

文章编号 1006-8147(2021)04-0435-04

综述

# 微小 RNA 在先天性巨结肠中的研究进展

王巧瑞<sup>1</sup> 综述, 王晓晔<sup>2</sup> 审校

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津医科大学总医院重症医学科,天津 300052)

**摘要** 微小 RNA(microRNA,miRNA)是一种小的内源性非编码 RNA,在转录后基因调控方面有重要作用。研究表明,miRNA 与先天性巨结肠在内的多种疾病有密切关系,在先天性巨结肠中主要是通过靶基因来影响肠神经细胞的增殖和迁移,从而参与先天性巨结肠的发病。部分 miRNAs 在先天性巨结肠患儿血清中明显高于正常对照组,因此可以作为先天性巨结肠新的无创性早期筛查及诊断疾病的生物标志物。

**关键词** 微小 RNA;先天性巨结肠;肠神经系统;发病机制

**中图分类号** R725.7

**文献标志码** A

先天性巨结肠(Hirschsprung's disease,HSCR)是小儿外科最常见的疾病之一,是一种具有遗传倾向的先天性疾病,发病率约为1:5 000<sup>[1]</sup>,男女发病率比约为3:1~5:1<sup>[2]</sup>。该病是由于在妊娠4~12周神经嵴的神经母细胞从头部向尾部迁移停滞所致,无神经节肠段通常始于肛门,向近端延伸<sup>[3]</sup>。HSCR主要的并发症有肠梗阻、肠穿孔以及小肠结肠炎等。小肠结肠炎是一种十分严重的并发症,若不及时治疗可能会危及患儿生命<sup>[4]</sup>。遗传易感性和胚胎期肠道微环境紊乱是HSCR发生的两大主要原因。遗传学研究已证明多种基因突变与HSCR的发病相关,如酪氨酸激酶受体RET、内皮素EDN3、转录调控因子基因SOX10、PHOX2B和ZEB2等,但是这些已知基因的突变,如RET只能解释约50%的家系病例和20%的散发病例<sup>[5-6]</sup>。目前研究证实,微小RNA(microRNA,miRNA)是小的非编码RNA,在转录后基因调控中起重要作用,调控多种疾病的信号通路,从而参与多种疾病的发生、发展<sup>[7]</sup>。miRNA在诊断或筛查疾病方面存在潜在的应用前景,成为近些年研究热点。本研究将对miRNA在HSCR发病机制中的作用进行总结。

## 1 miRNA 概述

miRNA是长度约为18~25个核苷酸的高度保守的短链非编码RNA分子,可与mRNA结合并在转录后水平调节mRNA。第一个发现的miRNA是LIN-4,从1993年在线虫中发现可抑制LIN-14的LIN-4开始,已经发现了超过1 000种哺乳动物的miRNA,并认为它们可控制50%以上的哺乳动物蛋白质编码基因<sup>[8-10]</sup>。miRNAs是由RNA聚合酶II特异性的独立基因转录本或蛋白质编码基因内含子加

工而成的。其主要依靠miRNA诱导沉默复合体(RISC)来发挥作用,miRNA是RISC中的靶向识别元件,当RISC复合体与mRNA结合时,可抑制翻译或导致mRNA的降解,从而导致蛋白质表达下调。尽管已经提出了几种机制,但这种抑制的确切分子机制还不完全清楚<sup>[11]</sup>。miRNA存在于人类、动物、病毒和植物中,具有非选择性和非特异性的特点:一个miRNA可以作用于多个mRNAs,一个mRNAs可以受多个miRNAs调控<sup>[12]</sup>。大量研究表明,miRNA可以通过精细地调节基因的表达,参与细胞的发育、分化、增殖、凋亡以及应激反应等生物学过程,其功能异常能导致疾病(肿瘤、心血管疾病、糖尿病、精神分裂症、阿尔茨海默症、帕金森病和双相障碍等)的发生。生物信息学预测多种HSCR相关蛋白是miRNA的靶蛋白。

