

玻璃体蛋白质组学在眼部疾病研究中的应用

潘麟¹,吴爽²,李聪²,李亚男²,蒋静¹,周占宇²

(1. 大连医科大学 研究生院,辽宁 大连 116011;2. 青岛市市立医院 眼科中心,山东 青岛 266000)

[摘要] 玻璃体中存在可影响视网膜生理学的多种蛋白质,包括生长因子、激素、具有转运蛋白活性的蛋白质和酶等。在许多疾病状态下玻璃体的蛋白质组成会有所改变,蛋白质组学方法可检测用于眼部疾病或蛋白质波动的特定的生物学标志物,其内容包括鉴定蛋白质的表达、存在方式(修饰形式)、结构、功能和相互作用等,揭示眼部疾病机制并为药物治疗提供依据。本文对玻璃体蛋白质组学在眼部疾病研究中的应用作一综述。

[关键词] 玻璃体;蛋白质组学;糖尿病性视网膜病变;糖尿病性黄斑水肿;增生性糖尿病视网膜病变;年龄相关性黄斑变性

[中图分类号] Q816, R774 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2018)01-0076-05

[引用本文] 潘麟,吴爽,李聪,等.玻璃体蛋白质组学在眼部疾病研究中的应用[J].大连医科大学学报,2018,40(1):76-80.

Application of vitreous proteomic in the research of ocular disease

PAN Lin¹, WU Shuang², LI Cong², LI Yanan², JIANG Jing¹, ZHOU Zhanyu²

(1. Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116011, China; 2. Department of Ophthalmology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, China)

[Abstract] In vitreous humor, a diversity of proteins that can influence retinal physiology are present, including growth factors, hormones, proteins with transporter activity, and enzymes. The protein composition of vitreous humor has been described as being altered in a number of diseases. Therefore, detecting putative biomarkers for ocular illness or protein fluctuations with possible physiologic significance have been conducted, using proteomic approaches. This includes the identification of protein expression, presence (modification), structure, function and interaction, reveals the mechanism of ocular disease, and provides a basis for drug treatment. This article will review the application of vitreous proteomics in the study of ocular diseases.

[Keywords] vitreous body; proteomics; diabetic retinopathy; diabetic macular edema; proliferative diabetic retinopathy; age-related macular degeneration

1 玻璃体中的蛋白质

在玻璃体中存在几种低分子量溶质,包括无机盐、葡萄糖、乳酸盐、抗坏血酸盐、溶解的脂质和蛋白质。蛋白质的平均总浓度在健康人玻璃体中为1200 μg/mL,据报道玻璃体中最普遍存在的是白蛋白和免疫球蛋白(约占蛋白质的约80%)^[1]。

玻璃体中蛋白质组成对眼睛的健康和功能至关重要,其内容物的变化与眼部疾病有着极其重要的

关系。已经发现玻璃体中存在丰富的细胞内蛋白质如晶状体蛋白和代谢中间体,而前者被提出可能是某些视网膜疾病的生物标志物^[2]。在最近的一项研究中, Murthy 等^[3]确定了1205个蛋白质,其中682个尚未被描述过。按照分子功能分类将蛋白质分为:27%具有催化活性,10%具有结构活性,10%具有结合活性,4%具有细胞活性和4%具有转运蛋白活性。生物过程的进一步分类指出28%的蛋白质参与新陈代谢,20%存在细胞传递中,13%参与细

胞生长。

2 蛋白质组学在眼部疾病研究中的应用

2.1 糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)

DR 是糖尿病最常见并发症之一,也是成年人致盲的主要原因之一。病史长达 20 年的糖尿病患者中几乎所有 1 型糖尿病患者、80% 需要胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者和 50% 不需要胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者都具有一定程度的 DR^[4]。基于临床研究发现,DR 分为轻度、中度、重度非增殖性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[5]。PDR 是严重威胁视力的阶段,其特征性在于视网膜新生血管的生成。DR 后的血管渗漏可能导致糖尿病性黄斑水肿,如果不治疗,会是一种威胁视力的并发症^[5]。糖尿病性黄斑水肿可能发生在 DR 的任何阶段,但主要发生在疾病的晚期阶段^[4]。

2.1.1 非增殖性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)

