

## · 现场调查 ·

新疆哈萨克族原发性高血压易感基因的  
关联分析

陈兴栋 王秉玫 王笑峰 吕明 金力

**【摘要】** 目的 探讨血管紧张素原(AGT)基因第二外显子 M235T 和上游启动子区G-6A、血管紧张素转换酶(ACE)基因插入/缺失、内收蛋白  $\alpha$  亚单位(ADD1)基因第 10 外显子 Gly460Trp、G 蛋白  $\beta_3$  亚单位(GNB<sub>3</sub>)基因第 10 外显子 C825T 此 5 个位点的多态性与新疆哈萨克族原发性高血压病之间的关系以及基因与基因、基因与环境间的交互作用。方法 应用病例对照研究设计,原发性高血压组 241 例,对照组 200 例。所有研究对象均进行常规体检及体质测量,并采集空腹静脉血进行血糖、血清胆固醇、TG 等检测。应用 PCR-RFLP 对病例组和对照组的上述位点多态性进行检测。结果 各多态型的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡。两组等位基因频率和基因型分布比较, M235T 等位基因频率差异有统计学意义( $P=0.0483$ ),其他位点等位基因频率和基因型分布差异无统计学意义。多元 logistic 回归分析各多态位点均有统计学意义。MDR 分析 4 因子(AGE/CHO/G-6A/ACE)为最佳模型。结论 所研究的 4 个基因均可能是与哈萨克族原发性高血压发病相关的基因, AGT、ACE、年龄、胆固醇可能存在一定的交互作用。

**【关键词】** 高血压; 基因多态性; 交互作用; 哈萨克族

**Study on the association of predisposing genes with essential hypertension among Kazakhs ethnic group in Xinjiang** CHEN Xing-dong\*, WANG Shu-mei, WANG Xiao-feng, LV Ming, JIN Li. \*Institute of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China  
Corresponding author: LV Ming, Email: lu.ming528@gmail.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the association between M235T and G-6A polymorphism of AGT gene, insertion/deletion (I/D) polymorphism of ACE gene, Gly460Trp polymorphism of ADD1 gene, C825T polymorphism of GNB<sub>3</sub> gene and essential hypertension in Xinjiang Kazakhs group as well as to identify the interactions of gene-gene and gene-environment. **Methods** A case-control study ( $n=441$ ) was performed in 241 cases and 202 controls. Polymerase chain reaction and restrict fragment length polymorphism (PCR-PFLP) technique were used to detect the genotypes polymorphism. **Results** Comparing the frequencies of alleles and genotypes, there were no statistical significances except frequency of allele of M235T ( $P=0.0483$ ) identified. In logistic regression analysis, there were significant differences in all of the loci. The 4 loci model (AGE/CHO/G-6A/ACE) appeared the best model in MDR analysis. **Conclusion** Our research data showed that the polymorphisms of all the four genes might be associated with hypertension in the Kazakhs group of Xinjiang while there might be interactions existed in AGT, ACE, AGE and CHO.

**【Key words】** Hypertension; Polymorphism; Interaction; Kazakhs

原发性高血压(EH)病因尚不完全清楚,且发病机制复杂。现普遍认为 EH 是一种多基因遗传病。不同地区、不同种族人群因为遗传结构及环境

暴露因素的不同其发病率不同。高血压病作为多基因遗传病的特征之一就是其相关基因具有种族及地区特异性。新疆哈萨克族高血压患病率为 17.36%,在全国各民族高血压患病率中居第 5 位,而新疆维吾尔族高血压患病率仅为 10.33%,故推测不同民族高血压患病率的差异可能有遗传因素在起作用。本研究选取高血压病因研究中的重要基因血管紧张素原(AGT)、血管紧张素转换酶(ACE)、G 蛋白  $\beta_3$  亚单位(GNB<sub>3</sub>)、内收蛋白  $\alpha$  亚单位(ADD1)的单核苷

基金项目:山东省科技攻关计划资助项目(2007GG20002006);山东省自然科学基金资助项目(Y2007C047)

作者单位:250012 济南,山东大学公共卫生学院流行病与卫生统计学研究所(陈兴栋、王秉玫);复旦大学现代人类学研究中心(王笑峰、金力);山东大学齐鲁医院临床流行病学研究室(吕明)