## 2 HSCR 与 miRNA 的关系

miRNA参与了多种生物学功能,包括调控细胞的增殖、分化以及迁移<sup>[13]</sup>。研究表明,miRNA也参与了调控神经系统中神经干细胞的增殖与分化,因此miRNA与神经细胞的发育、分化密切相关。Du等<sup>[3]</sup>发现在HSCR组织中,miR-140-5p的表达明显下调,早期生长反应因子2(EGR2)的表达增加;miR-140-5p的低表达可抑制SH-SY5Y细胞的迁移和增殖,并诱导其凋亡。此外,miR-140-5p对EGR2的表达有负调控作用,miR-140-5p/EGR2/丝氨酸蛋白激酶(Akt)信号通路可能通过作用于肠神经嵴细胞(ENCCs)的迁移和增殖,从而在HSCR过程中发挥重要作用。证明miRNA可以通过调控神经干细胞的增殖、分化、迁移,影响机体神经系统的发育。目前已发现多种miRNA和肠神经嵴细胞的发育有关,miRNAs的失调与HSCR相关,如miR-206、miR-192/215,其机制是抑制细胞增殖<sup>[14]</sup>。

**作者简介** 王巧瑞(1995-),女,硕士在读,研究方向:小儿外科;

**通信作者**:王晓晔,E-mail:wxygege@sina.com。

2.1 miRNA 在 HSCR 中的表达情况 Li 等<sup>[15]</sup>利用 miRNA 微阵列分析技术,在 HSCR 病变肠管中鉴定出 168 个表达差异较大的 miRNAs (104 个上调, 64 个下调),而且通路分析表明,其中 7 个 miRNA 靶标编码的蛋白通过 RET 及其相关信号通路[丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇 3 磷酸激酶(PI3K)/Akt]参与调节细胞的增殖和迁移。许多 miRNA 通过相应的靶基因对肠神经节细胞的增殖、分化以及迁移产生影响(表 1)。在这些研究中,一部分 miRNA 主要是通过相应靶基因来影响肠道神经干细胞的增殖、迁移和分化,从而参与了 HSCR 的发病。如 miR-195,研究发现,其在 HSCR 患者病变肠段中的含量明显高于正常肠管,同时也发现病变

肠组织中的 miR-195 的靶基因消化道扩张因子(DIEXF)表达也明显下降。DIEXF 基因编码一种新型的泛内胚层特异性因子,DIEXF 功能的丧失可能导致斑马鱼消化器官的扩张生长停滞。miR-195 可能通过抑制细胞内 DIEXF 表达水平,从而抑制肠神经嵴细胞的迁移和增殖<sup>[16]</sup>。以这种机制参与 HSCR 发病的还有 miR-369-3p、miR-195、miR-215、miR-939、miR-206、miR-192/215、miR-200a/141、miR-218-1、miR-770-5p、miR-483-5p、miR-24-1、miR-140-5p、miR-4516 等(表 1),它们均是通过调控相应靶基因来影响肠神经细胞的迁移和增殖,从而参与 HSCR 的发病。但是还有一部分 miRNA 不直接通过其相应的靶基因影响肠神经嵴细胞的增殖、迁

