

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2005)13-02-0210-05

冠心病患者血浆同型半胱氨酸及亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性

李莉英, 姜德谦, 刘赵云, 罗玉梅

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 同型半胱氨酸与冠心病的关系; 高效液相色谱法; 冠心病; 同型半胱氨酸; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因突变

[摘要] 目的 比较不同冠心病类型及不同冠状动脉病变支数间血浆同型半胱氨酸水平差异, 分析亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因突变对血浆同型半胱氨酸水平影响, 及其与冠心病的关系。方法 对经冠状动脉造影确诊的非冠心病 74 例、稳定型心绞痛 32 例、不稳定型心绞痛 104 例、急性心肌梗死 25 例采用改良高效液相色谱法测定同型半胱氨酸, 聚合酶链反应—限制性内切酶法测定亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因型。结果 血浆同型半胱氨酸水平冠心病组较非冠心病组显著增高, 急性心肌梗死、不稳定型心绞痛组均较非冠心病组、稳定型心绞痛组显著增高, 冠状动脉单支病变较正常、双支、三支病变组显著高。亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因纯合突变患者血浆同型半胱氨酸水平显著高于正常纯合子和杂合子患者。冠心病组亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因突变频率较对照组高, 但无统计学意义。相关分析表明亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因突变与冠心病、同型半胱氨酸均无相关性。二元 Logistic 回归分析表明, 高同型半胱氨酸血症致冠心病的 OR 值是 1.138, 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因突变不是冠心病的独立危险因素。结论 同型半胱氨酸可能是冠心病的独立危险因素, 更可能是急性冠状动脉综合症的标志物。血浆同型半胱氨酸水平不与冠状动脉病变支数成正相关。亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因突变可能不是冠心病的独立危险因素及血浆同型半胱氨酸水平最关键的影响因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Concentration of Plasma Homocysteine and the Gene Types of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T in Patients with Coronary Heart Disease and Their Clinical Significance

LI Li-Ying, JIANG De-Qian, LIU Zhao-Yun, and LUO Yu-Mei

(Cardiovascular Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xiangya Medicine College, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Homocysteine; Methylenetetrahydrofolate Reductase; Gene Mutation; Acute Coronary Syndrome; Risk Factor

[ABSTRACT] **Aim** To explore the concentration changes of plasma homocysteine (Hcy) and gene mutation of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) different type of coronary heart disease (CHD) and different vessel number of coronary artery where found significant lesion by coronary angiography (CAG), analyse the relationship between gene mutation of MTHFR C677T and the levels of plasma Hcy and the relationship between the gene mutation and CHD. **Method** The total subjects were divided four groups as follows: 74 patients without coronary heart disease (control group), 32 patients with stable angina pectoris (SA), 104 patients with unstable angina pectoris (UA), 25 patients with acute myocardial infarction (AMI), which were all documented by CAG. The plasma Hcy was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) assay and the genotypes of MTHFR C677T were determined by PCR-based assay. **Results** The mean levels of plasma Hcy in CHD were significantly higher than control group, those in the AMI group and UA group were significantly higher than control group and SA group, those in the patients with single vessel disease was higher than in non-vessel disease or in 1 double vessel, in triple vessel disease. The mean levels of plasma Hcy in the patients with mutant homozygote for MTHFR C677T was higher than wild homozygote or heterozygote. The incidence rate of gene mutation of MTHFR C677T in CHD were higher than control group, but there was no statistic significance. Correlation analyses showed the correlation coefficient of MTHFR C677T gene mutation to CHD or plasma Hcy was 0.000, 0.000 respectively. Using binary Logistic regression analysis we found the adjusted odds ratio of moderate hyperhomocysteinemia for CHD was 1.138. **Conclusion** The high plasma Hcy may be independent risk factors of CHD, furthermore, may be the marker of acute coronary syndrome (ACS), but not have positive correlation with the vessel number of coronary artery where found significant lesion by CAG. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation is neither an independent risk factor of CHD, nor the most important factor determining the concentration of plasma Hcy.

