DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.02.002
第26卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 2
2004年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2004

文章编号:1000-5404(2004)02-0091-04

论著

17β-雌二醇睾酮三苯氧胺和氨鲁米特对肺腺癌细胞株A549生长增殖的影响

周向东[1],蔡文琴[2],肖 岚[2],张吉强[2],杨 忠[2] (第三军医大学:[1]西南医院呼吸内科,[2]基础医学部组织胚胎学教研室,重庆市神经科学研究所,重庆 400038)

提 要:目的 检测肺腺癌细胞株A549芳香化酶蛋白表达,并探讨17β-雌二醇(estrogen, E_2)、睾酮(testosterone, T)、雌激素受体拮抗剂三苯氧胺(tamoxifen, TAM)和芳香化酶抑制剂氨鲁米特(DL-Aminoglutethimide, AMIN)对A549细胞生长增殖的影响。方法 采用免疫组织化学法检测A549细胞株芳香化酶蛋白的表达,用流式细胞仪和四唑氮法测定加入E_2、T、TAM和AMIN前后细胞周期和细胞数量的变化。结果 A549细胞芳香化酶蛋白表达阳性。芳香化酶抑制剂AMIN和5×10^{-7} mol/L的TAM可抑制A549细胞的生长,使之阻滞于G_0/G_1期($P<0.01$和$P<0.001$)。当将TAM的浓度提高至5×10^{-6} mol/L,3 d后G_2/M期细胞明显减少,S期细胞明显增多($P<0.001$);与对照组相比,E_2和T均能促进A549细胞的生长($P<0.01$和$P<0.05$);而单独应用TAM或AMIN则可抑制A549细胞的生长($P<0.01$和$P<0.05$),且两者可分别抑制E_2和T对A549细胞的促生长作用($P<0.01$)。结论 E_2和T对A549细胞有促生长作用,TAM和AMIN能抑制A549的生长增殖,且可拮抗E_2和T的作用。

关键词:肺肿瘤;雌二醇;睾酮;三苯氧胺;芳香化酶
中图法分类号:R734.2;R73-354;R977.12 文献标识码:A

Effects of 17β-estrogen, testosterone, tamoxifen, and aminoglutethimide on the growth and proliferation of lung adenocarcinoma cell line A549

ZHOU Xiang-dong[1], CAI Wen-qin[2], XIAO Lan[2], ZHANG Ji-qiang[2], YANG Zhong[2] ([1]Department of Respiratory Diseases, Southwest Hospital, [2]Department of Histology and Embryology, College of Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To determine the aromatase protein expression in A549 cell and to investigate the effects of 17β-estrogen (E_2), testosterone (T), estrogen receptor antagonist tamoxifen (TAM), and aromatase inhibitor DL-aminoglutethimide (AMIN) on the growth and proliferation of A549 cells. Methods The expression of aromatase protein was determined by immunohistochemical methods. The changes of cell cycle and cell number before and after treatment with E_2, T, TAM, and AMIN were measured by flow cytometry and tetrazolium method (MTT). Results The aromatase protein was positively expressed in A549 cells. The aromatase inhibitor AMIN and 5×10^{-7} mol/L TAM could inhibit the growth of A549 cells and block them in G_0/G_1 phase ($P<0.01$ or $P<0.001$). Significantly decreased cells in G_2/M phase but increased cells in S phase were found at 3 d after the concentration of TAM was increased up to 5×10^{-6} mol/L ($P<0.001$). Compared with the control group, both E_2 and T could promote the growth of A549 cells ($P<0.01$ and $P<0.05$), but TAM or AMIN alone could inhibit the growth of A549 cells ($P<0.01$ and $P<0.05$). Either TAM or AMIN could inhibit the promoting effect of E_2 and T on the growth of A549 cells ($P<0.01$). Conclusion E_2 and T have promoting effect on the growth of A549 cells. TAM and AMIN can inhibit the growth and proliferation of A549 cells and antagonize the effect of E_2 and T.

