

骨形态发生蛋白-7与急性脑梗死的严重程度及预后的相关性

康凯 佺剑非

110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院神经内科

通信作者: 佺剑非, Email: naojf@sj-hospital.org

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.015

【摘要】目的 探究骨形态发生蛋白7(BMP-7)与急性脑梗死(ACI)患者的病情严重程度及预后的关系。**方法** 2017年9月至2018年3月收集105例ACI患者(ACI组)及同期105例来院就诊的健康体检者(对照组),检测血清BMP-7水平,同时统计所有入组者的相关临床资料。对ACI组患者随访3个月并进行改良Rankin量表(mRS)评分。对比ACI组和健康对照组BMP-7水平的差异,以及观察ACI组BMP-7水平与病情严重程度及预后的关系。**结果** ACI组患者的BMP-7水平低于对照组, Logistic回归结果显示吸烟、高血压、胱抑素C、糖化血红蛋白、BMP-7水平等均与ACI的发病密切相关($P < 0.05$)。ACI患者中轻症组的BMP-7水平61.54(58.46, 66.32)pg/ml高于重症组54.69(51.18, 58.27)pg/ml。且BMP-7水平与ACI组患者的NIHSS评分呈负相关($r = -0.702$, $P < 0.05$)。ACI患者中预后不良组BMP-7的水平低于预后良好组($P < 0.05$)。BMP-7水平与ACI患者的mRS评分呈负相关($r = -0.493$, $P < 0.05$)。**结论** BMP-7是ACI发病的影响因素,且BMP-7水平可用于评价ACI患者病情的严重程度及预测急性脑梗死患者的预后。

【关键词】 脑梗死; 骨形态发生蛋白质类; 神经功能缺损; 预后

基金项目: 2012年辽宁省第一批科学技术计划项目(2012225021)

Relationship between serum BMP-7 and acute cerebral infarction Kang Kai, Nao Jianfei

Department of Neurology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang, 110004, China

Corresponding author: Nao Jianfei, Email: naojf@sj-hospital.org

【Abstract】Objective To investigate the relationship between bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) level and the severity and prognosis of patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 105 patients with ACI (ACI group) and 105 healthy people (control group) were recruited from September 2017 to March 2018. The serum BMP-7 level was measured and the clinical data of all patients were recorded. The patients in ACI group were followed up for 3 months and their Modified Rankin Scores (mRS) were recorded. The difference of BMP-7 level in ACI group and healthy control group, and the relationship between BMP-7 level and severity and prognosis in ACI group were observed. **Results** The level of BMP-7 in ACI group was lower than that in the control group. The result of Logistic regression showed that smoking, hypertension, diabetes, coronary heart disease, cystatin C, glycosylated hemoglobin, and BMP-7 levels are closely related to the incidence of ACI ($P < 0.05$). The level of BMP-7 in less severe ACI group was 61.54(58.46, 66.32), which was higher than that in severe group 54.69(51.18, 58.27). The level of BMP-7 was negatively correlated with the score of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ($r = -0.702$, $P < 0.05$). The level of BMP-7 in patients with poor prognosis was lower than that in patients with good prognosis ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the level of BMP-7 and mRS score of ACI patients ($r = -0.493$, $P < 0.05$). **Conclusions** BMP-7 is an influential factor in the pathogenesis of ACI, and the level of BMP-7 can be used to evaluate the severity of ACI and predict the prognosis of patients with ACI.

【Key words】 Brain infarction; Bone morphogenetic proteins; Nerve function defect; Prognosis

Fund Program: First Series Science and Technology Planning Program in 2012 (2012225021)

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)常多发于伴有高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病的老

年人,相比于世界其他地区,我国ACI患者发病年龄更年轻,发病人数更多^[1]。它是导致残疾的主要

原因,也是导致痴呆的第二原因^[2]。脑梗死的临床症状与受损组织密切相关,但其病理及病理生理学仍不太清楚,尽管在过去几十年对脑梗死的治疗已取得巨大进步,如介入疗法和静脉溶栓治疗,但仍未完全改善脑梗死患者的后遗症。因此,迫切需要确定一些重要的生物标记物来帮助判断病情程度及预测预后。

