控途径尚不清楚。iNOS 所产生的一氧化氮可以通过①直接刺激癌细胞的生长;②促进癌细胞转移;③促进肿瘤血管生长;④促进肿瘤新生血管中微循环的建立;⑤抑制宿主的抗肿瘤反应等机制介导肿瘤细胞生长和转移。iNOS 对 VEGF-C 的调控是否通过一氧化氮完成,其中有否还有其他因子的介入,需进一步证实。

1.3 致炎细胞因子及其他生长因子

1.3.1 致炎细胞因子 致炎细胞因子包括白细胞介素(IL),血管生成素(angiopoietin),肿瘤坏死因子(TNF),细胞活素类等,其他生长因子包括成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子、表皮生长因子、肝细胞生长因子、TGF-β 家族、血小板衍生因子等,他们在组织炎症反应中起着传统的主导作用。后继发现它们在肿瘤生长、肿瘤血管发生中亦起着关键作用。有研究表明不同 TNM 分期的肿瘤组织切片中,一期及二期的肿瘤细胞中炎性细胞因子的表达明显高于它们在三期及四期肿瘤中的表达,有显著统计学意义,并且程梯度式下降。而一期二期正是肿瘤新生淋巴管开始形成并逐渐成熟的时期,所以有学者推测它们参与调控淋巴管早期从脉管系统中的生发及脉管内皮细胞向淋巴管内皮细胞的分化。VEGF-C 是肿瘤淋巴管生成的关键因子,据此有学者推测炎症细胞因子和 VEGF-C 之间可能存在着某种联系。Onogawa 等在人结肠癌中发现 VEGF-C 蛋白多表达于肿瘤细胞浸润边缘,即肿瘤细胞与宿主细胞相连处,推测宿主间质可能通过分泌各种细胞因子和生长因子如 bFGF、IL21β、TNF2α 等,影响并调控肿瘤细胞 VEGF-C 的表达[7]。Ristimaki 等研究指出白细胞介素 1β(IL-1β)可通过增加 VEGF-CmRNA 的转录提高 VEGF-C 水平,而且它也是 VEGF-C 蛋白生成的独立影响因子。他们的研究还发现 IL-1β 和 TNF 也可以刺激成纤维细胞从而增加 VEGF-C 在蛋白质水平上的表达。TNF 及白细胞介素 1α 则通过增强 VEGF-C mRNA 的稳定性提高 VEGF-C 水平,进一步证实了致炎细胞因子对 VEGF-C 的正向调节作用[8]。有学者研究胰腺癌细胞株时指出 IL-6 也可以上调 VEGF-A、VEGF-C 的表达。Schoppmann SF 等在子宫颈癌的研究中发现一种间质细胞——肿瘤相关巨嗜细胞,它可以表达 VEGF-C、VEGF-D 以及它们的特异性受体 VEGFR-3,其前体细胞——CD14 阳性单核细胞也可以分泌 VEGFR-3,但是并不表达 VEGF-C、VEGF-D,只有当其在体外通过 TNF-α、脂多糖和 VEGF-D 的培养之后才开始合成 VEGF-C[9]。

1.3.2 内皮生长因子 (EGF) 对正常人体成纤维细胞进行体外培养,给予培养的 EGF 和转录生长因子 -β1 (TGF-β1) 后,成纤维细胞所表达的 VEGF-C 水平显著提高。Ocharoenrat 等在研究头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)时指出表皮生长因子受体 (EGFR) 和 c-erbB-2 水平与 VEGF-A、VEGF-C 的表达有很强的相关性。全部四种 c-erbB 受体的联合信号作用均可能参与 HNSCC 的病理过程,其中,EGFR 可能通过上调 MMPs 和 VEGFs 在 HNSCC 血管生成及淋巴管生成中起着重要作用[10]。

1.3.3 肝细胞生长因子(HGF) HGF 主要分布在肝、脾、肾、肺、肾上腺等器官的上皮细胞,在上皮性肿瘤组织中呈过度表达。它与其特异性的受体蛋白 c-Met 结合后介导 HGF 多种生物信号转导。HGF 在缺氧的微环境中表达增加,并可以诱导血管的生成。已证实它可以诱导肿瘤细胞的增殖和肿瘤内新生血管的生成,促进肿瘤细胞的血管转移。Naim 等人将胸膜肿瘤活检标本中的 VEGF, c-Met/HGF 蛋白表达进行了免疫组织化学和原位杂交后指出胸膜肿瘤中的 VEGF 和 c-Met/HGF 表达具有显著的协同性,并且这种协同性和肿瘤的类型和组织发生形式没有明显关系[11]。在甲状腺乳头状瘤细胞培养中给予细胞 HGF 刺激后,肿瘤分泌的 VEGF 水平显著上升,并且 VEGF 的趋化活性也明显提高。新近发现它也能够促进肿瘤淋巴管生成。但是其和 VEGF-C 的表达是否具相关仍不确定。