通讯作者:吕明, Email: lu.ming528@gmail.com

酸多态性(SNP)<sup>[1]</sup>,研究多态位点与EH的关系,并分析上述基因之间是否存在交互作用。

**对象与方法**

1. 对象:分别于2001年8月和2002年4、5、7月分4次进行现况调查,采集EH高发区新疆巴里坤县海子沿乡、萨尔乔克乡、黄土场乡、巴墙子乡、大河乡牧区的哈萨克族牧民血样,经筛选,有足够的血液学标本做DNA检测者455例。全部样本人群符合年龄≥30岁、无血缘关系、无异族通婚史。血压测量依照1999年世界卫生组织/国际高血压协会诊断标准。病例组241例,入组标准:SBP≥140 mm Hg和(或)DBP≥90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),调查前2周内服用降压药者及以往曾被诊断为高血压者也被纳入高血压组,并排除继发性高血压、心脏病、先天性心脏病、风湿性心脏瓣膜病;对照组200例,入组标准:SBP<140 mm Hg且DBP<90 mm Hg,无服用降压药史,无高血压家族史,排除心脑血管病、糖尿病、肝肾功能不全者。

2. 调查内容与方法:

(1)问卷调查:在获得受试者知情同意的前提下,使用统一的流行病学调查表,调查内容包括年龄、高血压史、高血压家族史、既往史、服用药物史等。

(2)人体基本参数测定:包括身高、体重、血压等。血压测量均在8:00-10:00进行,静坐10 min,由受过严格训练的心内科医生使用标准台式血压计坐位连续测量3次,每次间隔10 min,取其均值。以体重/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>)计算BMI。

(3)生化指标测定:抽取调查对象空腹静脉血,离心取血清,采样当天生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、TG、TC等生化指标。其余血样-20℃冻存以供提取DNA。

(4)DNA提取:取冷冻EDTA-Na<sub>2</sub>抗凝全血,水浴解冻,红细胞裂解液裂解红细胞,经典酚-氯仿抽提法提取基因组DNA,电泳定量并标化至10 ng/μl。

(5)PCR-RFLP检测基因型:扩增体系20 μl,包括基因组DNA 10 ng, TaqDNA聚合酶1 U,引物各20 pmol/L, 200 μmol/L dNTP, 5 mmol/L MgCl<sub>2</sub>(ACE多态加5% DMSO 1 μl), BioRad-9600 PCR仪。PCR产物酶切后经2%琼脂糖凝胶电泳,EB染色,凝胶成像仪成像。各位点引物见表1。

3. 统计学分析:计量资料经正态性检验均服从

正态或近似正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用成组t检验。Hardy-Weinberg平衡及分类变量的单因素比较采用 $\chi^2$ 检验。假定所有的SNP位点的致病效应符合广义遗传模型。由于病例组和对照组之间很多高血压相关因素(如年龄、BMI和一些生化指标等)不均衡,因此将这些因素和基因型一起做logistic回归分析,以消除这些混杂因素的影响,探讨两组基因型频率分布是否与高血压相关,将3种基因型定义哑变量,分别为(1,0,0),(0,1,0),(0,0,1),进行多元logistic回归分析。所有数据应用SAS 9.0软件进行统计学处理( $\alpha=0.05$ )。应用Ritchie等<sup>[2]</sup>提出的Multifactor Dimensionality Reduction(MDR)分析基因间的交互作用,应用<http://www.epistasis.org/mdr.html>提供的MDR软件对数据进行分析。

表1 各位点的PCR引物

位点	引物(5'-3')	内切酶
G-6A	TGCACCGGCTCACTCTGTTC ATCTCCCGGGCTTTTCCTCCTA	Mva I
M235T	GGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTC GGTGCTGTCCACACCTGTCC	Tth III I
ACE 基因 I/D	CTGGAGACCCCATCCTTTCT GTAGTGGCATCACATTCGTACAGAT	
ADD1 基因 G/T	CTCCTTTGCTAGTGACGGTGATTC GACTTGGGACTGCTTCCATTGGGCC	Asu I
C825T	TGACCCACTTGCCACCCGTGC GCAGCAGCCAGGGCTGGC	BseD I

