

槲皮素及异鼠李素对人血管平滑肌细胞胶原合成的影响

陈 维¹, 章茂顺², 胡春玲³, 唐丽萍¹, 张建军⁴

(上海市仁和医院 1. 心内科; 3. 眼科, 上海市 200431;

2. 四川大学华西医院, 四川省成都市 610041; 4. 上海市第一人民医院心内科, 上海市 200080)

[关键词] 病理学与病理生理学; 抑制血管平滑肌细胞胶原合成; ³H-脯氨酸掺入法; 槲皮素; 异鼠李素; 去甲肾上腺素; 胶原合成

[摘要] 目的 观察槲皮素、异鼠李素和去甲肾上腺素对人血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响。方法 利用培养的人主动脉血管平滑肌细胞, 在培养基中加入不同浓度的槲皮素、异鼠李素、去甲肾上腺素及酚妥拉明, 孵育不同时间。采用³H-脯氨酸掺入法检测胶原蛋白的合成量。结果 10 μmol/L 去甲肾上腺素有促进血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的作用, 72 h 达高峰, 去甲肾上腺素的促进作用能被酚妥拉明所阻滞。槲皮素和异鼠李素有抑制血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的作用, 在 1~200 μmol/L 的浓度范围内其抑制作用有剂量依赖关系, 200 μmol/L 浓度时发挥最大的抑制作用。槲皮素和异鼠李素均对去甲肾上腺素促血管平滑肌细胞胶原蛋白合成有明显的剂量依赖抑制效应, 72 h 抑制作用最强。槲皮素和异鼠李素在抑制去甲肾上腺素的刺激作用方面具有明显的协同作用。槲皮素和异鼠李素对去甲肾上腺素促血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的抑制作用, 明显大于未受去甲肾上腺素作用的血管平滑肌细胞。槲皮素和异鼠李素对去甲肾上腺素刺激作用的抑制也明显强于酚妥拉明的作用。结论 槲皮素和异鼠李素对人主动脉血管平滑肌细胞的胶原蛋白合成, 尤其是对去甲肾上腺素刺激的血管平滑肌细胞胶原蛋白合成有很强的抑制作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effects of Quercetin and Isorhamnetin on the Collagen Synthesis of Cultured Human Vascular Smooth Muscle Cells

CHEN Wei¹, ZHANG Mao-Shun², HU Chun-Ling³, TANG Li-Ping¹, and ZHANG Jian-Jun⁴

(1. Department of Cardiology, 3. Department of Ophthalmology Renhe Hospital, Shanghai 200431; 2. Huaxi Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041; 4. Department of Cardiology, the People's First Hospital of Shanghai, Shanghai 200080, China)

[KEY WORDS] Quercetin; Isorhamnetin; Norepinephrine; Collagen Synthesis; Vascular Smooth Muscle Cells; ³H-Proline Incorporation

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of quercetin (QUE), isorhamnetin (ISOR) and norepinephrine (NE) on collagen synthesis of cultured human aortic vascular smooth muscle cell (VSMC). **Methods** Human aorta VSMC was cultured with QUE, ISOR, NE, phentolamine(Ph). Collagen synthesis was evaluated by measuring ³H-proline incorporation.

Results NE 10 μmol/L could stimulate collagen synthesis of VSMC, and the most effects of the stimulation occurred at 72 h. The effects can be inhibited by Ph. QUE and ISOR could inhibited collagen synthesis of VSMC. When VSMC were treated by 1~200 μmol/L of QUE or ISOR, the best inhibitory effects occurred at 200 μmol/L. There were dose-dependent inhibitory effects in different concentration of QUE and ISOR and the best effect of QUE occurred at 72 h. QUE and ISOR markedly inhibit collagen synthesis of VSMC induced by NE in a dose-dependent manner and the best effects occurred in 72 h after treated with QUE or ISOR. At the same time QUE and ISOR had cooperative effects on inhibition of the stimulation of NE. QUE and ISOR had more powerful inhibitory effect on collagen synthesis of VSMC or incubation with NE than without NE. QUE and ISOR also had more powerful inhibitory effect on collagen synthesis of VSMC or incubation with NE than Ph. **Conclusions** QUE and ISOR could effectively inhibit the collagen synthesis of VSMC, especially inhibit the collagen synthesis of VSMC stimulated by NE.