[收稿日期] 2004-04-13

[修回日期] 2004-11-19

[作者简介] 李莉英, 硕士, 主要研究方向冠心病的发病机制, 现在长沙市一医院心内科工作。通讯作者姜德谦, 教授, 博士研究生导师, 大内科主任, 主要研究方向冠心病的发病机制、诊断与治疗。罗玉梅, 硕士。

传统冠心病危险因素如年龄、高血压、糖尿病、高血脂症、肥胖、吸烟只能预测不到 1/2 的心血管事件,而且远不能解释所有冠心病病因^[1,2]。新的冠心病危险因素,如同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)越来越受关注^[3,4]。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是代谢途径中的关键酶,据报道 MTHFR 基因第 677 位 C→T 突变(MTHFR C677T)可导致酶的热稳定性下降并可能使血浆 Hcy 轻中度升高^[5]。本研究测定了冠心病患者血浆 Hcy 及 MTHFR C677T 基因型,探索其相互之间以及与冠心病之间的因果关系。

1 对象与方法

1.1 主要试剂和仪器

胱胺、TCA、SBDF、DL-Hcy 均购自 Sigma 公司; TCEP 购自 Fluka 公司; PCR 引物购自上海生物工程有限公司; Taq DNA 聚合酶购自 Biostar 公司; PCR marker PUC 19 DNA/MSPI 购自 MBI 公司; HP1100 型高效液相色谱仪及荧光检测器 ODS Hypersil 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm 充填颗粒); Perkin Elmer PCR 仪。

1.2 对象

冠状动脉造影患者 235 例,其中对照组 74 例,稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SA) 32 例,不稳定型心绞痛(unstable angina, UA) 104 例,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 25 例,均为湖南长沙及其邻近地区的汉族人。对照组为有心前区不适但冠状动脉造影正常且无其他冠心病临床症状患者。

1.3 入选和排除标准

冠心病及各亚型确诊标准见 1999 年我国中华心血管会议制定的标准。有以下可升高血浆 Hcy 的情况剔除在本研究之外: ①脑血管意外或外周血管疾病, 肾功能不全, 恶性肿瘤, 慢性结缔组织疾病和免疫性疾病; ②服用抗癫痫药物如苯妥英钠, 抗叶酸药物如氨甲喋呤, 抗维生素 B₁₂、B₆ 药物如尼克酸, 调脂药如消胆胺, 降糖药如甲福明, 抗帕金森氏综合征药如左旋多巴, 其他药如环胞素 A、雄激素等。

1.4 冠状动脉病变支数的确定

冠状动脉造影采用 Judkin's 法,每一血管至少 2 个以上的多体位投照,造影结果由两名有经验的专业医师分析完成。分支狭窄 ≥50% 为有临床意义狭窄,根据累及的冠状动脉主要分支支数分为单支病变、双支病变和三支病变,左主干病变按 2 支计算,

冠状动脉造影未见狭窄、血栓、痉挛者认为正常(冠状动脉病变支数为 0)。

1.5 标本处理

冠状动脉造影时自桡动脉或股动脉采动脉血 5 mL 置于含 0.5 mL 2% EDTA 无菌管中,30 min 内离心(5 000 g, 10 min)吸出血浆,将血细胞成份置于 4℃冷藏,当天提取 DNA,血浆置 -70℃冷藏待检测 Hcy。

1.6 血浆同型半胱氨酸测定

采用高效液相色谱-荧光检测内标化分析^[6]。

1.7 聚合酶链反应及凝胶电泳

以酚-氯仿法抽提外周血白细胞 DNA 为模板,PCR 扩增片段。检测 MTHFR C677T 的 PCR 扩增体系参见文献[5],引物正义链 5'-TGAAGGAGAAGGT-GTCTGCGGA-3'; 反义链 5'-AGGACGGTGCGGT-GAGAGTG-3',热循环条件为 94℃ 50 s, 61℃ 60 s, 72℃ 90 s,共 32 个循环。扩增产物经 Hinf IV 消化后行 12% 聚丙烯酰胺凝胶电泳,随后行 EB 染色。

