

热休克蛋白70系列与应激性溃疡之间的相互关系

王鹤, 曲彦

王鹤, 青岛大学医学院护理学院 山东省青岛市 266023
曲彦, 青岛大学医学院附属市立医院ICU 山东省青岛市 266011

通讯作者: 曲彦, 266011, 山东省青岛市, 青岛大学医学院附属
市立医院ICU. qdquyan@yahoo.com.cn

电话: 0532-86969701

收稿日期: 2007-01-02 接受日期: 2007-01-20

Relationship between heat shock protein 70 and stress ulcer

He Wang, Yan Qu

He Wang, Nursing School of Qingdao University Medical College, Qingdao 2660023, Shandong Province, China
Yan Qu, Intensive Care Unit, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Yan Qu, 266011, Intensive Care Unit, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Qingdao 266023, Shandong Province, China. qdquyan@yahoo.com.cn

Received: 2007-01-02 Accepted: 2007-01-20

Abstract

Biologic cells produce a series of stress reaction after being attacked by various kinds of physical and chemical factors, which induces the expression of heat shock proteins (HSPs). As the most conservative protein of HSPs, HSP70 family was studied most. Stress can induce gastric mucosal damage and reduce the protective function of mucosal barrier, resulting in the formation of stress ulcer. At the same, stress can accelerate the synthesis of HSP70, but in turn, HSP70 can prevent the occurrence of stress ulcer, inhibit the apoptosis of gastric mucosal cells and promote the healing of gastric ulcer. In this article, we reviewed the regulation and main classification of HSPs, the expression of HSPs and its role in stress ulcer, and several drugs (targeting on the induction of HSP expression) for the protection of gastric mucosa.

Key Words: Heat shock protein; Stress ulcer; Gastric mucosal protection

Wang H, Qu Y. Relationship between heat shock

protein 70 and stress ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(10):1121-1125

摘要

生物细胞在受到各种理化因素刺激后, 可以产生一系列的应激反应, 诱导热休克蛋白(heat shock protein, HSP)表达. 在众多的HSP中, HSP70家族是生物进化过程中最为保守也是目前人们研究最多的一组蛋白. 应激可以诱导机体胃黏膜的损伤并可以降低胃黏膜的屏障保护作用, 进而导致应激性溃疡的产生, 同时加速热休克蛋白的合成, 而热休克蛋白反过来又可预防应激性溃疡的发生, 抑制胃黏膜细胞凋亡, 促进胃溃疡的愈合. 本文综述了主要的热休克蛋白分子的分类、调节以及在应激性溃疡中的表达和应用, 并简要论述了通过诱导热休克蛋白表达而作为胃黏膜保护剂的几种药物.

关键词: 热休克蛋白; 应激性溃疡; 胃黏膜保护

王鹤, 曲彦. 热休克蛋白70系列与应激性溃疡之间的相互关系. 世界华人消化杂志 2007;15(10):1121-1125

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1121.asp>

0 引言

在现实环境中, 机体要经常经受创伤、缺血缺氧、再灌注损伤、早期炎症反应及一些细胞因子等各种因素的作用. 同时机体会启动防御系统并以多种形式发挥作用, 热休克反应系统是其中一种, 热休克反应起源古老, 进化保守, 广泛存在于几乎所有的原核和真核细胞中, 是迄今研究较为热门的应激反应, 各种应激因素诱导合成后, 机体相应适应能力如耐热、耐低温、抗感染、抗毒素等能力增强. 其中, HSP70是最重要一类HSP, 其在应激反应中的作用及其变化规律的研究正逐步展开, 并取得了初步进展. 在应用方面, 他既可作为机体遭受打击后早期损害的半定量标志, 又为深入认识创伤早期病理生理过程和对早期损害发生的及时防治开拓了新的前景.

■背景资料

热休克蛋白70系列是目前得到研究最多也是最重要的与应激相关的HSP70, 本文综述了其发现过程, 调节功能及与应激性溃疡的相互关系.

