文章编号:1000-5404(2007)18-1755-05

论著

HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP蛋白在胃癌中的表达与临床病理及预后的关系

杨兆瑞[1],吴 晴[2],陈嘉薇[1],李大卫[2],李淑霞[1] (上海交通大学附属第一人民医院:[1]病理科,[2]肿瘤科,上海 200080)

提 要:目的 探讨HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP蛋白在胃癌中的表达、临床病理关系及预后意义。**方法** 应用组织芯片技术结合免疫组化染色,检测HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP在135例胃癌及27例正常胃黏膜中的表达。**结果** HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP在胃癌组织中阳性表达率高于正常胃黏膜($P<0.05$);TNM分期中的Ⅲ~Ⅳ期组和伴有淋巴结转移组的HIF-1α、P-gp、MRP1、LRP阳性表达率高于相应的Ⅰ~Ⅱ期组和无淋巴结转移组($P<0.05$);JNK1的阳性表达与临床病理各参数之间无明显相关。HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP各指标间存在正相关关系($P<0.01$),并与生存期密切相关,阳性表达组较之阴性表达组平均生存期缩短($P<0.05$)。**结论** HIF-1α、P-gp、MRP1、LRP阳性表达与胃癌侵袭、转移密切相关;HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP阳性表达可能具有胃癌预后判断的重要意义。

关键词:胃癌;组织芯片;缺氧;多药耐药;预后
中图法分类号:R730.2;R730.43;R735.2 **文献标识码**:A

Expressions, clinicopathological features and prognostic significance of HIF-1α, JNK1, P-gp, MRP1 and LRP proteins in human gastric carcinoma

YANG Zhao-rui[1], WU Qing[2], CHEN Jia-wei[1], LI Da-wei[2], LI Shu-xia[1] ([1]Department of Pathology, [2]Department of Oncology, The First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions, clinical pathological features and prognostic significance of HIF-1α, JNK1 and multidrug resistance proteins: P-gp, MRP1 and LRP in human gastric carcinoma. Methods The tissue microarray technique and immunohistochemical EnVision method were used to detect HIF-1α, JNK1, P-gp, MRP1 and LRP proteins in 135 specimens of gastric carcinoma and 27 gastric mucosa tissues. Results In gastric carcinoma, the positive expression rate of HIF-1α, JNK1, P-gp, MRP1and LRP was higher than that in gastric mucosa tissues ($P<0.05$). The positive expression rate of HIF-1α, P-gp, MRP1 and LRP in the group of Ⅲ-Ⅳ stages (TNM stage) and the group of lymphonode metastasis was higher than that in the group of Ⅰ-Ⅱ states and the group of non-lymphonode metastasis respectively ($P<0.05$). The positive expression of JNK1 protein was not significantly correlated with clinicopathological features. A positive correlation was found between each other in expressions of HIF-1α, JNK1, P-gp, MRP1 and LRP proteins in gastric carcinoma ($P<0.01$). Their expressions were also correlated with survival time. The average survival time of the negative group was longer than that of positive group ($P<0.05$). Conclusion The positive expressions of HIF-1α, P-gp, MRP1 and LRP in gastric carcinoma are significantly correlated with the gastric carcinoma invasion and lymphonode metastasis. The positive expressions of HIF-1α, P-gp, MRP1, LRP and JNK1 proteins may be of predictive value in gastric carcinoma.

