

· 综 述 ·

糖尿病与膀胱癌相关性研究进展

简伟明, 雷云震, 吴利平, 王晓明, 张华*

(空军军医大学第一附属医院老年病科, 西安 710032)

【摘要】 全球范围内, 糖尿病与膀胱癌的发病率均呈持续上升状态, 已严重危害到人类健康。从现有的相关研究中发现, 两者可能在疾病的发生和发展过程中存在某些相关联的作用机制, 从而对糖尿病患者的膀胱癌发病率及预后产生影响。有些研究认为糖尿病与膀胱癌存在着复杂的联系, 但同时有研究结果持不同意见。本文就糖尿病与膀胱癌的流行病学特点、共同危险因素、降糖药物对膀胱癌的作用、糖尿病影响膀胱癌发生的可能机制以及糖尿病对膀胱癌预后的影响等方面进行全面系统的综述。

【关键词】 糖尿病; 膀胱肿瘤; 相关性

【中图分类号】 R737 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.02.030

Research progress on correlation between diabetes mellitus and bladder cancer

JIAN Wei-Ming, LEI Yun-Zhen, WU Li-Ping, WANG Xiao-Ming, ZHANG Hua*

(Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Globally, both the incidence rates of diabetes mellitus and bladder cancer have continued to rise, which have seriously endangered human health. It has been found that there may exist some underlying mechanisms in the occurrence and development of these 2 diseases, which then may affect the incidence and prognosis of bladder cancer in diabetes mellitus patients. Some studies suggest that there is a complex relationship between them, but there are different opinions on the results at the same time. This article reviewed the epidemiological characteristics, common risk factors, effects of hypoglycemic drugs on bladder cancer, possible mechanism of diabetes affecting the occurrence of bladder cancer, and impact of diabetes on the prognosis of bladder cancer.

【Key words】 diabetes mellitus; bladder neoplasms; correlation

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81370928) and the Science and Technology Tackling Program for Social Development of Shaanxi Province (2015SF095).

Corresponding author: ZHANG Hua, E-mail: zhanghua77@fmmu.edu.cn

膀胱癌是最常见的恶性肿瘤之一, 全球平均每年新增约 40 万膀胱癌患者^[1]。与此同时, 随着人口老龄化的加速, 糖尿病的发病率也呈逐年上升趋势, 膀胱癌与糖尿病之间的关系也逐步被人们重视。现有研究表明, 糖尿病与某些癌症具有较强的关联性, 但对糖尿病和膀胱癌的关系目前仍存在一定争议。国际上很多学者对糖尿病和膀胱癌之间的联系进行了较深入的研究, 但国内就两者的关系尚未有全面系统的报道。为探讨糖尿病与膀胱癌的相关性, 本文就近年来关于此方面的研究进展做如下综述。

1 流行病学特点

由于肥胖症、运动缺乏和高能量饮食等因素造成了 2 型糖尿病的发病率不断上升, 研究显示, 2015 年全球约有 4.15 亿人患有糖尿病, 预计到 2040 年糖尿病患者将增至 6.42 亿^[2]。膀胱癌是常见的恶性肿瘤之一, 我国近 10 年膀胱癌的年均增长率为 4.60%, 每年全球有新发膀胱癌病例接近 42.98 万例^[3]。

国内外多项研究显示, 糖尿病与膀胱癌之间有很强的相关性。Dankner 等^[4]对 2 186 196 名以色列

收稿日期: 2018-06-11; 接受日期: 2018-10-11

基金项目: 国家自然科学基金(81370928); 陕西省社会发展科技攻关项目(2015SF095)

通信作者: 张华, E-mail: zhanghua77@fmmu.edu.cn

人调查发现,糖尿病会增加肝癌、胰腺癌及膀胱癌等多种肿瘤的发病风险。美国卫生研究院-美国退休人员协会开展的前瞻性队列研究表明,糖尿病与膀胱癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌等癌症的发病呈正相关^[5]。国内也有研究表明,2型糖尿病可增加膀胱癌的发病风险^[6]。然而,也有研究结果并不完全支持上述说法。一项荟萃分析显示^[7],糖尿病与膀胱癌风险之间存在的正相关关系仅在女性中有统计学差异。Colmers等^[8]对18.51万名成年人开展队列研究后认为,可能是偏倚(早期发现偏倚)导致了糖尿病增加膀胱癌风险的结论。

