



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.012
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.012
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(12):1696-1702.

· 基础研究 ·

辛伐他汀对深静脉血栓形成中静脉壁重塑影响的实验研究

冯亚平, 张福先, 牛鹿原, 张明逸

(首都医科大学附属北京世纪坛医院 血管外科, 北京 100038)

摘要

目的: 探讨辛伐他汀对深静脉血栓形成(DVT)过程中静脉壁重塑的影响。

方法: 将48只新西兰兔制作DVT模型48h后随机均分为4组, 分别给予生理盐水(对照组)、抗凝剂(抗凝组)、辛伐他汀(他汀组)、抗凝剂+辛伐他汀(联合组)每天1次干预, 在干预过程中的不同时间点检测各组动物病变静脉管壁病理变化以及胶原纤维与 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达。

结果: DVT模型成功率为100%; 病理学观察显示, 随时间进展, 各组动物静脉管壁均逐步出现明显的局部炎症反应、中膜增生、内膜下纤维组织增生, 但他汀组与联合组的病变程度明显轻于对照组与抗凝组; Masson染色结果显示, 各组管壁胶原含量在不同时间点均依次为对照组>抗凝组>他汀组>联合组(部分 $P<0.05$); 免疫组化结果显示, 与对照组比较, 他汀组与联合组管壁 α -SMA的表达量减少, 且随时间延长, 联合组表现更为明显(部分 $P<0.05$), 但抗凝组在各时间点 α -SMA表达量均无明显降低(均 $P>0.05$)。

结论: 辛伐他汀能减少血管壁炎症、血管平滑肌增生及胶原纤维沉积, 从而有利于抑制DVT过程中静脉壁重塑, 且与抗凝药物合用有增效作用。

关键词

静脉血栓形成; 辛伐他汀; 血管重构

中图分类号: R654.3

Effects of simvastatin on venous wall remodeling following deep venous thrombosis: an experimental study

FENG Yaping, ZHANG Fuxian, NIU Luyuan, ZHANG Mingyi

(Department of Vascular Surgery, Affiliated Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract

Objective: To investigate the effect of simvastatin on venous wall remodeling during deep vein thrombosis (DVT).

Methods: Forty-eight hours after DVT model establishment, 48 New Zealand white rabbits were equally randomized into four groups, and then once daily were administered normal saline (control group), anticoagulant drug (anticoagulation group), simvastatin (statin group) or simvastatin plus anticoagulant drug (combination group), respectively. At different time points during intervention, the pathological changes, deposition of collagen fibers and expression of α -smooth muscle actin (α -SMA) in the wall of the diseased vein from each group of animals were examined.

Results: The success rate for DVT model establishment was 100%. Pathological examination found that, as

基金项目: 北京医药产品和技术重大项目培育研究资助项目(Z101107050210022)。

收稿日期: 2015-08-02; 修订日期: 2015-11-15。

作者简介: 冯亚平, 首都医科大学附属北京世纪坛医院主治医师, 主要从事血管外科基础与临床方面的研究。

通信作者: 张福先, Email: fuxian@263.net

time progressed, the affected venous walls in each group gradually exhibited evident local inflammation, medial thickness, and subintimal proliferation of fibrous tissue, but the degrees of these changes in statin group and combination group were markedly milder than those in control group and anticoagulation group. Results of Masson staining showed that the collagen content of the venous wall at each time point presented in a decreasing order as follows: control group>anticoagulation group>statin group>combination group (partial $P<0.05$). Results of immunohistochemical staining demonstrated that compared with control group, the α -SMA expression level of venous wall in statin group or combination group was decreased which was more evident in combination group over time (partial $P<0.05$), but the α -SMA expression level of venous wall showed no significant decrease in anticoagulation group at any time point (all $P>0.05$).

Conclusion: Simvastatin can reduce inflammation, vascular smooth muscle proliferation and deposition of collagen fibers, which may inhibit the process of vascular remodeling of DVT, and these effects can be enhanced by combination with anticoagulants.

