

不同源性精子卵胞浆内单精子显微注射结局 及其安全性研究进展

陆月红 综述,高惠娟,金帆 审校

(浙江大学医学院附属妇产科医院,浙江 杭州 310006)

[摘要] 卵胞浆内单精子显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)是目前辅助生殖技术的重要组成部分,主要用于严重男性不育症的治疗。不同来源的精子对ICSI结局及安全性是否存在影响是目前众多学者所关心的问题。文中从不同参数的射出精子、睾丸和附睾精子、冻融精子等几个方面,详述了不同源性精子ICSI后的结局及后代安全性等问题。

[关键词] 不育,男(雄)性/治疗;精子;精子注射,细胞质内;生殖技术,辅助

[中图分类号] R 714.13 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2009)05-0535-06

Research progress in outcome and safety of ICSI by different origin of sperm

LU Yue-hong, GAO Hui-juan, JIN Fan (*The Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China*)

[Abstract] Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is an crucial part of assistant reproductive technology nowadays, mainly used in severe male infertility. It's a very hot question whether different origin of sperms will affect the outcome and safety of ICSI. In this article, we reviewed the present researches on the outcome and safety of ICSI by different origin of sperms, including ejaculated sperms, testicular sperms, epididymal sperms and frozen-thawed sperms.

[Key words] Infertility, male/ther; Spermatozoa; Sperm injections, intracytoplasmic; Reproductive techniques, assisted

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2009, 38(5):535-540.]

卵胞浆内单精子显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)是将精子直接注入卵母细胞浆内的一种辅助受精显微操作技术,主要用于重度少、弱、畸精子症,无精子症和常规体外受精周期失败等的治疗。随着显微技术的不断成熟,ICSI已逐渐成为辅助生殖技术的重要组成部分。ICSI使用的精子既可以是新鲜的射出精子,也可以是附睾、睾丸活检取材获得的未成熟精子,还可以是融解复苏的冻存精

子。不同来源的精子在成熟度、畸形率、染色体,以及DNA异常、印记基因等方面有所不同,其对ICSI结局及安全性是否存在影响已成为当

收稿日期:2008-08-25 修回日期:2008-12-24

基金项目:973项目(2007CB948104);浙江省自然科学基金项目(Z207021)。

作者简介:陆月红(1982—),女,硕士研究生。

通讯作者:金帆(1958—),男,教授,博士生导师,主要从事生殖遗传学研究;E-mail:jinfan@zju.edu.cn。

前人们十分关注的问题。为此,文中就不同源性精子ICSI的结局及其安全性的研究进展作一综述。

1 关于不同源性精子ICSI后受精率、卵裂率、优质胚胎率、妊娠率及着床率等的研究

1.1 射出精子 根据世界卫生组织(WHO)标准,以射出精液中精子密度、活动力及形态等可分为正常精液、少精子症、无精子症、弱精子症、畸精子症及少弱畸精子综合征(oligoasthenoteratozoospermias, OAT)等。正常射出精子ICSI后的受精率为71.3%~76.6%^[1-2]。Tepla等^[3]在1996年—2003年间对捷克斯洛伐克1240例ICSI结局的统计发现,精子形态较好的少精子症和少弱畸精子症患者射出精子ICSI后受精率分别为77.2%和77.5%,高于OAT患者(66.8%)。Verza等^[1]的研究也得到了相似的结果。而2006年Louttradi等^[2]对正常精液者和轻、重度OAT患者射出精子ICSI结局的研究发现,重度OAT患者ICSI后的受精率(69.1%)、卵裂率(93.4%)和优质胚胎率(10.5%)均低于正常射出精子(76.6%、99%、19.5%);轻度OAT患者的受精率(71.0%)和卵裂率(97.8%)与正常精子无明显差异,优质胚胎率为11.1%,低于正常射出精子;囊胚的体外形成率在正常、轻度OAT和重度OAT中分别为58.0%、42.8%和40.6%,而且随着精液质量的下降而下降。妊娠率(16.2%~51%)和着床率(18.9%~30.7%)在各研究中均未发现显著性差异^[1-3]。上述研究表明,精子数量、活动力、畸形率主要影响ICSI后的受精、卵裂及胚胎发育,对临床妊娠率和着床率无明显影响。