注:引物依次为上游引物和下游引物

**结 果**

1. 临床资料比较:两组比较,性别、FPG、TG差异无统计学意义,年龄、BMI、TC差异有统计学意义( $P<0.001, P<0.05$ ),见表2。

表2 高血压组和正常血压组的临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	病例组(n=241)	对照组(n=200)	P 值
年龄(岁)	49.54 ± 12.01	45.87 ± 11.22	<0.001
性别(男/女)	110/131	78/122	0.149
身高(cm)	164.43 ± 8.07	163.58 ± 9.23	0.265
体重(kg)	68.16 ± 11.32	65.86 ± 11.54	0.016
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.04 ± 3.38	24.33 ± 3.07	0.028
FPG	4.22 ± 1.31	4.25 ± 0.96	0.821
TG	1.14 ± 1.06	0.99 ± 0.78	0.081
TC	4.91 ± 2.08	4.36 ± 1.74	0.002

2. 基因型频率和等位基因频率分布比较:两组各等位基因频率及基因型频率分布均符合Hardy-Weinberg平衡,说明达到遗传平衡,具有群体代表性;各位点之间除了AGT基因两个位点存在较强的连锁不平衡(LD),其余位点未见。对AGT基因

的两个位点应用 PHASE 软件进行单倍型分析,未发现有意义单倍型( $P=0.1875$ ,结果未列出)。病例组与对照组相比较,基因型频率分布差异均无统计学意义;两组等位基因频率比较,AGT 基因的 M235T 差异有统计学意义( $P=0.0483$ ),其他位点等位基因频率差异无统计学意义(表 3)。

表3 各位点基因型频率和等位基因频率分布比较

位点	基因型和等位基因	病例组 (n=241)	对照组 (n=200)	P 值
AGT 基因 G-6A	GG	36	28	0.2924
	GA	114	111	
	AA	79	55	
	G:A	0.41:0.59	0.43:0.57	
M235T <sup>a</sup>	M/M	12	20	0.1144
	M/T	68	60	
	T/T	147	112	
	M:T	0.20:0.80	0.26:0.74	
ACE 基因 I/D	DD	46	37	0.6014
	DI	121	93	
	II	74	70	
	D:I	0.44:0.56	0.42:0.58	
ADD1 基因 G460T <sup>a</sup>	G/G	62	51	0.6254
	G/T	124	109	
	T/T	51	35	
	G:T	0.52:0.48	0.54:0.46	
GNB <sub>3</sub> 基因 C825T	CC	71	59	0.8868
	CT	116	93	
	TT	52	47	
	C:T	0.54:0.46	0.53:0.47	

注:<sup>a</sup> 为氨基酸突变各多态位点基因分型略有缺失

3. 多元 logistic 回归分析:逐步回归法拟合模型,变量选入和剔除水平均为0.1,最终被选入方程的因素有年龄、BMI、TG、TC。各多态位点的差异都有统计学意义,AGT 基因的两位点 G-6A 和 M235T,携带 GG 和 AA 基因型个体相对于携带 GA 基因型个体的发病风险分别为1.27和1.47,携带 MT 和 TT 基因型个体相对于携带 MM 基因型个体的发病风险分别为2.58和2.62,其他位点的具体结果见表 4。

4. 基因间的交互作用:MDR 方法实际上是一种组合划分方法的扩展,组合划分方法要求连续变量,而 MDR 针对的是诸如疾病状态等分类变量,但都是采用数据降维的策略,以解决在有限的样本量条件下,分析多维数据之间交互作用的问题。我们把年龄和 TC 也划为分类变量,和 5 个 SNP 多态一起放入 MDR 软件,用 MDR 附带的过滤器对属性进行筛选,因分析的属性都存在独立的主效应,宜使用  $\chi^2$  值统计量过滤器<sup>[3]</sup>。数据放入 MDR 软件,运行得到表 5 结果,其中 4 因子的模型符号秩和检验有统计学意义( $P=0.0010$ ),且交叉验证的一致性良好(10/10),因此选择 4 因子模型作为最佳模型。

