

血管紧张素转换酶、血管紧张素 II 受体 I 型基因多态性与脑梗死关系的横断面研究

元小冬 侯秋霞 吴寿岭 裴焕珍 李宏芬

【摘要】 目的 研究血管紧张素转换酶(ACE)基因、血管紧张素 II 受体 I 型(AT I R)基因多态性和多种危险因素与脑梗死的相关性。方法 采用整群抽样的方法选取开滦矿业集团职工 1 351 人。所有样本均清晨空腹抽取静脉血测定肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素(IL)-6、IL-8、IL-10、C 反应蛋白(CRP)、血浆纤维蛋白原(Fg)浓度、纤维蛋白单体的聚合速度(FMPV)、纤维蛋白单体的聚合速率与最大光密度之比(FMPV/ A_{\max})等炎症因子和 ACE、AT I R 基因型及相关生化指标,并进行体检和问卷调查。结果 ACE 基因各基因型分布及脑梗死患病率无明显差异,AT I R 基因 AA 基因型分布在脑梗死组高于对照组,且 AA 型人群脑梗死患病率高于其他基因型,但两种基因各联合基因型脑梗死患病率无差异。在与脑梗死有关的各种危险因素存在条件下,仅不吸烟人群和有高血压病人中脑梗死组 AT I R 基因 AA 基因型频率分布高于对照组。logistic 回归发现 IL-6、AT I R 基因多态性、性别、FMPV/ A_{\max} 与脑梗死有明显相关性。脑梗死组 IL-6 水平明显高于对照组。结论 在具有高血压病的 AT I R 的 AA 基因型人群发生脑梗死的危险性明显增加;同时脑梗死病例中 IL-6 显著增高,提示局部炎症和免疫反应可能是其病因之一,说明脑梗死的发病可能是“基因与环境”因素共同作用的结果。

【关键词】 脑梗死;血管紧张素转换酶;血管紧张素 II 受体 I 型;基因多态性

A cross-sectional study on angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphism and cerebral infarction YUAN Xiao-dong, HOU Qiu-xia, WU Shou-ling, PEI Huan-zhen, LI Hong-fen. Department of Neurology, Kailuan Hospital, Tangshan 063000, China

【Abstract】 Objective To explore the relation of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism, angiotensin II type I receptor (AT I R) gene polymorphism and other factors on cerebral infarction. **Methods** One thousand three hundred fifty-one subjects from Tangshan coalmine were enrolled with study method of cluster sampling. Face to face interviews were conducted to fill in questionnaires by trained interviewers. ACE gene, AT I R gene and inflammation factors including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-10, C reactive protein (CRP), fibrinogen (Fg), fibrin monome polymerized velocity (FMPV), absorbance maximum (A_{\max}), FMPV/ A_{\max} , were measured. **Results** No different prevalence rates of ACE genotype were found on cerebral infarction. The distributions of AA genotype of AT I R gene in the cerebral infarction was higher than that of the controls. The prevalence of AA genotype was higher than other groups, but the prevalence of combined genotype did not show much difference. Under the existence of factors that related to cerebral infarction, AA genotype frequencies were higher than those of non-smoking and with hypertension. IL-6, AT I R gene polymorphism, sex, FMPV/ A_{\max} were strongly related to cerebral infarction. The level of IL-6 was higher than the normal ones. **Conclusions** The prevalence of cerebral infarction obviously increased in the hypertensive groups having AA genotype of AT I R gene. In the cerebral infarction groups, the level of IL-6 was higher than that in the normal population, indicating that these can be resulted from local inflammation and immunity reactivity. Environmental and genetic factors in the pathogenesis of cerebral infarction might have coordinating functions.

