

慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织微小 RNA 的表达

李蓓 周璇 陈力 冯聪 黎檀实

【摘要】目的 通过对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 大鼠和正常大鼠肺组织匀浆中微小 RNA (miRNA) 表达谱的检测,寻找特定异常表达的 miRNA,探讨肺组织中 miRNA 在 COPD 发病机制中的价值。**方法** 将 20 只雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为正常对照组和 COPD 模型组,每组 10 只。使用内毒素气道滴入联合烟雾法复制 COPD 大鼠模型。收集两组大鼠肺组织,取右肺进行组织病理学观察以判定模型是否成功;提取左肺组织中的 RNA,通过高通量测序技术获取 COPD 大鼠及正常大鼠肺组织中 miRNA 表达谱,找出两组之间存在差异表达的 miRNA 进行层次聚类分析,并进行 miRNA-Target 网络构建。**结果** 与正常对照组比较, COPD 模型组大鼠肺组织表达上调的 miRNA 有 20 个,其中表达显著上调前 10 位依次为 miR-30c-2、miR-199a-5p、miR-30a、miR-145、miR-151、miR-674-5p、miR-214、miR-423、miR-28、miR-181b;而表达显著下调的 miRNA 只有 miR-376b-3p。聚类分析发现,3 只正常对照大鼠与 3 只 COPD 模型大鼠肺组织 miRNA 在聚类过程中个体间差异较大,同类样本不能很好地聚在一起,可能在样本制备时存在较大的不稳定性。通过构建 miRNA-Target 生物网络发现,miR-30c-2、miR-145、miR-181b、miR-181a、miR-181d、miR-199 等具有多个基因靶标。**结论** COPD 大鼠肺组织中多种 miRNA 表达较正常大鼠有差异,其中 miR-30c-2、miR-145、miR-181b、miR-181a、miR-181d、miR-199 均具有多个基因靶标,在 COPD 发病过程中有重要作用,对于阐明 COPD 的发病机制有一定意义。

【关键词】 肺疾病,阻塞性,慢性; 微小 RNA; 大鼠

Expression of microRNAs in lung homogenates in rats with chronic obstructive pulmonary disease Li Bei, Zhou Xuan, Chen Li, Feng Cong, Li Tanshi. Department of Emergency, PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: Li Tanshi, Email: lts301@sohu.com

【Abstract】Objective To determine the expression spectrum of microRNA (miRNA) in the lung homogenate of rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or healthy rats, to look for differentially expressed miRNA, and to explore their potential role in pathogenesis of COPD. **Methods** Twenty male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into normal control group and COPD model group, with 10 rats in each group. COPD rat models were reproduced by smoke inhalation as well as intratracheal instillation of lipopolysaccharide (LPS). The samples of the lung were harvested, and the histopathological examination of the right lung was carried out to evaluate the degree of lung injury. Total RNAs were isolated from the left lung. The miRNA expressions in lung tissue of rats with COPD or normal rats were determined by miRNA chip technology to screen the miRNA with differential expression, and hierarchical clustering analysis was made. The data were analyzed to study the expression difference of miRNAs between the two groups, and to construct the miRNA-Target network. **Results** Compared with normal control group, 20 miRNA with increased expression were found in COPD model group, the top 10 were miR-30c-2, miR-199a-5p, miR-30a, miR-145, miR-151, miR-674-5p, miR-214, miR-423, miR-28 and miR-181b, and only miR-376b-3p showed down-regulation. Hierarchical clustering analysis showed that significant differences in individual miRNA in lung tissue between rats of two groups were found. However, similar samples could not be gathered well, thus it may give rise to inconsistency during the sample preparation. Many miRNAs had multiple target genes in miRNA-Target network, such as miR-30c-2, miR-145, miR-181b, miR-181a, miR-181d, miR-199. **Conclusions** The study reveals that there is a variance of miRNAs expression profile in lung homogenates between COPD group and the normal control group of rats, and many miRNAs have multiple target genes, such as miR-30c-2, miR-145, miR-181b, miR-181a, miR-181d, and miR-199. Therefore, the results may be valuable to certain extent for the interpretation of COPD pathogenesis.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; microRNA; Rat

