

磁标记神经干细胞在 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病小鼠脑内迁移的 MRI 研究

陈双庆 蔡庆 沈玉英 李铭华 臧凤超 王培军 滕皋军

【摘要】 目的 利用 MRI 示踪研究超顺磁性氧化铁(SPIO)标记的神经干细胞(NSCs)在 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病(AD)小鼠脑内的迁移特点。**方法** 培养、扩增 C57BL/6 小鼠 NSCs,制备非立磁(Feridex)和左旋多聚赖氨酸复合物对 NSCs 进行标记,透射电镜进行鉴定。取 12 月龄 APP/PS1 转基因 AD 小鼠 24 只,随机数字表法等分为 A、B 两组,分别移植磁标记 NSCs(A 组)和未标记 NSCs(B 组)至小鼠右侧海马区,相同月龄同窝出生的野生型小鼠 12 只作为对照组(C 组),移植磁标记 NSCs。移植后 1、2、4 及 6 周分别运用 7.0 T 高场强 MR 扫描仪对移植的 NSCs 进行活体示踪,并对照组织病理学检测结果进行对照研究。**结果** C57BL/6 小鼠 NSCs 培养及扩增成功,透射电镜可见标记细胞胞质内大量含铁颗粒。MRI 显示移植后 1 周,在 T₂WI 及 T₂*WI 上可见 A 组小鼠海马区注射点处出现类圆形低信号影,以 T₂*WI 最明显;移植后 2 周,观察到低信号沿移植点向周围弥漫扩散,范围逐渐变大;移植后 4 周,低信号范围更大,几乎遍及整个海马区,但低信号强度减低;移植后 6 周, MRI 显示低信号影基本消失。B 组小鼠各时点移植区均无明显的低信号改变。C 组小鼠尽管在移植磁标记 NSCs 后在海马区显示低信号影,但其大小和位置未出现明显的改变。普鲁士蓝染色观察到磁标记 NSCs 在 AD 小鼠海马区的迁移在各时点基本上与 MR 影像相对应。**结论** NSCs 移植到 APP/PS1 转基因 AD 小鼠海马区后向周围发生弥散性、不定向迁移,利用 MRI 技术可以对移植后的磁标记 NSCs 进行活体示踪。

【关键词】 阿尔茨海默病; 干细胞移植; 磁共振成像

Magnetic resonance tracking of transplanted neural stem cells labeled with superparamagnetic iron oxides in APP/PS1 transgenic mice CHEN Shuang-qing*, CAI Qing, SHEN Yu-ying, LI Ming-hua, ZANG Feng-chao, WANG Pei-jun, TENG Gao-jun. * Department of Radiology, Suzhou Hospital, Nanjing Medical University, Suzhou 215001, China

Corresponding author: WANG Pei-jun, Department of Radiology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China, Email: tongjipjwang@vip. sina. com

【Abstract】 Objective To label neural stem cells (NSCs) with superparamagnetic iron oxides (SPIO) and to explore the tropism of NSCs after transplantation into the hippocampus of APP/PS1 AD mice by MRI. **Methods** NSCs from C57BL/6 mouse were cultured and identified. Feridex and Poly-L-Lysine were added into the medium to be co-cultured to make magnetic labeled NSCs and transmission electron microscopy was used to identify the iron particles in NSCs. Transgenic (tg) and wild-type (wt) mice at 12 months of age were divided into three groups: SPIOs labeled NSCs group (A and C), unlabeled NSCs group (B). Feridex-labeled NSCs were migrated into the hippocampus of APP/PS1 AD mice to monitor in vivo by MRI. After 1, 2, 4 and 6 weeks, the mice were sacrificed and their brain tissues were sectioned to investigate the migration of SPIO labeled NSCs and compared with MRI. **Results** NSCs of C57BL/6 mice were cultured successfully. Transmission electron microscope showed visible iron granules in cytoplasm. MRI detection of labeled cells: T₂WI and T₂*WI showed remarkable low signal intensity at the hippocampus injection points 1 week after transplantation, particularly on T₂*WI. Area of low signal intensity enlarged increasingly along the injection points after 2 weeks. At 4 weeks, area of low signal intensity spread

