

去势联合高强度聚焦超声治疗晚期前列腺癌 对患者生存及免疫状态的影响*

武睿毅¹ 王国民¹ 徐磊¹ 徐叶青¹

[摘要] 目的:探索晚期前列腺癌(prostate cancer, PCa)去势后,联合高强度聚焦超声(HIFU)局部治疗原发灶对患者生存和免疫状态的影响。方法:我院于 2000 年 3 月~2010 年 12 月对 64 例晚期 PCa 去势手术后的患者进行前瞻性对照非随机研究,对照组 30 例接受单纯内分泌治疗,HIFU 组 34 例去势后联合 HIFU 治疗。绘制两组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线和并计算生存率,进行生存分析。部分患者(对照组 11 例,HIFU 组 12 例)于治疗前、后采取外周血检测免疫指标,包括 IL-2、IFN- γ 、VEGF、TGF- β 1 和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 细胞水平。结果:对照组 3 年和 5 年生存率为 45.19% 和 25.83%,HIFU 组 3 年和 5 年生存率为 76.92% 和 51.26%,两组的生存曲线差异有统计学意义($P=0.0404$)。与对照组比较,HIFU 组患者治疗后的外周血 IL-2($P=0.042$)、IFN- γ ($P=0.019$)水平显著提高,VEGF($P=0.032$)、TGF- β 1($P=0.042$)水平和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 细胞(%)($P=0.001$)显著降低。结论:晚期 PCa 去势后联合 HIFU 局部治疗原发灶能提高患者对内分泌治疗的反应,并能改善机体的免疫状态,显著延长了患者的生存时间。

[关键词] 前列腺癌;高强度聚焦超声;局部治疗;生存分析;免疫

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2012)07-0494-05

The influence of castration in combination with high intensity focused ultrasound treatment on survival and immune state of patients with advanced prostate cancer

WU Ruiyi WANG Guomin XU Lei XU Yeqin

(Department of Urology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: WANG Guomin, E-mail: wang.guomin@zs-hospital.sh.cn

Abstract **Objective:** To explore the influence of castration in combination with high intensity focused ultrasound(HIFU)treatment on survival and immune state of patients as local therapy for advanced prostate cancer. **Method:** Between March 2000 and December 2010, we performed a prospective, controlled, and nonrandomized study on 64 patients with advanced PCa after hormonal therapy. 30 cases in control group received hormonal therapy alone, and 34 cases in HIFU group received HIFU treatment following castration. To make survival analyses by the method of Kaplan-Meier survival curves and calculating survival rates. Some patients(control group 11 cases, HIFU group 12 cases) were detected the immunity index of peripheral blood before and after treatments, including IL-2, IFN- γ , VEGF, TGF- β 1 and CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ cell. **Result:** The 3-year and 5-year survival rates of control group were 45.19% and 25.83%, and those of HIFU group were 76.92% and 51.26%. There was significant difference between two groups in survival curve($P=0.0404$). Compared with control group, IL-2($P=0.042$) and IFN- γ ($P=0.019$) level of peripheral blood in HIFU group significantly rose, and VEGF($P=0.032$), TGF- β 1($P=0.042$) level and CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺(%)($P=0.001$) significantly decreased. **Conclusion:** After castration treatment for advanced prostate cancer, combination with HIFU to strengthen local control of primary lesions could enhanced the therapeutic response of patients to hormone therapy, also improved systemic immune state, significantly prolonged the survival time of patients.

Key words prostate cancer; high-intensity focused ultrasound; local treatment; survival analysis; immunity

近年,前列腺癌(prostate cancer, PCa)在中国的发病率呈明显上升趋势。PCa 发病隐匿,大多数患者就诊时已属局部晚期(T₃₋₄),或已发生远处转

移,丧失了根治性手术的机会。临床上对晚期 PCa 主要采用全雄激素阻断内分泌治疗以诱导肿瘤细胞凋亡。然而,约 50% 局部晚期 PCa,以及几乎所有伴有远处转移的 PCa,在内分泌治疗过程中会进展为激素难治性 PCa(hormone refractory prostate cancer, HRPC)^[1],对抗雄药物和化疗药物失去敏感,预后极差。近年来发现辅助外放疗能提高局部晚期 PCa 的疗效,但是,放疗导致的放射性结直肠