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)是转化生长因子- β 蛋白超家族的一部分,是一种信号分子,包括TGF- β 、生长分化因子(growth differentiation factor, GDF)、胶质源性神经营养因子(gliacelline derived neurotrophic factor, GDNF)等。自20世纪60年代中期首次被发现以来,相继发现其参与调控人体多种生物过程,包括血管生成、组织纤维化、肾脏发育、肿瘤发展等。而其在神经系统中的作用是参与神经发生,在小鼠模型中发现若BMP功能缺失,则会导致神经发生受损^[3]。BMP-7是BMPs家族中的一份子,大量研究表明BMP-7是一种治疗神经疾病的蛋白因子^[4-6],有研究证实急性脊髓损伤后,BMP-7 mRNA显著升高,表达BMP-7的神经胶质细胞的数量也增多,且运动神经功能明显恢复^[7],表明BMP-7有助于促进受损神经的恢复。而且,在大脑发生缺血缺氧损伤后,内源性BMP-7也代偿性升高,起到保护神经功能的作用及促进运动功能的恢复^[8]。尽管多项研究表明,BMP-7可以明显改善小鼠脑缺血模型中神经功能的预后,但尚未有关于BMP-7与急性脑梗死的临床研究报道。此研究通过回顾患者血清中BMP-7的水平进一步研究BMP-7与ACI患者的病情严重程度及预后的相关性。

一、资料与方法

1.一般资料:选择2017年9月至2018年3月就诊于中国医科大学附属盛京医院神经内科的脑梗死患者共105例为ACI组,其中男66例,女39例,年龄29~90岁,平均(62.94 \pm 13.08)岁。纳入标准:入组患者符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014中的急性脑梗死诊断标准^[9],且由CT或MRI(DWI)证实,发病72h内的患者。排除标准:(1)其他类型脑的严重器质性病变,如脑炎、脑膜炎、颅内占位病变等;(2)肿瘤、代谢性疾病(不包括糖尿病)、严重的感染及炎症性疾病;(3)严重的心脏病,如近期急性冠脉综合征、心脏瓣膜病、严重心律失常、心衰等;(4)严重

肾病,如肾小球肾炎、肾功能不全等;(5)严重肝病如肝硬化等;(6)血液系统疾病;(7)临床病历资料不完整。选择同期来我院就诊的105名健康体检者为对照组,其中男52名,女53名,年龄14~87岁,平均(60.35 \pm 14.45)岁。

2.方法:(1)一般资料分析:统计所有受试者的一般资料,如年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、心房颤动、冠心病及血脂、胱抑素C、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白、肌酐、尿素等生化指标。(2)神经功能损害程度评估:ACI患者在入院24h内完成NIHSS评分^[10],依据NIHSS评分将ACI组细分为轻症组(NIHSS评分 $<$ 5分,共81例)与重症组(NIHSS评分 \geq 5分,共24例)。(3)记录ACI患者随访3个月后患者预后情况,并根据改良Rankin量表(mRS)评分评价患者神经功能恢复状况,分为预后不良组(mRS \geq 2分,共有61例)及预后良好组(mRS $<$ 2分,共44例)。(4)对所有符合入组条件的受试者,于清晨空腹状态下采外周静脉血标本5ml,用EDTA抗凝管收集,先混合10~20min后,再3000 r/min离心,15min后收集上清液保存在-80℃冰箱待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆BMP-7水平。试剂盒为上海酶联生物科技有限公司提供。

3.统计学方法:应用SPSS 20.0统计软件分析数据,计量资料中符合正态分布的以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间资料采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间资料用秩和检验,计数资料采用例数表示,采用 χ^2 检验。单因素分析中 $P<0.05$ 的因素用二元Logistic回归分析,采用Spearman相关性分析方法进行相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. ACI组和对照组一般资料对比:见表1。ACI组患者吸烟史、高血压病史、糖尿病、冠心病病史比例,及肌酐、胱抑素C、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白均显著高于对照组,BMP-7水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2. ACI发病相关因素的Logistic回归:见表2。对表1中差异有统计学意义的因素进行Logistic回归,结果显示吸烟史、高血压病史、胱抑素C、糖化血红蛋白、BMP-7均与ACI发病相关。

