



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.012  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.012  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(6):828-833.

· 基础研究 ·

## quercetin 抑制肝细胞癌生长的在体实验研究

黄春龙<sup>1</sup>, 彭伟<sup>2</sup>, 张继红<sup>1</sup>, 邓量<sup>1</sup>, 王小锋<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第一医院东院肝胆外科, 广东广州 510700; 2. 广东省广州市南沙区中医院普通外科, 广东广州 511462)

### 摘要

**目的:** 探讨 quercetin 对肝癌细胞体内生长的抑制作用及机制。

**方法:** 用人肝癌 HepG2 细胞皮下接种法建立裸鼠移植瘤模型, 成瘤后随机分为对照组、quercetin 治疗组、5-FU 治疗组、5-FU+quercetin 联合治疗组, 溶剂或药物均 1 次/d 腹腔注射, 3 周后观察各组移植瘤大小并计算各治疗组的抑瘤率, 分别用 RT-PCR、Western blot、免疫组化法检测各组移植瘤组织中 cyclin D<sub>1</sub>、cyclin E、增殖细胞核抗原 (PCNA) 的表达。

**结果:** 与对照组比较, 各治疗组移植瘤体积明显减小、移植瘤组织中 cyclin D<sub>1</sub>、cyclin E mRNA 和蛋白表达以及 PCNA 阳性指数均明显降低 (均  $P < 0.05$ ), 其中联合治疗组的抑瘤率明显大于两个单药组, cyclin D<sub>1</sub>、cyclin E、PCNA 表达的降低程度也明显大于两个单药组 (均  $P < 0.05$ ), 而两个单药组间各项指标差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

**结论:** quercetin 能通过下调 cyclin D<sub>1</sub> 与 cyclin E 的表达而抑制肝癌细胞的增殖, 且与 5-FU 联合应用具有协同作用。

### 关键词

癌, 肝细胞; 槲皮素; 细胞周期蛋白类

中图分类号: R735.7

## Quercetin inhibiting growth of hepatocellular carcinoma cells: in vivo experimental study

HUANG Chunlong<sup>1</sup>, PENG Wei<sup>2</sup>, ZHANG Jihong<sup>1</sup>, DENG Liang<sup>1</sup>, WANG Xiaofeng<sup>1</sup>

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510700, China; 2. Department of General Surgery, Guangzhou Nansha Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 511462, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the inhibitory effect of quercetin on the growth of hepatocellular carcinoma (HCC) cells in vivo and the mechanism.

**Methods:** Tumor xenograft model was established by subcutaneous inoculation of human HCC HepG2 cells into the nude mice. After tumor formation, the tumor-bearing mice were randomly divided into control group, quercetin treatment group, 5-FU treatment group, and quercetin plus 5-FU combination treatment group, and the vehicle or drugs were administered by intraperitoneal injection once daily. At three weeks after treatment, the tumor size in each group was observed and the tumor inhibition rate in each treatment group was calculated, and

基金项目: 广东省科学技术厅科技计划资助项目 (2010B301600213)。

收稿日期: 2015-03-20; 修订日期: 2015-05-17。

作者简介: 黄春龙, 中山大学附属第一医院东院住院医师, 主要从事肝癌转移复发方面的研究。

通信作者: 张继红, Email: zhjihong@126.com

the expressions of cyclin D<sub>1</sub>, cyclin E and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the xenograft tumor tissues were determined by RT-PCR, Western blot and immunohistochemical staining, respectively.

**Results:** Compared with control group, the tumor size was reduced, and the mRNA and protein expressions of cyclin D<sub>1</sub> and cyclin E as well as PCNA positive index in tumor tissue were decreased significantly in each treatment group (all  $P < 0.05$ ), where the tumor inhibition rate in combination treatment group was significantly greater, and the decreasing degrees in expressions of cyclin D<sub>1</sub>, cyclin E and PCNA were all significantly larger than that in either of the single agent treatment group (all  $P < 0.05$ ), but all the parameters between the two single agent treatment groups showed no significant difference (all  $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Quercetin can inhibit the proliferation of HCC cells by down-regulating cyclin D<sub>1</sub> and cyclin E expressions, and may exert a synergistic action in combination with 5-FU.

## Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Quercetin; Cyclins

CLC number: R735.7

肝癌细胞对化疗药物的抵抗一直是肝癌化疗的主要障碍<sup>[1]</sup>。增强化疗药物对肝癌细胞的细胞毒作用对提高肝癌综合治疗效果具有极为重要的临床意义。quercetin (槲皮素) 可以针对肿瘤细胞内多个靶标和多条信号通路而有利于杀死癌细胞, 减缓耐药性发生, 而对正常细胞毒性较小<sup>[2]</sup>; 与5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联用有利于减轻炎症反应和贫血发生<sup>[3]</sup>; 极有希望用于临床增强抗癌药物化疗敏感性<sup>[4-6]</sup>。本文探讨quercetin抑制肝癌细胞体内生长的作用, 以及观察quercetin与5-FU联合作用的效果, 为提高肝癌化疗效果提供新的实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞株与动物

肝癌HepG2细胞株购于中山大学动物实验中心细胞库; 4~6周龄、18~25 kg裸鼠购于中山大学医学实验动物中心。

### 1.2 主要实验试剂

RPMI 1640培养基 (Invitrogen); 新西兰新生牛血清 (Hyclone); quercetin (Sigma), cyclin D<sub>1</sub>、Cyclin E和PCNA鼠抗人单克隆抗体 (Santa),  $\beta$ -actin鼠抗人单克隆抗体 (Neomarker公司), DAKO Real EnVision anti mouse/rabbit二抗检测试剂盒 (基因公司), PVDF膜 (Roche), Trizol Reagent (MRC), SuperScript II逆转录酶 (Gibco BRL) Taq酶 (Takara), 胰酶 (Sigma), Oligo d (T) 18、dNTP (上海生物工程技术有限公司)。PCR引物合成: 上海生物工程技术有限公司。

### 1.3 细胞培养

将HepG2细胞加入含10%小牛血清、1%双抗的RPMI 1640培养基中, 单层培养和孵化于37 °C的细胞培养箱中, 每3 d更换培养液1次。待细胞覆盖培养瓶壁80%~90%后给予传代培养。

### 1.4 裸鼠人肝癌皮下移植瘤模型的制作

取肝癌HepG2细胞株, 将细胞浓度调制成 $5 \times 10^6$ , 于裸鼠右侧腹股沟皮下注射HepG2细胞悬液0.2 mL, 超净环境下饲养1周后进行以下实验。

### 1.5 实验动物分组与处理

荷瘤动物随机分为4组, 每组9只。对照组: 腹腔注入含0.08% DMSO溶剂的RPMI 1640培养基0.025 mL/g; quercetin组: 腹腔注入用DMSO充分溶解的quercetin 50 mg/(kg·d); 5-FU组: 腹腔注入用DMSO充分溶解的5-FU 20 mg/(kg·d); quercetin+5-FU组: 腹腔注入用DMSO充分溶解的5-FU 20 mg/(kg·d)和quercetin 50 mg/(kg·d)。各组动物每千克体重注入的DMSO溶剂和RPMI 1640培养基量相等, 均每天注射1次。超净环境下饲养3周。

### 1.6 标本采集及效应指标的检测

**1.6.1 肿瘤大小及抑瘤率** 治疗3周后处死动物取出皮下移植瘤, 根据公式 $V(\text{mm}^3) = \pi ab^2/6$ 计算肿瘤的体积, 分割组织用于病理鉴定和指标检测。

**1.6.2 RT-PCR法检测 cyclin D<sub>1</sub>、cyclin E mRNA表达** 提取总RNA, 1%琼脂凝胶电泳检测RNA完整性, 定量, 取总RNA 2  $\mu\text{g}$  逆转录, PCR扩增。以 $\beta$ -actin为内参, 反应产物在凝胶中以100 V电泳后于凝胶成像仪中观察拍照, 在图象分析仪上经Gene Tools软件进行半定量分析,