Key words Venous Thrombosis; Simvastatin; Vascular Remodeling

CLC number: R654.3

深静脉血栓形成(DVT)是临床中的常见病和多发病,在美国的年发病率是45~117/10万^[1]。DVT后期有多达23%~60%的患者^[2]可发展为血栓后综合征(PTS),引起患肢进行性肿胀、淤滞性皮炎、复发性溃疡甚至肢体坏死,严重影响患者的生存和生活质量^[3]。因此,PTS发生机制和预防的研究近年来逐渐成为热点。目前研究^[4]显示,PTS的发生、发展与血栓形成后静脉壁的重塑密切相关。另有一些研究^[5-7]发现他汀类药物可减少静脉血栓的发生,但未见对PTS防治作用的相关报道。本研究在DVT动物模型上,应用辛伐他汀干预,观察其对DVT过程中静脉壁重塑的影响,并与传统抗凝治疗比较,为DVT治疗中预防PTS探索一种有益的辅助治疗措施。

1 材料与方法

1.1 实验动物

普通级新西兰白兔(购自北京兴隆实验动物养殖场)共48只,雌雄不限,体质量2.0~2.5 kg。实验前适应性喂养1周。

1.2 主要试剂及设备

HRP Polymer(德国Thermo Scientific公司);抗 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)抗体(英国abcam公司);Regaud氏苏木精染液、Masson丽春红酸性复红液、苯胺蓝染液、磷酸盐缓冲液(PBS):自制。显微血管夹(浙江宁波

医用缝针有限公司);0.035英寸超滑导丝(日本TERUMO公司);RM 2135切片机(德国Kica公司);BX41TF型光学显微镜(日本OLYMPUS公司);IPP7.0图像分析软件(美国Media Cybernetics公司);Tecan Sunrise光吸收酶标仪(瑞士TECAN公司)。

1.3 动物模型制备与分组

家兔随机分组后标记、称重。术前30 min后肢肌注青霉素40万U。耳缘静脉注射3%戊巴比妥钠(剂量30 mg/kg)麻醉;腹部备皮、消毒,经腹正中切口入腹,游离后腔静脉(范围自左肾静脉下至髂腰静脉开口以上,约5 cm),结扎各属支。分别于游离段静脉的近、远端以丝线行不完全结扎(平行于后腔静脉放置0.035英寸超滑导丝并一同结扎,打结后撤除导丝),分别于结扎线的近、远心侧以显微血管夹阻断静脉。等待1 h后取出血管夹,观察后腔静脉血栓形成情况并关腹。术后待家兔麻醉恢复后放回笼内。

48 h后经多普勒彩色超声证实家兔后腔静脉血栓形成确切,造模成功后,按照干预不同,随机数字表法均分为4组:对照组,抗凝组,他汀组,联合组。

1.4 药物及干预方法

抗凝剂为速碧林(英国葛兰素史克公司,0.4 mL/支),剂量:0.03 mL/kg·d^[8];他汀药物选用辛可(广州南新制药有限公司,20 mg/片),剂量:5 mg/kg·d^[9]。造模后48 h至取材,1次/d

给予不同干预：对照组，生理盐水（5 mL），灌胃；抗凝组，速碧林皮下注射；他汀组，辛可混悬液（5 mL），灌胃；联合组，速碧林皮下注射同时辛可混悬液（5 mL）灌胃。

1.5 取材与指标检测

分别于造模后3、7、14 d，每组取4只家兔，全麻后经腹部原切口入腹，切取血栓形成节段的后腔静脉（含血栓），用于以下指标检测。

1.5.1 病理学检测 标本以4%多聚甲醛液固定24 h，然后脱水、石蜡包埋、切片（4 μm厚）、HE染色；200倍光镜下行病理检测。

1.5.2 Masson染色分析静脉壁胶原纤维变化 制片后脱蜡，分步水化。Regaud氏苏木精液胞核染色后充分水洗；Masson丽春红酸性复红液染10 min；0.2%冰醋酸水溶液浸洗；1%磷钼酸水溶液分化3 min；不水洗，直接用苯胺蓝染色5 min；以0.2%冰醋酸水溶液浸洗片刻；脱水、二甲苯透明；中性树胶封片。结果判定：每张切片随机选取3处视野（无重叠），于200倍光镜下拍摄；以IPP 7.0图像分析软件，测量静脉壁中膜胶原纤维着色面积（ S_1 ，胶原纤维呈蓝色）和中膜组织总面积（ S_2 ）。计算M值（中膜胶原纤维面积占比）= $S_1/S_2 \times 100\%$ （面积单位为“像素单位”），作为半定量指标分析血管壁纤维化程度。