2 糖尿病与膀胱癌共同的危险因素

糖尿病与膀胱癌存在共同的危险因素,明确并控制如下危险因素,对降低糖尿病合并膀胱癌的发病率和提高患者生存率具有重要意义。(1)年龄。随着年龄的增长,糖尿病的患病率和死亡率呈上升的趋势,即增龄是糖尿病的危险因素。膀胱癌常发生在中老年人,较少见于40岁以下的人群,因此年龄也是膀胱肿瘤的危险因素之一。(2)性别。男性患糖尿病的风险往往比女性稍高,但地区间差异明显,在中东和北非地区女性糖尿病发病率较高,而在亚太地区和美国西部则是男性较高。对于膀胱癌,我国男女发病比例约为3:1,全球范围数据亦表明,男性膀胱癌的发生率高于女性^[9]。(3)吸烟。有学者提出应该鼓励戒烟以预防糖尿病。吸烟也是膀胱癌最常见的危险因素,研究显示吸烟者患膀胱癌的风险是不吸烟者的5倍^[10]。(4)饮食结构。高脂饮食可引发胰岛素抵抗,而食用酸奶、牛奶等高质量的乳制品则有利于人体葡萄糖水平的调节,降低2型糖尿病的发病风险。另外,大量食用大豆、脂肪、烤肉和人造甜味剂的饮食结构会增加膀胱癌的发病风险,而食用水果和蔬菜可使膀胱癌的发病风险降低^[11]。(5)肥胖。研究表明,肥胖对糖尿病及膀胱癌的发生起了较关键的作用,其中肥胖与膀胱癌的发生呈直线型关系,肥胖患者的膀胱癌复发率是非肥胖患者的2倍^[12,13]。另外,还有一些研究认为,遗传基因的变异、体力活动的减少、维生素D的缺乏及特殊化学物质的接触等也可能是糖尿病与膀胱癌共同的危险因素。

3 降糖药物对膀胱癌发生的作用

随着医学的发展,降糖药物的品种越来越多,有些降糖药物会出现一些严重副作用,甚至有可能增加癌症风险,现分述如下。

3.1 二甲双胍

二甲双胍能够提高组织细胞对胰岛素的敏感性,增加组织对葡萄糖的利用,抑制肝糖原异生,降低胰岛素抵抗,进而发挥良好的降血糖作用。多项针对糖尿病的分离细胞、动物模型和人群研究结果显示,二甲双胍对胰腺癌、结直肠癌、肝癌等多种肿瘤具有预防作用,而且癌症伴糖尿病患者使用二甲双胍治疗的预后可能好于未使用二甲双胍者。台湾一项纳入近100万例糖尿病患者的研究发现,膀胱癌的发病率在二甲双胍组和非二甲双胍组分别为0.45%和1.17%,提示二甲双胍的使用与2型糖尿病患者膀胱癌风险降低有关^[14]。然而,也有研究得出不同的结果,认为二甲双胍的使用对2型糖尿病患者膀胱癌的风险没有影响^[15]。

3.2 噻唑烷二酮

噻唑烷二酮类降糖药主要包括罗格列酮和吡格列酮,这类药物属于胰岛素增敏剂,能够增强组织对胰岛素的敏感性,改善胰岛β细胞功能。吡格列酮于1999年在美国上市用于糖尿病的治疗,由于几项大型研究证明其可能增加膀胱癌的风险,2010年美国药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发出吡格列酮潜在致癌风险的警告,欧洲各国也相继限制了噻唑烷二酮类降糖药的使用,但其与膀胱癌的风险在医学界仍存在争议。英国一项对689616人的随访研究发现,服用吡格列酮可能会增加膀胱癌的风险,而罗格列酮的使用与膀胱癌的患病风险无关^[16]。但一项涉及88万余例糖尿病患者的病例对照研究显示^[17],使用吡格列酮与膀胱癌的发病风险无统计学意义,同时也无法排除该药的风险。也有学者认为,得出噻唑烷二酮类药物和膀胱癌之间有关联的结论可能是由检测方法差异或患者个体基础疾病差异造成。