1.8 生物化学指标检测

患者入院后第二天清晨空腹抽取静脉血 2 mL,在日立 7170A 全自动生化分析仪上进行,各指标均采用盲法测定。

1.9 统计学处理

用 SPSS 10.0 统计软件包对各组之间血浆 Hcy 水平差异进行 One Way ANOVA 方差分析,对各组之间 MTHFR C677T 基因型频率的差异进行 χ^2 检验,并以二元 Logistic 回归评价 Hcy、MTHFR C677T 基因突变致冠心病的相对危险度, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

除年龄、吸烟比、高血压发生率、总胆固醇水平在冠心病组显著增高外,其它指标在冠心病与对照组间无显著性差异(表 1, Table 1)。

2.2 血浆同型半胱氨酸水平

冠心病组血浆 Hcy 水平显著高于对照组。AMI 组、UA 组血浆 Hcy 水平显著高于对照组。SA 组与对照组血浆 Hcy 水平无显著性差异(表 2, Table 2)。

冠状动脉病变组血浆 Hcy 水平显著高于无病变组。单支病变组血浆 Hcy 水平显著高于双支病变组、三支病变组,双支病变组与三支病变组血浆 Hcy 水平无显著性差异(表 3, Table 3)。

表 1. 各组临床资料比较

Table 1. The comparison of characteristics in different group

指标	对照组 (n= 74)	稳定型心绞痛组 (n= 32)	不稳定型心绞痛组 (n= 104)	急性心肌梗死组 (n= 25)	冠心病组 (n= 161)
年龄 (岁)	56.6±8.2	61.0±10.7	65.0±8.5	58.0±13.8	63.3±10 ^a
男/女 (例)	55/19	24/8	83/21	25/0	132/29
吸烟 (例)	24/74	14/32	53/104	16/25	107/161 ^a
高血压 (例)	26/74	18/32	77/104	12/25	107/161 ^a
糖尿病 (例)	4/74	1/35	14/104	2/25	17/161
甘油三酯 (mmol/L)	1.49±0.75	1.78±0.99	1.88±1.61	1.81±0.94	1.85±1.42
总胆固醇 (mmol/L)	4.37±0.99	4.76±1.29	4.46±1.04	4.90±1.09	4.59±1.10 ^a
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.63±0.81	2.74±1.26	2.62±0.82	3.11±0.92	2.72±0.94
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.13±0.30	1.17±0.30	1.09±0.30	1.11±0.20	1.10±0.29
脂蛋白 (a) (g/L)	223.9±185.2	180.6±169.6	233.7±217.9	225.5±207.8	222.1±220.0
载脂蛋白 a1(g/L)	1.26±0.20	1.28±0.24	1.37±1.02	1.22±0.30	1.33±0.84
载脂蛋白 B(g/L)	0.72±0.19	0.82±0.31	0.77±0.25	0.85±0.26	0.79±0.26

a: P< 0.05, 与对照组比较。

表 2. 不同类型冠心病的血浆同型半胱氨酸水平

Table 2. Levels of plasma Hcy in different type of coronary heart disease

分 组	Hcy (μmol/L)
对照组 (n= 74)	11.35±4.39
稳定型心绞痛组 (n= 32)	12.40±3.27
不稳定型心绞痛组 (n= 104)	14.20±5.77 ^a
急性心肌梗死组 (n= 25)	16.46±9.09 ^a
冠心病组 (n= 161)	14.38±6.97 ^b

