

论 著

乙型肝炎不同 HBsAg 浓度与血清人宫颈癌基因蛋白、甲胎蛋白水平的变化及其相关性

徐群芳

基金项目: 湖南省教育厅科研项目(12C1239)

作者单位: 413000 湖南益阳, 湖南省益阳医学高等专科学校

通讯作者: 徐群芳, Email: 1298467265@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.04.001

【摘要】 目的 探讨血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)浓度与人宫颈癌基因蛋白(HCCR)及甲胎蛋白(AFP)的相关性。方法 采集 2013 年 6 月至 2014 年 9 月在湖南省益阳医学高等专科学校附属医院传染科住院的 400 例 HBsAg 阳性患者为观察组,根据 HBsAg 浓度分为 A、B、C、D 组〔A 组 87 例(HBsAg 0.5 ~ 150 $\mu\text{g/L}$), B 组 98 例(HBsAg 151 ~ 300 $\mu\text{g/L}$), C 组 113 例(HBsAg 301 ~ 450 $\mu\text{g/L}$), D 组 102 例(HBsAg > 450 $\mu\text{g/L}$)〕,另外根据疾病类型分为肝炎组 183 例、肝硬化组 116 例、肝细胞癌(HCC)组 101 例;以 100 例健康体检者作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 HCCR,化学发光法检测 HBsAg 和 AFP,并对 HBsAg 浓度与 HCCR、AFP 进行 Pearson 相关性分析。结果 不同 HBsAg 浓度组血清 HCCR、AFP 均明显高于健康对照组,且 HBsAg 浓度越高, HCCR、AFP 水平越高〔HCCR (g/L): 9.28 ± 2.24 、 13.31 ± 3.00 、 16.83 ± 4.26 、 24.50 ± 8.04 比 6.23 ± 2.30 , AFP ($\mu\text{g/L}$): 6.36 ± 1.63 、 7.56 ± 4.20 、 15.36 ± 8.77 、 37.44 ± 25.36 比 2.50 ± 0.92 , 均 $P < 0.05$ 〕,且 A、B、C、D 组 HCCR 与 AFP 均呈正相关(r 值为 0.73、0.51、0.63、0.79, 均 $P < 0.05$)。以 HCCR > 15 g/L、AFP > 9 $\mu\text{g/L}$ 为阳性,不同 HBsAg 浓度 A、B、C、D 组 HCCR、AFP 阳性率随 HBsAg 浓度的增加均呈升高趋势〔HCCR: 2.30%(2 例)、16.33%(16 例)、57.52%(65 例)、75.49%(77 例); AFP 阳性率为 0%(0 例)、10.24%(10 例)、51.33%(58 例)、65.69%(67 例)〕, HCC 组 HCCR、AFP 阳性率明显高于肝炎组和肝硬化组〔HCCR: 89.11%(90 例)比 21.86%(40 例)、25.86%(30 例); AFP: 71.29%(58 例)比 20.77%(38 例)、21.55%(25 例); 均 $P < 0.01$ 〕;不同分组方法组内比较, HCCR 阳性率均明显高于 AFP 阳性率(均 $P < 0.01$)。结论 HCCR 浓度的高低在一定程度上可反映肝细胞的实质性炎性病变及癌变程度,联合检测 HBsAg 高浓度 HBV 感染者的 HCCR 和 AFP 对观察肝脏损害的演变过程有重要的临床价值。

【关键词】 乙型肝炎病毒表面抗原; 人宫颈癌基因蛋白; 甲胎蛋白

Correlations of different concentrations of HBsAg in HBV patients with the levels of HCCR and AFP