表 1 探索 miRNA 在 HSCR 中作用的 miRNA 研究

研究	队列	结果	结论
Mi 等 <sup>[18]</sup>	50 例 HSCR 患者病变肠组织	狭窄结肠中的 miRNA ↑	miR-124 和靶基因 SOX9 在狭窄结肠中的过度表达
Zhu 等 <sup>[22]</sup>	254 例 HSCR 病例与 265 例对照	与 HSCR 相关的 Pre-miR-146a 的 miR-146a 的 ROBO1 基因型(rs2910164)GG 和 CC 均 ↓	ROBO1 的下调可能影响 ENCCs 的增殖和迁移
Li 等 <sup>[23]</sup>	88 例 HSCR 患者组和 75 例对照组	miR-200a 和 miR141 的 ↓ 与 PTEN mRNA 和蛋白的 ↑ 有相关性	miR-200 家族可能通过共同调节 PTEN 在 HSCR 的发病机制中发挥重要作用
Lei 等 <sup>[16]</sup>	78 例 HSCR 患者和 66 例对照组的结肠组织	HSCR 患者组的 miR-195 ↑	MiR-195 的异常表达可能通过下调 DIEXF 水平参与 HSCR 的发病
Sharan 等 <sup>[24]</sup>	80 例 HSCR;80 例非 HSCR	与对照组相比,HSCR 组的 miR-206 ↓	下调 miR-206 可抑制细胞迁移和增殖,沉默 SDPR 可以挽救 miR-206 抑制剂的抑制作用
Tang 等 <sup>[25]</sup>	69 例 HSCR 和 49 例对照	MiR-218-1 和 Slit2 ↑,RET 和 PLAG1 的相关 mRNA 和蛋白水平降低	miR-218-1 使 RET 和 PLAG1 表达降低,抑制了 SH-SY5Y 细胞的增殖和迁移。分泌型 SLIT2 的过表达通过与其受体 ROBO1 结合来抑制细胞迁移
Zhu 等 <sup>[26]</sup>	80 例 HSCR 和 77 例对照	HSCR 组的 MiR-192 ↓,NID1 ↑	miR-192/215 的下调可能通过靶向 NID1 而促进 HSCR 的发展
Lei 等 <sup>[27]</sup>	70 例 HSCR;62 例非 HSCR	与对照组相比,MiR-215 ↓,IASR2 ↓,SIGLEC-8 ↑	IARS2-miR-215-SIGLEC-8 通路可能在 HSCR 的发病机制中起重要作用
Tang 等 <sup>[28]</sup>	70 例 HSCR 和 74 例对照	在 HSCR 中 miR-24-1 和 let-7a * ↑,分别直接针对 ARP2 和 ARP3,使其在 HSCR 组织中下降	miR-24-1 和 let-7a* 通过靶基因 ARP2 和 ARP3 抑制 RAC1 和 RAC2,从而进一步抑制 293T 和 SH-SY5Y 细胞系的迁移和增殖
Chen 等 <sup>[14]</sup>	80 例 HSCR 和 80 例正常对照	MiR-939 ↑ LRSAM1 ↓	miR-939 过表达可抑制细胞增殖,但不影响细胞凋亡、细胞周期或细胞迁移。LRSAM1 也有类似的功能。miR-939 通过调节靶基因 LRSAM1 参与 HSCR 的发病
Li 等 <sup>[29]</sup>	96 例 HSCR 和 96 例对照	MEG3 和 miR-770-5p ↓,SRGAP1 mRNA 的上调与 miR0770-5p 在组织样本和细胞系中的表达呈负相关	miR-770-5p 的靶基因是 SRGAP1,且 MEG3-miR-770-5p-SRGAP1 通路与 HSCR 的发病机制密切相关
Pan 等 <sup>[30]</sup>	60 例 HSCR 和 47 例对照	miR-369-3p ↑,SOX4 ↓,miR-369-3p 水平的升高与 SOX4 mRNA 水平的降低呈负相关	miR-369-3p 与 HSCR 的发病机制有关,并通过调节 SOX4 在这种疾病模型中抑制细胞迁移和增殖
Wang 等 <sup>[31]</sup>	40 例 HSCR 和 20 例对照	HSCR 患者结肠组织中 miR-483-5p ↑	miR-483-5p 可能通过靶向 GFRA4 在 HSCR 的发病机制中发挥作用
Wang 等 <sup>[32]</sup>	502 例 HSCR 和 513 例正常对照	HSCR 中观察到 miR-4516 的上调,导致 MAPK10 表达下降	miR-4516 及其直接靶点 MAPK10 在 HSCR 发病中起着关键作用,并强调了顺式和转录后调控在 HSCR 发病中的普遍重要性
Du 等 <sup>[3]</sup>	32 例 HSCR 患者肠狭窄段及肠扩张段(对照组)	狭窄段肠组织中 miR-140-5p 的表达水平显著降低,EGR2 的表达水平显著升高	miR-140-5p/EGR2/Akt 信号通路可能通过作用于 ENCCs 的迁移和增殖而在 HSCR 过程中发挥重要作用