### 讨 论

EH 是一种多基因遗传病,其中肾素-血管紧张素系统(RAS)在高血压的发生过程中起着重要作用<sup>[4,6]</sup>。AGT是RAS惟一的初始底物,近年来分子

表4 多元 logistic 回归分析

位点	基因型	$\beta$	$\chi^2$ 值	P 值	Odds	95% CI	OR 值
G-6A	GA	-2.61	17.52	<0.001	0.074	0.026~0.209	1.00
	GG	-2.37	14.35	<0.001	0.094	0.030~0.291	1.27
	AA	-2.21	15.05	<0.001	0.109	0.039~0.305	1.47
M235T <sup>a</sup>	M/M	-2.94	19.03	<0.001	0.053	0.014~0.196	1.00
	M/T	-1.99	12.84	<0.001	0.137	0.050~0.381	2.58
	T/T	-1.95	13.50	<0.001	0.139	0.051~0.376	2.62
I/D	II	-3.95	16.20	<0.001	0.019	0.003~0.131	1.00
	ID	-3.75	15.19	<0.001	0.023	0.004~0.155	1.21
	DD	-3.78	15.12	<0.001	0.023	0.003~0.154	1.21
G460T	G/T	-4.02	16.70	<0.001	0.018	0.003~0.124	1.00
	G/G	-3.84	15.12	<0.001	0.021	0.003~0.149	1.11
	T/T	-3.57	13.50	<0.001	0.028	0.004~0.189	1.47
C825T	TT	-3.82	15.37	<0.001	0.022	0.003~0.148	1.00
	CT	-3.75	14.37	<0.001	0.024	0.003~0.160	1.09
	CC	-3.63	14.02	<0.001	0.027	0.004~0.177	1.23

注:<sup>a</sup> 同表 3; Bonferroni 校正法校正后 $\alpha=0.0083$ ; OR 值为此种基因型的 Odds 与此位点 Odds 最小基因型的 Odds 之比,意义为具有此种基因型个体相对于具有 Odds 最小基因型个体的患病风险

表5 MDR 分析高血压中多位点交互作用的模型

位点的数目及组合	符号检验(P值)	CV 一致性检验
1 位点:AGE	9(0.0107)	10/10
2 位点:AGE/CHO	9(0.0107)	9/10
3 位点:AGE/CHO/G-6A	7(0.1719)	5/10
4 位点:AGE/CHO/G-6A/ACE	10(0.0010)	10/10

流行病学研究表明,AGT 基因上的某些突变可能是血压升高的危险因素<sup>[7]</sup>,这些突变在不同人群中的分布以及对血压调控的影响程度不尽相同,但也有不同报道<sup>[8]</sup>。本研究选取 AGT 基因的 2 个热点 SNP(G-6A 和 M235T),其中携带 GG 和 AA 基因型个体相对于携带 GA 基因型个体的发病风险分别为 1.27 和 1.47,携带 MT 和 TT 基因型个体相对于携带 MM 基因型个体的发病风险分别为 2.58 和 2.62,说明 G-6A 位点的纯合子发病风险高于杂合子, M235T 位点的 T 等位基因可能为与高血压相关的等位基因。M235T 位点并不位于肽链的剪切位点,也不在启动子区域,有研究证实它对 AGT 的功能无影响。所以该突变可能同某些未知的功能突变连锁而使其成为高血压的易患因素。由于 G-6A 同 M235T 呈连锁,而 M235T 为非功能突变,故推测 M235T 同高血压关联的原因源于 G-6A 多态,而 M235T 仅为一 Marker。本研究也发现此两个位点存在较强的连锁不平衡,这与以往的研究一致<sup>[9]</sup>。RAS 系统的另一重要酶 ACE,较高水平的 ACE 浓度,有较高水平的血管紧张素 II,影响机体内水钠平衡代谢、醛固酮的分泌、血管收缩和血管平滑肌增殖。这都是导致心血管疾病尤其是高血压发病的关键因素。目前实验证实 DD 基因型及含 D 等位基因的个体具有较高水平的 ACE 浓度,我们的研究发现携带 DD 和 DI 基因型个体相对于携带 II 基因型个体的发病风险分别为 1.21 和 1.21,这与国内外研究一致<sup>[10-12]</sup>。

