



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.020
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.020
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):1027-1031.

· 文献综述 ·

ciRS-7/miR-7 轴调控肿瘤生长转移的研究进展

刘彦¹, 周超² 综述 杨永学¹ 审校

(1. 四川省成都市第五人民医院 消化内科, 四川 成都 611130; 2. 四川省成都市第六人民医院 普通外科, 四川 成都 610051)

摘要

抑癌因子 miRNA-7 (miR-7) 在肿瘤组织发生中表达下降, 但机制未明。最近发现环状 RNA-7 (ciRS-7) 具有 miR-7 海绵样吸附作用, 从而抑制 miR-7 的功能, 该发现为探索 miR-7 在肿瘤中表达降低的原因开辟了新的途径。目前认为 ciRS-7/miR-7 轴不仅具有重要的生物学作用, 同时参与机体多种疾病的发生发展。笔者就 ciRS-7/miR-7 轴调控肿瘤生长转移的研究进展进行综述。

关键词

肿瘤; 微 RNAs; 环状 RNAs; 综述文献
中图分类号: R730.2

Regulative role of ciRS-7/miR-7 axis in tumor growth and metastasis: recent advances

LIU Yan¹, ZHOU Chao², Yang Yongxue¹

(1. Department of Gastroenterology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China; 2. Department of General Surgery, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, China)

Abstract

Tumor suppressor miRNA-7 (miR-7) is found down-regulated in cancer tissues, but the underlying mechanism remains elusive. Recent studies demonstrated that circular RNA-7 (ciRS-7) acts as a sponge for miR-7 and thus can inhibit the miRNA-7 activity. This finding provided a new perspective for revealing the mechanisms of decreased expression of miR-7 in tumors. It is now believed that the ciRS-7/miR-7 axis not only has important biological functions, but participates in the occurrence and development of a range of diseases. Here, the authors present the research progress in ciRS-7/miR-7 axis regulating tumor growth and metastasis.

Key words

Neoplasms; MicroRNAs; Circular RNAs; Review

CLC number: R730.2

近年来, 随着肿瘤研究的深入, 并随着“精准医学”理论的提出, 肿瘤的治疗逐渐将目光从传统外科手术切除转移到相关基因蛋白水平的分子诊断与靶向治疗^[1-2]。miRNA已经成为肿瘤生物治疗领域的一个新亮点, 越来越引起研究人员的

关注。迄今, 已发现多种miRNA参与肿瘤的发生发展, 如果相关的miRNA发生突变, 激活相关癌基因的表达或引发抑癌基因的缺失, 就会导致肿瘤的发生。近期研究发现, miRNA-7 (miR-7) 具有肿瘤抑制因子的功能, 并有可能是治疗肝癌一个潜在的诊断或治疗靶点, 成为肝癌分子研究的热点^[3-4]。miR-7具备与PIK3CD、mTOR和p70S6K互补配对的碱基序列, 可直接靶定上述分子, 有效地调控PI3K/Akt/mTOR信号通路, 在抑制肝癌肿瘤形成和逆转转移方面发挥重要作用^[3]。但

收稿日期: 2015-05-09; 修订日期: 2015-06-16。

作者简介: 刘彦, 四川省成都市第五人民医院主治医师, 主要从事肝脏疾病方面的研究。

通信作者: 杨永学, Email: zhengxiaobo1023@163.com

miR-7在发挥RNA介导的转录后基因沉默 (post-transcriptional gene silencing, PTGS)^[3]作用的同时自身又受到何种机制的调控, 导致肝癌组织中miR-7表达降低, 至今仍是肝癌发生机制中的一个未解之谜。2013年《自然》杂志上, 2篇重要的研究论文揭示了一些环状RNA (circular RNA, circRNA) 充当miRNA分子“海绵”^[5-6], 以上研究结果开启了解开miRNA如何被抑制之谜的希望之门。特别是对肿瘤抑制剂miR-7具有海绵样吸附作用的circRNA—ciRS-7的发现具有相当重要的临床潜能, 可能开启了肿瘤发病机制与干预治疗的新篇章。本文对ciRS-7/miR-7轴调控肿瘤生长转移的可能机制作一综述。