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.12.012

基金项目:国家自然科学基金(30840039)

作者单位:100853 北京,解放军总医院急诊科

通信作者:黎檀实, Email: lts301@sohu.com

慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是常见的慢性呼吸系统疾病,病情不断发展最终可引起肺源性心脏病和呼吸衰竭,发病率和病死率均较

高。2002 年世界卫生组织 (WHO) 公布的资料显示, COPD 为世界第 5 位死因, 到 2020 年将成为第 3 位死因^[1]。对我国北部和中部地区 10 万成人的调查结果表明, COPD 位于农村病死率首位, 推测我国 COPD 患者数约为 2 500 万人^[2]。COPD 的主要特征在于气道的慢性炎症和全身系统性炎症反应, 但其发病机制尚未完全阐明。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是在动植物中广泛存在的一类小分子非编码单链 RNA, 由 18~24 个核苷酸组成, 可以通过作用于 mRNA 的 3' 非翻译区, 在转录后水平调节基因的表达。miRNA 在调节正常细胞生长、分化以及凋亡的过程中发挥了重要作用^[3]。在疾病状态下, miRNA 表达谱会发生特征性的改变。本研究将 COPD 大鼠与正常大鼠肺组织匀浆中 miRNA 进行比较, 寻找其中差异表达的 miRNA, 探讨其在 COPD 发病过程中的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及材料: SPF 级雄性 SD 大鼠 12 只, 体质量 (120±10) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证号: SCXKC (京) 2012-0001。大前门牌香烟 (上海烟草公司, 焦油含量 12 mg, 尼古丁 1.0 mg, 一氧化碳 12 mg)。脂多糖 (LPS, E.Coil, O55:B5, 美国 Sigma 公司); miRNA 提取分离试剂盒、cDNA 第一链合成试剂盒 (北京天根生物技术有限公司), TRIzol 试剂 (美国 Invitrogen 公司); RNA 生物素标记试剂盒 (美国 Genisphere 公司); 基因芯片扫描仪、基因芯片控制软件、高通量微点阵杂交芯片 (美国 Affymetrix 公司)。

1.2 动物分组和模型制备: 将大鼠按随机数字表法分为正常对照组和 COPD 模型组, 每组 10 只。正常对照组大鼠于正常环境下喂养; COPD 组大鼠分别于 1、8、15、22、29、36 d 经气管内注入 1 g/L LPS 200 μL, 并且于 2~7、9~14、16~21、23~28、30~35、36~42 d 将大鼠置于 72 L 留有两个通气孔的玻璃箱中被动吸烟, 每次 0.5 h, 每日 2 次, 间隔 8 h; 第 1 日每次 8 支, 第 2 日后每次 15 支。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 标本采集: 在第 43 日将大鼠称体质量后皮下注射 25% 乌拉坦 5~10 mL/kg 麻醉, 腹主动脉穿刺放血后处死, 开胸暴露双肺。取右肺, 10% 中性甲醛溶液固定, 制备石蜡切片, 苏木素-伊红 (HE) 染色, 光镜下观察。取左肺, 剔除肺外组织后剪碎, 置

于有灭活 RNA 酶的冻存管中, 液氮冻存, 用于高通量芯片检测和实时聚合酶链反应 (PCR) 检测。

1.3.2 组织总 RNA 提取: 通过异丙醇沉淀法浓缩 RNA, 用分光光度计定量, 甲醛变性胶电泳质检总 RNA 质量。低温下在研钵中研碎标本, 用 TRIzol 一步法提取总 RNA。紫外分光光度计检测 RNA 纯度, 以波长 260 nm 和 280 nm 处测得的总 RNA 吸光度比值 (A_{260}/A_{280}) 大于 2.0 为 RNA 质控合格。

1.3.3 miRNA 微阵列杂交法和信号采集: 采用微阵列杂交系统进行检测, 分析 miRNA 和 miRNA 转录本 (pri-miRNA) 在同一基因的转录与表达以及各种 miRNA 分子表达水平。使用基因芯片扫描仪采集杂交图像, 控制软件对每个点的荧光强度进行分析。过滤掉讯号判定值 < 0 的探针。经过归一化处理后的荧光强度转化为正常对照组和 COPD 模型组之间基因表达的 log₂ 比值。对 log₂ 比值 ≥ 0.8 或 ≤ -0.8 且 $P < 0.05$ 的点进行进一步分析。