Key words: pulmonary carcinoma; estradiol; testosterone; tamoxifen; aromatase

临床研究表明,肺癌患者与乳腺癌患者一样存在性激素代谢紊乱,表现为外周血雌二醇(estrogen, E_2)水平增高、睾酮(testosterone, T)降低和E_2/T升高[1]。已知芳香化酶是催化雄激素转化为雌激素的最后一步限速酶,其在雌激素依赖性肿瘤如乳腺癌、子宫癌组织中的高表达是导致上述癌组织局部雌激素浓度升高并促进肿瘤生长的主要原因[2]。进一步研究表明,向芳香化酶表达阳性的乳腺癌细胞株MCF-7的培养液中加入芳香化酶的底物雄激素,可以促使MCF-7的生长,但是,这一促进作用可被芳香化酶抑制剂所消

作者简介:周向东(1963-),男,河南省平舆县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事肺癌方面的研究,发表论文17篇。电话:(023)65387412
通信作者:蔡文琴,E-mail:wenqin@cta.cq.cn
收稿日期:2003-04-30;修回日期:2003-12-25

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

除[3]。

已有的研究表明，在肺癌尤其是肺腺癌组织中芳香化酶表达量较高，而且其与外周血雌激素水平的升高有关[4]。但是，雌、雄激素、雌激素受体拮抗剂三苯氧胺（tamoxifen，TAM）和芳香化酶抑制剂氨鲁米特（DL-aminoglutethimide，AMIN）对体外培养的肺腺癌细胞系有何作用及其作用机制目前尚不清楚。因此，本研究以体外培养的肺腺癌细胞株 A549 为实验对象，检测其芳香化酶蛋白表达，探讨加入 17β-E_2、T、TAM 和 AMIN 前后细胞周期和细胞数量的变化，为肺腺癌的内分泌治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象与试剂

肺腺癌细胞株 A549 购自上海细胞所，17β-E_2、TAM、AMIN 均为 Sigma 公司产品，丙酸睾丸酮（T）系重庆西南制药六厂产品。17β-E_2 以灭菌生理盐水溶解；TAM、AMIN 和 T 均先以无水乙醇溶解，再用消毒生理盐水稀释。上述所有药品均配成 10^{-3} mol/L 的母液，过滤除菌，4 ℃冰箱保存，临用前用 DMEM 培养基稀释。鼠抗人芳香化酶抗体由美国洛杉矶贝克曼研究所周度金教授惠赠。S-P 免疫组化试剂盒购自中山公司。

1.2 免疫组织化学方法检测芳香化酶蛋白表达

将灭菌的 5 mm× 5 mm 盖玻片放入 24 孔板，每孔接种约 3×10^4 个 A549 细胞，培养至细胞密度适中时终止培养。4% 多聚甲醛固定细胞，S-P 免疫组化检测按常规方法进行。阴性对照：用正常兔血清或 0.01 mol/L PBS 代替一抗进行免疫组化染色，结果均为阴性。

1.3 流式细胞仪（Flow cytometry，FCM）检测细胞周期

将细胞浓度为 5×10^5/ml 的 A549 细胞接种于 24 孔板，培养 24 h 后分为：①对照组（不加药）；② E_2 组（17β-E_2）；③低剂量 AMIN 组（$AMIN_L$）；④高剂量 AMIN 组（$AMIN_H$）；⑤低剂量 TAM 组（TAM_L）；⑥高剂量 TAM 组（TAM_H）；⑦T 组（T）；⑧E_2＋高剂量 TAM 组（E_2+TAM_H）；⑨T＋高剂量 AMIN 组（$T+AMIN_H$）9 组，每组设 3 个复孔。其中 E_2、T、低剂量 TAM 和 AMIN 终浓度均为 5×10^{-7} mol/L；高剂量 TAM 和 AMIN 终浓度为 5×10^{-6} mol/L。每天观察细胞形态和细胞生长情况，3 d 后收获细胞，漂洗离心后细胞固定及 FCM 测定细胞周期参照文献[5]进行。

1.4 四唑氮法（tetrazolium method，MTT）测定细胞数量

将 A549 细胞加入 96 孔板，每孔接种 3 000 个细胞，体积为 200 μl，同上分为 9 组，每组设 3 个复孔。显微镜下计数 0、1 至 7 d 每天的活细胞数量，上述操作步骤连续进行 8 d，每 3 天换 1 次培养液和药物。每天定时观察细胞形态和细胞生长情况。第 8 天上午每孔加入 MTT 溶液（5 mg/ml）20 μl，以下步骤按常规方法进行。选择 490 nm 波长，在酶联免疫检测仪上测定各孔光吸收值。