现已使用各种材料 (包括泪液,房水和玻璃体) 研究了 NPDR 的蛋白质组。Kim 等^[6]对 NPDR 患者和健康志愿者进行了关于泪液的蛋白质组学研究,发现与健康对照组相比,没有视网膜病变和 NPDR 的糖尿病患者中 β -2 微球蛋白上调,脂质运载蛋白-1 和热休克蛋白 27 下调。NPDR 患者的倍数变化明显。Chiang 等^[7]发现 DR 患者房水样本中血清转铁蛋白和载脂蛋白 A-I 水平升高,而 podocan 蛋白水平降低。Kim 等^[8]将 PDR 和 NPDR 患者的玻璃体样品,与黄斑裂孔患者的玻璃体样品进行了比较,PDR 与黄斑裂孔和 NPDR 与黄斑裂孔患者样本相比,甲状腺素结合球蛋白、卡列司他、肝细胞生长因子激活剂、血管性血友病因子和甘油醛-3-磷酸脱氢酶均增加。研究还发现, γ -谷氨酰水解酶被发现在 PDR 中与黄斑裂孔患者样本相比增加,但在 NPDR 降低。进行血浆样品分析,发现 PDR 与黄斑裂孔患者无差异。然而,与黄斑裂孔的患者相比, NPDR 患者的血浆中甲状腺素结合球蛋白增加。蛋白质印迹分析显示,与对照组和没有视网膜病变的糖尿病患者相比, NPDR 中血浆甲状腺素结合球蛋白显著增加。

2.1.2 增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)

Loukovaara 等^[9]从 PDR 和 NPDR 患者收集玻

璃体样品总量 138 个。通过将 PDR 患者的玻璃体样品与 NPDR 患者的玻璃体样品进行比较,发现细胞外基质蛋白多糖分子和角膜蛋白的上调与 PDR 的早期无关。作者假设,它们可能介导由 PDR 引起的炎症反应中趋化因子的聚集。作者还发现了涉及氧化应激和活性氧的蛋白质的上调,包括过氧化氢还原酶 2、过氧化物还原酶 6、反应物种调节剂 1 和邻苯二酚 1,2-双加氧酶蛋白。此外,PDR 样品中上调了缺氧上调蛋白-1 和一氧化氮合成酶。

在 PDR 患者的玻璃体样品中,Wang 等^[2]鉴定了血管生成素相关蛋白 6 和雌激素受体 α 的上调,其参与了 PDR 的新生血管生成和血管通透性增加。Gao 等^[10]通过比较 PDR 患者与无视网膜病变的糖尿病患者和非糖尿病患者的玻璃体样本,发现在 PDR 患者中血管紧张素原上调。与没有视网膜病变的糖尿病患者相比,PDR 降低的蛋白质包括神经丝氨酸蛋白酶抑制剂、间接受体类视黄醇结合蛋白、细胞外超氧化物歧化酶、光感受器基质蛋白多糖 2 和钙调蛋白 1。

蛋白质组学研究通常不关注 DR 的糖尿病类型。然而 Simó 等^[11]将 1 型糖尿病患者的 PDR 玻璃体样品,与来自黄斑裂孔患者的玻璃体样品进行了比较,发现 PDR 患者的玻璃体中载脂蛋白 A-I 和载脂蛋白 H 水平升高。

Gao 等^[12]研究比较了 PDR 患者、无视网膜病变的糖尿病患者和非糖尿病患者的玻璃体样品的蛋白质组。研究显示与非糖尿病患者相比,PDR 患者和没有视网膜病变的糖尿病患者的玻璃体样品中玻璃体碳酸酐酶 I 显著上调。随后通过将纯化的人碳酸酐酶 I 注射到大鼠玻璃体中,导致视网膜血管通透性增加。碳酸酐酶 I 对视网膜血管通透性的影响通过共同注射乙酰唑胺或甲草唑胺而被广泛抑制,两者都抑制碳酸酐酶 I。因此,蛋白质组学技术将碳酸酐酶 I 鉴定为在糖尿病性视网膜病变中引起视网膜血管通透性增加的蛋白质。然而,碳酸酐酶抑制剂 I 用于治疗 PDR 的潜力仍有待评估。

2.2 糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME)

DME 是糖尿病视网膜病变患者视力丧失的主要原因^[13],可能需要进行几次玻璃体内注射抗 VEGF 药物和密切随访,才能获得较稳定的预后视力^[14]。因此,用蛋白质组学技术鉴定潜在的药物靶点是非常重要的。Hernándezet 等^[15]研究了与 DME 有关的玻璃体蛋白质组变化。研究人员鉴定出与患有 PDR 和黄斑裂孔的患者相比,DME 患者的 4 种

