

· 临床研究 ·

## BCSG1、C-erbB-2、VEGF 表达与乳腺癌临床病理因素相关性研究

孟令华 刘巍 宋丽楠 王小玲

**【摘要】 目的** 研究乳腺癌组织中乳腺癌特异基因 1(BCSG1)、人表皮生长因子受体 2(C-erbB-2)、血管内皮生长因子(VEGF)分别及联合的表达情况与临床病理学特征的关系。**方法** 随机抽取 316 份临床病理资料完整的乳腺癌病例,采用免疫组化 S-P 法检测乳腺癌组织 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 的表达情况,并结合临床病理特征进行分析。**结果** 乳腺癌组织 BCSG1、VEGF 阳性表达率分别为 67.1%、61.0%,均与组织学分级、淋巴结转移、临床分期呈正相关( $P < 0.05$ ),与 ER、PR、肿瘤大小、月经状况、病理类型无关( $P < 0.05$ ); C-erbB-2 阳性表达率为 32.2%,与肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移、临床分期正相关( $P < 0.05$ ),与 ER、PR 呈负相关( $P < 0.05$ ),与月经状况、病理类型无关( $P < 0.05$ );BCSG1、C-erbB-2、VEGF 共同表达与淋巴结转移、临床分期、组织学分级呈正相关( $P < 0.05$ ),BCSG1、C-erbB-2、VEGF 之间两两表达呈正相关,统计学检验差异具有显著意义( $P < 0.05$ )。**结论** BCSG1、C-erbB-2、VEGF 的表达与乳腺癌发生、发展及侵袭转移有关,三者同时高表达提示肿瘤具有更高的侵袭转移能力。

**【关键词】** 乳腺肿瘤;人表皮生长因子受体 2;血管内皮生长因子;乳腺癌特异基因 1;免疫组织化学

**【中图法分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**BCSG1, C-erbB-2 and VEGF expressions in breast cancer: correlation with clinicopathological features** MENG Ling-hua, LIU Wei, SONG Li-nan, WANG Xiao-ling. Department of Chemotherapy, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050011, China

Corresponding author: LIU Wei, E-mail: liuweihebei@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the expressions of BCSG1, C-erbB-2, VEGF in human breast carcinoma and their relations with clinicopathological features. **Methods** By using immunohistochemical S-P method, the expressions of BCSG1, C-erbB-2 and VEGF were tested in 316 breast cancer specimens, and their correlations

基金项目:河北省卫生厅科研基金资助项目(02276103D-12)

作者单位:050011 石家庄,河北医科大学第四医院肿瘤内科(孟令华、刘巍、宋丽楠),病理科(王小玲)

通讯作者:刘巍,E-mail: liuweihebei@yahoo.com.cn

with clinicopathological features were analyzed. **Results** BCSG1 positive rate was 67.1%. The expression of BCSG1 positively correlated with histological grade, lymph node metastasis and clinical stages ( $P < 0.05$ ). C-erbB-2 positive rate was 32.2%. The expression of C-erbB-2 positively correlated with tumor size, histological grade, lymph node metastasis and clinical stages ( $P < 0.05$ ), but negatively correlated with ER and PR expressions ( $P < 0.05$ ). VEGF positive rate was 61.0%. The expression correlated with histological grade, lymph node metastasis and clinical stages ( $P < 0.05$ ). The co-expression of these three proteins positively correlated with histological grade, lymph node metastasis, and clinical stages ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The expressions of BCSG1, C-erbB-2 and VEGF are correlated with tumor carcinogenesis and development. The high co-expression of the three proteins predicts strong ability of aggression and metastasis.

**【Key words】** Breast neoplasms; C-erbB-2; VEGF; BCSG1; Immunohistochemistry

乳腺癌特异基因 1 (BCSG1)、人表皮生长因子受体 2 (C-erbB-2) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 通过不同途径影响着乳腺癌的生物学行为, 导致细胞恶性转化、侵袭力增加, 促进肿瘤转移, 增加远期复发, 降低远期生存率。BCSG1、C-erbB-2、VEGF 三者之间相关性及其三者共同表达与乳腺癌临床病理因素关系的研究并不多见。本研究采用免疫组织化学方法检测 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 在乳腺癌组织的表达, 分别及联合分析它们与乳腺癌临床病理因素的关系, 探讨其在乳腺癌侵袭转移及发生、发展中的作用及在指导临床治疗中的重要意义, 为临床客观、准确地预测患者预后提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

随机抽取 2004 年 1 月至 2004 年 12 月于河北医科大学第四医院行改良根治术的乳腺癌标本 316 例, 均为女性, 年龄 27 ~ 78 岁, 中位年龄 50 岁, 术前未行放化疗。全部病例均经病理确诊, 资料完整, 其中浸润性导管癌 187 例, 浸润性小叶癌 100 例, 其他类型癌共 29 例 (髓样癌、腺棘细胞癌、泌脂质癌、混合型癌、黏液表皮样癌等)。组织学分级依照 Scarff-Bloom-Richardson (SBR) 的分类标准, 除去特殊类型癌中不可分级的病例, I 级 52 例, II 级 215 例, III 级 28 例。根据 1997 年 UICC 国际抗癌联盟 TNM 分期方案: I 期 45 例, II 期 196 例, III 期 72 例, IV 期 3 例。

### 1.2 试剂与方法

羊抗人 BCSG1 单克隆抗体 (sc-10699) 购自美国 SANTA CRUZ 公司, 鼠抗人

C-erbB-2 单克隆抗体、鼠抗人 VEGF 单克隆抗体及 S-P 免疫组化试剂盒均购于北京中山生物技术有限公司。将原存档蜡块重新切片,厚 4  $\mu\text{m}$ ,应用免疫组化 S-P 法分别进行标记染色,具体操作严格按试剂盒说明要求进行。石蜡切片用微波修复抗原,染色过程中用已知阳性切片做阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照,一抗全部 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜孵育,DAB 显色,苏木精复染,每例均取一张做 HE 染色供病理形态学观察。

### 1.3 结果判定标准

**1.3.1 BCSG1、c-erbB-2、VEGF 结果评定:**BCSG1 评定参考 Mohsin<sup>[1]</sup>等报道的标准进行改良,主要以细胞质出现棕黄色细颗粒为阳性细胞,少数病例可见胞核着色。采用阳性细胞比例评定结果:阳性细胞 $\leq 25\%$ 为阴性(-),25%~50%为弱阳性(+),51%~75%为中阳性(++), $>75\%$ 为强阳性(+++);-~+为低表达,++~+++为高表达。C-erbB-2 以胞膜呈现均匀棕黄染色为阳性细胞,依据阳性细胞所占的百分比将结果分为:阳性细胞 $\leq 10\%$ 为阴性(-),11%~50%为弱阳性(+),51%~75%为中阳性(++), $>75\%$ 为强阳性(+++);-~+为低表达,++~+++为高表达。VEGF 评定参考 Kinoshita<sup>[2]</sup>等的判定标准,以细胞质出现棕黄色细颗粒为阳性细胞,依据阳性染色细胞所占的百分比将结果分为:阳性细胞 $\leq 10\%$ 为阴性(-),11%~50%为弱阳性(+),51%~75%为中阳性(++), $>75\%$ 为强阳性(+++);-~+为低表达,++~+++为高表达。

**1.3.2 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 共表达的分类标准:**根据 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 的表达情况将 316 例乳腺癌组织分成 4 种类型:三者均低表达为 0 型;三者中有一者高表达为 1 型;三者中有两者高表达为 2 型;三者均高表达为 3 型。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 12.0 统计软件。计数资料中的差异性使用  $\chi^2$  检验,等级资料的相关性分析使用 spearman 等级相关检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 在乳腺癌组织中的表达与临床病理学特征的关系

316 例乳腺癌组织中,BCSG1 阳性表达率为 67.1% (212/316), (+) 占 35.2% (111/316), (++) 占 23.7% (75/316), (+++) 占 8.2% (26/316); (-) 占 32.9% (104/316) (图 1)。BCSG1 表达与组织学分级、淋巴结转移、临床分期呈正相关, $P < 0.05$ ; 与 ER、PR、肿瘤大小、月经状况、病理类型无关, $P > 0.05$  (表 1~表 3)。

C-erbB-2 在乳腺癌组织中的阳性表达率为 32.2% (102/316), (+) 占 13.6% (43/316), (++) 占 9.8% (31/316), (+++) 占 8.8% (28/316); (-) 占 67.8% (214/