【Key words】 Cerebral infarction; Angiotensin-converting enzyme; Angiotensin II type I receptor; Gene polymorphism

肾素-血管紧张素系统(RAS)在血压调节和脑血管疾病发病中具有重要作用,但血管紧张素转换酶(ACE)基因、血管紧张素Ⅱ受体Ⅰ型(ATⅠR)基因多态性与脑梗死之间的关系尚不清楚^[1-3]。研究表明人类ACE基因位于染色体17q23上,其长度为21 kb,包括26个外显子与25个内含子,其内含子16上有一个287 bp的Alu的插入片段,也有个体缺失此片段,呈现ACE基因的插入(I)、缺失(D)多态性,表现为II、ID、DD三种基因型^[4]。人类ATⅠR基因定位于染色体3q21~q25上,全长1 kb,只有1个外显子,无内含子,其A11660位点可发生突变而表现多态性,即AA、AC、CC三种基因型^[5]。同时,白介素(IL)和纤维蛋白原(Fg)等炎症因子在脑血管疾病发生和发展中的作用也逐渐引起了人们的关注,通过对这些炎症标志物的研究发现它们不仅反映了急性时相反应,似乎还参与动脉粥样斑块的炎症反应,在脑血管疾病的发生发展中起着重要作用^[6-9]。本项研究旨在进一步分析ACE、ATⅠR基因多态性和炎症因子与脑梗死疾病的关系。

对象与方法

1. 研究对象:应用整群抽样方法选取唐山开滦矿业集团公司机关1980年1月至2001年6月的所有离退休干部1428人进行查体并填写研究规定的调查量表,由经过培训的专业人员记录所有入选样本的年龄、性别(男=1,女=0)、吸烟史(不吸烟=0、吸烟1~20年=1,21~40年=2,≥41年=3)、吸烟量(不吸烟=0、吸烟<10支/天=1,10~20支/天=2、>20支/天=3)、饮酒史(不饮酒=0、饮酒1~20年=1,21~40年=2,≥41年=3)、饮酒量(不饮酒=0、饮酒<250 mg/周=1,250~500 mg/周=2、500~750 mg/周=3、饮酒>750 mg/周=4)、糖尿病史、近期感染史、高血压病史、收缩期血压、舒张期血压。血压的测量方法及高血压诊断标准,采用《1999WHO/ISH高血压治疗指南》的分类标准。其中资料完全者1351人,失访率5.39%,失访主要因为结果不完整,并除外有明显肿瘤和心源性栓子等来源的脑栓塞病例。然后依据全国第四届脑血管病会议制定的脑梗死标准和脑CT或MRI扫描结果,分为脑梗死组(122例,均为恢复期患者)和对照组(1229例)。分别抽取清晨空腹静脉血,用EDTA和枸橼酸钠抗凝,离心后提取血清、白细胞和血浆,再应用氯仿/异戊醇常规方法提取DNA备用。

2. 实验方法:

(1)基因型检测应用多聚酶链反应、限制性酶切、琼脂糖电泳等方法,采用华美公司生产的PCR基因体外扩增仪进行DNA扩增。具体方法见文献^[10]。

(2)TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10的测定采用ELISA法,检测按试剂盒(由法国Diacclone公司提供)说明书进行;C-反应蛋白(CRP)的测定采用免疫比浊法,检测按试剂盒(由首都医科大学临床医学科技中心提供)说明书进行;Fg测定采用微机辅助血浆Fg活性自动测定系统,吸取蕲蛇毒(CVVA)试剂1 ml与Tris-HCl缓冲液200 ml混合成1/200 CVVA浓度的反应混合液,用加样器分别移取950 μ l反应混合液及50 μ l血浆在0.5 cm光路比色杯中充分混合,立即置入722型分光光度计比色室中,在340 nm处监测纤维蛋白单体聚合反应过程,通过微机直接测得血浆Fg浓度、纤维蛋白单体聚合速度(FMPV)、最大吸光度值(A_{max})、纤维蛋白单体聚合速度与最大吸光度之比(FMPV/ A_{max})、反应延滞时间(DT)。

(3)应用全自动生化仪(日产7060 Automatic Analyzer)测定血糖、甘油三酯(TG)、胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)。

