

胆囊癌组织 hPTTG1 和 bFGF 表达与血管生成的关系

王江, 窦科峰

王江, 窦科峰, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科
陕西省西安市 710032
王江, 男, 1972-07-31 生, 新疆乌鲁木齐人, 汉族. 第四军医大学西京医院
肝胆外科硕士生.
项目负责人: 窦科峰, 710032, 陕西省西安市, 第四军医大学西京医院肝胆
外科. wangjiangweiran@hotmail.com
电话: 029-83375255
收稿日期: 2003-10-21 接受日期: 2003-12-08

Expression of hPTTG1 and bFGF in gallbladder carcinoma tissue and their correlation with angiogenesis

Jiang Wang, Ke-Feng Dou

Jiang Wang, Ke-Feng Dou, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shannxi Province, China
Correspondence to: Dr. Ke-Feng Dou, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shannxi Province, China. wangjiangweiran@hotmail.com
Received: 2003-10-21 Accepted: 2003-12-08

Abstract

AIM: To investigate the expressions of hPTTG1 and bFGF in human gallbladder carcinoma tissues and their correlation with angiogenesis and other clinicobiological behaviors.

METHODS: The expression of hPTTG1 and bFGF in 41 cases of human gallbladder carcinoma and 22 cases of chronic cholecystitis was detected by immunohistochemical staining (SP method). The microvessels were highlighted by immunohistochemical staining (SP method) to detect antigen of CD34. Angiogenesis was represented by intratumor microvessel density (MVD).

RESULTS: In the gallbladder carcinoma, the positive rates of hPTTG1 and bFGF were 82.9% and 75.6% respectively, which were significantly higher than those in the chronic cholecystitis ($P=0.002$ and 0.006). The expression of hPTTG1 was significantly associated with clinical stages and lymph node metastasis status ($P=0.025$, 0.007), but not with histological differentiation ($P=0.144$). The expression of bFGF was significantly correlated with clinical stages and histological differentiation ($P=0.019$, 0.015), but not with lymph node metastasis status ($P=0.081$). There was a significant correlation between the expression of hPTTG1 and bFGF ($r=0.648$, $P=0.000$). Neither of them had relation with age, sex, histological type and cholelithiasis. The value of MVD in the gallbladder carcinoma was significantly higher than that in the chronic cholecystitis ($t=3.684$, $P=0.001$). The expression of hPTTG1 and bFGF was correlated with MVD in gallbladder carcinoma ($P=0.000$, 0.000). MVD in the gallbladder carcinoma was significantly associated with clinical stages and lymph node metastasis status ($P=0.007$, 0.024), but not with age, sex, histological type, histological

differentiation and cholelithiasis.

CONCLUSION: Overexpression of hPTTG1 is related to the tumorigenesis and angiogenesis in gallbladder carcinoma, which may provide a new target for therapy of gallbladder carcinoma.

Wang J, Dou KF. Expression of hPTTG1 and bFGF in gallbladder carcinoma tissue and their correlation with angiogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(3):680-684

摘要

目的: 通过检测胆囊癌组织中 hPTTG1、bFGF 的表达和胆囊癌组织血管生成状况, 探讨他们之间的相互关系及其与胆囊癌临床病理特征之间的关系。

方法: 用免疫组织化学 SP 法对 41 例胆囊癌和 22 例慢性胆囊炎组织中 hPTTG1 和 bFGF 的表达进行检测, 并用抗 CD34 抗体检测微血管密度 (MVD)。用 MVD 反映血管生成情况。