1.3.4 成纤维细胞生长因子 (FGF) FGF 是新近发生的能促进肿瘤淋巴管生成的细胞因子之一,在遗传学工程监督的老鼠模型中 FGF 可以通过与纤维母细胞生长因子受体 1 (fgfr1)和纤维母细胞生长因子受体 2(fgfr2)结合间接促进心肌病冠脉的生长。同时心肌 FGF 触发的 Hedgehog 活性对血

维普资讯 http://www.cqvip.com

管生长因子 VEGF-A 、VEGF-B、VEGF-C 和血管生成素 2 的表达是非常必要的。

1.4 血管内皮生长因子 A(VEGF-A)

VEGF-A 是最早研究发现的促进脉管系统发育生长、发挥功能的生长因子,现已确定其在血管生成中的起着关键的作用。有学者指出其在原发性肿瘤中过度表达可以促进肿瘤前哨淋巴结淋巴管的形成,这种作用在肿瘤细胞转移到该淋巴结之前就已开始发挥,其活性一直持续到肿瘤转移到此引流淋巴结之后。它不仅能促进肿瘤的发生发展、增加有 VEGFR-2 表达的淋巴管的生成及促进癌转移进入前哨及远隔淋巴管,最近有学者发现在视网膜色素上皮细胞的体外培养中,若将视网膜色素上皮细胞暴露在 VEGF-A 和葡萄糖中,用 RT-PCR 法测得培养基中的 VEGF-C mRNA 表达增多,西式印记法和 ELISA 法检测到培养基中 VEGF-C 蛋白分泌显著增加。这意味着 VEGF-A 可以上调 VEGF-C 表达,但其在肿瘤环境中是否能提高 VEGF-C 的分泌和表达还未见报道。

1.5 癌胚抗原相关的细胞粘附分子 1(CEACAM1)

癌胚抗原相关的细胞粘附分子 1(carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1,CEACAM1) 是一种跨膜糖蛋白,为癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)家族成员之一,属于免疫超家族。最初学者发现其在多种上皮来源的恶性肿瘤中表达减少,认为它是一个肿瘤生长的抑制基因,但随着研究的进一步深入,学者发现在非小细胞肺癌、胰腺癌及早期甲状腺癌细胞及肿瘤周边微血管、微淋巴管内皮细胞中 CEACAM1 表达增多,在转染了 CEACAM1 的人皮肤毛细血管内皮细胞中 VEGF-C、VEGF-D 及它们的受体 VEGFR-3 在 mRNA 和蛋白水平均有上调,并推测 CEACAM1 在淋巴管从血管内皮出芽生长过程中起着重要作用[12]。

2 肿瘤中下调 VEGF-C 的因子

2.1 内皮他丁(Endostatin)

内皮他丁是最早被发现对血管生长及淋巴管生长起抑制作用的内源性因子,谢方民等研究了 endostatin 和 PF-4 对淋巴管内皮细胞的影响[13],证实 endostatin 对淋巴管内皮细胞的增殖和游走有明显的抑制作用,且具有剂量依赖性,随着浓度的增加其抑制作用逐渐增强。Fukumoto 等在转染了内皮他丁的口腔鳞形细胞癌细胞株中测得 VEGF-C 在 mRNA 和蛋白水平均下降。提示内皮他丁对淋巴管生成的抑制作用部分和下调 VEGF-C 的表达水平有关[14]。

2.2 类固醇类激素

类固醇激素对多种恶性肿瘤的脉管生成具有抑制作用,Yano 用地塞米松对前列腺癌 DU145 细胞株干预后测定细胞株中 VEGF-C mRNA 比对照组下降 48%,VEGF-C 蛋白下降 44%,而 VEGFR-3 没有明显变化[15]。