Key words: gastric carcinoma; tissue microarray; hypoxia; multidrug resistance; prognosis

肿瘤细胞生长过程中始终处于缺氧微环境,缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是缺氧状态下细胞内唯一具有生物活性的转录因子。既往研究表明HIF-1与肿瘤细胞多药耐药基因、细胞凋亡、血管内皮生长因子及肿瘤细胞生存密切相关[1-5]。原癌基因蛋白c-Jun氨基端激酶(c-jun NH2-terminal kinase, JNK)属应急激活蛋白激酶,是信号传导通路的重要因子。文献[6-9]报道活化的JNK与增强肿瘤细胞耐药、抑制细胞凋亡、促进细胞生存或生长有关。

基金项目:上海市自然科学基金(03ZR14077)
Supported by the Natural Science Foundation of Shanghai (03ZR14077)
作者简介:杨兆瑞(1957-),男,陕西省西安市人,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤病理学方面的研究,发表论文11篇。电话:(021)63240090-4502,E-mail: yang5393@hotmail.com
收稿日期:2007-03-21;修回日期:2007-07-23

肿瘤细胞多药耐药(multidrug resistance, MDR)的特性是肿瘤化疗失败的重要因素之一,其相关蛋白有P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance associated protein1, MRP1)、肺耐药相关蛋白(lung resistance protein, LRP)等,其表达强度与患者预后有关。同时研究胃癌中HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP表达及其意义目前尚少见报道。

本研究应用高通量的组织微阵列技术和免疫组织化学染色,检测胃癌Laurén分类的肠型胃癌(intestine type-gastric cancer, IT-GC)及弥漫型胃癌(diffuse type-gastric cancer, DT-GC)组织中HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1、LRP蛋白的表达,分析其与临床病理特征的关系,探讨HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP作为预后指标的意义。

1 材料与方法

1.1 材料

材料源自本科存档的2002年2月至2005年3月胃癌根治术标本168例,资料完整。根据Laurén分类标准选出141例,其中IT-GC 96例,DT-GC 39例,混合型胃癌(mixed type-gastric cancer, MT-GC)6例。由于MT-GC例数较少,难以进行统计学处理,予以去除。选定135例胃癌标本,其中男性94例,女性41例,年龄32~88岁,平均63.61岁(中位年龄66岁);肿块长径<5.0 cm者61例,≥5.0 cm者74例;有局部淋巴结癌转移者93例,无局部淋巴结癌转移者42例;根据UICC(国际抗癌联合会)胃癌TNM分期标准进行临床分期,Ⅰ期16例,Ⅱ期30例,Ⅲ期79例,Ⅳ期10例。所有患者术前均未接受放疗和化疗。取同期手术切除的切缘正常胃组织27例作为对照组。所有标本均经10%中性福尔马林固定,常规石蜡包埋。

1.2 组织芯片制作

首先在显微镜下对所需穿取的目的组织进行标记定位。利用组织微阵列制作仪(Beecher Instruments, Inc., USA)制作组织微阵列受体蜡块,依次从选取的胃癌和正常胃黏膜蜡块标记部位穿取直径为2.0 mm的组织芯头,插入有72个点阵的受体蜡块中并记录,4 μm连续切片,敷贴于1%多聚赖氨酸处理的载玻片上,60 ℃烤5 h,置于-20 ℃冰箱中保存备用。

1.3 免疫组化

免疫组化采用EnVision二步法,DAB显色。一抗兔抗人HIF-1α(BA0912)、JNK1(BA1219)、MRP1(BA0567)购自武汉博士德生物公司,一抗鼠抗人P-gp(R0432)、LRP(R0366)及二抗通用型即用试剂盒(D-3004)购自长岛生物技术有限公司。

1.4 结果判定

棕色为阳性信号,细胞质和/或细胞核出现细致棕色颗粒为阳性细胞。HIF-1α阳性信号出现于细胞质,部分细胞核亦同时表达;JNK1、P-gp、MRP1、LRP阳性信号表达于细胞质。参照Carcangiu等[10]半定量评分方法,根据阳性细胞着色强度和阳性细胞数量计分,细胞阳性着色强度按无色、淡棕色、棕黄色和棕褐色分别记为0、1、2、3分,阳性细胞数量按<5%、5%~35%、36%~70%和>70%分别记为0、1、2、3分,取两项评分的乘积,≤1分为阴性,2~3分为弱阳性,4~5分为中度阳性,≥6分为强阳性。本实验合并阴性和弱阳性作为HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP阴性表达标准,中度阳性和强阳性作为HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP阳性表达标准。

