

[文章编号] 1007-385X(2006)04-0311-04

MICA 蛋白在肿瘤生物治疗中的作用

Role of MICA protein in cancer biotherapy

周智锋^{1,2}综述; 叶韵斌^{1,2}, 陈强^{1,2}审阅(1. 福建医科大学基础医学院, 福州 350001; 2. 福建省肿瘤医院内科研究室, 福州 350014)

[摘要] 近年, NK 细胞的活化性受体 NKG2D 已成为研究热点, 作为 NKG2D 配体的 MICA(人类 MHC-I 类分子链相关基因 A)蛋白越来越受关注。机体内 MICA 以膜型和分泌型两种形式存在。膜型 MICA 与 NKG2D 相互作用在肿瘤免疫监视中起着非常重要的作用; 与此相反, 分泌型 MICA 不仅下调 NKG2D 受体的表达, 而且下调其细胞毒活性, 对免疫细胞抗肿瘤起阻碍作用, 可能是肿瘤免疫逃逸的一种新的机制。因此, 可以利用这些特点发挥 MICA 蛋白在肿瘤生物治疗中的应用价值。

[关键词] MICA; NKG2D; 活化性受体

[中图分类号] [文献标识码] A

1994 年 Spies 等^[1]的研究小组报道在 MHC 中发现一新基因座, 并将其命名为 MHC-I 类分子链相关(MIC)基因。MIC 基因座的最初描述表明, 该基因座是由一组很奇特的基因构成, 它们的基因产物与经典的 MHC I 类分子有 30% 的同源性, 但有不寻常的组织分布。而且, 与其他的非经典 HLA-I 类基因不同, MIC 基因具有高度多态性。随着对 MIC 认识的不断深入, 人们发现 MIC 分子介导的免疫功能与肿瘤密切相关, MIC 同时参与了肿瘤监视与肿瘤逃逸, 这为进一步研究肿瘤的生成和治疗提供帮助。

1 MICA 和 NKG2D 分子

MICs 为 MHC-I 类相关分子(MHC class I-related molecules, MICs)。人类第 6 条染色体 MHC 基因图谱的绘制表明 MIC 家族共有 7 个基因(MICA ~ MICG), 在这 7 个基因中仅有 MICA 和 MICB 可以转录出 mRNA, MICC、MICD、MICE、MICF 和 MICG 由于点突变和缺失突变成为假基因^[2]。MICA、MICB 位于 HLA-III 类基因区靠近 I 类基因一侧。MICA 和 MICB 基因全长分别为 11.7 kb 和 12.9 kb^[2]。MICA 表现出高度多态性, 到目前为止有 54 个等位基因^[3]。MICA 蛋白为 383 个氨基酸的膜结合多肽, 核心蛋白相对分子质量为 43 000, 该蛋白的结构域与经典的 HLA-I 类抗原的结构域相似, 有 3 个胞外结构域($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$)、一个跨膜片段(TM)、以及胞质区^[1]。虽然 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 也可形成抗原结合槽样结构, 但其仅能容纳小于 3~4 个氨基酸残基, 这提示 MICs 不能结合抗原肽。MICs 的分子折叠、结构稳定性及其在细胞表面的表达均不需要结合抗原肽, 也不需 $\beta 2$ 微球蛋白的辅助。与经典的 MHC 基因产物相比, MICA 的表达不受 I 类和 II 类的限制。与热休克蛋白 70(HSP70)基因相似, 在热应激条件下热休克反应元件可在启动子区上调 MICA 表达, 说明该蛋白可在应激条件下诱导表达。MICA 同样可在氧化应激条件下表达上调^[4]。