除以上所列举的一些因子之外,可能还有其他的一些因素调节机体内特别是肿瘤组织中的 VEGF-C 的表达。有学者做调查发现女性血浆中的 VEGF-C、VEGF-D、血管生成素-2 的水平明显高于男性,但用雌激素 E2 干预人乳腺癌细胞株 MCF7 后发现 VEGFmRNA 增多,VEGF-CmRNA 却减少。VEGF、VEGF-C、VEGF-D、可溶性 VEGFR-2、血管生成素-2、血管生成因子在肥胖的人群中有显著提高。他们与 VEGF-C 的关系及作用机制还需今后进一步的研究。

VEGF-C 是组织中淋巴管生成中的关键因子,不仅在其在胚胎发育时期对血管、淋巴管的发生及成熟有重要的影响,并且其在组织炎症反应、组织修复中也起着关键作用,在人体大多数肿瘤的血管及淋巴管生成中起着中枢作用。所以对其调控因子及调控机制的研究对临床病理学研究及疾病治疗有很重要的意义。

参 考 文 献

[1] Timoshenko AV,Chakraborty C,Wagner GF,et al. COX-2-mediated stimulation of the lymphangiogenic factor VEGF-C in human breast cancer[J]. Br J Cancer,2006;94(8):1154-1163.

[2] Hsieh CY,Chen CA,Chou CH,et al. overexpression of Her-2/NEU in epithelial ovarian carcinoma vascular endothelial growth factor C by activating NF-Kappa B:implications for malignant ascites formation and tumor formation and tumor lymphangiogenesis. [J]. Biomed Sci,2004;11(2):249-259.

[3] Tsai PW,Shiah SG,Lin MT,et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor C in breast cancer cell by heregulin-beta 1. A critical role of p38/nuclear factor-kappa B signaling pathway. [J]. Biol chem,2003;278(8):5750-5759.

[4] Nilsson I,Shibuya M,Wennstrom S. Differential activation of vascular genes by hypoxia in primary endothelial cell[J]. Exp Cell Res,2004;299(2):476-485.

[5] Xie ZJ,Yang XF,Wu QL,et al. Expression related to vascular endothelial growth factor C and induced nitride oxide synthesizase in lymph node micrometastastasis of ora;squamous cell carcinoma [J]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi,2004;22(6):445-447,459.

[6] Franchi A,Massi D,Santucci M,et al. Inducible nitric oxide synthase activity correlates with lymphangiogenesis and vascular endothelial growth factor-C expression in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Pathol,2006;208(3):439-445.

[7] Onogawa S,Kitadai Y,Tanaka S,et al. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph nodemetastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma[J]. Cancer Sci,2004;95(1):32-39.

[8] Ristimaki A,Narko K,Enholm B,et al. Proinflammatory cytokines regulate expression of the lymphatic endothelial mitogen vascular endothelial growth factor-c [J]. Biol Chem,1998;273 (14):8413-8418.

[9] Schoppmann SF,Birner P,Stockl J,et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis[J]. Am J Pathol,2002;161 (3):947-956.

[10] O-charoenrat P,Rhys-Evans PH,Archer DJ,et al. C-erbB re-

维普资讯 http://www.cqvip.com

ceptors in squamous cell carcinomas of the head and neck: clinical significance and correlation with matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factors[J]. Oral Oncol, 2002; 38(1): 73-80.

[11] Naim R, Tolnay E, Mueller KM, et al. Co-expression of VEGF, c-Met and HGF/SF in secondary pleural tumors[J]. Int J Mol Med. 2004; 14(5): 787-791.

[12] Kilic N, Oliveira-Ferrer L, Neshat-Vahid S et al. Lymphatic reprogramming of micro vascular endothelial cells by CEA-related Cell Adhesion Molecule-1 via interaction with VEGFR-3 and Prox1. [J]. Blood, 2007 Aug 30; [Epub ahead of print].

[13] 谢方民, 等. 内抑制素和血小板因子. 4 对淋巴管内皮细胞生成的影响[J]. 解剖学报, 2005; 36(8): 386-389.

[14] Fukumoto S, Morifuji M, Katakura Y, et al. Endostatin inhibits lymph node metastasis by a down-regulation of the vascular endothelial growth factor C expression in tumor cells [J]. Clin Exp Metastasis, 2005; 22(1): 31-38.

[15] Ruohola JK, Valve EM, Karkkainen MJ, et al. Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 1999; 149(1-2): 29-40.

