

· 综 述 ·

胰岛素与糖尿病患者阿尔兹海默病的相关研究

石婷婷, 马 兰*, 李 静, 高 强

(哈尔滨医科大学第二附属医院老年病科, 哈尔滨 150086)

【摘 要】 近年来, 阿尔兹海默病(AD)的患病人数逐年增多, 但由于其发病机制尚不明确, 对于该病目前缺乏十分有效的治疗方法。流行病学研究结果表明随着老龄化社会发展, AD 的发生与糖尿病存在紧密联系。并有证据表明, 胰岛素治疗对 AD 有效, 这为 AD 的治疗提供了新策略。本文综述了糖尿病与 AD 的相关性以及胰岛素对 AD 作用的研究。

【关键词】 胰岛素; 阿尔兹海默病; 糖尿病

【中图分类号】 R749.1; R587.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.072

Correlation of insulin with Alzheimer's disease in patients with diabetes mellitus

SHI Ting-Ting, MA Lan*, LI Jing, GAO Qiang

(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 In recent years, there were gradually more patients suffering from Alzheimer's disease (AD) year by year. However, due to its unclear pathogenetic mechanism, no effective therapeutic regimens are available on relieving the symptoms or altering its course. Epidemiological data show that with the progression of aging society, diabetes mellitus is closely associated with AD incidence. Meanwhile, evidence shows that insulin treatments were effective to prevent or alleviate the symptoms of AD, which may provide a new therapeutic strategy for future AD treatment. This article reviewed the correlation between diabetes and AD and the effect of insulin on AD.

【Key words】 insulin; Alzheimer's disease; diabetes mellitus

This work was supported by the Special Project of Science and Technology Innovative Talents of Harbin (2013RFXJ052).

Corresponding author: MA Lan, E-mail: lilyma70@163.com

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性记忆减退为主要临床表现的神经系统疾病, 通常最初为近期记忆丢失, 病情发展最终影响智力, 严重者可导致生活基本功能完全丧失和过早死亡。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)预测, 2020年在发达和发展中国家, AD患者数量将达到2900万, 成为老龄化社会的沉重负担。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于痴呆与正常衰老之间的一种认知功能损伤状态, 其主要表现就是记忆障碍, 但是整体的认知功能与常人无异, 日常生活能力等均无异常, 作为AD的危险因素及AD的前期表现, 日益受到人们的关注。

AD的典型病理改变包括老年斑(senile plaques,

SP)、神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)和神经元缺失等。根据其有无家族史而主要分为家族性和散发性两类, 其中约5%属于家族性并与淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)等基因突变有关; 而95%的散发性AD(sporadic AD, SAD)发病机制尚不清楚。目前存在多种学说, 包括 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)及tau蛋白学说、氧化应激学说及神经递质代谢障碍学说等, 但是尚无一种学说能完全解释其发病机制。目前治疗AD药物的疗效也十分有限。近年来许多学者认为, AD和其他慢性疾病一样, 并非由单一因素引起, 而是多种危险因素相互作用的结果, 包括高龄、吸烟、基因突变、心脑血管疾病、糖尿病(diabetes mellitus, DM)和颅脑损伤等因素。

收稿日期: 2016-11-04; 修回日期: 2017-01-08

基金项目: 哈尔滨市科技创新人才研究专项课题(2013RFXJ052)

通信作者: 马 兰, E-mail: lilyma70@163.com

DM 是一组由遗传和环境因素相互作用所致的代谢性疾病,据数据统计分析结果表明,我国 DM 患病率随着年龄增加而增长,人群分布以老年人居多,高峰年龄在 70~89 岁^[1]。DM 是 AD 发生的一个独立危险因素,许多研究证实两者之间存在紧密联系,并将 AD 称作“3 型糖尿病”^[2]。严重影响老年患者的健康及生活质量。