3.3 胰岛素

对于口服降糖药物疗效不佳或者其他情况不适合使用口服降糖药物时,则需使用胰岛素来控制血糖。胰岛素是一种生长因子,近年来研究发现,其可能通过激活组织中的胰岛素受体直接致癌,也可能通过增加生物活性胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)产生间接影响,对肿瘤细胞具有较强的促有丝分裂作用。一项对86939例糖尿病患者的前瞻性研究显示,胰岛素使用者与未使用者膀胱癌死亡率的校正后风险比范围为1.877~2.502(P 均 <0.05),提示胰岛素的使用会增加膀胱癌的风险,且胰岛素的使用能显著预测糖尿病患者的膀胱癌死亡率^[18]。但有研究持不同意见,

一项对 785 234 例 2 型糖尿病患者的研究显示,在调整年龄、性别、剂量-反应参数等混杂因素后,胰岛素对膀胱癌的影响无统计学意义^[19]。

3.4 达格列净

达格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 选择性抑制剂,通过抑制肾脏葡萄糖重吸收和增加尿糖排泄来降低血浆葡萄糖水平,已被美国、欧盟和其他国家批准用于治疗 2 型糖尿病。但有研究指出,使用达格列净治疗组比对照组报告了更多新诊断的膀胱癌病例(0.17% vs 0.03%)^[20]。尽管没有足够的病例数量来确定达格列净与膀胱癌的因果关系,但至少达格列净不应该用于膀胱癌患者。一项动物实验研究结果指出,达格列净与膀胱癌或癌前病变发生的关系在治疗组与对照组之间无统计学意义,未发现达格列净与癌症风险增加相关^[21]。在阿斯利康公司支持的达格列净临床试验中,通过对 9 000 例糖尿病患者长达 208 周的治疗对比发现,恶性肿瘤的总体发病率在治疗组和对照组之间无明显差异,且没有证据表明达格列净与膀胱癌之间存在因果关系^[22]。

4 糖尿病影响膀胱癌发生的可能机制

糖尿病影响膀胱癌的机制目前尚不明确,但有多项研究提示糖尿病的病理生理机制对膀胱癌的发生有着重要作用。

4.1 胰岛素和 IGF

2 型糖尿病患者表现出胰岛素抵抗,故胰岛 β 细胞对胰岛素代偿性分泌增多,同时胰岛素的清除率降低,导致高胰岛素血症。升高的胰岛素和 IGF 可与肿瘤细胞表面高表达的胰岛素受体-A (insulin receptor-A, IR-A)、IGF-1 受体(IGF-1 receptor, IGF-1R) 及杂合受体 IR-A/IGF-1R 相结合,激活受体酪氨酸激酶信号转导途径,进一步激活下游的丝裂原活化蛋白激酶途径、磷酸肌醇-3 激酶/Akt (phosphatidylinositol 3 kinase/Akt, PI3K/Akt) 途径和 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子途径,促进蛋白质合成,加速有丝分裂,抑制细胞凋亡并促进癌细胞的转化和增殖^[23]。高胰岛素血症还导致胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGFbps)的水平降低,使游离的 IGF-1 水平升高,进而与肿瘤细胞增殖发生关联。

4.2 自噬

细胞可利用溶酶体通过自噬来降解蛋白质和受损的细胞器以保持胞内稳定,而溶酶体系统的自噬缺陷则与糖尿病和肿瘤等多种疾病的发生有关。胰

岛素可通过以下多种方式抑制自噬^[24]:(1)通过激活哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR),从而导致 unc-51 样自噬激活激酶-1 (unc-51 like autophagy activating kinase-1, Ulk1) 的抑制;(2)通过 Akt 介导的磷酸化和抑制转录因子 FoxO3,抑制自噬相关基因(如 *LC3* 和 *Bnip3*) 的转录;(3)抑制 FoxO1 依赖途径的自噬相关基因(如 *VPS34* 和 *Atg12*) 的表达。当自噬缺陷或受抑制时,细胞内的 PI3K/Akt 途径和 mTOR 呈相对激活状态并促进肿瘤细胞的增殖。同时,自噬的缺陷使溶酶体的蛋白降解负担加重,导致突变的癌性蛋白在细胞内累积,使正常细胞逐步转化为癌细胞。

4.3 高血糖状态

癌细胞无法利用脂肪供能,必须依靠葡萄糖来获得能量,即使在有氧条件下,癌细胞也具有很高的糖酵解速率。由于糖酵解是产生 ATP 的低效方法,癌细胞必须增加葡萄糖摄取来提供营养以满足其快速生长和复制的需求,而糖尿病患者的高血糖状态恰恰符合癌细胞生长发育条件。另外,升高的血糖可以通过稳定并激活固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs) 促进胆固醇和脂肪酸生成,使脂肪物质在癌细胞周围的基质细胞中分解为乳酸和丙酮酸,为癌细胞提供能量。