1 肿瘤抑制剂 miR-7

目前, 人类已经发现400余种miRNA, 据预测可能超过1 000种, 可以调控人体中1/3基因的表达水平。miRNA的产生首先在细胞核内生成miRNA前体 (pre-miRNA), 由转运蛋白Exportin-5识别其突出于3'端标志物并与之结合, 由细胞核移出至细胞质。在细胞质中, 经Dicer酶切割形成miRNA: miRNA*复式结构, 后者在解螺旋酶 (helicase) 的作用下, 最终形成成熟的单链miRNA, 并进入核蛋白复合体参与形成RNA诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC)^[7-9]。RISC介导细胞内mRNA发生特异性降解, 导致靶基因的表达沉默, 产生相应的功能表型缺失, 起到RNA干扰的作用, 这一过程称为转录后基因沉默机制 (post-transcriptional gene silencing, PTGS)^[10]。miR-7通过多种机制抑制多种类型肿瘤细胞的生长。研究证实, miR-7通过抑制EGFR mRNA和蛋白的表达以及下游分子Akt和ERK1/2的活性, 参与头颈部肿瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌以及胶质细胞瘤的发生发展^[11-13]。EGFR信号通路的下调在体外实验发现引起头颈部肿瘤细胞HN5细胞增殖、存活以及定植的减少, 且体内生长减缓^[11]。miR-7还能靶定EGFR信号通路其他分子, 包括: RAF1表达于头颈部肿瘤、肺癌、乳腺癌, PAK1表达于乳腺癌、神经鞘瘤, IRS-1表达于乳腺癌和颈部肿瘤, IRS-2表达于黑色素瘤及胶质细胞瘤, ACK1表达于神经鞘瘤, PIK3CD以及mTOR表达于肝细胞癌。研究^[14-15]报道, miR-7直接靶定和下调抗凋亡基因BCL-2和

XIAP, 在肺癌和颈部肿瘤细胞中体外实验发现减少细胞的增殖和增加凋亡, 抑制体内肺癌和颈部肿瘤的生长。miR-7靶定舌鳞状细胞癌IGF1R和下游分子IRS-2以及PAK1, 导致细胞增殖减少和细胞生长的停滞并且促进凋亡的比例^[16]。研究^[17]发现, miR-7在结直肠癌中通过下调YY1转录因子抑制增殖、诱导凋亡和导致G₁期细胞生长停滞。最近, miR-7过表达被报道能抑制PA28 γ (一种蛋白激酶), 减少肺癌细胞的增殖、群体形成、G₁生长停滞以及减少裸鼠体内肿瘤的生长^[18]。

同时越来越多证据显示, 特定的miRNA能抑制和促进肿瘤转移, 包括迁移、侵袭以及上皮间质转化。miR-7被报道抑制多种肿瘤的转移, 通过靶定特定的分子。Giles^[19]体外实验发现miR-7靶定IRS-2抑制黑色素瘤的侵袭和转移。miR-7过表达同样被证实高侵袭性的乳腺癌细胞中靶定PAK1能够减少侵袭和迁移、不依赖支持物的生长和肿瘤的生长^[20]。Wu等^[21]发现miR-7通过靶定下调FAK的表达, 抑制体外胶质细胞瘤细胞的迁移和侵袭。乳腺癌中miR-7过表达伴随着降低的EMT表型, 并通过靶定FAK, miR-7抑制原发肿瘤的生长, 局部的侵袭和迁移以及乳腺癌细胞的定植^[22]。miR-7能直接下调乳腺癌干细胞中的转录因子KLF4, 在体内阻止转移至头部^[23]。过表达miR-7间接下调胶质细胞瘤细胞STAT3的表达, 并导致细胞增殖的减少, 侵袭和迁移的降低, 减少异种移植胶质瘤细胞的生长和转移^[24]。胃癌过表达miR-7能抑制侵袭和迁移, 并且部分逆转EMT, 通过靶定IGF1R, 转移实验发现转移至肝脏的结节减少^[25]。

miR-7通过多种途径参与肝癌的发生发展, 成为肝癌分子研究的热点。Fang等^[3]在异种肿瘤移植动物模型中证实, miR-7具备与PIK3CD、mTOR和p70S6K互补配对的碱基序列, 肝细胞瘤细胞中持续稳定过表达miR-7, 通过靶定PIK3CD、mTOR和p70S6K分子有效地调控PI3K/Akt/mTOR信号通路, 在抑制肝癌肿瘤形成和逆转转移方面发挥重要作用。Zhang等^[4]发现miR-7导致肝细胞瘤细胞G₁期生长停滞, 并证实CCNE1 (一种重要细胞周期调节分子) 也是miR-7的作用靶点, 能够抑制CCNE-1表达, 从而阻止肝癌细胞增殖。受以上研究的启发, miR-7具有肿瘤抑制因子的功能, 并有可能是治疗肝癌一个潜在的诊断或治疗靶点。