* 基金项目:教育部高等学校博士学科点专项科研基金新教师基金(No:200802461036)

¹ 复旦大学附属中山医院泌尿外科(上海,200032)

通信作者:王国民, E-mail: wang.guomin@zs-hospital.sh.cn

炎、放射性膀胱炎、尿失禁等较严重肠道和泌尿生殖道并发症不少见^[2,3]。

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是一种新兴的肿瘤局部微创治疗技术,它通过压电晶体换能器产生高频超声波,从体外定向聚焦到体内靶点(即肿瘤部位),利用声能被组织吸收转化为热能、机械能的瞬间,在聚焦点产生的热效应、机械效应和空化效应,使肿瘤细胞坏死、破裂,而对聚焦范围以外的邻近正常组织影响很小,创伤小却能达到近似于手术切除的效果^[4]。HIFU 除了对肿瘤靶区有可靠的局部治疗效应外,尚能影响机体的抗肿瘤免疫状态。肝癌等一些恶性肿瘤患者的外周血免疫抑制因子水平在 HIFU 治疗后显著降低^[5]。体外实验证实 HIFU 治疗过的肿瘤细胞能释放内源性危险信号(如热休克蛋白 HSPs 等)激活树突状细胞^[6]。由此,我们设想对晚期 PCa 在内分泌治疗后联合应用 HIFU 治疗,利用其局部效应有效控制 PCa 原发灶,利用其对机体免疫状态的影响抑制转移灶,从而改变晚期 PCa 的疾病进程,以延长患者的生存时间。本文通过对晚期 PCa 内分泌治疗后的 64 例患者进行前瞻性、对照、非随机的研究,观察 HIFU 对患者生存和免疫状态的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我院于 2000 年 3 月~2010 年 12 月,收治晚期 PCa 患者 64 例,包括局部晚期 PCa($T_{3-4}N_0M_0$ 或 $T_{1-4}N_1M_0$)和转移性 PCa(任何 T、任何 N、 M_1)。所有患者病理均为腺癌。所有患者均告知可以选择的治疗方案,由患者选择并签署知情同意书。对照组 30 例仅接受单纯去势治疗,HIFU 组 34 例去势后联合应用 HIFU 治疗。去势后均按间歇性全雄阻断原则服用抗雄激素药物。两组的患者年龄、初始 PSA、临床分期和 Gleason 评分差异均无统计学意义。详见表 1。

1.2 主要试剂

抗人 CD4-FITC、CD25-PE 单抗,对照小鼠 IgG 抗体以及 PE 标记的抗人 Foxp3 胞内染色试剂盒均购自美国 eBioscience 公司;抗人 VEGF、IL-2、TGF- β 1 和 IFN- γ 单抗购自美国 R&D 公司。

1.3 治疗方法

HIFU 治疗采用 FEP-BY 型高强度聚焦超声治疗系统,由中国北京源德生物医学工程有限公司研制,已取得国家 FDA 认证,见图 1。整个系统主要包括压电晶体治疗超声波发射源、脱气水系统、超声影像系统、治疗床和计算机控制台。系统具有上、下两个超声波发射源,方便不同部位肿瘤的治疗。超声波发射源是一个弧形聚焦盆,压电晶体超

表 1 两组 PCa 患者的基本特征

指标	HIFU 组	对照组	P 值
年龄/岁	72.35 $\pm$ 5.10	71.97 $\pm$ 5.62	>0.05 ¹⁾
初始 PSA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	87.36 $\pm$ 83.32	80.31 $\pm$ 39.53	>0.05 ¹⁾
T 分期			>0.05 ²⁾
T_3	23	23	
T_4	11	7	
N 分期			>0.05 ²⁾
N_0	19	9	
N_1 及以上	15	21	
M 分期			>0.05 ²⁾
M_0	13	5	
M_1 及以上	21	25	
JW 分期			>0.05 ²⁾
C	6	2	
D	28	28	
Gleason 评分			>0.05 ²⁾
<7	6	7	
7	11	8	
>7	17	15	