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.03.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071201)

作者单位:215001 苏州,南京医科大学附属苏州医院放射科(陈双庆、蔡庆、沈玉英);同济大学附属同济医院放射科(李铭华、王培军);东南大学江苏省分子影像重点实验室(臧凤超);东南大学附属中大医院放射科(滕皋军)

通信作者:王培军,200065 上海,Email:tongjipjwang@vip. sina. com

throughout the hippocampus, but intensity shadowed. Six weeks later, low signal intensity almost disappeared. There was no obvious low signal change in unlabeled cell transplantation group. For wt mice, size and location of low signal did not appear obvious change at all designated time points. Prussian blue positive cells were observed in the hippocampus, indicating that NSCs labeled with SPIO could survive, migrate and differentiate in the brain of the APP/PS1 AD mice. Changes of pathology were well correlated with the area where a signal intensity loss was observed in MRI 1, 2, 4 and 6 weeks after transplantation. **Conclusions** Diffuse migration of transplanted NSCs labeled with SPIO is observed in the hippocampus in APP/PS1 tg mice, and MRI technique is an ideal method for tracking labeled stem cells after grafting in vivo.

[Key words] Alzheimer disease; Stem cell transplantation; Magnetic resonance imaging

Reynolds 于 1992 年首次从小鼠的纹状体中分离出神经干细胞(neural stem cells, NSCs), 因其具有自我更新及多向分化的特点, 使得应用 NSCs 移植治疗阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD) 具有了广阔的发展前景^[1-2]。但目前已有的一些动物研究多采用侵袭性的方法, 不能对 NSCs 在 AD 模型鼠脑内的迁移、增殖及分化情况进行无创、实时及动态的观察^[3-5]。

MRI 具有安全、无创及高分辨率等特点, 是目前活体研究的最佳选择之一。磁标记 NSCs 移植的 MR 示踪研究已在一些神经系统局限性疾病(如脊髓损伤、帕金森病、脑缺血性疾病等) 中开展^[6-8]。但 AD 作为神经系统退行性疾病, 神经损伤通常散发于整个大脑组织^[9], 笔者就移植入脑内的 NSCs 的迁移分布和 MRI 表现, 利用超顺磁性氧化铁粒子(superparamagnetic iron oxide, SPIO) 标记 C57BL/6 小鼠 NSCs, 移植至 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠海马区, 运用 7.0 T 高场强 MR 动态示踪移植的 NSCs 在 AD 小鼠脑内的迁移特点, 为进一步研究 AD 的 NSCs 移植提供理论依据。

资料与方法

一、材料

1. 实验动物: APP/PS1 双转基因 AD 小鼠购自南京大学动物模式实验中心, 其种鼠来源于美国国立 Jackson 动物中心, 分笼饲养于光照、黑暗均为 12 h 的恒温环境, 自由摄食和饮水。取 12 个月龄 AD 小鼠 24 只作为实验组, 随机数字表法等分为 A、B 两组, 分别移植磁标记 NSCs (A 组) 及未标记 NSCs (B 组); 12 只同龄野生小鼠作为对照 C 组, 移植磁标记 NSCs。本实验由南京医科大学医学伦理委员会同意并严格遵守动物实验的各项伦理条例。

2. NSCs: C57BL/6 小鼠 NSCs (Strain C57BL/6 Mouse NSCs) 购自美国 Cyagen Biosciences 公司, 该原代干细胞取自孕龄 12.5 d 的携带绿色荧光蛋白(GFP) 报告基因的 C57BL/6 小鼠胚胎大脑的海马

和室管膜下区, 用 C57BL/6 小鼠 NSCs 完全培养基培养, 传代扩增至第一代冻存, 每支含 1×10^6 个细胞。

二、方法

1. NSCs 的培养及鉴定: 培养方法按文献[10] 所述。将培养的第 3 代 NSCs 接种到经多聚赖氨酸处理过的盖玻片上, 置于直径 25 mm 培养皿中, 加入含 10% 胎牛血清的完全培养基继续培养 24 h, 行 Nestin 免疫荧光染色。