1.5 统计学处理

采用SPSS 11.0统计软件,不同组间比较用χ^2检验,用Spearman等级相关进行相关性分析,不同组间生存期比较采用独立样本t检验。

2 结果

2.1 HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP蛋白在胃癌和正常胃组织中的表达

HIF-1α蛋白表达位于癌细胞质中,部分细胞核亦有表达,呈棕黄色颗粒状。JNK1、P-gp、MRP1表达位于细胞质和/或细胞膜;LRP表达位于细胞质,为均匀的棕黄色颗粒(图1~5)。HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1和LRP蛋白在正常胃组织中的阳性表达率分别为0、18.5%(5/27)、29.6%(8/27)、22.2%(6/27)和33.3%(9/27),它们在胃癌中的阳性表达率分别为36.3%(49/135)、40.0%(54/135)、54.1%(73/135)、47.4%(64/135)和57.0%(77/135),差异有显著统计学意义($P<0.05$)。

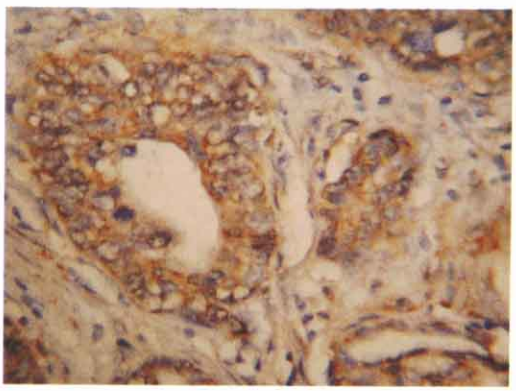


图1 HIF-1α在胃癌细胞阳性表达 (EnVision×400)

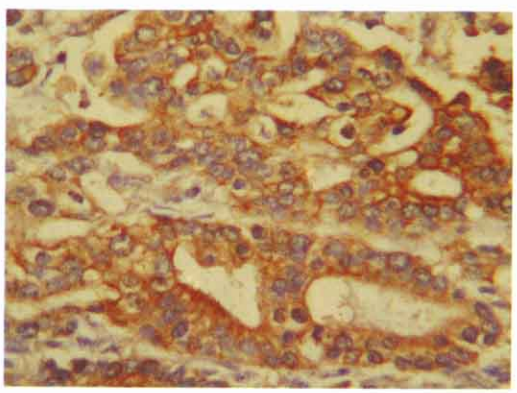


图2 JNK1在胃癌细胞阳性表达 (EnVision×400)