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的表型转换, 向内膜下迁移、增殖和合成胶原

蛋白等胞外基质是动脉粥样硬化、原发性高血压和血管成形术后再狭窄发生发展的中心环节和基本病理特征^[1]。血中儿茶酚胺类物质的增加是导致 VSMC 增殖、形成高血压和动脉粥样硬化的重要因素之一^[2]。醋柳黄酮即沙棘总黄酮(total flavones of *hippophae rhamnoides* L, TFH)是从天然植物沙棘果实中提炼的含 7 种单体成份的复合物, 主要成份是槲皮素(3, 5, 7, 3', 4'-五羟基黄酮, quercetin, QUE)

[收稿日期] 2004-09-03 [修回日期] 2005-04-30

[作者简介] 陈维, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病、心律失常的基础研究、临床及介入诊疗, 联系电话为 13331861569, E-mail 为 aroundcity@sohu.com。章茂顺, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向为高血压、冠心病、心律失常的基础研究与临床, 联系电话为 13668286568, E-mail 为 zhangmaoshun@sohu.com。胡春玲, 硕士, 副主任医师, 研究方向为白内障、眼底病的基础研究与临床, 联系电话为 021-56731199-5226, E-mail 为 eyehcl@sohu.com。

和异鼠李素(3, 5, 7, 4'-四羟基-3'-甲氧基黄酮, isorhamnetin, ISOR), 并已应用于治疗缺血性心脏病和高血压病等^[3]。本研究利用³H-脯氨酸掺入法观察去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)及 α 受体阻断剂酚托拉明(phenolamine, Ph)和黄酮类物质(QUE、ISOR)对培养人主动脉 VSMC 胶原蛋白合成的影响, 探讨黄酮类物质防治动脉粥样硬化及对高血压靶器官的保护机制。

1 材料与方法

1.1 血管平滑肌细胞培养

无菌操作下取出胎儿胸主动脉段, 参照 Chamley-Campbell 等^[4]方法培养 VSMC。透射电镜观察 VSMC 胞浆内均含有肌丝、密斑或密体, 其数量不等, 多分布于核周及胞体突起部, 并含有较少细胞器, 可见吞饮泡, 细胞核呈锯齿状。实验采用第 2~5 代细胞。

1.2 实验分组

1.2.1 时间一效应关系分组 对照组培养基中不加任何干预措施; 实验组培养基中分别或组合加入 NE 10 μ mol/L、Ph 10 μ mol/L、QUE 200 μ mol/L、ISOR 200 μ mol/L。分别培养 1、3、5 和 7 天。

1.2.2 剂量一效应关系分组 对照组培养基中不加任何干预措施; 实验组培养基中分别或组合加入 NE 10 μ mol/L、Ph 10 μ mol/L、QUE (200 μ mol/L、100 μ mol/L、50 μ mol/L、1 μ mol/L)、ISOR (200 μ mol/L、100 μ mol/L、50 μ mol/L、1 μ mol/L), 孵育 72 h。

上述分组均重复 3 次实验。

1.3 ³H-脯氨酸掺入实验

本实验取 2~5 代 VSMC 经酶消化制成细胞悬液, 调整细胞密度为每孔 5×10^6 个/0.2 L, 接种入 96 孔培养板中, 孵育 24 h, 弃培养基, 加入无血清 DMEM 培养基, 再培养 48 h 后弃无血清 DMEM 培养

基, 按实验分组加入不同试剂进行实验。

³H-脯氨酸掺入实验参照文献^[4]方法进行, 即各实验组分别取 3 孔, 于酶消化前先加入每孔³H-Pro 1 Ci/20 L 继续培养 16 h, 然后用 PBS 洗脱 2 次, 加入 0.25% 胰蛋白酶消化, 制成细胞悬液。用 9999 型玻璃纤维滤纸经 ZI- \oplus 型微量细胞收集仪抽滤收集细胞, 滤膜经 37 $^{\circ}$ C 烘箱烘干后置入闪烁杯中, 加入 ppo/popop/二甲苯闪烁液, 用液体闪烁计数仪进行放射强度(cpm)测定。

1.4 细胞活力测定

取各实验组样本细胞悬液 0.9 mL 加入 1% 台盼蓝 0.1 mL, 混匀, 血球计数板计数, 每孔计数 6 次(3 板), 着色细胞为死细胞, 以活细胞占计数细胞总数的百分比反映细胞活力。

1.5 统计学处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以组间 q 检验进行统计学处理。抑制率 = $[1 - (\text{实验组}/\text{对照组})] \times 100\%$ 。