1.5.3 免疫组化检测 α -SMA 制片后脱蜡并水化；3% H_2O_2 PBS溶液孵育后置于pH6.0枸橼酸钠溶液中，高压修复90 s；PBS洗涤后依次加封闭血清、抗 α -SMA（2 μg/mL），4 °C过夜。PBS洗涤后依次滴加HRP Polymer Conjugate、DAB（3,3-二氨基苯联胺）显色液；冲洗、苏木素复染、中性树胶封片。结果判定：静脉平滑肌细胞胞浆显示棕黄色为阳性。每例切片，随机选择3处静脉壁（染色均匀且无重叠），相同条件下200倍光镜拍摄，用IPP 7.0图像分析软件测量中膜 α -SMA阳性细胞平均光密度（IOD）值，作为评价静脉平滑肌增生程度的半定量指标。

1.6 统计学处理

数据统计分析采用SPSS 19.0软件。计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，统计分析采用方差分析（ANOVA），实验组之间的两两比较采用 q 检验，设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造模情况

DVT动物模型成功率100%，术后2只家兔发生轻度腹泻，口服补液盐后恢复；实验过程中无家兔死亡。

2.2 病理学检测结果

血栓形成后共同的病理变化：3 d，静脉壁明显水肿，血栓与血管壁连接；内膜散在不规则破溃，内膜下纤维组织增生；中膜明显增厚，炎症细胞浸润；外膜水肿增厚，散在炎症细胞浸润；内、中、外膜分界尚清晰。7 d，静脉壁内膜结构破坏严重；中膜显著增生，大量炎细胞浸润；血栓牢固黏附于管壁；炎症显著部位内、中膜结构消失，由炎症细胞和增生的纤维组织代替；局部管壁内、中、外膜分界不清。14 d，静脉壁内膜结构破坏、缺失；正常中膜结构消失，由浸润的炎症细胞和增生的纤维组织代替；血栓部位炎症及纤维组织增生显著。

在各时间点，他汀组和联合组相对于对照组与抗凝组，静脉壁水肿及炎性反应程度较轻；内皮相对完整；内膜下纤维组织增生程度轻；内皮与血栓间连接不紧密，局部可见腔隙；中膜增生及炎症细胞浸润较不明显；血管壁各层结构相对清晰。而抗凝组和对照组比较则差异不明显（图1）。

2.3 Masson染色结果

切片观察发现，静脉壁中层及部分内膜下大量胶原纤维（蓝色）沉积/增生，在对照组最为明显，抗凝组胶原沉积面积略小，他汀组和联合组面积相对更小（图2）。总体上，联合组的M值明显低于其他3组，两两组间比较发现，在3 d和7 d时，抗凝组和他汀组的M值与对照组没有明显差异（均 $P > 0.05$ ），而联合组静脉壁的M值明显低于其他各组（均 $P < 0.05$ ）；在14 d时，与对照组比较，抗凝组的M值差异不明显（ $P > 0.05$ ），他汀组与联合组的M值明显降低，且联合组M值降低更加明显（均 $P < 0.05$ ）（表1）。

2.4 α -SMA免疫组化检测

免疫组化染色可见，他汀组及联合组静脉壁 α -SMA阳性表达细胞面积明显小于对照组与抗凝组（图3）。结果分析显示，不同时间点，他汀组及联合组 α -SMA的表达明显降低，且在7 d及

