· 论著 ·

槐耳颗粒联合经导管肝动脉化疗栓塞在原发性肝癌伴微血管侵犯根治术后的疗效分析

华向东,尚海,何忠野,郝志强,马作红,傅熙博

辽宁省肿瘤医院(辽宁沈阳 110042)

【摘要】 **目的** 评估槐耳颗粒联合经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)对原发性肝细胞癌伴微血管侵犯病例的术后治疗效果。**方法** 回顾性分析辽宁省肿瘤医院 2010 年 6 月至 2013 年 6 月期间行肝癌根治术后经病理证实为原发性肝细胞癌同时伴微血管侵犯的 45 例患者的临床资料。根据手术后的治疗方式将患者分为槐耳颗粒+TACE 治疗组(20 例)和单纯 TACE 治疗组(25 例)。对 2 组患者的免疫功能($CD4^+/CD8^+$ 比值和 IL-2 水平)、术后 1、3 年肿瘤复发率以及 3 年生存率进行比较。**结果** ① 2 组患者术前的 $CD4^+/CD8^+$ 比值和 IL-2 水平比较差异均无统计学意义(P>0.05);术后 3 个月、6 个月及 12 个月时,槐耳颗粒+TACE 治疗组的 $CD4^+/CD8^+$ 比值和 IL-2 水平均明显高于单纯 TACE 治疗组(P<0.05)。②随访 1 年及 3 年,槐耳颗粒+TACE 治疗组复发率分别为 15%(3/20)和 45%(9/20),分别明显低于单纯 TACE 治疗组的 1 年复发率〔48%(12/25)〕及 3 年复发率〔80%(20/25)〕,差异均有统计学意义(P<0.05)。③槐耳颗粒 +TACE 治疗组的 3 年累积生存率为 75%,单纯 TACE 治疗组为 68%。生存曲线分析显示,随着时间延长 2 组患者的 3 年生存率均下降,槐耳颗粒+TACE 治疗组生存率略高于单纯 TACE 治疗组,但 2 组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 虽然在本研究中未能证实原发性肝细胞癌 R0 术后应用槐耳颗粒+TACE 治疗可以明显提高患者的 3 年生存率,但是槐耳颗粒 +TACE 治疗能有效降低原发性肝细胞癌伴微血管侵犯患者的术后复发率及提高免疫力,需要扩大研究样本量进一步探索。

【关键词】 槐耳颗粒;原发性肝细胞癌;微血管侵犯;经导管肝动脉化疗栓塞

Analysis of Curative Effect of Huaier Granule Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization Following Radical Resection of Primary Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion

HUA Xiang-dong, SHANG Hai, HE Zhong-ye, HAO Zhi-qiang, MA Zuo-hong, FU Xi-bo.

Tumor Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110042, Liaoning Province, China

Corresponding Author: HUA Xiang-dong, E-mail: huaxiangdong@cancerhosp-ln-cmu.com

【Abstract】 Objective To evaluate therapeutical effects of Huaier granule combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) following radical resection of primary hepatocellular carcinoma with microvascular invasion. Methods The clinical data of 45 cases of primary hepatocellular carcinoma with microvascular invasion underwent Huaier granule combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) following radical resection from June 2010 to June 2013 in Liaoning Cancer Hospital were retrospectively analyzed. These patients were divided into Huaier granule plus TACE treatment group (20 cases) and simple TACE treatment group (25 cases) according to the postoperative treatment of the patients. The immune function ($CD4^+/CD8^+$ ratio and IL-2 level), 1- and 3-year tumor recurrence rates and 3-year cumulative survival rate were compared between two groups after operation. Result ① The $CD4^+/CD8^+$ ratio and IL-2 level had no significant differences between the 2 groups before operation (P>0.05), which in the Huaier granule plus TACE treatment group were significantly higher than those in the simple TACE treatment group (P<0.05) on month 3, 6, and 12 after operation. ② 1- and 3-year tumor recurrence rates in the Huaier granule plus TACE treatment group were significantly lower than those in the simple TACE treatment group〔15% (3/20) versus 48% (12/25), P<0.05; 45% (9/20) versus 80% (20/25), P<0.05〕. ③ The 3-year cumulative survival rate was 75% and 68% in the Huaier

DOI: 10.7507/1007-9424.20160256

作者简介:华向东(1964 年-),男,辽宁省丹东市人,硕士研究生,主任医师,主要研究各类肝胆肿瘤外科手术

通信作者:华向东,E-mail: huaxiangdong@cancerhosp-ln-cmu.com

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

granule plus TACE treatment group and the simple TACE treatment group, respectively. The survival curve analysis showed that the 3-year survival rate had a decreased trend, which in the Huaier granule plus TACE treatment group was slightly higher than that in the simple TACE treatment group, but the difference had no statistical significance between the 2 groups (P>0.05). Conclusions　Although the results of this study fails to confirm that Huaier granule plus TACE treatment for primary hepatocellular carcinoma with microvascular invasion following radical resection could significantly improve the 3-year cumulative survival rate, it could effectively decrease the recurrence rate. It is needed larger sample size to further explore in future research.

【Key words】 Huaier granule; Primary hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Transcatheter arterial chemoembolization

根治性手术是治疗原发性肝细胞癌（简称肝癌）的有效手段之一，但是手术后复发率仍较高，术后生存率一直没有明显的提高。大量证据[1-3]表明，肝癌的微血管侵犯是肝癌切除术后复发的独立危险因素之一，同时又是降低肝癌手术后患者生存率的重要原因之一。因此，对于肝癌伴微血管侵犯者在根治性术后需要进行综合性治疗。有研究[4]表明，槐耳颗粒辅助治疗可以降低肝癌根治术后的复发率，延长患者生存时间。本研究拟对我院的肝癌伴微血管侵犯者在根治性术后采用槐耳颗粒联合经导管肝动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）治疗的患者进行回顾性分析，探讨其对伴微血管侵犯的肝癌根治手术后预后的影响。

1　资料与方法

1.1　研究对象的选择

所有患者均达到根治性肝癌切除手术的要求[5]，完整切除肿瘤，切缘无肿瘤残存；门静脉主干及左右支、肝总管及左右肝管、肝静脉和下腔静脉都未发现癌栓；同时未发现肝门淋巴结及肝脏以外存在肿瘤转移。全组患者均在手术后 1 ～ 2 个月接受了 TACE 治疗。均未接受索拉非尼治疗（患者谢绝该项治疗、经济原因无法承担该项治疗、口服多吉美后出现并发症而无法耐受继续治疗）。

1.2　病理评估

对肝癌微血管侵犯进行病理评估，对于标本按照“7 点”基准线取材方法进行病理取材，依照 1∶1 比例在完整的肝癌组织与癌旁组织交接处多点（3、6、9、12 点位置）取材，在肝癌无出血区及坏死区取材，在癌旁组织取材进行对比，标本取材大小为 1.5 cm×1.0 cm×0.2 cm。对组织切片进行 HE 染色，显微镜下观察，脉管内出现瘤栓可以诊断为微血管侵犯[6]。按照国内对肝癌伴微血管侵犯的定义[7]指示，进一步进行免疫组织化学检测，包括 CD34、SMA/h-caldesmon、弹力纤维、D2-40 等检测，明确瘤栓所在位置，其中 CD34（+）代表血管内皮细胞瘤栓，SMA/h-caldesmon（+）代表动脉平滑肌细胞瘤栓，弹力纤维（+）代表微小血管壁弹力纤维组织瘤栓，D2-40（+）为淋巴管内皮瘤栓[8]，在以上脉管内发现瘤栓均定义为微血管侵犯。进一步按照微血管侵犯在肿瘤标本中分布范围以及数量情况进行分析，当微血管侵犯数目≤ 5 个且位于近癌旁 1 cm 内时定义为 M1（低风险），而当微血管侵犯数目>5 个且位于远离癌组织 1 cm 以外范围时定义为 M2（高风险）。

1.3　一般资料

搜集了辽宁省肿瘤医院 2010 年 6 月至 2013 年 6 月期间施行了肝癌根治手术患者 45 例，经病理证实为肝癌伴微血管侵犯，其中 M1 者 34 例，M2 者 11 例。全组患者均获得了肝癌根治性手术切除治疗。男 31 例，女 14 例。年龄 28 ～ 72 岁，平均 55 岁。肝功能评级均为 Child A 级，吲哚氰氯 15 min 滞留率均<10%，乙型肝炎病毒 HBV-DNA>1×10^4 copies/mL 者给予抗病毒治疗，当乙型肝炎病毒 HBV-DNA<1×10^3 copies/mL 时进行手术。根据手术后的治疗方式将患者分为槐耳颗粒+TACE 治疗组（20 例）和单纯 TACE 治疗组（25 例），2 组患者手术前的一般资料见表 1。

表 1　2 组患者术前一般资料比较

组别	n	性别（例）		年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	肿瘤直径（cm，$\bar{x}\pm s$）	AFP 升高>3 倍（例）	HBV-DNA>1×10^4 copies/mL（例）	肝硬化（例）	微血管侵犯（例）	
		男	女						M1	M2
槐耳颗粒+TACE 治疗组	20	15	5	56±8	7.8±3.3	17	5	15	16	4
单纯 TACE 治疗组	25	16	9	53±11	6.8±2.4	16	7	19	18	7
P 值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

1.4　治疗方法

全组患者在根治性手术后 1 ~ 2 个月肝功能恢复后给予 TACE 治疗。具体方法是，局麻下应用 Seldinger 技术进行肝动脉造影，明确有无动静脉瘘，如果发现存在动静脉瘘先给予栓塞，再进行 TACE 治疗。在超选择动脉插管后，将导管插入肿瘤供血动脉灌注化疗药物及栓塞剂。化疗药物为：表阿霉素 40 mg、顺铂 80 ~ 100 mg、平阳霉素 8 mg。碘油采用 110 ℃热碘油灌注，根据肿瘤大小计算用量，完全灌注依据是碘油完全填塞肿瘤内肝血窦，出现静脉显影以及造影剂返流。再根据具体情况决定是否应用明胶海绵栓塞[9]。治疗组患者在手术后恢复进食时给予槐耳颗粒 20 g，3 次/d，冲服，1 个月为 1 个疗程，服用 3 ~ 6 个疗程。单纯 TACE 治疗组患者给予安慰剂口服。

1.5　指标观察

对所有患者进行随访，3 个月复查 1 次，检测患者 $CD4^+/CD8^+$ 比值、IL-2 水平以及肝脏薄层增强 CT 扫描，计算 1、3 年肿瘤复发率及 3 年生存率。

1.6　统计学方法

应用SPSS 20.0统计软件进行统计学分析。计数资料进行 χ^2 检验；计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，进行 t 检验；采用Kaplan-Meier生存曲线分析，log-rank 检验。检验水准 α=0.05。

2　结果

2.1　细胞免疫功能变化

术前，2 组的 $CD4^+/CD8^+$ 比值和 IL-2 水平比较，差异均无统计学意义（P>0.05）；术后 3 个月、6 个月及 12 个月时，槐耳颗粒 +TACE 治疗组的 $CD4^+/CD8^+$ 比值和 IL-2 水平均明显高于单纯 TACE 治疗组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表 2。

2.2　2 组患者的 1 年和 3 年复发率比较

随访 3 年（无失访病例），在 20 例槐耳颗粒+TACE 治疗组病例中，1 年时复发病例为 3 例，3 年时复发病例为 9 例。在 25 例单纯 TACE 治疗组病例中，1 年时复发病例为 12 例，3 年时复发病例为 20 例。槐耳颗粒+TACE 治疗组复发率分别为 15% 和 45%，分别明显低于单纯 TACE 治疗组的 1 年复发率（48%）及 3 年复发率（80%），差异均有统计学意义（P<0.05）。

2.3　2 组患者的 3 年生存率比较

2 组患者的 3 年生存率，槐耳颗粒+TACE 治疗组在手术后 3 年中死亡 4 例，术后累积生存率为 75%，单纯 TACE 治疗组在手术后 3 年中死亡 8 例，术后累积生存率为 68%。生存曲线分析，随时间延长 2 组患者的生存率均下降，槐耳颗粒+TACE 治疗组生存率略高于单纯 TACE 治疗组，但 2 组间比较差异无统计学意义（P>0.05）。见图 1。