a: P< 0.05, b: P< 0.001, 与对照组比较。

表 3. 不同冠状动脉病变支数组血浆同型半胱氨酸水平

Table 3. Levels of plasma Hcy in different vessel number of disease heart artery

分 组	Hcy (μmol/L)
0 (n= 98)	11.30±3.48
单支病变组 (n= 56)	15.50±5.04 ^a
双支病变组 (n= 32)	12.38±4.12
三支病变组 (n= 49)	14.42±4.77
冠状动脉病变组 (n= 137)	14.92±7.52 ^b

a: P< 0.05, 与双支、三支病变组比较; b: P< 0.001, 与 0 支病变组比较。

2.3 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因型

MTHFR 基因 PCR 扩增产物长度为 198 bp。

MTHFR C677T 突变的 T 等位基因 PCR 扩增产物可被 Hinf iv 消化成 170 bp 和 28 bp 两个片段(图 1, Figure 1)。

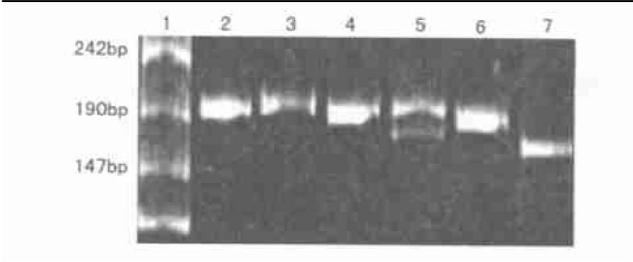


图 1. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因型凝胶电泳图谱

1 为 DNA 标记物, 2、4、6 为酶切前 PCR 产物, 3、5、7 为酶切后 PCR 产物。其中 2 为野生型纯合子, 4 为杂合子, 6 为变异纯合子。

Figure 1. Electrophoretic pattern of the genotypes of MTHFR C677T

野生纯合子(C/C 型)、杂合子(C/T 型)血浆 Hcy 水平明显低于突变纯合子(T/T 型)(P< 0.001), 但 C/C 型与 C/T 型之间无显著性差异。冠心病组 MTHFR C677T 比对照组突变率高, 但无显著性差异(表 4, Table 4)。MTHFR C677T 基因型与冠心病、血浆 Hcy 间的相关系数分别 0.110、0.118, P 值分别为 0.122、0.096(α= 0.01)。

2.4 冠心病病因的多因素分析

以年龄(每 5 年为一个年龄组, 最小年龄 25 岁, 最大年龄为 82 岁)、性别、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、总甘油三酯、脂蛋白

a、载脂蛋白 a1、载脂蛋白 B、高血压以及 Hcy、MTHFR C677T 基因型为自变量,冠心病为应变量作 Logistic 逐步后退回归分析。Hcy 每升高 1 μmol/L 患冠心病的相对危险度为 1.138,年龄每增加 5 岁患冠心病相对危险度为 1.336,总胆固醇每增加 1 mmol/L 患冠心病的相对危险度为 1.405,高血压患者患冠心病危险度是非高血压患者的 4.567 倍。高密度脂蛋白是冠心病的保护因子,高密度脂蛋白下降可增加冠心病风险(表 5, Table 5)。

表 5. Logistic 逐步后退回归最后一步分析 (Wald 法)

Table 5. The last step of binary logistic regression (Wald Method)

危险因素	回归系数	Wald 值	P 值	OR	OR 95% CI 下限	OE 95% CI 上限
年龄	0.290	5.857	0.016	1.336	1.057	1.689
高血压	0.519	12.649	0.000	4.567	1.978	10.547
总胆固醇	0.40	2.987	0.084	1.405	0.955	2.066
高密度脂蛋白	-1.948	6.294	0.012	0.143	0.031	0.653
同型半胱氨酸	0.130	6.440	0.011	1.138	1.030	1.258