注:SOX9/4:与 Y 染色体性别决定基因相关的高迁移率群盒基因 9/4;ROBO1:Roundabout 同源物 1;PTEN:磷酸酶基因;SDPR:血清剥夺反应;SH-SY5Y:人神经母细胞瘤细胞;RET:酪氨酸激酶受体;PLAG1:多形性腺瘤基因 1;NID1:巢蛋白 1;IASR2:异亮氨酰-tRNA 合成酶 2;SIGLEC-8:唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素 8 抗体;ARP2/3:肌动蛋白相关蛋白 2/3;RAC1/2:与 ras 相关的 C3 肉毒毒素底物 1;LRSAM1:富含亮氨酸重复序列和无菌 α 基序 1,是一种 RING 指 E3 泛素连接酶;SRGAP1:slit-Robo 三磷酸鸟苷酶激活蛋白;HSCR:先天性巨结肠

移、分化来参与 HSCR 的发病,而是通过影响其他肠道细胞来参与 HSCR 的发病。HSCR 患者的结肠处于扩张状态,结肠平滑肌中的  $Ca^{2+}$  浓度增加,激活细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2),使转录因子 AP-1/c-Jun 磷酸化,激活的 AP-1/c-Jun 促进 miR-34c 转录,miR-34c 的过表达致其目标干细胞因子 SCF 的下调,从而降低并抑制了 Cajal 间质细胞的生物学特性,影响肠道的生物学功能<sup>[7]</sup>。同样 miR-124 与其靶基因 SOX9 在 HSCR 狭窄段肠管内同时表达增加,但是它们与肠神经干细胞的发育并没有联系,SOX9 主要和神经胶质细胞的发育密切相关,其可以促进少突胶质细胞及星形胶质细胞的生长<sup>[8]</sup>。但 2019 年印尼的一项研究(21 例 HSCR 和 13 例正常对照)发现,与正常对照组相比,miR-206 在 HSCR 患者神经节结肠中的表达上调 2 倍,在无神经节结肠中的表达下调 0.5 倍,但差异均无显著性,其靶向的纤维连接蛋白 1 的表达在这两者中均显著上调<sup>[9]</sup>。而在之前的一项研究中,miRNA-206 下调并靶向 HSCR 患者的 3 个基因,分别是纤维连接蛋白 1、血清剥夺反应和配对框 3<sup>[20]</sup>。这两者间的差距可能是由于种族的遗传结构以及样本数量以及试验方法的差异导致的。尽管一些 miRNAs 已经被证明在 HSCR 的发病机制中起作用,但是实际病因的证据仍然不确定。因此,确定哪些 miRNAs 对 HSCR 的发病机制影响最大,一直是一个具有挑战性的问题。

**2.2 miRNA 在 HSCR 诊断中的作用** Tang 等<sup>[21]</sup>检测了 95 例 HSCR 患者和 104 名对照血清样本中 miRNA 的表达谱,通过一系列筛选和验证,确定了 5 个 HSCR 相关的 miRNA,包括 miR-133a、miR-218-1、miR-92a、miR-25 和 miR-483-5P,此 5 种 miRNAs 在 HSCR 患儿血清中明显高于对照组,可以作为 HSCR 新的无创性早期筛查及诊断疾病的生物标志物。但最近一项研究发现,外泌体对内源性 miRNAs 有保护作用,外泌体 miRNAs 在血液中以更稳定的形式存在,这使得它们成为比血浆中 miRNAs 更理想的生物标志物来源。Lv 等<sup>[20]</sup>通过探究血浆外泌体 miRNAs 在 HSCR 中的表达谱,鉴定出 4 个显著且稳定上调的 miRNAs(miR-494-3p、miR-668-3p、miR-323a-3p 和 miR605-3p)和一个下调的 miRNA(miR-5701)。此外,他们还发现 miR-668-3p 和 miR-323a-3p 组合是早期筛查 HSCR 最有效和最有前景的生物标志物组合。

综上所述,miRNA 通过影响神经嵴细胞以及肠道其他细胞的增殖、迁移和分化,参与先天性巨结肠的发病,且有望成为 HSCR 新的无创性筛查和诊

断的生物标志物,然而,miRNA 和 HSCR 关系的研究仅仅是开始,还需要更多的研究去探究。相信随着研究的深入,miRNA 调控 HSCR 的机制将会逐渐被阐明,从而为 HSCR 的诊断和治疗提供新的理论基础及新思路。

