

胃癌组织中RNF180与RECK的表达水平与预后的关系

黄 靓, 李国庆, 毛振江, 钟 鹰

■背景资料

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 目前对于晚期胃癌仍缺乏较为有效的治疗方法, 癌转移是晚期胃癌预后差死亡率高的主要原因。因此寻找早期诊断的靶点, 对提高胃癌早期诊断及预后有重要的意义。

黄靓, 李国庆, 毛振江, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

钟鹰, 南华大学附属湘潭医院消化内科 湖南省湘潭市 411100

黄靓, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 黄靓与李国庆对此文所作贡献均等; 此课题由黄靓设计, 李国庆教授指导; 研究过程由黄靓与毛振江操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由李国庆提供; 数据分析由黄靓与钟鹰完成; 本论文写作由黄靓与李国庆完成。

通讯作者: 李国庆, 教授, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市解放大道35号, 南华大学附属第二医院消化内科。

ligq1970@yahoo.com.cn

电话: 0734-8899977

收稿日期: 2014-05-26 修回日期: 2014-06-27

接受日期: 2014-07-15 在线出版日期: 2014-08-28

Expression of RNF180 and RECK in gastric carcinoma

Liang Huang, Guo-Qing Li, Zhen-Jiang Mao, Ying Zhong

Liang Huang, Guo-Qing Li, Zhen-Jiang Mao, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Ying Zhong, Department of Gastroenterology, the Affiliated Xiangtan Hospital of Nanhua University, Xiangtan 411100, Hunan Province, China

Correspondence to: Guo-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, 35 Jiefang Avenue, Hengyang 421001, Hunan Province, China. ligq1970@yahoo.com.cn

Received: 2014-05-26 Revised: 2014-06-27

Accepted: 2014-07-15 Published online: 2014-08-28

Abstract

AIM: To detect the expression of ring finger protein 180 (RNF180) and reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) in gastric carcinoma.

METHODS: Western blot and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) were used to detect the expression of RECK and RNF180 in gastric cancer, pericarcinomatous tissue and normal gastric mucosal tissue.

RESULTS: The positive rates of RNF180 expression in gastric cancer and pericarcinomatous tissue were significantly lower than that in normal gastric mucosal tissue (68.7%, 28.4% vs 6.1%, $P < 0.05$). RECK expression was significantly lower

in gastric carcinoma and pericarcinomatous tissue than in normal gastric mucosal tissue (71.4%, 31.6% vs 5.3%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: RNF180 and RECK expression in gastric cancer is significantly reduced, suggesting that they may play an important role in the development of gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; Pericarcinomatous tissue; RNF180; RECK

Huang L, Li GQ, Mao ZJ, Zhong Y. Expression of RNF180 and RECK in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(24): 3660-3664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3660.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i24.3660>

摘要

目的: 分析胃癌组织中环指蛋白180(the ring finger protein, RNF180)与伴有Kazal域的富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白(reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motif, RECK)基因的表达水平及与预后的关系。

方法: 应用Western blot及逆转录PCR(reverse transcription-PCR, RT-PCR)方法检测胃癌、癌旁组织及其正常胃黏膜中RNF180及RECK的表达水平, 分析其表达水平变化与胃癌发生发展的关系。

结果: RNF180在胃癌组织及癌旁组织中的表达水平较正常胃黏膜中显著下调(68.7% vs 6.1%, 28.4% vs 6.1%, $P < 0.05$); RECK在胃癌组织及癌旁组织中的表达显著低于正常胃黏膜(71.4% vs 5.3%, 31.6% vs 5.3%, $P < 0.05$)。

结论: RNF180及RECK在胃癌组织中表达水平显著降低, 提示其可能在胃癌的发生发展过程中有重要作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

关键词: 胃癌; 癌旁组织; 环指蛋白180; 伴有Kazal域的富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白

