

• 基础与实验研究 •

PLGA-NdFeB-Fe₃O₄ implant for magnetic hyperthermia of mice bearing breast cancer

TANG Xiuzhen^{1,2}, WANG Longchen^{3,4}, GAO Wei^{3,4}, HU Bing^{3,4},WANG Zhigang^{1,2}, ZHENG Yuanyi^{1,3,4*}

(1. Institute of Ultrasound Imaging, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

3. Department of Ultrasound, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital,

Shanghai 200233, China; 4. Shanghai Institute of Ultrasound in Medicine,

Shanghai 200233, China)

[Abstract] **Objective** To prepare a novel loaded NdFeB and Fe₃O₄ liquid-solid phase inversion poly (polylactic-co-glycolic acid, PLGA) in situ implant (PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄) for ultrasound-guided intratumoral injection, and to investigate its intensity of magnetism and therapeutic efficiency of nude mice bearing MDA-MB-231 breast cancer. **Methods**

PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ in situ implant was prepared. The microstructure of PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ was tested with scanning electron microscope (SEM). Magnetometer was used to qualify the intensity of magnetism. For the in vitro assay, 60 μ l solid PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ implant was put in the center of the electromagnetic induction heating coil. Infrared thermal video of the tubes was simultaneously recorded. The size of 2 cm $\times$ 2 cm $\times$ 2 cm fresh ex vivo bovine liver was prepared, and then 60 μ l PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ was injected into it. Similarly, ex vivo bovine liver was heated by the above intermittent time for 1, 2, 3, 4 minutes, respectively, and the ablation volume was calculated. Finally, nude mice were equally divided into treatment group and control group. Mice in treatment group were discontinuously heated for 3 min after being injected with the above mentioned implant, while CEUS was performed before and after heating to observe the blood perfusion in the tumor. One nude mouse was executed on the next day in each group, then pathological sections and HE staining of tumor tissue were taken, whereas the growth of the remaining nude mice were observed daily. **Results** SEM showed the implant with rough and porous surface. The magnetism increased with the volume of material. The tube and bovine liver experiments showed that the PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ generated heat efficiently. The bovine liver ablation experiment showed that the range of ablation of 60 μ l PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ implant reached $(2.34 \pm 0.25) \text{ cm}^3$ after 3 min heating. In vivo experiments showed that the tumor tissue began to form a scab on the 2nd day, and the scab began to desquamate on the 20th day. CEUS showed the original predominant enhancement disappeared significantly after the treatment. HE staining proved that cancer cells had coagulative necrosis, whereas tumors in control group became bigger. **Conclusion** PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ in situ implant can produce obvious thermal effect under high frequency alternating magnetic field, therefore can be effectively ablated with nude mice MDA-MB-231 breast cancer during time interval heating.

[Key words] Breast neoplasms; Magnetic ablation; Polylactic-co-glycolic acid; NdFeB

DOI:10.13929/j.1672-8475.201801012

[基金项目] 重点国际(地区)合作研究项目(81720108023)、国家杰出青年科学基金(81425014)、国家自然科学基金重点项目(31630026)、上海交通大学“双百人”计划(2016)、上海市重中之重重点学科基金(2017ZZ02005)。

[第一作者] 唐秀珍(1991—),女,湖南邵阳人,在读硕士。研究方向:医学影像与核医学。E-mail: txz2015110637@163.com

[通信作者] 郑元义,重庆医科大学超声影像学研究所,400010;上海交通大学附属第六人民医院超声科,200233;上海超声医学研究所,200233。E-mail: zhengyuanyi@163.com

[收稿日期] 2018-01-09 [修回日期] 2018-02-28

磁性 PLGA-NdFeB-Fe₃O₄ 原位植入物热消融 治疗裸鼠乳腺癌

唐秀珍^{1,2}, 王龙辰^{3,4}, 高 维^{3,4}, 胡 兵^{3,4}, 王志刚^{1,2}, 郑元义^{1,3,4*}

(1. 重庆医科大学超声影像学研究所, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院超声科,

重庆 400010; 3. 上海交通大学附属第六人民医院超声科, 上海 200233;

4. 上海超声医学研究所, 上海 200233)

