

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00508

细胞周期蛋白 E1 基因表达上调与胃癌发生的关系

顾立强¹, 常文军², 韩一芳², 蔡慧¹, 马立业^{1*}, 曹广文^{2*}

1. 第二军医大学长海医院普通外科, 上海 200433
2. 第二军医大学基础部流行病学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的** 在基因和蛋白水平检测胃癌组织中细胞周期蛋白 E1(CCNE1)的表达,研究其与临床病理参数的相关性,探讨其与胃癌发生发展之间的关系。**方法** 通过 Oncomine (肿瘤微阵列数据库)分析 CCNE1 在胃癌中的表达。采用 SYBR Green 实时荧光定量 PCR 技术检测 34 例配对样本中 CCNE1 的 mRNA 的表达水平。采用组织芯片/组织微阵列技术结合免疫组化方法检测 CCNE1 在 34 例配对样本中的蛋白表达情况。**结果** 胃癌原发灶 CCNE1 mRNA 表达水平显著高于癌旁正常组织($P=0.001$),在胃癌组织中 CCNE1 mRNA 表达水平在 I + II 期和 III + IV 期均呈现显著上调($P=0.042, P=0.016$)。在胃癌原发组织中 CCNE1 蛋白阳性表达率[41.2%(14/34)]显著高于癌旁正常组织[0(0/34)]及胃炎组织[0(0/34)], $P<0.01$ 。CCNE1 蛋白表达水平在不同分化程度、浸润深度及有无淋巴结转移肿瘤的表达不同,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CCNE1 表达上调可能与胃癌的发生、发展密切相关,提示 CCNE1 的检测可能为胃癌的诊断和预后提供参考。

[关键词] 细胞周期蛋白 E1; 胃肿瘤; 实时定量 PCR; 免疫组织化学; 组织芯片

[中图分类号] R 735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)05-0508-05

Up-regulated expression of cyclin E1 is associated with gastric cancer development

GU Li-qiang¹, CHANG Wen-jun², HAN Yi-fang², CAI Hui¹, MA Li-ye^{1*}, CAO Guang-wen^{2*}

1. Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Epidemiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the mRNA and protein expression of cyclin E1 (CCNE1) in gastric carcinoma tissues, and to evaluate its relationship with the development and progression of gastric carcinoma. **Methods** Oncomine (a cancer microarrays database) was used to analyze the expression of CCNE1 in gastric carcinoma. The mRNA expression of CCNE1 was detected in 34 paired carcinoma and adjacent normal tissues by SYBR Green real-time PCR. Meanwhile, tissue chip/tissue microarray (TMA) technique and immunohistochemistry method were adopted to detect the protein expression of CCNE1 in the 34 matched tissues. **Results** The CCNE1 mRNA expression was significantly higher in the primary carcinoma tissues than that in adjacent normal tissues ($P=0.001$); the CCNE1 mRNA expression levels in stage I + II and stage III + IV gastric cancer tissues were both significantly up-regulated ($P=0.042, P=0.016$). The positive rate of CCNE1 protein was significantly higher in primary carcinoma tissues (41.2%, 14/34) than those in the tumor-adjacent normal tissues (0, 0/34) and gastritis tissues (0, 0/34, $P=0.01$). CCNE1 protein expression was significantly different in gastric cancer tissues of different differentiation degrees, invasion depths, and lymph node metastasis statues ($P<0.05$). **Conclusion** Up-regulated expression of CCNE1 may contribute to the pathogenesis and progression of gastric carcinoma, and detection of CCNE1 may provide reference for diagnosis and prognosis of gastric carcinoma.

[Key words] cyclin E1; stomach neoplasms; real-time PCR; immunohistochemistry; tissue biochip

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(5):508-512]

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,在世界范围内占恶性肿瘤病死原因的第 2 位^[1]。胃癌的发

[收稿日期] 2010-02-11 **[接受日期]** 2010-03-16

[基金项目] 上海市公共卫生“三年行动”计划课题(08GWZX0201, 08GWZX0101),上海市科技创新行动计划(09DZ1950101). Supported by the “Three-Year G&D Program” of Shanghai Public Health (08GWZX0201, 08GWZX0101) and Science and Technology Innovation Program of Shanghai (09DZ1950101).