1.2 睾丸或附睾精子 对于无精子症患者,可采用经皮附睾精子抽吸术(percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA)或睾丸切开取精术(testicular sperm extraction, TESE)等外科手术获得精子施行ICSI。一般认为,从睾丸或附睾获得的精子成熟度较低,畸形率较高。Comizzoli等^[4]通过动物研究发现,在家猫睾丸精子ICSI后的受精卵中,精子中心体内星状体短小或缺失的比例较射出精子高,由此导致了受精卵第一次卵裂时间的延迟及胚胎发育率和

桑椹胚-囊胚形成率的减低。Göker等^[5]在1998年—1999年间对土耳其454例行ICSI患者的研究中,发现人睾丸精子ICSI后的受精率(长周期51.3%、短周期53.3%)及临床妊娠率(长周期10.6%、短周期5.1%)明显低于射出精子(长周期受精率为68%~73%,临床妊娠率为40.3%~57.6%;短周期为72%~79%和15.5%~20.1%)。但有研究发现^[6],睾丸、附睾及射出精子的临床妊娠率(分别为36.2%, 43.5%, 41.4%)和流产率(23.5%, 16.7%, 12.1%)并无明显差异。Nilsson等^[7]也发现ICSI后,单囊胚移植的临床妊娠率在睾丸或附睾精子(51.6%)与射出精子(44.4%)无明显差异。Wang等^[8]发现,睾丸、附睾和射出精子ICSI后的受精率(75.2%、74.8%、77.5%)也无明显差异,睾丸精子ICSI后的着床率(29.87%)和临床妊娠率(48.15%)与射出精子(29.54%, 52.60%)亦无明显差异,但是附睾精子ICSI后的着床率(50.85%)和临床妊娠率(68%)则高于睾丸精子和射出精子。而Greco等^[9]认为,由DNA损害引起不育的男性,由于睾丸精子受到Sertoli细胞的营养支持,不易受到氧化损害,因此DNA损害的比例较射出精子少,获得临床妊娠及着床的比例也较射出精子高。Suganum等^[10]也发现不育基因Tnp1-/-Tnp2+/-突变小鼠的精子在从睾丸经附睾到射出的过程中,精子受精能力从附睾尾部开始逐渐降低,并同时出现胚胎着床率和胎鼠存活率的减低。

但上述关于睾丸或附睾精子对ICSI影响的研究均未区分梗阻性无精子症或非梗阻性无精子症。事实上,梗阻性与非梗阻性无精子症具有重要的生理差异,梗阻性无精子症患者具有正常的精子发生,而在非梗阻性无精子症的患者中相当一部分是由染色体或基因异常引起的,他们具有精子生成过程的异常,因此不仅精子数量极为有限,而且可伴有严重的精子活力、形态及遗传物质的异常。Verza等^[1]比较了梗阻性无精子症和非梗阻性无精子症患者睾丸或附睾来源的精子与正常射出精子ICSI后的结局,发现前者受精率(73.6%)、卵裂率(94.8%)、优质胚胎率(46.3%)、妊娠率

(25.9%)及流产率(14.3%)与正常射出精子(71.3%、92.8%、48.4%、40.9%、14.9%)无明显差异;而非梗阻性无精子症患者的受精率(52.2%)、卵裂率(77.7%)及妊娠率(25.9%)均较正常射出精子明显减低。Vernaev等^[11]也发现经PESA/TESE获得的精子,非梗阻性无精子症患者的受精率(48.5%)、着床率(8.6%)及临床妊娠率(15.4%),明显低于梗阻性无精子症者(59.7%、12.5%、24.0%),不过两者的胚胎优质胚胎率(52.2%、58.1%)无明显差异。但是,Kanto等^[12]对58例梗阻性及非梗阻性无精子患者睾丸精子ICSI结局的研究,发现新鲜活动的睾丸精子ICSI后的受精率、临床妊娠率梗阻性无精子症组为63.6%和55.6%,非梗阻性无精子症组为61.6%和52.9%,两组间并无明显差异,故认为非梗阻性无精子症患者若能获得新鲜活动的睾丸精子,其ICSI后可以达到与梗阻性无精子症患者相同的受精率及临床妊娠率。