■创新盘点

HSP70可作为应激性溃疡的半定量标志, 又为深入认识应激早期病理生理过程和对早期损害发生的及时防治开拓了新的前景。

1 热休克蛋白(HSP)的认识概况

1.1 热休克蛋白的发现 热休克蛋白最初是在果蝇中发现的。1964年遗传学家Ritossa *et al*^[1]研究果蝇的唾液腺染色体时无意间将常温培养的果蝇幼虫置于30-32℃的环境中, 30 min后在其巨大的唾液腺染色体上发现了3个新的膨突。进一步研究认为, 其膨突的生成与该区带基因的转录加强有关, 提示热休克时可能有某种蛋白合成的增加。1974年Tissieres *et al*^[2]从高温环境下果蝇幼虫的唾液、脑和马尔皮基管中分离得到6种新的蛋白峰。进一步证实, 高温环境可以激发基因转录合成一组特殊的蛋白质, 这种特殊的蛋白质就被称为HSP。1970年代以后人们相继报道, 一切生物细胞(包括原核细胞和真核细胞)在温度增高时均可合成一类具有生物学活性及其多种生理功能的蛋白质。不仅如此, 其他因素刺激如氧化磷酸化解联剂、重金属(如汞、铜等)、氨基酸类似物(如刀豆氨酸等)、抗菌素(如嘌呤霉素等)、紫外线照射、饥饿、缺血或缺氧、创伤、感染、肿瘤等也同样可以诱导类似蛋白质的产生, 故又称这类蛋白质为应激蛋白(stress protein, SP)。

1.2 热休克蛋白的分类 迄今为止, 已发现HSP有30余种, 根据同源程度及分子量大小, Carper *et al*^[3]将其分为HSP110, HSP90, HSP70, HSP60及小分子HSP和泛素等6个家族。Holmgren *et al*^[4](1979年)则分为HSP90, HSP70, HSP60, 小分子HSP和泛素4组。

2 HSP70家族

2.1 HSP70的分类 HSP70家族主要包括两种蛋白: 结构型HSC70(heat shock cognate 70, p73)和诱导型HSP70(heat shock protein 70, p72), 这两种蛋白的氨基酸序列90%是相同的, 他们的生化特性除了电泳泳动度稍有差异外, 其余大部分特性都相同。DNA序列的高度同源性说明, HSP70和HSC70二者执行相似的生理功能^[5]。HSP70在应激状态下几乎不表达, 然而, HSC70在非应激情况下就有表达, 而且两者的亚突触结构不同, 正是因为这两者的亚突触结构的分布不同, 说明这两个蛋白虽然具有相似的生化特性, 但是他们的功能还是有所不同的。HSP70具有“分子伴侣(molecular chaperones)”的功能。HSP70与ATP有高亲和性, 他与变性蛋白多肽结合后, 借助ATP水解释放出能量来解开多肽链的错误折叠, 且有可能使其再次成熟为细胞内的正常蛋

白, 从而使细胞的功能和结构得到恢复^[6-7]。除参与蛋白在细胞质和细胞核中的转运, 内浆网和线粒体中的HSP70还参与蛋白在此部位的蓄积。HSP70的存在对于核糖体装配后复位是必不可少的, 并且可改善新生核糖体和蛋白的合成, 加速细胞恢复, 且此过程是ATP依赖性的。同时, HSP70也可与细胞骨架蛋白相结合, 保护细胞骨架的结构, 防止蛋白发生变性, 所以控制细胞内HSP70的水平可作为临床上脑保护的新方法^[8]。HSC70除上述功能与HSP70相似外, 还具有一种特殊的功能-分解细胞内胞饮囊泡的“笼蛋白”(clathrin cage)(因为在应激情况下, 细胞内产生胞饮囊泡可促进细胞的死亡), 并且参与翻译后蛋白跨膜转运至细胞器的特定部位。同时, HSC70/CSP/SGT三聚体形成一个稳定的复合体, 位于突触囊泡的表面, 他们作为ATP依赖性的伴侣, 可激活已变性的底物, 调节突触间递质的释放, 参与神经突触的可塑性事件。因此HSC70对维护正常突触结构及功能有重要作用^[9]。