2 结果

2.1 槲皮素、异鼠李素对血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响

从表 1(Table 1)可见, 槲皮素在较大浓度时有抑制 VSMC 胶原蛋白合成的作用。50 μ mol/L、100 μ mol/L 和 200 μ mol/L QUE 时³H-脯氨酸掺入量较对照组明显减少 ($P < 0.01$); 其抑制强度有剂量一效应关系。1 μ mol/L QUE 作用时³H-脯氨酸掺入量与对照组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。同时, ISOR 也有抑制 VSMC 胶原蛋白合成的作用。50 μ mol/L、100 μ mol/L 和 200 μ mol/L ISOR 作用时³H-脯氨酸掺入量较对照组明显减少 ($P < 0.01$); 其抑制强度有剂量一效应关系。1 μ mol/L ISOR 作用时³H-脯氨酸掺入量与对照组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 1. 不同浓度槲皮素和异鼠李素对血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The dose effect relationship of quercetin and isorhamnetin on the collagen synthesis of vascular smooth muscle cell

分 组	1 μ mol/L		50 μ mol/L		100 μ mol/L		200 μ mol/L	
	均值(cpm)	抑制率	均值(cpm)	抑制率	均值(cpm)	抑制率	均值(cpm)	抑制率
对照组	283 \pm 54	0	283 \pm 54	0	283 \pm 54	0	283 \pm 54	0
QUE 组	230 \pm 67	13.65%	204 \pm 27 ^a	25.12%	110 \pm 6 ^a	60.09%	102 \pm 27 ^a	61.88%
ISOR 组	253 \pm 93	4.42%	151 \pm 36 ^a	43.90%	128 \pm 30 ^a	52.22%	115 \pm 14 ^a	57.92%

a: $P < 0.01$, 与对照组比较。

如图 1(Figure 1) 所示, QUE 与 ISOR 均有轻度抑制 VSMC 胶原蛋白合成的作用, 在所观察的时间

范围内其抑制幅度均为作用 72 h 时最强。在各观

察时间点,其³H-脯氨酸掺入量与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。QUE 与 ISOR 共同作用没有显示对 VSMC 胶原蛋白合成抑制的协同作用。

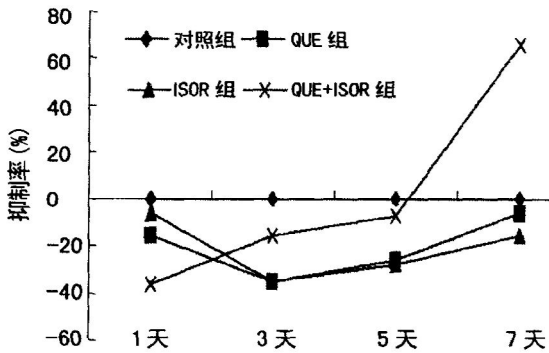


图 1. 槲皮素及异鼠李素作用不同时间对血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响

Figure 1. The time-effect relationship of Quercetin and Isorhamnetin on the collagen synthesis of vascular smooth muscle cell

2.2 去甲肾上腺素和酚妥拉明对血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响

去甲肾上腺素有明显的促 VSMC 胶原蛋白合成的作用。10 μmol/L NE 作用组³H-脯氨酸掺入量(730 ± 77 cpm)与对照组(283 ± 54 cpm)比较增加了 266.79% ($P < 0.01$)。由图 2(Figure 2)可见,在观察时限内 NE 均有明显促进 VSMC 胶原蛋白合成的作用,与相应对照组比较其³H-脯氨酸掺入量均有增加 ($P < 0.01$)。

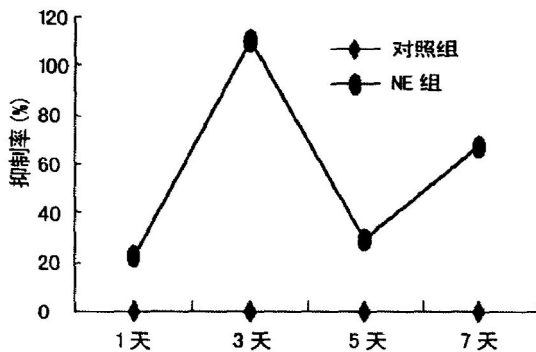


图 2. 去甲肾上腺素对血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响

酚妥拉明有明显的抑制 NE 促 VSMC 胶原蛋白合成的作用。当 10 μmol/L Ph 与 10 μmol/L NE 共同

作用时,其³H-脯氨酸掺入量为 295 ± 67 cpm,与对照组比较差异不明显($P > 0.05$),但与 10 μmol/L NE 作用组(730 ± 77 cpm)比较降低了 59.28% ($P < 0.01$)。