核心提示: 胃癌的发生、发展、侵袭及转移是一个多因素、多分子调节过程, 本研究采用Western blot与RT-PCR检测了胃癌组织、癌旁组织及正常胃黏膜中环指蛋白180(ring finger protein, RNF180)及伴有Kazal域的富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白(reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motif, RECK)的表达水平, 从转录水平及翻译水平研究其表达变化, 提示RNF180与RECK的表达失调可能在胃癌的发生发展过程中扮演重要角色。

黄靓, 李国庆, 毛振江, 钟鹰. 胃癌组织中RNF180与RECK的表达水平与预后的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(24): 3660-3664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3660.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i24.3660>

0 引言

胃癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 是三大最易导致患者死亡的肿瘤之一。胃癌的发生与地理环境、饮食习惯、遗传因素及幽门螺旋杆菌感染等密切相关^[1]。随着医疗诊疗技术的快速发展, 对早中期胃癌主要采取手术为主的综合治疗, 但对于晚期胃癌仍缺乏较为有效的治疗方法, 预后差死亡率高。癌转移是晚期胃癌的一个显著特征, 包括淋巴结转移、远处脏器转移等^[2]。因此寻找早期诊断的靶点, 对提高胃癌早期诊断及预后有重要的意义。环指蛋白180(ring finger protein 180, RNF180)是一种膜结合的E3泛素连接酶, 是蛋白质降解过程必须的环节, 调节多种细胞过程。研究证实RNF180基因的DNA甲基化与胃癌的发生相关^[3]。伴有Kazal域的富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白(reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motif, RECK)基因是一种肿瘤抑制基因, 具有抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)表达与激活的功能, 研究显示RECK基因的表达能够抑制肿瘤的浸润转移与血管生成^[4]。本研究通过分析RNF180与RECK在不同胃癌组织中的表达, 为胃癌的早期诊断提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集南华大学附属第二医院普外科2011-04/2013-07经胃癌手术切除的胃癌组织、

对应的癌旁组织及正常的胃黏膜59例, 其中男35例, 女24例; 年龄31-62岁, 平均47.3岁; 局部淋巴结转移患者36例, 未发现转移患者23例; 高分化腺癌患者7例, 中分化腺癌患者14例, 低分化腺癌患者38例; TNM分期: I-II期患者28例, III-IV期患者31例, 所有患者及家属均签署知情同意书。将标本收集后迅速放入液氮, 转移至-80℃保存备用。RNF-180一抗、RECK一抗购自美国CST公司; 兔抗人二抗购自Jackson公司; 超敏化学发光显色试剂盒、Bradford蛋白测定试剂盒购自碧云天公司; UVP凝胶成像系统购自Upland公司; ABI prism 7500荧光定量PCR购自Applied Biosystems公司; 核酸分析仪购自Beckman公司; 逆转录试剂盒购自Promega公司。

1.2 方法

1.2.1 蛋白样品制备: 从-80℃冰箱取出收集胃癌组织及对应的癌旁组织和正常胃黏膜组织, 称取0.2 g组织加200 μL组织裂解液(50 mmol/L Tris-HCl pH 8.0, 150 mmol/L PMSF, 0.1%NP-40, 蛋白酶抑制剂)冰浴匀浆。将匀浆液4℃ 12000 r/min离心15 min, 取上清, 采用Bradford法检测蛋白浓度。

1.2.2 Western blot检测RNF180与RECK蛋白表达水平: 取上述制备的蛋白样品50 μg上样到15%SDS-PAGE凝胶, 电泳完毕后将蛋白电转至NC膜, 用5%脱脂奶粉封闭, 分别加一抗(兔抗人RNF180单克隆抗体1:250, 兔抗人RECK单克隆抗体1:100), 37℃孵育2 h, 经0.1%TBST漂洗后加二抗(1:2000)室温孵育2 h, TBST洗膜后加ECL, X光胶片定影, 扫描后用IPP6.0进行图像分析。