Dozorsteve等^[13]在对梗阻性无精子症睾丸和附睾来源精子ICSI的资料分析中,发现附睾和睾丸来源的精子ICSI后的受精率为77.20%和67.5%,附睾精子高于睾丸精子,但是着床率睾丸来源的精子(32.8%)高于附睾来源的精子(20.8%),而且具有较高的临床妊娠率(51.3%,附睾精子来源为37.0%)和较低的流产率(25.0%,附睾精子来源为34.7%)。故认为在梗阻性无精症的患者,睾丸来源的精子ICSI后所得的胚胎,相对于附睾来源的精子具有更好发育潜能。

1.3 冻融精子 许多研究表明,精子在冷冻和融解过程对精子质量有损伤,主要表现在精子活动力的减低、DNA的断裂等。目前关于冻融精子对ICSI影响的研究大多集中在睾丸和附睾精子。Aoki等^[14]比较了52例冻融睾丸精子和40例新鲜睾丸精子行ICSI后的结局,发现虽然冻融睾丸精子的受精率(76.5%)较高(新鲜睾丸精子为68.3%),但是新鲜睾丸精子ICSI后的胚胎质量(平均胚胎评分4.5)、妊娠率(56.4%)及分娩率(48.7%)均明显高于冻融睾丸精子(3.6%、41.2%、31.2%),并且,新鲜睾丸精子的流产率(21.7%)明显低于冻融精子

(33.3%)。Park等^[15]对160名梗阻性无精子症患者,经睾丸切开取精(TESE)及生精小管冻存-融解复苏后睾丸精子活动力与受精能力、临床妊娠率的关系进行回顾性研究也发现,新鲜睾丸精子的受精率(70.9%)和妊娠率(38.8%)明显高于冻融睾丸精子(62.7%、21.7%);在新鲜的睾丸精子中,活动精子的受精率和妊娠率为77.0%和44.3%,明显高于不活动的精子(29.3%和20.0%),而在冻融睾丸精子中活动精子的受精率和妊娠率为70.0%和33.9%,也明显高于不活动精子(50.9%和27.3%),提示不论是新鲜还是冻融复苏的睾丸精子,活动精子的受精率及妊娠率均明显高于不活动精子。对于附睾精子,Lin等^[16]的研究发现,冻融附睾精子进行ICSI后的受精率(71.6%)、着床率(14.0%)及妊娠率(40.6%)等与新鲜附睾精子(69.2%、13.2%、41.2%)均无明显差异,Cayan^[17]及Ulug^[18]等的研究也得到了相似的结果,提示冻融过程对附睾精子的影响较小。孙赞等^[19]对不同来源及不同参数精子ICSI结局的研究发现,冻融睾丸或附睾精子的受精率、卵裂率、优质胚胎率、临床妊娠率及早期流产率分别为81.89%、97.01%、60.59%、38.14%和10.70%,冻融射出精子为80.95%、97.07%、60.03%、33.05%和8.50%,两组间无显著性差异,且与新鲜射出精子亦无显著性差异,故认为精子冻融过程对ICSI结局无明显影响。但由于上述各研究样本量均不大,故结论尚有待更大样本量的研究或Meta分析等以进一步证实。