1 糖尿病与阿尔茨海默病之间的相关性

Hisayama 等^[3]研究表明 DM 患者发生痴呆(无论是血管性痴呆还是 AD 等各种原因引起的)风险明显高于正常糖耐量人群。流行病学研究结果表明 DM 与 AD 发病率呈正相关。Arvanitakis 等^[4]1994 年至 2003 年对 824 例年龄 >55 岁的受试者进行随访研究,发现期间有 151 例发展为 AD;在校正了年龄、性别和受教育程度等因素后,患 DM 的受试者比非 DM 者发生 AD 的风险高 65%,风险比(RR)为 1.65,95% 置信区间(CI):1.10~2.47;并且患 DM 的受试者与非 DM 受试者相比,在随访之初在总体认知、情景记忆等方面就存在一定缺失。随着随访时间延长,患 DM 患者感受速度的认知能力减退程度比非 DM 患者快 44%。1 项对中年 DM 患者以及 DM 前期患者进行 20 年跟踪随访的调查结果表明,中年时期的 DM 与若干年后认知功能的下降存在紧密联系,此类人群与正常人相比,认知功能下降 19%,提示中年时期对 DM 的预防以及控制血糖也许能延缓后期认知功能的下降^[5]。此外,有研究表明 AD 与 DM 伴随有相似的病理学改变,如大脑内 A β 生成增多、tau 蛋白过度磷酸化、大脑海马神经元减少、突触可塑性损伤、胰岛素信号通路紊乱、代谢紊乱、炎症反应等^[6]。以上研究均提示 DM 与 AD 存在着紧密的联系,通过治疗 DM 有可能达到缓解甚至治疗 AD 的目的。本文主要探讨 DM 基础上的 AD 发生和发展过程,临床上 AD 是否可诱发 DM 的发生,目前尚未见相关的临床报道。两者的因果关系尚需进一步的研究与探讨。

2 胰岛素对 AD 的作用

胰岛素是胰岛 B 细胞分泌的一种复杂的蛋白质,也是中枢神经系统主要的神经营养因子之一,参与神经元及突触可塑性调节。

胰岛素受体(insulin receptor, IR)在脑广泛分布的这一发现改变了人们认为胰岛素很少透过血脑屏障的观念,胰岛素通过神经元 IR 影响大脑功能。IR 是一种跨膜糖蛋白,由 2 个位于细胞外的 α 亚基和

2 个有酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)活性区的 p 亚基通过二硫键连接而成,在大脑中主要分布在皮质、海马、嗅球、小脑及下丘脑的星形细胞和神经元突触上,且不同的脑区表达量也不同,而大脑皮质、海马等区域恰好是影响学习、记忆以及认知功能的关键部位。

胰岛素在中枢神经系统中除了调节血糖外,还担负着调控摄食行为、调节神经递质释放、促进形成记忆和认知功能、促进神经元突起生长等作用,大脑的认知、记忆、学习以及突触可塑性均涉及胰岛素信号通路的参与^[7]。当胰岛素含量显著减少时,胰岛素信号紊乱,可能会导致学习、记忆能力及认知功能下降,而通过外援给予胰岛素或相关药物促进胰岛素的释放,则能够缓解这些相关的病理学改变^[8]。动物实验研究表明,给予 2 型 DM 大鼠皮下注射胰岛素治疗四周后,其脑内糖原合成激酶 3(glycogen-synthase kinase-3 β , GSK-3 β)的活性降低,磷酸化 tau 蛋白的表达量显著减少,证明胰岛素对于治疗 2 型 DM 患者脑内异常的有效性,同时也为胰岛素用于治疗 AD 提供了可能性^[9]。Amy 等^[10]通过临床研究发现,鼻内使用长效胰岛素治疗能够改善老年 MCI 及早期 AD 患者的认知功能。以上试验提示胰岛素与中枢神经系统关系密切,并可改善 AD 患者的认知功能。

3 胰岛素在 DM 诱发 AD 机制中的相关作用

虽然大量证据表明 DM 会显著增加 AD 的发病风险,但目前 DM 诱发 AD 的确切机制尚不十分明确。患病时间、血糖控制情况、神经递质的改变、胰岛素缺乏与胰岛素信号通路转导障碍、A β 沉积和 tau 样蛋白过度磷酸化、脂质代谢紊乱、炎症反应与氧化应激、遗传等因素均与 DM 诱发 AD 存在密切联系。胰岛素在这些可能的发病机制中也发挥重要作用。

3.1 胰岛素缺乏

DM 是一种在胰岛素分泌减少或生理功能减弱或两者兼有的情况下以慢性高血糖为主要表现的代谢性疾病。胰岛素是一种神经营养因子,在脑内不仅调节能量代谢,长时间缺乏也可导致神经元退行性变^[11]。应用链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)诱导的 1 型 DM 小鼠模型,在胰岛素分泌绝对不足的情况下可见小鼠脑内出现与 AD 相似的病理改变,水迷宫测试结果表明学习和记忆能力明显下降^[12]。正常情况下,胰岛素发挥控制 A β 含量、防止其过度累积和抑制 tau 蛋白磷酸化程度的生理功能,从而能抑制 SP 形成,并减少 AD 发生^[13]。Sery 等^[14]通