[摘要] **目的** 制备一种新型载钕铁硼(NdFeB)和 Fe₃O₄ 液固相变型聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)原位植入物(PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄), 观察其在高频交变磁场下间隔加热的产热情况、磁性大小及对裸鼠 MDA-MB-231 乳腺癌的治疗效果。**方法** 制备 PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ 原位植入物, 以扫描电镜观察其内部结构, 磁力计测量磁性大小。取 4 块 60 μ l PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ 在离心管内间隔加热 10 min, 用红外仪观测温度变化; 另取 2 cm $\times$ 2 cm $\times$ 2 cm 新鲜离体牛肝, 向牛肝块内注射 60 μ l PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄, 置于线圈中分别加热 1、2、3、4 min, 之后立即剖开, 计算消融体积。于超声引导下向裸鼠瘤内注射 60 μ l PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄, 将裸鼠分为治疗组和对照组: 治疗组磁热治疗 3 min, 加热前后行 CEUS, 观察肿瘤内部血流灌注情况; 对照组不做加热处理; 次日两组分别处死 1 只裸鼠, 取肿瘤组织行病理切片和 HE 染色, 并每日观察剩余裸鼠的生长情况。**结果** 制备的 PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ 在扫描电镜下呈海绵状, 分布均匀, 磁性随材料体积增大而增大。体外加热实验结果显示, 随时间延长, 温度逐渐升高, 在间隔加热条件下 PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ 趋于稳定。随加热时间延长, 牛肝块消融体积、范围逐渐扩大, 加热 3 min 时消融体积达(2.34 $\pm$ 0.25)cm³。动物实验表明, 肿瘤表面皮肤在治疗后第 2 天开始结痂, 20 天后创面开始愈合, CEUS 示热消融后肿瘤组织内几乎无造影剂充填。HE 染色示治疗组肿瘤细胞发生明显凝固性坏死, 而对照组肿瘤体积逐渐增大。**结论** 在高频交变磁场作用下, PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ 原位植入物可产生明显热效应, 间隔加热时可有效消融裸鼠 MDA-MB-231 乳腺癌。

[关键词] 乳腺肿瘤; 磁热消融; 乳酸-羟基乙酸共聚物; 钕铁硼

[中图分类号] R737.9; R-332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)06-0351-05

磁感应加热是一种新型的微创治疗技术^[1-2], 可利用磁性材料在交变电流感应线圈中将电磁能转变为热能, 从而杀伤肿瘤细胞, 且因不受肿瘤深度的限制而优于其他微创技术如射频消融、微波消融等^[3-5], 目前已被广泛应用于临床^[6-8]。本研究制备一种新型载钕铁硼(NdFeB)和 Fe₃O₄ 液固相变型聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)原位植入物(PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄), 观察其在高频交变磁场下间隔加热的产热情况、在体外的磁性大小及对裸鼠 MDA-MB-231 乳腺癌治疗效果, 以为治疗深部肿瘤提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 试剂与设备 Fe₃O₄ 粒子(直径 20~50 nm; 成都艾科化学试剂有限公司), PLGA(50:50, 40 000 Da; 济南岱罡生物科技有限公司), N-甲基吡咯烷酮(N-methyl-2-pyrrolidone, NMP, Sigma), NdFeB(广州新诺德公司, 400 目), 声诺维(Bracco), 多聚甲醛、胎牛血清、DMEM(Gibco), Siemens S2000 超声诊断仪, 红

外热成像仪(Fotric); 自制超高频电磁感应加热仪(频率 513 kHz, 输出功率 8 kW, 线圈直径 10 cm, 线圈匝数 4), 充磁机(上海格磁电科技公司 ME-2540D), 磁力测量计(HT108 毫特斯拉计), 扫描电镜(日本 JEOL)。MDA-MB-231 人乳腺癌细胞(中国科学院细胞库), 4~6 周雌性裸鼠 10 只(上海市第六人民医院动物实验中心)。

1.2 PLGA-60%NdFeB-20% Fe₃O₄ 的制备及表征

以 PLGA:NMP 为 2.2 g:4 ml 的比例^[9]配置 PLGA/NMP 凝胶, 最终按照 Fe₃O₄、NdFeB、PLGA、NMP 的质量分数分别为 10.00%、60.00%、10.56% 和 19.54% 配置样品。取 7 天后形成的固体断面, 于扫描电镜下观察其内部形态特征。