3. 统计学方法:将所有非定量指标数量化,用SAS软件进行多因素、单因素方差分析及logistic回归和多元逐步回归分析。

结 果

1. 临床指标和炎症因子测定结果:见表1、2。

2. ACE、ATⅠR基因型和等位基因分布及其与脑梗死患病率的关系:ACE的I等位基因、D等位基因和ATⅠR的A等位基因、C等位基因在对照组和脑梗死组的频率分布趋势基本相同($\chi^2=1.679, P>0.05$) (表3)。ATⅠR基因等位基因的频率分布符合Hardy-Weinberg平衡,而ACE则不符,这可能为抽样误差所致。ACE的II、ID、DD基因型在对照组和脑梗死组分布无差异($P>0.05$),各基因型人群中脑梗死患病率也无差异($P>0.05$);ATⅠR的AA基因型频率分布在脑梗死组高于对照组($P<0.05$),AC基因型低于对照组($P<0.05$),AA型人群中脑梗死患病率高于AC、CC型($P<0.05$)。各种联合基因型比率在脑梗死与对照组中无统计学差异($P>0.05$),其人群中脑

表1 脑梗死组与对照组的临床指标比较

变 量	对照组 (n=1 229)	脑梗死组 (n=122)	χ^2 或 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	66.27±7.27	67.94±7.02	9.793	0.007
性别(男,女)	79(63.95) 43(35.23)	9(78.68) 2(21.31)	12.84	0.001
收缩压(mm Hg)	134.82±19.56	141.54±21.10	11.48	0.001
舒张压(mm Hg)	82.34±10.89	83.82±12.29	3.836	0.079
服阿司匹林史(%)	30(24.41)	7(62.29)	4.792	0.050
吸烟史(%)	41(34.01)	5(41.80)	7.209	0.027
饮酒史(%)	29(24.24)	2(22.95)	0.594	0.964
糖尿病史(%)	12(10.08)	2(18.03)	7.201	0.029
近期感染史(%)	13(10.65)	1(10.65)	0.963	0.915
高血压病史(%)	41(33.60)	7(61.47)	13.84	0.001
血糖(mmol/L)	0.71±0.11	0.73±0.13	1.963	0.925
TC(mmol/L)	0.13±0.23	0.16±0.23	2.653	0.150
CHC(mmol/L)	0.71±0.11	0.69±0.11	2.030	0.215
HDL-C(mmol/L)	0.16±0.17	0.13±0.13	11.49	0.001
LDL-C(mmol/L)	0.47±0.17	0.47±0.14	1.278	0.845

注:计量指标均为 $\bar{x} \pm s$, 应用 *t* 检验, 计数资料用 χ^2 检验, 性别组括号内为构成比(%), 余括号内为在各组中所占的百分比;

1 mm Hg=0.133 kPa

表2 脑梗死组与对照组炎症因子、纤维蛋白原分子功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

变 量	对照组 (n=1 229)	脑梗死组 (n=122)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
TNF(pg/ml)	1.25±0.22	1.25±0.23	0.984	0.150
IL-6(pg/ml)	1.03±0.34	1.14±0.35	2.626	0.001
IL-8(pg/ml)	1.89±0.38	1.88±0.38	1.732	0.070
IL-10(pg/ml)	0.95±0.15	0.96±0.14	1.542	0.090
CRP(mg/ml)	0.94±0.32	0.96±0.33	0.782	0.840
Fg(mg/L)	424.36±151.74	420.58±150.30	0.986	0.732
FMPV	0.72±0.21	0.71±0.19	0.546	0.865
<i>A</i> _{max}	0.18±0.10	0.19±0.06	0.246	0.978
FMPV/ <i>A</i> _{max}	3.93±0.45	3.82±0.65	1.994	0.007

表3 脑梗死组与对照组 ACE、AT I R 基因等位基因的分布

基因	对照组 (n=1 229)	脑梗死组 (n=122)	合计	χ^2 值	<i>P</i> 值
ACE					
I (%)	1 57(64.24)	15(61.48)	1 72(63.99)		
II (%)	87(35.76)	9(38.52)	97(36.01)	1.679	0.391
AT I R					
A (%)	2 30(93.57)	23(97.13)	2 53(93.89)		
C (%)	15(6.43)	7(2.87)	16(6.11)	6.879	0.027

梗死患病率也无差异 ($P>0.05$) (表 4)。

3. 多因素 logistic 回归分析结果: 脑梗死为因变量, ACE、AT I R 基因型和炎症因子系列指标为自变量的 logistic 回归分析结果见表 5。ACE 为因变量, 临床指标为自变量进行多因素逐步回归分析未发现它与脑梗死病史有相关性; AT I R 为因变量则仅筛选出它与脑梗死病史有相关性 [$r^2=0.0035$,