3.不同神经功能损害组BMP-7水平的比较及相关分析:轻症组($n=81$ 例)和重症组($n=24$ 例)BMP-7水

表1 ACI组和对照组一般资料的比较

项目	ACI组(n=105)	对照组(n=105)	t/χ ² /Z值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.94 ± 13.08	60.35 ± 14.45	1.362	0.175
男性(例, %)	66(62.9)	52(49.5)	3.791	0.052
吸烟(例, %)	50(47.6)	26(24.8)	11.877	0.001
饮酒(例, %)	35(33.3)	24(22.9)	2.852	0.091
高血压(例, %)	67(63.8)	49(46.7)	6.240	0.012
糖尿病(例, %)	31(29.5)	18(17.1)	4.499	0.034
心房颤动(例, %)	8(7.6)	2(1.9)	3.780	0.052
冠心病(例, %)	27(25.7)	14(13.3)	5.122	0.024
尿素(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.53 ± 1.98	5.28 ± 1.75	1.003	0.317
肌酐[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	69.70(58.75, 83.70)	63.60(54.55, 74.50)	-2.369	0.018
胱抑素C(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.14 ± 0.44	1.05 ± 0.31	5.003	0.000
甘油三酯[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.49(0.97, 2.14)	1.17(0.90, 1.81)	-1.806	0.071
总胆固醇[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.43(3.82, 5.48)	3.41(3.91, 5.02)	-0.662	0.508
高密度脂蛋白[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.09(0.92, 1.29)	1.10(0.89, 1.32)	-0.062	0.950
低密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.90 ± 1.05	2.77 ± 0.76	1.035	0.302
同型半胱氨酸[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	15.27(11.55, 20.54)	13.65(10.85, 17.29)	-2.347	0.019
糖化血红蛋白[%, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	6.00(5.60, 7.00)	5.70(5.40, 6.10)	-3.487	<0.05
BMP-7 [pg/ml, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	60.28(55.98, 64.43)	63.24(58.61, 70.04)	-3.235	0.001

表2 急性脑梗死发病危险因素的 Logistic 回归分析

相关因素	OR值	95%CI	P值
吸烟	2.308	1.196 ~ 4.455	0.013
高血压	2.671	1.401 ~ 5.093	0.003
胱抑素C	5.337	1.802 ~ 15.296	0.002
糖化血红蛋白	1.346	1.049~1.726	0.019
BMP-7	0.957	0.927 ~ 0.988	0.007

平分别为61.54(58.46, 66.32)、54.69(51.18, 58.27)pg/ml, 重症组BMP-7水平低于轻症组(Z=-4.76, P<0.01)。且BMP-7水平与ACI患者NIHSS评分呈负相关(r=-0.702, P<0.05)。

4. 不同预后组BMP-7水平的比较与相关性分析: 预后良好组(n=44例)和不良组(n=61例)BMP-7水平分别为62.43(58.65, 66.57)、56.32(52.58, 61.17)pg/ml, 不良组BMP-7水平低于良好组(Z=-4.351, P<0.01)。且BMP-7水平与ACI患者mRS评分呈负相关(r=-0.493, P<0.05)。

讨论 BMP属于TGF-β超家族成员,其通过BMP受体的异聚复合物发出信号,介导神经元细胞骨架的重塑^[11]。在幼年时期,BMP主要参与神经系统发育和分化,并且在神经元形态发生期间影响细胞骨架重塑的过程。BMP-7,也称为成骨蛋白-1(osteogenic protein, OP-1),是BMP家族的一员,具有诱导软骨基质合成,促进软骨修复的作用^[12],

Chen等^[13]通过实验证实BMP-7及其受体不但可作用于骨骼系统,同样也在神经组织中表达,且在神经组织发生发展过程中起着关键作用^[14]。目前对于BMP-7的脑缺血-再灌注动物模型的研究发现,BMP-7具有促进神经再生、抑制细胞的凋亡及对抗氧化应激等作用。因此,被认为是一种神经保护因子。BMP-7分布范围极其广泛,主要存在于骨、膀胱、肾、肾上腺和脑(尤其是海马)组织。Luan等^[15]通过实验表明在大脑缺氧缺血状态下,在体内可诱导大脑皮质和尾壳核中的BMP-7表达增加。