#### 参考文献:

- [1] Gao Z, Chen Q, Shao M, et al. Preliminary identification of key miRNAs, signaling pathways, and genes associated with Hirschsprung's disease by analysis of tissue microRNA expression profiles[J]. *World J Pediatr*, 2017, 13(5):489
- [2] 李国辉,葛芑,朱娴雅. 小儿先天性巨结肠 X 线诊断体会[J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(12):27
- [3] Du G, Wang X, Wu Y, et al. Downregulation of miR-140-5p affects the pathogenesis of HSCR by targeting EGR2[J]. *Pediatr Surg Int*, 2020, 36(8):883
- [4] Heuckeroth R O. Hirschsprung disease—integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(3):152
- [5] Wu Q, Zhao J, Zheng Y, et al. Associations between common genetic variants in microRNAs and Hirschsprung disease susceptibility in southern Chinese children[J]. *Gene Medicine*, 2020
- [6] 孟庆娅,詹江华. 天津地区肠无神经节细胞症 RET 基因 13 号外显子基因多态性研究[J]. *天津医科大学学报*, 2014, 20(2):108
- [7] Butler T N, Trainor P A. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease[J]. *Transl Res*, 2013, 162(1):1
- [8] Cakmak H A, Demir M. MicroRNA and cardiovascular diseases[J]. *Balkan Med J*, 2020, 37(2):60
- [9] Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst J L, et al. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units[J]. *Genome Res*, 2004, 14(10A):1902
- [10] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5):843
- [11] Van Meter E N, Onyango J A, Teske K A. A review of currently identified small molecule modulators of microRNA function[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 188:112008
- [12] Li X, Wei Y, Wang Z. MicroRNA-21 and hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(9):649
- [13] Faraoni I, Antonetti F R, Cardone J, et al. MiR-155 gene: a typical multifunctional microRNA[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(6):497
- [14] Chen G, Du C, Shen Z, et al. MicroRNA-939 inhibits cell proliferation via targeting LRSAM1 in Hirschsprung's disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(12):2471
- [15] Li S, Wang S, Guo Z, et al. MiRNA profiling reveals dysregulation of RET and RET-regulating pathways in Hirschsprung's disease[J]. *Plos One*, 2016, 11(3):e150222
- [16] Lei H, Tang J, Li H, et al. MiR-195 affects cell migration and cell proliferation by down-regulating DIEXF in Hirschsprung's disease[J]. *Bmc Gastroenterol*, 2014, 14(1):123
- [17] Yang S, Dong F, Li D, et al. Persistent distention of colon damages interstitial cells of Cajal through  $Ca^{2+}$ -ERK-AP-1-miR-34c-SCF deregulation[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9):1881
- [18] Mi J, Chen D, Wu M, et al. Study of the effect of miR-124 and the