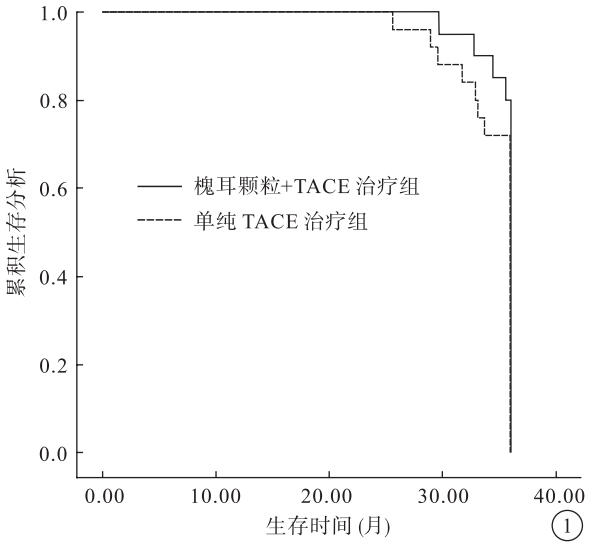

图 1　2 组生存曲线比较

3　讨论

随着技术的进步，肝癌手术切除率和肝脏手术围手术期的安全性得到明显提高，但是仍然困扰着肝脏外科医生的是肝癌手术后的复发率仍然较高，手术后患者的生存率并没有随着技术进步得以突破性提升。

近年来，在肝癌治疗领域，国内外学者进行了

表 2　2 组患者 $CD4^+/CD8^+$ 比值和 IL-2 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	$CD4^+/CD8^+$ 比值				IL-2 水平（ng/L）			
		术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月
槐耳颗粒+TACE 治疗组	20	1.28±0.20	2.92±0.40	2.35±0.20	2.89±0.90	134.56±40.61	238.41±15.62	240.25±11.34	233.59±20.90
单纯 TACE 治疗组	25	1.34±0.30	1.29±0.50	1.40±0.40	1.33±0.50	130.34±42.53	133.85±12.71	135.12±12.67	134.25±19.62
t 值		1.19	6.78	11.30	6.97	0.27	25.85	30.84	20.41
P 值		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

深入、繁杂的研究和讨论，发现微血管侵犯是肝癌根治性切除及肝移植术后的独立预后危险因素。最近一项回顾性研究[10]表明，微血管侵犯是影响单发小肝癌患者手术切除后无进展生存期的重要因素。微血管侵犯预示了肝癌具有侵袭性的生物学特性，大大增加了根治性手术后肿瘤复发、转移的危险度，因此，此类病例在手术后需要进行介入、免疫或靶向等综合治疗。

在综合治疗中，索拉非尼有成为肝癌伴微血管侵犯的手术后一线治疗药物的趋势[11]。但是，由于肝癌具有非常复杂的分子变异和分子机制，同时包括了诸多信号传导通路，如 RAS/RAF/MEK/ERK、PI3K/AKT/mTOR、VEGF、C-Met、HDACs 等，需要若干靶点和关键径路的分子靶向药物进行联合和连续作用[12]。另外，索拉非尼具有一定药物副反应，造成一部分患者不能耐受[13]。加之，该药物治疗费用昂贵，结合当前中国国情，索拉非尼还不能在肝癌病例中常规使用，致使患者应用索拉非尼的临床获益不可持续。因而，需要更有效的药物来进行肝癌伴微血管侵犯根治术后的辅助治疗。

槐耳颗粒是由槐耳菌质中提取的一种中成药物，具有包括多糖蛋白在内的多种活性有效成分，自从应用于临床后，对于肝癌、胃癌、肺癌、乳腺癌等疾病具有独特疗效。有研究[14]表明，槐耳颗粒可以通过增强免疫、抑制血管生成、促进肿瘤细胞凋亡等多重作用在肝癌治疗中起到积极作用。槐耳颗粒联合 TACE，可以明显提高肝癌治疗的总有效率，通过促进肝癌瘤体坏死，提高患者免疫水平，进而改善患者生存质量，提高生存率，并且不良反应较小[15]。本研究选择槐耳颗粒 +TACE 作为肝癌伴微血管侵犯的根治性切除术后的辅助治疗方案，并对其临床疗效进行评估。

由于微血管侵犯是肝癌手术后高复发率的重要原因之一，一般认为肝癌手术后复发率可高达 40% ~ 60%，在手术后 2 年为高复发期[16]。本研究中，单纯 TACE 治疗组 1 年、3 年复发率分别为 48% 和 80%，与文献报道相似。本研究结果发现，肝癌伴微血管侵犯病例实施了 R0 手术后，给予槐耳颗粒+TACE 辅助治疗的患者，同术后单纯 TACE 治疗相比较，槐耳颗粒+TACE 辅助治疗组 1 年、3 年复发率均明显低于单纯 TACE 治疗组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。结果提示槐耳颗粒对于降低微血管侵犯性肝癌手术后复发具有积极意义。