$\alpha(p)=0.9150, P<0.05$]

表4 ACE、AT I R 基因型与脑梗死的关系

基因型	对照组 (n=1 229)	脑梗死组 (n=122)	患病率 (%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
ACE					
II	56(45.89)	5(44.26)	8.73	0.137	0.711
DD	21(17.41)	2(21.31)	10.83	1.046	0.306
ID	45(36.70)	4(34.42)	8.52	0.180	0.671
AT I R					
AA	1 07(87.47)	11(94.26)	8.81	4.315	0.038
CC	4(0.08)	0	0.388		
AC	15(12.21)	7(5.73)	4.45	3.974	0.046
联合基因型					
II+AA	17(14.56)	9(7.38)	4.79	1.288	0.411
ID+AA	7(6.02)	5(4.09)	6.33	1.027	0.317
DD+AA	12(10.50)	1(9.02)	7.86	2.378	0.081
其他联合基因	84(89.72)	9(79.50)	4.34	2.523	0.074

注:括号内数值为在各组中所占的百分比(%)

表5 脑梗死危险因素的 logistic 回归分析

变量	参数估计值	<i>s_E</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	标准化值	OR 值
IL-6	-0.015 9	0.004 43	12.944 7	0.000 3	-0.167 177	0.984
AT I R	0.439 8	0.203 50	4.672 4	0.030 7	0.155 402	1.552
性别	0.680 9	0.246 80	7.609 9	0.005 8	0.178 723	1.976
FMPV/ <i>A</i> _{max}	0.401 2	0.189 20	4.494 6	0.034 0	0.106 140	1.494

4. 脑梗死和危险因素与 ACE、AT I R 基因型的关系: 不吸烟人群中 AT I R 的 AA 基因型在脑梗死组中多于对照组 ($P=0.041$)。有高血压病史人群中 AT I R 的 AA 基因型在脑梗死组显著高于对照组 ($P=0.001$)。AC 型显著低于对照组 ($P=0.01$)。

在 AT I R 的 AA 基因型人群中, 脑梗死组的年龄、男性人数、收缩压、阿斯匹林服用率、有糖尿病史率、有高血压病史率、IL-6 均明显高于对照组 ($P < 0.01$), 吸烟率高于对照组 ($P < 0.05$), 而 HDL-C 明显低于对照组 ($P < 0.01$)。TNF- α 、IL-8、IL-10、CRP、近期感染史和纤维蛋白原系列指标在两组间无区别 ($P > 0.05$) (表 6)。

表 6 AT I R 的 AA 基因型组中各因素与脑梗死的关系

变量	对照组 ($n = 1\ 075$)	脑梗死组 ($n = 115$)	P 值
TNF- α (pg/ml)	20.91 \pm 0.47	20.87 \pm 1.36	0.980
IL-6 (pg/ml)	14.41 \pm 0.48	22.09 \pm 3.18	0.001
IL-8 (pg/ml)	115.41 \pm 3.64	118.49 \pm 13.46	0.820
IL-10 (pg/ml)	9.69 \pm 4.32	9.61 \pm 3.63	0.820
CRP (mg/ml)	11.81 \pm 0.35	13.19 \pm 1.23	0.280
年龄 (岁)	66.19 \pm 0.22	67.92 \pm 0.65	0.010
性别 (男,女)	693,382	90,25	0.003
收缩压 (mm Hg)	135.16 \pm 0.59	141.42 \pm 2.00	0.001
阿斯匹林服用史 (用,否)	807,265	44,71	0.001
吸烟史 (吸,否)	365,710	48,67	0.019
糖尿病史 (有,否)	108,967	22,93	0.003
近期感染史 (有,否)	117,958	12,103	0.880
高血压病史 (有,否)	363,712	69,46	0.010
HDL-C (mmol/L)	1.70 \pm 0.09	1.39 \pm 0.04	0.002
Fg (mg/L)	422.21 \pm 151.31	422.73 \pm 148.19	0.970
FMPV	0.72 \pm 0.21	0.71 \pm 0.19	0.780
A_{max}	0.18 \pm 0.11	0.19 \pm 0.06	0.860
FMPV/ A_{max}	3.93 \pm 0.47	3.84 \pm 0.62	0.160