与 MICA 特异性结合的膜分子 NKG2D 是 NK 细胞活化

性受体, 属 C 型凝集素样受体, 结构上表现为同型二聚体结构, 而其他 NKG2 家族的受体则表现为异型二聚体结构。人类 NKG2D 表达于所有的 NK 细胞上, 在未受刺激的外周血 CD8⁺ $\alpha\beta T$ 、 $\gamma\delta T$ 细胞和巨噬细胞也有表达, 所以同时参与调节固有性免疫应答和适应性免疫应答^[5]。Diefenbach 等^[6]对比两个 NKG2D cDNA 序列时发现, 一个 NKG2D 基因编码产物经不同的剪切方式可以产生两种 mRNA, 进而翻译得到两种 NKG2D 蛋白, 较长的称为 NKG2D-L, 较短的称为 NKG2D-S。两者的差别在于前者较后者在胞质区的氨基端要多 13 个氨基酸。NKG2D 受体是通过结合相应的转接蛋白(adapter)来传递信号的, 与其它信号通路不同的是它能与不同转接蛋白结合来分别传递协同刺激信号或完全激活信号^[7]。能和 NKG2D 受体结合的有两种转接蛋白, DAP10 和 DAP12, 它们与 NKG2D 两种异构体结合的能力各不相同。NKG2D-S 既能与 DAP10 结合又能与 DAP12 结合, 而 NKG2D-L 只能与 DAP10 结合。DAP12 胞质区内含有免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM), 该基序中酪氨酸在蛋白酪氨酸激酶(PTK)的作用下发生磷酸化后, 可被带有 SH2 结构域的其他 PTK(如 Syk 或 ZAP70)和信号分子所识别, 启动激活信号传导。DAP10 属于 I 型膜蛋白, 其胞质区含有 YxxM 基序, 与 CD28 受体胞内段的酪氨酸激活基序相同, 其传导的信号通过 YxxM 基序的磷酸化招募磷脂酰肌醇 3-激酶(PI-3K)的亚单位 p85 并使之激活, PI-3K 的活化是下游 Akt 磷酸化、启动 ERK1/2 MAP 激酶旁路、动员 Ca²⁺ 所必需的^[8]。这样 NKG2D 受体与不同转接蛋白结合可传递不同类型的活化信号: 通过包含 YxxM 基序的 DAP10 传递协同刺激信号; 通过包含 ITAM 基序的 DAP12 来传递完全激活信号。

[作者简介] 周智锋(1977-), 男, 福建莆田人, 在读硕士, 主要从事肿瘤生物治疗研究

2 膜型 MICA 介导免疫细胞杀伤肿瘤的作用

2.1 膜型 MICA 介导免疫细胞杀瘤作用

人类 MICA 不表达于正常组织细胞或仅低表达于肠上皮细胞,然而它在肿瘤细胞株和上皮来源的原发性肿瘤如肺癌、乳腺癌、肝癌、前列腺癌等细胞高表达^[9]。NKG2D-MICA 的相互作用可有效的激起 NK 细胞和 CTL 细胞的杀瘤作用。故可以同时参与肿瘤细胞的固有性免疫应答和适应性免疫应答^[10]。Busche 等^[11]在小鼠体内试验中,通过腺病毒转染本不表达 MICA 的人类肺腺癌细胞株 Colo699,使其稳定高表达 MICA,将这种转染后的肿瘤细胞接种于免疫缺陷小鼠 SCID 皮下,并输入人类 NK 细胞株 NKL,结果 5 只小鼠均未发现肿瘤,而接种没有转染 MICA 的 Colo699 的小鼠均已发现肿瘤。而且 NK 细胞的激活受体 NKG2D 与肿瘤细胞膜 MICA 配体相识别杀伤肿瘤细胞的作用可以克服 NK 细胞抑制性受体(killer inhibitory receptor, KIR)与肿瘤细胞上的 MHC-I 分子的不识别杀伤作用的限制。因此 NK 细胞杀伤 MICA⁺ 上皮性肿瘤可能是机体先天性杀伤肿瘤的一种重要机制,即使肿瘤细胞上的 MHC-I 类分子与 NK 细胞共价结合抑制 NK 的杀伤作用, NK 仍然能够同时识别肿瘤细胞表面的 MICA 分子并杀死肿瘤细胞^[12]。

2.2 膜型 MICA 介导的移植物抗白血病反应

传统的观点认为, NK 细胞在白血病异体基因骨髓移植中产生移植物抗白血病(graft versus leukemia, GVL)的作用主要靠 NK 细胞表面的杀伤细胞抑制性受体介导,且在异体基因移植中,只有当供、受者之间 HLA-C 等位基因不相合,供者的 KIR 不能识别受者相应的 HLA 配体,抑制信号被阻断, NK 细胞被激活,攻击宿主的肿瘤细胞,产生 GVL 效应。但是 Sconocchia 等^[13]对比 14 组 HLA-C 相合与不相合 NK 细胞对慢粒白血病(CML)的 GVL 作用,发现 HLA 完全相合 NK 细胞与 HLA 不相合 NK 细胞对慢粒白血病祖细胞都有杀伤作用,没有差别。随后证实慢粒白血病祖细胞上 MICA 表达增加,因而即使 HLA 完全相合,其 NK 细胞上 NKG2D 亦能与 MICA 结合发挥 GVL 作用。