1.2.3 组织总RNA提取: 称取100 mg组织样本, 参照试剂盒说明书提取组织总RNA, 加入1 mL TRIzol后冰浴匀浆, 加200 μL氯仿混匀, 静置10 min后13000 r/min离心10 min, 取上清, 加无水乙醇洗涤后, 再加10-50 μL DEPC水溶解, 核酸纯度分析仪分析总RNA纯度, $A_{260/280}$ 在1.8-2.0之间, 计算RNA浓度, 分装保存于-80℃备用。

1.2.4 逆转录PCR(reverse transcription-PCR, RT-PCR)检测RNF180与RECK基因表达水平: 引物: RNF180上游引物: 5'-CCTCAGAC-CAGGAAGAGCAC-3', 下游引物: 5'-ATGATC-CAGCAATCCCACTC-3'; RECK上游引物:

■研究前沿

研究证实环指蛋白180(ring finger protein 180, RNF180)基因的DNA甲基化与胃癌的发生相关。伴有Kazal域的富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白(reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motif, RECK)基因具有抑制MMP表达与激活及抑制肿瘤的浸润转移与血管生成的功能。本研究通过分析RNF180与RECK在不同胃癌组织中的表达, 为胃癌的早期诊断提供实验依据。

■相关报道

Cheung等在胃癌中的研究表明RNF180基因表达下调或缺失是胃癌预后的危险因素相符。目前关于RNF180参与肿瘤过程的生物学机制并不清楚, 仅显示其是胃癌一个潜在的肿瘤抑制基因。Song等的研究发现RECK在胃癌中的表达同临床分期及淋巴结转移呈现明显负相关。

■创新盘点

本研究中Western blot分析胃癌组织、癌旁组织及正常胃黏膜中RECK的蛋白表达水平,结果显示在胃癌组织中的表达显著降低,RT-PCR结果与Western blot结果一致,提示RECK作为抑癌基因,其表达上调可以抑制肿瘤的发生、浸润与转移。

5'-CCTGCATTGCTCGCTGTGTG-3',下游引物: 5'-CCTGTGGTTTGGGTATGCACCTT-3'。逆转录: 将5 μ L RNA, 6 μ L DECP水, 1 μ L oligo(dT)18 primer混匀,离心后65 $^{\circ}$ C放置5 min,冷冻速离后加入1 μ L RNase inhibitor、4 μ L 5%RT-buffer、1 μ L RTase、2 μ L 10 mmol/L NTP Mix混匀,离心后放入逆转录仪进行逆转录,42 $^{\circ}$ C 1 h; 70 $^{\circ}$ C 5 s; 4 $^{\circ}$ C 1 h。完成后将样本-80 $^{\circ}$ C保存备用。扩增: 10 μ L Master Mix, 6.4 μ L ddH₂O, 10 μ mol/L PCR引物F, 10 μ mol/L PCR引物R, 1 μ L cDNA,共20 μ L。PCR反应条件: 94 $^{\circ}$ C 5 min; 94 $^{\circ}$ C 30 min; 59 $^{\circ}$ C 30 s; 30个循环,最后72 $^{\circ}$ C 8 min。经1.0%琼脂糖凝胶电泳后,灰度扫描,分析结果。

统计学处理 采用SPSS19.0进行统计学分析,所有数据以mean \pm SD表示,率的比较采用 χ^2 检验,均数比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Western blot检测RNF180与RECK蛋白表达水平 通过对胃癌组织、癌旁组织及正常胃黏膜组织中的RNF180及RECK蛋白的Western blot检测结果进行分析,结果显示,RNF180在胃癌组织及癌旁组织中的表达水平较正常胃黏膜中显著下调(68.7% vs 6.1%, 28.4% vs 6.1%, $P<0.05$); RECK在胃癌组织及癌旁组织中的表达显著低于正常胃黏膜(71.4% vs 5.3%, 31.6% vs 5.3%, $P<0.05$)(图1)。

2.2 RT-PCR检测RNF180与RECK基因表达水平 通过对胃癌组织、癌旁组织及正常胃黏膜组织中的RNF180及RECK基因的RT-PCR检测结果进行分析,结果显示,在胃癌组织中RNF180及RECK的表达量均较癌旁组织和正常黏膜组织中降低($P<0.05$)(图2)。