过研究也发现胰岛素可通过提高 APP 在 α 位点和降低在 β 位点的裂解,抑制 A β 产生,DM 伴随的胰岛素水平紊乱可由此加速 AD 的发生与发展。明确了 AD 与胰岛素缺乏之间的关联性,说明在 DM 诱发 AD 的过程中,胰岛素缺乏起重要作用,同时也为关于胰岛素治疗 AD 的研究提供了思路与证据。

3.2 糖代谢障碍

DM 是一种糖代谢障碍性疾病,其典型症状就是高血糖,机体长期处于高糖状态可造成血管内皮损伤,晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)蓄积,氧化应激增加和抗氧化剂减少等,可诱发认知功能障碍,包括 MCI 和 AD。AGEs 增多在诱发 DM 患者发生认知功能障碍方面起重要的作用,AGEs 是体内过量糖与蛋白质结合形成的产物,过多的 AGEs 可通过作用于受体引起 A β 生成增多以及 tau 蛋白过度磷酸化,进而对神经元产生毒性。甚至有学者认为血清及脑脊液中 AGEs 水平可作为 AD 早期诊断的标记物^[15-16]。A β 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化引起的胞内 NFT 是 AD 患者的主要病理变化之一, Tau 蛋白过度磷酸化能促进 AD 的发生和发展,由于其为病变进程中非常关键的一步,也称其为 AD 样改变^[17]。也有部分研究认为低血糖及血糖波动也影响认知功能,但尚未完全明确,需进一步研究证实。

3.3 神经递质的改变

在中枢神经系统中,谷氨酸(glutamic acid, Glu)是含量较高、分布较广泛的兴奋性神经递质之一。试验表明 DM 大鼠海马组织中 Glu 水平显著增高,而 N-甲基-D-门冬氨酸(N-Methyl-D-Aspartic acid, NMDA)受体可调节突触可塑性,需与 Glu 结合才能开放其偶联的离子通道,由此推测 DM 大鼠的学习记忆损伤与 Glu 过度累积和 NMDA 受体被过度激活有关^[18]。乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)是中枢神经系统中另外一类重要的神经递质,与神经元的功能密切相关。研究显示 AD 的初级阶段与胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)水平表达下降有关,从而导致大脑神经元 ChAT 和胰岛素或胰岛素样生长因子-1 的免疫反应性下降, ChAT 基因表达受胰岛素和胰岛素样生长因子-1 受体的调控^[19]。胰岛素不足和胰岛素抵抗的情况下, ChAT 表达水平降低,导致 Ach 生成减少,进而影响学习记忆功能。

3.4 炎症反应

多数 DM 患者会伴随有炎症反应的发生,如 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6

(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平升高及白细胞数增多等,同时炎症反应也是诱发 DM 的重要因素^[20]。DM 患者炎症因子的高表达能够使 Tau 蛋白磷酸化;与纤维性 A β 沉积及营养不良性神经突的形成有关;刺激神经元合成 β -APP,导致 A β 表达增加,进而影响认知功能。同时脑内炎症反应的发生是 AD 患者主要病理学特征之一,这提示炎症反应可能在 DM 诱发 AD 过程中起到重要作用^[21]。

胰岛素是一个重要的抗炎因子。其发挥抗炎作用的具体机制可能为:直接调节炎症反应因子,抑制氧化应激,调节一氧化氮的表达,在血管水平发挥抗炎作用,促进辅助性 T 淋巴细胞(Th2)的转化,抑制 IL-6 信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)炎症反应通路,降低 CRP 水平,同时胰岛素抑制 A β 蛋白表达及 Tau 蛋白过度磷酸化,进一步起到抗炎作用。