Xu Qunfang Yiyang Medical College, Yiyang 413000, Hunan, China

Corresponding author: Xu Qunfang, Email: 1298467265@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relevance of the concentration of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) to human cervical cancer gene protein (HCCR) and alpha fetoprotein (AFP). **Methods** From June 2013 to September 2014, 400 patients with positive HBsAg admitted to infection department of the Affiliated Hospital of Yiyang Medical College in Hunan Province as the observation group, according to the concentration of HBsAg was divided into A, B, C, D groups, A group of 87 cases (0.5 ~ 150 g/L), 98 cases in B group (151 ~ 300 g/L), C group of 113 cases (301 ~ 450 g/L), 102 cases in D group (> 450 g/L). In addition, according to the type of disease was divided into hepatitis group 183 cases, 116 patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) group of 101 cases. 100 cases of healthy people were taken as control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect HCCR, chemiluminescence method was used to detect HBsAg and AFP, and Pearson correlation analysis was performed. **Results** Serum HCCR and AFP in different concentrations of HBsAg groups were significantly higher than the control group, and the higher the concentration of HBsAg, the higher the level of HCCR and AFP [HCCR (g/L):

9.28±2.24, 13.31±3.00, 16.83±4.26, 24.50±8.04 vs. 6.23±2.30; AFP (μg/L): 6.36±1.63, 7.56±4.20, 15.36±8.77, 37.44±25.36 vs. 2.50±0.92, all $P < 0.05$], and A, B, C, D groups HCCR and AFP were positively correlated ($r = 0.73, 0.51, 0.63, 0.79$, all $P < 0.05$). With HCCR > 15 g/L, AFP > 9 g/L positive, with the increase of HBsAg concentration in different HBsAg concentration groups, HCCR, AFP positive rate were increased [the positive rate of HCCR was 2.30% (2 cases), 16.33% (16 cases), 57.52% (65 cases), 75.49% (77 cases); the positive rate of AFP was 0% (0 case), 10.24% (10 cases), 51.33% (58 cases), 65.69% (67 cases)], HCCR and AFP positive rates in HCC group were significantly higher than the positive rate of hepatitis group and cirrhosis group [the positive rate of HCCR was 89.11% (90 cases) vs. 21.86% (40 cases), 25.86% (30 cases); the positive rate of AFP was 71.29% (58 cases) vs. 20.77% (38 cases), 21.55% (25 cases), all $P < 0.01$]; comparison of methods of different groups within the group, the positive rate of HCCR was significantly higher than the positive rate of AFP (all $P < 0.01$).

Conclusions The concentration of HCCR can reflect the parenchymal inflammatory lesions and canceration degree of hepatocytes to a certain extent. Meanwhile, detecting HCCR and AFP in HBsAg infected patients with high concentration of HBV has important clinical value in the observation of the evolution of liver damage.

【Key words】 Hepatitis B virus surface antigen; Human cervical cancer gene protein; Alpha fetoprotein

乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)为乙型肝炎病毒(HBV)感染的最主要病原学标志物和直接证据之一,是HBV的一种包膜蛋白抗原,合成后能稳定地附着在内质网膜上,进而包裹在HBV核壳上形成HBV病毒颗粒,或转移到细胞膜上^[1]。HBV能引起急性慢性肝炎,虽然有许多感染者的病毒最终处于非复制状态,但是由于对感染的持续免疫应答,大多数人仍进展为肝纤维化,有大约40%的人进展为肝硬化、肝衰竭甚至肝细胞癌(HCC),HBV持续感染是HCC发病机制中的重要启动因子^[2]。作为HCC的实验室诊断指标,血清甲胎蛋白(AFP)因其敏感性和特异性均较高而得到普遍认可,但仍有30%左右的患者AFP呈阴性^[3]。近年来研究表明,人宫颈癌基因蛋白(HCCR)在原发性HCC患者血清中的活性升高,而且显著高于急性慢性肝炎、肝硬化、脂肪肝和其他良性肝占位性病变,提示它可能与HCC的发生有更密切的关系,HCCR可作为候选HCC标志物^[4-5]。本研究旨在探讨不同HBsAg浓度HBV患者中血清HCCR、AFP水平变化,并分析其相关性,以便更好地掌握HBV感染肝损伤后炎症的变化程度。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例资料 选择2013年6月至2014年9月在我院传染科住院的HBsAg≥0.5 μg/L患者400例作为观察组,原发病为肝炎、肝硬化或HCC;其中男性224例,女性176例;平均年龄(45±18)岁。所有研究对象均排除了脑、肺、肾、胰等器官疾病及女性宫颈癌疾病。