2.2 HSP70的表达与调节 在原核细胞中, 热休克因子(HSF)调节热休克蛋白的转录。HSF又分为HSF₁, HSF₂和HSF₃ 3个亚型, 他们分别对不同的细胞应激作出反应。热休克反应元素(HSE)是热休克蛋白基因5号臂上的一个特殊的DNA识别序列, HSF₁和HSE结合, 启动HSP的转录。这一反应非常迅速, 在受热后数分钟即可完成。虽然HSF₁和HSE结合可启动HSP的转录, 但研究证明HSP的转录不是仅仅由这一因素调节的, 还有许多其他因子影响此过程, 尚待深入研究。HSF₁和HSE结合调节HSF转录属负性调节。在应激下产生变性蛋白, HSP70与变性蛋白结合, 使HSF₁从HSP/HSF₁复合体中释放出来, HSF₁与HSE结合, 启动HSP70的转录, 翻译后的HSP70可再与HSF结合形成复合体, 抑制此转录过程, 这说明HSP的表达是一个自身调节过程, 且此过程是耗能过程。清华大学生命科学院的研究表明, HSP表达调节因子除了其基因上游的HSE外, 还包括TATA, GC, CCAAT盒, 都存在于启动子区, 他们之间相互作用调节HSP70和HSC70的表达^[10]。

3 HSP70的功能

3.1 增加细胞的耐热性 实验证明, HSP70与耐热性的产生有关: 一方面HSP70在许多耐热的培养细胞株中表达水平升高, 而且HSP70的过度表达重组能使细胞耐受热损伤; 另一方面, 竞争性抑制细胞内HSP70的基因表达或向细胞内注射抗

HSP70抗体后, 可使细胞产生更高的热敏感性。

3.2 分子伴侣作用 分子伴侣(molecular chaperones)是细胞内一类能介导其他蛋白正确装配, 本身却不具功能的最终装配产物的组成成份^[17]。目前认为, HSP70是主要的伴侣蛋白(chaperoning)之一。其作用是与新生、未折叠、错折叠或聚集的蛋白质相结合, 使这些蛋白质或蛋白质聚集体解离, 加速正确的肽链折叠和重折叠; 维持某些肽链的伸展状态以利其跨膜转位, 在线粒体、内质网等不同的区域内发挥作用; 同时还促进某些变性蛋白的降解和清除; 重新激活某些酶的作用, 以维护细胞的功能和生存^[11]。

3.3 细胞自稳作用及免疫协同作用 当机体受到刺激时, HSP在自稳保护作用中主要是增强细胞对损害的抵抗及加速异常蛋白质的降解, 维持细胞的正常功能代谢, 提高细胞生存率。HSP70在肿瘤免疫、抗感染免疫和自身免疫、同种移植排斥免疫中均具有重要的作用。

4 SP70在应激性溃疡中的表达与作用

研究表明, HSP70存在于人及动物的胃黏膜, 胃黏膜在受到外源性刺激(如乙醇等)后将迅速合成HSP70, 在急性胃黏膜损害过程中具有保护作用。HSP70的诱导表达可以减少应激状态下某些蛋白质的变性和聚集^[12-13], 也可以防止应激导致的细胞凋亡^[14], 其反过来又可抑制蛋白激酶JNK(一种细胞凋亡的调节因子)的活化。因此, 可以认为HSP70是细胞凋亡的抑制剂^[15-17]。HSP70是已知的增强不同应激状态下细胞的存活力的蛋白家族成员之一, 在变性蛋白的再折叠过程中具有分子伴侣的功能。因此, 可以认为HSP70的蛋白再折叠和抗聚集作用决定了他抗应激的细胞保护功能。已有多项研究证实HSP可以防止应激性溃疡的发生。HSP70在多种细胞中表达并具有分子伴侣的活性^[18], 而且与保护细胞防止细胞受到化学损伤密不可分^[19]。HSP70的表达可以保护各种类型细胞防止细胞坏死和凋亡, 增强暴露在其他有害刺激下的细胞的存活力。在消化道中, HSP70在正常细胞中水平较低, 而在应激状态下可显著地升高^[12], 因而认为HSP70与应激状态下消化道黏膜保护有关。除了抑制应激性溃疡的发生之外, HSP还可以抑制胃黏膜细胞的凋亡以及多种因素引起的细胞损伤等。在HSP家族的众多成员中, 应激所诱导的HSP70在多种病理条件下具有拮抗细胞和组织损伤的作用。HSP70对高热、缺血再灌注、氧化应激和

化学毒物等因素引起的受损胃黏膜细胞也有促进恢复的功能。因为HSP70可帮助变性的蛋白质重新折叠, 其表达上调还与减少应激诱导的蛋白质的变性和聚集有关。另有证据表明, HSP在对抗*H. pylori*感染、缺血再灌注等因素引起的细胞氧化应激损伤中有着积极的保护作用。各种炎症可以诱导HSP70的表达, 在应激性溃疡组织中有炎症反应, 产生了多种细胞因子, 炎症介质而延缓了溃疡的愈合过程, 因而HSP70在应激诱导的溃疡组织中表达。

5 HSP诱导剂在应激性胃溃疡防治中的应用

热休克蛋白的细胞保护作用为药物治疗提供了新的治疗模式。由于HSP在多种病理生理条件下有着很好的对抗应激产生的胃黏膜损伤作用, 因此临床上正在寻找一种HSP诱导剂来作为保护胃黏膜避免受到应激性损伤的药物。虽然能诱导HSP表达的物质有多种, 但大都同时对胃黏膜有损伤作用。经过许多临床与实验研究, 以下药物可能在应激状态下由于诱导HSP产生而起保护作用。

(1)二牛龙牛儿基丙酮(geranylgeranylacetone, GGA)。研究证实, 经GGA处理后, 在30 min内动物体内即可诱导出HSP的表达, 从而增强胃黏膜的抗损伤功能^[20]。GGA还可促进蛋白质营养不良大鼠的热休克反应所诱导的胃黏膜损伤的修复。在豚鼠胃黏膜的原代培养时, 也观察到GGA对酒精引起的胃黏膜细胞凋亡有预防作用。所有以上研究都证实了GGA对于应激引起的溃疡具有潜在的防止和修复功能; (2)谷氨酰胺。Wischmeyer *et al*^[21]发现, 事先给予大鼠静脉一次性的应用谷氨酰胺, 能显著提高HSP的表达从而减少脓毒血症引起的内脏损伤提高生存率。因而, 他们认为谷氨酰胺可以作为一种HSP的诱导剂, 在大手术等可以预见的应激到来之前运用, 从而降低应激对机体脏器的损害; (3)氯吡哌醇(Bimoclomol)。Vigh *et al*^[22]发现, 原先用于糖尿病微血管病变的药物Bimoclomol可以调节HSP的表达。Bimoclomol虽然不能直接激活细胞中HSP的表达, 但其对各种应激因素所诱导的HSP表达效应有放大作用; (4)消溃灵。研究表明^[23], 中药复方消溃灵可有效治愈消化性溃疡(peptic ulcer, PU), 并认为其作用机制之一是促进PU患者HSP60与HSP70的表达; (5)奥美拉唑。研究表明, HSP70的表达通过重复应用奥美拉唑而显著变化^[24]。应用奥美拉唑1 wk后, HSP70在

■应用要点

本文综述了HSP70及通过诱导HSP70表达而作为胃黏膜保护剂的几种药物, 如果临床上合理应用此类药物将极大的降低应激后应对障碍综合征的发病率。

■同行评价

本文研究了热休克蛋白70系列与应激性溃疡之间的相互关系,层次比较清晰,方法可靠,但参考文献不够新颖,没能反映最新观点,总体上有一定的指导意义。

溃疡交界部位和溃疡部位的表达显著升高,因此认为HSP70的过度表达可能与奥美拉唑促进溃疡愈合的作用有关;(6)胆固醇糖苷(cholesteryl glucoside, CG)。CG的快速诱导出现在动物暴露于应激之后特别是在胃黏膜中,暗示这个糖脂在应激诱导的信号转导的早期阶段具有抗应激作用和脂调节作用^[25]。口服应用CG可以通过激活HSF及诱导HSP70的产生而显示明显的抗溃疡作用,当与GGA比较时,两者的抗溃疡强度大致相同。研究表明,应用85 mg/kg的CG可以抑制90%±5%的溃疡形成。而应用100 mg/kg的GGA仅可以抑制87%±13%的溃疡形成。因此,CG与GGA相比具有更显著的抗溃疡效应。

总之,机体所处的环境突然发生变化时都会出现应激反应,反应过频或强度过大就会导致溃疡的形成,同时伴有HSP70的诱导表达。HSP70作为分子伴侣之一,在正常细胞中水平较低,而在应激后表达显著增高,是HSP中重要的成员,具有多种生物学功能。尤其在应激性溃疡中的保护作用受到了高度重视并得到广泛研究。如果找到一个安全有效的HSP70诱导剂,就可以通过HSP70的诱导表达来保护细胞对抗环境中的刺激,用来治疗消化性溃疡和其他应激诱导的疾病,他也可能应用于日常饮食中作为日常生活中抗应激辅助物。

6 参考文献

- Ritossa FM. Experimental activation of specific loci in polytene chromosomes of drosophila. *Exp Cell Res* 1964; 35: 601-607
- Tissieres A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *J Mol Biol* 1974; 84: 389-398
- Carper SW, Duffy JJ, Gerner EW. Heat shock proteins in thermotolerance and other cellular processes. *Cancer Res* 1987; 47: 5249-5255
- Holmgren R, Livak K, Morimoto R, Freund R, Meselson M. Studies of cloned sequences from four *Drosophila* heat shock loci. *Cell* 1979; 18: 1359-1370
- Manjili MH, Henderson R, Wang XY, Chen X, Li Y, Repasky E, Kazim L, Subjeck JR. Development of a recombinant HSP110-HER-2/neu vaccine using the chaperoning properties of HSP110. *Cancer Res* 2002; 62: 1737-1742
- Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 1992; 72: 1063-1081
- Gething MJ, Sambrook J. Protein folding in the cell. *Nature* 1992; 355: 33-45
- Nishi S, Taki W, Uemura Y, Higashi T, Kikuchi H, Kudoh H, Satoh M, Nagata K. Ischemic tolerance due to the induction of HSP70 in a rat ischemic recirculation model. *Brain Res* 1993; 615: 281-288
- Tobaben S, Thakur P, Fernandez-Chacon R, Sudhof TC, Rettig J, Stahl B. A trimeric protein complex functions as a synaptic chaperone machine. *Neuron* 2001; 31: 987-999
- Morrison AJ, Rush SJ, Brown IR. Heat shock transcription factors and the hsp70 induction response in brain and kidney of the hyperthermic rat during postnatal development. *J Neurochem* 2000; 75: 363-372
- Mulhall KJ, McLaughlin R, Kay E, Kiely P, Bouchier-Hayes D, Murray P. Thermal preconditioning prevents peritendinous adhesions and inflammation. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 258-266
- Kampinga HH, Brunsting JF, Stege GJ, Burgman PW, Konings AW. Thermal protein denaturation and protein aggregation in cells made thermotolerant by various chemicals: role of heat shock proteins. *Exp Cell Res* 1995; 219: 536-546
- Kabakov AE, Gabai VL. Heat shock-induced accumulation of 70-kDa stress protein (HSP70) can protect ATP-depleted tumor cells from necrosis. *Exp Cell Res* 1995; 217: 15-21
- Shen XZ, Koo MW, Cho CH. Sleep deprivation increase the expression of inducible heat shock protein 70 in rat gastric mucosa. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 496-499
- Verheij M, Bose R, Lin XH, Yao B, Jarvis WD, Grant S, Birrer MJ, Szabo E, Zon LI, Kyriakis JM, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Kolesnick RN. Requirement for ceramide-initiated SAPK/JNK signalling in stress-induced apoptosis. *Nature* 1996; 380: 75-79
- Frisch SM, Vuori K, Kelaita D, Sicks S. A role for Jun-N-terminal kinase in anoikis; suppression by bcl-2 and crmA. *J Cell Biol* 1996; 135: 1377-1382
- Chen YR, Wang X, Templeton D, Davis RJ, Tan TH. The role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in apoptosis induced by ultraviolet C and gamma radiation. Duration of JNK activation may determine cell death and proliferation. *J Biol Chem* 1996; 271: 31929-31936
- Venkatachalam MA, Patel YJ, Kreisberg JJ, Weinberg JM. Energy thresholds that determine membrane integrity and injury in a renal epithelial cell line (LLC-PK1). Relationships to phospholipid degradation and unesterified fatty acid accumulation. *J Clin Invest* 1988; 81: 745-758
- Binder RJ, Blachere NE, Srivastava PK. Heat shock protein-chaperoned peptides but not free peptides introduced into the cytosol are presented efficiently by major histocompatibility complex I molecules. *J Biol Chem* 2001; 276: 17163-17171
- Vargas-Roig LM, Fanelli MA, Lopez LA, Gago FE, Tello O, Aznar JC, Ciocca DR. Heat shock proteins and cell proliferation in human breast cancer biopsy samples. *Cancer Detect Prev* 1997; 21: 441-451
- Wischmeyer PE. Glutamine and heat shock protein expression. *Nutrition* 2002; 18: 225-228
- Vigh L, Literati PN, Horvath I, Torok Z, Balogh G, Glatz A, Kovacs E, Boros I, Ferdinandy P, Farkas B, Jaszilits L, Jednakovits A, Koranyi L, Maresca B. Bimocloamol: a nontoxic, hydroxylamine derivative with stress protein-inducing activity and cytoprotective effects. *Nat Med* 1997; 3: 1150-1154