[作者简介] 顾立强,硕士生. E-mail: guliqiangdashi@126.com

* 通讯作者(Corresponding authors). Tel: 021-81873337, E-mail: malydr@163.com; Tel: 021-81871060, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

生是遗传因素、饮食等环境因素及幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP)慢性感染等多种因素共同作用的结果,与多种癌基因、抑癌基因以及细胞周期调节基因的变化密切相关^[2]。细胞周期蛋白 E1 (cyclin E1, CCNE1)由 4 个外显子及 3 个内含子构成,可转录长度为 2.2 kb 的 mRNA,其半衰期短,大约 30 min^[3]。CCNE1 在细胞周期中的 G₁~S 期表达,通过结合并激活细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2)从而调节哺乳动物细胞分裂期 G₁~S 期的过渡^[4]。CCNE1-CDK2 复合物的去底物磷酸化对于引发 DNA 复制的同步启动、中心体的复制与调节、染色体重构以及组蛋白的生物合成起重要作用^[5]。过度的细胞增殖是人类肿瘤发生的标志性事件,在多种肿瘤类型中已经发现 CCNE1/CDK2 系统的失调^[6-7]。文献^[8]报道,在恶性肿瘤细胞中 CCNE1 的过量表达可以加速 G₁期进程,减少有丝分裂细胞,加速不依赖生长因子的细胞分裂,同时导致染色体不稳定性。

本实验室运用生物信息学方法分析并预测了 CCNE1 与胃癌的发生相关,旨在前期研究的基础上,进一步验证 CCNE1 在胃癌原发组织及配对癌旁正常组织中 mRNA 及蛋白表达差异,探究 CCNE1 蛋白表达变化与临床病理参数的关系,分析其在胃癌发生、发展过程中可能的分子作用机制。

1 材料和方法

1.1 CCNE1 在胃癌中表达的生物信息学分析 应用 Oncomine 基因芯片数据库 (<http://www.oncomine.org/>),分析 CCNE1 在胃癌原发灶与配对癌旁正常组织细胞中的表达情况,发现 CCNE1 在胃癌细胞中的表达较在癌旁正常组织细胞中呈现明显上调 ($P=0.001$)。

1.2 标本来源及资料 34 例经病理学确诊的胃癌标本来源于 2007 年 9 月至 2009 年 7 月第二军医大学长海医院普通外科一病区实施胃癌根治术的患者,其中男性 14 例,女性 20 例,年龄 34~81 岁,中位年龄 57.7 岁。所选患者术前均未行放化疗,配对

选取肿瘤原发组织、癌旁正常组织(距原发灶约 5 cm)以及胃炎组织。所有新鲜组织标本离体后立即经液氮冻存并迅速转移至 -80℃ 冰箱保存。根据术后病理资料,组织标本确定为高分化腺癌 14 例 (41.2%),中分化腺癌 9 例 (26.5%),低分化腺癌 11 例 (32.4%)。按浸润深度分为:侵及黏膜、黏膜肌层 11 例,侵及肌层、浆膜层 13 例,侵出浆膜层 10 例。根据 TNM 分期: I + II 期 16 例, III + IV 期 18 例。组织芯片由上海芯超生物科技有限公司制备。

1.3 主要试剂及仪器 RNA 提取试剂 TRIzol 试剂购自 Invitrogen 公司;RNA 反转录试剂盒购自 Promega 公司;DNase I、rTaqDNA 聚合酶、2 × SYBR *Premix Ex Taq* 购自 TaKaRa 公司;Reverse Transcription System 试剂盒购自 Invitrogen 公司。Dako 抗体稀释液、EnVision™ + HRP 鼠工作液、Dako 液体 DAB+底物系统购自丹麦 Dako 公司, H-E 染色试剂盒购自 Sigma 公司。鼠抗人 CCNE1 单克隆抗体购自英国 Abcam 公司。实验所用引物均由上海生工生物工程技术有限公司合成。UV7504 紫外分光光度仪购自上海新茂仪器有限公司。LightCycler® 480 高通量实时荧光定量 PCR 系统购自罗氏公司。

1.4 实时荧光定量 PCR 检测 CCNE1 的 mRNA 表达水平

1.4.1 总 RNA 提取及反转录 组织总 RNA 提取按 TRIzol 试剂说明书操作完成,用紫外分光光度仪对所提取 RNA 进行纯度鉴定和定量。取 2 μg RNA 为模板,按 Reverse Transcription System 试剂盒说明进行反转录。