2. NSCs 的磁标记及电镜观察: 50 $\mu\text{g/ml}$ 菲立磁(Feridex)、1.5 $\mu\text{g/ml}$ 多聚左旋赖氨酸(poly-L-Lysine, PLL) 经 DMEM 培养液稀释后室温下振荡 1 h 制成 30 ml 复合物(SPIO: PLL = 1: 0.03), 加入到 30 ml 含第 3 代 NSCs 的完全培养液中(此时 SPIO 浓度为 25 $\mu\text{g/ml}$ 、PLL 浓度为 0.75 $\mu\text{g/ml}$), 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养 24 h, 0.25% 胰蛋白酶消化, 收集标记后的 NSCs 透射电镜观察细胞内铁。

3. NSCs 移植: 方法按文献[10] 所述。

4. MRI: 各组小鼠于移植后 1、2、4 及 6 周分别进行 MR 检查。MR 扫描使用德国 Bruker 7.0 T PharmaScan 扫描仪(最大梯度场强 300 mT/m), 直径为 23 mm 的射频线圈作为激发线圈。小鼠 2.0% 异氟烷及 $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ 混合气体吸入麻醉后固定于动物实验专用床。使用弛豫增强快速采集(rapid acquisition with relaxation enhancement, RARE) 序列先行横断面及冠状面 $T_1\text{WI}$ (TR 500 ms, TE 7.5 ms)、 $T_2\text{WI}$ (TR 3000 ms, TE 36 ms), 然后使用梯度回波(2D-GRE) 序列行横断面及冠状面 $T_2^*\text{WI}$ (TR 330 ms, TE 10 ms, 反转角度 20°), 视野 $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$, 矩阵 512×512 , 层厚 1.0 mm, 间隔 0.8 mm。

5. 组织学检查: 实验小鼠在每次 MRI 后取 1 只进行组织病理学检查。戊巴比妥钠(60 mg/kg) 腹腔内注射麻醉后开胸, 暴露心脏和主动脉, 快速灌注 4 $^{\circ}\text{C}$ 生理盐水 100 ml 及 4% 多聚甲醛溶液 100 ml, 取脑置于 4% 多聚甲醛液固定。以海马注射区为中心, 连续冠状切片, 厚度为 25 μm , 行普鲁士蓝染色。

结 果

一、NSCs 的鉴定

C57BL/6 小鼠 NSCs 悬浮生长,形成神经小球(图 1),Nestin 免疫荧光染色呈强阳性(图 2),表明培养得到的神经小球由未分化的 NSCs 组成。

二、磁标记 NSCs 的电镜观察

透射电镜观察到磁标记 NSCs 胞质内可见大小不一的含膜的囊泡样包涵体结构,内有大量高密度的含铁颗粒(图 3)。

三、MRI

移植后 1 周, T_2 WI 显示 A 组小鼠右侧海马区注射点处类圆形低信号影(图 4), T_2^* WI 显示低信号范围更大、境界更清楚(图 5);C 组小鼠海马区注射点处也见类似低信号影(图 6);B 组小鼠海马区注射点处未见异常信号影(图 7)。移植后 2 周, A 组小鼠右侧海马区低信号影沿移植点向周围弥漫性扩散,范围逐渐变大(图 8~9),但 C 组小鼠海马区低信号影位置及范围未见明显变化(图 10)。移植后 4 周, A 组小鼠低信号影范围更大,几乎整个海马区均见低信号改变,但强度明显降低,密度变淡,边缘模糊(图 11),C 组小鼠海马区移植点虽仍可见低信号影,但位置仍未见变化;移植后 6 周, A 组(图 12)及 C 组小鼠右侧海马区低信号影基本消失。B 组小鼠右侧海马区仍未见异常信号影(图 13)。