结果: 原发胆囊癌组织中 hPTTG1 和 bFGF 的表达阳性率分别为 82.9% 和 75.6%, 均高于在慢性胆囊炎中的表达阳性率 ($P=0.002$, 0.006)。hPTTG1 的表达与临床分期和淋巴结转移有关 ($P=0.025$, 0.007), 而与组织学分级无显著关系 ($P=0.114$); bFGF 的表达与组织学分级、临床分期有关 ($P=0.015$, 0.019), 而与淋巴结转移无显著关系 ($P=0.081$); hPTTG1 的表达与 bFGF 的表达密切相关 ($r=0.648$, $P=0.000$)。二者的表达与患者的性别、年龄、肿瘤的种类, 是否伴有胆囊结石均无关。胆囊癌组织 MVD 值明显大于慢性胆囊炎组织 ($P=0.001$)。MVD 分别与胆囊癌组织 hPTTG1 的表达及 bFGF 的表达有关 ($P=0.000$, 0.000)。MVD 与胆囊癌组织 Nevin 分期及淋巴结转移有关 ($P=0.007$, 0.024); 而与患者的性别、年龄、肿瘤的种类、分化程度、是否伴有胆囊结石均无关。

结论: hPTTG1 的异常表达与胆囊癌的发生、发展过程及血管生成过程密切相关, 可能为胆囊癌的诊治提供了一条新的途径。

王江, 窦科峰. 胆囊癌组织 hPTTG1 和 bFGF 表达与血管生成的关系. *世界华人消化杂志* 2004;12(3):680-684
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/680.asp>

0 引言

垂体瘤转化基因 (pttg) 是在大鼠垂体瘤细胞中发现的一种癌基因^[1]。人垂体瘤转化基因 (hpttg) 是一个至少包含有三个成员的基因家族, 其中 hpttg1 与肿瘤的发生、细

胞增生和血管生成密切相关^[2-7]. 血管生成是实体肿瘤生长和转移过程中的关键步骤^[8-9]. 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是重要的促血管生长因子, 在许多肿瘤组织中均有较高水平的表达, 与肿瘤的生长、转移关系密切^[10-14]. 目前国内、外对于胆囊癌组织中 hPTTG1 表达尚无文献报道. 我们通过检测胆囊癌组织中 hPTTG1 和 bFGF 的表达及胆囊癌组织血管生成状况, 探讨他们之间的相互关系及其与胆囊癌临床病理特征之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 第四军医大学西京医院病理科存档, 1992-2002 年根治性手术切除胆囊癌蜡块标本 41 例. 男 13 例, 女 28 例; 年龄 32-80(平均 60.3, 中位 61 岁). 其中腺癌 36 例(包括乳突状腺癌 19 例, 管状腺癌 16 例, 黏液腺癌 1), 鳞癌 2 例, 腺鳞癌、腺棘癌、印戒细胞癌各 1 例. 高分化癌 17 例, 中分化癌 12 例, 低分化癌 12 例. Nevin I 期 1 例, II 期 2 例, III 期 5 例, IV 期 7 例, V 期 26 例. 伴有结石 22 例, 有淋巴结转移 31 例. 另取慢性胆囊炎标本 22 例作为对照组. 抗 hPTTG1 兔抗人多克隆抗体(SK601^[15])由 Kakar S S 教授(University of Louisville, USA)惠赠, 抗 FGF-2 (bFGF)兔抗人多克隆抗体系 Santa Cruz 公司产品. 抗 CD34 鼠抗人 mAb 及 SP 免疫组化试剂盒系北京中山生物技术公司产品, DAB 显色剂系 DAKO 公司产品.