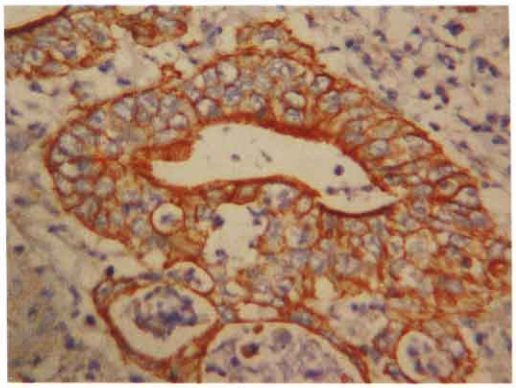


图 3　P-gp 在胃癌细胞阳性表达　（EnVision ×400）

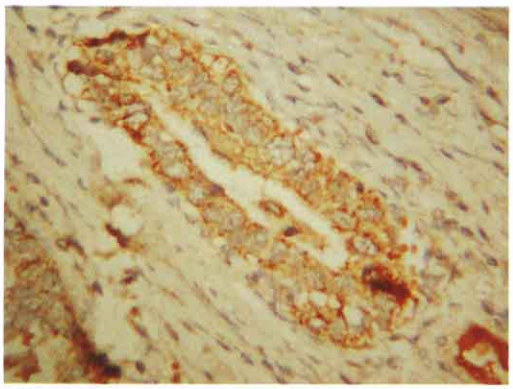


图 4　MRP1 在胃癌细胞阳性表达　（EnVision ×400）

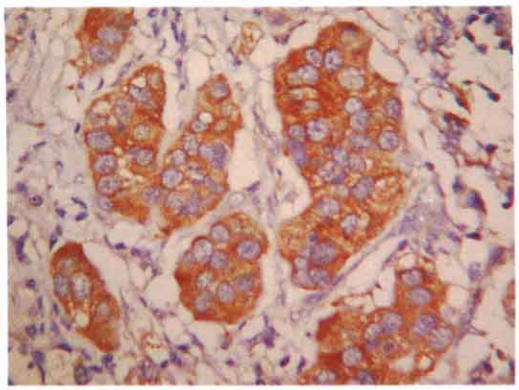


图 5　LRP 在胃癌细胞阳性表达　（EnVision ×400）

2.2　HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1 和 LRP 蛋白表达与临床病理特征的关系

TNM 分期中Ⅲ～Ⅳ期和有淋巴结转移组的 HIF-1α 以及 P-gp、MRP1、LRP 蛋白阳性表达率较之Ⅰ～Ⅱ期组和无淋巴结转移组的阳性表达率高（$P<0.05$）；肠型胃癌组织的 HIF-1α 蛋白阳性表达率高于弥漫型胃癌，差异显著（$P<0.05$）。然而，JNK1 蛋白阳性表达率在临床病理特征各组间的差异无统计学意义（$P>0.05$）。在患者的性别、年龄、肿块大小及组织学分级的不同组间 HIF-1α、P-gp、MRP1、LRP 蛋白阳性表达率差异无显著性意义；肠型与弥漫型胃癌组的 P-gp、MRP1、LRP 蛋白阳性表达率的差异不显著（$P>0.05$）（表 1）。

表 1　HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1、LRP 蛋白表达与临床病理特征的关系[例数(%)]

项目	n	HIF-1α		JNK1		P-gp		MRP1		LRP	
		+	−	+	−	+	−	+	−	+	−
性别											
男	94	34(36.2)	60	41(43.6)	53	52(55.3)	42	51(54.3)	43	52(55.3)	42
女	41	16(39.0)	25	14(34.1)	27	21(51.2)	20	21(51.2)	20	26(63.4)	15
年龄											
<66 岁	64	22(34.4)	42	29(45.3)	35	35(54.7)	29	36(56.2)	28	37(57.8)	27
≥66 岁	71	28(39.4)	43	26(36.6)	45	38(53.5)	33	36(50.7)	35	41(57.7)	30
肿块长径											
<5 cm	61	20(32.8)	41	20(32.8)	41	28(45.9)	33	30(49.2)	31	33(54.1)	28
≥5 cm	74	30(40.5)	44	35(47.3)	39	45(60.8)	29	42(56.8)	32	45(60.8)	29
组织类型											
IT-GT	96	41[a](42.7)	55	41(42.7)	55	55(57.3)	41	47(49.0)	49	57(59.4)	39
DT-GT	39	9(23.1)	30	14(35.9)	25	18(46.2)	21	25(53.8)	14	21(53.8)	18
组织分级											
低级别	50	16(32.0)	34	21(42.0)	29	27(54.0)	23	22(44.0)	28	27(54.0)	23
高级别	85	34(40.0)	51	34(40.0)	51	46(54.1)	39	50(58.8)	35	51(60.0)	34
TNM 分期											
Ⅰ～Ⅱ期	46	9[b](19.6)	37	16(34.8)	30	16[b](34.8)	30	17[b](37.0)	29	20[a](43.5)	26
Ⅲ～Ⅳ期	89	41(46.1)	48	39(43.8)	50	57(64.0)	32	55(61.8)	34	58(65.2)	31
淋巴结转移											
无	42	9[a](21.4)	33	14(33.3)	28	14[b](33.3)	28	17[a](40.5)	25	19[a](45.2)	23
有	93	41(44.1)	52	41(44.1)	52	59(63.4)	34	55(59.1)	38	59(63.4)	34