14 d时联合组抑制效应更加明显 (均 $P < 0.05$) ; 而在抗凝组各时间点, α -SMA表达与对照组均无统

计学差异 (均 $P > 0.05$) (表2)。

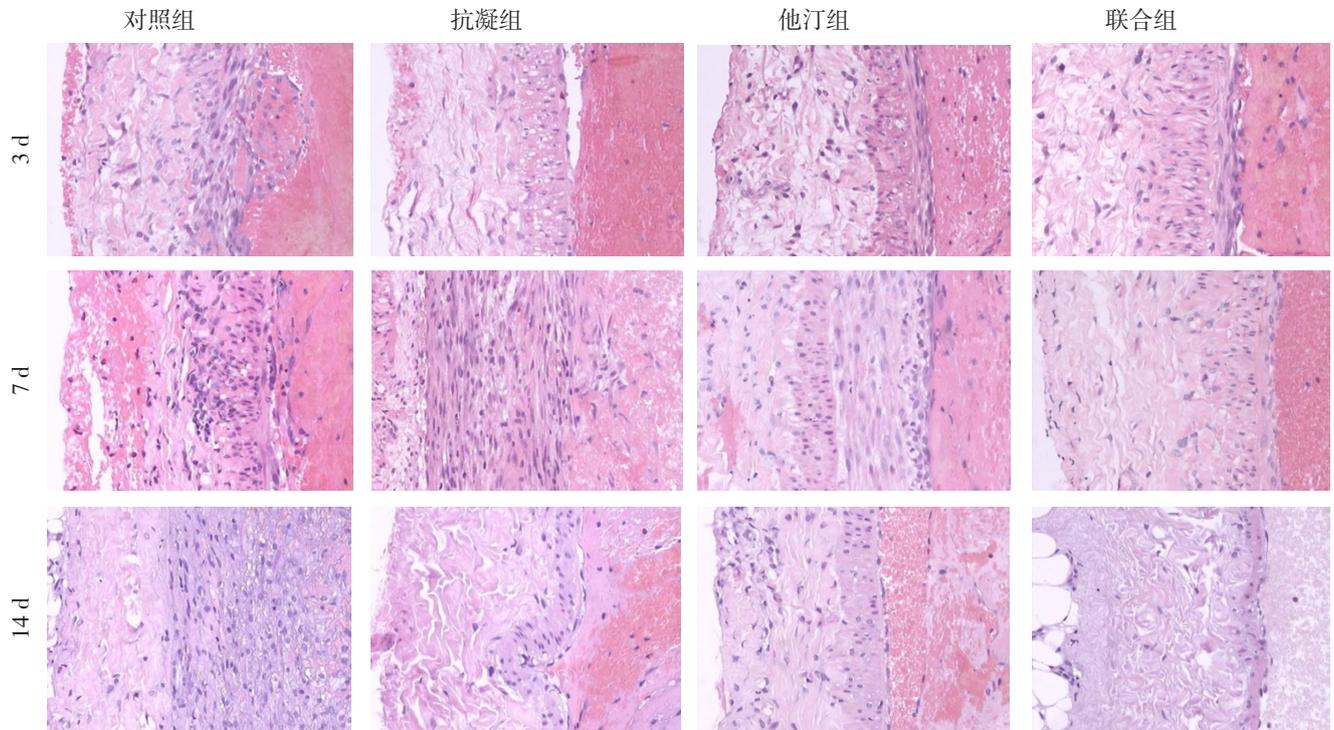


图 1 HE 染色结果 (× 200)
Figure 1 Results of HE staining (× 200)