1.3.4 聚类分析: 利用 Cluster 软件对 miRNA 的表达数据进行 log 转换处理^[4]; 然后使用分层聚类算法中的平均距离算法进行聚类计算^[2]。

1.3.5 miRNA 靶基因预测和 miRNA-Target 网络构建: 采用目前公认预测精度最高、算法原理各异的 5 种预测软件 (miRanda^[5]、miRDB^[6]、miRWalk^[7]、RNA22^[8]、TargetScan/TargetScanS^[9]) 预测生物信息学靶标。将有 3 种或 3 种以上方法都预测到的 miRNA 靶基因定义为可靠靶基因, 此策略可降低预测的假阳性。将基于预测的 miRNA 基因调控关系进行整理^[10]; 选取可靠靶基因中被相同 miRNA 调控的具有重要功能的靶基因进行网络构建。

2 结果

2.1 组织病理学改变 (图 1): 光镜下观察正常对照组大鼠除少数见局限性轻度炎症外, 其余均未见异常。COPD 模型组大鼠具有特征性病理学改变: 支气管黏膜纤毛柱状上皮细胞部分脱落, 纤毛粘连、倒伏、缺失、变性坏死, 杯状细胞增生, 黏膜下层及肌层大量炎性细胞浸润, 部分支气管平滑肌明显增厚, 管腔内充满大量中性粒细胞、肺泡巨噬细胞及黏液分泌物, 肺内细支气管、终末细支气管出现不同程度的慢性炎性细胞 (包括中性粒细胞、淋巴细胞), 肺内呼吸性支气管、肺泡管、肺泡囊及肺泡明显扩大, 肺泡壁多处断裂, 部分肺泡相互融合形成肺大泡。该病理结果与 COPD 的病理学表现^[11] 基本符合, 表示制模成功。

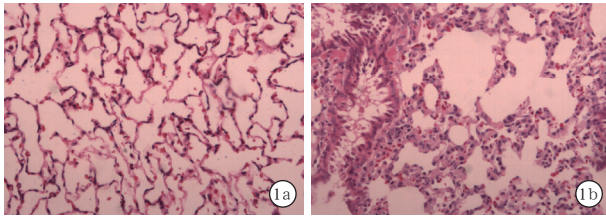


图 1 光镜下观察两组大鼠肺组织病理学改变 正常对照组 (a) 大鼠肺泡细胞无变性坏死,细胞形态正常,无炎性细胞浸润,无纤维组织增生,肺泡壁毛细血管形态正常;慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 模型组 (b) 大鼠肺实质破坏,细支气管扩张破坏,肺泡间隔增厚并可见炎性细胞浸润,小血管的管壁增厚 HE 低倍放大

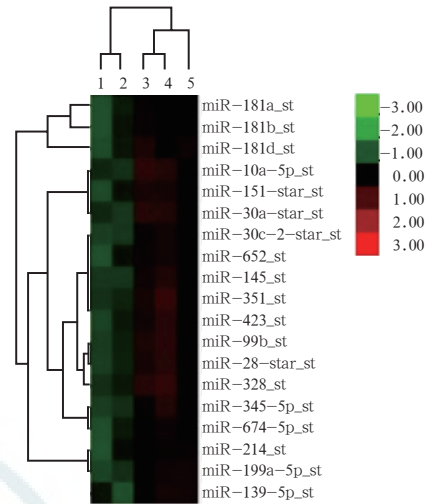
2.2 miRNA 表达差异:通过对比分析 COPD 大鼠和正常大鼠肺组织中各种类型 miRNA 的表达谱,得到 20 个表达上调的 miRNA 和 1 个表达下调的 miRNA (miR-376b-3p)。表达显著上调的前 10 位 miRNA 见表 1。

表 1 慢性阻塞性肺疾病大鼠与正常大鼠比较肺组织中表达显著上调的前 10 位微小 RNA (miRNA)

序号	探针名称	阈值 (d)	倍数变化	q 值 (%)
1	miR-30c-2	5.287 389 81	3.752 002 181 0	
2	miR-199a-5p	4.330 063 60	3.738 141 896 0	
3	miR-30a	2.873 283 59	3.048 342 484 0	
4	miR-145	3.167 229 38	1.960 830 731 0	
5	miR-151	2.147 614 79	3.330 708 662 3.083 333 333	
6	miR-674-5p	2.266 414 13	3.266 602 327 3.083 333 333	
7	miR-214	1.698 726 40	3.189 691 361 3.083 333 333	
8	miR-423	2.242 997 80	2.946 860 976 3.083 333 333	
9	miR-28	2.624 755 94	2.800 084 439 3.083 333 333	
10	miR-181b	1.804 774 03	2.427 408 082 3.083 333 333	

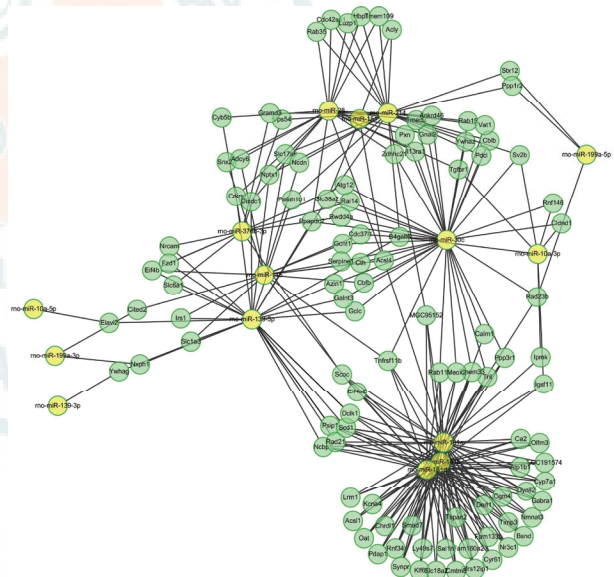
2.3 聚类分析:对测序得到的 miRNA 进行后续分析发现,3 只正常对照大鼠与 3 只 COPD 模型大鼠肺组织 miRNA 在聚类过程中个体间差异较大,同类样本并不能很好地聚在一起,可能在样本制备时存在较大的不稳定性。通过分析发现,正常对照大鼠 3 个样本和同类样本的重复性较差,对 COPD 1、COPD 2、COPD 3、正常 1、正常 2 这 5 个样本进行差异表达 miRNA 的聚类分析见图 2。

2.4 miRNA-Target 网络构建:当基因靶标受多个差异表达的 miRNA 调控时,其功能更为重要,称为具有共调控关系的 miRNA-Target 关系,图 3 为围绕此类调控关系的构建网络,即 miRNA-Target 生物网络。从中可以看出,多个 miRNA 具有多个基因靶标,如 miR-30c、miR-145、miR-181b、miR-181a、miR-181d、miR-199,它们在 COPD 的发病过程中可能有较为重要的作用。



注: 1、2 为正常对照组 2 个样本,3~5 为慢性阻塞性肺疾病模型组 3 个样本;miRNA 为微小 RNA

图 2 5 个大鼠肺组织样本差异表达的 miRNA 聚类分析



注:miRNA 为微小 RNA

图 3 miRNA-Target 网络构建

3 讨论

COPD 具有医疗费用昂贵、高发病率、高病死率的特点,临床上确诊 COPD 就意味着患者在不可逆的“急性加重期—缓解期”循环中逐渐恶化乃至死亡。因此,在分子机制或病理生理学角度深入理解病程,干预、调节或阻断某种致病环节,对于 COPD 的基础研究和临床治疗都具有重要意义。miRNA 在细胞分化、细胞周期及凋亡过程中发挥重要的作用,由于具有调节多个基因的能力,使其在生物标志物和治疗研究中受到人们关注,在有关 COPD 的研究中,miRNA 的作用也越来越得到重视。

研究发现,与健康者相比,严重 COPD 患者肺组

织中 miR-101 表达明显增加;小鼠暴露于香烟烟雾中 4 周,肺内 miR-101 显著上调,同时囊性纤维化跨膜传导调节蛋白明显抑制,而囊性纤维化跨膜传导调节蛋白是一个氯通道,在维持肺内液体平衡中扮演关键角色^[12]。此外,miR-34a 和 miR-199-5p 可能影响缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 相关的肺结构修复程序,与 COPD 的发病机制有关^[13]。研究表明,HIF-1 β 在 COPD 患者肺组织中的表达明显低于正常对照组,其水平降低与 COPD 严重程度显著相关^[14]。miR-199 还参与了细胞周期的调控。有研究发现,在瘢痕组织中过表达的 miR-199a-5p 可抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖,其机制可能与其使细胞停滞于 S 期或 G2/M 期有关^[15]。

本研究发现,COPD 大鼠肺组织中 miR-30c 表达较正常大鼠显著上调,且在 miRNA-Target 生物网络中 miR-30c 有多个调控的靶标基因。在有关心肌重构的实验研究中发现,miR-30 过表达可以抑制结缔组织生长因子的产生^[16],而结缔组织生长因子是纤维化的关键因子。在出芽式血管生成的体外模型中,miR-30 在内皮细胞的过表达会导致血管数量和长度的增加^[17]。由此可见,miR-30c 过表达在 COPD 病程中有可能抑制肺组织纤维化并促进血管生成,起到促进修复的作用。

与 miR-30c 不同,miR-145 能减少抑制血管内皮生长因子的表达,从而抑制血管的生成^[18]。还有学者发现,miR-145 在特发性肺纤维化患者肺组织中表达较健康者显著增高,过表达的 miR-145 促进了潜在转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的激活,在肺成纤维细胞中使平滑肌肌动蛋白- α 表达增加,纤维细胞收缩性增强,促进纤维粘连的形成^[19]。在一项有关非小细胞肺癌患者预后的研究中发现,肺组织中 miR-145 的表达水平与患者的总生存期呈负相关,其表达水平低的患者生存时间较短^[20]。此外,还有研究结果显示,miR-145 可能通过间充质转化 (EMT) 通路来调控起始细胞的发生,miR-145 过表达可下调 EMT 相关转录因子、间充质细胞标志的蛋白表达水平,上调上皮细胞标志的蛋白水平,从而抑制肺腺癌起始细胞的发生^[21]。可以认为 miR-145 在 COPD 病程中的作用是非常多样的。

从 miRNA-Target 生物网络可看出,miR-181b、miR-181a、miR-181d 调控的靶标基因数量最多,相互间有较多重叠。miR-181b、miR-181a、miR-181d 同属 miR-181 家族,目前在细胞免疫方面的研究文

献较多。有研究显示,miR-181 是细胞新陈代谢的重要因素,是支持自然杀伤 T 细胞 (NKT) 早期发育及生物合成必不可少的要求,miR-181 缺陷的小鼠表现出淋巴细胞发育不全和磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) 信号受损有关的 T 细胞发育缺陷^[22];同时 miR-181a/b-1 的缺失会降低 CD4⁺CD8⁺ 双阳性胸腺细胞对 T 细胞受体的响应,干扰早期恒定自然杀伤 T 细胞 (iNKT) 的生成,导致 iNKT 细胞在胸腺以及外围的数量明显减少^[23]。研究显示,在体外实验中输注 miR-181 仿制品能强烈抑制呼吸综合征猪的病毒复制^[24]。在有关食管癌的研究中,研究人员构建了 miR-181a 真核表达载体,并将其转染人食管癌 TE11 细胞发现,miR-181a 具有促进 TE11 细胞增殖、迁移和侵袭能力改变等多重作用^[25]。

在有关大鼠心肌细胞的研究中发现,过表达 miR-199a-5p 能促进体外培养的心肌细胞肥大,而阻遏 miR-199a-5p 的作用能抑制血管紧张素 II (Ang II) 诱导的心肌细胞肥大^[26]。同时根据生物信息学分析,miR-199a 有多个潜在的靶标蛋白是核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号转导通路中的重要分子,但是也有研究显示 miR-199a 可以影响 NF- κ B 的转录活性,但是抑制的程度并不大^[27]。