测出各条带灰度与面积之积除以  $\beta$ -actin 的灰度与面积之积, 得到一相对强度 (relative intensity, RI)。cyclin D<sub>1</sub> 上游引物: 5'-TCT GTG CCA CAG ATG TGA AG-3', 下游引物 5'-AGC GTG TGA GGC GGT AGT AG-3'; cyclin E 上游引物: 5'-GCC AGC CTT GGG ACA ATA ATG-3', 下游引物: 5'-GGG TGT TGC TCA AGA AAG TG-3'。

**1.6.3 Western blot 检测 cyclin D<sub>1</sub>、Cyclin E 蛋白表达** 取各癌组织, 蛋白裂解液提取蛋白, 凝胶电泳, 转膜, 封闭, 孵一抗 (鼠抗人单克隆抗体), 洗膜, 孵二抗 (抗小鼠 IgG) 室温下孵育 2 h 后, 以  $\beta$ -actin 作内参, 采用化学发光试剂显色, 电子计算机图像分析仪成像并进行半定量分析。

**1.6.4 检测 PCNA 以判断细胞增殖状态** 采用链霉菌抗生物素蛋白过氧化物酶法 (SP) 检测 PCNA。采用已知的阳性片为阳性对照, PBS 代替一抗作阴性对照。光学显微镜下观察, 用图像分析软件分析, 以阳性染色区域面积和平均 OD 值之乘积计算为增殖指数。

### 1.7 统计学处理

整理实验结果, 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。两组独立样本的比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  认为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肿瘤大小及病理鉴定

各实验裸鼠肿瘤呈膨胀性生长, 饲养过程中裸鼠皮下移植瘤逐渐增长, 对照组动物在观察过程中精神较差, 但观察期内无明显体质量减轻, 皮下移植瘤生长良好。quercetin、5-FU 组肿瘤体

积较小, quercetin 和 5-FU 联合用药组肿瘤体积更小。

肿瘤体积: 对照组 ( $509 \pm 105$ ) mm<sup>3</sup>, quercetin 组 ( $275 \pm 62$ ) mm<sup>3</sup>, 5-FU 组 ( $277 \pm 51$ ) mm<sup>3</sup>, quercetin+5-FU 组 ( $191 \pm 32$ ) mm<sup>3</sup>。各治疗组肿瘤体积均明显小于对照组 ( $P < 0.01$ ); 且 quercetin+5-FU 组抑瘤率明显高于两个单药组 ( $62.5\% \text{ vs. } 46.0\% \text{ vs. } 45.6\%$ , 均  $P < 0.05$ ), 而两个单药组间抑瘤率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (图 1)。

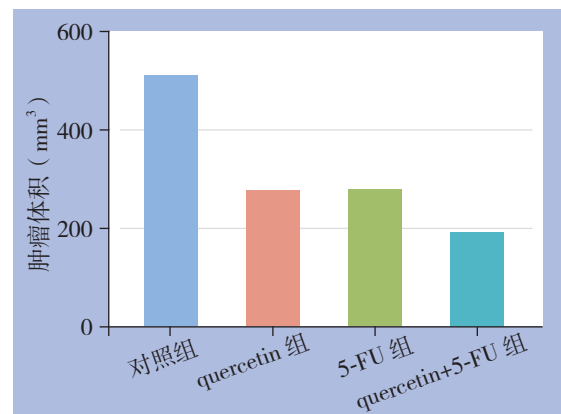


图 1 各组移植瘤体积比较

Figure 1 Comparison of the xenograft tumor size among groups

### 2.2 cyclin D<sub>1</sub> 与 cyclin E mRNA 表达

各治疗组 cyclin D<sub>1</sub> 和 cyclin E 的 mRNA 表达较对照组明显下调, 且 quercetin+5-FU 组 cyclin D<sub>1</sub> 和 cyclin E 的 mRNA 表达降低程度明显大于两个单药组 (均  $P < 0.05$ ), 而两个单药组间差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (图 2)。