1.5 统计学处理

细胞生长结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 χ^2 检验和多因素方差分析。

2 结果

2.1 A549 细胞芳香化酶蛋白表达

免疫组织化学法证实肺腺癌细胞株 A549 芳香化酶表达阳性，见图 1。阳性表达主要位于细胞浆内，呈棕黄色。

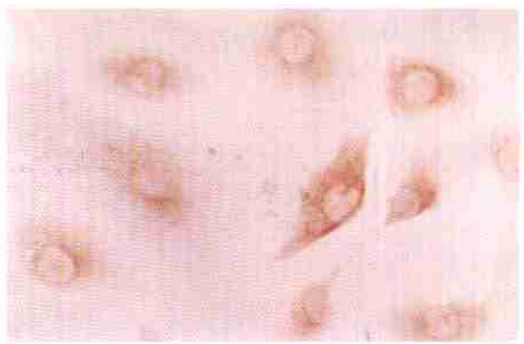


图 1 A549 细胞芳香化酶蛋白阳性表达 （S-P× 400）

Fig 1 Positive expression of aromatase protein in A549 cells （S-P× 400）

2.2 加入 E_2、T、TAM 和 AMIN 前后细胞周期的变化

与对照组相比，加入 ER 拮抗剂 TAM 5×10^{-7} mol/L、芳香化酶抑制剂 AMIN 5×10^{-7} mol/L 或 5×10^{-6} mol/L 后，肺腺癌细胞 A549 的 G_2/M 期细胞数明显减少，而 G_0/G_1 期细胞数明显增多，尤以 TAM 低剂量组和 AMIN 高剂量组明显（$P<0.001$），说明低剂量 TAM 和低或高剂量 AMIN 可抑制 A549 细胞的生长，使之阻滞于 G_0/G_1 期。当将 TAM 的浓度提高至 5×10^{-6} mol/L，3 d 后 FCM 检测发现死亡细胞增多，G_2/M 期细胞数明显减少，S 期细胞明显增多（$P<0.001$），可能由于进入 G_2 期的细胞对外界环境敏感，受高浓度 TAM 毒性作用的影响而受阻，不能进入 M 期。而加入 E_2 和 T 前后细胞周期无明显改变（$P>0.05$），但是，同时加入 E_2 和高剂量 TAM 后，细胞周期的改变与单纯加入低剂量 TAM 类似（$P<0.01$），见表 1。

表 1 加入 E_2、T、TAM 和 AMIN 前后细胞周期的变化

Tab 1 Changes of cell cycles before and after treatment with E_2, T, TAM, and AMIN

Group	G_0/G_1 Phase(%)	S Phase(%)	G_2/M Phase(%)
Control	61.52	20.60	18.02
E_2	61.97	20.75	17.44
$AMIN_L$	64.16[a]	20.46	15.57[a]
$AMIN_H$	66.98[b]	22.22	12.96[b]
TAM_L	68.04[b]	19.70	12.38[b]
TAM_H	56.79	32.36[b]	11.83[b]
T	59.88	22.07	18.32
E_2+TAM_H	65.17[a]	20.22	14.85[a]
$T+AMIN_H$	61.27	21.94	17.00

a：$P<0.01$，*vs* control；b：$P<0.001$，*vs* control $AMIN_L$

2.3 加入 E_2、T、TAM 和 AMIN 前后 A549 细胞数量的变化

与对照组总体相比表明，E_2 和 T 均能促进 A549 细胞的生

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

长($P<0.01$ 和 $P<0.05$); 而加入高剂量的 TAM 和 AMIN 则可抑制 A549 细胞的生长($P<0.01$ 和 $P<0.05$); 加入低剂量的 TAM 和 AMIN 对 A549 细胞也有抑制作用, TAM 低剂量组于第 3 天细胞受抑最为明显, 这与 3 d 时 FCM 检测细胞周期结果一致, 但总体上经统计学处理无显著差别。E_2 组和 E_2+TAM_H 组相比相差非常显著($P<0.01$), 说明 TAM 可抑制 E_2 对 A549 细胞的促生长作用; T 组与 $T+AMIN_H$ 组相比相差显著($P<0.05$), 说明 AMIN 可抑制 T 对 A549 细胞的促生长作用。