2.3 槲皮素和异鼠李素对去甲肾上腺素促血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响

不同浓度槲皮素均有明显的抑制 NE 促 VSMC 胶原蛋白合成的作用,其抑制效应有剂量-效应关系。ISOR 各浓度均有明显的抑制 NE 促 VSMC 胶原蛋白合成的作用,其抑制效应有剂量-效应关系。与 QUE+ NE 组比较, ISOR+ NE 组抑制作用更为明显(表 2, Table 2)。

在所观察的时间范围内,各时间点 QUE+ NE 和 ISOR+ NE 组的³H-脯氨酸掺入量均明显低于 NE 单独作用组 ($P < 0.01$ 或 0.05), 72 h 时抑制幅度最大,此时 NE 组³H-脯氨酸掺入量为 375 ± 66 cpm, QUE+ NE 组和 ISOR+ NE 组³H-脯氨酸掺入量分别较 NE 单独作用组降低 64.39% 和 65.63%。QUE + NE 组³H-脯氨酸掺入量在 7 天时仍有明显降低,较 NE 单独作用组降低 42.66%。QUE+ ISOR+ NE 组³H-脯氨酸掺入量在各时间点均明显低于 NE 单独作用组 ($P < 0.01$ 或 0.05),且低于 QUE+ NE 组和 ISOR+ NE 组 ($P < 0.05$), 72 h 时抑制幅度也为最大,此时 QUE+ ISOR+ NE 组³H-脯氨酸掺入量较 NE 单独作用组降低 73.36% (图 3, Figure 3)。

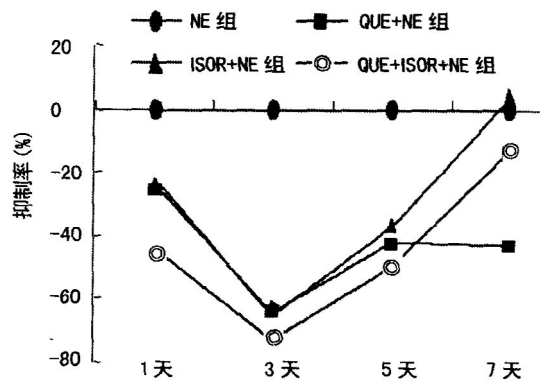


图 3. 槲皮素和异鼠李素作用不同时间对去甲肾上腺素促血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响

Figure 3. The time-effect relationship of quercetin and isorhamnetin on the collagen synthesis of vascular smooth muscle cell induced by norepinephrine

表 2. 不同浓度槲皮素和异鼠李素对去甲肾上腺素促血管平滑肌细胞胶原蛋白合成的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The dose-effect relationship of Quercetin and Isorhamnetin on the collagen synthesis of vascular smooth muscle cell induced by norepinephrine

分 组	1 $\mu\text{mol/L}$		50 $\mu\text{mol/L}$		100 $\mu\text{mol/L}$		200 $\mu\text{mol/L}$	
	均值(cpm)	抑制率	均值(cpm)	抑制率	均值(cpm)	抑制率	均值(cpm)	抑制率
NE 组	730 \pm 77	0	730 \pm 77	0	730 \pm 77	0	730 \pm 77	0
Ph+ NE 组	295 \pm 67 ^a	59.82%	295 \pm 67 ^a	59.82%	295 \pm 67 ^a	59.82%	295 \pm 67 ^a	59.82%
QUE+ NE 组	302 \pm 30 ^a	58.50%	302 \pm 68 ^a	58.87%	224 \pm 88 ^a	69.47%	136 \pm 59 ^a	81.69%
ISOR+ NE 组	317 \pm 97 ^a	57.14%	145 \pm 55 ^a	80.32%	135 \pm 15 ^a	81.43%	71 \pm 2 ^a	90.17%