四、组织学检查

移植后 1 周, A 组小鼠右侧海马移植点处可见大量普鲁士蓝染色阳性细胞(图 14);移植后 2 周, A 组小鼠注射区及周围海马组织内可见较多弥漫分布的普鲁士蓝染色阳性细胞(图 15);移植后 4 周, A 组小鼠几乎整个海马区均可见散在稀疏的普鲁士蓝染色阳性细胞(图 16),范围较前明显扩大,但大多限于同侧海马区,个别最远可达胼胝体及顶叶皮层下部;6 周时, A 组小鼠海马区普鲁士蓝染色阳性细胞基本消失,偶尔发现零星的单个细胞。C 组普鲁士蓝染色阳性细胞仅仅局限于注射点附近,不随时间的改变而发生变化。B 组小鼠右侧海马区普鲁士蓝染色均呈阴性改变。

讨 论

尽管 AD 的神经细胞丢失最早发生内侧颞叶及内嗅区,但随着 $A\beta$ 蛋白的大量沉积,神经元损伤通常累及整个大脑半球^[9],因此有必要利用 MR 示踪研究磁标记 NSCs 在 AD 小鼠脑内的迁移特点,这对

干细胞能否达到其治疗目的具有重要价值。

一、磁标记 NSCs 在 APP/PS1 转基因 AD 小鼠脑内迁移的 MRI

磁标记 NSCs 的 MR 活体示踪是分子影像学(molecular imaging, MI)领域的研究热点之一,对于在体评估 NSCs 移植的效果具有重大价值。一些针对中枢神经系统局限性病变的动物实验研究表明,利用 SPIO 标记 NSCs 可动态观察其在活体组织内的分布及迁移情况,特别是发现 NSCs 具有特异性地向损伤区域定向迁移的特点^[6-7,11]。如 Hoehn 等^[6]将磁标记的大鼠胚胎 NSCs,移植入大鼠脑缺血对侧大脑皮质下,MR 扫描发现移植的 NSCs 可以向损伤一侧移行。Billotey 等^[11]用 SPIO 标记 NSCs 移植治疗帕金森病,细胞植入模型鼠的纹状体后,通过 MRI 也显示其具有定向迁移的特性。

作为一种全脑退行性疾病,AD 的神经损伤弥漫分布于整个大脑半球。NSCs 移植入 AD 小鼠脑内后,其在脑内的迁移特性是否与局限性病变相似,需要对供体细胞进行有效的监测。由于海马区在学习记忆中发挥着重要作用,且是 AD 最易受累的脑区之一,因此是 AD 研究的理想靶区^[12]。在本研究中,为了研究 NSCs 在 AD 小鼠脑内的分布及迁移状况,我们将 SPIO 标记的 NSCs 移植至 AD 小鼠的海马区,使用 7.0 T 高场强 MR,通过 T_2 WI 及 T_2^* WI 序列动态观察 NSCs 在 AD 小鼠脑内的迁移情况。研究发现 AD 小鼠注射点处可见到类圆形低信号影改变,并以之为中心向周围组织发生弥漫性、不定向性扩散,其低信号影强度虽然随着时间的推移逐渐变小,但扩散范围逐渐增大,这与其他局限性神经病变的迁移特点有所不同。通过组织病理学对照检测,发现在表现为低信号改变的区域内均可检测到普鲁士蓝阳性细胞,表明移植到海马区的 NSCs 确实沿移植点向周围发生了迁移,但这种迁移并不是沿着某一特定的方向进行,而是以一种弥散性的方式迁移。在整个动态观察过程中,对照组小鼠尽管在移植磁标记 NSCs 后 MRI 也可显示低信号影,但并未观察到低信号影大小、范围的变化,显示其未向周围组织发生迁移。国内朱文珍等^[13]也报道用 SPIO 标记的 NSCs 移植入正常大鼠脑内,发现低信号区的位置和大小并不随时间的变化而变化,没有观察到干细胞的迁移改变,表明正常小鼠脑内微环境处于平衡状态,缺乏刺激 NSCs 迁移的内环境改变。未标记组 AD 小鼠右侧海马区尽管同样移植了 NSCs,但由于缺乏磁性标记,因而在 MR 图像上未