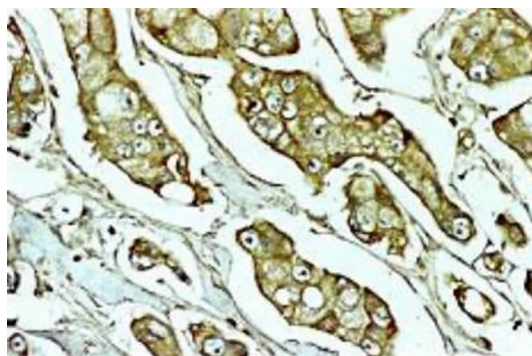


图 1 BCSG1 在乳腺癌组织中的表达 (SP ×400)

表 1 乳腺癌组织 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 及三者共表达与淋巴结转移、临床分期之间的关系

病理因素	n	BCSG1					C-erbB-2					VEGF					BCSG1、C-erbB-2、VEGF co-expression				
		-	+	++	+++	P 值	-	+	++	+++	P 值	-	+	++	+++	P 值	-	+	++	+++	P 值
LNM/枚																					
0	141	70	55	15	1	0.000	115	18	6	2	0.000	62	53	17	9	0.012	101	31	8	1	0.000
1-3	114	28	50	31	5		78	10	5	21		42	46	21	5		57	34	16	7	
4-9	36	4	5	18	9		17	6	10	3		11	16	8	1		9	12	8	7	
≥10	25	2	1	11	11		4	9	10	2		8	2	13	2		2	3	14	6	
TNM 分期																					
I	45	26	15	3	1	0.000	37	3	4	1	0.000	22	14	5	4	0.012	32	9	3	1	0.000
II	196	70	82	40	4		147	24	6	19		78	80	28	10		119	52	20	5	
III	72	8	14	31	19		30	15	19	8		23	20	26	3		18	18	21	15	
IV	3	0	0	1	2		0	1	2	0		0	3	0	0		0	1	2	0	

LNM:淋巴结转移

表 2 乳腺癌组织 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 及三者共表达与月经状况、病理类型之间的关系

临床及病理因素	n	BCSG1			C-erbB-2			VEGF			BCSG1、C-erbB-2、VEGF co-expression				
		Low	High	P 值	Low	High	P 值	Low	High	P 值	0 型	1 型	2 型	3 型	P 值
绝经前	90	60	30	>0.05	74	16	>0.05	75	15	>0.05	52	20	13	5	>0.05
绝经后	226	155	71		183	43		165	61		117	60	33	16	
浸润性导管癌	187	127	60	>0.05	149	38	>0.05	140	47	>0.05	99	44	31	13	>0.05
浸润性小叶癌	100	68	32		86	14		77	23		54	29	11	6	
其他类型癌	29	20	9		22	7		23	6		16	7	4	2	

表 3 乳腺癌组织 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 及三者共表达与肿瘤大小、组织分级之间的关系

病理因素	n	BCSG1				C-erbB-2				VEGF				BCSG1、C-erbB-2、VEGF co-expression			
		-	+	++ ~ +++	P 值	-	+	++ ~ +++	P 值	-	+	++ ~ +++	P 值	0 型	1 型	2 ~ 3 型	P 值
肿瘤大小																	
≤2	70	24	26	20	>0.05	54	5	11	0.002	33	20	17	>0.05	39	20	11	>0.05
2 ~ 5	208	69	75	64		143	31	34		78	84	46		114	53	41	
>5	38	11	10	17		17	7	14		12	13	13		16	7	15	
组织分级																	
I	52	20	23	9	0.009	41	6	5	0.007	31	14	7	0.004	39	9	4	0.000
II	215	73	69	73		146	28	41		74	87	54		107	58	50	
III	28	5	10	13		14	5	9		11	7	10		10	8	10	

316) (图 2)。C-erbB-2 表达与肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移、临床分期呈正相关,  $P < 0.05$ ; 与 ER、PR 呈负相关,  $P < 0.05$ ; 与月经状况、病理类型无关,  $P > 0.05$  (表 1~表 3)。