与对照组同天比较表明, E_2 对 A549 的促生长作用以培养的第 2 天、第 3 天最明显($P<0.01$ 或 $P<0.001$); 而高剂量的 TAM 和 AMIN 对 A549 的抑制作用也以第 2 天、第 3 天最明显; 低剂量的 TAM 对 A549 的抑制作用以第 3 天最明显, 见表 2。

表 2　加入 E_2、T、TAM 和 AMIN 前后细胞数量的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Number of cells before and after treatment with E_2, T, TAM and AMIN ($\bar{x}\pm s$)

Group	0 d	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
Control	0.019±0.017	0.152±0.014	0.202±0.010	0.249±0.009	0.277±0.016	0.874±0.012	0.446±0.003	0.273±0.014
E_2 [b]	0.036±0.009	0.174±0.011	0.241±0.010[f]	0.309±0.005[g]	0.385±0.014	0.968±0.093	0.483±0.023	0.343±0.006
$AMIN_L$	0.025±0.003	0.114±0.010	0.180±0.009	0.237±0.016	0.278±0.004	0.897±0.018	0.497±0.003[e]	0.289±0.018
$AMIN_H$[a]	0.015±0.006	0.119±0.006	0.174±0.011[e]	0.226±0.012[e]	0.261±0.008	0.900±0.019	0.436±0.045	0.253±0.008
TAM_L	0.035±0.003	0.139±0.006	0.181±0.011	0.226±0.006[e]	0.259±0.010	0.825±0.037	0.475±0.021	0.314±0.019
TAM_H[b]	0.021±0.018	0.122±0.012	0.139±0.011[g]	0.221±0.015[f]	0.243±0.006	0.769±0.009[e]	0.352±0.033	0.249±0.009
Ta, d	0.030±0.008	0.123±0.006	0.220±0.007	0.230±0.013	0.255±0.009	0.947±0.029	0.476±0.021	0.316±0.021
E_2+TAM_H[c]	0.023±0.006	0.123±0.005	0.224±0.012[e]	0.239±0.018	0.271±0.024	0.807±0.004	0.445±0.022	0.275±0.042
$T+AMIN_H$[b]	0.019±0.006	0.114±0.005	0.172±0.018[e]	0.222±0.011[e]	0.261±0.010	0.806±0.006	0.465±0.006	0.273±0.007

a: $P<0.05$ *vs* control; b: $P<0.01$, *vs* E_2; c: $P<0.01$, *vs* T+AMINH; d: $P<0.01$, *vs* control at the same day; e: $P<0.05$, *vs* control; f: $P<0.01$, *vs* control; g: $P<0.001$, *vs* control

3　讨论

雌激素的作用是通过 ER 介导的, ER 被认为与非小细胞肺癌的发生有关, 在肺鳞癌和肺腺癌组织通过免疫组织化学均可见 ER 蛋白阳性表达。有资料表明女性肺鳞癌患者总的月经周期数明显多于健康成年女性, 提示了雌激素水平增高可能是导致肺鳞癌发生的原因[6]。虽然肺通常不认为是性激素作用的主要的靶器官, 但对肺肿瘤实验动物模型和源于其它雌激素非靶器官肿瘤的研究提示性激素可能在支气管起源肿瘤的病理发生中起作用[7]。临床上观察到在乳腺癌基质内芳香化与肿瘤对应用 AMIN 抑制雌激素合成的治疗反应密切相关, 表明雌激素在肿瘤增殖中起重要作用[8]。