1.3 测量磁性大小 按照上述比例制备体积为 60 μ l 的 PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ 凝胶, 待其凝固干燥后充磁(2.5 kV), 分析 PLGA-60% NdFeB-20% Fe₃O₄ 在水中凝固 1~6 h 的磁性大小。另分别配置 60、

80、100 μl 的 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 , 凝固 4 h 后测量磁性大小。

1.4 测量离心管内加热效率

制备 60 μl PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 , 凝固后放入含 1.5 ml 双蒸水的离心管内。将离心管置于线圈内, 先连续加热 2 min, 暂停 40 s 再加热 10 s, 重复最后两个步骤, 共用时 10 min。

利用红外仪监测加热过程中 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 的变化, 以 AnalyzIR 软件进行分析。

1.5 离体牛肝加热实验 选取 4 块 $2\text{ cm} \times 2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ 新鲜牛肝块。用注射器将 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 凝胶注入牛肝块中心, 静置 4 h 待其凝固后进行加热。分别于加热 1、2、3、4 min 后切开牛肝块, 测量消融体积。

1.6 建立肿瘤细胞培养和移植瘤模型 于 37°C 、含 5% CO_2 的孵箱中, 采用含 DMEM、10% 胎牛血清和 1% 抗生素的培养液培养裸鼠 MDA-MB-231 乳腺癌细胞。约 48 h 后, 待细胞在培养瓶中长满时, 于裸鼠右侧臀部皮下注射 200 μl 肿瘤细胞悬液 (2×10^6 个), 之后 20 天左右待肿瘤体积长至约 1 cm^3 时进行实验。

1.7 活体动物加热实验及 CEUS 将 10 只成瘤裸鼠均分为加热组和对照组。麻醉裸鼠后 (1% 戊巴比妥钠, 0.12 ml/只) 于超声引导下向瘤内注射 60 μl PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 , 对加热组裸鼠先加热 5 min, 然后经尾静脉注入 100 μl 声诺维溶液, 再加热 5 min, 采用超声观察裸鼠瘤内的血流灌注情况。第 2 天两组各处死 1 只裸鼠, 剖取新鲜瘤块, 以 4% 多

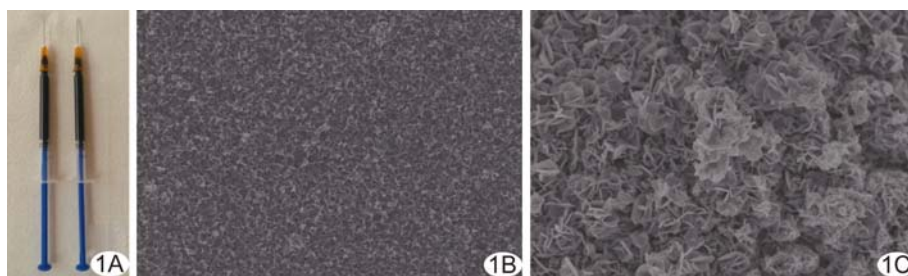


图 1 PLGA-NdFeB- Fe_3O_4 凝胶的表征 A. 大体表现; B、C. 扫描电镜下呈疏松多孔结构 (B, $\times 10\ 000$; C, $\times 15\ 000$)

聚甲醛溶液固定, 行 HE 染色。此后 20 天连续观察记录两组剩余裸鼠的活动状态、体质量和肿瘤体积。

2 结果

2.1 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 凝胶的表征 (图 1) 肉眼观察 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 凝胶呈不透明黑色胶体, 扫描电镜下呈疏松的海绵状结构, 内部结构多孔。

2.2 磁性大小测量 制备出的 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 呈凝胶状, 在水中逐渐变硬, 干燥充磁后可吸引周围铁粉而形成磁力线 (图 2)。磁性大小随固化的时间而增强, 后趋于减少, 在固化后 3 h 时充磁, 此时磁性达最大 (图 3)。PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 不同时间点的磁性大小见图 3。体积为 60、80、100 μl 的 PLGA-NdFeB- Fe_3O_4 磁性大小分别为 (865.33 ± 33.72) Gs、($1\ 000.00 \pm 97.11$) Gs、($1\ 073.00 \pm 124.23$) Gs。