1.2 方法 免疫组织化学 SP 法. 检测步骤: 组织切片常规脱蜡至水; 滴加 3 mol/L 尿素溶液室温静置 30 min; PBS 冲洗 5 min \times 2; 置枸橼酸盐抗原修复液中用微波炉进行抗原修复 10 min, 自然冷却至室温, PBS 冲洗 5 min \times 2; 30 ml/L H₂O₂ 浸泡 20 min, PBS 冲洗 5 min; 正常山羊血清 37 °C 封闭 30 min, 分别滴加抗 hPTTG1 兔抗人多克隆抗体 SK601 (1:100)、抗 bFGF 兔抗人多克隆抗体 (1:100)及抗 CD34 鼠抗人 mAb (1:50), 4 °C 冰箱过夜; PBS 冲洗 5 min \times 3; 滴加生物素标记二抗, 37 °C 孵育 30 min; PBS 冲洗 5 min \times 3; 滴加辣根酶标记的链霉卵白素, 37 °C 孵育 30 min; PBS 冲洗 5 min \times 3; DAB 显色, 自来水冲洗, 苏木素复染, 封片. 同时用 PBS 代替一抗作染色的阴性对照, 用已知的染色阳性切片作阳性对照. 结果判断: hPTTG1 以肿瘤细胞胞质出现棕黄色颗粒为阳性细胞(图 1). bFGF 以肿瘤细胞胞质出现棕黄色颗粒为阳性细胞(图 2). 二者采取统一的评价标准. 在 500 倍光镜下至少观察 5 个视野, 肿瘤阳性细胞大于 10% 定义为阳性表达, 小于或等于 10% 为阴性表达. 用抗 CD34 抗体进行 SP 法免疫组化染色, 在微血管内皮细胞膜、胞质着色呈棕黄色(图 3). 微血管密度(MVD)的测定参照 Weidner et al (N Engl J Med 1992;324:1-8)的方法, 在低倍镜(\times 125)下对每张切片进行观察, 找出 5 个微血管高密度区域作为“热点”, 再在高倍镜(\times 500)镜下对每个区域的微血管进行计数, 取 5 个区域的平均计数值即为 MVD 值. 典型的血管内皮细胞着色, 即使未形

成管腔, 也可作为独立新生微血管计数. 依据形态差异剔除浆细胞与巨噬细胞.

统计学处理 采用 SPSS10.0 统计学软件, 采用独立样本 t 检验和方差分析以及 χ^2 检验和 Spearman 等级相关分析. 显著性水准定为: $P < 0.05$.

2 结果

2.1 hPTTG1 和 bFGF 表达与临床病理特征的关系 hPTTG1 主要分布在细胞质中, 部分胞核着色, 少量癌旁浸润肝脏细胞着色, 无明显间质中纤维及淋巴细胞着色. bFGF 也主要分布在细胞质中, 部分胞核和血管内皮细胞着色. 胆囊癌组织 hPTTG1 表达阳性率高于慢性胆囊炎组织, 差别有显著意义($\chi^2=9.545$, $P=0.002$ 表 1). 胆囊癌组织 bFGF 表达阳性率高于慢性胆囊炎组织, 差别有显著意义($\chi^2=7.438$, $P=0.006$ 表 1). hPTTG1 在 Nevin IV - V 期胆囊癌组织中表达阳性率高于 I - III 期胆囊癌组织, 差别有显著意义($\chi^2=7.611$, $P=0.025$ 表 2); 伴有淋巴结转移的胆囊癌组织 hPTTG1 表达阳性率高于不伴有淋巴结转移胆囊癌组织, 差别有显著意义($\chi^2=7.258$, $P=0.007$ 表 2). hPTTG1 表达阳性率与性别、年龄、病理组织分化程度、病理类型、是否伴有胆石症无关. Nevin IV - V 期胆囊癌组织中 bFGF 表达阳性率明显高于 I - III 期, 差别有显著意义($\chi^2=5.471$, $P=0.019$ 表 2). 中、低分化的胆囊癌组织 bFGF 表达阳性率明显高于高分化胆囊癌组织, 差别有显著意义($P=0.015$ 表 2). bFGF 表达阳性率同性别、年龄、病理类型、是否伴有淋巴结转移及胆石症无关. 经 Spearman 等级相关检验, 本组胆囊癌标本, hPTTG1 表达阳性率同 bFGF 表达阳性率存在显著正相关关系($r=0.648$, $P=0.000$).

2.2 MVD 与临床病理学特征的关系 胆囊癌组织中新生血管内皮细胞胞膜、胞质着色, 呈现棕黄色; 胆囊癌组织中新生血管分布不均匀(图 3). 胆囊癌组织 MVD 值在高倍视野下(\times 500)为: 27 ± 7 个, 明显高于慢性胆囊炎组织 MVD 值: 21 ± 5 个, 差别有显著意义($t=3.684$, $P=0.001$ 表 1). Nevin IV - V 期胆囊癌组织 MVD 值: 28 ± 6 , 明显高于 I - III 期胆囊癌组织 MVD 值: 21 ± 6 , 差别有显著意义($t=2.879$, $P=0.007$ 表 2); 伴有淋巴结转移胆囊癌组织 MVD 值: 28 ± 6 , 不伴淋巴结转移胆囊癌组织 MVD 值: 23 ± 7 , 差别有显著意义($t=2.350$, $P=0.024$ 表 2). MVD 与患者的性别、年龄、肿瘤的种类、分化程度、是否伴有胆囊结石均无关.