3 讨论

回顾性研究表明血浆 Hcy 升高患冠心病的风险增加,部分前瞻性研究^[3,7,8]表明血浆 Hcy 水平可预测冠心病的死亡率和事件复发率。本研究发现,冠心病组血浆 Hcy 高于对照组,高 Hcy 血症是冠心病的独立危险因素。UA、AMI 组血浆 Hcy 显著高于对照组,但是对照组与 SA 组、UA 与 AMI 组间的血浆 Hcy 水平无显著性差异,提示 Hcy 尤其可能是急性冠状动脉综合症的标志物,Hcy 升高可能使动脉粥样硬化斑块不稳定和促进血栓形成。Hcy 的 OR 值较小且接近于 1.000,可能与冠心病的其他危险因素(老龄、高胆固醇血症)可以影响血浆 Hcy 水平有关,另一方面提示高 Hcy 血症可能只是冠状动脉粥样硬化的加重因素。有人认为 Hcy 水平不过是不健康生活方式的一个指示剂,并非一个独立的冠心病危险因素^[9]。AMI 组与 UA 组间、UA 与 SA 血浆 Hcy 水平无显著性差异,可能与 AMI 组和 SA 组的样本量小有关。许多研究^[10,11]提示多支病变血浆 Hcy 较单支病变显著升高,但我们发现单支病变组血浆 Hcy 最高,这与单支病变组中包含的 AMI 病例多有关,而 AMI 组的 Hcy 水平是各组中最高的,这也提示血浆 Hcy 水平与冠状动脉病变支数可能并不成正相关。

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是 Hcy 代谢过

表 4. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因型在对照组和冠心病组的频度分布及同型半胱氨酸水平

Table 4. Prevalence of the genotypes and alleles among the controls and CHD, the mean levels of different MTHFR C677T genotype

基因型	发生率		Hcy (μmol/L)
	对照组	冠心病组	
C/C	50%	38.8%	12.46 ± 4.06
C/T	43.8%	51.5%	12.50 ± 4.50
T/T	6.2%	9.7%	17.53 ± 7.28

程中的限速酶之一,该酶基因有多个位点突变,其中最常见的是 C677T 突变,该突变使一个缬氨酸取代丙氨酸,MTHFR 的热稳定性降低,从而使血浆 Hcy 升高。我们发现 MTHFR C677T 基因纯合突变患者血浆 Hcy 水平显著高于正常纯合子和杂合子患者,但相关分析显示 MTHFR C677T 基因突变与血浆 Hcy 水平不相关,表明 MTHFR C677T 基因突变并非是影响血浆 Hcy 水平的最关键的因素。方理刚等^[12]研究发现当叶酸水平高于等于中位数 6.5 μg/L 时 MTHFR C677T 各基因型的 Hcy 水平无差别,而当叶酸水平低于中位数时,T/T 型引起的血浆 Hcy 升高最明显。研究表明 MTHFR C677T 基因突变是日本人患冠心病的危险因素,杂合子患冠心病的相对危险度为 1.3(95% CI 为 1.1~1.5),突变纯合子患冠心病的相对危险度为 1.4(95% CI 为 1.2~1.6)^[13]。本研究发现对照组和冠心病组的 MTHFR C677T 纯合子突变和等位基因发生频率无显著性差异,与文献^[14,15]结果一致。Brattstrom 等^[16]发现冠心病患者和对照组间的 MTHFR C677T 纯合子突变和等位基因发生频率无显著性差异,提示 MTHFR C677T 基因突变可能不是冠心病的危险因素。本文通过二元 Logistic 回归分析亦发现 MTHFR C677T 基因突变并非冠心病的独立危险因素。

本研究发现高 Hcy 血症可能是冠心病的重要危

险因素,更可能是急性冠状动脉综合症的血浆标志物。血浆Hcy水平可能与冠状动脉病变支数成正相关。MTHFR C677T基因突变纯合子血浆Hcy显著升高,冠心病组MTHFR C677T基因突变率较高,但无统计学意义,MTHFR C677T基因突变不是冠心病的独立危险因素也不是血浆Hcy的最关键的影响因素。由于样本量较小且为病例对照横断面研究,本研究某些结论还有待于大规模、前瞻性的实验证实。由于冠心病是多因素疾病,本研究入选的因素有限,故所得出的结论仅有相对的意义。