2 circRNA 的认识历程

circRNA在1979年第一次被发现,发现后的30年里由于检测技术的限制,一直认为其天然存在量较少,其产生来自错误可变剪接形成的副产品,甚至被认为是遗传意外或实验人为因素产生,未引起学界重视。近年来,由于研究技术的不断突破,尤其是高通量测序技术的应用, circRNA被发现大量存在于真核转录组中,有时甚至超过它们的线性异构体的70倍之多^[26-28]。Jeck等^[28]在人类成纤维细胞中检测出了高达25 000多种的circRNA;而Memczak等^[6]通过RNA-seq数据结合人白细胞数据库^[27]鉴定出1 950种人类circRNA、1 903种小鼠circRNA(其中81种与人类circRNA相同)和724种线虫circRNA。

3 circRNA 的成环理论

过去,学界普遍认为人类的绝大多数前体mRNA(precursor messenger RNA, pre-mRNA)全部都被剪接成了仅保留有外显子的线性RNA分子,但是近年来,研究者推翻了这一理论,发现pre-mRNA中的外显子转录本还可被反向剪接成非线性地circRNA,这种可变剪接即基因的外显子序列反向首尾连接。circRNA剪接形式具有多样性,Jeck等^[28]首次提出外显子环化circRNA的两种不同形成模型:套索驱动的环化(lariat-driven circularization)和内含子配对驱动的环化(intron-pairing-driven circularization)。前者与外显子跳读(exon skipping)有关,由1个外显子的3'剪接供体(splice donor)与另1个外显子的5'剪接受体(splice acceptor)共价结合,接着切除内含子,然后形成circRNA;后者则先由2个内含子通过碱基互补配对形成环状结构,再切除内含子,最后形成circRNA。该研究小组还发现这两种模型均包含有互补性ALU重复序列的长的侧翼内含子(long flanking introns)。近期Zhang等^[29]在人源胚胎干细胞H9中发现了近万条环形RNA,并首次证明了内含子RNA互补配对序列介导的外显子环化,且依赖于两侧的内含子互补序列,这一发现证实了内含子配对驱动的环化模型。其研究还发现一种称为可变环化(alternative circularization)的现象:不同区域间内含子互补序列的竞争性配对,可以选择性地产生线性RNA

或是环形RNA,这些互补序列的选择配对及其动态调控使得同一个基因可产生多个环形RNA,表明了环状RNA产生的多态性。Zhang等^[30]提出了内含子自身环化所形成的circRNA(circular intronic RNA, ciRNA)模型,揭示circRNA也可来源于内含子,这一研究更加丰富了环状RNA的形成原理。上述一系列研究的新发现为深入阐明circRNA的外显子环化、内含子环化和自身环化的机制奠定了理论根基,以全新的理论视角揭示了基因表达在转录/转录后水平的复杂性和多样性。

4 ciRS-7/miR-7轴在疾病发生中的作用

circRNA在不同的物种具有保守性,同时存在组织、时序及疾病表达的特异性。由于circRNA呈闭合环状结构,对核糖核酸酶(RNase)不敏感,不易被降解,更稳定,这使得circRNA在作为新型临床诊断标志物的开发应用上比线状RNA更具有优势。此外,近期研究显示, circRNA富含RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP),在不同物种中起到miRNA海绵的作用,介导转录后调控,具有重要的生物学功能^[5]。小脑变性相关蛋白1反义转录物(antisense to the cerebellar degeneration-related protein 1 transcript, CDR1as)是近期发现的与人类疾病相关的一种circRNA,拥有至少60个miRNA的保守结合位点,从而充当miRNA海绵,有效调控miR-7靶基因的表达^[5-6]。研究证实,CDR1as(也称为ciRS-7)与miR7在发育的中脑区域共同高表达,在斑马鱼胚胎中,ciRS-7过表达导致中脑体积减少,且此损伤可通过补充miR-7前体得以部分恢复^[6]。这表明ciRS-7的生物学效应至少部分通过其与miR-7相互作用产生。Hansen等^[31]研究发现,虽然ciRS-7不能被miR-7介导的RISC所降解,但它却能与miR-671完全互补而被降解,意味着miR-671是首个发现能降解环状RNA的分子,且能通过降低CDR1as的表达水平来间接升高miR-7的活性。Hansen等^[5]研究发现, Y染色体性别决定区(sex-determining region Y, SRY)的circRNA具有16个miR-138的MRE,可与miR-138相互作用,充当miR-138海绵。