玻璃体蛋白质有显著不同:玻璃体血红蛋白在 DME 中显著上调, β -晶状体蛋白 S、聚集蛋白和转甲状腺素蛋白显著下调。该研究还通过将 PDR 患者的玻璃体样品与患有黄斑裂孔的玻璃体样品进行比较,鉴定了与 PDR 相关的蛋白质。在 PDR 中显著增加的蛋白质包括载脂蛋白 H、凝溶胶蛋白和维生素 D 结合蛋白。PDR 中含量较低的蛋白质包括互补离体类视黄醇结合蛋白,金属蛋白酶抑制剂 2 和前列腺素-H2d-异构酶。

Cehofski 等^[16]分析来自同时患有 NPDR 和 DME 患者的玻璃体与视网膜脱离患者的玻璃体样本比较,前者玻璃体中显著增加的蛋白质包括 $\alpha 1$ -B-糖蛋白、补体成分 C3、纤维蛋白原 γ 链和维甲酸酰胺 D-结合蛋白。补体成分 C3 比对照组上调 52 倍。在 DR 发生发展过程中很少关注到补体的激活^[17],但是蛋白质组学研究清楚地表明补体激活在 DR 的发病机制中具有重要作用。

2.3 增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR)

PVR 是孔源性视网膜脱离 (rhegmatogenous retinal detachment, RRD) 发生后的主要并发症。PVR 可以被设想为伤口愈合过程中的失败产物,在损伤修复过程中,视网膜和玻璃体的细胞发生增生、迁移,形成增殖膜附着于视网膜并产生牵拉作用导致视网膜脱离,其中收缩性畸形与视力预后有关^[18]。Shitama 等^[19]是第一个使用蛋白组学的方法来研究这类疾病的,据报道一些蛋白质在 NPDR 和 PDR 的表达中是下调的,但更显著的是在 RRD 和 PVR 中唯一表达了组织蛋白酶 D,因此被提出作为这些疾病的生物标志物。组织蛋白酶 D 是一种蛋白质,在蛋白质降解和视紫红质蛋白水解作用中起重要作用^[20],因此在视网膜发生的病理学过程中起重要作用。Chen 等^[21]报道补体 C4b 和转甲状腺素蛋白在 PVR 样本中过表达,提出了这些蛋白质水平升高与疾病之间的联系。Yu 等^[22-24]是通过玻璃体蛋白质组学对 PVR 研究最广泛的组织,他们通过一系列实验来研究这类疾病。在第 1 项研究中他们报道了 PVR 玻璃体样品 (特别是涉及糖酵解的酶) 中未检出变化显著的蛋白质。在玻璃体和相应的血清样品中特异性检测到激肽原 1, 被建议为 PVR 的候选生物标志物^[22]。在第 2 项研究中,将炎症作为 PVR 中涉及的重要环节,其中补体和凝血级联代表必不可少的途径。作者提出 p53 和转录因子 E2F1 作为 PVR 成功治疗 RRD 的新靶点^[23]。最后,作者已经确认了在 PVR 患者的玻璃体和血清样品中特异性

检测到胰岛素样生长因子结合蛋白 6 和激肽原 1, 提出它们作为该疾病的候选血清生物标志物,以及将可能的激肽原和激肽释放酶作为 PVR 治疗中有效的药物靶点^[24]。

2.4 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)

AMD 是全球老年人失明的主要原因^[25]。AMD 可以进一步细分为干性 AMD 和新生血管性 AMD (也称为湿性 AMD)。干性 AMD 的早期阶段的特征在于玻璃膜疣的存在,其是沉积于 RPE 脉络膜界面处的玻璃膜疣^[26-27]。黄斑区玻璃膜疣广泛存在的干性 AMD 患者是可以发展为新生血管性 AMD 的主要风险^[28]。如果不治疗,新生血管性 AMD 通常会导致严重的视力丧失^[29]。

2.4.1 干性年龄相关性黄斑变性 (dry age-related macular degeneration)

Crabb 等^[30]研究了 18 只正常眼和 5 只 AMD 患眼。分离玻璃膜疣发现组织金属蛋白酶抑制剂 3、聚集蛋白、玻连蛋白和血清白蛋白似乎在 AMD 患者的玻璃膜疣中很常见,而 AMD 患者的玻璃膜疣中更频繁地鉴定出晶状体蛋白。这些晶状体蛋白包括 α -晶状蛋白 B、 β -晶状蛋白 B1、 β -晶状蛋白 A3、 β -晶状蛋白 A4、 β -晶状蛋白 B2 和 β 晶状蛋白 S。此外,研究发现,通过 Western 印迹鉴定的羧乙基吡咯免疫反应性在 AMD 患者的玻璃膜疣中比在正常供体眼中更频繁,表明氧化修饰蛋白在 AMD 的发病机制中具有关键作用。

2.4.2 新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration)