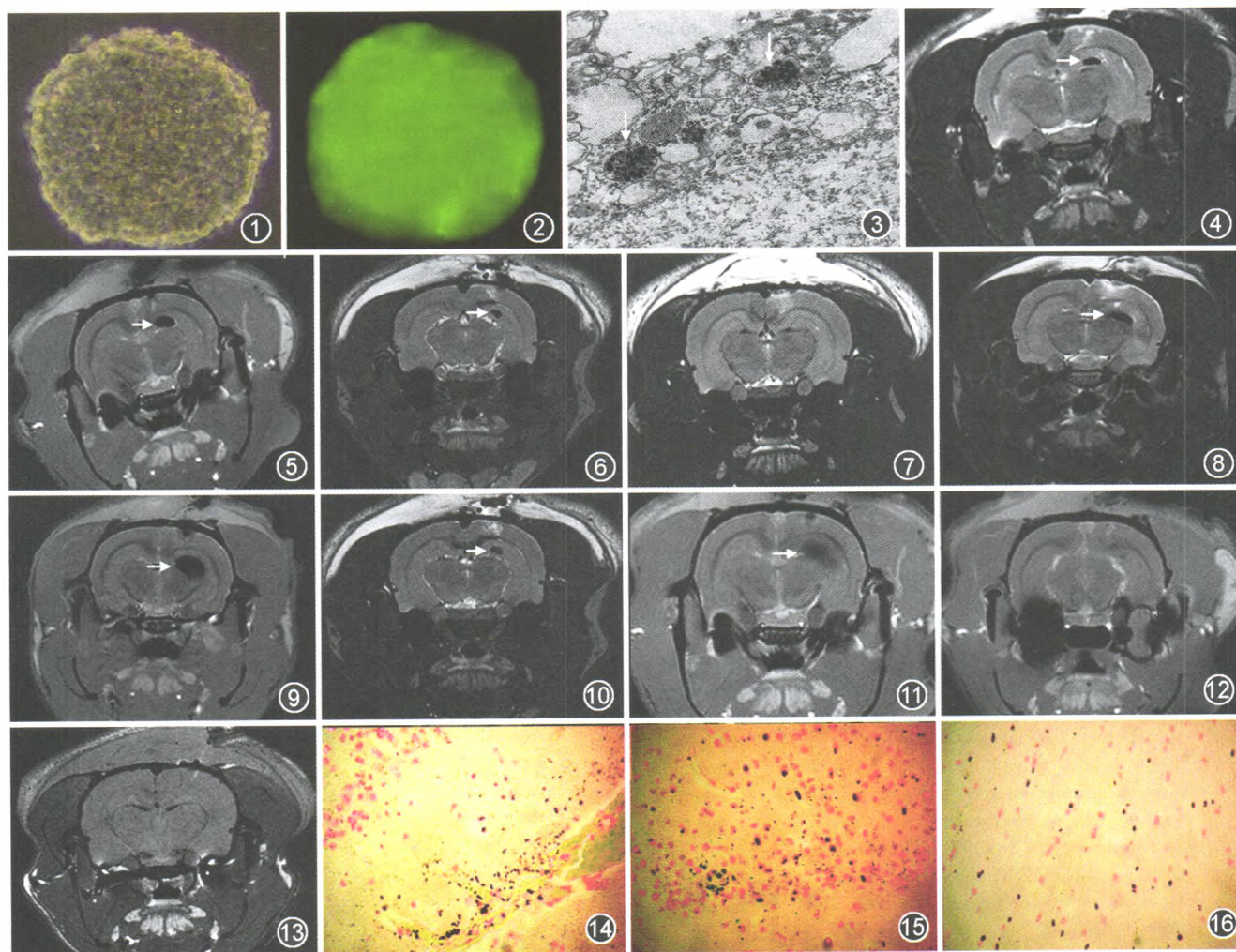


图1 相差显微镜示培养中的神经干细胞(NSCs)形成的神经小球($\times 40$) 图2 神经小球 Nestin 免疫荧光染色, 荧光显微镜示克隆球发出绿色荧光($\times 40$) 图3 磁标记 NSCs 超微结构($\times 20\ 000$)。细胞质内可见囊泡样包涵体结构, 其内见高密度的铁颗粒(箭) 图4 移植后1周, T_2^* WI 显示移植磁标记 NSCs(A组)小鼠右侧海马区注射点处类圆形低信号影(箭) 图5 移植后1周, T_2^* WI 显示A组小鼠右侧海马区类圆形低信号影较 T_2 WI 显示的范围更大(箭) 图6 移植后1周, T_2 WI 显示对照组(C组)小鼠右侧海马区注射点处类圆形低信号影(箭) 图7 移植后1周, T_2 WI 显示移植未标记 NSCs(B组)小鼠右侧海马区注射点处未见异常信号影 图8 移植后2周, T_2 WI 显示A组小鼠右侧海马区注射点处低信号影向周围扩散, 范围增大(箭) 图9 移植后2周, T_2^* WI 显示A组小鼠右侧海马区注射点处低信号影向周围弥漫扩散, 范围增大(箭), 较 T_2 WI 显示更好 图10 移植后2周, T_2 WI 显示C组小鼠右侧海马区低信号影范围较1周时未见明显变化(箭)。 图11 移植后4周, T_2^* WI 显示A组小鼠整个海马区信号减低, 但较前低信号影明显变淡, 边缘模糊不清(箭) 图12 移植后6周, T_2^* WI 显示A组小鼠海马区低信号影基本消失 图13 移植后6周, T_2 WI 显示B组小鼠右侧海马区仍未见异常信号影 图14 