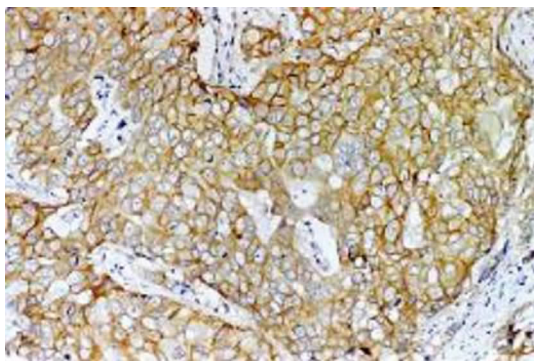


图 2 C-erbB-2 在乳腺癌组织中的表达 (SP  $\times 400$ )

乳腺癌组织中 VEGF 阳性表达率为 61.0% (193/316), (+) 占 37.0% (117/316), (++) 占 18.7% (59/316), (+++) 占 5.3% (17/316); (-) 占 39.0% (123/316) (图 3)。VEGF 表达与组织学分级、淋巴结转移、临床分期呈正相关,  $P < 0.05$ ; 与 ER、PR、肿瘤大小、月经状况、病理类型无关,  $P > 0.05$  (表 1~表 3)。

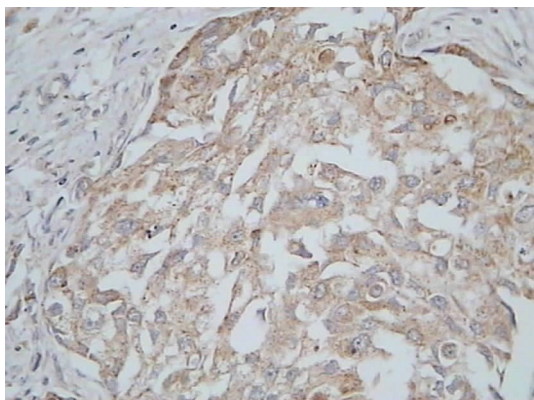


图 3 VEGF 在乳腺癌组织中的表达 (SP  $\times 400$ )

## 2.2 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 三者表达的相关性

乳腺癌组织中 BCSG1 与 C-erbB-2 表达呈显著正相关,  $P = 0.000$ ; C-erbB-2 与 VEGF 表达呈正相关,  $P = 0.000$ ; BCSG1 与 VEGF 表达呈正相关,  $P = 0.001$  (表 4)。

## 2.3 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 三者共表达与临床病理学特征的关系

316 例乳腺癌组织中 0 型占 53.5% (169/316); 1 型占 25.3% (80/316); 2 型占 14.6% (46/316); 3 型占 6.6% (21/316)。其中, 3 型(三者均高表达)与淋巴结转移、临床分期、组织学分级呈正相关,  $P = 0.000$ , 与 ER、PR、肿瘤大小、月经状况、病理类型无关,  $P > 0.05$  (表 1~表 3)。

表 4 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 三者表达的相关性

因素	BCSG1		C-erbB-2		VEGF	
	$r_s$	$P$ 值	$r_s$	$P$ 值	$r_s$	$P$ 值
BCSG1	—	—	0.552	0.000	0.146	0.001
C-erbB-2	0.552	0.000	—	—	0.208	0.000
VEGF	0.146	0.001	0.208	0.000	—	—

### 3 讨论

乳腺癌特异基因 1(breast cancer specific gene 1, BCSG1) 是 1997 年 Ji 等<sup>[3]</sup>利用直接差异 cDNA 序列分析克隆出的 SNCs(neural protein synuclein) 家族新成员, 该基因在浸润性乳腺癌中高度表达, 而在正常乳腺组织及良性病变中几乎不表达。BCSG1 定位于人类染色体 10q23, DNA 约 5 kb, 含 5 个外显子, 转录得 1 kb mRNA, 编码一条含 127 个氨基酸的蛋白<sup>[4]</sup>。研究表明: BCSG1 能够增加乳腺癌细胞的活动性, 促进乳腺癌细胞的生长、分化、浸润和转移; BCSG1 呈阳性表达的乳腺癌有更多浸润和转移的倾向<sup>[5]</sup>。