1.1.2 研究分组

1.1.2.1 按HBsAg浓度分组 根据HBsAg浓度分为A、B、C、D组,A组87例(HBsAg 0.5~150 μg/L)、B组98例(HBsAg 151~300 μg/L)、C组113例(HBsAg 301~450 μg/L)、D组102例(HBsAg>450 μg/L)。

1.1.2.2 按疾病类型分组 肝炎组183例,其中男性100例,女性83例;平均年龄(40±22)岁。肝硬化组116例,其中男性68例,女性48例;平均年龄(46±21)岁。HCC组101例,其中男性56例,女性45例;平均年龄(50±17)岁。所有患者均经影像学、肝脏穿刺、病理检查确诊。

1.1.2.3 健康对照组 另外选择肝功能正常及肝炎病毒标志物均为阴性的本院健康体检者100例,其中男性56例,女44例;平均年龄(40±20)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 所有研究对象均取清晨空腹静脉血5 mL,静置30 min,3 000转/min(离心半径=10 cm),离心5 min,取血清-40℃保存。

1.2.2 HbsAg和AFP检测 采用化学发光法定量检测血清HbsAg和AFP水平,试剂盒由上海卓康公司提供,检测过程严格按试剂盒说明书进行测定。以HCCR>15 g/L为阳性^[6]、AFP>9 μg/L为阳性^[7]。

1.2.3 HCCR检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测HCCR:①通过棋盘滴定法确定单克隆抗体(单抗)的最佳包被浓度、多克隆抗体(多抗)的最佳稀释度(1:400)以及酶标抗体的最佳稀释倍数(1:8 000)。②包被:用包被缓冲液将鼠抗人HCCR单抗稀释到5 mg/L,以100 μL/孔包被酶标板,4℃湿盒内过夜,用洗涤液洗涤5次,每

次 3 min, 拍干。③ 封闭: 加入封闭液, 每孔 200 μ L, 37 $^{\circ}$ C 保温保湿 2 h, 用洗涤液洗涤 5 次, 每次 3 min, 拍干。④ 加入血清标本: 每孔加血清 100 μ L (每个标本做 3 个平行孔), 留取 2 孔加阴性、阳性对照各 100 μ L, 并设一空白对照孔, 加贴封片, 37 $^{\circ}$ C 保温保湿 1 h。⑤ 孵育结束后, 将微孔反应板上的封片揭掉, 用洗涤液洗涤 5 次, 每次 3 min, 最后一次吸干后拍干。⑥ 加一抗: 每孔加一定浓度的抗小鼠 HCCR 多抗 100 μ L, 37 $^{\circ}$ C 保温保湿 1 h, 用洗涤液洗涤 5 次, 每次 3 min, 最后一次吸干后拍干。⑦ 加酶标抗体: 每孔加羊抗小鼠辣根过氧化物酶 (HRP)-IgG 抗体 100 μ L, 37 $^{\circ}$ C 保温保湿 1 h, 用洗涤液洗涤 5 次, 每次 3 min, 最后一次吸干后拍干。⑧ 显色反应: 加入底物缓冲液四甲基联苯胺 (TMB) 100 μ L/孔, 37 $^{\circ}$ C 避光反应 15 min。⑨ 终止反应: 加终止液 50 μ L/孔, 终止反应, 静置 5 min。⑩ 比色: 酶标仪测 450 nm 波长下吸光度 (A) 值。通过定值标准品建立标准曲线, 再依据标准曲线计算出 HCCR 浓度值。

抗小鼠 HCCR 多抗和鼠抗人 HCCR 单抗由军事医学科学院微生物研究所赠, 羊抗小鼠 HRP-IgG 抗体购自北京博奥森生物技术公司, TMB 底物及显色剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 美国 Bio-Tek 公司 ELX800 型酶标仪。