¹⁾ t 检验; ²⁾ Kruskal-Wallis 检验

声辐射源分布在其凹面内,所有发射的超声均汇集到设定的体内聚焦点。椭球形聚焦点 3 mm $\times$ 3 mm $\times$ 8 mm,治疗超声频率为(1.04 $\pm$ 15%) MHz,水介质中焦点处声强<1 500 W/cm²。

HIFU 组患者在去势手术后 2 周左右行 HIFU 治疗。患者治疗前晚缓泻剂排尽大便。治疗前予以 Foley 导尿管保留导尿,脱气水充盈膀胱以利于前列腺定位。HIFU 的广角汇聚使皮肤表面的声强低于疼痛和皮肤灼伤的阈值,故治疗时无需麻醉。前列腺的治疗采用下方的发射源,患者取坐位,会阴部和发射超声的弧形聚焦盆之间以加热的脱气水(37℃)作为介质。定位超声获得前列腺影像,选择治疗区域,制定治疗计划。根据前列腺的大小从其底部至尖部分为若干治疗层面,在定位超声实时监控下,由电脑治疗程序控制,从前列腺底部层面开始,逐步顺序移动聚焦点,由点及面,由面及体,累积治疗直至整个肿瘤范围。单次治疗的时间一般控制在 45~60 min。每次由深向浅治疗若干层面,并且相邻两次的治疗层面间要有部分重叠以防遗漏肿瘤病灶。每例患者需根据前列腺及肿瘤大小进行 4~6 次 HIFU 治疗,相邻两次治疗的间隔时间为 2~4 d,整个疗程在 2 周左右。治疗范围包括整个前列腺及肿瘤浸润的临近脏器并略超出边界 1 cm 左右。

1.4 外周血免疫指标检测

对照组 11 例患者在去势手术前 1 天及术后 6 周采外周血。HIFU 组 12 例患者在去势手术前 1



图 1 FEP-BY 型高强度聚焦超声肿瘤治疗系统

天及 HIFU 治疗后 2 周采外周血,两次抽血时间相距约 6 周。两组的两次采血的间隔时间基本一致。采血量 5 ml,其中 2 ml 血 2 500 r/min 离心 10 min,分离出血清,置于 -80°C 冰箱保存待批量检测细胞因子。剩余 3 ml 血分别加入专用试管,即时送检流式细胞分析。

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞(regulatory T cell, T_{reg})检测:从肝素抗凝血中经密度梯度离心法分离外周血单一核细胞(PBMC),调整细胞为 $1 \times 10^6/\text{ml}$,取 100 μl 细胞悬液(1×10^5 细胞)加入抗 CD4-FITC、CD25-PE 单抗各 10 μl ,室温避光染色 20 min 后,用染色缓冲液洗涤 1 次,加入新配制的固定/透膜液 1 ml, 4°C 暗处孵育 30~60 min,加 2 ml 透膜缓冲液洗涤 2 次,离心弃上清,加 2% 正常大鼠血清 100 μl , 4°C 暗处封闭 15 min,以阻断膜表面 Fc 受体,减少非特异性荧光吸附,再加入 PE 标记抗人 Foxp3(克隆号 PCH101)抗体 10 μl , 4°C 暗处孵育 30 min,洗涤 2 次,然后加入适量的染色缓冲液混匀,用流式细胞仪收集 30 000 个细胞/管,CellQuest 软件获取并分析数据,以三色荧光抗体染色阳性细胞百分率记录结果。VEGF、TGF- β 1、IFN- γ 和 IL-2 检测:均采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。

1.5 随访

治疗后每 3 个月随访 1 次。所有病例资料输入 PCa 数据库。在本分析中使用的终止点包括:死亡时间或终检时间是从 PCa 确诊至发生死亡或终检的时间;总体生存通过死亡的时间来计算死亡时间而不论其死因。死于其他原因或失访均作为终检事件。同时,记录治疗相关的并发症。