3 讨论

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,严重影响着人们的生命健康,调查显示全球每年有100万新发胃癌患者,仅次于肺癌、乳腺癌及大肠癌^[5]。且70%的胃癌患者出现在发展中国家,而我国就占到41%^[6]。胃癌的发生一个多基因、多因素共同调节的复杂过程,原癌基因的激活、抑癌基因的失活、突变及凋亡基因的失调均可能导致细胞恶性增殖导致恶化、转移^[7-9]。越来越多的研究发现了相关的肿瘤标志物^[10-13],

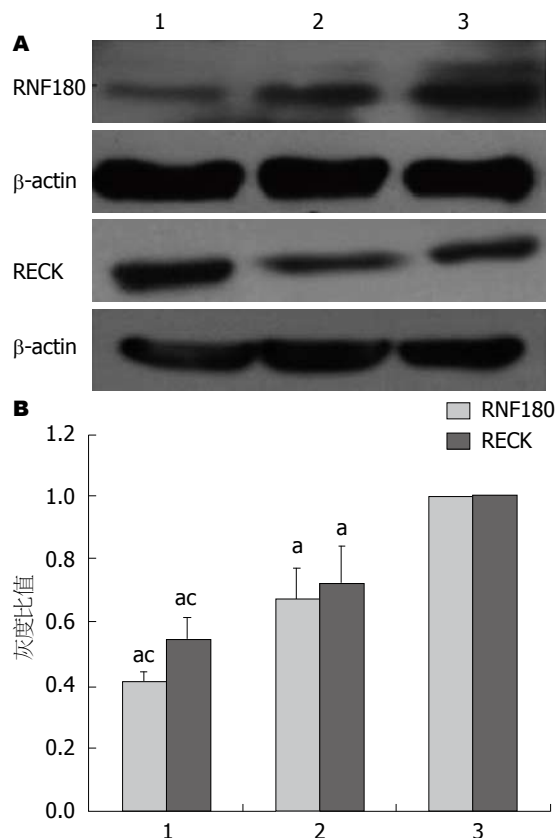


图1 Western blot检测RNF180与RECK蛋白的表达。A: Western blot结果; B: 蛋白的相对表达量。* $P<0.05$ vs 正常黏膜; * $P<0.05$ vs 癌旁组织。1: 胃癌组织; 2: 癌旁组织; 3: 正常胃黏膜。RNF180: 环指蛋白180; RECK: 伴有Kazal域的富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白。

对胃癌的发生机制有了更深入的了解,为胃癌的诊断、治疗及预后提供了更多新的方法和途径。

RNF180是膜结合的E3泛素蛋白连接酶,参与调控包括细胞发育、增殖、周期调控及凋亡等生物学过程,已有研究显示RNF180作为新的抑癌基因参与到肿瘤的侵袭和转移等生物学过程。RNF180的甲基化可作为胃癌早期诊断及预防的分子标志物^[3]。在本研究中通过Western blot分析胃癌组织、癌旁组织及正常胃黏膜中RNF180的蛋白表达水平,结果显示在胃癌组织中的表达显著降低,RT-PCR结果与Western blot结果一致。与Cheung等^[14]在胃癌中的研究表明RNF180基因表达下调或缺失是胃癌预后的危险因素相符。目前关于RNF180参与肿瘤过程的生物学机制并不清楚,仅显示其是胃癌一个潜在的肿瘤抑制基因。但环指蛋白家族部分成员参与细胞生长及肿瘤形成,有研究显示RNF43可以作为肝癌治疗的新靶点^[15]。肿瘤的侵袭及远处转移是一个复杂调控过程,涉及肿瘤细胞