2 关于不同源性精子ICSI后妊娠期并发症及后代安全性的研究

2.1 妊娠期并发症 迄今为止,有关不同源性精子ICSI对妊娠期影响的研究不多。早年曾有研究发现,经外科手术获得的精子ICSI后妊娠高血压疾病的发病率(22%)是常规体外受精(IVF,11%)和射出精子(12%)的2倍,子痫前期的发病率为11%,约为IVF(4%)和射出精子(4%)的3倍^[20]。但是,Ludwig等^[21]在1998年到2000年间对德国2545名ICSI受孕孕妇,3199个胎儿的前瞻性队列研究发现,诸如多胎妊娠率、28周以前及28周以后阴道出血的发生

率、妊娠期糖尿病、前置胎盘、胎盘早剥、羊水过少、羊水过多、胎膜早破、妊娠期高血压病、早产、过期产等妊娠期并发症与精子的来源无明显相关性,外科手术取精的子痫前期的风险没有提高,流产率及围产儿死产率在不同来源的精子中亦无明显差异。

2.2 后代的安全性 研究发现,在少、弱、畸精子症患者精子DNA断裂、线粒体功能异常及染色体非整倍体的比例高于正常者^[22-23],并有基因印记的改变^[24]。因此,ICSI在解决男性不育的同时,后代的安全性问题已成为许多学者关注的问题。Ludwig等^[21]发现,ICSI后孕周及新生儿出生体重、身长、头围、低体重儿、极低体重儿、10 min APGAR评分等与精子来源和精子数量并无相关性。Wennerholm等^[25]对492名ICSI新生儿出生情况和5岁龄发育情况的分析发现,不同参数及不同来源的精子对新生儿出生孕龄、早产率、出生体重、性别比例等均无明显影响,5岁龄时的身高、体重、体重指数、语言能力、行为表现能力及总智商等亦无显著性差异。法国生殖中心(French *in vitro* national, FIVNAT)^[26]对1996年—2003年间所有在法国行ICSI的怀孕者进行研究统计,发现分娩率、自然流产率及异位妊娠率不受精子来源或质量的影响。Vernaev等^[27]研究了204例梗阻性无精子症和70例非梗阻性无精子症患者ICSI后的情况,如多胎妊娠率、早产率、低出生体重率、围产儿死亡率、活产儿严重先天畸形率、新发父源性染色体异常等,亦无明显差异。

但是,Bonduelle等^[28]在1990年—2001年间通过绒毛膜取样(chorionic villi sampling, CVS)及羊膜腔穿刺技术,对1586名ICSI后新鲜胚胎移植胎儿(698个CVS,888个羊膜腔穿刺)染色体研究发现,ICSI后胎儿父源性新发染色体异常主要与精子密度和精子活动率有关,在精子密度 $<20 \times 10^6/\text{ml}$ 者较精子密度 $>20 \times 10^6/\text{ml}$ 者显著升高,活动精子 $<50\%$ 者较 $>50\%$ 者显著升高。Fivnat的研究表明^[26]通过外科手术获得的精子ICSI后出生的新生儿营养不良和畸形的比例(1.18%和1.30%)较自然怀孕者有轻微升高。Fedder等^[29]在1996年—2004年间,对丹麦睾丸或附睾精子ICSI后出生

的412名儿童的问卷调查发现,男性后代中有3个尿道下裂(1.6%),是正常人群的10倍,提示睾丸和附睾来源精子ICSI后代尿道下裂畸形的比例显著升高。射出精子ICSI后尿道下裂的情况未见报道。

另外,睾丸或附睾来源精子ICSI后代的性别比(男性/男性+女性)似乎显著低于正常射出精子及常规IVF,睾丸或附睾精子ICSI后性别比例分别为45.4%,正常射出精子ICSI后的性别比例为50.4%,常规IVF为53.1%,而输精管切除的梗阻性无精子症患者附睾精子ICSI后性别比例为40.2%^[29],提示睾丸和附睾来源的精子ICSI后性别比例有失常。