本研究结果显示乳腺癌组织中 BCSG1 阳性率为 67.1%, 与淋巴结转移、临床分期呈正相关( $P < 0.05$ ), 与 ER、PR、肿瘤大小、月经状况、病理类型无关( $P > 0.05$ )。本研究进一步发现 BCSG1 表达与组织学分级呈正相关, 随着组织学分级增高, BCSG1 的阳性率也增高( $P = 0.009$ )。相关实验中, Bruening 等<sup>[6]</sup>用蛋白质印迹法检测 3 例导管原位癌, 6 例 I/II 期乳腺浸润性导管癌, 17 例 III/IV 期乳腺浸润性导管癌, 结果发现 BCSG1 仅在 III/IV 期肿瘤表达, 表达率占 III/IV 期肿瘤的 70% (12/17), 占全部乳腺癌的 46% (12/26)。我们的先期研究发现 BCSG1 随组织学分级表达有增强的趋势, 高表达的患者 5 年生存率显著低于 BCSG1 低表达组。以上结论提示: BCSG1 的过度表达与乳腺癌的进程有关, 是乳腺癌进展过程中的中晚期事件, 可以推测中晚期(III/IV 期)乳腺癌的淋巴结转移和远处转移可能与 BCSG1 蛋白高表达有关, 提示预后不良<sup>[5-7]</sup>。

与 BCSG1 相比, 目前对 C-erbB-2、VEGF 的研究相对深入, 基础和临床研究均表明它们与乳腺癌细胞恶性转化、浸润转移及肿瘤血管生成等有着密切的联系, 是重要的预后指标<sup>[8-15]</sup>。C-erbB-2 是一种细胞来源的原癌基因, 当受到体内外某些因素作用而被激活时, 显示出肿瘤转化活性。1987 年 Slamon 指出 C-erbB-2 基因的扩增与乳腺癌复发及生存率有关, C-erbB-2 被确认为是一种新的肿瘤标志物<sup>[16]</sup>。本研究发现 C-erbB-2 表达与肿瘤大小、组织学分级、临床分期、淋巴结转移呈正相关, 与 ER、PR 呈负相关, 与月经状况、病理类型均无关, 与大多文献报道一致<sup>[17-20]</sup>。

肿瘤的生长、侵袭和转移与新生血管形成有关<sup>[8-13]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)高度特异性地刺激血管内皮细胞有丝

分裂,促进血管生成,同时增加微血管特别是毛细血管后静脉和小静脉的通透性,因而是肿瘤微血管生成和侵袭转移的关键因素。有关 VEGF 在乳腺癌组织表达与临床病理因素关系的报道较多,目前仍存在分歧。本研究显示乳腺癌组织中 VEGF 阳性表达率为 61.0%,与 Howard 等<sup>[21]</sup>的报道一致,与组织学分级、淋巴结转移、临床分期呈正相关,统计学检验具有显著意义( $P < 0.05$ )。这与大多数研究报道认为 VEGF 与乳腺癌分化程度及淋巴结转移呈正相关基本一致<sup>[22,23]</sup>。

乳腺癌发生、发展过程中的三个危险因素——BCSG1、C-erbB-2、VEGF,通过不同途径影响着乳腺癌的生物学行为。在一定程度上,它们之间似乎存在着一定联系。在本组实验中我们发现 BCSG1 与 C-erbB-2、VEGF 与 C-erbB-2 表达呈显著正相关, $P = 0.000$ ; BCSG1 与 VEGF 表达正相关, $P = 0.001$ 。这三者之间两两相关,且两者共表达时均与淋巴结转移、临床分期、组织学分级呈正相关。此外,BCSG1、C-erbB-2、VEGF 三者共同表达的强度与淋巴结转移、临床分期、组织学分级呈正相关, $P < 0.05$ 。由此可见 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 可能在肿瘤细胞恶性转化、增加细胞的侵袭活动性,促进乳腺癌的浸润和转移及肿瘤血管生成三个方面有协同作用,进一步证明肿瘤发生、浸润和转移是多基因、多步骤、多因素相互作用的结果。对于三者间相互作用的具体机制尚不明确,仍有待于进一步探讨研究。综合以上结论,本实验结果提示 BCSG1、C-erbB-2、VEGF 三者联合检测有利于更客观地了解乳腺癌细胞的生物学特性,也有利于更准确地进行预后的判断。