注:同表 1

讨 论

在本项研究中, 脑梗死组与对照组的 ACE 基因等位基因和 II、ID、DD 基因型的频率分布趋势相同, 且各基因型人群中脑梗死患病率也无差异, 以脑梗死为因变量进行 logistic 多因素逐步回归分析也未发现它与 ACE 基因型有明显相关性, 提示 ACE 的基因多态性可能与脑梗死的发病无明显关系, 这与国内外文献报道相同^[1,2]。但因本研究的 ACE 样本存在一定的抽样误差, 故尚需调整样本后进一步研究。

另外, AT I R 几乎介导了血管紧张素 II 的主要临床效应, 它可导致脑动脉和微动脉的收缩效应, 促进儿茶酚胺和前列腺素释放, 引起血管平滑肌细胞过度肥厚或增生, 降低血管腔/壁比值, 导致卒中。AT I R 在胚胎发育期表达丰富, 在成年人的组织中相对较少, 在病理情况下表达上调^[4,5]。AT I R 基因影响 AT I R 的表达。本项研究中, AT I R 基因

等位基因的频率分布差异无统计学意义, 但 AT I R 的 AA 基因型在脑梗死患者中频率分布高于对照组, AC 基因型则低于对照组, 脑梗死患病率在 AA 基因型人群中也高于对照组和其他基因型人群。同时多元逐步回归分析发现, AT I R 基因多态性与脑梗死病史有明显的相关性, 且它作为脑梗死独立危险因素 OR 值为 1.55 ($P = 0.03$), 因此本研究结果提示 AT I R 基因多态性是脑梗死疾病的独立危险因素, 这与有关研究报道一致。

本研究在分析这两种基因多态性与脑梗死的关系时, 将 ACE 基因 II、ID、DD 分别与 AT I R 基因 AA 型的联合基因型作为危险因素进行分析, 结果表明这些联合基因型在脑梗死组与对照组之间的频率分布无差异。ID+AA 和 DD+AA 型人群的脑梗死患病率与 II+AA 型相比有增高的趋势, 但差异无统计学意义。因此, 脑梗死的发病除了与 AT I R 基因多态性等内因有关系外, 可能还与某些环境外因有关。

在本研究中, 脑梗死的患病率约为 9%, 可能为所选样本均为高龄退休人员, 而且长期生活在矿区有关系; 同时, 脑梗死组临床资料中的年龄、男性人数、收缩压、吸烟率、阿斯匹林服用比率、有糖尿病和高血压病史者均显著高于对照组, HDL-C 显著低于对照组, 其他指标差异则无统计学意义。另外, 在炎症因子指标中 IL-6 显著高于对照组, 提示局部炎症和免疫反应可能是脑梗死的发病原因之一^[6-8]; FMPV/ A_{max} 显著低于对照组, 与其他文献报道不同, 这可能与本组资料脑梗死组均为恢复期患者且服用阿斯匹林比率很高有关系。同时 logistic 多元回归分析发现 IL-6、性别、AT I R 基因多态性、FMPV/ A_{max} 与脑梗死有明显相关性, 也提示脑梗死发病可能是“基因与环境”共同作用的结果。

本项研究对筛选出的脑梗死危险因素人群中 ACE 的三种基因型和 AT I R 的三种基因型的频率分布进行分析发现, 男性、女性、吸烟、不吸烟、正常收缩压、收缩压升高、有糖尿病、无糖尿病、无高血压病史、有高血压病史、正常 HDL-C、HDL-C 升高的各人群中, 除不吸烟人群 AT I R 的 AA 基因型频率分布在脑梗死组高于对照组, 有高血压病史人群脑梗死组显著高于对照组和 AC 型显著低于对照组外, 具有其他各因素人群中的对照组与脑梗死组之间 ACE 和 AT I R 的三种基因型频率分布均无差异。这说明具有高血压病 AT I R 的 AA 基因型人群可