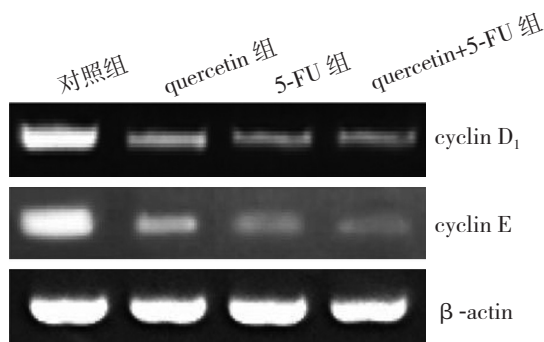
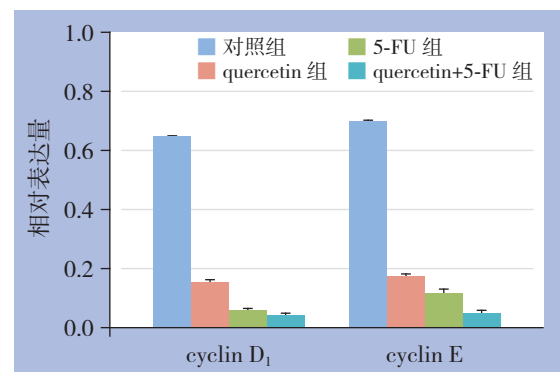


图 2 各组 cyclin D<sub>1</sub> 和 cyclin E mRNA 表达

Figure 2 mRNA expressions of cyclin D<sub>1</sub> and cyclin E in each group



### 2.3 cyclin D<sub>1</sub> 与 cyclin E 蛋白表达

各组cyclin D<sub>1</sub>和cyclin E蛋白表达与mRNA变化趋势一致(图3)。

### 2.4 免疫组化检测 PCNA 表达

免疫组化显示, 各治疗组PCNA表达阳性指数

均较对照组明显降低, 且quercetin+5-FU组PCNA表达阳性指数明显低于两个单药组(均 $P < 0.05$ ), 而两个单药组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(图4)。

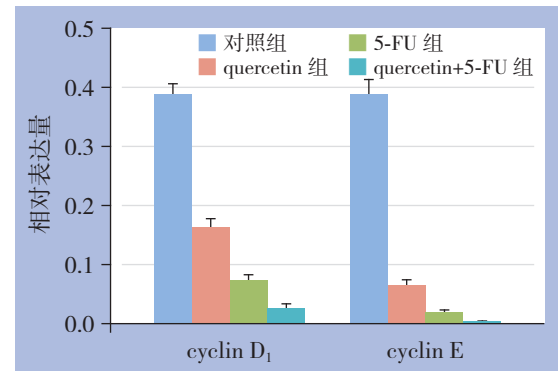
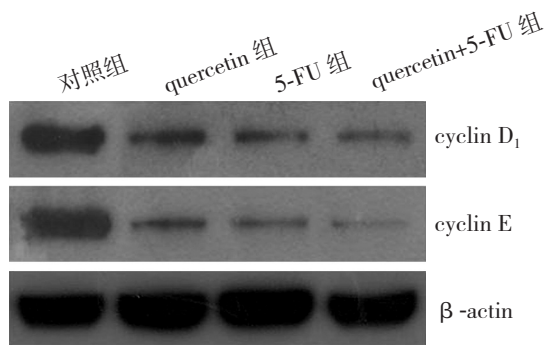