2.3 膜型 MICA 的肿瘤生物治疗价值

膜型 MICA 的发现为研究肿瘤疫苗提供了新的思路。Diefenbach 等^[10]发现转染表达 NKG2D 配体的瘤细胞在同系小鼠皮下注射后,可诱导强烈的抗肿瘤免疫应答,当再次给小鼠注射未转染 NKG2D 配体的瘤细胞时,小鼠可以对未转染 NKG2D 配体的瘤细胞发生排斥反应。对比去除 NK 和去除 T、B 细胞两种情况,初次免疫时对肿瘤细胞的排斥主要由 NK 细胞介导(对某些肿瘤可由 NK 与 T 细胞共同发挥作用);而再次免疫应答中,小鼠免疫系统对瘤细胞的记忆性免疫应答主要由 CD8⁺ T 细胞介导。经照射转染与未转染 NKG2D 配体的肿瘤细胞株,做为肿瘤疫苗接种小鼠体内,结果表达 NKG2D 配体的肿瘤疫苗比不表达 NKG2D 配体的肿瘤疫苗能诱导更为强烈的 CTL 反应。

膜型 MICA 同时可以通过双特异抗体作用发挥抗肿瘤

作用。应用基因工程的方法可以构建一种具有两种抗原特异性的抗体片段,成为双特异抗体(BsAb)。将两个特异性不同抗体或抗体片段联在一起形成双分子,其中一个针对靶抗原,一个针对效应分子或效应细胞以增强抗肿瘤的效应。Germain 等^[14]利用基因工程技术人工合成双特异抗体,利用癌胚抗原(CEA),形成的抗 CEA 抗体的 Fab' 与重组 MICA(rMICA)结合,能与抗 CEA 抗体结合的一端为肿瘤细胞,肿瘤细胞选择白血病细胞株 THP-1、乳腺癌细胞株 SK-BR-3 等,与 rMICA 结合的一端为 NKG2D,从而有效的激活 NK 细胞的杀瘤活性,这种作用在鼠体内可以有效地杀伤瘤细胞和防止肿瘤的进一步发展。这种双特异抗体有其特有的优点: MICA 不仅可以激活 NK 细胞,而且可以激活表达 NKG2D 的所有免疫细胞;因为 MICA 在几乎所有的肿瘤细胞中表达,所以利用双特异抗体可以起到最大限度的杀伤作用。

IL-15 细胞因子可以增强 NKG2D 的表达,由于 NKG2D 的表达是 NK 细胞监视肿瘤的重要分子,因此上调 NKG2D 的表达可有效地抑制肿瘤。迄今为止的报道^[15]有关扩增 NK 细胞数量的较多,但增强 NKG2D 表达很少,公认的增强 NKG2D 表达主要是 IL-15。IL-15 是体内存在的一种可溶性 T 细胞刺激因子,人体大部分组织都可产生。IL-15 是 NK 细胞定向分化发育过程中起关键作用的因子,骨髓基质和骨髓细胞表达高水平 IL-15,敲除 IL-15 及其受体 α 链基因,导致严重的 NK 发育缺陷。IL-15 同时还能较强地诱导 NK 细胞增殖,调节 NK 细胞的杀瘤活性和与其它细胞的相互作用,促进 NK 细胞分泌各种细胞因子参与免疫调节和趋化作用^[15]。Wu 等^[16]利用患者来源的 NK 细胞与正常人血清共培养,并加入 IL-15 可明显的提高 NK 细胞的 NKG2D 表达,在 36 h 达到高峰,而且明显提高 NK 细胞的杀瘤效应。