4.4 炎症因子

2 型糖尿病被认为是慢性炎症性疾病,巨噬细胞可在胰腺组织中浸润并释放炎症因子,促进疾病的发生进展。同时,糖尿病患者的脂肪组织也会浸润巨噬细胞,以及 T 细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK),这些细胞能够产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、IL-18 等炎症因子,这些炎症因子可能促进癌细胞的生长,并参与癌细胞表型的转换^[23]。

4.5 脂质代谢

糖尿病患者的胰岛素抵抗可造成血清甘油三酯升高和高密度脂蛋白降低,引起脂质代谢紊乱,而甘油三酯的升高与癌症风险和癌症相关死亡率有关。另外,糖尿病伴肥胖者体内脂联素的降低可能使抑制肿瘤生长的信号传导通路受到干扰,而其血液中瘦素浓度的升高则可能加速肿瘤的生长。有研究发现,脂质代谢的重组与癌症密切相关,脂质的摄取和储存有助于肿瘤的快速生长,因此靶向调节脂质代谢可能为一种新的抗癌策略^[25]。

4.6 感染

糖尿病能够引起神经纤维末梢损伤,造成患者

膀胱的运动和感觉功能减退,进而出现膀胱逼尿肌功能降低,最后导致剩余尿增多甚至尿潴留,加重泌尿系感染的风险。反复的泌尿系感染,则容易引发膀胱癌。另外,膀胱癌合并糖尿病患者容易发生尿路感染,导致膀胱灌注化疗药物不连续,这可能与膀胱癌患者治疗后的复发有一定的相关性。

5 糖尿病对膀胱癌预后的影响

临床上普遍认为判断膀胱癌预后的主要因素是其临床分期和病理类型,多项研究已证明,糖尿病会对膀胱癌的预后产生影响。有研究指出,尿路上皮膀胱癌行根治性膀胱切除术后,非糖尿病组和糖尿病组患者5年癌症特异性生存率分别为92.3%和62.1%,多变量Cox回归分析显示糖尿病是癌症特异性死亡率的显著预测因子($HR = 1.785$, $P = 0.038$)^[26]。国内研究显示,糖尿病是非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)患者无复发生存期(recurrence free survival, RFS)的独立危险因素,NMIBC合并糖尿病患者的术后肿瘤复发率相对于未合并糖尿病者更高^[27]。NMIBC合并糖尿病患者的RFS和无进展生存期(progression free survival, PFS)较短,而术后血糖控制不佳会缩短NMIBC患者的PFS,导致预后更差。然而,来自英国的一项研究结果显示,糖尿病与膀胱癌的预后无关,该研究纳入了329 168例使用降糖药物的糖尿病患者和307 315名非糖尿病对照人群,数据分析结果表明1型和2型糖尿病患者的膀胱癌发病风险和死亡率均未增加,认为诊断偏倚是造成其他研究结果出现糖尿病导致膀胱癌预后差的原因^[28]。

6 小结

当前,糖尿病与膀胱癌的发病人数呈逐年上升态势,但确定是共同的危险因素导致其各自独立发病,还是糖尿病促进了膀胱癌的发病和进展,国际学者尚未得出统一意见。总体而言,糖尿病与癌症的发病和进展联系已基本确立,而糖尿病与膀胱癌之间的联系及其潜在的病理生理机制还有待进一步深入研究。

【参考文献】

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
[2] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes[J]. Lancet, 2017, 389(10085): 2239-2251. DOI: 10.1016/S0140-6736