2.3 试管内加热效率 对 60 μl PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 进行加热, 温度随时间增加而上升, 120 s 时达 (59.27 ± 3.45) $^\circ\text{C}$ (图 4)。暂停加热 40 s 时, 温度快速降低, 重新加热 10 s 后温度再次上升。重复以上步骤可使温度稳定在 $55^\circ\text{C} \sim 65^\circ\text{C}$ 。

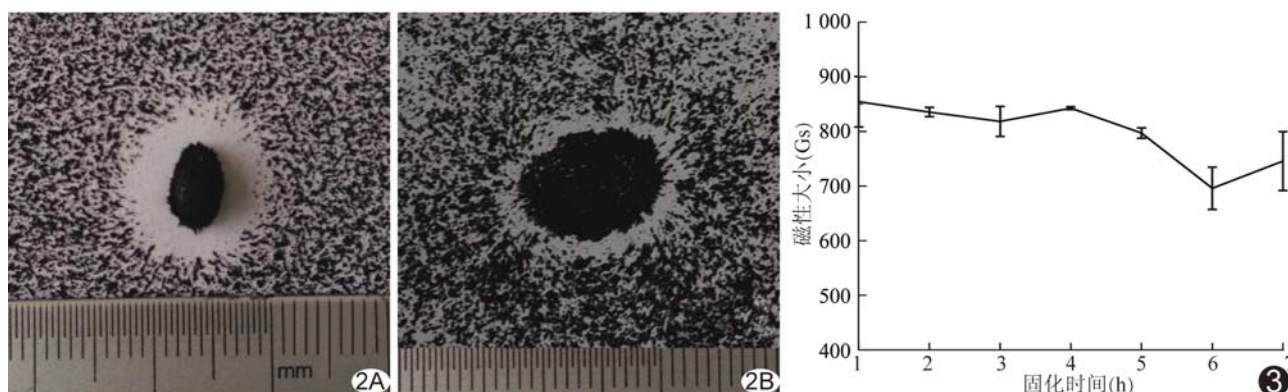


图 2 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 磁性评估 A. 充磁后放在均匀铺满的铁粉中心, 可吸引周围铁粉; B. 放在有均匀铁粉的纸片下方, 可吸引铁粉形成磁力线 图 3 磁性大小的定量评估 60 μl PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 在水中固化不同时间点的磁性大小

2.4 离体牛肝加热实验 随时间延长,离体牛肝消融范围逐渐扩大,消融组织呈白色,PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 呈黑色(图 5)。离体牛肝消融范围随消融时间延长而增大,1、2、3、4 min 消融体积分别为 $(0.17 \pm 0.16) \text{ cm}^3$ 、 $(0.93 \pm 0.25) \text{ cm}^3$ 、 $(2.34 \pm 0.25) \text{ cm}^3$ 和 $(4.10 \pm 0.26) \text{ cm}^3$ 。

2.5 肿瘤治疗结果及 CEUS 肉眼观察,治疗组裸鼠在间隔加热 3 min 时肿瘤皮肤表面变白,第 2 天肿瘤皮肤表面有红色液体渗出,结痂、脱落,经 20 天创面逐

渐愈合,肿瘤消失,裸鼠活动和体质量均未见明显变化。对照组肿瘤体积则逐渐变大。未注射 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 时,CEUS 显示移植瘤内造影剂迅速从瘤体中心向周围充填(图 6),约 15 min 后逐渐消退。注射 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 后,瘤体内部充盈缺损,但肿瘤边缘有造影剂充填,磁热治疗后几无造影剂显影。HE 结果证实,治疗组肿瘤细胞核碎裂、消失,胞质呈嗜酸性染色,但组织结构轮廓存在,呈凝固性坏死。