本研究结果表明,ACI患者血清BMP-7水平较对照组降低, Logistic回归显示BMP-7水平与ACI发病密切相关, ACI患者BMP-7水平降低可能是由于大脑缺血组织对BMP-7需求上升,外周血中BMP-7转移至脑中,其具体机制目前仍不清楚,有待于进一步研究。进一步行 Logistic回归分析,发现BMP-7每增加1个单位,发生ACI的概率可能下降0.05%。这与Chen等^[16]实验结果相一致,其实验证明局部注射BMP-7可以促进脊髓损伤后的神经再生,且有助于大鼠运动功能的恢复。目前此结论尚缺乏足够的证据支撑,还需大量的临床试验来进一步证实。

本研究通过NIHSS评分将ACI患者分为轻症组 and 重症组,不同神经功能损害组BMP-7水平比较结果显示,重症组BMP-7水平明显低于轻症组(Z=-4.76,

$P < 0.05$)。相关性分析结果表明, BMP-7水平与NIHSS评分呈负相关($r = -0.702$, $P < 0.05$), BMP-7水平随着神经功能损害程度的加重而呈下降趋势。既往有动物实验研究表明, 在成年大鼠发生局灶性脑梗死前, 向大鼠脑池内注入 BMP-7, 可以明显减轻运动功能的损伤, 同时可减小脑梗死的体积^[17]。这也进一步表明 BMP-7 为保护性因素, 其对 ACI 患者保护的作用机制可能为: (1) BMP-7 上调交感神经元中的 p75 神经营养受体(p75NTR)mRNA, 它是肿瘤坏死因子受体超家族成员之一, 中枢神经受损后, 内环境中髓磷脂抑制分子(Nogo-A、MAG等)抑制神经元轴突生长, 而 p75NTR 可通过阻断此抑制效应而促进神经元轴突再生^[18]。(2) BMP-7 促进胶质细胞分化, 而胶质细胞增生形成胶质瘢痕有利于损伤的修复, 胶质瘢痕形成对抗炎症细胞的屏障, 稳定细胞外环境中的离子和神经递质的平衡^[19]。(3) BMP-7 通过激活 p38 MAPK 信号通路、抑制 caspase-3 活性、上调 Bcl-2 来促进脑损伤诱导的缺血耐受及神经保护, 抑制细胞凋亡^[20]。(4) 脑缺血时, 活性氧自由基产生增多, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)这两种重要的清除自由基的酶相对不足, 氧化与抗氧化系统失衡, 加重细胞、神经组织损伤。而 BMP-7 可通过刺激 SOD 和 GSH-PX 的活性来抑制氧化应激^[21], 进而对脑缺血再灌注损伤起到保护作用。因此, ACI 急性期外周血中 BMP-7 水平表达下降, 且与病情的严重程度密切相关。在临床上, 可参考血清 BMP-7 水平评估患者病情, 尽早进行降低颅内压, 营养神经、改善循环等对症治疗。

ACI 患者治疗 3 个月后随访结果为, 预后不良组患者的 BMP-7 水平低于良好组($P < 0.05$), 相关性分析结果显示, BMP-7 水平与 mRS 评分呈现负相关($r = -0.493$, $P < 0.05$), BMP-7 水平随着 mRS 评分的升高而降低。本研究认为, BMP-7 水平与 ACI 患者的预后密切相关, 急性期 BMP-7 水平越高, 患者的预后越好。

因此, 本研究认为, 发生 ACI 时, 外周血中 BMP-7 水平表达下降, 且病情越重, BMP-7 越高; 在随访 3 个月后, 结果显示预后越好, 入院时 BMP-7 水平越高。故 BMP-7 水平可用于辅助评价 ACI 患者的病情严重程度, 以及对预后恢复情况预测。此外, 也应该动态监测 BMP-7 水平的变化, 进一步证实

BMP-7 对缺血性脑组织的保护作用及探究其在 ACI 患者中的变化情况。目前对于 BMP-7 与 ACI 的研究主要集中在实验动物模型, 其对于人体的研究甚少, 对 ACI 的临床应用价值还需大量的循证学依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计为康凯、徐剑非, 资料收集、数据录入及论文撰写为康凯, 论文修订为康凯、徐剑非