内收蛋白是一种膜骨架蛋白,由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚基组成,它参与细胞信号传导和细胞膜离子转运,尤其与多种  $\text{Na}^+$  转运机制相关,在 EH 发生机制中发挥重要作用。Cusi 等<sup>[13]</sup>证实此基因同白种人 EH 连锁,并发现此基因第 10 外显子 Gly460Trp 突变同 EH 相关,但此后在不同人群研究中出现了不同的研究结果<sup>[14-16]</sup>。本研究中 G460T 的 TT 基因型发病风险为杂合子的 1.47 倍,此基因可能与哈萨克族 EH 有关。

G 蛋白介导许多血管活性刺激和增殖刺激的细

胞内效应,在高血压的发生发展中可能发挥重要作用。Siffert 等<sup>[17]</sup>首先研究发现在 G 蛋白  $\beta_3$  亚单位基因第 10 外显子内检测到一多态 C825T,其中 T 等位基因与 G 蛋白  $\beta_3$  亚单位第 9 外显子的一个有功能的剪接变异相关。该变异体第 9 外显子 498~620 位核苷酸缺失,造成 G 蛋白  $\beta_3$  亚单位少 41 个氨基酸和一个 WD 重复区,结果最终形成的 G 蛋白复合体活性更高,当它与  $\text{Ca}_v1$ 、Gr 亚单位结合后,G 蛋白过度活化,对血管活性物质及生长因子的反应增强,导致血管强烈收缩及平滑肌增生,同时引起  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换、 $\text{Ca}^{2+}$  流动等离子运输紊乱等,这可能就是引起血压升高的分子机制。Western blot 分析表明,GNB<sub>3</sub> 表达主要见于携带 T 等位基因的个体。此研究结果在另一个德国大样本研究中得到重复<sup>[18]</sup>。但是我们的研究中发现,携 T 等位基因的个体却有着最小的发病风险,CC 和 CT 基因型对 TT 基因型的发病风险分别为 1.23 和 1.09。在排除分型错误以后,这种差异可能是由于种族的不同造成的。

应用 MDR 分析基因的交互作用,发现 AGE、CHO、G-6A、ACE 存在交互作用,年龄和 TC 作为环境因素影响遗传因素,这两个位点位于两条不同的染色体,这就说明交互作用不会仅局限在物理距离很近的基因,而可能于各基因处于相同或相似的生物通路有关。在后基因组时代,遗传流行病学研究的主要目的是了解各基因的功能,其中包括基因与基因、基因与环境之间复杂的交互作用。虽然目前尚不能奢望能够完全解释全部的交互作用,但至少可能对于多基因疾病中相对重要的一些交互作用予以探讨,这也有助于今后对于多基因疾病更全面的认识。当然对于简单的基因与基因的统计学交互作用的研究,并不一定必然能够得到生物学交互作用的结果。本研究在进行单因素分析时,各多态的等位基因频率和基因型频率均没有统计学意义(M235T 等位基因频率除外),而把年龄、TC、BMI 和 TG 放入 logistic 模型同基因型一起分析时,各多态位点均有统计学意义,这可能是因为交互作用的存在掩盖了多态的独立作用,而校正这些因素后,各自的主效应才能得以体现。这就说明疾病的发生是基因和环境共同作用的结果。

本项研究还存在一个不可忽视的问题:年龄因素在病例组和对照组不平衡。众所周知,年龄可以作为独立的因素致高血压。由于条件的制约,未能收集到很好的对照样本,年龄因素在两组间不

均衡可能就会影响研究结果的可靠性,我们在分析数据的时候考虑对年龄进行分层分析,但是由于样本量不够大,可能达不到统计学检验标准。筛选年龄 < 65 岁样本进行分析,结果同整体样本相似(结果未详细列出)。在以后研究中,将会增加对照,以期达到更为准确的结果。

