

儿童骨髓增生异常综合征分子生物学研究进展

任媛媛 综述 竺晓凡 审校

(中国医学科学院北京协和医学院 / 血液学研究所血液病医院 / 儿童血液病诊疗中心, 天津 300020)

[摘要] 儿童骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 与成人 MDS 相比具有不同的分子生物学特征, 一些常见的髓系肿瘤突变在儿童 MDS 中的发生率较成人患者低, 而异常甲基化的发生与成人患者相似。另外, 新的分子学因素如线粒体 DNA 突变在儿童 MDS 发病中的作用值得注意。该文总结了近年来关于儿童 MDS 分子生物学方面的研究现状。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16(9): 957-961]

[关键词] 骨髓增生异常综合征; 分子生物学; 儿童

Research progress in molecular biology of pediatric myelodysplastic syndrome

REN Yuan-Yuan, ZHU Xiao-Fan. Department of Pediatric Hematology, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Institute of Hematology Hospital of Blood Disease, Tianjin 300020, China (Email: renyuanyuans@126.com)

Abstract: Marked differences have been found in molecular characteristics between pediatric and adult myelodysplastic syndrome (MDS) patients. The incidence of gene mutations associated with myeloid malignancies in pediatric patients is lower than in adults, while the incidence of aberrant methylation is similar between them. It is also worth noting that novel molecular factors such as mitochondrial DNA mutations may play a role in the pathogenesis of childhood MDS. This article summarizes research advances in molecular biology of pediatric MDS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(9): 957-961]

Key words: Myelodysplastic syndrome; Molecular biology; Child

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组克隆性疾病, 以无效造血、不同程度的单系或多系血细胞减少、较高风险向急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 转化为特点, 临床异质性强。儿童 MDS 是一种少见病, 在儿科肿瘤中所占比例不足 5%^[1-3]。由于发病率低, 现有研究对儿童 MDS 的疾病本质了解较少。儿童 MDS 与成人 MDS 相比, 主要治疗目标是治愈而非缓解和维持, 因此对儿童 MDS 进行分子生物学水平的研究、探索疾病本质, 具有更为重要的意义。本文对近年来国外关于儿童 MDS 的分子生物学方面的研究现状作一简单阐述。

1 儿童 MDS 特点

儿童 MDS 与成人 MDS 在流行病学、生物学、细胞遗传学等方面都有很大的不同^[4]。儿童 MDS 每年发病率大约在 $0.5 \sim 4/10^6$, 与成人每年发病率 $20 \sim 40/10^6$ 相比较低^[5-6]。在生物学和临床表现上均不相同: (1) 成人中的亚型难治性贫血伴环形铁粒幼细胞增多 (RARS) 和 5 号染色体长臂缺失 (5q-) 在儿童中罕见^[1]。(2) 成人 MDS 中难治性贫血 (RA) 亚型临床表现多见贫血, 而儿童病例中性粒细胞减少和血小板减少相对更为常见。因此, 难治性血细胞减少 (refractory cytopenia, RC) 更适

合用来描述不伴有原始细胞增多的儿童 MDS^[7]。

(3) 与成人 RA 相比,大多数儿童 RC 患者骨髓增生减低,而非增生活跃。骨髓细胞数减少的发生率可超过 70%^[8]。(4) 儿童 MDS 约有 30% 可检测到 7 号染色体异常(包括单倍体 7),是最常见的细胞遗传学异常^[9-10]。因此,许多人认为儿童与成人 MDS 可能是性质不同的两类疾病,现有对成人 MDS 的发病机制研究结论,不能套用于儿童。

2 髓系肿瘤常见的基因突变

Kelly 和 Gilliland 假定髓系肿瘤的发生至少需要两类突变: II 类突变导致白血病细胞的分化受阻, I 类突变则在白血病细胞的过度增殖中发挥作用,两类突变之间的非随机协同作用在髓系肿瘤中得到了广泛研究^[11]。现在普遍认为,成人 MDS 的发病也是一个由两类突变相互作用参与的多步骤过程,这一点与 AML 相似。但这两类异常在儿童 MDS 中参与作用的信息还很缺乏。有人研究了一组 107 例儿童 MDS 跨国队列,其中 7.5% 的患儿发现了 I 类突变,包括 FLT3-ITD、NRAS、KRAS 以及 PTPN11; 16% 的患儿检测到 II 类突变,包括 MLL、RUNX1 重排、RUNX1 突变、CEBPA、NPM1 和 NUP98^[12]。这项研究表明,儿童 MDS 患者中 I 类突变与 II 类突变的发生率较成人患者较低,尤其是调节组蛋白修饰和 DNA 甲基化的基因,这一点也表明年龄老化影响了这些基因的突变状态。