2.3 hPTTG1 和 bFGF 表达同 MVD 的关系 胆囊癌组织中表达 hPTTG1 组 MVD 值大于未表达 hPTTG1 组, 差别有显著意义($t=4.113$, $P=0.000$, 图 4), 表达 hPTTG1 组 MVD 值较未表达 hPTTG1 组的 MVD 值变异范围大(图 4); 表达 bFGF 蛋白组 MVD 值大于未表达 bFGF 蛋白组, 差别有显著意义($t=7.148$, $P=0.000$, 图 5), 表达 bFGF 组 MVD 值较未表达 bFGF 组的 MVD 值变异范围大(图 5).

表1 胆囊癌与慢性胆囊炎 hPTTG1 和 bFGF 的表达差异及 MVD 的比较

| 组别 | n | PTTG1 | | | BFGF | | | MVD(个) | | |
|-------|----|-------|----|-------|------|----|-------|---------|-------|-------|
| | | 阳性 | 阴性 | P 值 | 阳性 | 阴性 | P 值 | mean±SD | t 值 | P 值 |
| 胆囊癌 | 41 | 34 | 7 | | 31 | 10 | | 27±7 | | |
| 慢性胆囊炎 | 22 | 10 | 12 | 0.002 | 9 | 13 | 0.006 | 21±5 | 3.684 | 0.001 |

微血管密度(MVD)是每张图片在光镜 500× 的视野内计数抗 CD34 染色阳性微血管数目, 取其中 5 个最大计数值的均值, 以 mean±SD 记录。

表2 hPTTG1, bFGF 的表达和 MVD 与胆囊癌临床病理指标之间的关系

| 指标 | n | PTTG1 | | | BFGF | | | MVD(个) | | |
|----------|----|-------|----|-------|------|----|-------|---------|-------|-------|
| | | 阳性 | 阴性 | P 值 | 阳性 | 阴性 | P 值 | mean±SD | t 值 | P 值 |
| 性别 | | | | | | | | | | |
| 男性 | 13 | 12 | 1 | | 11 | 2 | | 28±6 | | |
| 女性 | 28 | 22 | 6 | 0.521 | 20 | 8 | 0.600 | 26±6 | 0.520 | 0.606 |
| 年龄(岁) | | | | | | | | | | |
| >60 | 21 | 18 | 3 | | 17 | 4 | | 27±6 | | |
| <60 | 20 | 16 | 4 | 0.943 | 14 | 6 | 0.651 | 27±7 | 0.009 | 0.993 |
| 结石 | | | | | | | | | | |
| 有 | 22 | 19 | 3 | | 15 | 7 | | 28±6 | | |
| 无 | 19 | 15 | 4 | 0.831 | 16 | 3 | 0.408 | 26±7 | 1.11 | 0.274 |
| 病理类型 | | | | | | | | | | |
| 腺癌 | 36 | 30 | 6 | | 26 | 10 | | 27±7 | | |
| 非腺癌 | 5 | 4 | 1 | 0.855 | 5 | 0 | 0.310 | 28±5 | 0.319 | 0.751 |
| 分化程度 | | | | | | | | | | |
| 高 | 17 | 12 | 5 | | 9 | 8 | | 26±8 | | |
| 中 | 12 | 11 | 1 | | 11 | 1 | | 26±5 | | |
| 低 | 12 | 11 | 1 | 0.144 | 11 | 1 | 0.015 | 29±5 | 0.680 | 0.513 |
| Nevin 分期 | | | | | | | | | | |
| I - III | 8 | 4 | 4 | | 3 | 5 | | 21±6 | | |
| IV - V | 33 | 30 | 3 | 0.025 | 28 | 5 | 0.019 | 28±6 | 2.879 | 0.007 |
| 淋巴结转移 | | | | | | | | | | |
| 阳性 | 31 | 29 | 2 | | 26 | 5 | | 28±6 | | |
| 阴性 | 10 | 5 | 5 | 0.007 | 5 | 5 | 0.081 | 23±7 | 2.350 | 0.024 |