移植后1周, A组小鼠右侧海马区移植点处见普鲁士蓝染色阳性细胞, 中央较密集, 周围稀疏($\times 40$) 图15 移植后2周, A组小鼠右侧海马区 NSCs 沿移植点向周围组织弥散迁移($\times 40$) 图16 移植后4周, A组小鼠右侧海马区 NSCs 向周围迁移距离明显延长, 整个海马区可见散在稀疏的普鲁士蓝阳性细胞($\times 40$)

能见到异常信号影。这充分说明通过对 NSCs 的磁性标记, 完全有可能对移植细胞在 AD 小鼠海马区的迁移、分布及增殖情况进行动态的跟踪, 这对临床进一步研究 NSCs 移植治疗 AD 具有重要意义。

二、磁标记 NSCs 在 APP/PS1 转基因 AD 小鼠脑内的迁移机制的探讨

移植后的 NSCs 具有向病变部位迁移并分化成特异性神经细胞的性能, 但目前大多数学者认为

NSCs 在活体脑内的生存、迁移除与其自身的生物学特性有关外^[14], 更重要的是由局部的微环境所决定^[15]。已有研究表明 NSCs 移植到中枢神经系统不同部位后能随体内微环境改变发生迁移、分化并与体内细胞较好地整合, 替代丢失的神经元, 使之功能恢复^[16]。

关于 NSCs 在 APP/PS1 转基因 AD 小鼠海马区发生弥散性迁移的机制, 目前尚不清楚, 也未见确切

的研究报道。结合一些相关文献报道^[17-18],我们分析弥散分布的 A β 蛋白的毒性作用可能造成大脑神经元的弥漫性损伤,其释放的炎性因子能诱导 NSCs 向神经元损伤区迁移,包绕在 A β 蛋白沉积区周围,修复和替代受损神经细胞,重建神经环路和功能,达到其治疗目的,因此在 MRI 上表现为弥散性迁移的特点。