1.4.2 引物设计及 PCR 反应条件优化 选择 Primer Premier 5.0 软件设计引物,PCR 产物要求:长度 90~300 bp,退火温度 55~60℃,上下游引物退火温度相差小于 2℃,引物 3'端最后 5 个碱基避免出现连续 3 个相同,PCR 扩增条件在 LightCycler® 480 PCR 仪上优化,选取扩增效率高,产物特异性好及实验结果稳定的 PCR 程序为最优程序。基因及其引物、PCR 扩增程序如表 1。

表 1 基因引物及实时荧光定量 PCR 扩增条件

Tab 1 Primers and PCR conditions

Gene symbol	Premier(5'-3')	PCR amplification program
CCNE1	F:CGG CGA GGG ACC AGT GTG R:CGG GGA GCC TCT GGA TGG T	95℃30 s, (95℃5 s, 63℃10 s, 72℃15 s) ×40 cycles
GAPDH	F:TCC TCT GAC TTC AAC AGC GAC AC R:TCT CTC TTC CTC TTG TGC TCT TGC	95℃30 s, (95℃15 s, 57℃15 s, 72℃30 s) ×40 cycles

实时荧光定量 PCR 反应:选取胃癌原发组织及癌旁正常待测样本的反转录单链 cDNA,稀释 10 倍,抽取 2 μ l 作模板,反应体系如下:10 μ l SYBR *Premix Ex Taq*, 1 μ l PCR primers (5 μ mol/L), 7 μ l H₂O。每个样本加样时重复 3 孔。加样完毕甩板机 1 200 \times g 离心数秒,将 96 孔板置入预先设定好扩增程序的 PCR 仪进行检测。扩增反应完成后,以 0.2 $^{\circ}$ C 间隔从 70 $^{\circ}$ C 缓慢升高至 95 $^{\circ}$ C,作熔解曲线分析以验证反应产物的特异性。PCR 程序完成后,应用 PCR 仪的相对定量软件,以 GAPDH 为内参基因,采用 E-methods 法进行目的基因表达水平的评价^[9]。

1.5 免疫组织化学染色 选取胃癌组织芯片(OD-CT-DgStm01-003);矩阵排列 16 \times 9,共 34 例 136 点,常规脱蜡至水,高压抗原热修复后,行免疫组织化学及 H-E 染色(用于对照)。免疫组化采用 EnVision 二步法检测 CCNE1 蛋白表达,实验流程依照 EnVision 试剂盒说明书进行。结果判定标准:细胞核着色为阳性细胞,核内呈均匀棕黄色或黄色颗粒。选择 5 个不同的代表性区域(即中心部位及上、下、左、右四边)分别进行细胞计数,每区计数 200 个细胞,5 区共 1 000 个细胞,算出染色细胞所占比例。每高倍视野阳性染色细胞数 <1% 为 0 分,2%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分,>75% 为 4 分。染色强度:无黄色、棕黄(胞质)、棕褐色(胞核)计 0 分,浅黄色、浅棕色计 1 分,黄色/棕黄、棕褐色计 2 分,深棕黄色、深棕褐色计 3 分。前两者乘积计为总分:0~1 分计为阴性(-),2~4 分计为弱阳性(+),5~8 分计为阳性(++),9~12 分计为强阳性(+++)。

1.6 统计学处理 数据采用 SPSS 16.0 统计软件分析,计量资料采用配对 *t* 检验,计数资料采用 Fisher 确切概率法及秩和检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。Real-time PCR 结果以目的基因 mRNA

与内参基因 mRNA 的比值,经以 2 为底的对数转换后表示基因的表达水平。

2 结果

2.1 CCNE1 在配对组织中的表达 Real-time PCR 检测结果显示,CCNE1 在胃癌原发灶表达水平较癌旁正常组织呈现显著上调,差异有统计学意义($P = 0.001$)。CCNE1 在胃癌早期(I+II 期)和晚期(III+IV 期)均呈现显著上调($P = 0.042, P = 0.016$)。见图 1。