a: $P < 0.001$, 与 NE 组比较。

2.5 槲皮素和异鼠李素对血管平滑肌细胞的细胞毒作用

细胞活力测定发现各实验组、各浓度组的活细胞计数均大于 85%, 证明 QUE 与 ISOR 均无杀细胞作用。

3 讨论

在高血压、动脉粥样硬化和血管成形术后再狭窄的发生过程中均伴有 VSMC 由中膜向内膜迁移、增殖, 并由收缩型向合成型的转变, 胶原蛋白的合成量增加则与其表型的转换直接相关^[5-7]。合成型 VSMC 的胶原蛋白合成量比收缩型增加了 25~30 倍, 而非胶原蛋白的合成量仅增加 5~6 倍^[8]。而且, 动脉粥样硬化斑块中胶原蛋白成份的改变还可促进 VSMC 的增殖^[8]。本实验以无血清培养基将培养的人主动脉 VSMC 同一于 G₀ 期, 当细胞增殖并合成胶原蛋白时, 标记的³H-Pro 随之掺入合成的胶原蛋白中, ³H-Pro 的掺入量间接反应了细胞胶原蛋白的合成程度。本实验证明, NE 有明显刺激 VSMC 胶原蛋白合成的作用。提示 NE 在促 VSMC 增殖的同时, 也可能促进了 VSMC 表型的转换, 这也许与 NE 促动脉粥样硬化的形成有关。本实验还观察到, 这种作用可以被 Ph 所阻滞。提示 NE 促 VSMC 胶原蛋白合成的作用与其促 VSMC 增殖和 DNA 合成的作用一样^[9], 也是通过细胞膜上的 α 受体介导的。

槲皮素和异鼠李素是植物界分布最广的两种黄酮类物质。对 QUE 的研究已证明其具有广泛的生物活性及心血管活性^[10, 11], 能抑制多种与细胞增殖有关的酶^[12-15], 其抗细胞增殖的作用已受到越来越多的重视。本实验发现, QUE 和 ISOR 对 VSMC 的胶原蛋白合成具有抑制作用。QUE 和 ISOR 的这种抑制作用呈剂量依赖关系, 并在细胞对数生长期的高峰抑制作用最强, 这与它们对 VSMC 增殖和 DNA 合成的抑制作用相似。并且, QUE 和 ISOR 对 NE 促

VSMC 胶原蛋白合成的作用具有更大的抑制效应。而当 QUE 和 ISOR 共同作用时, 其对 NE 促 VSMC 胶原蛋白合成的抑制效应明显大于它们的单独作用。提示, QUE 和 ISOR 对 VSMC 由异常因素所致的胶原蛋白合成具有更大的抑制作用, 同时 QUE 和 ISOR 在抑制由异常因素所致的 VSMC 胶原蛋白合成方面有协同效应。

有研究发现, QUE 对大鼠大脑皮质细胞膜 α 肾上腺素能受体有中等强度的亲和力^[16], QUE 和 ISOR 是否通过与 VSMC 细胞膜 α 肾上腺素能受体的结合而发挥抑制 VSMC 胶原蛋白合成的作用, 尚待进一步研究。新近的研究证明, 内源性雌二醇的代谢产物——2-羟雌二醇(2-hydroxyestradiol) 可由儿茶酚—邻—甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT) 介导甲基化为 2-甲氧雌二醇(2-methoxyestradiol), 而 2-甲氧雌二醇有拮抗 VSMC 有丝分裂、胶原蛋白合成和迁移的作用。儿茶酚胺类物质也是 COMT 的底物, 文献[17]发现, 儿茶酚胺类物质可以通过竞争抑制 2-甲氧雌二醇的产生而对抗雌二醇和 2-羟雌二醇拮抗 VSMC 有丝分裂、胶原蛋白合成和迁移的作用, 而儿茶酚胺类物质这种作用并不能被 α 或 β 肾上腺素能受体拮抗剂——Ph 或心得安所抑制。本研究也注意到有效浓度的 QUE 和 ISOR 对 NE 促 VSMC 胶原蛋白的抑制作用明显强于 Ph 的作用。这也说明 QUE 和 ISOR 是通过更广泛的途径而发挥作用的。QUE 和 ISOR 对 NE 促 VSMC 胶原蛋白合成的抑制作用是否与对 COMT 的抑制有关尚需进一步证明。有研究发现, VSMC 的表型转换在一定条件下是可逆的, QUE 和 ISOR 是否通过抑制 VSMC 从收缩型向合成型转换, 进而发挥抑制胶原蛋白合成的作用, 尚值得进一步探讨。

本研究采用台盼蓝染色活细胞计数的方法, 证明 QUE 和 ISOR 在各浓度、各时间点及与 NE 共同作用时均无杀细胞作用。提示 QUE 和 ISOR 对 VSMC