参 考 文 献

- [1] Oliveira AA Jr, Hodges HM. Alzheimer's disease and neural transplantation as prospective cell therapy. *Curr Alzheimer Res*, 2005, 2: 79-95.
- [2] Shihabuddin LS, Aubert I. Stem cell transplantation for neurometabolic and neurodegenerative diseases. *Neuropharmacology*, 2010, 58: 845-854.
- [3] Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse of Alzheimer's disease. *J Med Invest*, 2006, 53: 61-69.
- [4] Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, et al. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest*, 2004, 113: 1701-1710.
- [5] Sugaya K, Alvarez A, Marutle A, et al. Stem cells strategies for Alzheimer's disease therapy. *Panminerva Med*, 2006, 48: 87-96.
- [6] Hoehn M, Küstermann E, Blunk J, et al. Monitoring of implanted stem cell migration in vivo: a highly resolved in vivo magnetic resonance imaging investigation of experimental stroke in rat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 16267-16272.
- [7] Lindvall O, Kokaia Z. Prospects of stem cell therapy for replacing dopamine neurons in Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30: 260-267.
- [8] Zhang ZG, Jiang Q, Zhang R, et al. Magnetic resonance imaging and neurosphere therapy of stroke in rat. *Ann Neurol*, 2003, 53: 259-263.
- [9] Borlongan CV. Recent preclinical evidence advancing cell therapy for Alzheimer's disease. *Exp Neurol*, 2012, 237: 142-146.
- [10] 陈双庆,蔡庆,沈玉英,等.神经干细胞移植治疗 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病小鼠的¹H-MR 波谱研究. *中华放射学杂志*, 2012, 46: 164-169.
- [11] Billotey C, Wilhelm C, Devaud M, et al. Cell internalization of anionic maghemite nanoparticles: quantitative effect on magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 2003, 49: 646-654.
- [12] Velez-Pardo C, Arellano JI, Cardona-Gomez P, et al. Cal hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer's disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45: 751-756.
- [13] 朱文珍,李祥,漆剑频,等.神经干细胞超顺磁性氧化铁标记及体内外 MRI 示踪. *中华放射学杂志*, 2006, 40: 161-164.
- [14] Ye J, Yang L, Del Bigio MR, et al. Neuronal damage after hypothermic circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion in the pig. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61: 1316-1322.
- [15] Hagg T. Endogenous regulators of adult CNS neurogenesis. *Curr Pharm Des*, 2007, 13: 1829-1840.
- [16] Wernig M, Benninger F, Schmandt T, et al. Functional integration of embryonic stem cell-derived neurons in vivo. *J Neurosci*, 2004, 24: 5258-5268.
- [17] Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 13594-13599.
- [18] Kwak YD, Brannen CL, Qu T, et al. Amyloid precursor protein regulates differentiation of human neural stem cells. *Stem Cells Dev*, 2006, 15: 381-389.

(收稿日期:2012-10-08)

(本文编辑:张琳琳)

第四届全国心脑血管疾病影像诊断和临床治疗新进展学术研讨会暨学习班征文通知

《中华放射学杂志》编辑部定于 2013 年 4 月 26 日至 28 日在河南省召开第四届全国心脑血管病影像诊断和临床治疗新进展学术研讨会暨学习班。会议将邀请国内放射科、神经内科、心内科的知名专家进行专题讲座,介绍相关领域的最新进展。欢迎放射科、心内科、神经内科的医师踊跃投稿和报名。参会者将授予国家级 I 类继续教育学分 10 分。

一、会议时间

2013 年 4 月 26 日报到,4 月 27 日至 28 日进行学术讲座和学术交流。

二、征文要求

1. 征文内容:关于心脑血管病影像诊断技术、临床诊断和鉴别诊断、临床治疗、疗效评价和随访等方面的临床和实验室研究成果、临床病例总结和典型病例报道、疑难病例讨论等。

2. 征文要求:(1)论文必须是未公开发表过的资料;

(2)要求科学性强、数据可靠、重点突出、文字简练;(3)请附 1000 字以内论文摘要一份,内容包括目的、方法、结果和结论;(4)稿件一律采用 Word 格式,通过网上投稿系统投稿,网址 <http://cma.org.cn>,栏目选“心脑血管病论坛”;(5)截稿日期:2013 年 4 月 1 日。

三、会议费用

1. 注册费:1000 元/人。

2. 食宿:食宿由大会统一安排,费用自理。

3. 联系方式:联系人:张琳琳,中华放射学杂志编辑部,邮编:100710, Email: zhanglinlin@cma.org.cn 或 cjr.zhanglinlin@vip.163.com, 电话:010-85158406, 13683561292。高宏, Email: honggao@cma.org.cn 或 cjr.gaohong@vip.163.com, 电话:010-85158289, 13910005798。

(本刊编辑部)