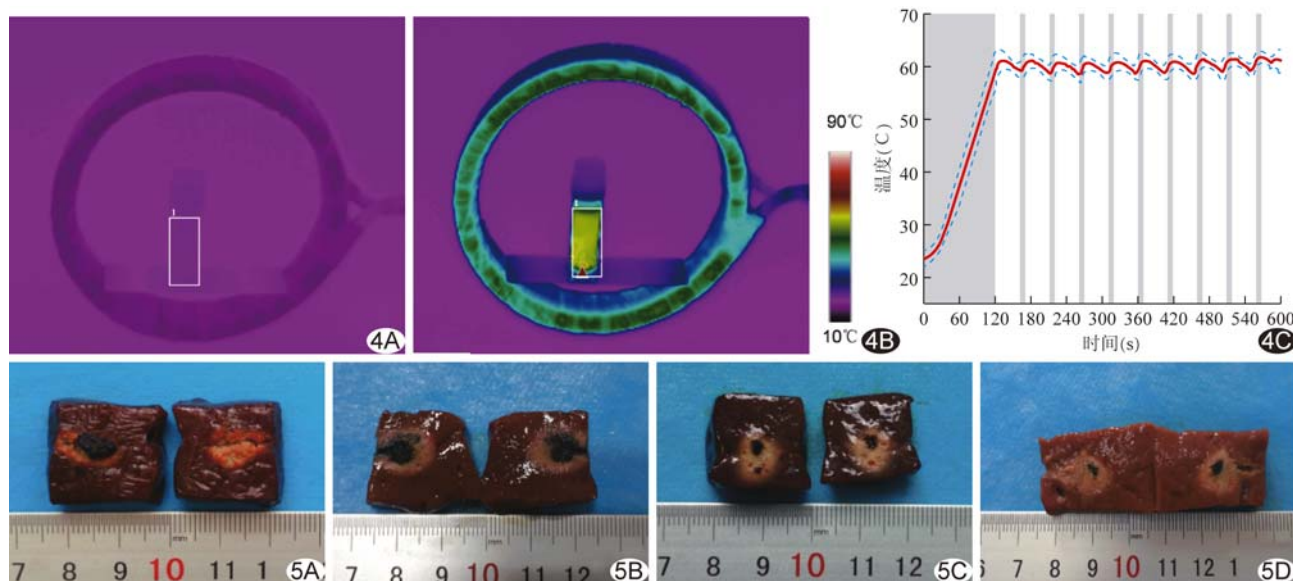


图 4 60 μl PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 在离心管内的加热效率 A. 加热前的红外仪图片; B. 加热 120 s 时红外仪图片; C. 时间温度曲线,灰色区域为加热区,白色为暂停加热区,虚线为标准差 D. 离体牛肝消融效果评估 分别为间隔加热 1 min(A)、2 min(B)、3 min(C)、4 min(D)时的牛肝组织剖面标本,可见消融的牛肝组织呈白色