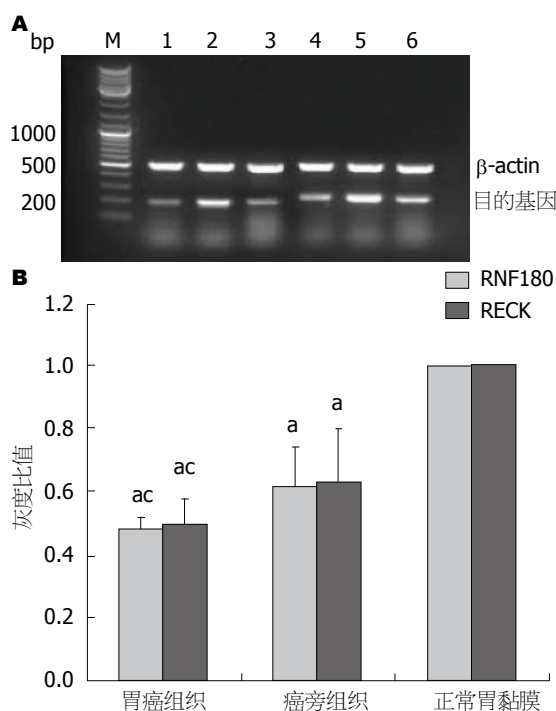


图2 RT-PCR检测RNF180与RECK基因表达。A: 琼脂糖凝胶电泳结果。1: 胃癌组织中的RNF180基因; 2: 正常胃黏膜中的RNF180基因; 3: 癌旁组织中的RNF180基因; 4: 胃癌组织中的RECK基因; 5: 正常胃黏膜中的RECK基因; 6: 癌旁组织中的RECK基因; B: 基因的相对表达量。* $P < 0.05$ vs 正常胃黏膜; $P < 0.05$ vs 癌旁组织。RNF180: 环指蛋白180; RECK: 伴有Kazal域的富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白。

突破细胞外基质屏障, 血管壁基底膜进入宿主微环境。大量研究表明基质金属蛋白酶MMP在其中扮演重要的角色, 而RECK作为新发现的MMP抑制蛋白, 能够在转录后水平抑制多种MMP的表达从而抑制肿瘤的侵袭与转移。Song等^[16]的研究发现RECK在胃癌中的表达同临床分期及淋巴结转移呈现出明显负相关, 本研究中Western blot分析胃癌组织、癌旁组织及正常胃黏膜中RECK的蛋白表达水平, 结果显示在胃癌组织中的表达显著降低, RT-PCR结果与Western blot结果一致, 提示RECK作为抑癌基因, 其表达上调可以抑制肿瘤的发生、浸润与转移。

总之, 胃癌的发生、发展、侵袭及转移是一个多因素、多分子调节过程, 本研究采用Western blot与RT-PCR检测了胃癌组织、癌旁组织及正常胃黏膜中RNF180及RECK的表达水平, 从转录水平及翻译水平研究其表达变化, 提示RNF180与RECK的表达失调可能在胃癌的发生发展过程中扮演重要角色, 相关分子机制还有待进一步深入研究。