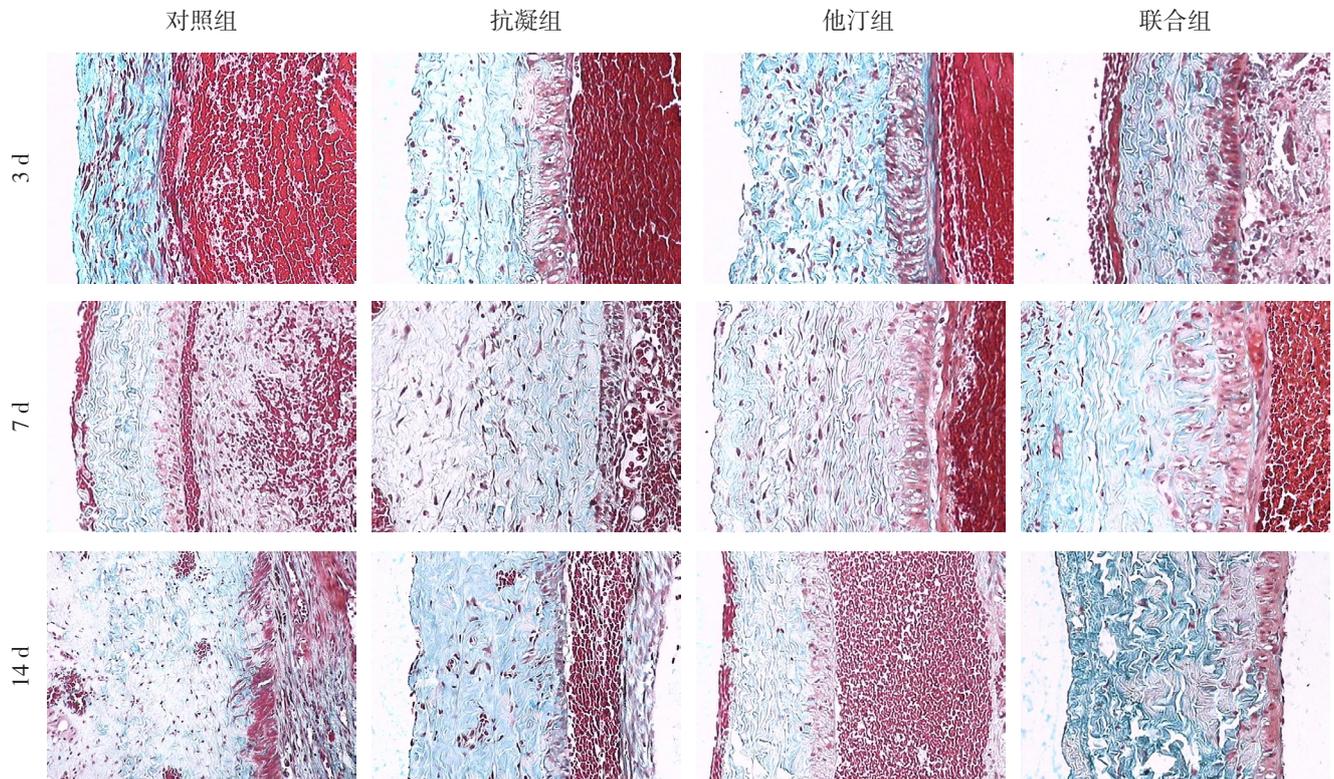


图 2 Masson 染色结果 (× 200)
Figure 2 Results of Masson staining (× 200)