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，分组间比较

2.3 HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1 和 LRP 各指标间相互关系

HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1 和 LRP 在胃癌的阳性表达率，各指标之间均存在正相关关系，表明上述指标可能有相互促进作用(表2)。

表2 HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1、LRP 蛋白表达的相关性

项目	n	JNK1		P-gp		MRP1		LRP	
		+	−	+	−	+	−	+	−
HIF-1α									
+	50	33	17[a]	39	11[b]	42	8[c]	37	13[d]
−	85	22	63	34	51	30	55	41	44
P-gp									
+	73	39	34[e]	73	0	57	16[f]	56	17[g]
−	62	16	46	0	62	15	47	22	40
MRP1									
+	72	42	30[h]	57	16[f]	72	0	56	16[i]
−	63	13	50	15	47	0	63	22	41
LRP									
+	78	44	34[j]	56	17[g]	56	16[i]	78	0
−	57	11	46	22	40	22	41	0	57

a：$r=0.394$，$P<0.01$；b：$r=0.368$，$P<0.01$；c：$r=0.471$，$P<0.01$；d：$r=0.252$，$P<0.01$；e：$r=0.280$，$P<0.01$；f：$r=0.538$，$P<0.01$；g：$r=0.416$，$P<0.01$；h：$r=0.383$，$P<0.01$；i：$r=0.433$，$P<0.01$；j：$r=0.373$，$P<0.01$

2.4 HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1 和 LRP 各指标阳性表达与生存期关系

135 例胃癌患者的随访结果，73 例患者死于胃癌。患者生存期最短者 2.0 个月，最长者 40.0 个月，平均生存 20.6 个月，生存期中位数为 18.0 个月。以死亡组患者生存时间作为参数，应用独立样本 t 检验，HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1 及 LRP 阳性表达组较之阴性组患者平均生存期缩短($P<0.05$)，见表3。

表3 HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1、LRP 蛋白表达与死亡组生存期关系

指标	n	生存期均数(月)	t 值	P 值
HIF-1α				
−	40	22.992 ± 9.773	2.465	<0.05
+	33	17.711 ± 8.284		
JNK1				
−	40	22.652 ± 9.734	2.091	<0.05
+	33	18.122 ± 8.529		
P-gp				
−	29	26.041 ± 8.952	4.506	<0.01
+	44	17.021 ± 7.966		
MRP1				
−	29	24.575 ± 10.237	3.091	<0.01
+	44	17.987 ± 7.926		
LRP				
−	28	24.774 ± 9.433	3.163	<0.01
+	45	18.010 ± 8.531		

3 讨论

进展期肿瘤的微环境内，血管网减少以及肿瘤增生所需能量增加导致缺氧[1]，缺氧引起特异而迅速的分子水平的适应性反应[2]。HIF-1 是目前发现的唯一的在特异性缺氧状态下发挥活性的转录因子，由 HIF-1α和 HIF-1β 两种亚基聚合而成。确定的 HIF-1 靶基因超过 70 个，这些靶基因具有药物抵抗、促进血管生成、抑制细胞凋亡、维持细胞生存、转录调节等生物学效应。HIF-1 的活性由 HIF-1α 决定，HIF-1α 在常氧下被蛋白酶降解，缺氧条件下保持稳定。缺氧状态下，HIF-1α 与 HIF-1β 结合成二聚体，形成有活性的 HIF-1 复合物，与其要调节的下游靶基因的缺氧反应元件结合，形成转录起始复合物，启动下游靶基因的转录[1]。一些人类癌瘤，如乳腺癌、肺癌、结肠癌、食管癌等组织中用免疫组化的方法检测到 HIF-1α 阳性表达，发现 HIF-1α 阳性表达与肿瘤的侵袭性和不良预后密切相关[3-5]。我们的结果显示，HIF-1α 阳性表达与胃癌组织学类型、TNM 分期和生存期密切相关，与文献报道结果相似。