胶原蛋白合成的抑制是通过药理作用发挥的,并非是通过非特异性的细胞毒作用。这表明 QUE 和 ISOR 对培养人 VSMC 的胶原蛋白合成尤其是对 NE 刺激的胶原蛋白合成具有很强的抑制作用,QUE 和 ISOR 有利于临床防治动脉粥样硬化并对高血压靶器官具有保护作用。

[参考文献]

- [1] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **362**: 801-809
- [2] Blaes N, Boissel JP. Growth-stimulating effect of catecholamines on rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cell Physiol*, 1983, **116**: 167
- [3] 章茂顺,王家良,张泰怀,王世蓉,程远伦,林肖云,等. 醋柳黄酮治疗缺血性心脏病随机对照研究. *中华心血管病杂志*, 1987, **15** (2): 97-99
- [4] Chamley-Campbell J, Campbell GR, Ross R. The smooth muscle cell in culture. *Physiol Rev*, 1979, **59** (1): 1-61
- [5] Strauss BH, Chisholm RJ, Keeley FW, Gotlieb AI, Logan RA, Armstrong PW. Extracellular matrix remodeling after balloon angioplasty injury in a rabbit model of restenosis. *Circ Res*, 1994, **75** (4): 650-658
- [6] Ang AH, Tachas G, Campbell JH, Bateman JF, Campbell GR. Collagen synthesis by cultured rabbit aortic smooth muscle cells. Alternation with phenotype. *Biochem J*, 1990, **265** (2): 461-469
- [7] Assoian RK, Marcantonio EE. The extracellular matrix as a cell cycle control element in atherosclerosis and restenosis. *J Clin Invest*, 1996, **98** (11): 2 436-439
- [8] Dubey RK, Gillespie DG, Jackson EK. Adenosine inhibits collagen and protein synthesis in cardiac fibroblasts: role of A2B receptors. *Hypertension*, 1998, **31**: 943-948
- [9] 黎洋,韩启德. A 肾上腺素受体亚型在家兔胸主动脉平滑肌细胞生长中的作用. *生理学报*, 1995, **47** (5): 498-500
- [10] 刘诗平,陈尚孟,朱卫东. 槲皮素及其衍生物的生物活性研究进展. *中草药*, 1991, **22** (4): 161-182
- [11] 刘仲则. 中草药黄酮类化合物心血管活性成份概述. *中草药*, 1987, **18** (4): 34-42
- [12] Nishino H, Naitoh E, Iwashima A, Umezawa K. Quercetin interacts with calmodulin, a calcium regulatory protein. *Experientia*, 1984, **40** (2): 184-185
- [13] Graziani Y, Chayoth R. Regulation of cyclic AMP level and synthesis of DNA, RNA and protein by quercetin in ehrlich ascites tumor cells. *Biochem Pharmacol*, 1979, **28**: 397-403
- [14] Nishino H, Naito E, Iwashima A, Tanaka K, Matsuura T, Fujiki H, et al. Interactions between quercetin and Ca²⁺-calmodulin complex: possible mechanism for anti-tumor-promoting action of the flavonoid. *Cann*, 1984, **75** (4): 311-316
- [15] Srivastava AK. Inhibition of phosphorylase kinase, and tyrosine protein kinase activities by quercetin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1985, **131** (1): 1-5
- [16] 葛志东,周爱武,魏伟,陈敏珠,徐叔云,余素贞,等. 槲皮素对大鼠大脑皮质细胞膜 α_2 -肾上腺素能受体的影响. *中国药理学通报*, 1995, **11** (5): 383-386
- [17] Zacharia LC, Jackson EK, Gillespie DG, Dubey RK. Catecholamines abrogate antimitogenic effects of 2-hydroxyestradiol on human aortic vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 1 745-750

(此文编辑 朱雯霞)

• 征稿征订 •

征 稿 启 事

《中华现代医院管理杂志》从 2004 年起被中华首席医学网(www. shouxi. net) 全文收录, 国内外读者可以在首席医学网上免费查阅及下载《中华现代医院管理杂志》全文。中华首席医学网同时收录中外各类医学期刊近百种, 可免费查阅基础医学、临床医学、护理、医院管理、公共卫生等医学论文资料。欢迎登陆首席医学网查阅《中华现代医院管理杂志》, 欢迎投稿!

联系电话: 010-62250990 网址: <http://www.shouxi.net/journal>

投稿邮箱: 北京 100088-74 信箱 电子邮件: hospital@chinamed.cn