综上所述,在 COPD 的病程中有很多 miRNA 表达存在差异,其中 miR-30c、miR-145、miR-181b、miR-181a、miR-181d、miR-199 可能是潜在的调控靶标,它们主要在细胞免疫、血管生成、纤维化形成、细胞周期调控等方面发挥作用。

参考文献

- [1] 中华医学会重症医学分会. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的机械通气指南 (2007) [J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19 (9): 513-518.
- [2] 欧雪梅,董碧蓉. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期处理的循证证据 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14 (8): 453-456.
- [3] Ciesla M, Skrzypek K, Kozakowska M, et al. MicroRNAs as biomarkers of disease onset [J]. Anal Bioanal Chem, 2011, 401 (7): 2051-2061.
- [4] Eisen MB, Spellman PT, Brown PO, et al. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95 (25): 14863-14868.
- [5] Betel D, Wilson M, Gabow A, et al. The microRNA.org resource: targets and expression [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36 (Database issue): D149-153.
- [6] Wang X. miRDB: a microRNA target prediction and functional annotation database with a wiki interface [J]. RNA, 2008, 14 (6): 1012-1017.
- [7] Dweep H, Sticht C, Pandey P, et al. miRWalk—database: prediction of possible miRNA binding sites by "walking" the genes of three genomes [J]. J Biomed Inform, 2011, 44 (5): 839-847.
- [8] Miranda KC, Huynh T, Tay Y, et al. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes [J]. Cell, 2006, 126 (6): 1203-

- 1217.
- [9] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. *Cell*, 2005, 120 (1): 15-20.
- [10] Cline MS, Smoot M, Cerami E, et al. Integration of biological networks and gene expression data using Cytoscape [J]. *Nat Protoc*, 2007, 2 (10): 2366-2382.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36 (4): 255-264.
- [12] Hassan F, Nuovo GJ, Crawford M, et al. MiR-101 and miR-144 regulate the expression of the CFTR chloride channel in the lung [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (11): e50837.
- [13] Mizuno S, Bogaard HJ, Gomez-Arroyo J, et al. MicroRNA-199a-5p is associated with hypoxia-inducible factor-1 α expression in lungs from patients with COPD [J]. *Chest*, 2012, 142 (3): 663-672.
- [14] 魏文婷, 李冰, 贾晔然, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织中缺氧诱导因子 1 α 的表达变化 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29 (9): 1700-1703.
- [15] 吴志远, 卢玲, 郭晓瑞, 等. 瘢痕疙瘩 microRNA 表达谱的筛选及 miR-199a-5p 生物功能的初步研究 [J]. *中华整形外科杂志*, 2013, 29 (4): 279-284.
- [16] Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling [J]. *Circ Res*, 2009, 104 (2): 170-178.
- [17] Bridge G, Monteiro R, Henderson S, et al. The microRNA-30 family targets DLL4 to modulate endothelial cell behavior during angiogenesis [J]. *Blood*, 2012, 120 (25): 5063-5072.
- [18] Xu Q, Liu LZ, Qian X, et al. MiR-145 directly targets p70S6K1 in cancer cells to inhibit tumor growth and angiogenesis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40 (2): 761-774.
- [19] Yang S, Cui H, Xie N, et al. miR-145 regulates myofibroblast differentiation and lung fibrosis [J]. *FASEB J*, 2013, 27 (6): 2382-2391.
- [20] 徐磊, 蒋峰, 杨欣, 等. 非小细胞肺癌组织微小 RNA-145 表达及其与预后的关系 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31 (1): 177-179.
- [21] 胡静雯, 杨欣, 王洁, 等. 微小 RNA-145 通过调控上皮细胞间质化抑制肺腺癌起始细胞的发生 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30 (3): 549-551.
- [22] Henao-Mejia J, Williams A, Goff LA, et al. The microRNA miR-181 is a critical cellular metabolic rheostat essential for NKT cell ontogenesis and lymphocyte development and homeostasis [J]. *Immunity*, 2013, 38 (5): 984-997.
- [23] Zięta N, Łyszkiewicz M, Witzlau K, et al. Critical role for miR-181a/b-1 in agonist selection of invariant natural killer T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (18): 7407-7412.
- [24] Guo XK, Zhang Q, Gao L, et al. Increasing expression of microRNA 181 inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication and has implications for controlling virus infection [J]. *J Virol*, 2013, 87 (2): 1159-1171.
- [25] 李书军, 牛秀兰, 崔爱荣, 等. miR-181a 对人食管癌 TE11 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响 [J]. *肿瘤*, 2011, 31 (7): 613-618.
- [26] 张振辉, 黎佼, 熊旭明, 等. 微小 RNA-199a-5p 调控大鼠心肌细胞肥大的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30 (3): 408-413.
- [27] 许旭东, 宋晓伟, 荆清, 等. 微小 RNA-199a 对大鼠心肌肥厚的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39 (5): 446-450.