4 参考文献

- 1 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾. 中国肿瘤临床 2013; 40: 1345-1351
- 2 张征, 毛伯能, 钱佳. 胃癌组织血管内皮生长因子家族与胃癌转移的关系. 中华消化杂志 2012; 32: 866-867
- 3 杨光润. RNF180基因DNA启动子区域甲基化检测对肝细胞癌发病风险预测及预后的判断价值. 石家庄: 河北医科大学, 2012
- 4 李晟磊, 赵秋民, 刘宗文, 赵志华, 高冬玲, 郑湘予, 陈奎生, 张云汉. 食管鳞癌中RECK和MMP-9蛋白表达的相关性及临床病理意义. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1082-1086
- 5 季加孚, 李鑫. 胃癌治疗的新进展. 循证医学 2011; 11: 82-86
- 6 侯丽, 董青, 张雅月, 田劭丹, 姜利霞, 王珍珍, 杨亨, 郭晓青. 中药抗胃癌新生血管生成的研究现状与评价. 世界中西医结合杂志 2013; 8: 750-753
- 7 Li Z, Miao Z, Jin G, Li X, Li H, Lv Z, Xu HM. β ig-h3 supports gastric cancer cell adhesion, migration and proliferation in peritoneal carcinomatosis. *Mol Med Rep* 2012; 6: 558-564 [PMID: 22710407 DOI: 10.3892/mmr.2012.951]
- 8 Mita K, Ito H, Fukumoto M, Murabayashi R, Koizumi K, Hayashi T. An adequate perioperative management and strategy for gastric cancer after coronary artery bypass using the right gastroepiploic artery. *Surg Today* 2013; 43: 284-288 [PMID: 22706786 DOI: 10.1007/s00595-012-0224-7]
- 9 Du Y, Liu Z, Gu L, Zhou J, Zhu BD, Ji J, Deng D. Characterization of human gastric carcinoma-related methylation of 9 miR CpG islands and repression of their expressions in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 2012; 12: 249 [PMID: 22703336 DOI: 10.1186/1471-2407-12-249]
- 10 Keck JW, Miernyk KM, Bulkow LR, Kelly JJ, McMahon BJ, Sacco F, Hennessy TW, Bruce MG. Helicobacter pylori infection and markers of gastric cancer risk in Alaska Native persons: a retrospective case-control study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 305-310 [PMID: 24945184]
- 11 Huang ZB, Zhou X, Xu J, Du YP, Zhu W, Wang J, Shu YQ, Liu P. Prognostic value of preoperative serum tumor markers in gastric cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 170-176 [PMID: 24829865 DOI: 10.5306/wjco.v5.i2.170]
- 12 Ananiev J, Gulubova M, Manolova I, Tchernev G. Prognostic significance of HER2/neu expression in gastric cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 450-454 [PMID: 21739203 DOI: 10.1007/s00508-011-0025-9]
- 13 Soon MS, Hsu LS, Chen CJ, Chu PY, Liou JH, Lin SH, Hsu JD, Yeh KT. Expression of Krüppel-like factor 5 in gastric cancer and its clinical correlation in Taiwan. *Virchows Arch* 2011; 459: 161-166 [PMID: 21732124 DOI: 10.1007/s00428-011-1111-0]
- 14 Cheung KF, Lam CN, Wu K, Ng EK, Chong WW, Cheng AS, To KF, Fan D, Sung JJ, Yu J. Characterization of the gene structure, functional significance, and clinical application of RNF180, a novel gene in gastric cancer. *Cancer* 2012; 118: 947-959 [PMID: 21717426 DOI: 10.1002/cncr.26189]
- 15 Koo BK, Spit M, Jordens I, Low TY, Stange DE, van de Wetering M, van Es JH, Mohammed S, Heck AJ, Maurice MM, Clevers H. Tumour suppressor RNF43 is a stem-cell E3 ligase that induces endocytosis of Wnt receptors. *Nature* 2012; 488: 665-669

■应用要点

本文对胃癌的发生机制有了更深入的了解, 为胃癌的诊断、治疗及预后提供了更多新的方法和途径。相关分子机制还有待进一步深入研究。

■同行评价

本文初步研究了RNF180与RECK在胃癌组织中的表达情况,对探讨胃癌的发病机制有一定参考价值.

- [PMID: 22895187 DOI: 10.1038/nature11308]
16 Song SY, Son HJ, Nam E, Rhee JC, Park C. Expression of reversion-inducing-cysteine-rich protein

with Kazal motifs (RECK) as a prognostic indicator in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 101-108 [PMID: 16324834 DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.016]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

百世登出版集团推出 12 种开放获取生物医学期刊全部被 PubMed 和 PMC 收录

本刊讯 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI)和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊. 12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文. 12种期刊被收录的名称及网址如下:

- 1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/>
- 2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/>
- 3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/>
- 4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/>
- 5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/>
- 6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/>
- 7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/>
- 8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/>
- 9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/>
- 10 World Journal of Hepatology (世界肝病杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/>
- 11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/>
- 12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/>

(总编辑: 马连生2011-05-30)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