1.2.4 相关性分析: 对 HBsAg 浓度和 HCCR、AFP 进行 Pearson 相关性分析。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计学软件分析处理数据, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建立 HCCR 标准曲线 以 5 个 HCCR 标准品浓度 (2.34、8.92、16.77、32.46、67.83 g/L) 为横坐标, 对应的 A 值为纵坐标, 建立标准曲线。见图 1。

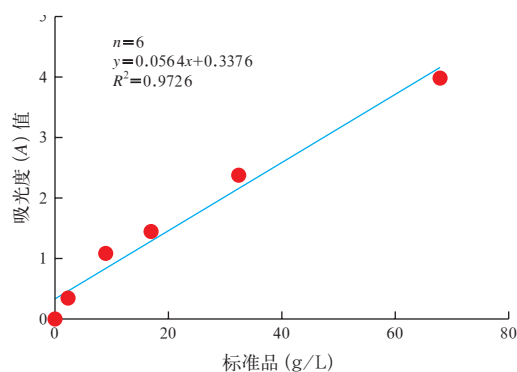


图1 HCCR 标准曲线

2.2 健康对照组和不同 HBsAg 浓度组 HCCR、AFP 的比较及其相关性分析 方差分析显示, 不同 HBsAg 浓度组血清 HCCR、AFP 水平均明显高于健康对照组, 且 HBsAg 浓度越高, HCCR 与 AFP 水平越高 (均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, A、B、C、D 组 HCCR 与 AFP 均呈正相关 (均 $P < 0.05$)。见表 1, 图 2。

表1 不同 HBsAg 浓度组 HCCR 与 AFP 的比较及其相关性分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	HCCR (g/L)	AFP (μ g/L)	r 值	P 值
健康对照组	100	6.23 $\pm$ 2.30	2.50 $\pm$ 0.92		
A 组	87	9.28 $\pm$ 2.24	6.36 $\pm$ 1.63	0.73	<0.05
B 组	98	13.31 $\pm$ 3.00	7.56 $\pm$ 4.20	0.51	<0.05
C 组	113	16.83 $\pm$ 4.26	15.36 $\pm$ 8.77	0.63	<0.05
D 组	102	24.50 $\pm$ 8.04	37.44 $\pm$ 25.36	0.79	<0.05
F 值		239.95	128.60		
P 值		<0.05	<0.05		

2.3 不同 HBsAg 浓度分组的 HCCR、AFP 阳性率比较 不同 HBsAg 浓度组 HCCR 阳性率和 AFP 阳性率随 HBsAg 浓度的上升呈升高趋势 (χ^2 为 142.40、130.76, 均 $P < 0.01$)。见表 2。

表2 不同 HBsAg 浓度组 HCCR、AFP 阳性率比较

组别	例数 (例)	HCCR > 15 g/L [% (例)]	AFP > 9 μ g/L [% (例)]
A 组	87	2.30 (2)	0 (0)
B 组	98	16.33 (16)	10.24 (10)
C 组	113	57.52 (65)	51.33 (58)
D 组	102	75.49 (77)	65.69 (67)
χ^2 值		142.40	130.76
P 值		<0.01	<0.01

2.4 不同疾病类型分组的 HCCR、AFP 阳性率比较 肝炎组和肝硬化组的 HCCR、AFP 之间的阳性率比较差异无统计学意义 (χ^2 为 2.46、3.02, 均 $P > 0.05$)。但 HCC 组的 HCCR 阳性率明显高于 AFP 阳性率 ($\chi^2 = 24.68$, $P < 0.01$), 说明 HCCR 对 HCC 的敏感性高于 AFP。见表 3。

表3 HBV 相关性肝脏疾病 HCCR、AFP 阳性率比较

组别	例数 (例)	HCCR > 15 g/L [% (例)]	AFP > 9 μ g/L [% (例)]
肝炎组	183	21.86 (40)	20.77 (38)
肝硬化组	116	25.86 (30)	21.55 (25)
HCC 组	101	89.11 (90)	71.29 (58)
χ^2 值		136.25	47.32
P 值		<0.01	<0.01