3.5 线粒体功能异常与氧化应激

2004 年美国 Ceriello 教授在欧洲糖尿病研究学会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)年会上提出共同土壤学说(common soil hypothesis),即氧化应激是胰岛素抵抗、DM 和心脑血管疾病发病的共同基础,这一学说至今几乎已成为了学术界的共识。线粒体作为细胞内的一种细胞器,主要负责为机体的活动提供能量,还可以生成内源性活性氧物质(reactive oxygen substance, ROS)。此外在神经元功能与存活方面也起重要作用,线粒体功能紊乱会促进氧化应激、老化以及神经退行性疾病的发生,线粒体功能异常和氧化应激也是 AD 比较显著的特征。正常机体内 ROS 的产生与抗氧化防御机制处于平衡状态,高血糖和高游离脂肪酸等疾病状态能导致 ROS 大量生成和氧化应激,氧化应激会使线粒体 DNA 与结构发生异常,异常的线粒体产生更多的 ROS,进而加重氧化应激,形成恶性循环^[22]。也有文献报道, Tau 蛋白磷酸化在线粒体功能紊乱与氧化应激诱发 AD 的过程中起重要作用^[23]。综上,氧化应激与 DM 患者 AD 的发生发展关系密切。

有研究显示,2 型 DM 患者经胰岛素治疗后,胰岛素敏感指数升高,血清三酰甘油、血清胆固醇、游离脂肪酸水平降低,体内的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力和谷胱甘肽转移酶(glutathione transferase, GST)含量增加,丙二醛(malonaldehyde, MDA)含量减少,通过阻止 ROS 对 B 细胞造成的损害^[24],起到强大的抗氧化应激作

用,同时也为胰岛素对AD的保护作用提供了证据。

3.6 脂质代谢异常

DM患者多伴有脂质代谢紊乱,表现为低密度脂蛋白、甘油三酯、胆固醇水平升高,伴或不伴有高密度脂蛋白水平的降低。脂代谢参与调节A β 生成、tau蛋白磷酸化以及神经退化,进而在AD发病过程中起重要作用^[25]。试验表明,给予DM小鼠模型高脂饮食后,其大脑皮层内磷酸化tau蛋白的表达量明显升高,且这种改变不依赖于外周的高血糖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗,与神经炎症也无关,表明高脂饮食有可能作为一种独立因素增加发生AD的风险^[26]。

对于胰岛素在脂质代谢异常方面的调节作用,尚未有明确试验证明,不过通过其作用机制或可推断,胰岛素能够抑制脂肪组织内的激素敏感性脂肪酶,减缓脂肪动员,使组织利用葡萄糖增加,减少血浆甘油三酯形成,进而对血脂代谢紊乱起到一定作用,防止其对认知功能的损伤,这仍待进一步探究。

4 总结与展望

综上所述,DM与AD的发生存在密切联系,虽然目前DM诱发AD的机制尚未明确,但已有一些证据表明胰岛素参与其中,并且可在一定程度上改善AD患者的认知功能,延缓AD的进展。但关于胰岛素对AD疗效及其作用机制仍需进一步的研究与探讨,在没有有效治疗AD药物的情况下,深入探究胰岛素及胰岛素类似物对AD的疗效作用及分子机制将对未来临床药物的研发具有十分重要的意义。