- 23 李长军, 周秋露, 李国成, 罗树星, 陶秀良. 消化性溃疡不同病变时期HSP70表达的临床研究. 武警医学 2004; 15: 417-419
- 24 Tsukimi Y, Nakai H, Itoh S, Amagase K, Okabe S. Involvement of heat shock proteins in the healing of acetic acid-induced gastric ulcers in rats. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52: 391-406
- 25 Kunimoto S, Murofushi W, Yamatsu I, Hasegawa Y, Sasaki N, Kobayashi S, Kobayashi T, Murofushi H, Murakami-Murofushi K. Cholesteryl glucoside-induced protection against gastric ulcer. *Cell Struct Funct* 2003; 28: 179-186

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2005 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序表¹

代码	期刊名称	总被引频次	学科内排名	影响因子	学科内排名
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	2665	1	1.062	5
G803	肝脏	369	17	0.428	15
G257	临床内科杂志	383	16	0.289	22
G855	临床消化病杂志	173	24	0.163	28
G261	临床心血管病杂志	589	13	0.289	22
G293	临床血液学杂志	256	22	0.340	19
G662	内科急危重症杂志	134	27	0.172	27
G190	世界华人消化杂志	2079	4	0.485	14
G800	胃肠病学	271	20	0.324	20
G326	胃肠病学和肝病学杂志	292	19	0.282	24
G083	心肺血管病学杂志	154	25	0.192	26
G419	血管病学进展	297	18	0.238	25
G260	心脏杂志	394	15	0.355	17
G610	胰腺病学	137	26	0.589	11
G234	中国动脉硬化杂志	670	12	0.662	10
G267	中国实用内科杂志	1167	8	0.312	21
G444	中国体外循环杂志	68	28	0.354	18
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	415	14	0.563	12
G633	中国血液净化	229	23	0.391	16
G231	中华肝脏病杂志	2014	5	1.573	1
G155	中华内分泌代谢杂志	1249	7	0.981	6
G156	中华内科杂志	2409	3	0.903	7
G161	中华肝脏病学杂志	1003	9	1.077	4
G211	中华糖尿病学杂志	859	11	1.209	3
G285	中华消化内镜杂志	934	10	0.782	9
G168	中华消化杂志	1645	6	0.798	8
G892	中华心律失常学杂志	269	21	0.514	13
G170	中华心血管病学杂志	2622	2	1.272	2
	平均值	849		0.593	

¹中国科技期刊引证报告/潘云涛, 马峥著. 北京: 科学技术文献出版社, 2006. 10