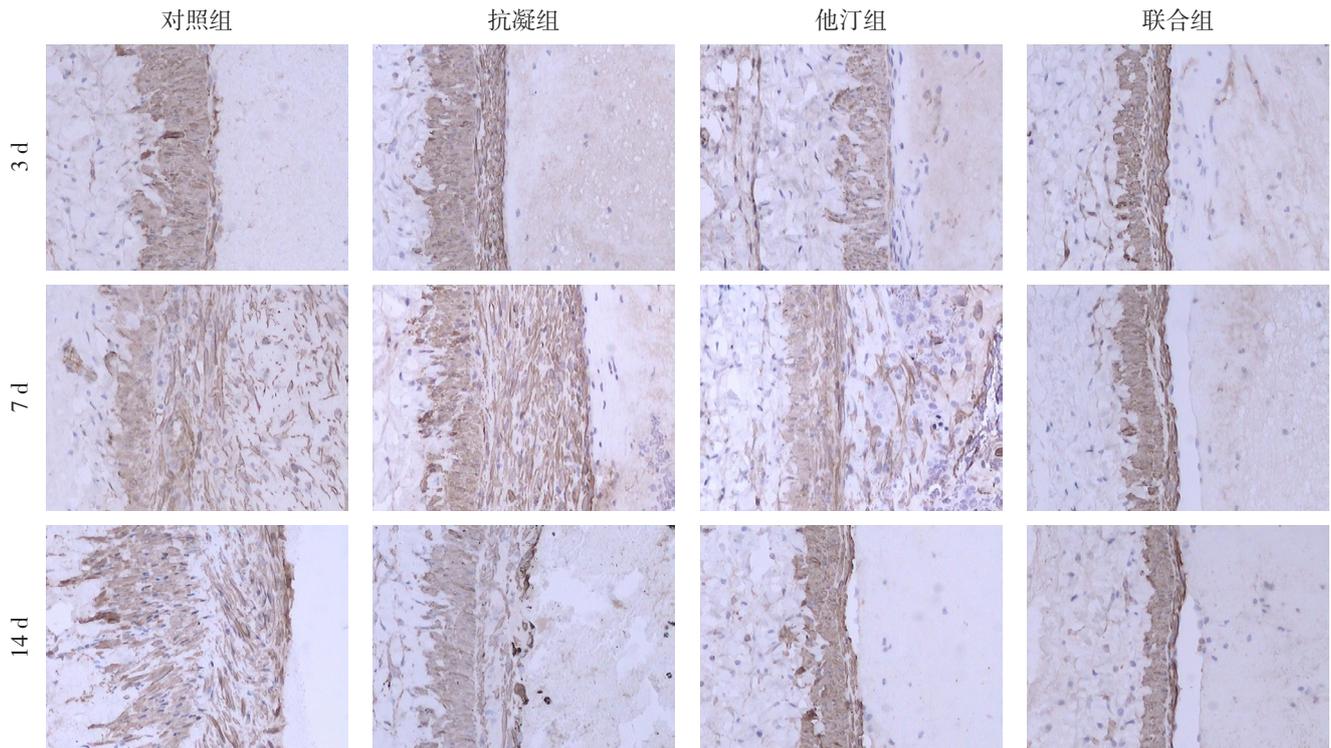


图 3 α -SMA 免疫组化染色结果 ($\times 200$)
Figure 3 Immunohistochemical staining for α -SMA ($\times 200$)

表 1 各组 M 值比较 ($n=4$)

Table 1 Comparison of M values among groups ($n=4$)

组别	3 d	7 d	14 d
对照组	0.4453 ± 0.3288	0.4723 ± 0.2270	0.6897 ± 0.2074
抗凝组	0.2301 ± 0.0567	0.5313 ± 0.1267	0.5618 ± 0.1846
他汀组	0.2317 ± 0.0143	0.3468 ± 0.2692	0.3132 ± 0.0532
联合组	0.1380 ± 0.0381	0.1548 ± 0.0311	0.0584 ± 0.0069
P	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 各组 IOD 值比较 ($n=4$)

Table 2 Comparison of IOD values among groups ($n=4$)

组别	3 d	7 d	14 d
对照组	0.21965 ± 0.01375	0.04370 ± 0.09213	0.46301 ± 0.15422
抗凝组	0.18496 ± 0.01365	0.44414 ± 0.12013	0.49555 ± 0.07928
他汀组	0.24753 ± 0.01758	0.31032 ± 0.04206	0.21040 ± 0.03033
联合组	0.15706 ± 0.02296	0.11914 ± 0.01942	0.09664 ± 0.00629
P	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

3.1 血管壁重塑的概念

Gibbons 等^[10]在 1994 年首先提出了血管壁重塑的概念,是细胞增殖、凋亡、迁移以及细胞外基质合成和降解所致的血管壁结构动态变化的过程,其功能变化表现为血管的顺应性降低及对血管活性物质的反应性改变等。血管重塑是一个极

其复杂的动态变化过程,与损伤、多种代谢产物及血管活性物质的刺激等密切联系。目前研究显示,PTS 的发生、发展与 DVT 造成的静脉壁损伤,以及之后发生的静脉壁重塑密切相关^[4, 11]。

中膜是静脉壁的主要组成部分,包括血管平滑肌细胞 (VSMC) 和细胞外基质 (主要是胶原纤维)。静脉壁形态和张力的维持主要由内膜和中膜承担,而 DVT 病变内膜极易受损,修复、重塑主要发生在中膜,故本研究选择 α -SMA 和胶原纤维两个中膜成分的代表性指标进行研究,探讨辛伐他汀在急性 DVT 的应用对血管壁重塑的影响。