【参考文献】

- [1] 刘子琪,刘爱萍,王培玉,等.中国糖尿病患病率的流行病学调查研究状况[J].中华老年多器官疾病杂志,2015,14(7):547-550. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.125.
- [2] Liu ZQ, Liu AP, Wang PY, et al. Epidemiological situation of diabetes prevalence in China[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(7): 547-550. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.125.
- [3] Steen E, Terry BM, River EJ, et al. Impaired insulin and insulin like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease is this type 3 diabetes [J]? J Alzheimers Dis, 2005, 7(1): 63-80.
- [4] Ohara T. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study[J]. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 2013, 115(1): 90-97.
- [5] Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function[J]. Arch Neurol, 2004, 61(5): 661-666. DOI: 10.1001/archneur.61.5.661.
- [6] Rawlings AM, Schneider AR, Schneider AL, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study [J]. Ann Intern Med, 2014, 161(11): 785-793. DOI: 10.7326/M14-0737.
- [7] Li L. Commonality between diabetes and Alzheimer's disease and a new strategy for the therapy [J]. Clin Med Pathol, 2008, 1: 83-91.
- [8] Ines S, Emanuel C, Maria S, et al. Insulin as a bridge between type 2 diabetes and Alzheimer disease — how anti-diabetics could be a solution for dementia [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5: 110. DOI: 10.3389/fendo.2014.00110.
- [9] Yang Y, Ma D, Xu W, et al. Exendin-4 reduces tau hyperphosphorylation in type 2 diabetic rats via increasing brain insulin level[J]. Mol Cell Neurosci, 2016, 70: 68-75.
- [10] Yang Y, Ma D, Wang Y, et al. Intranasal insulin ameliorates tau hyperphosphorylation in a rat model of type 2 diabetes [J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(2): 329-338. DOI: 10.3233/JAD-2012-121294.
- [11] Amy C, Laura DB, Angela H, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 44(3): 897-906. DOI: 10.3233/JAD-141791.
- [12] Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory [J]. Mol Cell Endocrinol, 2001, 177(1-2): 125-134.
- [13] Wang X, Zheng W, Xie JW, et al. Insulin deficiency exacerbates cerebral amyloidosis and behavioral deficits in an Alzheimer transgenic mouse model [J]. Mol Neurodegener, 2010, 5(1): 1-13. DOI: 10.1186/1750-1326-5-46.
- [14] Wang F, Guo X, Shen X, et al. Vascular dysfunction associated with type 2 diabetes and Alzheimer's disease: a potential etiological linkage [J]. Med Sci Monit Basic Res, 2014, 8(20): 118-129. DOI: 10.12659/MSMBR.891278.
- [15] Sery O, Hlinecka L, Balcar VJ, et al. Diabetes, hypertension and stroke-does Alzheimer protect you [J]? Neuro Endocrinol Letters, 2014, 35(8): 691-696.
- [16] Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H, et al. Serum or cerebrospinal fluid levels of glycerol dehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) may be a promising biomarker for early detection of Alzheimer's disease [J]. Med Hypotheses, 2005, 64(6): 1205-1207. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.01.016.
- [17] Chen S, An FM, Yin L, et al. Glucagon-like peptide-1 protects hippocampal neurons against advanced glycation end product-induced tau hyperphosphorylation [J]. Neuroscience, 2014, 256(1): 137-146. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.038.
- [18] Sebastiao I, Candeias E, Santos MS, et al. Insulin as a bridge between type 2 diabetes and Alzheimer disease — How antidiabetics could be a solution for dementia [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5(5): 110. DOI: 10.3389/fendo.2014.00110.
- [19] Garcia-Espinosa MA, Garcia Martin ML, Cerddn S. Role of glial metabolism in diabetic encephalopathy as detected by high resolution 13C NMR [J]. NMR Biomed, 2003, 16(6-7): 440-449.

- [19] de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, *et al.* Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes; relevance to Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2006, 10(1): 89 - 109.
- [20] Giuseppe V, Kevin NK, Vinicius FC, *et al.* Inflammation and oxidative stress; the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and Alzheimer's disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015(6): 1 - 17. DOI: 10.1155/2015/105828.
- [21] Mushtaq G, Khan JA, Kumosani TA, *et al.* Alzheimer's disease and type 2 diabetes *via* chronic inflammatory mechanisms [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2015, 22(1): 4 - 13. DOI: 10.1016/j.sjbs.2014.05.003.
- [22] Michael HY, Wang XL, Zhu XW. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 90 - 101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.014.
- [23] Rodriguez SM, Perry G, Zhu X, *et al.* Phosphorylation of tau protein as the link between oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and connectivity failure: implications for Alzheimer's disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013(7): 940603. DOI: 10.1155/2013/940603.
- [24] Wang DF, Sun L, Miao GY, *et al.* The effect of intensive insulin treatment on oxidative stress and islet β cell apoptosis in type 2 diabetic rats[J]. *Med Recapitulate*, 2011, 17(1): 146.
- [25] Sato N, Morishita R. The roles of lipid and glucose metabolism in modulation of β -amyloid, tau, and neurodegeneration in the pathogenesis of Alzheimer disease[J]. *Frontiers Aging Neurosci*, 2015, 7: 199. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00199.
- [26] Takalo M, Haapasalo A, Martiskainen H, *et al.* High-fat diet increases tau expression in the brain of T2DM and AD mice independently of peripheral metabolic status[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(6): 634 - 641. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.02.003.

(编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论(Clinicopathological Conference, CPC)是临床实践中的一个重要环节,是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式,尤其对于一些疑难和罕见病例更为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果,一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案,使患者受益,另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路,提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论,往往是教科书上找不到的活教材,也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目,深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结,旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中,我们根据广大读者和作者的建议,对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1)作者在文题下署名(而非仅在文末注明由何人整理),作者拥有本文的著作权。(2)文章正文为中文,正文前有言简意赅的中英文摘要。论文性质等同于本刊“论著”。(3)所选病例可以是疑难、罕见病例,也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例,亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn