

• 综述 •

尿道瘢痕形成的多因素分析

王周¹ 撒应龙^{1△}

【摘要】 尿道手术后尿道瘢痕的形成是常见的并发症,常常影响尿道患者的术后康复,一直是泌尿外科医生面临的十分棘手的问题。由于其病因的复杂性,导致治疗效果往往不佳。本文通过对尿道瘢痕相关文献的分析,了解影响尿道瘢痕形成的一些因素,从而为尿道瘢痕的临床预防和治疗奠定理论依据。

【关键词】 尿道瘢痕;成纤维细胞;胶原;转化生长因子 β

【中图分类号】 R695 【文献标识码】 A 【文章编号】 1001-1420(2013)02-0157-04

Multivariate analysis the formation of urethral scar

WANG Zhou SA Yinglong

(Department of Urology, 6th People's Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, China, 200233)

Corresponding author: SA Yinglong, E-mail: sayinglong331@sina.com

Abstract The formation of urethral scar is a common complication after urethral surgery. It often affects the recovery of patients who had experienced urethral surgery and remains a major challenge for urologists. It often leads a dissatisfied treatment effect since the formation of urethral scar have a complicated etiology. This paper want to introduce some of factors which play an important role in the formation of urethral scar by reviewing the related literature about urethral scar, and provide a theory evidence to prevent and treat urethral stricture scar.

Key words urethral scar; fibroblast; collagen; transforming growth factor- β

尿道损伤后形成尿道瘢痕,常常会给患者的排尿功能带来不便,严重影响患者的生活质量。随着研究的深入,瘢痕的形成是一个多因素,多因子相互作用的结果的观点越来越被大家所接受。本文就以下方面对尿道瘢痕形成进行综述。

1 遗传与种族差异

近年来,支持瘢痕发生具有遗传倾向的研究报道愈来愈多,而且瘢痕遗传发生在常染色体的显性和隐性遗传的研究均有报道,尤其在多发性和比较严重的瘢痕病例中,其遗传倾向更为明显。国外学者 Brown 等^[1]的研究结果显示,在 HLA II 区基因 DR 座位携带 B1 和 B15 等位基因的个体,其形成瘢痕组织的相对危险性高于携带其他基因者(前者瘢痕发病率为 38.8%,而对照组发病率为 20.9%),差异具有统计学意义。国内王国胜等学者选择 5 例具有家族史的瘢痕疙瘩患者的病理组织细胞和 5 例非遗传性病理瘢痕,对遗传性瘢痕和非遗传性瘢痕组织进行表达谱分析。通过对两种瘢痕组织基因表达和转录水平上进行比较,结果发现检测到遗传性瘢痕组织和非遗传性瘢痕组织都有明显差异表达的基因,因此这些基因表达的改变可能与瘢痕的形成有重要的关联^[2]。Salcido^[3]还发现瘢痕疙瘩主要发生于色素比较聚集的部位(如胸

前和肩后等),而在色素相对稀少的部位,如手掌或脚底等,几乎不发生瘢痕性增生。同样,有关种族因素在瘢痕组织中的作用引起越来越多学者的关注。有文献报道瘢痕疙瘩在不同种族中发生率不同。黑色人种瘢痕疙瘩和增生性瘢痕的发生率高于白种人。前者病理性瘢痕的发生率为后者的 5~15 倍,而且瘢痕疙瘩的发生率也很高;肤色较浅人种如亚洲人,其发病率介于黑人与白人之间。同印第安人和马来西亚人相比,玻里尼西亚人和中国人更易发生瘢痕疙瘩。而居住在回归线附近的欧洲人较居住在温带地区的欧洲人发生瘢痕疙瘩的相对危险性更高。所有种族(包括黑色人种)中的白化病患者未见有瘢痕疙瘩的报道。因此,黑素细胞激素水平异常可能与瘢痕的发生有关^[4]。Marneros 等^[5]通过全基因组扫描和连锁分析,对瘢痕疙瘩日本家系和非洲裔美国人家系进行遗传学研究后发现,日本家系与染色体 2q23 连锁,非洲裔美国人家系与染色体 7p11 连锁,并认为位于染色体 2q23 的 153cM(152 Mbp)处的坏死因子- α 抑制蛋白 6(TNFAIP6)基因和位于染色体 7p11 的 76cM(55 Mbp)处的表皮生长因子(EGF)受体基因,分别是日本家系和非洲裔美国人家系的一个候选基因。国内学者选取了两个中国人群多代发病的瘢痕疙瘩家系,对于上述两个染色体 7p11 和 2q23 区域分别进行了研究,结果显示可以排除中国人瘢痕疙瘩家系与 2q23 和 7p11 的连锁关系,证

¹上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科(上海,200233)

[△]审校者

通信作者:撒应龙, E-mail: sayinglong331@sina.com

明了瘢痕疙瘩易感基因位点存在异质性,提示瘢痕疙瘩易感基因可能存在种族特异性^[6]。通过以上相关研究报道的分析,我们认为瘢痕的发生具有一定的遗传性及家族性,但具体的遗传方式及种族差异的原因尚未清楚。

2 成纤维细胞在瘢痕形成中的作用

成纤维细胞的 ECM 代谢异常研究认为,瘢痕增殖的本质主要是 ECIVI 的异常沉积,而非细胞过度增殖。瘢痕中成纤维细胞的 ECM 有明显的合成增加和降解不足。ECM 包括胶原、纤维黏连蛋白(FN)和氨基聚糖等成分。在正常情况下 ECM 的合成和分解的动态平衡维持着 ECM 的相对稳定。研究表明,增生性瘢痕成纤维细胞体外合成 FN 的量是正常成纤维细胞的 4 倍,胶原合成量是正常细胞的 3 倍,蛋白多糖合成及 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、整合蛋白表达明显增强。 α -SMA 是鉴定肌成纤维细胞的标志。正常愈合的瘢痕组织随着成熟 α -SMA 单克隆抗体的表达逐渐降低,而在增生性瘢痕中 α -SMA 的表达在增殖期与成熟期无显著差别^[7]。Luos 等^[8]研究发现在瘢痕疙瘩组织中同时存在细胞增生、坏死和凋亡。Funayama 等^[9]通过标记定量研究发现,正常皮肤成纤维细胞凋亡率比瘢痕疙瘩高 2 倍,凋亡相关基因表达也下降。Bel-2 可促进成纤维细胞的增殖,抑制成纤维细胞的凋亡。减少凋亡,延长存活的时间,必然导致胶原蛋白合成沉积增多,从而促使皮肤纤维化发生。Chen 等^[10]通过基因芯片对 8 400 条入选基因研究检测发现,普通瘢痕与瘢痕疙瘩相比,有 402 条基因的表达有区别,其中有 250 条基因上调,152 条基因下调,有 8 种凋亡基因表达过低。由此推断,瘢痕疙瘩不能正常凋亡并持续产生胶原,是其不断增生的原因之一。

3 胶原降解不足及比例失调

正常情况下,伤口内的胶原合成与分解呈动态平衡。而在某些情况下,这种平衡被打破,导致成纤维、肌纤维母细胞合成胶原增多,而胶原纤维分解减少,胶原合成速度远大于胶原分解,最终导致了胶原沉积,从而形成瘢痕组织。胶原是细胞外基质(ECM)中的主要成分,在皮肤的结构中起着主要作用,其组成的改变将直接导致其生物学行为的异常。胶原酶是胶原降解的关键酶在创伤修复和组织重建中有重要作用。体外细胞培养证实,增生性瘢痕成纤维细胞胶原酶活性较正常成纤维细胞明显降低,胶原酶 mRNA 表达也减少^[11]。在增生性瘢痕不同区域的成纤维细胞胶原酶 mRNA 下降水平也不尽相同,瘢痕组织中央部分下降 25%,边缘部分下降 45%,外周部分下降 84%,这也说明随着瘢痕的成熟,成纤维细胞胶原酶的表达也逐渐恢复正常。胶原分为纤维形成胶原和非纤维形成胶

原两类。纤维形成胶原包括 I, II, III, V, XI 型胶原组成,形成高度有序的纤维。非胶原形成纤维是指 IV, VII, VIII, XVI 型胶原等^[12]。目前已发现胶原纤维有 19 种之多,而在尿道中主要由 I, III, IV 型胶原组成。其中 IV 型胶原构成基底膜,含量极少。正常尿道组织的 I 型胶原位于黏膜下层及海绵窦的周围,III 型胶原着色淡位于固有层,而尿道瘢痕组织的 I 型胶原分布较密集,沿纤维方向分布 III 型胶原分布较稀疏。两者可相互重叠,不能完全分开。III 型胶原出现在创伤早期,是一类具有可曲性和伸张性的胶原, I 型胶原出现在创伤晚期,对组织的抗张力性质很重要。黄翔等学者研究发现尿道瘢痕组织的 I、III 型胶原含量均有不同程度的升高,其中 I 型胶原含量升高最为明显,其 I 型/III 型胶原的比值明显高于正常尿道组织。这说明 I 型胶原含量越高,III 型胶原含量越低,越容易导致尿道瘢痕的产生^[13]。

4 细胞因子对瘢痕组织的调节作用

近年来,随着细胞生物学和分子生物学在瘢痕形成机制方面研究的深入,人们发现细胞因子在瘢痕的形成中起重要作用,其中,转化生长因子 β (TGF- β) 的作用较为肯定。TGF- β 是目前已知与瘢痕形成关系最密切、最有代表性的生长因子,其过度产生与许多纤维化疾病有关,因此它是促纤维化的重要介质之一^[14]。现已证实 TGF- β 为超基因家族,几乎存在于所有正常的组织中,常以自分泌,旁分泌和内分泌的形在体内发挥调节作用^[15]。TGF- β 共有 5 种异构体,其中 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 发现存在于哺乳动物中^[16]。而其中 TGF- β 1 在体细胞系中所占的比例最高,活性最强^[17]。它在创伤愈合、胚胎发育、细胞外基质(ECM)形成、骨的重建、免疫调节等过程中发挥重要作用^[18]。大量实验证实,TGF- β 1 过度表达可导致局部纤维组织增生。TGF- β 在特定的细胞发挥主要作用依据它所处状态和所处的细胞因子作用的环境,并且和相应的 TGF- β 受体(the transforming growth factor beta receptor, T β R)结合才能发挥作用^[19]。在伤口愈合过程中有一群对 TGF- β 敏感的成纤维细胞在伤口部位聚集,它们在内芽组织期和增生性瘢痕的形成期过度表达 TGF- β 1、II 型受体。I 型和 II 型受体是跨膜糖蛋白,属于跨膜的丝氨酸/苏氨酸激酶受体家族,在多数细胞和组织中普遍表达。TGF- β 通过 I 型受体介导 ECM 的合成和沉积,通过 II 型受体介导细胞的生长和增殖。III 型受体是细胞膜数量最多的跨膜糖蛋白,与 TGF- β 1 结合具有高度亲和力^[20]。TGF- β 在损伤修复过程中不仅可以通过激活 Smad 转导通路和 MAPK 主要通路,还可以通过 ERK(extracellular signal-regulated kinase)信号通路,JNK/SAPK 通

路,p38/MAPK 通路诱导 FN、肌腱蛋白、胶原和蛋白多糖等多种 ECM 的沉积^[21~24]。同时通过降低蛋白酶的合成及提高蛋白酶抑制剂的水平,阻止 ECM 降解,从而形成瘢痕组织。TGF- β 还可以提高整合素的表达,并通过改变其在细胞膜上的相对比例,使其增大对基质黏附。最新研究表明 TGF 的这些作用有利于损伤修复,但也可诱导 ECM 过分沉积而导致瘢痕的形成^[24]。

5 炎症对尿道瘢痕的促进作用

研究表明在尿液的持续刺激下尿道的瘢痕形成较未经尿液刺激的为重。这可能与尿液的高渗、pH 值、有机成分以及继发感染有关。推测在尿道狭窄形成后其近端尿道因高压而扩张,尿液通过狭窄段时产生的剪切力可能与尿道瘢痕形成有关,内在机制需要进一步实验来探讨。进一步研究发现在实验中发现尿液刺激是尿道狭窄瘢痕形成的一个重要危险因素,它通过上调瘢痕组织 TGF- β 1 水平得以促使瘢痕狭窄加重^[25]。研究发现尿液对尿道创面的持续刺激,导致尿道成纤维细胞 TGF- β 1、Smad3 mRNA 持续高表达,TGF- β 1 的过量表达和持续的高浓度,激活 Smad3 或 Smad2 基因表达,促进成纤维细胞增殖,调节细胞外基质合成,促进前胶原蛋白 I 和纤维连接蛋白合成,并可通过降低基质金属蛋白酶的合成和增加基质金属蛋白酶抑制物的表达而抑制细胞外基质降解^[26,27]。继而大量分泌细胞外基质,诱导肉芽组织的形成,继而形成尿道瘢痕组织,提示尿液刺激可能促进了尿道瘢痕的增生。特异性的细菌感染如淋病奈瑟菌,结核杆菌感染和非特异性的感染如包皮龟头炎症所致的尿道感染,因其感染反复发生,使尿道管壁形成广泛的瘢痕组织,瘢痕组织深入尿道全层甚至尿道周围组织造成尿道官腔闭塞^[28]。

6 MMPs 与 TIMPs 的调节作用

基质金属蛋白酶(MMPs)是一组由结缔组织细胞分泌、参与的细胞外基质(ECM)降解的蛋白酶,其活性受金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)的抑制。二者涉及到正常组织的重塑、创伤愈合、肿瘤的转移和许多纤维化疾病的发生^[29]。在尿道瘢痕的软化、吸收过程中,细胞外基质,特别是胶原的降解需要 MMPs 及 TIMPs 的正常表达来完成。现已经发现胶原酶抑制因子家族包括 TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4 四种^[30]。其中 TIMP-1 又是当前的研究热点,它主要抑制 MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 的活性,其中 MMP-1 是降解胶原的关键酶;MMP-2 能影响血管上皮细胞和黑色素细胞生长,有助于胶原降解和恶性细胞侵袭;MMP-3 除降解胶原蛋白、氨基多糖、纤维粘连蛋白和层粘连蛋白以外,还具有激活并协同胶原酶的作用;MMP-9 可降解明胶、弹性蛋白等^[29]。

有研究证实,TIMP-1 在瘢痕组织中相对表达含量要明显高于正常组织中表达含量,在调控胶原降解中起重要作用^[31]。国内相关研究也证实尿道瘢痕组织中 TIMP-1 的表达高于正常尿道组织,而其胶原酶活性却低于正常组织,提示尿道瘢痕组织中,胶原酶活性下降可能与 TIMP-1 的异常表达和对其活性的抑制作用有关。尿道瘢痕组织的 TIMP-1 的高表达又以尿道海绵体组织中较为明显,据此推测这可能尿道海绵体纤维化有关联。与此同时,TIMP-1 表达增加还可抑制 MMP-3、MMP-9 的活性,从而影响对胶原、黏多糖、纤维粘连蛋白等细胞外基质的降解,可能是瘢痕中细胞外基质沉积增加导致尿道瘢痕增生的重要原因^[32]。

7 总结

随着现代泌尿外科学的发展,如何更好的预防术后尿道瘢痕的形成,更好的提高患者的生活质量,减少瘢痕形成引起狭窄。将会成为尿道修复重建后的重点。由于尿道瘢痕的形成是一个多因素,多因子相互作用的结果。鉴于此,我们应该广泛探索瘢痕组织的多种致病因素,从而根据不同个体的发病状况,制定与个体相关的瘢痕预防和治疗方案,可能会为尿道瘢痕的预防和治疗带来希望。

【参考文献】

- 1 Brown J J, Ollier W E, Thomson W, et al. Positive association of HLA-DRB1 * 15 with keloid disease in Caucasians[J]. *Int J Immunogenet*, 2008, 35: 303—307.
- 2 王国胜,李正天,姜涛,等.家族遗传与非家族遗传性病理瘢痕的基因芯片谱研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2010, 44(2): 142—147.
- 3 Salcido R S. The cicatrix; the critical functional stage of wound healing[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2008, 21: 402, 404.
- 4 Louw L. Keloids in rural black South Africans. Part 1: general overview and essential fatty acid hypotheses for keloid formation and prevention[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2000, 63: 237—245.
- 5 Marneros A G, Norris J E, Watanabe S, et al. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11[J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122: 1126—1132.
- 6 刘晓军,高建华,宋玫,等.中国汉族瘢痕疙瘩家系易感基因位点的定位分析研究[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2008, 19(3): 179—183.
- 7 程飏,付小兵,盛志勇,等.瘢痕组织中 α -平滑肌肌动蛋白的表达与细胞凋亡的关系[J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(11): 1333—1336.
- 8 Luo S, Benathan M, Raffoul W, et al. Abnormal balance between proliferation and apoptotic cell death in fibroblasts derived from keloid lesions[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2001, 107: 87—96.
- 9 Funayama E, Chodon T, Oyama A, et al. Keratinocytes promote proliferation and inhibit apoptosis of the underlying fibroblasts; an important role in the pathogenesis of keloid[J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 121: 1326—1331.
- 10 Chen W, Fu X B, Ge S L, et al. Development of gene microarray in screening differently expressed genes in keloid and normal-control skin[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2004, 117: 877—881.
- 11 Song J, Xu H, Lu Q, et al. Madecassoside suppresses

- migration of fibroblasts from keloids; involvement of p38 kinase and PI3K signaling pathways[J]. Burns, 2012, 38; 677-684.
- 12 袁敬东, 胡葵葵, 胡琼华, 等. 瘢痕疙瘩胶原代谢机制研究进展[J]. 实用临床医学, 2003, 4(3): 129-131.
- 13 黄翔, 张红英, 杨宇如, 等. 尿道瘢痕组织的病理学研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2003, 18(10): 610-612.
- 14 Boyd J I 3rd, Wongworawat M D. High-pressure pulsatile lavage causes soft tissue damage[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, (427): 13-17.
- 15 Verrecchia F, Mauviel A, Farge D. Transforming growth factor- β signaling through the Smad proteins; role in systemic sclerosis[J]. Autoimmun Rev, 2006, 5; 563-569.
- 16 Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF- β -induced SMAD signaling and gene regulation; consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing[J]. J Dermatol Sci, 2004, 35; 83-92.
- 17 Sadick H, Herberger A, Riedel K, et al. TGF- β 1 antisense therapy modulates expression of matrix metalloproteinases in keloid-derived fibroblasts[J]. Int J Mol Med, 2008, 22; 55-60.
- 18 Ihn H. Pathogenesis of fibrosis; role of TGF- β and CTGF[J]. Curr Opin Rheumatol, 2002, 14; 681-685.
- 19 Klass B R, Grobelaar A O, Rolfe K J. Transforming growth factor β 1 signalling, wound healing and repair; a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance[J]. Postgrad Med J, 2009, 85; 9-14.
- 20 del Re E, Babitt JL, Pirani A, et al. In the absence of type III receptor, the transforming growth factor (TGF)- β type II-B receptor requires the type I receptor to bind TGF- β 2[J]. J Biol Chem, 2004, 279; 22765-22772.
- 21 Derynck R, Zhang Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling[J]. Nature, 2003, 425; 577-584.
- 22 Yamashita M, Fatyol K, Jin C, et al. TRAF6 mediates Smad-independent activation of JNK and p38 by TGF- β 2[J]. Mol Cell, 2008, 31; 918-924.
- 23 Yu L, Hébert M C, Zhang Y E. TGF- β receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF- β responses[J]. EMBO J, 2002, 21; 3749-3759.
- 24 Chen W, Frangogiannis N G. Fibroblasts in post-infarction inflammation and cardiac repair[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, Sep 7.
- 25 周庆余, 刘齐贵, 郭瑞威. 尿液刺激在尿道术后瘢痕形成中的作用[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(4): 77-80.
- 26 Ten Dijke P, Goumans M J, Itoh F, et al. Regulation of cell proliferation by Smad proteins[J]. J Cell Physiol, 2002, 191; 1-16.
- 27 Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF- β -induced SMAD signaling and gene regulation; consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing[J]. J Dermatol Sci, 2004, 35; 83-92.
- 28 胡小勇, 徐月敏. 尿道狭窄的流行病学、病因学、组织学和分类[M]//徐月敏. 尿道狭窄修复重建外科学. 北京: 人民卫生出版社, 2010; 10-13.
- 29 Bourbonloul D, Stetler-Stevenson W G. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs); Positive and negative regulators in tumor cell adhesion[J]. Semin Cancer Biol, 2010, 20; 161-168.
- 30 Stetler-Stevenson W G. The tumor microenvironment; regulation by MMP-independent effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2[J]. Cancer Metastasis Rev, 2008, 27; 57-66.
- 31 Ulrich D, Ulrich F, Unglaub F, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010, 63; 1015-1021.
- 32 黄翔, 魏大鹏, 杨宇如, 等. 尿道瘢痕组织胶原酶活性及 TIMP-1 表达的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2003, 17(6): 433-435.