3 可溶性 MICA(sMICA)对肿瘤的作用

3.1 sMICA 下调 NKG2D 的表达和功能

NKG2D 的激活不仅能直接活化 NK 细胞,而且能为 CD8⁺ α β T 细胞和 γ δ T 细胞提供共刺激信号,在天然和获得性免疫监视中均起重要作用, NKG2D 配体的表达成为肿瘤细胞在体内生长的一大障碍。但肿瘤仍能通过一系列机制下调 NKG2D 配体的表达,抑制 NK 细胞活化受体的功能,从而逃避免疫系统的监视。其中最重要的机制是,许多 MICA⁺ 的肿瘤通过释放 sMICA 抑制 NKG2D 的功能。大量试验证明可溶性 MICA 在许多恶性肿瘤患者血清中都存在,如肺癌,肠癌,乳腺癌,前列腺癌甚至神经母细胞瘤^[17]。sMICA 主要作用是降低了 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的 NKG2D 的表达,从而抑制杀伤活性^[18]。Raffaghello 等^[17]在体外试验中,用正常人 NK 细胞与正常人血清或与含 sMICA 血清培养,用含 sMICA 患者 NK 细胞与正常人血清或与含 sMICA 血清培养,结果显示,含 sMICA 血清能明显下降 NKG2D 表达和 NK 细胞的杀伤活性。

3.2 sMICA 下调 NKG2D 表达的机制

sMICA 如何引起 NKG2D 表达下降,并抑制 NKG2D 高表

达的免疫细胞杀伤活性,其具体机制还不清楚,主要原因可能与血清中可溶性 sMICA 诱导 NK 细胞“脱敏”作用有关。Jinushi 等^[19]发现非进展期肝癌患者的 sMICA 明显低于进展期患者。提示 MICA-NKG2D 系统在非进展期肝癌中起到积极的免疫监督作用,因为在这个时期在肝癌患者血清中 sMICA 很少表达,而在进展期,血清中大量蓄积的 sMICA,使 NKG2D 下降,引起肿瘤的免疫逃逸作用。Wiemann 等^[20]在体内试验中发现与对照组相比,MICA 转基因小鼠,NK 细胞上 NKG2D 表达明显下降,杀伤活性也下降,可能与 NK 细胞长期持续地接触 MICA 后造成的“脱敏”作用有关。这与血清中可溶性 sMICA 造成的 NK 细胞“脱敏”作用原理一样。

3.3 膜 MICA 脱落形成 sMICA 的可能机制

致使肿瘤细胞膜 MICA 脱落到血清中的原因,可能是因为肿瘤细胞膜过表达 MICA 而自发性释放入血清,或肿瘤细胞死亡后膜上的 MICA 溶解于血清中等等。但目前公认的说法是由于基质金属蛋白酶的作用下,膜上的 MICA 脱落形成 sMICA。基质金属蛋白酶结构上与肽链内切酶相关,主要功能是降解细胞外基质,不仅使膜 MICA 脱落,而且与肿瘤的病理生理发生关系密切。Salih^[21]用基质金属蛋白酶抑制剂抑制金属蛋白酶,细胞表面 MICA 表达明显升高,而膜表面 MICA 脱落受到抑制。

3.4 sMICA 的肿瘤生物治疗价值

如上所述,肿瘤患者血清中的 sMICA 分子通过屏蔽 NK 细胞、T 细胞等表面的 NKG2D 的表达,降低了免疫细胞对肿瘤的监视与杀伤,使疾病呈进展趋势。Holdenrieder 等^[22]分析了 512 例不同肿瘤类型的 sMICA 与肿瘤发展阶段和分化程度是否相关,比较发现正常人的 sMICA 显著低于良性疾病和恶性患者,良性疾病又明显低于恶性患者。而且恶性患者 sMICA 高低与疾病发展阶段成正相关。而且 sMICA 与肿瘤转移程度密切相关,但与肿瘤大小,细胞分化程度,淋巴结浸润程度无关。因此血清中 sMICA 的表达可作为肿瘤预后和诊断的一项指标。

4 结 语

MHC-I 类相关分子 MICA,介导细胞应激时的信号转导,该分子在正常细胞和组织中不表达,当细胞受病毒或细菌感染时会诱导其表达,甚至高表达于上皮性肿瘤细胞。MICA 作为 NKG2D 的配体,可以被表达 NKG2D 的 NK 细胞、CD8⁺αβT、γδT 细胞识别,通过 MICA-NKG2D 系统同时参与调节固有性免疫应答和适应性免疫应答,对肿瘤发生具有免疫监视作用。这些特点为肿瘤疫苗和靶向治疗提供了新的思路,有望成为新的肿瘤生物治疗途径。