1.6 统计学方法

采用 Kaplan-Meier 法绘制 PCa 患者的生存曲线,并计算 1、3、5 年生存率。采用 Log-rank 检验比较生存曲线的组间差异。HIFU 组与对照组各项免疫指标的治疗前后差值比较采用 t 检验。所

有统计均采用 Stata 9.0 软件,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIFU 治疗对 PCa 患者生存的影响

HIFU 组和对照组患者的中位随访时间(四分位范围)分别为 28.1(11.5~39.2)个月和 28.8(17.8~51.7)个月。HIFU 组和对照组的 Kaplan-Meier 生存曲线见图 2;1、3、5 年生存率见表 2。Log-rank 检验结果提示两组的生存差异具有统计学意义($P = 0.0404$)。HIFU 组患者治疗后仅有 3 例出现一过性肉眼血尿,均自行缓解,其余患者均未发生明显治疗相关的并发症。

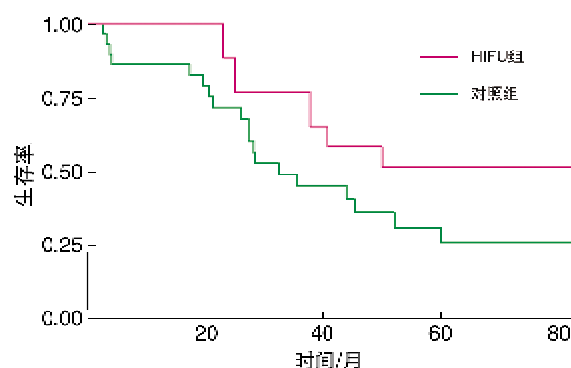


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线

表 2 两组 1、3、5 年生存率结果比较

组别	例数	1 年 生存率/%	3 年 生存率/%	5 年 生存率/%
HIFU 组	34	100	76.92	51.26
对照组	30	86.31	45.19	25.83

2.2 HIFU 治疗对 PCa 患者机体免疫状态的影响

结果显示(表 3),HIFU 组治疗后患者外周血 IFN- γ 、IL-2 水平升高,VEGF、TGF- β 1 水平和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺(%)降低;而对照组则相反,IFN- γ 、IL-2 降低,VEGF、TGF- β 1 和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺(%)升高。与对照组比较,HIFU 组治疗后患者 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺(%)下降了 10.25%($P < 0.05$),VEGF 下降了 84.60 pg/ml($P < 0.05$),TGF- β 1 下降了 20.06 pg/ml($P < 0.05$),IFN- γ 提高了 14.46 pg/ml($P < 0.05$),IL-2 提高了 31.32 pg/ml($P < 0.05$),差异均具有统计学意义。

3 讨论

临床上对于晚期 PCa,目前仍首选内分泌治疗,并采用全雄激素阻断(maximal androgen blockade, MAB)和间歇性阻断原则。在内分泌治疗初期,大多数患者可获得病情好转,但经过中位时间为 14~30 个月的缓解期后,原来对内分泌治

表3 两组治疗前后的机体免疫指标差值的比较

指标	对照组	HIFU组	P值
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ /%	8.61±7.19	-1.64±4.15	0.001
VEGF/pg·ml ⁻¹	31.19±85.14	-53.41±54.63	0.032
TGF-β1/pg·ml ⁻¹	6.97±21.88	-13.09±13.51	0.042
IFN-γ/pg·ml ⁻¹	-9.84±19.61	4.62±10.17	0.019
IL-2/pg·ml ⁻¹	-19.95±25.14	11.37±28.62	0.042

疗敏感的PCa,几乎都不可避免地将逐渐发展为激素非依赖PCa,直至HRPC,临床上尚无满意的治疗方法,一般生存不超过2年,预后极差^[7]。有报道外放疗能提高局部进展期PCa的疗效,然而,放疗对于T₃~T₄期PCa仅有20%左右治愈率,大多数肿瘤仍会进展,出现局部复发及转移^[8]。这是因为放疗主要通过破坏DNA结构(如引起DNA双链断裂)损伤细胞使其死亡或凋亡,但其中不少细胞的亚致死性损伤可以通过其自身的DNA修复和结构重组来修复。而且,放疗的疗效与靶区的放射剂量成正比,但提高放疗剂量将导致临近前列腺的肠道和泌尿生殖道的严重并发症发生率显著上升,直接影响患者的生存质量^[2]。