核仁磷酸化蛋白(nucleophosmin, NPM)是一类穿梭于核仁、核质和胞质的蛋白质,发挥调节造血的功能。NPM1 基因负责编码 NPM,高表达于增殖活跃的细胞包括肿瘤细胞以及干细胞,在肿瘤形成过程中具有重要的作用。NPM1^{+/-}杂合突变的小鼠可以进展为伴有人类 MDS 特征的血液病^[13]。NPM1 基因第 12 外显子的突变是目前成人 AML 中检出率较高的一种分子异常,在核型正常的 AML 中发生率高达 40%~60%。有研究者检测了 17 例 MDS 患儿,只有 1 例患儿发现了此突变^[14]。

酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 11 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11, PTPN11) 基因位于 12q24.13,编码含 Src 同源区 2 的蛋白酪氨酸磷酸酶 (SHP2), SHP2 通常发挥增强信号的

作用,将活化生长因子和细胞因子受体发出的信号转送到 RAS 和其他胞内信号分子, SHP2 功能丧失对造血系统的进展有重要的影响^[15]。近年来国内外检测到 PTPN11 基因的突变可以发生在许多髓系肿瘤,特别是幼年慢性粒单核细胞白血病 (JMML) 检出率较高。Chen 等^[16]分析了 17 例儿童 MDS,只有 1 例检测到 PTPN11 的突变,此患儿为 RAEB-t,染色体核型为 45,XY,-7。

CBL (casitas B-lineage lymphoma) 原癌基因的体细胞突变近年来在髓系肿瘤中的研究报道很值得关注,可以证明 CBL 突变会造成异常的酪氨酸激酶信号,从而导致 RAS 信号通路的激活^[17]。Shiba 等^[18]检测了 24 例儿童 MDS 样本,均未检测到 CBL 突变。

立早反应基因 (immediate early response 3, IER3) 位于 6p21,编码一种糖蛋白,在调控凋亡和细胞周期进程中发挥重要作用^[19]。近来的研究表明,IER3 基因突变在成人 MDS 患者中常有发生,且不局限于伴有 6 号染色体异常的患者,IER3 的低表达水平与预后不良相关。de Vries 等^[20]检测了 58 例儿童 MDS 患儿(其中 17 例伴有 6 号染色体异常)中 IER3 表达的情况。结果显示,IER3 表达水平在 MDS 患儿中较正常对照低,而不论是否有 6 号染色体异常。这种低表达水平与预后不良相关。他们还证实,IER3 下调并不是由 IER3 启动子区的超甲基化所引起的。

3 表观遗传学改变

DNA 甲基化是最早发现的表观遗传修饰方式之一,由 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 催化,将甲基转移至胞嘧啶的 5 位碳原子上,形成 5-甲基胞嘧啶的化学修饰过程。在成人 MDS 中常可以观察到异常的 DNA 甲基化,包括基因组整体甲基化水平降低、DNA 甲基转移酶活性增高、特定位点的异常高甲基化等。这被认为是 MDS 发病和进展的重要因素^[21]。

p15INK4B 和 p16INK4A 基因是细胞周期依赖性激酶 (CDK) 抑制因子家族的成员,控制细胞从 G1 到 S 期的进程,它们合成的产物可以启动一个抑制细胞生长的重要通路。Rodrigues 等^[22]研究了 47 例儿童原发 MDS 患儿 p15INK4B 和 p16INK4A

蛋白基因的甲基化状态。32% (15/47) 检测到 p15INK4B 基因的异常甲基化, 而 p16INK4A 的异常甲基化只有 4 例。超甲基化 p15INK4B 在 RAEB 和 RAEB-t 两种亚型中出现的频率明显增高, p16INK4A 的异常甲基化也更多地出现在进展亚型中。有 17 例患儿发生了向 AML 的演变, p15INK4B 和 p16INK4A 的甲基化状态随着疾病的进展更加显著。这些结果表明, p15INK4B 和 p16INK4A 蛋白基因的甲基化是儿童 MDS 进展的一个表观遗传标记。Hasegawa 等^[23]检测了 9 例儿童 MDS 患儿中 p15 和 p16 的甲基化状态, 78% (7/9) 的患儿具有 p15 基因的超甲基化, 这与成人患者中的概率相似, 而所有标本均未检测到 p16 基因的超甲基化。他们认为去甲基化药物可能对多数 MDS 患儿有效。