circRNA在miRNA水平的微调上起着非常重要的作用,通过竞争结合miRNA来调控基因的表达。而与疾病关联miRNA的相互作用则说明

环状RNA能够参与疾病调节。例如,环状ANRIL(cANRIL)是长链非编码RNA ANRIL的环状拼接形式,其在人类细胞中的表达与该位点上几个可能影响ANRIL拼接的SNP有关,能调节INK4/ARF的水平并增加动脉粥样硬化的风险^[32]。这项研究充分证明circRNA与疾病的发生存在关联,并能很好地作为疾病新型生物标记。Hansen等^[5]已证实ciRS-7与miR-7在小鼠大脑中共表达,可影响中脑发育。Ghosal等^[33]则发现ciRS-7亦可能与帕金森病有关。Lukiw^[34]发现,在ciRS-7的海绵功能缺失时,导致miR-7表达上调,极有可能下调阿尔茨海默病相关靶点蛋白表达,如泛素化蛋白连接酶A^[35-36]。考虑到miR-7是各种不同癌症相关通路的重要调节因子,同时也因能直接调节 α -突触核蛋白和泛素蛋白连接酶A(UBE2A)的表达而可能与帕金森和阿兹海默疾病的发生相关,所以ciRS-7也有可能作为神经性系统疾病和癌症发生的重要调节因子。circRNA在疾病发生中的作用与机制研究,目前尚处在起步阶段。

综上所述,miR-7作为重要的抑癌基因,参与多种肿瘤的发生发展。ciRS-7作为近期发现的参与生命活动的暗物质,且是极具潜力的未来临床分子诊断标志物,具有重要的研究意义。ciRS-7是否作为miR-7海绵在肿瘤发生中发挥生物学效应,目前尚无研究报道。进一步探讨ciRS-7/miR-7轴在肿瘤发生发展过程中的作用及其机制,将有助于深入了解肿瘤的发生机制,为临床治疗肿瘤提供新的理论基础。

参考文献

- [1] Rossi L, Zoratto F, Papa A, et al. Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2(9):348-359.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [3] Fang Y, Xue J-L, Shen Q, et al. MicroRNA-7 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 55(6):1852-1862.
- [4] Zhang X, Hu S, Zhang X, et al. MicroRNA-7 arrests cell cycle in G1 phase by directly targeting CCNE1 in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(3):1078-1084.
- [5] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient micro RNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):384-388.
- [6] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):333-338.
- [7] Gifshok A, Pasquinelli A, Conte D, et al. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing[J]. *Cell*, 2001, 106(22):23-24.
- [8] Ketting RF, Fischer SE, Bernstein E, et al. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans*[J]. *Genes Dev*, 2001, 15(20):2654-2659.
- [9] Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, et al. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex[J]. *Cell*, 2003, 115(6):199-208.
- [10] Rubinson DA, Dillon CP, Kwiatkowski AV, et al. A lentivirus-based system to functionally silence genes in primary mammalian cells, stem cells and transgenic mice by RNA interference[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(3):401-406.
- [11] Kalinowski FC, Giles KM, Candy PA, et al. Regulation of epidermal growth factor receptor signaling and erlotinib sensitivity in head and neck cancer cells by miR-7[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47067. doi: 10.1371/journal.pone.0047067.
- [12] Webster RJ, Giles KM, Price KJ, et al. Regulation of epidermal growth factor receptor signaling in human cancer cells by microRNA-7[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(9):5731-5741.
- [13] Kefas B, Godlewski J, Comeau L, et al. MicroRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the Akt pathway and is down-regulated in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(10):3566-3572.
- [14] Liu S, Zhang P, Chen Z, et al. MicroRNA-7 downregulates XIAP expression to suppress cell growth and promote apoptosis in cervical cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(14):2247-2253.
- [15] Xiong S, Zheng Y, Jiang P, et al. MicroRNA-7 inhibits the growth of human non-small cell lung cancer A549 cells through targeting BCL-2[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(6):805-814.
- [16] Jiang L, Liu X, Chen Z, et al. MicroRNA-7 targets IGF1R(insulin-like growth factor 1 receptor)in tongue squamous cell carcinoma cells[J]. *Biochem J*, 2010, 432(1):199-205.
- [17] Zhang N, Li X, Wu CW, et al. microRNA-7 is a novel inhibitor of YY1 contributing to colorectal tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2013, 32(42):5078-5088.
- [18] Xiong S, Zheng Y, Jiang P, et al. PA28gamma emerges as a novel functional target of tumour suppressor microRNA-7 in non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2):353-362.
- [19] Giles KM, Brown RA, Epis MR, et al. miRNA-7-5p inhibits melanoma cell migration and invasion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(2):706-710.