然而进展期肿瘤细胞膜上的 MICA 经基质金属蛋白酶作用从细胞膜上脱落到血清成为 sMICA,这种 sMICA 下调 NKG2D 的表达,抑制了 NKG2D 高表达的免疫细胞的功能,促进肿瘤进展,sMICA 通过限制活化信号的传递,对机体抗肿瘤免疫应答的负调节作用是肿瘤发生免疫逃逸的又一机制。此机制的发现为逆转肿瘤的免疫逃逸状态,寻找新的肿

瘤生物治疗方案提供了新的思路,且血清中 sMICA 含量可作为肿瘤患者的诊断、预后的一项新的参考指标。

[参 考 文 献]

- [1] Bahram S, Bresnahan M, Spies T, *et al.* A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(14):6259-63.
- [2] Bahram S. MIC genes: From genetics to biology[J]. Adv Immunol, 2000, 76(5): 1-60.
- [3] Robinson J, Perez-Rodriguez M, Waller MJ, *et al.* MICA sequences 2000[J]. Immunogenetics, 2001, 53(2):150-169.
- [4] Groh V, Steinle A, Spies T, *et al.* Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gammadelta T cells[J]. Science, 1998, 279(5357):1737 - 1740.
- [5] Pardoll DM. Stress, NK receptors, and immune surveillance[J]. Science, 2001, 294 (5542): 534-536.
- [6] Diefenbach A, Tomasello E, Lucas M, *et al.* Selective associations with signaling proteins determine stimulatory versus costimulatory activity of NKG2D[J]. Nat Immunol, 2002, 3(12): 1142-1149.
- [7] Eric OL. Versatile signaling through NKG2D[J]. Nat Immunol, 2002, 3(12): 1119-1120.
- [8] Wu J, Song Y, Bakker AB, *et al.* An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10[J]. Science, 1999, 285 (5428): 645-647.
- [9] Bauer S, Groh V, Wu J, *et al.* Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress inducible MICA[J]. Science, 1999, 285(5428): 727 - 729.
- [10] Diefenbach A, Jensen ER, Jamleson AM, *et al.* Rael and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity[J]. Nature, 2001, 413(6852): 165-171.
- [11] Busche A, Goldmann T, Naumann U, *et al.* Natural killer cell-mediated rejection of experimental human lung cancer by genetic overexpression of major histocompatibility complex class I chain-related gene A[J]. Hum Gene Ther, 2006, 17(2): 135-146.
- [12] Smyth ML, Godfrey DL, Trapani JA, *et al.* A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy[J]. Nat Immunol, 2001, 2(4): 293-299.
- [13] Sconocchia G, Lau M, Provenzano M, *et al.* The antileukemia effect of HLA-matched NK and NK-T cells in chronic myelogenous leukemia involves NKG2D target-cell interactions[J]. Blood, 2005, 106 (10): 3666-3672.
- [14] Germain C, Larbouret C, Cesson V, *et al.* MHC class I-related chain A conjugated to antitumor antibodies can sensitize tumor cells to specific lysis by natural killer cells[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(20): 7516-7522.
- [15] Mrozek E, Anderson P, Caligiuri MA. Role of interleukin-15 in the development of human CD56⁺ natural killer cells from CD34⁺ hematopoietic progenitor cells[J]. Blood, 1996, 87(7):2632-2640.
- [16] Wu JD, Higgins LM, Steinle A, *et al.* Prevalent expression of the immunostimulatory MHC class I chain-related molecule is counteracted by shedding in prostate cancer[J]. Clin Invest, 2004, 114 (4): 560-568.

[17] Raffaghello L, Prigione I, Airoidi I, *et al.* Downregulation and/or release of NKG2D ligands as immune evasion strategy of human neuroblastom[J]. *Neoplasia*, 2004, 6 (5): 558-568.

[18] Groh V, Wu J, Yee C, *et al.* Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation[J]. *Nature*, 2002, 419(6908): 679-680.

[19] Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, *et al.* Impairment of natural killer cell and dendritic cell functions by the soluble form of MHC class I-related chain A in advanced human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 43(6): 1013-1020.

[20] Wiemann K, Mittrucker HW, Feger U, *et al.* Systemic NKG2D

down-regulation impairs NK and CD8 T cell responses *in vivo*[J]. *J Immunol*, 2005, 175(2): 720-729.