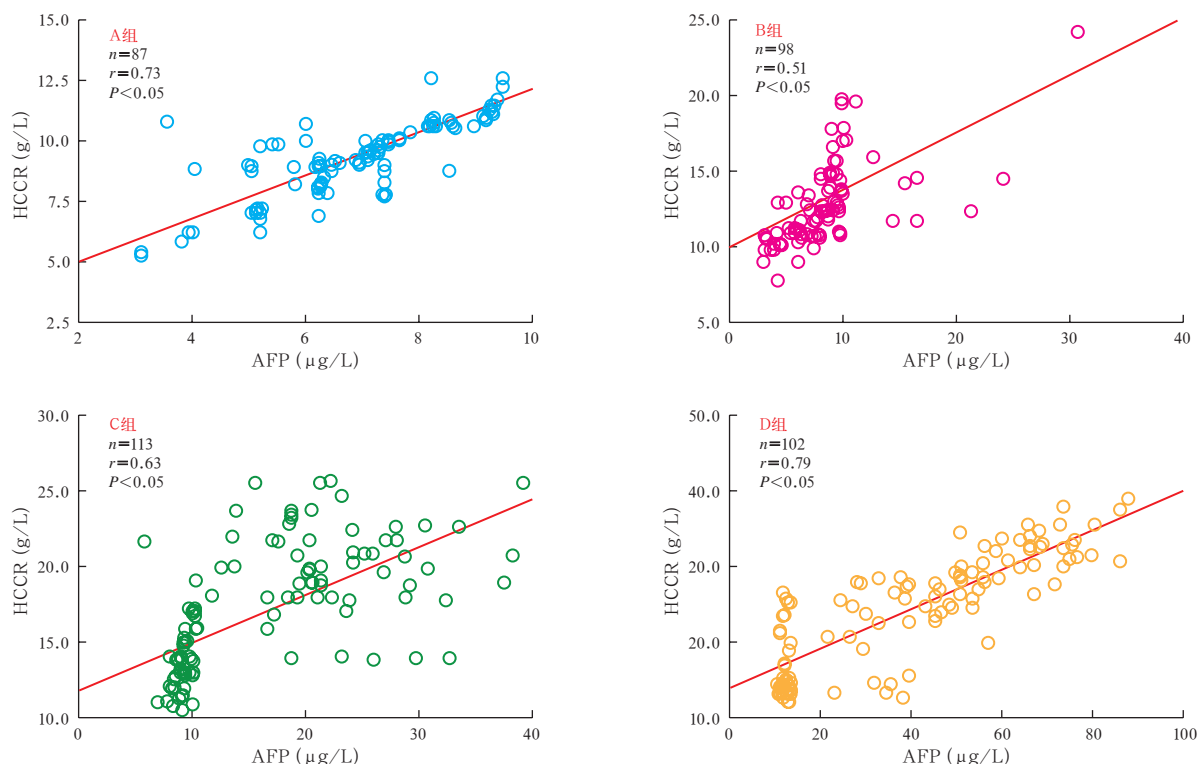


图2 不同HBsAg浓度组HCCR与AFP的相关性分析

3 讨论

目前HBV的临床诊断主要依据HBsAg,对HBV的血清标志物进行检测是进行乙型肝炎诊断、分析以及治疗的基础,其检测结果能够确定HBV感染者的患病程度和传染性^[8]。在早期检测中,若患者血清中存在HBsAg,则可确定其患有乙型肝炎^[9]。非急性情况下,多数HBV感染者不会出现临床症状,HBsAg携带者的HBV-DNA为低水平或阴性,丙氨酸转氨酶(ALT)为正常水平,伴有程度不高或无肝组织坏死性的炎症,血清中能够检测到HBsAg。对HCC病例之中感染HBV的病例数进行统计和分析,发现HCC患者有高达94%的几率感染HBV, HCC组中有89%的患者携带阳性HBsAg,通过HBsAg转基因鼠的实验可知,HBsAg基因的表达能够使肝细胞增生,若肝细胞增生或增殖速率过高,则极易转变为HCC,这也从侧面表明了HBsAg携带者转变为HCC的可能性极高^[10-11]。本实验对400例研究对象的HBsAg浓度进行了检测,对检测结果进行分析发现,不同HBsAg浓度组与健康对照组HCCR、AFP水平变化之间有统计学意义(均 $P<0.05$);提示HCCR与AFP可能参与HBV的感染过程,肝细胞被HBV感染之后受到损伤继而出现再生,此时的肝细胞能够产生HCCR与AFP,因