槐耳颗粒通过提高机体 T 细胞免疫功能抑制肝癌复发。有研究[16]认为，应用槐耳颗粒后，患者的 $CD4^+/CD8^+$ 比值升高。高慧婕等[17]的基础研究发现，槐耳颗粒可以通过提高免疫抑制小鼠的胸腺和脾指数，升高其巨噬细胞吞噬百分率和吞噬指数，并促进小鼠外周血淋巴细胞转化，从而显著增强实验小鼠的免疫功能，该研究进一步说明了槐耳颗粒提高免疫功能的作用机制。另外，最近的一项研究[18]证明，槐耳颗粒可以通过调控调节性 T 细胞，达到调节机体免疫的作用，从而影响肝移植术后肿瘤的复发。在本研究中，通过检测患者 $CD4^+/CD8^+$ 比值和 IL-2 水平变化发现，槐耳颗粒+TACE 辅助治疗组在手术后免疫水平明显高于单纯 TACE 治疗组。结果提示，对肝癌伴微血管侵犯病例，在实施了根治性手术后，给予槐耳颗粒治疗可以有效提高患者的免疫水平，对肝癌伴微血管侵犯手术后的辅助治疗起到了积极的作用。

槐耳颗粒对于肝癌的治疗具有复杂的分子机制，但是无论通过何种作用机制，本研究证实了槐耳颗粒联合 TACE 治疗在 R0 手术后的肝癌伴微血管侵犯病例中的综合治疗具有有效性，槐耳颗粒+TACE 治疗有效降低了肝癌伴微血管侵犯患者的术后复发率，且免疫水平明显提高。但遗憾的是，在本研究中未能发现肝癌根治术后应用槐耳颗粒+TACE 治疗可以明显提高患者的 3 年生存率。虽然本研究中槐耳颗粒+TACE 辅助治疗组的 3 年生存率（75%）略高于单纯TACE治疗组（68%），但是通过生存曲线分析发现，两者差异并无统计学意义（$P>0.05$）。分析其原因可能是，本研究样本数量不足，未能得出有效的统计值；还可能因为研究设计的原因，在本研究中，未能考虑肿瘤复发后再次手术等后继治疗手段的作用、肿瘤的分化程度等因素对于生存率的影响。当然，肝癌特别是伴有微血管侵犯的病例，具有非常复杂的病理分子机制，以及多信号传导通路途径。因此，对于其有效的综合治疗方案，还需要在今后的研究中不断探索。

参考文献

1 金赟，李江涛 . 肝细胞癌侵犯微血管的临床相关因素及分子标记物的研究进展 . 临床肝胆病杂志 , 2013, 29(7): 550-553.

2 Kim H, Park MS, Park YN, et al. Preoperative radiologic and post-operative pathologic risk factors for early intra-hepatic recurrence in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative resection. Yonsei Med J, 2009, 50(6): 789-795.

3 Gouw AS, Balabaud C, Kusano H, et al. Markers for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: where do we stand? Liver Transpl, 2011, 17 Suppl 2: S72-S80.

4 闫涛，毕新宇，方仪，等 . 槐耳颗粒对原发性肝癌患者术后长期生存的影响 . 中华肝胆外科杂志 , 2012, 18(2): 99-102.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