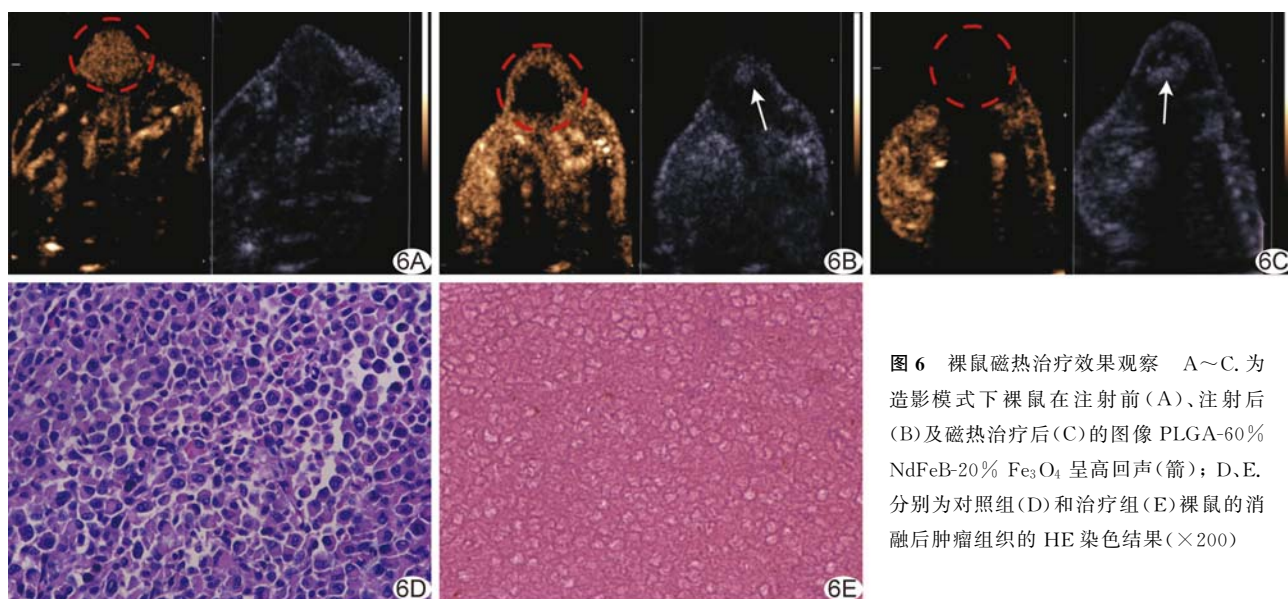


图 6 裸鼠磁热治疗效果观察 A~C. 为造影模式下裸鼠在注射前(A)、注射后(B)及磁热治疗后(C)的图像 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 呈高回声(箭); D、E. 分别为对照组(D)和治疗组(E)裸鼠的消融后肿瘤组织的 HE 染色结果($\times 200$)

3 讨论

液固相变型 PLGA 原位形成植入剂目前主要用于释放化疗药物^[10],但单一化疗难以对肿瘤达到最佳治疗效果。磁热消融可在实现肿瘤区精确定位热疗的同时有效杀死肿瘤细胞,并激发机体免疫系统。近年来,研究^[11-13]表明化疗与消融治疗间存在较强的协同作用,使联合应用化疗和消融技术成为治疗肿瘤的新方向。

本研究预实验结果表明,NdFeB 含量越高,材料的磁性越大,但为实现微创治疗肿瘤的目的,需在保证可注射性良好的前提下增加 NdFeB 的质量分数。肿瘤细胞坏死所需温度应 $\geq 43^{\circ}\text{C}$ ^[11,14-15],但前期实验^[16]发现试管内加热时,如温度超过 90°C ,PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 将完全溃散,未能消融肿瘤边缘的细胞,易形成残余瘤。本实验采取间断加热方式,既可保证治疗肿瘤所需温度,又能避免过高温度带来的不利后果。本研究牛肝加热实验结果提示,随时间延长,消融体积逐渐增大,加热 4 min 时消融体积较大,可能导致烧伤周围正常组织,因此在后续实验中将在体消融肿瘤时间设定为 3 min。

本研究在液固相变型 PLGA- Fe_3O_4 原位形成植入物^[17-19]的基础上增加 NdFeB,不仅可保持加热效果^[16],还可形成一种新的药物磁靶向通路。然而 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 充磁后虽然具有磁性,但形成的磁力大小分布杂乱无规则,材料表面磁性高低不均,分布无规律,理论上吸引周围磁性纳米粒的力也不相同,易导致肿瘤内部的纳米粒分布不均匀而形成残余瘤。本研究在间隔加热时通过开关磁场控制磁力,既可使加热温度维持在消融的有效范围内,又不会造成过高温度。

总之,本实验发现 PLGA-60% NdFeB-20% Fe_3O_4 原位植入物在高频交变磁场作用下可产生明显热效应,间隔加热下可有效在体消融裸鼠 MDA-MB-231 乳腺癌。但本实验仅采用单一磁热治疗,未能观察联合治疗产生的协同作用;同时,NdFeB 为新型生物材料,相关磁性纳米载体的临床应用以及纳米材料毒理学研究均有待深入开展。

[参考文献]

[1] Ivkov R, DeNardo SJ, Daum W, et al. Application of high amplitude alternating magnetic fields for heat induction of nanoparticles localized in cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(19 Pt

2):7093s-7103s.