近年来,晚期PCa的局部治疗受到越来越多的关注,HIFU作为局部治疗肿瘤的微创技术得到重视和应用。对于PCa,HIFU主要应用于早期肿瘤(≤T₂)的治疗,具有疗效可靠、创伤小、易耐受、可重复治疗的特点,治疗后前列腺活检80%~100%无肿瘤残留^[9,10]。然而,关于HIFU治疗晚期PCa的疗效报道很少。本研究发现,晚期PCa患者在内分泌治疗后,采用HIFU进一步加强原发灶的局部治疗,能显著延长患者的生存时间,患者的1、3、5年生存率分别提高了约14%、31%和25%,HIFU组和对照组的生存曲线存在显著性差异。HIFU通过热效应、机械效应等使前列腺聚焦区域肿瘤组织发生凝固性坏死甚至细胞破裂,有效地控制PCa原发灶,减少了肿瘤负荷,有利于阻止肿瘤进一步向邻近脏器浸润或向远处转移,并可能通过杀死潜在的肿瘤干细胞或激素非依赖性的细胞克隆,阻止或延缓肿瘤向激素非依赖性PCa转变。

除了HIFU治疗的局部治疗效应,近年来有研究发现HIFU治疗能影响机体的免疫状态。恶性肿瘤患者普遍存在免疫功能低下,肿瘤细胞释放的可溶性抗原、免疫抑制因子可以促进体内的抑制性细胞(如T_s细胞、T_{reg}细胞)的产生,抑制T辅助细胞(T_h)、T杀伤细胞(T_c)和NK细胞的发育、成

熟,阻碍T_c对肿瘤细胞的细胞毒作用,导致免疫细胞不能有效识别和杀灭肿瘤细胞^[11]。T_{reg}细胞作为一种重要的免疫抑制细胞,一旦被激活,可通过细胞之间直接接触、也可通过分泌TGF-β和IL-10而对局部免疫反应产生抑制,而且这种免疫抑制不具有MHC限制性^[12]。VEGF和TGF-β1作为2个重要的免疫抑制因子都能促进肿瘤的血管生成、侵袭和转移;此外,VEGF能干扰树突状细胞的成熟,TGF-β1能抑制T_h细胞的应答和活化。而T_h细胞作为重要的抗肿瘤细胞免疫效应细胞,可以通过表达IL-2和IFN-γ,增强杀伤性效应细胞的细胞毒作用。本研究发现,采用单纯去势的对照组免疫促进因子IFN-γ、IL-2降低,免疫抑制因子VEGF、TGF-β1和CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg}细胞增高,免疫状态低下。而与对照组比较,HIFU组在HIFU治疗后患者的外周血IL-2、IFN-γ水平显著提高,VEGF、TGF-β1水平和CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg}细胞显著降低,说明HIFU治疗能显著改善肿瘤患者的机体免疫状态,有利于抑制肿瘤原发灶和转移灶的生长。

常规剂量放疗后的肠道和泌尿生殖道3级以上并发症的发生率分别为6%和15%左右^[2]。HIFU治疗的并发症少,仅少部分患者治疗后会急性尿潴留、轻度尿失禁、勃起功能障碍,严重并发症如直肠尿道瘘、直肠黏膜烧伤等偶见,且近年来随着HIFU治疗方法的改进和治疗机性能的提高,严重并发症的发生率已下降为0^[13]。本研究显示,在HIFU组的34例患者中,无一例发生相邻的泌尿道或消化道的严重并发症。

综上所述,我们认为晚期PCa在内分泌治疗后,联合应用HIFU加强PCa的局部治疗是安全可行而有效的,它不仅提高了晚期PCa的总体疗效,而且改善了机体的免疫状态,有利于抑制肿瘤原发灶和转移灶的生长,显著延长患者的生存时间。因此,对于晚期PCa,为了延长患者的生存时间,改善患者的预后,在内分泌治疗后需要联合原发灶的局部治疗,而HIFU比外放疗有明显的优势。