基因启动子区异常甲基化导致不正常的基因沉默, 抑癌基因的转录抑制是由启动子超甲基化的数量决定的, 这与肿瘤的启动和进展有关^[24]。Vidal 等^[25]收集了 21 例 MDS (均为 RAEB 和 RAEB-t) 患儿的骨髓, 分析了 13 个基因的启动子甲基化状态。在这些样本中发现了 2 个甲基化频率较高的基因: CALCA (85.7%) 和 CDKN2B (50%)。结果显示儿童 MDS 基因启动子的异常甲基化发生率似乎与成人 MDS 患者类似。Kim 等^[26]分析了 25 例儿童 MDS 中 CDKN2B 的甲基化数量。儿童 MDS 相对正常儿童具有较高的 CDKN2B 甲基化水平, 相对于成人患者则较低。而在所有儿童 MDS 病例中, 原始细胞数 >5% 以及染色体核型异常的患儿较其他患儿显示出更高的甲基化水平。这表明 CDKN2B 甲基化与儿童 MDS 的发病与进展有关, 儿童与成人患者间甲基化水平的差异可能是由于随着年龄增长, 肿瘤抑癌基因的甲基化引起的。

4 新的分子学因素

正常细胞含有不同数量的线粒体, 某些线粒体可能同时携带野生型和突变型的线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)。在大约 50%~60% 的成人 MDS 患者中可以观察到体细胞线粒体 DNA 突变, 出现的频率随年龄增长而增加, 且在进展型的 MDS 患者中频率较高^[27-28]。de Vries 等^[29]研究了 mtDNA 突变是否会在一个儿童 MDS 的队列

中出现及出现的频率。19 例患儿中有 13 例 (68%) 检测到了非正常的 mtDNA 突变, 7 种突变被认为具有潜在致病性, 且线粒体突变状态并不限于某一个亚型。值得注意的是, 这个概率比成人 MDS 要高, 而 mtDNA 突变本身应当是随年龄老化而增加的。研究者假定线粒体 DNA 突变可能会引起造血干细胞遭受二次打击时的脆性增加, 从而促进了儿童 MDS 的发生。这是否是一个诱发儿童肿瘤的通常途径还需要进一步证实。

最近的研究显示核 microRNA 转位进入线粒体基因组, 调节线粒体蛋白合成, 进而发挥氧化磷酸化功能^[30]。microRNA 是人类造血干细胞的调节者, 它们的控制解除会导致血液肿瘤的发生, 在儿童 AML 中不同细胞遗传学亚型之间的 microRNA 表达量不同, 说明其在白血病的生物学中发挥作用, 同样也有证据表明 microRNA 的控制解除与 MDS 的发病相关^[31-32]。

剪接体 (spliceosome) 是由 RNA 与蛋白质剪接体次单位所组成的复合物, 用来将 mRNA 序列中转录自 DNA 模板的内含子移除并将剩余外显子连接起来, 在真核生物 mRNA 的成熟过程中发挥了重要作用, 剪接体基因突变常常发生在成人 MDS^[33-34]。Hirabayashi 等^[35]对 187 例原发 MDS 和 68 例继发 MDS 进行了 SF3B1、U2AF35 和 SRSF2 的重新测序, 只有 1 例 RCC 检测到错义突变。剪接基因突变在儿童 MDS 中是罕见的, 不可能是儿童 MDS 发病的启动突变。

5 总结与展望

MDS 在儿童中是一种少见病, 造血干细胞移植是唯一可以治愈此病的治疗手段^[36-37]。到目前为止, 关于儿童 MDS 发病机制的研究很少。通过本文可以很清楚地看到, MDS 在儿童与成人中生物学特点有所不同。这些研究结果表明, 与成人 MDS 甚至儿童 AML 相比, 现在已知的髓系肿瘤突变在儿童 MDS 中的发生率较低, 尤其是影响组蛋白修饰和 DNA 甲基化的突变在儿童 MDS 发病中的作用较小, 说明这些类型的突变可能不是儿童 MDS 发生的启动因素。近年来, 大量证据证实异常甲基化在成人 MDS 发生和发展过程中发挥重要的作用, 地西他滨等 DNA 甲基化转移酶抑制剂用