- [2] Suriyanto, Ng EY, Kumar SD. Physical mechanism and modeling of heat generation and transfer in magnetic fluid hyperthermia through Neelian and Brownian relaxation: A review. *Biomed Eng Online*, 2017, 16(1):36.
- [3] Habash RW, Bansal R, Krewski D, et al. Thermal therapy, Part III: Ablation techniques. *Crit Rev Biomed Eng*, 2007, 35(1-2):37-121.
- [4] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: Biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(3):199-208.
- [5] Koziara JM, Lockman PR, Allen DD, et al. In situ blood-brain barrier transport of nanoparticles. *Pharm Res*, 2003, 20(11):1772-1778.
- [6] Hurwitz M. Editorial comment on: Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. *Eur Urol*, 2007, 52(6):1653-1661.
- [7] Johannsen M, Gneveckow U, Taymoorian K, et al. Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: Results of a prospective phase I trial. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(3):315-323.
- [8] Akiyama S, Kawasaki S, Kodera Y, et al. A new method of thermo-chemotherapy using a stent for patients with esophageal cancer. *Surg Today*, 2006, 36(1):19-24.
- [9] Chen Y, Jiang L, Wang R, et al. Injectable smart phase-transformation implants for highly efficient in vivo magnetic hyperthermia regression of tumors. *Adv Mater*, 2014, 26(44):7468-7473.
- [10] Yang Y, Wang F, Zheng K, et al. Injectable PLGA/ Fe_3O_4 implants carrying cisplatin for synergistic magnetic hyperthermal ablation of rabbit VX2 tumor. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177049.
- [11] Kossatz S, Grandke J, Couleaud P, et al. Efficient treatment of breast cancer xenografts with multifunctionalized iron oxide nanoparticles combining magnetic hyperthermia and anti-cancer drug delivery. *Breast Cancer Research*, 2015, 17:66.
- [12] Cazares-Cortes E, Espinosa A, Guigner JM, et al. Doxorubicin intracellular remote release from biocompatible oligo (ethylene glycol) methyl ether methacrylate-based magnetic nanogels triggered by magnetic hyperthermia. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(31):25775-25788.
- [13] Xie W, Gao Q, Guo Z, et al. Injectable and self-healing thermosensitive magnetic hydrogel for asynchronous control release of doxorubicin and docetaxel to treat triple-negative breast cancer. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(39):33660-33673.
- [14] Makridis A, Tziomaki M, Topouridou K, et al. A novel strategy combining magnetic particle hyperthermia pulses with enhanced performance binary ferrite carriers for effective in vitro manipulation of primary human osteogenic sarcoma cells. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32(7):778-785.
- [15] Cherukula K, Manickavasagam Lekshmi K, Uthaman S, et al.

Multifunctional inorganic nanoparticles: Recent progress in thermal therapy and imaging. *Nanomaterials* (Basel), 2016, 6 (4):pii:E76.

- [16] Gao W, Zheng Y, Wang R, et al. A smart phase transitional and injectable DOX/PLGA-Fe implant for magnetic-hyperthermia-induced synergistic tumor eradication. *Acta Biomater*, 2016, 29:298-306.

- [17] 药晋鹏,戴立里,李娟,等.载阿霉素的液-固相变型原位凝胶注

射治疗兔 VX2 肝癌 HIFU 消融后残癌. *中国介入影像与治疗学*, 2012, 9(11):814-818.

- [18] 蒋玲,汪蓉晖,郑晓,等.载铁液固相变型 PLGA 植入物原位磁感应热消融离体猪肝. *中国医学影像技术*, 2013, 29 (10): 1565-1569.

- [19] 蒋玲,汪蓉晖,郑晓,等.载铁液固相变型 PLGA 植入物原位磁感应热消融裸鼠 SKOV3 人卵巢癌. *中国介入影像与治疗学*, 2013, 10(11):687-690.

《中国医学影像技术》杂志 2018 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。曾获百种中国杰出学术期刊,现为中国精品科技期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、英国《科学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志是临床医学影像学及影像医学工程及理论研究相结合的综合性学术期刊,刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究的最新成果。以论文质量优、刊载信息量大、发刊周期短为其特色,是我国影像医学研究探索和学术交流的良好平台。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开本,彩色印刷。单价 20 元,全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订阅杂志名称)。

联系电话:010-82547903 传真:010-82547903

E-mail: cjmit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjmit.com

编辑部地址:北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 邮编:100190

银行账户名:《中国医学影像技术》期刊社 账号:110907929010201

开户行:招商银行北京分行清华园支行 联系人:田苗