Koss 等^[31]分析了来自具有初始治疗新生血管性 AMD 患者的 73 个玻璃体样品,与特发性玻璃体混浊患者的 15 个玻璃体样品进行了比较。新生血管性 AMD 中大部分显著上调的蛋白质是血浆蛋白。该研究确定了视黄醇结合蛋白 3、谷胱甘肽过氧化物酶 3 在新生血管性 AMD 患者的玻璃体样品中的上调,这被认为表明新生血管性 AMD 的氧化应激。Nobl 等^[32]分析了来自新生血管性 AMD 患者的 108 个玻璃体样品,与特发性玻璃体混浊患者的 24 个玻璃体样品进行了比较。在新生血管性 AMD 患者的玻璃体样品中,研究人员确定了丛生蛋白、色素上皮细胞衍生因子和前列腺素 H2-D 异构酶的上调,而在新生血管性 AMD 中发现视神经胶质细胞被下调。Yuan 等^[33]研究了不同阶段 AMD 患者的脉络膜/Bruch 膜复合物的蛋白质组学变化。在与新生血管性 AMD 患者的脉络膜/Bruch 膜复合物

中,研究发现中性粒细胞 α -防御素 1-3、玻连蛋白、胶原 α -1 链、纤维蛋白原 β 链、补体 C3 和成神经细胞分化相关蛋白 AHNAK 的水平升高。此外,与干性 AMD 患者相比,膜联蛋白 A4 和补体 C9 在新生血管性 AMD 患者的 Bruch 膜/脉络膜复合物中更丰富。蛋白质组学研究支持补体激活在 AMD 发病机制中具有重要作用的假说。在目前阶段,补体抑制剂正在测试用于治疗 AMD^[17]。

3 展 望

玻璃体蛋白质组学方法已经将一些蛋白质作为眼部疾病治疗的潜在靶点,为识别具有治疗价值的新生物标志物提供重要的依据。从以往研究看只有有限数量的研究应用定量技术,然而这种方法应该包含更多的和更准确的定量设置且不应该停止于鉴定蛋白质生物标志物,还应包括生物标志物相互作用的蛋白质伴侣和蛋白途径的研究,关注其功能特征与疾病的病理生理过程、诊断和治疗的联系。

参考文献:

- [1] Murthy KR, Rajagopalan P, Pinto SM, et al. Proteomics of human aqueous humor[J]. *Omic*, 2015, 19(5): 283 - 293.
- [2] Wang H, Feng L, Hu J, et al. Differentiating vitreous proteomes in proliferative diabetic retinopathy using high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 108(3): 110 - 119.
- [3] Murthy KR, Goel R, Subbannayya Y, et al. Proteomic analysis of human vitreous humor[J]. *Clin Proteomics*, 2014, 11(1): 29.
- [4] Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51: 156 - 186.
- [5] Wong TY, Cheung CM, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2(3): 16012.
- [6] Kim HJ, Kim PK, Yoo HS, et al. Comparison of tear proteins between healthy and early diabetic retinopathy patients[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(1-2): 60 - 67.
- [7] Chiang SY, Tsai ML, Wang CY, et al. Proteomic analysis and identification of aqueous humor proteins with a pathophysiological role in diabetic retinopathy[J]. *J Proteomics*, 2012, 75(10): 2950 - 2959.
- [8] Kim K, Kim SJ, Han D, et al. Verification of multimarkers for detection of early stage diabetic retinopathy using multiple reaction monitoring[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(3): 1078 - 1089.
- [9] Loukovaara S, Nurkkala H, Tamene F, et al. Quantitative

Proteomics Analysis of Vitreous Humor from Diabetic Retinopathy Patients[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(12): 5131 - 5143.