3.2 辛伐他汀对静脉壁炎症的抑制作用

组织学观察发现了一系列典型的炎症表现:血管壁有大量的炎性细胞渗出、集聚,同时伴有静脉壁的水肿、增厚、结构紊乱,及纤维组织增生等,印证了 DVT 发生、发展过程是伴随有明显炎症反应的过程^[12]。应用辛伐他汀干预后,静脉壁的上述病理改变明显减轻,表明他汀类药物具有的抗炎特性在 DVT 治疗中同样有效。抑制炎症可以降低炎性细胞进一步释放炎症介质加剧病变部位的损害,可以减少炎性细胞的黏附和迁移,减轻静脉壁的持续性损伤,从而减少静脉壁重塑

的刺激性因素。

3.3 辛伐他汀对中膜 VSMC 增殖的抑制作用

VSMC是构成血管壁中膜的主要细胞,具有维持血管壁的张力、合成和分泌胶原蛋白等细胞外基质的功能,是决定血管活性与构型的重要因素。 α -SMA特异性的表达于VSMC中,在VSMC收缩运动和细胞骨架形成中具有重要作用。

VSMC的表型转化是血管重塑的关键和始动环节,在此基础上逐渐出现VSMC增殖、合成分泌大量不成熟细胞外基质、向内膜下迁移等血管重塑性的改变。 α -SMA是VSMC的表型标志,是正常成年动物体内VSMC的特异性指标^[13]。

已有一些研究^[14-15]发现,几乎所有的他汀类药物都能抑制VSMC的增殖或迁移,并能诱导它们的凋亡。Porter和Corpataux等^[16-17]发现大剂量辛伐他汀抑制VSMC的增殖和迁移,且这种作用并不依赖他汀的调脂性。但在急性DVT血栓已经存在的情况下,应用辛伐他汀对VSMC影响的研究,目前还没有报道。本研究发现,在急性DVT不同时间点,单用辛伐他汀或辛伐他汀联用速碧林治疗,能明显抑制静脉壁 α -SMA的表达,且联用时抑制更明显;而单纯抗凝治疗则无此作用。这就提示辛伐他汀在DVT治疗中,同样可以发挥抑制VSMC增殖、迁移的作用,可能进一步抑制静脉壁的增厚;同时抑制VSMC由收缩型向分泌型转变,减少胶原蛋白的分泌,可抑制静脉壁的纤维化,在静脉壁重塑过程中起到保护作用。

3.4 辛伐他汀对中膜胶原纤维沉积的抑制作用

目前的观点^[18]认为急性期DVT在局部血栓刺激下静脉中膜纤维化、胶原纤维不断沉积引起管壁细胞外基质重新塑形,最终导致静脉管壁顺应性下降、瓣膜功能不全、血管扩张,进而形成PTS^[19]。显著的胶原纤维沉积提示了静脉壁的纤维化^[20]。本研究显示,在急性DVT应用辛伐他汀治疗可抑制静脉中层胶原纤维的沉积(尤其是后期),降低静脉壁的纤维化程度,这种作用在联用抗凝剂后更加明显;而单纯抗凝治疗不具有抑制胶原纤维沉积的作用。提示辛伐他汀能够通过抑制胶原纤维的沉积而抑制静脉壁的纤维化。

综上,辛伐他汀通过抑制炎症、抑制VSMC增殖和迁移及抑制胶原纤维过度沉积,共同产生对DVT病变过程中静脉壁重塑的保护性作用,可能

有利于减少PTS的发生。目前研究认为,他汀类药物抑制VSMC增殖的机制包括:(1)抑制HMG-CoA还原酶-MVA衍生物小GTP酶途径^[21];(2)调节ECM的降解^[22];(3)抑制ERK_{1/2}的激活及其通路的信号传导和DNA的合成^[23]。本文研究结果的确切机制还值得进一步探讨。