不同分化程度胆囊癌组织微血管密度的比较采用单因素方差分析, $F=0.680$ 。

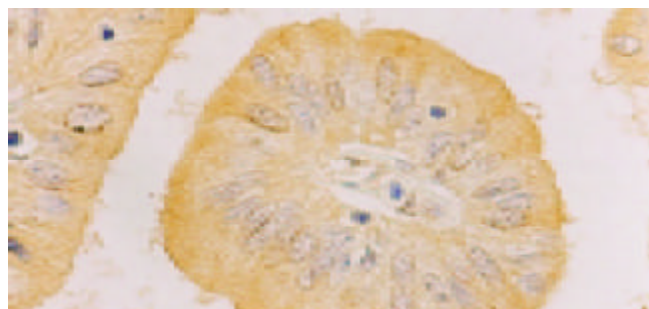


图1 hPTTG1 在胆囊癌组织中的阳性表达 (SP×400)。

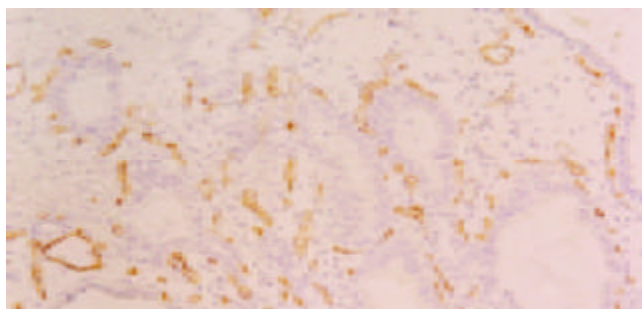


图3 胆囊癌组织中的微血管(SP 抗 CD34 染色 SP×100)。

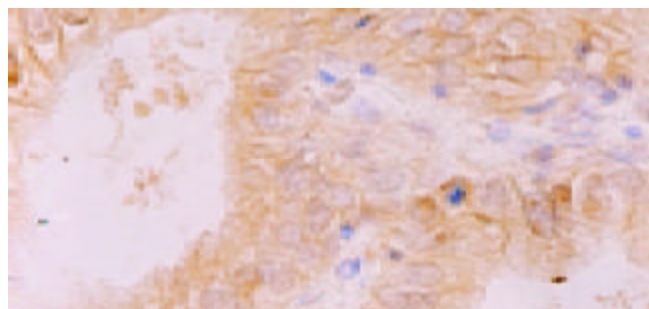
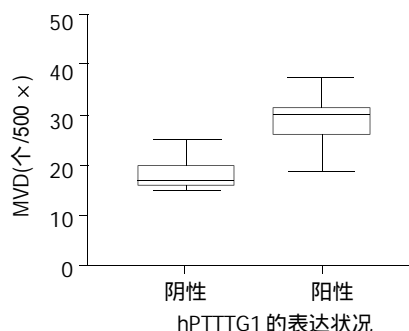


图2 bFGF 在胆囊癌组织中的阳性表达 (SP×400)。

图4 胆囊癌组织中 hPTTG1 表达同 MVD 的关系($P=0.000$)。

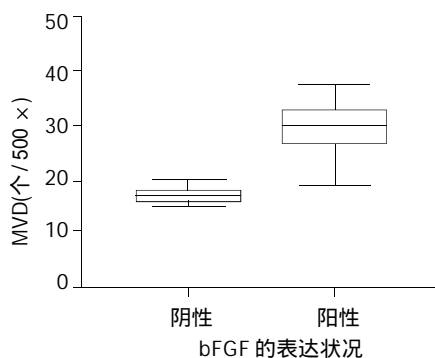


图5 胆囊癌组织中 bFGF 表达同 MVD 的关系($P = 0.000$).