- [20] Reddy SD, Ohshiro K, Rayala SK, et al. MicroRNA-7, a homeobox D10 target, inhibits p21-activated kinase 1 and regulates its functions[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20):8195-8200.
- [21] Wu DG, Wang YY, Fan LG, et al. MicroRNA-7 regulates glioblastoma cell invasion via targeting focal adhesion kinase expression[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2011, 124(17):2616-2621.
- [22] Kong X, Li G, Yuan Y, et al. MicroRNA-7 inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer cells via targeting FAK expression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e41523. doi: 10.1371/journal.pone.0041523.
- [23] Okuda H, Xing F, Pandey PR, et al. miR-7 suppresses brain metastasis of breast cancer stem-like cells by modulating KLF4[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(4):1434-1444.
- [24] Wang W, Dai LX, Zhang S, et al. Regulation of epidermal growth factor receptor signaling by plasmid-based microRNA-7 inhibits human malignant gliomas growth and metastasis in vivo[J]. *Neoplasia*, 2013, 60(3):274-283.
- [25] Zhao X, Dou W, He L, et al. MicroRNA-7 functions as an anti-metastatic microRNA in gastric cancer by targeting insulin-like growth factor-1 receptor[J]. *Oncogene*, 2013, 32(11):1363-1372.
- [26] Danan M, Schwartz S, Edelheit S, et al. Transcriptome-wide discovery of circular RNAs in Archaea[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(7):3131-3142.
- [27] Salzman J, Gawad C, Wang PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e30733. doi: 10.1371/journal.pone.0030733.
- [28] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. *RNA*, 2013, 19(2):141-157.
- [29] Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, et al. Complementary sequence-mediated exon circularization[J]. *Cell*, 2014, 159(1):134-147.
- [30] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6):792-806.
- [31] Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, et al. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisenseRNA[J]. *EMBO J*, 2011, 30(21):4414-4422.
- [32] Salzman J, Chen RE, Olsen MN, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(9):e1003777. doi: 10.1371/journal.pgen.1003777.
- [33] Ghosal S, Das S, Sen R, et al. Circ2Traits:a comprehensive database for circular RNA potentially associated with disease and traits[J]. *Front Genet*, 2013, 4:283. doi: 10.3389/fgene.2013.00283.
- [34] Lukiw WJ. Circular RNA(circRNA)in Alzheimer's disease(AD)[J]. *Front Genet*, 2013, 4:307. doi: 10.3389/fgene.2013.00307.
- [35] Bingol B, Sheng M. Deconstruction for reconstruction:the role of proteolysis in neural plasticity and disease[J]. *Neuron*, 2011, 69(1):22-32.
- [36] Lonskaya I, Shekoyan AR, Hebron ML, et al. Diminished parkin solubility and co-localization with intraneuronal amyloid- β are associated with autophagic defects in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(1):231-247.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 刘彦,周超,杨永学. ciRS-7/miR-7轴调控肿瘤生长转移的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(7):1027-1031. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.020

Cite this article as: LIU Y, ZHOU C, Yang YX, et al. Regulatory role of ciRS-7/miR-7 axis in tumor growth and metastasis: recent advances[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(7):1027-1031. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.020

欢迎关注我刊姊妹刊《Gland Surgery》

《Gland Surgery》(Gland Surg; pISSN 2227-684X; eISSN 2227-8575; PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/2506>)于2012年5月由《中国普通外科杂志》与AME公司合作创刊,是一本同行评审、开放获取的英文期刊,主要刊登腺体疾病预防、诊断、治疗、预后等方面的文章。由我刊主编吕新生教授与北京301医院普通外科李席如教授共同担任主编,湘雅医院普通外科的李新营,泰国Mahidol University的Visnu Lohsiriwat,澳大利亚University of Melbourne的Warren M Rozen,以及美国Virginia Commonwealth University的Kazuaki Takabe等教授共同担任副主编。《Gland Surgery》拥有一支国际化的编委团队,编委分别来自中国、美国、英国、日本、台湾、泰国、澳大利亚、意大利、加拿大、西班牙、希腊等世界各国。

欢迎业内人士登录《Gland Surgery》网站: <http://www.glandsurgery.org>。

中国普通外科杂志编辑部