#### 参考文献

- [1] Mohsin S K, Zhang M, Clark G M, *et al.* Maspin expression in invasive breast cancer: association with other prognostic factors. *J Pathol*, 2003, 199:432 - 435.
- [2] Kinoshita J, Kitamura K, Kabashima A, *et al.* Clinical significance of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, 66 :159 - 164.
- [3] Ji H, Liu Y E, Jia T, *et al.* Identification of a breast cancer specific gene, BCSG1, by direct differential cDNA sequencing. *Cancer Res*, 1997, 57:759 - 764.
- [4] Lavedan C, Leroy E, Dehejia A, *et al.* Identification, localization, and characterization of the human  $\gamma$ -synuclein gene. *Hum Genet*, 1998, 103:106 - 112.
- [5] Jia T, Liu Y E, Liu J, *et al.* Stimulation of breast cancer invasion and metastasis by synuclein $\gamma$ . *Cancer Res*, 1999, 59: 742 - 747.
- [6] Bruening W, Giasson B, Klein Szanto J, *et al.* Synucleins are expressed in the majority of breast and ovarian carcinomas and in preneoplastic lesions of the ovary. *Cancer*, 2000, 88: 2154 - 2163.
- [7] Wu K, Weng Z, Tan Q, *et al.* Stage-specific expression of breast cancer specific gene gamma-synuclein. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12:920 - 925.
- [8] Ferrara N, hetzel W J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Comm*, 1989, 142: 715 - 719.
- [9] Poltorak I, Cohen T, Siran R, *et al.* VEGF145, a secreted- vascular endothelial growth factor isoform that binds to extracellular matrix. *J Biol Chem*, 1997, 272:7151 - 7158.
- [10] Plouet J, Moro F, Bertagnolli S, *et al.* Extracellular cleavage of the vascular endothelial growth factor 189-amino acid form by urokinase is required for its mitogenic effect. *J Biol Chem*, 1997, 272: 13 390 - 13 396.



- [11] Zucker C L, Gerhardinger C, Brown L F, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor in the human retina and in non-proliferative diabetic retinopathy. *Am J Pathol*, 1998, 152:1453 – 1462.
- [12] Shweiki D, Itin A, Leshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia initiated angiogenesis. *Nature*, 1992, 359:843 – 847.
- [13] Scott P, Gleadle J M, Bicknell R, *et al.* Role of the hypoxia sensing system, acidity and reproductive hormones in the variability of vascular endothelial growth factor induction in human breast carcinoma cell lines. *Int J Cancer*, 1998, 75: 706 – 709.
- [14] Petit T, Borel C, Ghnassia J P, *et al.* Chemotherapy response of breast cancer depends on HER-2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting. *Clin Cancer Res*, 2001, 7:1577 – 1581.
- [15] Disis M L, Schiffman K. Cancer vaccines targeting the HER-2/neu oncogenic protein. *Simin Oncol*, 2001, 28:12 – 20.
- [16] Slamon D J, Clark G M, Wong S G, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987, 235:177 – 182.
- [17] Radovic S, Babic M, Doric M, *et al.* Correlation of the HER-2 protein expression and other clinicopathological feature of ductal infiltrative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci*, 2005, 5:3 – 7.
- [18] Chearskul S, Onreabroi S, Churintrapun M, *et al.* Immuno- histochemical study of HER-2 expression in primary breast cancer. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2001, 19:197 – 205.
- [19] Gurkan A, Erdogan G, Erdogan O, *et al.* Expression of HER-2 and p53 in breast carcinoma patients: comparison with traditional prognostic factors and survival. *J Int Med Res*, 2004, 3295:455 – 464.
- [20] Ray A, Sharma B K, Kaur S, *et al.* Overexpression of HER-2 oncoprotein and associated pathobiological factors in invasive primary breast cancer. *Indian J Exp Biol*, 2004, 4293:253 – 258.
- [21] Howard E M, Lau S K, Lyles R H, *et al.* Correlation and expression of p53, HER-2, vascular endothelial growth factor (VEGF), and e-cadherin in a high-risk breast-cancer population. *Int J Clin Oncol*, 2004, 9 : 154.
- [22] Salven P, Perhoniemi V, Tykka H, *et al.* Serum VEGF levels in women with a benign breast cancer tumor or breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1999, 53:161 – 166.
- [23] Toi M, Bando H, Ogawa T, *et al.* Significance of vascular endothelial growth factor VEGF/soluble VEGF receptor relationship in breast cancer. *Int J Cancer*, 2002, 98:14 – 18.

(收稿日期:2007-05-08)

(本文编辑:谢竞)