参考文献

- [1] Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(8):464-474.
- [2] Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 28(4):465-476.
- [3] Henke PK, Comerota AJ. An update on etiology, prevention, and therapy of post-thrombotic syndrome[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(2):500-509.
- [4] Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, et al. Post-thrombotic syndrome: a clinical review[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(5):795-805.
- [5] Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(18): 1851-1861.
- [6] Delluc A, Tromeur C, Le Moigne E, et al. Lipid lowering drugs and the risk of recurrent venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(6):859-863.
- [7] Patterson KA, Zhang X, Wroblewski SK, et al. Rosuvastatin reduced deep vein thrombosis in ApoE gene deleted mice with hyperlipidemia through non-lipid lowering effects[J]. *Thromb Res*, 2013, 131(3): 268-276.
- [8] 李亚华, 陈刚, 赵瑞贞, 等. 羟乙基淀粉130/0.4、低分子肝素对脂肪栓塞综合征的防治作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(1):98-101.
- [9] 吴桑荣, 李友元, 吴曦. 黄精多糖对家兔动脉粥样硬化斑块的作用[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(2):127-130.
- [10] Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(20):1431-1438.
- [11] 王晖, 余朝文, 李博, 等. 兔急性后腔静脉血栓形成中内皮细胞VEGF与bFGF表达的变化[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(6):726-730.
- [12] Saha P, Humphries J, Modarai B, et al. Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: current concepts and future directions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(3):506-512.
- [13] Sobue K, Hayashi K, Nishida W. Expressional regulation of smooth muscle cell-specific genes in association with phenotypic modulation[J]. *Mol Cell Biochem*, 1999, 190(1/2):105-118.

- [14] Gotto AM Jr. Lipid-lowering therapy for the primary prevention of coronary heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 33(7):2078-2082.
- [15] Fukuda K, Matsumura T, Senokuchi T, et al. Statins mediate anti-atherosclerotic action in smooth muscle cells by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 457(1):23-30.
- [16] Porter KE, Naik J, Turner NA, et al. Simvastatin inhibits human saphenous vein neointima formation via inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration [J]. J Vasc Surg, 2002, 36(1):150-157.
- [17] Corpataux JM, Naik J, Porter KE, et al. The effect of six different statins on the proliferation, migration, and invasion of human smooth muscle cells[J]. J Surg Res, 2005, 129(1):52-56.
- [18] Deatrick KB, Eliason JL, Lynch EM, et al. Vein wall remodeling after deep vein thrombosis involves matrix metalloproteinases and late fibrosis in a mouse model[J]. J Vasc Surg, 2005, 42(1):140-148.
- [19] Deatrick KB, Obi A, Luke CE, et al. Matrix metalloproteinase-9 deletion is associated with decreased mid-term vein wall fibrosis in experimental stasis DVT [J]. Thromb Res, 2013, 132(3): 360-366.
- [20] 王护国, 哈尔满·阿吉汗, 赛力克·马高维亚, 等. 尿激酶对急性深静脉血栓大鼠受累血管壁的保护作用[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(6): 687-692.
- [21] Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins and vein graft failure in coronary bypass surgery[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12(2):172-180.
- [22] Vincent L, Chen W, Hong L, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect[J]. FEBS Lett, 2001, 495(3):159-166.
- [23] Yamakawa T, Tanaka S, Kamei J, et al. Pitavastatin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by inactivating extracellular signal-regulated kinase 1/2[J]. J Atheroscler Thromb, 2003, 10(1):37-42.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 冯亚平, 张福先, 牛鹿原, 等. 辛伐他汀对深静脉血栓形成中静脉壁重塑影响的实验研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(12):1696-1702. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.012
 Cite this article as: FENG YP, ZHANG FX, NIU LY, et al. Effects of simvastatin on venous wall remodeling following deep venous thrombosis: an experimental study[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(12):1696-1702. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.012

本刊 2016 年各期重点内容安排

本刊 2016 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 1 期 肝脏移植及肝脏外科消融、微创手术

第 2 期 胆管细胞癌基础与临床

第 3 期 胰腺手术的规范化与个体化方案

第 4 期 胃肠道微创手术及新技术

第 5 期 乳腺、甲状腺肿瘤基础与临床研究

第 6 期 主动脉瘤与主动脉夹层的外科处理

第 7 期 肝细胞癌基础与临床研究

第 8 期 胆道外科疾病的微创治疗

第 9 期 胰腺肿瘤的基础与临床研究

第 10 期 消化道肿瘤及胃肠外科疾病

第 11 期 乳腺、甲状腺及内分泌外科

第 12 期 血管外科疾病及其他

中国普通外科杂志编辑部