[21] Salih HR, Rammensee HG, Steinle A. Down-regulation of MICA on human tumors by proteolytic shedding[J]. *J Immunol*, 2002, 169(8): 4098-4102.

[22] Holdenrieder S, Stieber P, Peterfi A, *et al.* Soluble MICA in malignant diseases[J]. *Int Cancer*, 2006, 118(3): 684-687.

[收稿日期] 2006 - 01 - 09 [修回日期] 2006 - 05 - 29
 [本文编辑] 王莹

(上接 304 页)

免疫指标均降至正常;B 超检查肝脏肿块较治疗前有所缩小(不超过 25%)。本研究结果提示肝动脉栓塞化疗联合 CIK 疗法很可能对提高原发性肝癌患者的远期生存率有帮助。但由于治疗组例数有限,今后有必要组织进一步临床研究,以证实肝动脉栓塞化疗联合次 CIK 疗法对原发性肝癌患者远期生存的影响。

[参 考 文 献]

[1] Hcuffman DM, Gitlitz BJ, Beldegrun A, *et al.* Adoptive cellular therapy[J]. *Semin Oncol*, 2000, 27(2): 221-233.

[2] 中华医学会中华放射学杂志编委会介入放射学组. 肝癌介入治疗规范化条例(草案)[J]. *中华放射学杂志*, 2001, 12 (35): 887-891.

[3] 陈明水, 陈强, 叶韵斌. CIK 细胞的体外扩增及其抗肿瘤特性的研究[J]. *福建医药杂志*, 2004, 26(6): 162-164.

[4] 陈文, 俞顺章, 杨秉辉. 肝癌患者预后的 Cox 回归分析[J]. *中国癌症杂志*, 1996, 6(4): 267-270.

[5] Kaneko T, Fusauch Y, Kakui Y, *et al.* Cytotoxicity of cytokine-in-

duced killer cells coated with bispecific antibody against acute myeloid leukemia cells[J]. *Leuk Lymphoma*, 1994, 14(3-4): 219-229.

[6] 陈复兴, 刘军权, 张南征, 等. 自身细胞因子诱导的杀伤细胞过继性免疫治疗恶性肿瘤的临床观察[J]. *癌症*, 2002, 21 (7): 797-801.

[7] 裴春颖, 邢淑贤, 李淑艳, 等. CIK 细胞体外杀伤人肝癌细胞免疫学机制的实验研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2004, 38 (2): 132-134.

[8] 杜清友, 刘明旭, 王福生, 等. CIK 细胞体内外抗肝癌细胞作用[J]. *中国癌症杂志*, 2001, 11(4): 325-330.

[9] 施明, 雷周云, 王福生, 等. CIK 细胞对裸鼠肝癌移植瘤生长的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2002, 9(3): 179-182.

[10] 李曼, 陈宝安, 李翠萍. CIK 治疗晚期原发性肝癌[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2004, 9(4): 416-417.

[收稿日期] 2006 - 05 - 10 [修回日期] 2006 - 07 - 06
 [本文编辑] 韩丹

· 简 讯 ·

《中华现代医院管理杂志》征稿启事

《中华现代医院管理杂志》是由中华临床医学学会主办的国际性医学医院管理专业期刊,具有 ISSN/CN 标准刊号,被《中文生物医学期刊文献数据库》、国家科技部《中文科技期刊数据库》、中华首席医学网等收录,国内外读者均可在中华首席医学网(www.shouxi.net)免费阅读杂志全文,本刊已得到国内 1 000 多家权威医院及 2 000 多位管理专家的支持。

本刊积极倡导职业化医院管理理念,探讨有中国特色的医院发展之路,为医院院长、医院职业管理人员及从事医院管理的工作者提供一个学习、交流和展示成果的平台。栏目设有:医院管理论坛、经营管理、人力资源管理、信息管理、质量管理、医疗设备管理、护理管理、病案管理、医技科室管理、药事管理、门诊管理、医院文化、后勤管理、专题研究、医事法规、医疗事故与纠纷管理、危机管理、服务管理、国外医学管理、文献综述、学术讲座、医院介绍等。

关于本刊的详细介绍请登录 www.shouxi.net 免费查询。
 投稿邮箱《中华现代医院管理杂志》编辑部;邮编:100088
 电话:010-62250990 010-62252523, E-mail: hospital@dhinamed.cn
 网址:www.shouxi.net, 网络实名:医学杂志、中华首席医学