(收稿日期: 2014-05-13)

(本文编辑: 李银平)

· 学术活动预告 ·

第一届朝阳国际医学大会

在国内各级领导的殷切关怀和国外医学界同仁的大力支持下, 第一届朝阳国际医学大会将于 2014 年 12 月 20 日至 21 日在我们伟大祖国的首都北京隆重召开。本次会议由首都医科大学附属北京朝阳医院、北美中华医学会主办, 首都医科大学、北京大学医学部、北京市医院管理局联合主办。主题为“加强合作, 推动创新, 促进医学发展”。大会将以科学合理、灵活多样的形式全方位地展现中美医学研究的最新成果和未来全球医学发展面临的机遇与挑战, 可谓是一次融国际、地区和国内学术活动于一体的医学盛宴。届时, 美国 20 余位呼吸、心血管、神经、急诊与危重症、转化医学、泌尿系统疾病及新药开发、肿瘤和免疫等领域的顶级专家以及国内数位颇具影响力的工程院院士将亲临论坛, 为全体参会者做精彩纷呈的报告和演讲。我们还将精心组织 6 个紧贴临床、紧扣热点、紧跟国际的专题分论坛, 邀请北京朝阳医院知名医学专家以及美国同道对所在领域的重点和难点问题进行深入探讨, 并同与会者进行面对面的交流。

1 会议基本信息

报到时间: 2014 年 12 月 19 日; 会议时间: 2014 年 12 月 20 日至 21 日; 会议地点: 北京国际会议中心 (北京市朝阳区北辰东路 8 号)。

2 初步日程安排

12 月 20 日 14:00 ~ 17:30 第一会议室: 开幕式及主会场大会发言, 大会主席: 封国生、Jerry Zhu。

12 月 21 日 09:00 ~ 12:10、13:00 ~ 16:30 第三会议室 (分论坛 1): 呼吸病、老年病及职业病专题论坛, 分论坛主席: 董朝晖、Hong Gao、施焕中; 第二会议室 -A 厅 (分论坛 2): 急诊与危重症专题论坛, 分论坛主席: 李春盛、Hongyi Cui、李文雄; 第二会议室 -B 厅 (分论坛 3): 心血管及代谢性疾病专题论坛, 分论坛主席: 杨新春、Qin Ye、苏丕雄; 第二会议室 -C 厅 (分论坛 4): 神经系统疾病专题论坛, 分论坛主席: 胡文立、Lan Qin、吴安石; 201 会议室 -AB 厅 (分论坛 5): 肿瘤和免疫专题论坛, 分论坛主席: 封国生、Eddie Cheung、安广宇、陈文明; 201 会议室 -CD 厅 (分论坛 6): 转化医学、泌尿系统疾病及新药开发专题论坛, 分论坛主席: Stephen Tsang、刘丽宏、张小东。

3 参会费用

包括会议资料、会议期间的午餐及茶歇费用, 报到时领取参会正式发票后回单位报销。10 月 31 日前 (含 10 月 31 日) 报名: 人民币 800 元/人, 11 月 1 日后 (含 11 月 1 日) 报名: 人民币 1 000 元/人。

4 CICM 组委会联系方式

联系人: 钟老师, 电话: 010-5710 8106, 传真: 010-65919906; 在线注册: www.cicm-bj.org; 短信报名: 18810242122, Email: cicm2014@126.com。