综上所述,精子参数及来源的不同,对ICSI后卵细胞受精、卵裂、胚胎发育、妊娠及着床等情况可产生影响,并在胎儿染色体异常、新生儿畸形率、后代性别比例等方面有所不同。射出精子参数的不同主要影响ICSI后的受精、卵裂及胚胎发育等情况,精子密度的不同可影响胎儿新发染色体异常的比例。睾丸和附睾精子在梗阻性无精子症患者中ICSI结局较好,睾丸精子优于附睾精子。睾丸和附睾精子ICSI后新生儿尿道下裂的比例较自然妊娠升高,并可引起男女性别比例的失常。冻融精子对ICSI的影响,以及不同源性精子ICSI后妊娠期并发症的发生率等,尚有待进一步研究证实。

References:

- [1] VERZA S J, ESTEVES S C. Sperm defect severity rather than sperm source is associated with lower fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection [J]. *Int Braz J Urol*, 2008, 34(1):49-56.
- [2] LOUTRADI K E, TARLATZIS B C, GOULIS D G, et al. The effects of sperm quality on embryo development after intracytoplasmic sperm injection [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2006, 23(2):69-74.
- [3] TEPLA O, PEKNICOVA J, KOCI K, et al. Evaluation of reproductive potential after intracytoplasmic sperm injection of varied human semen tested by antiacrosomal antibodies [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(1):113-120.
- [4] COMIZZOLI P, WILDT D E, PUKAZHENTHI

- B S. Poor centrosomal function of cat testicular spermatozoa impairs embryo development in vitro after intracytoplasmic sperm injection [J]. *Biol Reprod*, 2006, 75(2): 252-260.
- [5] GÖKER E N, SENDAG F, LEVI R, et al. Comparison of the ICSI outcome of ejaculated sperm with normal, abnormal parameters and testicular sperm [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002, 104: 129-136.
- [6] NARU T, SULAIMAN M N, KIDWAI, et al. Intracytoplasmic sperm injection outcome using ejaculated sperm and retrieved sperm in azoospermic men [J]. *Urol J*, 2008, 5(2): 106-110.
- [7] NILSSON S, WALDENSTRÖM U, ENGSTRÖM A B, et al. Single blastocyst transfer after ICSI from ejaculate spermatozoa, percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA) or testicular sperm extraction (TESE) [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2007, 24: 167-171.
- [8] WANG J X, SUN H X, HU Y L, et al (王俊霞, 孙海翔, 胡娅莉, 等). Outcome of intracytoplasmic injection of epididymal and testicular sperm obtained from azoospermic patients [J]. *National Journal of Andrology (中华男科学杂志)*, 2004, 10(10): 751-754. (in Chinese)
- [9] GRECO E, SCARSELLI F, IACOBELLI M, et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(1): 226-230.
- [10] SUGANUM R, YANAGIMACHI R, MEISTRICH M L. Decline in fertility of mouse sperm with abnormal chromatin during epididymal passage as revealed by ICSI [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(11): 3101-3108.
- [11] VERNAEVE V, TOURNAYE H, OSMANAGAOGU K, et al. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia [J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(3): 529-533.
- [12] KANTO S, SUGAWARA J, MASUDA H, et al. Fresh motile testicular sperm retrieved from nonobstructive azoospermic patients has the same potential to achieve fertilization and pregnancy via ICSI as sperm retrieved from obstructive azoospermic patients [J]. *Fertil Steril*, 2008, 1. e1-3.
- [13] DOZORSTEV D, NEME R, DIAMOND M P, et al. Embryos generated using testicular spermatozoa have higher developmental potential than those obtained using epididymal spermatozoa in men with obstructive azoospermia [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(3): 606-611.
- [14] AOKI V W, WILCOX A L, THORP C, et al. Improved in vitro fertilization embryo quality and pregnancy rates with intracytoplasmic sperm injection of sperm from fresh testicular biopsy samples vs. frozen biopsy samples [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82: 1532-1535.
- [15] PARK Y S, LEE S H, SONG S J, et al. Influence of motility on the outcome of *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection with fresh vs. frozen testicular sperm from men with obstructive azoospermia [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(3): 526-530.
- [16] LIN Y H, HUANG L W, SEOW K M, et al. Intentional cryopreservation of epididymal spermatozoa from percutaneous aspiration for dissociated intracytoplasmic sperm injection cycles [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004, 83(8): 745-750.
- [17] CAYAN S, LEE D, CONAGHAN J, et al. A comparison of ICSI outcomes with fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from the same couples [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(3): 495-499.
- [18] ULUG U, BENER F, KARAGENC L, et al. Outcomes in couples undergoing ICSI: comparison between fresh and frozen-thawed surgically retrieved spermatozoa [J]. *Int J Androl*, 2005, 28(6): 343-349.
- [19] SUN Yun, XU Bing, TENG Xiao-ming, et al (孙赞, 徐冰, 滕晓明, 等). Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection using ejaculate sperm, surgically retrieved sperm and frozen-thawed sperm [J]. *Reproduction & Contraception (生殖与避孕)*, 2006, 26(5): 294-298. (in Chinese)
- [20] WANG J X, KNOTTNERUS A M, SCHUIT G, et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia [J]. *Lancet*, 2002, 359(9307): 673-674.