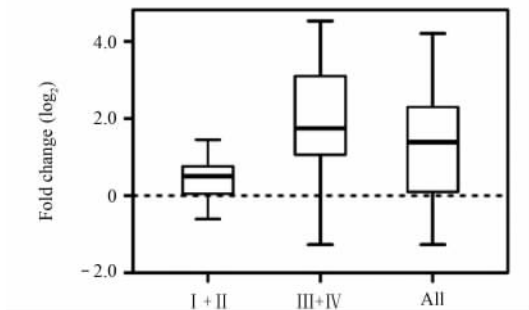


图 1 原发胃癌组织 CCNE1 mRNA 表达的上调倍数
Fig 1 Up-regulation of CCNE1 mRNA expression in primary gastric cancer specimens

Y axis shows the log₂ fold changes of up-regulated or down-regulated multiples (>0 means up-regulated, <0 means down-regulated). X axis shows TNM stage. Each box from top to bottom represents maximum, third quartile, median, first quartile and minimum of the log₂ fold change, respectively. $n_{I+II} = 16, n_{III+IV} = 18, n_{All} = 34$

2.2 CCNE1 蛋白在胃癌中的表达 CCNE1 阳性表达产物主要定位于细胞核,部分定位于细胞质(图 2)。胃癌组织中 CCNE1 蛋白阳性表达 14 例,阳性表达率为 41.2%(14/34),癌旁正常组织及胃炎组织均未见 CCNE1 蛋白表达,阳性表达率为 0(0/34)。胃癌组织 CCNE1 蛋白阳性表达率高于癌旁正常组织及胃炎组织,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

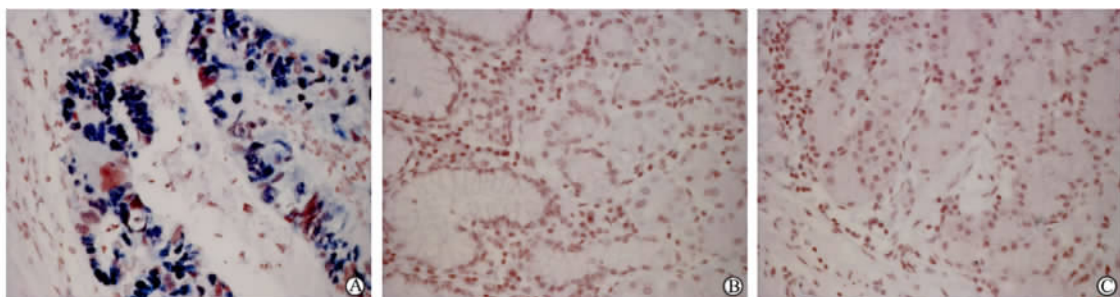


图 2 CCNE1 在胃癌原发灶(A)、癌旁正常组织(B)、胃炎组织(C)中的表达

Fig 2 Examination of CCNE1 protein expression in different tissues of gastric carcinoma(EnVision)

A: Primary cancer tissue; B: Tumor-adjacent normal tissue; C: Gastritis tissue. Original magnification: $\times 400$

2.3 CCNE1 蛋白表达与临床病理参数的关系 组织芯片免疫组化结果显示,CCNE1 在高、中、低分化程度的肿瘤中阳性表达率 3 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CCNE1 在侵及黏膜层、浆膜层及穿透浆膜层的阳性表达率分别为 9.1%、46.2%、70.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在伴有淋巴结转移的胃癌组织中和无淋巴结转移的胃癌组织中 CCNE1 阳性表达率分别 57.9% 和 20.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CCNE1 与性别、年龄、肿瘤部位及 TNM 分期无相关性 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 CCNE1 在不同临床病理参数下的表达情况

Tab 2 Relationship between expression of CCNE1 protein and clinical pathological characteristics of gastric carcinoma patients

Item	N	Expression of CCNE1 % (n/N)	P value
Sex			0.728
Male	14	35.7(5/14)	
Female	20	45(9/20)	
Age			0.264
≤ 40	3	33.3(1/3)	
40-60	15	26.7(4/15)	
> 60	16	56.3(9/16)	
Histological type			< 0.01
Tumor-adjacent	34	0(0/34)	
Gastritis tissue	34	0(0/34)	
Primary cancer	34	41.2(14/34)	
Pathological differentiation			0.013
High	14	14.3(2/14)	
Middle	9	44.4(4/9)	
Low	11	72.7(8/11)	
Tumor position			0.467
Cardia	11	36.4(4/11)	
Corpus	10	30.0(3/10)	
Antrum	13	53.8(7/13)	
TNM stage			0.092
I + II	16	25.0(4/16)	
III + IV	18	55.6(10/18)	
Lymph node metastasis			0.038
No	15	20.0(3/15)	
Yes	19	57.9(11/19)	
Depth of infiltration			0.017
Mucosa	11	9.1(1/11)	
Serous membrane	13	46.2(6/13)	
Penetrate-serous membrane	10	70.0(7/10)	