能是发生脑梗死疾病的高危人群。

同时,本资料 AT I R 的 AA 基因型人群中,脑梗死组的年龄、男性人数、收缩压、阿斯匹林服用人数、有糖尿病史率、有高血压病史率、IL-6 明显高于对照组,吸烟率高于对照组,而 HDL-C 明显低于对照组,也进一步证明 AT I R 的 AA 基因型人群可能具有更多的脑梗死的危险因素,是脑梗死疾病的易感人群。

综上所述,ACE 的基因多态性与脑梗死的发病无明显关系,而 AT I R 基因多态性是脑梗死的独立危险因素;AT I R 的 AA 基因型个体更易具有发生脑梗死的危险因素,是脑梗死疾病的易感人群,而具有高血压病的 AT I R 的 AA 基因型人群是发生脑梗死的高危人群;同时脑梗死患者 IL-6 的显著增高,提示局部炎症和免疫反应可能是其病因之一,从而说明脑梗死的发病可能是“基因与环境”因素共同作用的结果。

参 考 文 献

- 1 Allen AM, Moeller I, Jenkins TA, et al. Angiotensin receptors in the nervous system. *Brain Res Bull*, 1998, 47: 17-28.
- 2 Chiang FT, Chern TH, Lai ZP, et al. Age and gender-dependent association of the angiotensin-converting enzyme gene with essential hypertension in a Chinese population. *J Hum Hypertens*, 1996, 10:

823-826.

- 3 Rodriguez-perez JC, Rodriguez-Esparragon F, Hernandez-Perera O et al. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the procogene study. *Prospective Cardiac Gene. J AM Coll Cardiol*, 2001, 37: 1536-1542.
- 4 Hubert C, Houot A, Corbol P, et al. Structure of the angiotensin I-converting gene. *J Biol Chem*, 1991, 266: 153-177.
- 5 Bonnardeaux A, Davies E, Jennemaire X, et al. Angiotensin II type receptor gene polymorphism in the human essential hypertension. *Hypertension*, 1994, 24: 63-69.
- 6 Beamer NB, Coull BM, Clark WM, et al. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol*, 1995, 37: 800-805.
- 7 Block F, Peters M, Nolden-Koch M. Expression of IL-6 in the ischemic penumbra. *Neuroreport*, 2000, 11: 963-967.
- 8 Yamasaki Y, Itoyama Y, Kogure K. Involvement of cytokine production in pathogenesis of transient cerebral ischemic damage. *Keio J Med*, 1996, 45: 225-229.
- 9 Dinapoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke*, 2001, 32: 917-924.
- 10 Ws L, Li H. No correlation of polymorphism of angiotensin-converting enzyme genes with left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertens Res*, 2000, 23: 261-264.

(收稿日期: 2002-12-25)
(本文编辑: 张林东)

· 出版信息 ·

卫生行政部门编写的大型实用工具书——
《中国医院大全》(2003 版)

随着人们生活水平的提高,我国医疗卫生事业得到了蓬勃发展,为了更好地宣传、展示我国医疗事业发展状况,发展高新医疗技术,加强各医院、医药企业与患者之间的交流,在 2002 版的基础上编辑出版了《中国医院大全》(2003 版)。本书收录全国(除香港特别行政区、澳门特别行政区及台湾省外)县级以上 17 800 余家医疗单位(含工矿企业及部队医院)的最新资料,内容包括医院名称、地址、邮编、电话、床位、日门诊量、等级、专科、院长、主要医疗设备、网址、E-mail 地址及就医交通指南等,具有较强的使用和保存价值。此书是目前唯一一部翔实地反映我国医疗单位的数据资料,经过多次整理核实,基本能全面真实地反映我国目前医疗领域的详细概况,是医疗单位间相互交流、相互了解、相互借鉴的必要工具书。它为我国医疗资源充分利用起到均衡调整作用;又是厂商展现自我市场占有率和展示企业形象的有效宣传途径;更是生产、经营厂商了解市场、拓销产品的有力保障。本书定价 400 元/套,含 CD-ROM 一张(供光盘直接打印信封或标签)。订购者免邮费。联系方式:地址:北京东四西大街 42 号(中华医学会) 邮编:100710 电话:(010)65133608 传真:(010)65133609 银行汇款:户名:中华医学电子音像出版社 开户行:工商银行北京东四分理处 帐号:04621996 联系人:郝秀萍 李树芷