- [21] LUDWIG M, KATALINIC A. Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(2): 351-357.
- [22] DERIJCK A A, VAN DER HEIJDEN G W, RAMOS L, et al. Motile human normozoospermic and oligozoospermic semen samples show a difference in double-strand DNA break incidence [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(9): 2368-2376.
- [23] LIU C H, TSAO H M, CHENG T C, et al. DNA fragmentation, mitochondrial dysfunction and chromosomal aneuploidy in the spermatozoa of oligoasthenoteratozoospermic males [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2004, 21(4): 119-126.
- [24] KOBAYASHI H, SATO A, OTSU E, et al. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in sperm from oligospermic patients [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16: 2542-2551.
- [25] WENNERHOLM U B, BONDUELLE M, SUTCLIFFE A, et al. Paternal sperm concentration and growth and cognitive development in children born with a gestational age more than 32 weeks after assisted reproductive therapy [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(6): 1514-1520.
- [26] FIVNAT, DE MOUZON J, LEVY R, et al. Semen characteristics and quality of the conceptus in fertilization in vitro [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007, 35(3): 216-23.
- [27] VERNAEVE V, BONDUELLE M, TOURNAYE H, et al. Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(10): 2093-2097.
- [28] BONDUELLE M, ASSCHE E V, JORIS H, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(10): 2600-2614.
- [29] FEDDER J, GABRIELSEN A, HUMAIDAN P, et al. Malformation rate and sex ratio in 412 children conceived with epididymal or testicular sperm [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(4): 1080-1085.

[责任编辑 黄晓花]

欢迎订阅《实用肿瘤杂志》

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管,浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊。本刊为中国抗癌协会系列期刊,中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览》2008年第5版),中国科技核心期刊,中国生物医学核心期刊,中国肿瘤学核心期刊;并被国际著名检索系统:俄罗斯《文摘杂志》(AJ, VINITI)、美国《化学文摘》(Chemical Abstracts)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's International Periodicals Directory)、波兰《哥白尼索引》(IC)和荷兰《医学文摘》(EMBASE)收录。2007—2008年度本刊连续被评为浙江省优秀科技期刊一等奖,并入选2006年首届浙江期刊方阵工程期刊。本刊突出实用性,主要栏目有专家论坛,专题讨论,基础与临床研究,技术与经验,药物与临床,流行病学调查,综述与讲座,误诊分析,短篇报道与个案。适合于广大中、高级医务人员及从事肿瘤科研与教学工作阅读、参考。

《实用肿瘤杂志》为双月刊,大16开,92页,每逢双月10日出版。每期定价8.00元,全年48.00元。本刊刊号ISSN 1001-1692, CN 33-1074/R, 邮发代号32-87, 国外发行代号4816BM, 全国各地邮局均可订阅。如邮局订阅延误,可汇款至浙江省杭州市解放路88号,浙江大学医学院附属第二医院《实用肿瘤杂志》编辑部补订。

电话(传真):(0571)87783654 邮编:310009 E-mail:shyzh1@zju.edu.cn