参 考 文 献

- [1] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264-272. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829bfde3.
- [2] Wang J, Fan N, Deng Y, et al. Association between genetic polymorphisms of interleukins and cerebral infarction risk: a meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(6). DOI: 10.1042/BSR20160226.
- [3] Wang RN, Green J, Wang Z, et al. Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling in development and human diseases[J]. *Genes Dis*, 2014, 1(1): 87-105. DOI: 10.1016/j.gendis.2014.07.005.
- [4] Lo V, Esquenazi Y, Han MK, et al. Critical care management of patients with acute spinal cord injury[J]. *J Neurosurg Sci*, 2013, 57(4): 281-292. DOI: 10.3171/2013.8.SPINE11521.
- [5] Celik B, Ones K, Celik EC, et al. The effects of using the Internet on the health-related quality of life in people with spinal cord injury: a controlled study[J]. *Spinal Cord*, 2014, 52(5): 388-391. DOI: 10.1038/sc.2014.7.
- [6] Bowers CA, Kundu B, Hawryluk GW. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an increasingly philosophical debate[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(6): 882-885. DOI: 10.4103/1673-5374.184450.
- [7] Chen C, Bai GC, Jin HL, et al. Local injection of bone morphogenetic protein 7 promotes neuronal regeneration and motor function recovery after acute spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(6): 1054-1060. DOI: 10.4103/1673-5374.233449.
- [8] Luan L, Yang X, Zhou C, et al. Post-hypoxic and ischemic neuroprotection of BMP-7 in the cerebral cortex and caudate-putamen tissue of rat[J]. *Acta Histochem*, 2015, 117(2): 148-154. DOI: 10.1016/j.acthis.2014.11.011.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [10] Pournik O, Alavian SM, Eslami S. Can we accurately assess liver fibrosis with Fibroscan? using fewer valid measurements[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(2): 541-542. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.2.541.
- [11] Podkowa M, Christova T, Zhao X, et al. p21-Activated kinase (PAK) is required for Bone Morphogenetic Protein (BMP)-induced dendritogenesis in cortical neurons[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 57: 83-92. DOI: 10.1016/j.mcn.2013.10.005.
- [12] Sun L, Guo C, Liu D, et al. Protective effects of bone morphogenetic protein 7 against amyloid-beta induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. *Neuroscience*, 2011, 184: 151-

163. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.059.
- [13] Chen HL, Lein PJ, Wang JY, et al. Expression of bone morphogenetic proteins in the brain during normal aging and in 6-hydroxydopamine-lesioned animals[J]. Brain Res, 2003, 994(1): 81-90. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.09.020.
- [14] Qin L, Wine-Lee L, Ahn KJ, et al. Genetic analyses demonstrate that bone morphogenetic protein signaling is required for embryonic cerebellar development[J]. J Neurosci, 2006, 26(7): 1896-1905. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3202-05.2006.
- [15] Luan L, Yang X, Zhou C, et al. Post-hypoxic and ischemic neuroprotection of BMP-7 in the cerebral cortex and caudate-putamen tissue of rat[J]. Acta Histochem, 2015, 117(2): 148-154. DOI: 10.1016/j.acthis.2014.11.011.
- [16] Chen C, Bai GC, Jin HL, et al. Local injection of bone morphogenetic protein 7 promotes neuronal regeneration and motor function recovery after acute spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(6): 1054-1060. DOI: 10.4103/1673-5374.233449.
- [17] Kawamata T, Ren J, Chan TC, et al. Intracisternal osteogenic protein-1 enhances functional recovery following focal stroke[J]. Neuroreport, 1998, 9(7): 1441-1445. DOI: 10.1097/00001756-199805110-00035.
- [18] Courter LA, Shaffo FC, Ghogha A, et al. BMP7-induced dendritic growth in sympathetic neurons requires p75(NTR) signaling[J]. Dev Neurobiol, 2016, 76(9): 1003-1013. DOI: 10.1002/dneu.22371.
- [19] Sullivan SM, Sullivan RK, Miller SM, et al. Phosphorylation of GFAP is associated with injury in the neonatal pig hypoxic-ischemic brain[J]. Neurochem Res, 2012, 37(11): 2364-2378. DOI: 10.1007/s11064-012-0774-5.
- [20] Guan J, Li H, Lv T, et al. Bone morphogenetic protein-7 contributes to cerebral ischemic preconditioning induced-ischemic tolerance by activating p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. Inflammation, 2014, 37(4): 1289-1296. DOI: 10.1007/s10753-014-9856-7.
- [21] Sun L, Guo C, Liu D, et al. Protective effects of bone morphogenetic protein 7 against amyloid-beta induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. Neuroscience, 2011, 184: 151-163. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.059.

(收稿日期: 2019-01-05)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅2019年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161