[致谢] 血液科戴崇文博士、心内科实验室聂赛给予实验技术指导,肾内科实验室夏运成副教授、湘雅医学院临床药理研究所谭志荣、心导管室方臻飞在标本收集和仪器操作过程中给予支持。

[参考文献]

- [1] Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*, 2000, **75** (4): 369-380
- [2] Racek J, Rackova M. Less common risk factors for atherogenesis--homocysteine, lipoprotein (a). *Cas Lek Cesk*, 2002, **141** (19): 605-609
- [3] Anderson JL, Muhlstein JB, Horne BD, Carlquest JF, Bair TL, Madsen TE, et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation*, 2000, **102**: 1 227
- [4] 陈比特, 林一萍. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平与血脂、颈动脉粥样硬化斑块积分的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 577-578
- [5] 朱铁兵, 杨志健, 钱卫冲, 王辉, 王海燕, 张馥敏, 等. N₅, N₁₀亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血中同型半胱氨酸水平及心肌梗死的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 239-241
- [6] 戴崇文, 张广森, 伍贤平, 廖二元, 朱荣华, 赵靖平, 等. 高效液相色谱-荧光检测法测定血浆总同型半胱氨酸浓度. *湖南医科大学学报*, 2002, **27**: 556-558
- [7] Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 1995, **10**: 111-113
- [8] Alfonso Cano C, Vez Garcia, Garcia Uruticocoechea P. Influence of estrogen replacement therapy on atherogenic profile in postmenopausal women. *An Med Interna*, 2003, **20** (2): 70-74
- [9] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000, **342**: 836-838
- [10] Juhur-Hyun Yoo, Jung-EuY Park, Kyung-Pyo Hong. Moderate Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of coronary artery disease and the severity of coronary atherosclerosis in Koreans. *Thrombosis Research*, 1999, **94**: 45-52
- [11] Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem*, 1999, **45** (11): 1 967-973
- [12] 方理刚, 朱文玲, 朱广瑾. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血中同型半胱氨酸和尿酸水平与冠心病的关系. *中华心血管病杂志*, 2002, **30** (9): 515-519
- [13] Jee SH, Beaty TH, Suh I, Yoon Y, Appel LJ, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with increased cardiovascular risk in Japan, but not in other populations. *Atherosclerosis*, 2000, **153**: 161-168
- [14] 戴崇文, 张广森. 缺血性心、脑血管疾病患者同型半胱氨酸代谢相关酶基因突变频率分析的研究. *中华血液学杂志*, 2001, **22** (9): 484-487
- [15] 张广森, 戴崇文. 缺血性心、脑血管疾病患者血浆同型半胱氨酸水平及其代谢相关酶基因多态性分析. *中华血液学杂志*, 2002, **23**: 126-129
- [16] Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease the results of a meta analysis. *Circulation*, 1998, **98**: 520-526

(此文编辑 文玉珊)

《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》 (生物医药类)一览表(2003年度)

医学与哲学

医药导报

医用生物力学

胰腺病学

遗传

遗传学报

营养学报

云南中医学院学报

浙江大学学报医学版

浙江中医学院学报

针刺研究

诊断病理学杂志

郑州大学学报医学版

中草药

中风与神经疾病杂志

中国癌症杂志

中国艾滋病性病

中国比较医学杂志

中国病毒学

中国病理生理杂志

中国超声医学杂志

中国当代儿科杂志

中国地方病防治杂志

中国地方病学杂志

中国动脉硬化杂志

中国儿童保健杂志

中国耳鼻咽喉颅底外科杂志

中国法医学杂志

中国防痨杂志

中国肺癌杂志