此血清中这二者的含量也大量增加^[12]。本研究证明,HBsAg浓度与HCCR与AFP水平成正比,A、B、C、D 4组HCCR与AFP均呈正相关(均 $P<0.05$),说明HCCR与AFP参与了HBV感染过程,因此可以认为,HCCR与AFP也能够一定程度上体现肝细胞的再生程度和质量,并且能够明确肝损伤的具体程度。因此可以认为,HCCR与AFP可以用来判断肝细胞是否损伤,在一定程度上反映患者的病情变化,通过对HCCR与AFP的水平进行检测和分析,能够及时了解患者HBV感染之后的肝损伤程度,并且结果正确率较高。

中国相对于其他国家的HBV感染病例较多,有学者发现,HBV感染和原发性HCC有着直接联系,并且HBV是HCC出现的主要原因^[13]。在HCC早期时,肿瘤直径 ≤ 5 cm,此时并不存在明显病症,而一旦到达晚期,预后效果不好,对人类健康的危害较大,所以进行早期诊断和及时治疗是非常重要的,能够有效改善预后效果^[14-15]。HCC在发展过程中会表达AFP,能够在症状出现前6~12个月的早期诊断中起到重要作用,因此可以通过AFP的检测结果来判断患者是否患有HCC,但是这种诊断方式容易受到很多因素的影响。其中患者癌细胞分化能力就是影响因素之一,分化能力差则AFP阳性检

出率高,反之检出率低^[16]。据临床诊断发现,70%的 HCC 患者检测出的 AFP 为阳性,这表明这种诊断方式有一定的局限性^[17]。在不同 HBsAg 浓度组 HCCR 和 AFP 阳性率变化分析中, HCCR 和 AFP 阳性率随 HBsAg 浓度的增大而增大(均 $P < 0.01$),提示 HBsAg 浓度与 HCCR、AFP 的阳性率有着直接联系,也从侧面证明对 HCCR、AFP 水平进行检测,其检测结果有利于明确患者肝细胞病变或癌变程度。除此之外,我们对肝炎、肝硬化两组患者的 HCCR、AFP 水平进行检测,并对二者阳性率进行比较分析,其差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。但 HCC 组的 HCCR 阳性率较 AFP 的高($P < 0.01$),说明 HCCR 对 HCC 更加敏感。肝病患者 AFP 明显升高,其机制如下:①感染 HBV 的 HCC 患者,其肝细胞因受到损伤而出现再生情况,再生的肝细胞能够分泌 AFP,因此患者血清中的 AFP 会出现升高现象^[18];②非肿瘤性肝病患者体内的 AFP 也会出现升高现象,但机制并没有完全明确,推测可能原因为肝细胞病变坏死使 AFP 分泌出现异常^[19]。因此可以通过对 AFP 水平的检测结果来判断患者是否患有 HCC,并且也是判断治疗效果以及预后的重要依据,据临床诊断发现,只有 70% 的 HCC 患者检测出的 AFP 为阳性,这表明这种诊断方式有一定的局限性^[17]。本研究还发现, HCCR 与 AFP 二者有直接联系,并且 HCCR 水平与 HBsAg 浓度成正比,因此, HCCR 也可以运用到 HCC 的诊断中,若将 HCCR 与 AFP 联合诊断,则诊断结果更加准确,可以提高 HCC 的检出率。所以,联合检测 HCCR 和 AFP 对早期诊断 HCC 有着重要作用,在一定程度上能够推动 HBV 感染者肝脏损害的研究进程。