3 讨论

垂体瘤转化基因(pttg), 可以在体外转化小鼠 3T3 细胞, 转化的 3T3 细胞在无胸腺裸鼠体内可以形成肿瘤^[1]. 人垂体瘤转化基因 1(hpttg 1) 定位于 5 号染色体长臂, 5q35 区, 其基因表达产物 hPTTG1 对人类细胞进行正常有丝分裂具有重要作用^[16-17]. 过度表达的 hPTTG 会抑制有丝分裂 M 期姊妹染色体分离, 进而发生染色体异常, 产生异倍体^[18-19]. hPTTG1 仅在睾丸、胸腺、胚胎肝脏中高表达, 在其他正常组织中仅弱表达甚至检测不到, 在乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、淋巴瘤等肿瘤组织及肿瘤细胞系中高表达^[4]. hPTTG1 的表达与结肠癌、食管癌等肿瘤的恶性程度、转移及预后密切相关^[20-21]. 我们发现: 在胆囊癌组织中, hPTTG1 表达阳性率明显高于慢性胆囊炎($P < 0.01$). 在胆囊癌组织中 hPTTG1 的表达阳性率同肿瘤病理分期有关, 在 Nevin IV - V 期胆囊癌组织中表达阳性率明显高于 I - III 期胆囊癌组织($P < 0.05$). 在胆囊癌组织中 hPTTG1 的表达阳性率还与淋巴结转移有关, 伴有淋巴结转移组 hPTTG1 表达阳性率明显高于无淋巴结转移组($P < 0.01$). 这表明 hPTTG1 的异常表达与胆囊癌的发生、发展及侵袭进程密切相关, hPTTG1 是反映胆囊癌侵袭性的有用指标.

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)对肿瘤间质血管生成具有重要作用. bFGF 在多种肿瘤组织中高表达, 并与肿瘤的浸润、转移和预后差密切相关^[10-14]. 我们发现: 胆囊癌组织 bFGF 表达阳性率明显高于慢性胆囊炎组织($P < 0.01$). Nevin IV - V 期胆囊癌组织中 bFGF 蛋白表达阳性率明显高于 I - III 期($P < 0.05$). 中、低分化的胆囊癌组织 bFGF 表达阳性率明显高于高分化胆囊癌组织($P < 0.05$). 以上结果表明, bFGF 异常表达与胆囊癌发生及胆囊癌细胞去分化有关, 是反映胆囊癌恶性程度的有用指标.

肿瘤生长与转移依赖于血管生成. 微血管密度(MVD) 可以作为评估肿瘤血管生成的一个有用指标^[8]. 我们发现, 胆囊癌组织 MVD 值大于慢性胆囊炎组织 MVD 值($P < 0.01$), Nevin VI - V 期胆囊癌组织 MVD 值大于 I - III 期胆囊癌组织 MVD 值($P < 0.01$); 伴有淋巴结转移胆囊癌组织 MVD 值大于不伴有淋巴结转移的胆囊癌组织 MVD 值($P < 0.05$). 本研究结果提示: 同结、直肠癌^[21-23]、胆管癌^[24]等肿瘤组织一样, 胆囊癌组织中肿瘤新生血管形成与其肿瘤

恶性程度及侵袭性密切相关. 我们的研究结果与牛新捷 et al^[25]、白涛 et al^[26] 对胆囊癌组织 MVD 研究结果基本一致. 我们同时发现: 表达 hPTTG1 组较未表达 hPTTG1 组的 MVD 值大($P < 0.001$). 表达 bFGF 组较未表达 bFGF 组的 MVD 值大($P < 0.001$). 这表明在胆囊癌组织中肿瘤新生血管的形成同 hPTTG1 及 bFGF 的异常表达均密切相关. Melmed et al^[21] 对结肠癌组织中 hPTTG1 表达与 MVD 关系的研究结果与我们的研究结论一致.