5 马曾辰 , 黄力文 , 汤钊猷 , 等 . 原发性肝癌的三级根治切除标准 . 中华肿瘤杂志 , 2004, 26(1): 33-35.
6 周东 , 刘胜 , 严俊 , 等 . 小肝癌微血管侵犯早期诊断指标的探讨 . 福建医科大学学报 , 2012, 46(2): 128-130.
7 中国抗癌协会肝癌专业委员会 . 原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 版). 临床与实验病理学杂志 , 2015, 31(3): 241-246.
8 Abou Al-Shaar H, Macdonald KI, Labib MA. Glomangiopericytoma simulating an intracavernous meningioma. Surg Neurol Int, 2016, 7(Suppl 5): S142-S147.
9 陈中乾 . 高热碘油超选择肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌中远期疗效分析 . 医学信息 , 2015, 28(8): 27-28.
10 陈星 , 李强 , 荀晓东 , 等 . 微血管侵犯对单发小肝癌患者术后无进展生存期的影响 . 中华肝胆外科杂志 , 2016, 22(2): 171-173.
11 周林 , 郑永根 , 杜国盛 . 索拉非尼防治肝癌肝移植术后复发的研究进展 . 器官移植 , 2014, 5(5): 270-276.
12 聂艳丽 , 南克俊 . 分子靶向药物在肝细胞肝癌治疗中的研究进展 . 现代肿瘤医学 , 2014, 22(8): 1996-1999.
13 何丽平 , 翟凤钰 . 索拉非尼联合化疗治疗原发性肝癌的临床研究 . 中国医药科学 , 2013, 3(22): 63-64.
14 李立新 , 叶胜龙 , 王梅红 , 等 . 槐耳浸膏的实验研究及临床应用进展 . 中国肿瘤 , 2007, 16(2): 110-113.
15 吴晖 . 槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌 96 例 . 中国药业 , 2014, 23(3): 16-18.
16 赵建军 , 蔡建强 , 毕新宇 , 等 . 槐耳颗粒对原发性肝癌术后转移复发的影响 . 中国综合临床 , 2007, 23(3): 245-247.
17 高慧婕 , 李春霞 , 刘树玲 , 等 . 人参皂苷 Rg3 联合槐耳颗粒对免疫抑制小鼠的免疫调节作用. 济宁医学院学报 , 2014, 37(6): 399-402.
18 索龙龙 , 杜国盛 , 周林 , 等 . 胸腺法新为基础的药物治疗对肝移植术后肿瘤复发及相关细胞因子的影响 . 世界华人消化杂志 , 2016, 24(10): 1587-1592.

收稿：2016-06-30　修回：2016-07-19
本文编辑：蒲素清

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国普外基础与临床杂志》对投稿的重要申明

为了提升杂志质量,规范学术行为,特将本刊对投稿的基本要求重申如下：

1. 本刊只受理网上在线投稿。投稿时,请作者登录本刊网站 www. zgpwzz. com,按提示完成作者注册（第一次投稿）及在线投稿。投稿完成后系统将自动生成稿件编号并收到电子文档收稿回执。如果未收到回执,请及时与编辑部联系,落实其投稿是否成功,避免因系统原因或操作不当造成的漏收。

2. 所有来稿必须确保其研究成果及报道内容的真实可靠,一经发表,相关文责应由作者自负。

3. 反对重复发表、抄袭行为。本刊已开通“学术不端”查询系统,本刊将在收稿、编修以及付印前三个环节通过该系统对所有来稿进行检索,一经发现坚决撤稿（任何环节）,其后果作者自负,以杜绝重复发表、抄袭等不良行为发生。

4. 反对一稿两投。一经查实的一稿两投,将通报作者单位及同行期刊,同时在杂志上公布对一稿两投事件及当事人的处理情况。

5. 凡投本刊的稿件必须经过三审,即初审、外审和终审,审稿通过者方才能进入下一流程,即编修退改,若在编修退改环节修回的稿件达不到要求者仍可能退稿。

6. 为保护作者的知识产权,凡投稿本刊的文章必须遵守如下规定：①文章中所用资料的来源单位或课题负责单位应作为该文的第一作者单位,必须出具该单位的介绍信；若署名的第一作者现在的工作单位与第一作者单位不符（主要指研究生毕业后）,其现在的工作单位可作为第二作者单位来著录,但必须在作者简介中作出相应说明。②若文稿系课题文章或毕业论文,其课题负责人或指导老师应作为该文的通信作者。③在向本刊投稿的同时,请务必提交纸版的第一作者单位介绍信（加盖有单位鲜章）以及论文全部作者亲笔签名的“著作权转让协议书”。④待上述需提交的资料齐全并经审阅无问题后稿件方才进入下一流程：审稿。⑤本院投稿者所提交的单位介绍信必须要有科主任或指导老师的签字同意。

7. 本刊被 10 个国内外数据库收录,并已许可中国学术期刊（光盘版）电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文。其著作权使用费与本刊稿酬一并支付。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意上述声明。若有不同意请投稿时说明。

《中国普外基础与临床杂志》编辑部

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net