总之,高血压是一种及其复杂的疾病,不仅与遗传有一定的关系,而且在不同人种和地域间也会有很大的差别。各种遗传因素和环境因素共同导致高血压的发生,本研究以新疆哈萨克族人群作为研究对象,该民族人群是一个相对隔离群体,一定程度地减少遗传异质性的影响,较能真实地反映遗传因素在高血压患病中所起的作用,我们发现:所研究的 4 个基因均可能是与哈萨克族 EH 发病相关的基因,而且 AGT、ACE、年龄、TC 可能存在一定的交互作用。此结论尚需在更大的人群和其他种族人群中证实。

参 考 文 献

[1] Tanira MO, Al Balushi KA. Genetic variations related to hypertension: a review. *J Hum Hypertens*, 2005, 19(1): 7-19.  
 [2] Ritchie MD, Hahn LW, Roodi N, et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(1): 138-147.  
 [3] 唐迅, 李娜, 胡永华. 应用多因子降维法分析基因-基因交互作用. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(5): 437-441.  
 [4] Pan L, Gross KW. Transcriptional regulation of rennin-angiotensin system update. *Hypertension*, 2005, 45(1): 3-8.  
 [5] 周琳, 薛耀明, 罗仁, 等. ACE 基因的插入/缺失多态性与 2 型糖尿病伴高血压的相互关系. *第一军医大学学报*, 2002, 22(9): 808-810.  
 [6] Ahmad U, Saleheen D, Bokhari A, et al. Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension. *Hypertens Res*, 2005, 28(4): 339-344.  
 [7] Junemaitre X, Inoue I, Williams C, et al. Haplotype of

angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet*, 1997, 60(6): 1448-1460.  
 [8] Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjae-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(7): 1269-1275.  
 [9] Pereira AC, Mota GF, Cunha RS, et al. Angiotensinogen 235T allele "Dosage" is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension*, 2003, 41(1): 25-30.  
 [10] 屈会起, 卢杨, 林珊, 等. 中国原发性高血压患者 ACE I/D 多态性荟萃分析. *中华预防医学杂志*, 2001, 35(6): 408-410.  
 [11] Barbalic M, Skaric-Juric T, Cambien F, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. *Am J Hypertens*, 2006, 19(8): 837-842.  
 [12] Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, et al. Cardiovascular effects of I/D angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in healthy subjects. Findings after follow-up of six years. *Acta Cardiol*, 2005, 60(4): 427-435.  
 [13] Cusi D, Barlassina C, Azzani T, et al. Polymorphisms of alpha-adducin, and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet*, 1997, 349(9062): 1353-1357.  
 [14] Larson N, Hutchinson R, Boerwinkle E. Lack of association of 3 functional gene variants with hypertension in African Americans. *Hypertension*, 2000, 35(6): 1297-1300.  
 [15] Ishikawa K, Katsuya T, Sato N, et al. No Association between alpha-adducin 460 polymorphism and essential hypertension in a Japanese population. *Am J Hypertens*, 1998, 11(4 Pt 1): 502-506.  
 [16] Schork NJ, Chakravarti A, Thiel B, et al. Lack of association between a biallelic polymorphism in the adducing gene and blood pressure in white and African Americans. *Am J Hypertens*, 2000, 13(6 Pt 1): 693-698.  
 [17] Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, et al. Association of a human G-protein beta subunit variant with hypertension. *Nat Genet*, 1998, 18(1): 45-48.  
 [18] Beige J, Hohenbleicher H, Distler A, et al. G-protein beta3 subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*, 1999, 33(4): 1049-1051.

(收稿日期: 2008-03-04)  
 (本文编辑: 张林东)

· 消息 ·

本刊 2008 年开始实行网上在线投稿

《中华流行病学杂志》自 2008 年 1 月 1 日起启动网上投稿平台。投稿网址: <http://zhxb.medline.org.cn> 各位作者可登录此网站注册后即可在线投稿。单位介绍信请从邮局寄出, 来稿需付稿件处理费 20 元/篇(邮局汇款), 凡未寄单位介绍信和稿件处理费者, 本刊将对文稿不再做进一步处理, 视为退稿。新的网上投稿平台可以做到: ①投稿过程一步到位, 稿件处理进程一目了然; ②随时在线查询稿件处理情况; ③缩短稿件处理时滞; ④避免稿件寄失, 退修后作者修回不及时, 编辑部送审时间过长等弊端。

本刊编辑部