(收稿日期: 2012-10-09)

关于举办“女性泌尿外科疾病诊断治疗高峰论坛”的通知

女性泌尿外科学是正在快速发展的新兴亚专业学科。随着人们生活质量和健康意识的极大提高, 人类寿命不断延长, 尿失禁及盆底功能障碍中老年女性患者急剧增加, 各种各样女性泌尿外科疑难杂症也对泌尿外科医生同仁们提出了新的挑战, 例如女性各种下尿路排尿功能障碍、女性复杂性尿路感染、女性泌尿生殖道的修复与重建等。此外, 临床发现女性尿失禁的病人多数同时伴有子宫脱垂、膀胱膨出、大便失禁等盆腔多个系统疾病, 女性泌尿外科的研究范畴已从单纯的女性尿失禁扩展到了女性盆腔医学及盆底重建外科, 涉及盆底功能障碍、直肠结肠功能障碍、大便失禁、阴道直肠瘘等, 以及相应的流行病学、盆腔解剖学、病理生理学、神经生理学, 盆底功能障碍的临床量化评估, 超声影像学、手术学等领域。可以预料, 在下一个 10 年对于治疗女性泌尿外科的亚专业医师的需求将增加一倍。

为了普及女性泌尿外科知识, 提高女性泌尿外科疾病诊治水平, 为广大的泌尿外科及妇科医生提供一个学术交流、临床经验提升, 新技术、新业务的了解和应用以及传统观念的更新平台, 我院拟于 2013 年 5 月 24、25 日在华中科技大学附属协和医院学术报告厅举办“女性泌尿外科疾病诊断治疗高峰论坛”。拟邀请讲课专家有叶章群, 宋波, 杨勇, 杨为民, 陈敏, 杜广辉, 沈宏等。主要内容为: 女性尿道解剖研究新进展, 女性尿失禁诊断治疗原则, 女性尿失禁手术治疗动态, 女性 OAB 研究新理念, 女性 LUTs 现状及展望, 女性盆底脱垂与排尿功能障碍, 女性泌尿生殖道修复与重建技术, 女性复杂性下尿路感染防治原则, 女性泌尿外科门诊经验分享—疑难病例及尿动力学图形分析等。

欢迎广大泌尿外科医生报名参加, 参加人员免注册费。住宿费用自理, 由会议统一安排。

联系人: 刘功学(手机 13667272442, 邮箱 liugongxueemail.com), 韩晓敏(手机 18086048095, 邮箱 hanhanmin@yahoo.com)。

华中科技大学附属协和医院泌尿外科