本实验显示, E_2 能促进肺腺癌细胞 A549 的生长, 而这种促生长作用可被 TAM 所抑制, 这与国内外报道的有关 E_2 和 TAM 在其它肿瘤中的作用结果相一致。Croxtall 等[9] 发现, 雌激素受体拮抗剂三苯氧胺可通过抑制花生四烯酸代谢而抑制 A549 细胞的增殖。还有学者认为, A549 细胞株以及一些原发肿瘤具有 II 型雌激素结合位点(Estrogen binding site, EBS), 因此可以与雌激素特异结合, 发挥雌激素的促生长作用; 而 TAM 能与 II 型 EBS 结合, 从而抑制某些肺癌细胞的生长[10]。TAM 除可通过与雌激素竞争 ER 结合位点而发挥抗雌激素作用, Kirk 等发现 TAM 还能够逆转多药耐药, 协同顺铂的细胞毒作用, 并对 ER 阴性的肺癌细胞生长具有抑制作用。本研究采用 FCM 检测显示, 低剂量 TAM (10^{-7} mol/L)可将 A549 细胞阻滞于 G_0/G_1 期, 从而抑制 A549 细胞的生长, 这与有关 TAM 作用机制的报道相吻合。

研究表明, A549 细胞株具有雄激素受体, 在含 10% 胎牛血清条件下, A549 细胞的雄激素代谢对维持细胞的生长和功能具有一定作用[11]。已经证实, 雄烯二酮和二氢睾酮与雌激素一样刺激乳腺癌细胞的生长增殖, 应用芳香化酶抑制剂 AMIN 治疗能延缓小鼠乳腺癌的生长。本实验也显示, T 能促进 A549 细胞的生长, 而这种促生长作用可被 AMIN 所抑制。本研究证实 A549 细胞芳香化酶蛋白表达阳性, 而睾酮又是芳香化酶的底物, 因此, 我们推测, 睾酮对 A549 细胞的促生长作用的部分原因是由于 A549 细胞内的芳香化酶将 T 转化为雌激素所照成的。

综上所述, 采用三苯氧胺或芳香化酶抑制剂治疗芳香化酶表达阳性的肺腺癌患者具有一定的临床价值。

参考文献:

[1] 周向东, 曹红卫, 蔡文琴. 男性肺癌患者外周血性激素水平的测定及其临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2001, 4(4): 290－292.

[2] Lu Q, Nakmura J, Savinov A, *et al*. Expression of aromatase protein and messenger ribonucleic acid in tumor epithelial cells and evidence of functional significance of locally produced estrogen in human breast cancers[J]. Endocrinology, 1996, 137(7): 3061－3068.

[3] Brodie A, Lu Q, Long B. Aromatase and its inhibitors[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1999, 69(1－6): 205－210.

[4] 周向东, 蔡文琴, 曹红卫. 男性肺癌外周血性激素水平及其与肺癌组织芳香化酶表达的相关性研究[J]. 癌症, 2002, 21(3): 259－

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

262.

[5] 周向东，钱桂生，刘凌志. 人小细胞肺癌SH77多药耐药细胞系的建立及其生物学特征分析[J]. 第三军医大学学报，2003，25(16)：1405－1407.

[6] Liao M L, Wang J H, Wang H M, *et al*. A study of the association between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in the lung, and history of menstruation in Shanghai women of China[J]. Lung Cancer, 1996, 14 (Suppl 1): S215－221.

[7] Carver C C, Memoli V A, Vanderveer P L, *et al*. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 108(1): 153－157.

[8] Bezwoda W R, Mansoor N, Dansey R. Correlation of breast tumor aromatase activity and response to aromatase inhibitor with aminoglutethimide [J]. Oncology, 1987, 44(6): 345－349.

[9] Croxtall J D, Choudhury Q, White J O, *et al*. Tamoxifen inhibits the release of arachidonic acid stimulated by thapsigargin in estrogen receptor-negative A549 cells[J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1349(3): 275－284.

[10] Caltagirone S, Ranelletti F O, Rinelli A, *et al*. Interaction with type II estrogen binding sites and antiproliferative activity of tamoxifen and quercetin in human non-small-cell lung cancer[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1997, 17(1): 51－59.

[11] Provost P R, Blomquist C H, Godin C, *et al*. Androgen formation and metabolism in the pulmonary epithelial cell line A549: expression of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5 and 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase type 3[J]. Endocrinology, 2000, 141(8): 2786－2794.