(17)30058-2.
[3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
[4] Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, et al. Time-dependent risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults[J]. Am J Epidemiol, 2016, 183(12): 1098-1106. DOI: 10.1093/aje/kwv290.
[5] Lai GY, Park Y, Hartge P, et al. The association between self-reported diabetes and cancer incidence in the NIH-AARP diet and health study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(3): E497-E502. DOI: 10.1210/jc.2012-3335.
[6] Xu HL, Fang H, Xu WH, et al. Cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Shanghai[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 852. DOI: 10.1186/s12885-015-1887-4.
[7] Fang H, Yao B, Yan Y, et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies[J]. Diabetes Technol Ther, 2013, 15(11): 914-922. DOI: 10.1089/dia.2013.0131.
[8] Colmers IN, Majumdar SR, Yasui Y, et al. Detection bias and overestimation of bladder cancer risk in type 2 diabetes: a matched cohort study[J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3070-3075. DOI: 10.2337/dc13-0045.
[9] Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr Rev, 2016, 37(3): 278-316. DOI: 10.1210/er.2015-1137.
[10] Griffiths TR. Current perspectives in bladder cancer management[J]. Int J Clin Pract, 2013, 67(5): 435-448. DOI: 10.1111/ijcp.12075.
[11] Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2016, 31(9): 811-851. DOI: 10.1007/s10654-016-0138-6.
[12] Riobo SP. Obesity and diabetes [J]. Nutr Hosp, 2013, 28(Suppl 5): 138-143. DOI: 10.3305/nh.2013.28.sup5.6929.
[13] Wyszynski A, Tanyos SA, Rees JR, et al. Body mass and smoking are modifiable risk factors for recurrent bladder cancer[J]. Cancer, 2014, 120(3): 408-414. DOI: 10.1002/cncr.28394.
[14] Tseng CH. Metformin may reduce bladder cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes[J]. Acta Diabetol, 2014, 51(2): 295-303. DOI: 10.1007/s00592-014-0562-6.
[15] Mantani R, Pfanzelter N, Haynes K, et al. Incidence of bladder cancer in patients with type 2 diabetes treated with metformin or sulfonylureas[J]. Diabetes Care, 2014, 37(7): 1910-1917. DOI: 10.2337/dc13-1489.
[16] Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study[J]. BMJ, 2016, 352: i1541.
[17] Tseng CH. Rosiglitazone is not associated with an increased risk of bladder cancer[J]. Cancer Epidemiol, 2013, 37(4): 385-389. DOI: 10.1016/j.canep.2013.03.013.
[18] Tseng CH. Insulin use and smoking jointly increase the risk of bladder cancer mortality in patients with type 2 diabetes[J]. Clin

- Genitourin Cancer, 2013, 11(4): 508-514. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.04.019.
- [19] Tseng CH. Human insulin does not increase bladder cancer risk[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86517. DOI: 10.1371/journal.pone.0086517.
- [20] Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2015, 6(3): 92-102. DOI: 10.1177/2042018815575273.
- [21] Reilly TP, Graziano MJ, Janovitz EB, et al. Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Ther, 2014, 5(1): 73-96. DOI: 10.1007/s13300-014-0053-3.
- [22] Ptaszynska A, Cohen SM, Messing EM, et al. Assessing bladder cancer risk in type 2 diabetes clinical trials: the dapagliflozin drug development program as a 'Case Study' [J]. Diabetes Ther, 2015, 6(3): 357-375. DOI: 10.1007/s13300-015-0128-9.
- [23] Hua F, Yu JJ, Hu ZW. Diabetes and cancer, common threads and missing links [J]. Cancer Lett, 2016, 374(1): 54-61. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.006.
- [24] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(2): 132-141. DOI: 10.1038/ncb2152.
- [25] Cheng C, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer [J]. Cancer Commun (Lond), 2018, 38(1): 27. DOI: 10.1186/s40880-018-0301-4.
- [26] Oh JJ, Kang MY, Jo JK, et al. Association between diabetes mellitus and oncological outcomes in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy [J]. Int J Urol, 2015, 22(12): 1112-1117. DOI: 10.1111/iju.12901.
- [27] 沙楠, 胡海龙, 谢林国, 等. 非肌层浸润性膀胱癌并糖尿病患者预后及其意义 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(4): 344-348. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.04.014.
- Sha N, Hu HL, Xie LG, et al. Prognosis and significant of non-muscle-invasive bladder cancer in patients with diabetes mellitus [J]. J Clin Urol, 2016, 31(4): 344-348. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.04.014.
- [28] Goossens ME, Zeegers MP, Bazelier MT, et al. Risk of bladder cancer in patients with diabetes: a retrospective cohort study [J]. BMJ Open, 2015, 5(6): e7470. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007470.

(编辑: 张美)

· 消息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期,提高学术成果的传播和利用价值,争取科研成果的首发权,《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版(online first)平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时,印刷版一经确定卷、期、页码,将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的,请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址,以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者,请投稿时特别说明。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldqg@mode301.cn