3 讨论

浸润和转移是影响恶性肿瘤病死率的关键因素,恶性肿瘤的发生与多种基因和分子生物学机制的参与密切相关^[10]。探索胃癌发生和转移的分子生物学机制,寻找早期诊断及转移监测的生物学标

志,成为肿瘤研究的热点之一。细胞周期蛋白与多种恶性肿瘤的发生密切相关。研究表明,哺乳动物体内有以下分子参与了细胞周期调控:细胞周期蛋白(cyclins)、细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)、磷酸化酶以及细胞周期蛋白依赖激酶抑制蛋白(cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs)^[11]。正常情况下,CCNE1 的表达是按计划顺序进行的:合成于 G₁ 中期,表达最大化出现于进入 S 期时,降解于 S 期内, G₂ 及 M 期内无表达。CCNE1 在 G₁ 晚期及 S 早期通过结合并激活 CDK2, 形成 CCNE1/CDK2 复合物,从而调节细胞周期 G₁ ~ S 期的过渡。CCNE1 的周期性表达受控于转录调节和泛素依赖性蛋白水解^[12]。异常情况下,CCNE1 的异常过量表达可持续性激活 CDK2, 导致底物 PRb 磷酸化,进而发生细胞异常增殖^[13]。在多种恶性肿瘤(包括乳腺癌、非小细胞肺癌、白血病等)中,CCNE1 的表达与细胞周期不同步,且表达水平显著高于生理水平^[14]。CCNE1 被认为是癌基因,定位于 19q12 染色体,目前已经在多种肿瘤类型(包括胃癌)的发生过程中发现位于 19q12 区域的扩增^[15]。在 15% ~ 20% 的胃癌组织中存在 CCNE1 的基因扩增,其过量表达与肿瘤的侵袭性相关^[16]。有研究^[17]表明,全长 CCNE1 蛋白在体内发生蛋白水解可产生 CCNE1 低相对分子质量亚型,这些低相对分子质量亚型具有更高的 CDK2 亲和力,可以加速 S 期进程、导致遗传不稳定性以及具备较全长 CCNE1 蛋白更高的致瘤潜能,目前已在直肠癌、皮肤癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中检测到^[17-18]。

本研究运用生物信息学方法预测 CCNE1 在胃癌中的表达较癌旁正常组织上调 ($P = 0.001$), 采用实 real-time PCR 技术对 34 对胃癌组织配对样本进行检测,结果与预测相符,并通过进一步分层分析发现 CCNE1 在胃癌 TNM 分期的 I + II 期和 III + IV 期均呈现明显上调 ($P = 0.0042$, $P = 0.016$), 提示 CCNE1 可能是与胃癌发生发展相关的生物学标志。免疫组化结果显示 CCNE1 蛋白表达水平在胃癌原发组织较癌旁正常组织显著升高,与基因检测水平一致。胃癌组织 CCNE1 蛋白表达水平与临床病理参数的相关性研究结果表明:CCNE1 蛋白表达水平与肿瘤分化程度、浸润深度及有无淋巴结转移有关 ($P < 0.05$), 提示 CCNE1 可能与胃癌预后相关。