- [10] Gao BB, Chen X, Timothy N, et al. Characterization of the vitreous proteome in diabetes without diabetic retinopathy and diabetes with proliferative diabetic retinopathy[J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(6): 2516 - 2525.
- [11] Simó R, Higuera M, Garcia - Ramirez M, et al. Elevation of apolipoprotein A - I and apolipoprotein H levels in the vitreous fluid and overexpression in the retina of diabetic patients[J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(8): 1076 - 1081.
- [12] Gao BB, Clermont A, Rook S, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation[J]. *Nat Med*, 2007, 13(2): 181 - 188.
- [13] Brown DM, Schmidt - Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100 - Week Results From the VISTA and VIVID Studies[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(10): 2044 - 2052.
- [14] Sepah YJ, Sadiq MA, Boyer D, et al. Twenty - four - Month Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes - Protocol 3 with High Dose (READ - 3) Study[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(12): 2581 - 2587.
- [15] Hernández C, Garcia - Ramirez M, Colome N, et al. Identification of new pathogenic candidates for diabetic macular edema using fluorescence - based difference gel electrophoresis analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(6): 499 - 506.
- [16] Cehovski LJ, Mandal N, Honore B, et al. Analytical platforms in vitreoretinal proteomics[J]. *Bioanalysis*, 2014, 6(22): 3051 - 3066.
- [17] Xu H, Chen M. Targeting the complement system for the management of retinal inflammatory and degenerative diseases[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 787: 94 - 104.
- [18] Morescalchi F, Duse S, Gambicorti E, et al. Proliferative vitreoretinopathy after eye injuries: an overexpression of growth factors and cytokines leading to a retinal keloid[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013(2): 269787.
- [19] Shitama T, Hayashi H, Noge S, et al. Proteome Profiling of Vitreoretinal Diseases by Cluster Analysis[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2008, 2(9): 1265 - 1280.
- [20] Ma M, Guo X, Chang Y, et al. Advanced glycation end products promote proliferation and suppress autophagy via reduction of Cathepsin D in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403(1-2): 73 - 83.
- [21] Chen GH, Li T, Zheng QX, et al. Differential expression

- and significance of complement C4b and transthyretin in proliferative vitreoretinopathy [J]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2011, 47(8): 726 - 731.
- [22] Yu J, Liu F, Cui SJ, et al. Vitreous proteomic analysis of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Proteomics*, 2008, 8(17): 3667 - 3678.
- [23] Yu J, Peng R, Chen H, et al. Elucidation of the pathogenic mechanism of rhegmatogenous retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy by proteomic analysis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(13): 8146 - 8153.
- [24] Yu J, Peng R, Chen H, et al. Kininogen 1 and insulin-like growth factor binding protein 6: candidate serum biomarkers of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Clin Exp Optom*, 2014, 97(1): 72 - 79.
- [25] Wang H, Hartnett ME. Regulation of signaling events involved in the pathophysiology of neovascular AMD [J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 189 - 202.
- [26] Kokotas H, Grigoriadou M, Petersen MB. Age-related macular degeneration: genetic and clinical findings [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(4): 601 - 616.
- [27] Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration - clinical review and genetics update [J]. *Clin Genet*, 2013, 84(2): 160 - 166.
- [28] Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 54: 64 - 102.
- [29] Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2(2): Cd011346.
- [30] Crabb JW, Miyagi M, Gu X, et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(23): 14682 - 14688.
- [31] Koss MJ, Hoffmann J, Nguyen N, et al. Proteomics of vitreous humor of patients with exudative age-related macular degeneration [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96895.
- [32] Nobl M, Reich M, Dacheva I, et al. Proteomics of vitreous in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 146(6): 107 - 117.
- [33] Yuan X, Gu X, Crabb JS, et al. Quantitative proteomics: comparison of the macular Bruch membrane/choroid complex from age-related macular degeneration and normal eyes [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(6): 1031 - 1046.

(收稿日期:2017-11-04;修回日期:2018-01-01)

2018年《大连医科大学学报》征订启事

《大连医科大学学报》(ISSN 1671-7295 CN 21-1369/R)是大连医科大学主办的反映多学科科研及医疗的理论性学术期刊,为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。目前,本刊已被7种国际重要数据库收录。包括:(1)美国《化学文摘》(CA, Chemical Abstracts);(2)荷兰《医学文摘》(EM, Excerpta Media);(3)美国《剑桥科学文摘(自然科学版)》(CSA Natural Science);(4)美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD, Ulrich's Periodicals Directory);(5)荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus);(6)英国《农业与生物科学研究文摘》(CAB Abstracts, Centre for Agriculture and Bioscience Abstracts);(7)英国《公共健康》(Global Health, Centre for Agriculture and Bioscience Abstracts)。

本刊为双月刊,96页,逢双月20日出版。主要刊载专家述评、基础医学、临床医学、综述、病例报告、医学教育等方面的文章,对省、市级以上科研基金项目论文予以优先发表。本刊特点是能集中报道科研新进展和新成果,探讨目前医学新技术和新方法,为医学高校教师及临床医生进行医学研究提供参考和拓宽思路。文章资料翔实,切合实际,可读性强,彩色印刷,装帧美观。

本刊国内定价12.00元/册,全年72.00元/册。订阅者可将款直接寄至大连市旅顺南路西段9号(邮编116044),大连医科大学学报编辑部收,并注明订阅《大连医科大学学报》2018年份数。

网址:<http://dlykdx.cnjournals.net>

电话(传真):0411-86110140 E-mail: dlykdx@163.com