于治疗成人 MDS 也取得了一定的成效^[38-40]。儿童 MDS 中异常甲基化的发生概率与成人相似,这一机制可能影响了儿童 MDS 的发生,部分研究者认为 MDS 患儿可能会从去甲基化治疗中受益。另外,一些其他的研究角度如 mtDNA 突变与儿童 MDS 发病的联系也值得注意。总之,现在对于儿童 MDS 的分子发病机制还知之甚少,需要更多更加深入及多角度的研究来探索儿童 MDS 的疾病本质,从而指导有效的临床诊治。

[参 考 文 献]

- [1] Hasle H, Baumann I, Bergstrasser E, et al. The International Prognostic Scoring System (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)[J]. *Leukemia*, 2004, 18(12): 2008-2014.
- [2] Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5): 551-565.
- [3] Niemeyer CM, Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 84-89.
- [4] Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children[J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(2): 185-195.
- [5] Elghetany MT. Myelodysplastic syndromes in children: a critical review of issues in the diagnosis and classification of 887 cases from 13 published series[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131(7): 1110-1116.
- [6] Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases[J]. *Leukemia*, 2003, 17(2): 277-282.
- [7] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951.
- [8] Niemeyer CM, Kratz CP, Hasle H. Pediatric myelodysplastic syndromes[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2005, 6(3): 209-214.
- [9] Göhring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome[J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3766-3769.
- [10] McDonald S, Wilson DB, Pumbo E, et al. Acquired monosomy 7 myelodysplastic syndrome in a child with clinical features suggestive of dyskeratosis congenita and IMaGe association[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(1): 154-157.
- [11] Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2002, 3: 179-198.
- [12] de Vries ACH, Zwaan CM, Jansen JH, et al. Molecular aberrations in 107 children with myelodysplastic syndrome (MDS)[M]// *Molecular Determinants of Juvenile Myelomonocytic Leukemia and Childhood Myelodysplastic Syndrome*. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam, 2012: 75.
- [13] Grisendi S, Bernardi R, Rossi M, et al. Role of nucleophosmin in embryonic development and tumorigenesis[J]. *Nature*, 2005, 437(7055): 147-153.
- [14] Biljana J, Vera B, Valerija D, et al. NPM1 gene mutations in children with myelodysplastic syndromes[J]. *Arch Biol Sci*, 2011, 63(3): 649-653.
- [15] Chan G, Cheung LS, Yang W, et al. Essential role for Ptpn11 in survival of hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4253-4261.
- [16] Chen Y, Takita J, Hiwatari M, et al. Mutations of the PTPN11 and RAS genes in rhabdomyosarcoma and pediatric hematological malignancies[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45(6): 583-591.
- [17] Kales SC, Ryan PE, Nau MM, et al. Cbl and human myeloid neoplasms: the Cbl oncogene comes of age[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 4789-4794.
- [18] Shiba N, Kato M, Park MJ, et al. CBL mutations in juvenile myelomonocytic leukemia and pediatric myelodysplastic syndrome[J]. *Leukemia*, 2010, 24(5): 1090-1092.
- [19] Arlt A, Schäfer H. Role of the immediate early response 3 (IER3) gene in cellular stress response, inflammation and tumorigenesis[J]. *Eur J Cell Biol*, 2011, 90(6-7): 545-552.
- [20] de Vries ACH, Zwaan CM, Danen-van Oorschot A, et al. IER3 expression in childhood MDS[M]// *Molecular Determinants of Juvenile Myelomonocytic Leukemia and Childhood Myelodysplastic Syndrome*. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam, 2012: 91-102.
- [21] Graubert T, Walter MJ. Genetics of myelodysplastic syndromes: new insights[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 543-549.
- [22] Rodrigues EF, Santos-Rebouças CB, Gonçalves Pimentel MM, et al. Epigenetic alterations of p15(INK4B) and p16(INK4A) genes in pediatric primary myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(10): 1887-1894.
- [23] Hasegawa D, Manabe A, Kubota T, et al. Methylation status of the p15 and p16 genes in paediatric myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(6): 805-812.
- [24] Muramatsu H, Wang X, Xu Y, et al. Aberrant DNA methylation is associated with poor outcomes in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2013, 122(21): 517.
- [25] Vidal DO, Paixão VA, Brait M, et al. Aberrant methylation in pediatric myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2007, 31(2): 175-181.
- [26] Kim M, Kook H, Park HJ, et al. Quantitative comparison of CDKN2B methylation in pediatric and adult myelodysplastic syndromes[J]. *Acta Haematol*, 2013, 130(2): 115-121.
- [27] Schildgen V, Wulfert M, Gattermann N. Impaired mitochondrial gene transcription in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes[J]. *Exp Hematol*, 2011, 39(6): 666-675.
- [28] Gupta M, Madhakar M, Rao VB, et al. Mitochondrial DNA variations in myelodysplastic syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(7): 871-876.
- [29] de Vries ACH, Zwaan CM, Beverloo HB, et al. Mitochondrial