图3 各组 cyclin D<sub>1</sub> 和 cyclin E 蛋白表达

Figure 3 Protein expressions of cyclin D<sub>1</sub> and cyclin E in each group

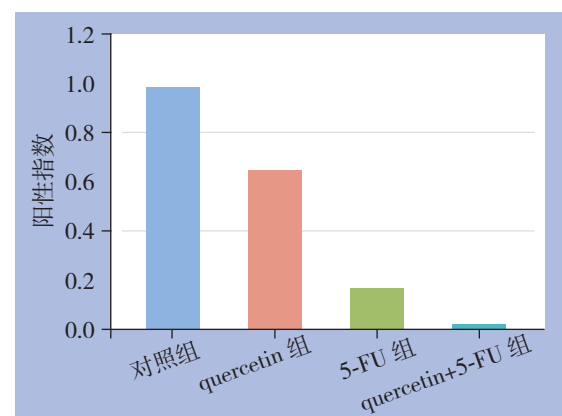
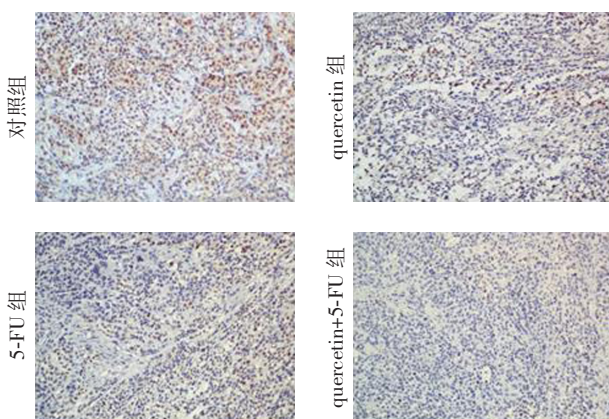


图4 免疫组化检测各组 PCNA 表达 (×20)

Figure 4 Immunohistochemical staining for PCNA expression (×20)

## 3 讨论

### 3.1 cyclin D<sub>1</sub> 和 cyclin E 在肝癌细胞增殖中的作用

细胞周期是生命活动的重要过程, 主要分为4个时期: G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub>、M期, G<sub>1</sub>和G<sub>2</sub>期是细胞生长期, S期是细胞将细胞核内的染色体复制的时期, M期是细胞进行有丝分裂(mitosis)或减数分裂(meiosis)的时期, 遵循G<sub>1</sub>-S-G<sub>2</sub>-M演变规律。其中, G<sub>1</sub>/S和G<sub>2</sub>/M是两个重要检查点, 尤以前者更为重要, 细胞一旦由G<sub>1</sub>跨入S则不再依靠外来刺激而自动完成分裂过程<sup>[7]</sup>。

各个时期各有不同的周期蛋白(周期素)所

调控, 不同的周期蛋白在细胞周期的不同阶段发生作用。cyclin D<sub>1</sub>是调控细胞周期G<sub>1</sub>期的关键蛋白, 是G<sub>1</sub>进入S期进展的限速控制因素, 对细胞增殖及细胞周期的调控至关重要<sup>[8]</sup>。cyclin E是周期进程的基本的调节因子, 促进发育异常的肝细胞越过G<sub>1</sub>/S期检查点, 促进肝癌发生<sup>[9]</sup>。cyclin D<sub>1</sub>和cyclin E在肝癌中过度表达, 在肝癌的发生发展中起重要作用<sup>[10-11]</sup>。调控cyclin D<sub>1</sub>和cyclin E基因表达的方法可以抑制肝癌细胞生长<sup>[12-15]</sup>。本实验结果表明, 5-FU与quercetin均可有效下调肝癌组织cyclin D<sub>1</sub>和cyclin E表达, 下调PCNA, 抑制肝癌生长。



### 3.2 增殖细胞核抗原在肝癌发展中的作用

PCNA只存在于正常增殖细胞及肿瘤细胞内而得名, PCNA与细胞DNA合成关系密切, 在细胞增殖的启动上起重要作用, 其表达量的变化与DNA合成一致, 是反映细胞增殖状态的良好指标。在肝癌中表达明显增高, 是判断肝癌细胞增殖状态的重要指标。通过抑制肝癌细胞PCNA表达、调节其Bax/Bcl-2比率可抑制肝癌细胞增殖、诱导凋亡<sup>[16]</sup>。本实验结果表明, 5-FU与quercetin均可有效下调肝癌组织PCNA表达, 抑制肝癌生长, 联用5-FU与quercetin可发挥显著的协同作用。

### 3.3 5-FU 抑制肝癌细胞增殖的机理

5-FU仍然代表癌症化疗的基石, 5-FU最主要的作用方式是在生物体内核糖基化和磷酸化, 变成5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸(5F-dUMP)而抑制脱氧胸苷酸合成酶, 阻止脱氧尿苷酸(dUMP)甲基化为脱氧胸苷酸(dTMP)(注: DNA复制的必需原料), 从而影响DNA的合成, 导致细胞周期停滞和细胞凋亡。本研究表明5-FU可下调cyclin D<sub>1</sub>、cyclin E和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达, 抑制肝癌增长, 说明5-FU除了抑制DNA合成外, 对细胞周期G/S转化也有一定作用。

### 3.4 quercetin 抑制细胞增殖的机制

quercetin可以调控包括cyclin D<sub>1</sub>、cyclin E在内的许多基因, 使G<sub>1</sub>期细胞减少, 细胞停滞于G<sub>2</sub>/M期, M期缩短, 防止动物肝癌形成<sup>[5]</sup>, 抑制肝癌细胞增殖<sup>[6]</sup>。本实验结果表明, quercetin可下调肝癌组织cyclin D<sub>1</sub>、cyclin E和PCNA表达, 抑制肝癌生长, 进一步说明quercetin能调控细胞cyclin D<sub>1</sub>、cyclin E和PCNA表达, 调控细胞周期, 抑制肝癌细胞增殖。

### 3.5 quercetin 协同 5-FU 抑制肝癌生长的机制

肝癌细胞对5-FU细胞毒性作用的化学抵抗一直是肝癌化学药物治疗的主要障碍。肝癌细胞对5-FU的抗药性与多药耐药机制形成有关, 应用5-FU反而导致肝癌细胞处于S期和G<sub>2</sub>/M期的比例增加, G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞比例减少, 超微结构、细胞间黏附和基因表达均发生显著改变<sup>[1]</sup>。因此, 提高肝癌细胞对化疗药物敏感性在肝癌综合治疗中具有极为重要的临床意义, 如: 野生型P53基因转染<sup>[17]</sup>、抑制P53基因<sup>[18]</sup>、下调cyclin D<sub>1</sub>和 $\beta$ -catenin表达<sup>[19]</sup>均可增强肝癌细胞对5-FU的敏感性。

HCC的发展是一个多步骤的过程, 以持续细

胞增殖、逃避生长抑制、抵抗细胞死亡、侵袭、转移、血管生成和能量代谢失调等癌症标志性变化为特征。癌基因的扩增或过度表达、抑癌基因过度甲基化或突变、肿瘤干细胞激活、免疫细胞渗透、肿瘤微环境等多种细胞和分子变化导致肝癌恶性转化<sup>[20]</sup>。持续增殖是肝癌细胞最普遍的特征, 因此, 抑制细胞增殖是肿瘤治疗的有效方法之一。

本实验结果显示, 5-FU和quercetin均可显著下调肝癌组织cyclin D<sub>1</sub>、cyclin E基因mRNA和蛋白质表达, 显著下调PCNA表达, 抑制肝癌增长。联合应用quercetin和5-FU下调cyclin D<sub>1</sub>、Cyclin E基因mRNA和蛋白质以及PCNA表达的作用和抑制肝癌增长的作用效果显著优于两药单用。由于5-FU主要作用于细胞S期, quercetin主要作用于G<sub>1</sub>期和G<sub>2</sub>/M期, 两者联合应用协同作用于肝癌细胞各期, 更加有效地抑制肝癌细胞增殖, 抑制肝癌生长。

### 参考文献

- [1] Gu W, Fang FF, Li B, et al. Characterization and resistance mechanisms of a 5-fluorouracil-resistant hepatocellular carcinoma cell line[J]. *Asian Pac J Cancer*, 2012, 13(9):4807-4814.
- [2] Russo GL, Russo M, Spagnuolo C, et al. quercetin: a pleiotropic kinase inhibitor against cancer[J]. *Cancer Treat Res*, 2014, 159:185-205.
- [3] Mahoney SE, Davis JM, Murphy EA, et al. Dietary quercetin reduces chemotherapy-induced fatigue in mice[J]. *Integr Cancer Ther*, 2014, 13(5):417-424.
- [4] Lee JH, Lee HB, Jung GO, et al. Effect of quercetin on apoptosis of PANC-1 cells[J]. *J Korean Surg Soc*, 2013, 85(6):249-260.
- [5] Casella ML, Parody JP, Ceballos MP, et al. quercetin prevents liver carcinogenesis by inducing cell cycle arrest, decreasing cell proliferation and enhancing apoptosis[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(2):289-300.
- [6] Li Y, Duan S, Jia H, et al. Flavonoids from tartary buckwheat induce G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest and apoptosis in human hepatoma HepG2 cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(6):460-470.
- [7] Fry AM, O'Regan L, Sabir SR, et al. Cell cycle regulation by the NEK family of protein kinases[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 19):4423-4433.
- [8] Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, et al. Cyclin D as a therapeutic target in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(8):558-

- 572.
- [9] Pok S, Wen V, Shackel N, et al. Cyclin E facilitates dysplastic hepatocytes to bypass G1/S checkpoint in hepatocarcinogenesis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(9):1545-1554.
- [10] Bassiouny AE, Nosseir MM, Zoheiry MK, et al. Differential expression of cell cycle regulators in HCV-infection and related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2010, 2(1):32-41.
- [11] Ao R, Zhang DR, Du YQ, et al. Expression and significance of Pin1,  $\beta$ -catenin and cyclin D1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(4):1893-1898.
- [12] Huang XH, Jian WH, Wu ZF, et al. Small interfering RNA (siRNA)-mediated knockdown of macrophage migration inhibitory factor (MIF) suppressed cyclin D1 expression and hepatocellular carcinoma cell proliferation[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14):5570-5580.
- [13] Cai X, Hu X, Cai B, et al. Metformin suppresses hepatocellular carcinoma cell growth through induction of cell cycle G1/G0 phase arrest and p21CIP and p27KIP expression and downregulation of cyclin D1 in vitro and in vivo[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(5):2449-2457.
- [14] Relja B, Meder F, Wilhelm K, et al. Simvastatin inhibits cell growth and induces apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest in hepatic cancer cells[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(5):735-741.
- [15] Chen XZ, Cao ZY, Chen TS, et al. Water extract of *Hedyotis Diffusa* Willd suppresses proliferation of human HepG2 cells and potentiates the anticancer efficacy of low-dose 5-fluorouracil by inhibiting the CDK2-E2F1 pathway[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(2):742-748.
- [16] Zhang Y, Zheng K, Yan H, et al. Growth inhibition and apoptosis induced by 6-fluoro-3-formylchromone in hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14:62. doi: 10.1186/1471-230X-14-62.
- [17] Li YX, Lin ZB, Tan HR. Wild type p53 increased chemosensitivity of drug-resistant human hepatocellular carcinoma Bel7402/5-FU cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(1):76-82.
- [18] Guo XL, Hu F, Zhang SS, et al. Inhibition of p53 increases chemosensitivity to 5-FU in nutrient-deprived hepatocarcinoma cells by suppressing autophagy[J]. *Cancer Lett*, 2014, 346(2):278-284.
- [19] Wang C, Guo Y, Wang J, et al. Annexin A2 knockdown inhibits hepatoma cell growth and sensitizes hepatoma cells to 5-fluorouracil by regulating  $\beta$ -catenin and cyclin D1 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3):2147-2152.
- [20] Liu M, Jiang L, Guan XY. The genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma: a recent update[J]. *Protein Cell*, 2014, 5(9):673-691.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 黄春龙, 彭伟, 张继红, 等. quercetin抑制肝细胞癌生长的在体实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(6):828-833. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.012

**Cite this article as:** HUANG CL, PENG W, ZHANG JH, et al. Quercetin inhibiting growth of hepatocellular carcinoma cells: in vivo experimental study[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(6):828-833. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.012



微信扫一扫  
关注该公众号

## 敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部