《重庆医科大学学报》稿约

《重庆医科大学学报》是重庆医科大学主办的具有较高专业学术水平的综合性医学期刊，目前已被《中国科学引文数据库(CSCD)(遴选)》、《中国核心期刊(遴选)数据库》(万方数据)、《中国学术期刊(光盘版)数据库》、《中国学术期刊综合平价数据库统计源期刊》全文收录。**本刊设有论著(含专家论坛、前沿技术、基础研究、临床实验、流行病学研究等子栏目)、临床研究、短篇报道等主要栏目，并不定期设立临床病理研讨、临床药理、科技成果转化快讯、学术争鸣、研究热点等栏目，同时为高水平医学学术会议开设相关领域会议论文专题及论文专栏。**

《重庆医科大学学报》为月刊，全彩色印刷，每期页码 128 页，ISSN 0253-3626，CN 50-1046/R。邮发代号 78—132，全国各地邮局均可订阅，定价每期 8 元，全年价 96 元。

作者投稿要求如下：

1. **文稿** 来稿要求论点明确、论据充分、数据可靠、条理清晰、题文相符、文字简明。论著一般不超过 4000 字，其余 1000～3000 字为宜。

2. **题名** 力求简明、醒目、反映文章主题。中文文题一般不超过 20 个汉字，尽量不用简称、缩写、药物商品名等不规范名词，英文题名不宜超过 10 个实词。中、英文题名含义一致。

3. **作者** 作者姓名在文题下按序排列；作者单位名称及邮政编码在作者姓名下方，第一作者和通讯作者介绍(出生年、性别、职称、最高学历、主要研究方向、联系电话以及 E-mail)角注在同页左下方。

4. **摘要** 论著请附 400 字左右中英文摘要。论著类文章采用结构性摘要，包括目的、方法、结果、结论(Objective, Methods, Results, Conclusion)四部分，采用第三人称撰写。英文摘要还应包括文题、作者姓名(汉语拼音)和单位名称。

5. **关键词** 摘要下标引关键词 2～6 个。英文关键词首字母大写。

6. **正文层次编号** 正文中标准层次的编号采用阿拉伯数字分别编号，一般不超过 4 级。各级标题依次 (例)1; 1.2; 1.3.1; 1.3.2.1 等。文字中间的层次排列用(1)(2)标注。

7. **缩用语** 中外文医学名词，如使用简称，首次出现处注出中文或英文全称及缩略语并加括号，后两者间用“,”分开。

8. **图表** 如果能用文字简洁说明的内容就不必列表。图、表按其在正文中出现的先后次序连续编号。每幅图表应冠有图(表)序号及中文图(表)题。表格采用三线表。

9. **统计学符号** 常用统计学符号规定如下：样本总数用 N，样本数为 n，平均数为 $\bar{x}$，标准差为 s，t 检验为 t，F 检验为 F，卡方检验为 χ^2，相关系数为 r，显著性为 P。除希腊字母外，以上符号均为斜体。

10. **参考文献** 参考文献按在文中出现的先后顺序排列编号，并用方括号标注在文中引用处的右上角。参考文献应为正式出版物发表的作品，所引文献务必与原著核实，内容、版本、年卷期、页码应准确无误。参考文献中的作者 1～3 名全部列出，3 名以上只列前 3 名，后加“,等”。日文汉字勿与中文汉字及简化字混淆。文献期刊及题目均用全名。每条文献后的末尾加点号。

11. **著作权相关事宜** 作者文责自负。本刊可对来稿做文字修改、删节，凡有涉及原意的修改，则征求作者同意。刊用后版权归本刊所有。除以纸载体形式出版外，本刊有权以光盘、网络期刊等其他方式出版决定录用的文稿。来稿刊登后，赠送当期杂志 1 册。

12. 作者投稿时请同时交审稿费 30 元，并寄单位介绍信证明无抄袭及一稿两投事宜。凡来信函请勿夹带现金。

为提高刊物学术质量，吸收高水平学术论文，本刊特设快速通道，对国家自然科学基金课题、省部级各种基金课题、重大研究成果论文予以优先刊用。

投稿地址：重庆市渝中区医学院路 1 号《重庆医科大学学报》编辑部　　邮编：400016

联系电话：023-68485032　　传真：023-68485013　　电子信箱(E-mail)：cyxbbjb@126.com