- DNA mutations are involved in the development of childhood myelodysplastic syndrome[M]//Molecular Determinants of Juvenile Myelomonocytic Leukemia and Childhood Myelodysplastic Syndrome. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam, 2012: 105-124.
- [30] Das S, Ferlito M, Kent OA, et al. Nuclear miRNA regulates the mitochondrial genome in the heart[J]. Circ Res, 2012, 110(12): 1596-1603.
- [31] Rhyasen GW, Starczynowski DT. Deregulation of microRNAs in myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia, 2012, 26(1): 13-22.
- [32] Khraiweh B, Arif MA, Seumel GI, et al. Transcriptional control of gene expression by microRNAs[J]. Cell, 2010, 140(1): 111-122.
- [33] Visconte V, Makishima H, Maciejewski JP, et al. Emerging roles of the spliceosomal machinery in myelodysplastic syndromes and other hematological disorders[J]. Leukemia, 2012, 26(12): 2447-2454.
- [34] Chesnais V, Kosmider O, Damm F, et al. Spliceosome mutations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia[J]. Oncotarget, 2012, 3(11): 1284-1293.
- [35] Hirabayashi S, Flotho C, Moetter J, et al. Spliceosomal gene aberrations are rare, coexist with oncogenic mutations, and are unlikely to exert a driver effect in childhood MDS and JMML[J]. Blood, 2012, 119(11): e96-e99.
- [36] Niemeyer CM, Kratz CP. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options[J]. Br J Haematol, 2008, 140(6): 610-624.
- [37] Strahm B, Nölke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study[J]. Leukemia, 2011, 25(3): 455-462.
- [38] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes[J]. Cancer, 2006, 106(8): 1794-1803.
- [39] Zhou J, Fu C, Sun A, et al. Decitabine as induction therapy for median to high risk myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) before allogeneic stem cell transplantation[J]. Blood, 2013, 122(21): 5044.
- [40] Estey EH. Epigenetics in clinical practice: the examples of azacitidine and decitabine in myelodysplasia (MDS) and acute myeloid (AML)[J]. Leukemia, 2013, 27(9): 1803-1812.
- (本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

欢迎订阅 2015 年《中华实用儿科临床杂志》

《中华实用儿科临床杂志》(原《实用儿科临床杂志》)是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办的中华系列杂志。辟有专家论坛、学术争鸣、热点、论著、小儿神经基础与临床、中西医结合、实验研究、儿童保健、误诊分析、药物与临床、综述、小儿外科、病例(理)讨论、儿科查房、病例报告、临床应用研究、英文原著、诊断标准·治疗方案等栏目。本刊为儿科学类核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), RCCSE 中国核心期刊, 中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊, 中国科学技术协会精品科技期刊, 被 WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、Quick 全文资料管理系统(FTME)、中文科技期刊数据库、中国学术期刊(光盘版)、万方数据、《中国学术期刊文摘》、美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、波兰《哥白尼文摘》、美国《乌利希斯期刊指南》等国内外数十家权威数据库收录。欢迎广大儿科医务工作者和医学科研人员踊跃投稿, 本刊对国家级、省部级科研课题和基金资助项目论文发表开辟绿色通道。本刊为半月刊, 大 16 开本, 80 页, 铜版纸印刷, 每月 5、20 日出版。CN 10-1070/R, ISSN 2095-428X, CODEN SELZBJ, Dewey #: 618.92。国内外公开发行人, 国内邮发代号: 36-102, 国外邮发代号: SM 1763。欢迎广大儿科医务工作者和医学科研人员, 全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究院(所)通过全国各地邮局订阅, 也可与本刊编辑部直接联系订阅邮购。

国内定价: 10.00 元/期, 240.00 元/年; 国外定价: 10.00 美元/期, 240 美元/年。

联系地址: 453003 河南省新乡市金穗大道 601 号新乡医学院《中华实用儿科临床杂志》编辑部。

联系电话: 0373-3029144, 0373-3831456; 传真: 0373-3029144;

E-mail: syqk@chinajournal.net.cn; syqk@xxmu.edu.cn

《中华实用儿科临床杂志》编辑部

2014 年 8 月 6 日