参考文献

- 1 巢浩界,张铭. 时间分辨荧光免疫分析技术检测乙肝病毒标志物优越性的探讨[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8(4): 209-211.
- 2 Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101 Suppl 1: S1-6.
- 3 苗静,吴素琼,郭丽颖,等. 甲胎蛋白和胆碱酯酶在乙型肝炎病毒相关 慢加急性肝衰竭患者中应用价值的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(3): 257-261.
- 4 Yoon SK, Lim NK, Ha SA, et al. The human cervical cancer oncogene protein is a biomarker for human hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Res, 2004, 64(15): 5434-5441.
- 5 徐浩,兰孟东,赵龙凤. HBV 导致肝细胞癌机制研究进展[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2008, 2(3): 214-219.
- 6 Chung YJ, Kim JW. Novel oncogene HCCR: its diagnostic and therapeutic implications for cancer [J]. Histol Histopathol, 2005, 20(3): 999-1003.
- 7 段俊林,欧超伟,刘尧娟,等. 乙肝病毒表面抗原浓度与 AFU 及 AFP 的相关性研究[J]. 中国热带医学, 2009, 9(2): 271-272.
- 8 宋玉伟. HBsAg 阳性母亲所生儿童预防接种乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白后仍有较高的隐匿性乙肝病毒感染的发生率[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(3): 188-188.
- 9 王跃国,张志泉,毛丽萍. 不同浓度 HBsAg 血清中乙型肝炎标志物模式分析[J]. 南通医学院学报, 2003, 23(4): 512-512, 514.
- 10 阮秀花,张效本,任丽君,等. 乙型肝炎病毒感染与原发肝癌发生的关系[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 7(1): 30-32.
- 11 Borzio M, Trerè D, Borzio F, et al. Hepatocyte proliferation rate is a powerful parameter for predicting hepatocellular carcinoma development in liver cirrhosis [J]. Mol Pathol, 1998, 51(2): 96-101.
- 12 何亚萍,乔国显,张国栋,等. 乙型肝炎孕妇血清中甲胎蛋白含量升高的原因分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(10): 766-767.
- 13 刘振文,沈中阳,郝明利,等. 18 例原位肝移植术后的监护治疗[J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13(6): 367-368.
- 14 张岱,叶兆祥,魏玺,等. 超声造影在肝脏局灶性病变中的应用价值[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(5): 523-526.
- 15 李姗姗,孙丽莹. 肝细胞肝癌中生长抑素受体 2/5 的表达研究[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(2): 107-111.
- 16 林浩,赵楚生,郑永平. 肝硬化和肝癌患者外周血淋巴细胞中 INK4 位点反义非编码 RNA 和肿瘤抑制因子的表达[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(1): 86-89.
- 17 汤绍辉,杨冬华. IGFs 家族基因在肝细胞癌变中的分子机制[J]. 国外医学(消化系疾病分册), 2003, 23(2): 108-111.
- 18 王书锋,周丽莉. 血清 AFP、FER 和 CA19-9 联合检测在原发性肝癌诊断中的意义[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 2(1): 39-41.
- 19 杨瑞生. 肝病患者甲胎蛋白、乙肝表面抗原检测结果临床分析[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(15): 2879-2880.

(收稿日期: 2017-10-20)

(本文编辑: 杨程伍 张耘菲)

消 息

《实用检验医师杂志》广告业务招商

《实用检验医师杂志》于 2009 年 7 月 21 日获得中华人民共和国新闻出版总署批准的中华人民共和国期刊出版许可证,京期出证第 5864 号;2009 年 8 月 19 日获得天津市工商局批准的广告经营许可证,许可证号:1201034000665。广告经营范围:设计、制作印刷品广告,利用自有《实用检验医师杂志》发布广告。本刊为国内外公开发行。目前本刊编辑部已开发广告业务,欢迎需要在本刊刊登广告的客户联系我们。联系电话:022-23306917