- SOX9 target gene in Hirschsprung's disease[J]. Mol Med Rep, 2014,9(5):1839
- [19] Gunadi, Budi N, Kalim A S, et al. Aberrant expressions of miRNA-206 target, FN1, in multifactorial Hirschsprung disease[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1):5
- [20] Lv X, Li Y, Li H, et al. Molecular function predictions and diagnostic value analysis of plasma exosomal miRNAs in Hirschsprung's disease[J]. Epigenomics-Uk, 2020, 12(5):409
- [21] Tang W, Li H, Tang J, et al. Specific serum microRNA profile in the molecular diagnosis of Hirschsprung's disease[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(8):1580
- [22] Zhu H, Cai P, Zhu D, et al. A common polymorphism in pre-miR-146a underlies Hirschsprung's disease risk in Han Chinese[J]. Exp Mol Pathol, 2014, 97(3):511
- [23] Li H, Tang J, Lei H, et al. Decreased miR-200a/141 suppress cell migration and proliferation by targeting PTEN in Hirschsprung's disease[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(2):543
- [24] Sharan A, Zhu H, Xie H, et al. Down-regulation of miR-206 is associated with Hirschsprung's disease and suppresses cell migration and proliferation in cell models[J]. Sci Rep-Uk, 2015, 5(1):9302
- [25] Tang W, Tang J, He J, et al. SLIT2/ROBO1-miR-218-1-RET/PLAG1: a new disease pathway involved in Hirschsprung's disease[J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(6):1197
- [26] Zhu D, Xie H, Li H, et al. Nidogen-1 is a common target of microRNAs miR-192/215 in the pathogenesis of Hirschsprung's disease[J]. J Neurochem, 2015, 134(1):39
- [27] Lei H, Li H, Xie H, et al. Role of miR-215 in Hirschsprung's disease pathogenesis by targeting SIGLEC-8[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(6):1646
- [28] Tang W, Cai P, Huo W, et al. Suppressive action of miRNAs to ARP2/3 complex reduces cell migration and proliferation via RAC isoforms in Hirschsprung disease[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(7):1266
- [29] Li H, Li B, Zhu D, et al. Downregulation of lncRNA MEG3 and miR-770-5p inhibit cell migration and proliferation in Hirschsprung's disease[J]. Oncotarget, 2017, 8(41):69722
- [30] Pan W, Yu H, Zheng B, et al. Upregulation of miR-369-3p suppresses cell migration and proliferation by targeting SOX4 in Hirschsprung's disease[J]. J Pediatr Surg, 2017, 52(8):1363
- [31] Wang G, Guo F, Wang H, et al. Downregulation of microRNA-483-5p promotes cell proliferation and invasion by targeting GFRA4 in Hirschsprung's disease[J]. Dna Cell Biol, 2017, 36(11):930
- [32] Wang Y, Jiang Q, Chakravarti A, et al. MicroRNA-4516-mediated regulation of MAPK10 relies on 3' UTR cis-acting variants and contributes to the altered risk of Hirschsprung's disease[J]. J Med Genet, 2020, 57(9):634

(2020-12-08 收稿)

·读者·作者·编者·

## 《天津医科大学学报》对参考文献格式的有关要求

本刊执行 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。以近 5 年公开发表过的文献为主,按参考文献在正文中被引用的顺序,对其编码,按序号列于正文之后。文中引用处以方括号于右上角(阿拉伯数字)注明。研究型论文的参考文献一般不少于 15 条。综述 30-40 条。中外作者的姓名一律“姓前名后”。西方作者的名字部分缩写,不加缩写点。作者不超过 3 人的姓名都写,超过 3 人的,余者写“等”或“et al”。外文刊名缩写按 Index Medicus 格式。在文题之后加文献标识。

### 格式要求:

[1] 期刊:作者(1-3 名均列出,4 名或以上者加“等”或“et al”)。文题[J]。刊名,出版年,卷号(期号):起页码-止页码。

[2] 书籍:著者.书名[M].版次.出版地:出版者,出版年:起页码-止页码。

[3] 原作者.译著名[M].译者,译.出版地:出版者,出版年。

[4] 责任者.文集名[C].出版地:出版者,出版年。

[5] 作者.文题[C]/编者.文集名.出版地:出版者,出版年:起页码-止页码。

[6] 申请者.专利名: 国名,专利号[P].发布日期。

### 期刊文献的著录格式示例:

[1] GURIAN M B, MITIDIERI A M, ROSA ESILVA J C, et al. Measures used to assess chronic prlvic pain in randomized controlled clinical trials: a systematic review[J]. J Eval Clin Pract, 2015, 21(4):749-756.

[2] 吴楚珊,张聪,蒋海艳,等.甘油三酯与高密度脂蛋白-胆固醇比值在预测儿童代谢综合征中的意义[J].天津医科大学学报,2021,27(1):11-16.

### 书籍著录格式示例:

[1] LARAGH J H, BRENNER B M, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management[M]. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995:465-478.

### 会议录、论文集、论文汇编著录格式示例:

[1] 牛志明,斯温兰德,雷光春.综合湿地管理国际研讨会论文集[C].北京:海洋出版社,2012.

本刊编辑部