综上所述,CCNE1 作为癌基因,在胃癌中其基因及蛋白表达水平均显著上调,其异常表达与胃癌的发生发展相关,可能成为胃癌诊断及预后监测的分子生物学标志,但具体机制不明,仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Crew K D, Neugut A I. Epidemiology of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 354-362.
- [2] Correia M, Machado J C, Ristimäki A. Basic aspects of gastric cancer[J]. *Helicobacter*, 2009, 14(Suppl 1): 36-40.
- [3] Geng Y, Eaton E N, Picón M, Roberts J M, Lundberg A S, Gifford A, et al. Regulation of cyclin E transcription by E2Fs and retinoblastoma protein[J]. *Oncogene*, 1996, 12: 1173-1180.
- [4] Möröy T, Geisen C. Cyclin E[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36: 1424-1439.
- [5] Akli S, Van Pelt C S, Bui T, Multani A S, Chang S, Johnson D, et al. Overexpression of the low molecular weight cyclin E in transgenic mice induces metastatic mammary carcinomas through the disruption of the ARF-p53 pathway[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 7212-7222.
- [6] Schraml P, Bucher C, Bissig H, Nocito A, Haas P, Wilber K, et al. Cyclin E overexpression and amplification in human tumours[J]. *J Pathol*, 2003, 200: 375-382.
- [7] Akli S, Keyomarsi K. Cyclin E and its low molecular weight forms in human cancer and as targets for cancer therapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2003, 2(4 Suppl 1): S38-S47.
- [8] Zschemisch N H, Liedtke C, Dierssen U, Nevzorova Y A, Wüstefeld T, Borlak J, et al. Expression of a cyclin E1 isoform in mice is correlated with the quiescent cell cycle status of hepatocytes *in vivo* [J]. *Hepatology*, 2006, 44: 164-173.
- [9] Tellmann G. The E-Method: a highly accurate technique for gene-expression analysis[J]. *Nature Methods*, 2006, 3: I-II.
- [10] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(6 Suppl 16): 15-18.
- [11] Liang B, Wang S, Yang X, Ye Y, Yu Y, Cui Z. Expressions of cyclin E, cyclin dependent kinase 2 and p57 (KIP2) in human gastric cancer[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116: 20-23.
- [12] Ekholm S V, Reed S I. Regulation of G₁ cyclin dependent kinases in the mammalian cell cycle[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, 12: 676-684.
- [13] Dapas B, Farra R, Grassi M, Giansante C, Fiotti N, Uxa L, et al. Role of E2F1-Cyclin E1-cyclin E2 circuit in human coronary smooth muscle cell proliferation and therapeutic potential of its downregulation by siRNAs[J]. *Mol Med*, 2009, 15(9-10): 297-306.
- [14] Wang F, Fu X D, Zhou Y, Zhang Y. Down-regulation of the cyclin E1 oncogene expression by microRNA-16-1 induces cell cycle arrest in human cancer cells[J]. *BMB Rep*, 2009, 42: 725-730.
- [15] Leung S Y, Ho C, Tu I P, Li R, So S, Chu K M, et al. Comprehensive analysis of 19q12 amplicon in human gastric cancers [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19: 854-863.
- [16] Yasui W, Oue N, Aung P P, Matsumura S, Shutoh M, Nakayama H. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer; a review[J]. *Gastric Cancer*, 2005, 8: 86-94.
- [17] Spruck C, Sun D, Fiegl H, Marth C, Mueller-Holzner E, Goebel G, et al. Detection of low molecular weight derivatives of cyclin E1 is a function of cyclin E1 protein levels in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 7355-7360.
- [18] Akli S, Keyomarsi K. Cyclin E and its low molecular weight forms in human cancer and as targets for cancer therapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2003, 2(4 Suppl 1): S38-S47.

[本文编辑] 尹 茶

· 消 息 ·

WHO 官员 Juntra Karbwang 教授莅临我校大师论坛

2010年4月27日上午,世界卫生组织/热带病研究(WHO/TDR)临床协调员、《临床试验委员会操作标准》起草人、抗疟疾、抗利什曼病药物开发部负责人 Juntra Karbwang 教授莅临我校大师论坛,作了题为《Quality Management System in Clinical Research(临床研究质量管理体系)》的学术报告。此次大师论坛由科技部主办、卫生勤务学系承办,卫生勤务学系主任贺祥主持了本次论坛。来自 WHO、WHO/TDR 临床数据管理中心的 5 名国外专家、卫生勤务学系统计学教研室主任贺佳等近百名专家、研究生一起听取了 Juntra Karbwang 教授的精彩报告。

Juntra Karbwang 教授在报告中详细介绍了临床研究质量管理体系(QMS)的使用方法,结合临床研究的整个流程,着重讲解了该系统是保证临床研究获得可靠、可信结果的重要措施,在临床研究中有重要的价值,对我校临床医学科研工作者今后更好地从事科研工作、获得科研数据提供了指导。Juntra Karbwang 教授针对与会人员提出的如何获得患者的知情同意等伦理问题进行了现场解答。与会者通过这次报告会了解了 WHO 对临床研究质量管理方面的最新要求,增长了知识,对其今后从事医学科研工作具有重要指导意义。