（编辑　陈聪连）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2004)02-0094-01

多发性肌炎合并颅内生殖细胞瘤1例

A case of polymyositis accompanied with intracranial germinoma

崔　芳　（解放军总医院神经内科，北京 100853）

患者，男，22岁，因多饮、多尿5年余，进行性四肢力弱、酸痛21 d入院。患者近5年来出现烦渴、多饮及多尿，24 h饮水量及排尿量约5～8 L，白天排尿7～10次，夜尿3～5次。曾在某医院诊断“尿崩症”，未行任何治疗。近21 d出现四肢力弱，表现为近端力弱为主，上楼及蹲下站起困难，双上肢抬举费力，呈进行性加重，无呼吸困难，无饮水呛咳及吞咽困难。既往史：无外伤及手术史，足月顺产，无生后窒息史。查体：全身皮肤细腻、干燥，弹性差，出汗少，腋毛及阴毛稀疏，甲状腺无肿大，乳腺无发育，心肺腹部检查正常。专科查体：颅神经未见异常。双上肢近端肌力3$^-$级，远端肌力4级，双下肢肌力3级，肌张力低，双下肢肌肉有压痛，全身深浅感觉检查正常，四肢腱反射消失，病理征阴性。实验室检查：血、尿、大便常规正常。血生化：GPT：59.8 U/L，GOT：55 U/L，CK：3037 U/L，Na：179 mmol/L，Cl：125 mmol/L，K：4.5 mmol/L，血渗透压：315 mmol/L，尿渗透压：225 mmol/L，癌胚抗原：8 ng/ml。类风湿因子阴性。抗核抗体阴性。脑脊液常规及生化正常，hCG 65 IU/L。心电图示窦性心律，T波低平。胸片及腹部B超检查未见异常。肌电图检查提示肌源性损害。头颅MRI示左侧下丘脑处长T1长T2异常信号，周围有强化。初步诊断为多发性肌炎合并颅内生殖细胞瘤。给予强的松40 mg/d口服7 d后，逐渐减量，每周减5 mg。15 d后患者肌力明显好转，恢复至4$^+$级，肌酶逐渐下降后出院。出院后于门诊行全脑放疗，放射线剂量25 Gy（放疗10次）。1.5年后随访，患者尿崩症状已消失，复查颅内病灶较前明显变小，病灶无强化。

讨论

多发性肌炎常与恶性肿瘤及其它结缔组织病并存，约有10%～20%患者可能合并恶性肿瘤，以腺癌多见，其次为组织细胞增多症、肉瘤等，主要见于肺癌、乳腺癌、鼻咽癌、胃肠道和生殖系统肿瘤等[1]。本例患者首先出现多饮、多尿表现，5年后并发多发性肌炎，入院后完善全身各系统检查，头颅MRI示下丘脑处有长T1长T2异常信号，周围有强化，结合临床表现及实验室检查指标，诊断为生殖细胞瘤。该病变位于视丘下部可以累及视上核，出现尿崩症及高渗状态是可以解释的[2]。本病例又合并了多发性肌炎，则较为罕见。至于恶性肿瘤合并多发性肌炎的机制目前尚不清楚，可能是肿瘤细胞自身抗原的抗体与肌纤维发生免疫交叉反应导致多发性肌炎，此外免疫功能异常引起免疫监视能力下降，使机体更易于发生肿瘤和多发性肌炎[3]。

通常40岁以上的多发性肌炎患者应高度怀疑伴发恶性肿瘤，但对于年轻的多发性肌炎患者也应仔细询问病史，系统检查，积极寻找可能合并的隐匿的恶性肿瘤。本例患者因及时诊断，经放疗后获得了较满意的治疗效果。

关键词：多发性肌炎；生殖细胞瘤

中图法分类号：R685.206　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 蒲传强，吴卫平，郎森阳. 神经系统感染免疫病学[M]. 北京：科学出版社，2003. 442－444

[2] 陆菊明. 表现为偏瘫、尿崩症、性早熟的颅内生殖细胞瘤一例[J]. 临床内科杂志，2002，19(4)：320.

[3] 赵　亮，余保平，谭诗云，等. 多发性肌炎伴原发性肝癌一例[J]. 中华消化杂志，2003，23(7)：446.

（编辑　张大春）

作者简介：崔　芳（1976－），女，辽宁省沈阳市人，硕士研究生，医师，主要从事周围神经病及肌病方面的研究。电话：(010)66931851，E-mail：cuifang301@yahoo.com.cn

收稿日期：2003-12-24；修回日期：2004-01-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net