JNK 是细胞有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)家族的一员，细胞信号级联放大的通路之一，其典型作用是细胞适应性反应被激活[6]。在体内恶性黑色素瘤转移灶及体外培养的癌细胞株等缺氧环境下观察到 JNK 激活[7]。文献[8]表明 JNK 与 HIF-1α 之间存在正相关关系，Osborn 等[9]还证实了 JNK 激活和 MDR1 表达相关。本研究结果显示 JNK1 阳性表达率在临床病理特征各参数分组间差异无统计学意义。但 JNK1 与 HIF-1α 以及 P-gp、MRP1、LRP 存在明显正相关关系($P<0.01$)；同时与肿瘤患者生存期明显相关，阳性表达组较之阴性表达组平均生存期缩短($P<0.05$)。可能是因为 JNK 作为细胞信号传导通路分子，与肿瘤细胞的侵袭性和抑制凋亡活性并不直接相关，而是通过其激活 HIF-1α 和/或多药耐药基因发挥作用，因此显示 JNK1 与临床病理特征无明显相关性，与生存期相关。

肿瘤细胞产生多药耐药性是导致临床化疗效果差的重要原因，药泵蛋白介导的药物外排机制构成 MDR 的主要方面。其中由 MDR1 基因编码的 P-gp 与 MDR 的关系最为密切。MDR1 是受 HIF-1 调控的靶基因，HIF-1 可诱导 MDR1/P-gp 的表达增加[11]。我们的结果支持上述观点。

综上所述，进展期胃癌组织处于缺氧微环境，缺氧刺激肿瘤细胞 HIF-1α、JNK1、P-gp、MRP1 及 LRP 活性增强，各因子间存在正相关关系，HIF-1α、P-gp、MRP1 和 LRP 蛋白与胃癌组织侵袭性、转移性及预后密切相关。HIF-1α、P-gp、MRP1 和 LRP 蛋白阳性表达提示患者可能放、化疗效果差，预后不良。JNK 蛋白阳性表达的预后指标意义尚需更多研究结果支持。

参考文献：

[1] Semenza G L. Targeting HIF-1 for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3 (10): 721-732.

[2] Schofield C J, Ratcliffe P J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5(5): 343-354.
[3] Costa A, Coradini D, Carrassi A, *et al*. Re: Levels of hypoxia-inducible factor-1alpha during breast carcinogenesis[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(15): 1175-1177.
[4] Kuwai T, Kitadai Y, Tanaka S, *et al*. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2003, 105(2): 176-181.
[5] Matsuyama T, Nakanishi K, Hayashi T, *et al*. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Sci, 2005, 96(3): 176-182.
[6] Davis R J. Signal transduction by the c-Jun N-terminal kinase[J]. Biochem Soc Symp, 1999, 64(1): 1-12.
[7] Kunz M, Ibrahim S, Koczan D, *et al*. Activation of c-Jun NH2-terminal kinase/stress-activated protein kinase (JNK/SAPK) is critical for hypoxia-induced apoptosis of human malignant melanoma[J]. Cell Growth Differ, 2001, 12(3): 137-145.
[8] Comerford K M, Cummins E P, Taylor C T. c-Jun NH2-terminal kinase activation contributes to hypoxia-inducible factor 1alpha-dependent P-glycoprotein expression in hypoxia[J]. Cancer Res, 2004, 64(24): 9057-9061.
[9] Osborn M T, Chambers T C. Role of the stress-activated/c-Jun NH2-terminal kinase pathway in the cellular response to adriamycin and other chemotherapeutic drugs[J]. J Biol Chem, 1996, 271(48): 30950-30955.
[10] Carcangiu M L, Chambers J T, Voynick I M, *et al*. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part I: Clinical and histologic correlations[J]. Am J Clin Pathol, 1990, 94(3): 247-254.
[11] Comerford K M, Wallace T J, Karhausen J, *et al*. Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene[J]. Cancer Res, 2002, 62(12): 3387-3394.