参考文献

- [1] CHANG S S, KIBEL A S. The role of systemic cytotoxic therapy for prostate cancer[J]. BJU Int, 2009, 103:8-17.
- [2] PEETERS S T, HEEMSBERGEN W D, VAN PUTTEN W L, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61: 1019-1034.
- [3] VERHAGEN P C, SCHRÖDER F H, COLLETTE L, et al. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve

- efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review[J]. Eur Urol, 2010, 58: 261—269.
- [4] KENNEDY J E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5: 321—327.
- [5] ZHOU Q, ZHU X Q, ZHANG J, et al. Changes in circulating immunosuppressive cytokine levels of cancer patients after high intensity focused ultrasound treatment[J]. Ultrasound Med Biol, 2008, 34: 81—87.
- [6] HU Z, YANG X Y, LIU Y, et al. Release of endogenous danger signals from HIFU-treated tumor cells and their stimulatory effects on APCs[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 335: 124—131.
- [7] CHEVILLE J C, TINDALL D, BOELTER C, et al. Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival[J]. Cancer, 2002, 95: 1028—1036.
- [8] ZIETMAN A L, COEN J J, DALLOW K C, et al. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 32: 287—292.
- [9] UCHIDA T, SANGHVI N T, GARDNER T A, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2N0M0 localized prostate cancer: a preliminary report[J]. Urology, 2002, 59: 394—398; discussion 398—399.
- [10] CHAUSSY C, THÜROFF S. Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer[J]. J Endourol, 2001, 15: 437—440; discussion 447—448.
- [11] ADLER A J. Mechanisms of T cell tolerance and suppression in cancer mediated by tumor-associated antigens and hormones[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2007, 7: 3—14.
- [12] 陈广洁. Foxp3 和 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞研究进展[J]. 国外医学免疫学分册, 2005, 28(1): 1—4.
- [13] BLANA A, ROGENHOFER S, GANZER R, et al. Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer[J]. World J Urol, 2006, 24: 585—590.

(收稿日期: 2011-02-16)

网上投稿注意事项

本刊采用远程投稿处理系统, 请登录“<http://www.whuhzss.com>”投稿。注册用户名上传文章后, 投稿系统一旦收到稿件, 即自动发回“收稿回执”并通知编号。作者可根据此编号上网查询稿件处理情况。凡寄给个人的稿件, 本刊一律不予受理。凡通过 E-mail 投寄的稿件均不算正式投稿(编辑部通知除外)。

请另寄纸质稿件存档。纸质稿件一份为计算机打印稿, 要求字迹清楚, 附单页标注第一作者联系电话(手机)及 E-mail 信箱。英文摘要及参考文献应隔行打印。特殊文种、上下角标符号、字母大小写及需排斜体等应予注明。照片图要求有良好的清晰度和对比度, 不可用复印件, 黑白图、彩色图(要求刊印彩色图者需另附彩色图印刷工本费)均可; 图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上, 不要直接写在图片上, 每幅图片的背面应贴上标签, 注明图号、作者姓名及图的上下方位, 图片不可折损。线条图应墨绘在白纸上, 以计算机制图者应提供激光打印图样。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图中各种标志均应打印。每幅图、表各占 1 页, 并连带图、表说明集中附于文后, 分别按其在正文中出现的先后顺序连续编码。

来稿均须附单位推荐信及 50 元审稿费。推荐信应注明稿件无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项内容。作者中如有外籍作者或论文系作者在国外进修、学习、工作后撰写, 还应附有国外所属工作单位同意在本刊发表的函件。

本刊再次强调: 在审阅中的稿件, 作者如欲改投他刊, 请立刻与本刊联系说明原因, 如发现一稿两投的情况, 视为学术不端, 我们将严肃处理, 通报所有相关杂志和该作者单位, 并予以披露。本刊一般不退原稿, 请作者自留底稿。

如有疑问, 请拨打编辑部电话咨询, 咨询电话: (027)85726342—8015。

《临床泌尿外科杂志》编辑部