我们发现胆囊癌组织中 hPTTG1 表达同 bFGF 表达存在正相关关系($r = 0.648$, $P < 0.001$). 对垂体肿瘤的研究表明, hPTTG1 可以诱导 bFGF 表达, 而 bFGF 的表达又可上调 hPTTG1 的表达, 二者之间存在正反馈关系^[7]. 我们的研究结果提示: 在胆囊癌组织中 bFGF 与 hPTTG1 可能也存在这样的协同作用. hPTTG1 异常表达可能通过上调 bFGF 的表达间接诱导胆囊癌新生血管形成, 进而促进胆囊癌生长与转移.

原发性胆囊癌是胆道系统常见肿瘤, 其发病率近年有增加趋势^[27-31]. 作为癌基因蛋白, hPTTG1 具有转化功能, 促进肿瘤新生血管形成, 与 bFGF 协同参与肿瘤的发生、发展及侵袭进程. 我们认为 hPTTG1 异常表达在胆囊癌的发生、发展及侵袭进程中具有重要意义, 可能成为反映胆囊癌侵袭性的重要指标. 针对 hpttg1 基因及其表达产物的治疗, 有望为胆囊癌治疗提供一条新的途径.

4 参考文献

- 1 Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol* 1997;11:433-441
- 2 Zhang X, Horwitz GA, Prezant TR, Valentini A, Nakashima M, Bronstein MD, Melmed S. Structure, expression, and function of human pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol* 1999;13:156-166
- 3 Chen L, Puri R, Lefkowitz EJ, Kakar SS. Identification of the human pituitary tumor transforming gene (hPTTG) family: molecular structure, expression, and chromosomal localization. *Gene* 2000;248:41-50
- 4 Hamid T, Kakar SS. PTTG and cancer. *Histol Histopathol* 2003;18:245-251
- 5 Ishikawa H, Heaney AP, Yu R, Horwitz GA, Melmed S. Human pituitary tumor-transforming gene induces angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:867-874
- 6 McCabe C. Genetic targets for the treatment of pituitary adenomas: focus on the pituitary tumor transforming gene. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:620-625
- 7 Faglia G, Spada A. Genesis of pituitary adenomas: state of the art. *J Neurooncol* 2001;54:95-110
- 8 Teo NB, Shoker BS, Martin L, Sloane JP, Holcombe C. Angiogenesis in pre-invasive cancers. *Anticancer Res* 2002;22:2061-2072
- 9 吴静, 樊代明. 肿瘤血管生成与肿瘤血管抑制治疗. *世界华人消化杂志* 2001;9:316-321
- 10 Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:385-392
- 11 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧. bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控. *世界华人消化杂志* 2003;11:1333-1336
- 12 Yu R, Melmed S. Oncogene activation in pituitary tumor. *Brain Pathol* 2001;11:328-341
- 13 McCabe CJ, Khaira JS, Boelaert K, Heaney AP, Tannahill LA, Hussain S, Mitchell R, Olliff J, Sheppard MC, Franklyn JA, Gittos NJ. Expression of pituitary tumour transforming gene