(编辑 薛国文)

文章编号:1000-5404(2007)18-1759-01

个案与短篇

军医本科生心理承受能力及影响因素研究

李 敬[1],魏 琳[2],任景敏[1] (第三军医大学:[1]护理系心理学教研室,[2]政治教研室,[1]政治部,重庆 400038)

以前我们的研究表明军校医学生的心理健康与其自身的自我和谐、情绪管理能力、压力的应付方式等密切相关[1]。现研究军队医学院校大学生的心理承受能力如何,影响因素有哪些,报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

随机抽取我校1~5年级的在校军医本科生(不包括国防生和军队培养的地方生)共350例,男性325例,女性25例,年龄18~24(20.1±2.3)岁,测验时均身体健康。

1.2 方法

1.2.1 心理测验的工具与方法:采用心理承受能力问卷、应付方式问卷和艾森克个性问卷对抽样的大学生在统一指导语下进行集体心理调查[2]。心理承受能力问卷是由14个题目组成,涉及对挫折的态度、受挫折时的情绪体验、挫折对个体的影响等方面;采用0、1、2分的3级评分标准,满分为28分,得分越高表示心理承受力越好,总分>19分表示心理承受能力强,8~19分表示心理承受能力一般,<8分表示心理承受能力差。应付方式问卷采用由肖计划修订的62个题目问卷,包括解决问题、自责、求助、幻想、退避和合理化6种应付方式。艾森克个性问卷有88个题,包括内外向E、情绪稳定N等分量表。

1.3 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件进行单因素方差分析和t检验。

2 结果

2.1 不同心理承受能力的军医本科生的性格和应付方式的比较

根据心理承受能力评分,将本组学生分为心理承受能力强者(心理承受力评分>19分)、心理承受能力一般者(心理承受力评分在为8~19分)和心理承受能力差者(心理承受力评分<8分,因心理承受能力差者仅11例,故未做比较),比较其性格和应付方式,结果显示:心理承受能力强者更外向、情绪更稳定,且他们多采用解决问题、求助的应付方式,较少采用自责、幻想、退避等消极的、不成熟的应付方式(表1)。

表1 不同心理承受能力军医本科生性格和应付方式的比较($\bar{x}\pm s$)

学生分类	n	解决问题	自责	求助	幻想	退避	合理化	E(内外向)	N(情绪稳定性)
心理承受能力强者	188	0.86±0.46[a]	0.20±0.15[b]	0.66±0.25[a]	0.36±0.19[a]	0.37±0.21[a]	0.39±0.20	14.63±5.05[b]	7.20±3.91[b]
心理承受能力一般者	151	0.68±0.21	0.37±0.23	0.53±0.27	0.51±0.22	0.55±0.21	0.46±0.18	11.90±5.28	11.63±5.53

a: $P<0.05$,与心理承受能力一般者比较;b: $P<0.01$,与心理承受能力一般者比较。

基金项目:重庆市自然科学基金(CSTC,2005BB9020)
Supported by the Science Foundation of Chongqing(CSTC,2005BB9020)
作者简介:李 敬(1968-),女,湖北省襄樊市人,博士,副教授,主要从事心理健康和心身医学方面的研究,发表论文20余篇。电话:(023)68752267,E-mail:lisjing@mail.tmmu.com.cn
通讯作者:任景敏,电话:(023)68752091
收稿日期:2006-09-18;修回日期:2007-01-05

(下转1763页)