- (PTTG) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in human pituitary adenomas: relationships to clinical tumour-behaviour. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:141-150
- 14 Dow JK, deVere White RW. Fibroblast growth factor 2: its structure and property, paracrine function, tumor angiogenesis, and prostate-related mitogenic and oncogenic functions. *Urology* 2000;55:800-806
- 15 Kakar SS, Chen L, Puri R, Flynn SE, Jennes L. Characterization of a polyclonal antibody to human pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1) protein. *J Histochem Cytochem* 2001;49:1537-1546
- 16 Zou H, McGarry TJ, Bernal T, Kirschner MW. Identification of a vertebrate sister-chromatid separation inhibitor involved in transformation and tumorigenesis. *Science* 1999;285:418-422
- 17 Cohen-Fix O. The making and breaking of sister chromatid cohesion. *Cell* 2001;106:137-140
- 18 Honda S, Hayashi M, Kobayashi Y, Ishikawa Y, Nakagawa K, Tsuchiya E. A role for the pituitary tumor-transforming gene in the genesis and progression of non-small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 2003;23:3775-3782
- 19 Yu R, Lu W, Chen J, McCabe CJ, Melmed S. Overexpressed pituitary tumor-transforming gene causes aneuploidy in live human cells. *Endocrinology* 2003;144:4991-4998
- 20 Shibata Y, Haruki N, Kuwabara Y, Nishiwaki T, Kato J, Shinoda N, Sato A, Kimura M, Koyama H, Toyama T, Ishiguro H, Kudo J, Terashita Y, Konishi S, Fujii Y. Expression of PTTG (pituitary tumor transforming gene) in esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:233-237
- 21 Heaney AP, Singson R, McCabe CJ, Nelson V, Nakashima M, Melmed S. Expression of pituitary-tumor transforming gene in colorectal tumor. *Lancet* 2000;355:716-719
- 22 贾玲, 陈天星, 孙建伟, 纳智明, 张会华. 大肠癌微血管密度及增生细胞核抗原与临床预后的关系. *世界华人消化杂志* 2000;8:74-76
- 23 陈卫昌, 刘强, 李锐, 康苏娅. 结直肠癌微血管密度与增生细胞核抗原的关系. *世界华人消化杂志* 2002;10:1222-1224
- 24 陈勇军, 俞亚红, 丁志强. 胆管癌组织 P53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究. *世界华人消化杂志* 2003;11:1827-1830
- 25 牛新捷, 王作仁, 张云峰, 吴胜利. 胆管癌组织微血管密度的临床意义. *世界华人消化杂志* 2002;10:109-110
- 26 白涛, 郭仁宣, 王浩. 血管生成与胆管癌发展和预后的关系. *中国普外基础与临床* 2001;8:101-103
- 27 石景森, 杨毅军, 王作仁, 周连锁, 王林, 王健生, 何平, 卢云, 孙立江, 焦兴元, 刘绍浩. 原发性胆管癌 44 年诊治的临床回顾. *外科理论与实践* 2001;6:137-141
- 28 逢锦忠, 童赛雄. 原发性胆管癌分子生物学研究进展. *世界华人消化杂志* 2002;10:441-444
- 29 Rashid A. Cellular and molecular biology of biliary tract cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:995-1009
- 30 Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003;4:167-176
- 31 Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gall bladder. *BMJ* 2001;323:1170-1173

《严重急性呼吸综合征(SARS)基础与临床》出版

《严重急性呼吸综合征(SARS)基础与临床》一书是由第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心聂青和博士主编,国内20余名高等院校、科研机构从事SARS一线临床、科研、防疫专家学者们共同编写。承蒙著名呼吸病学专家、中国SARS防治首席科学家钟南山院士及著名传染病专家姜素椿教授为本书赐序。编写者们在总结分析现有文献的基础上,将自己战斗在SARS一线成功救治、预防、研究SARS丰富、宝贵的亲身实践经验及体会无私地奉献给读者。本书是在“后SARS时代”编写的一部SARS学术专著,全书从理论到实践全面系统地将SARS研究加以论述(76万字、28章),内容包括系统理论、临床、实验、预防及心理五个部分,专业涉及传染病学、呼吸病学、危重急救医学、儿科学、微生物学、免疫学、分子生物学、生物化学、流行病学、医学检验、放射医学、心理学、护理学及预防医学等学科。本书基础临床并重,广泛论及SARS方方面面,兼顾不同学术观点,内容丰富、信息量大,集系统性、先进性、科学性和实用性为一身,反映了SARS研究的最新进展。书末附有SRAS患者胸片、CT片、病理及病原学照片等极其珍贵的原始影像学资料百余幅。另将SARS重要网站、官方文件汇总、SARS大事记、SARS常见问题解答以及SARS患者X线胸片及CT片400余张等内容制作光盘一并出版,使这套作品内涵延伸、新颖、可读性强。可作为医务人员、科研工作者,尤其是传染病学、呼吸科、儿科、急诊科、放射科及卫生防疫人员的常备读物,也可作为其它临床科室、医学检验、心理学、护理学、实验动物学等工作者的参考书。同时也为生物医学类大学生、研究生的学习提供一本全新的参考教材。

《严重急性呼吸综合征(SARS)基础与临床》一书已由高等教育出版社(北京)2004年1月出版(全书760千字,28章,大16K精装本,定价48.60元含光盘)。