

· 论 著 ·

MMP-3 与细胞外 MMP 诱导因子在乳腺良、恶性病变中的表达及意义

刘 岩¹,袁 媛²,马立人^{3*},邢朝斌⁴,费乐学⁵

(1. 华北煤炭医学院生物科学系生物化学与分子生物学学科,唐山 063000;2. 临床医学系 2004 级 1 班;3. 生物科学系病原生物学与免疫学学科;4. 生物科学系普通生物学学科;5. 附属开滦医院普通外科)

[摘要] **目的:**检测基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3,MMP-3)和细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer,EMMPRIN)在乳腺良、恶性病变组织中的表达和意义。**方法:**应用免疫组化二步法,检测 58 例乳腺癌,28 例乳腺癌前病变、40 例增生性病变、40 例良性肿瘤及 20 例正常乳腺组织中 MMP-3 和 EMMPRIN 蛋白的表达,并采用原位杂交法检测各种病变及正常乳腺组织各 20 例中 MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 的表达,分析各指标的积分光密度(integral optic density ,IOD)值。**结果:**镜下观察可见 MMP-3、EMMPRIN 及 MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 在癌和癌前病变中的表达均较增生性病变、良性肿瘤及正常乳腺组织强。MMP-3、EMMPRIN 及 MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 在癌和癌前病变组中的 IOD 值较增生性病变、良性肿瘤及正常乳腺组织组高($P<0.01$),且在后 3 组中的表达差异无统计学意义。MMP-3、EMMPRIN 和 MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 在癌和癌前病变组中的表达水平差异均无统计学意义。EMMPRIN 蛋白在乳腺癌伴腋下淋巴结转移组的表达高于无淋巴结转移组($P<0.05$)。在各病变组中,MMP-3 mRNA 与 EMMPRIN mRNA 的表达呈正相关,但 MMP-3 和 EMMPRIN 蛋白的相关性在不同病变中有所不同。**结论:**MMP-3、EMMPRIN 过表达在乳腺癌前病变向癌转变的过程中可能起重要作用。EMMPRIN 高表达的乳腺癌患者更易发生腋下淋巴结转移。

[关键词] 乳腺肿瘤;细胞外基质金属蛋白酶诱导因子;基质金属蛋白酶-3

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)11-1188-05

Expression of MMP-3 and extracellular matrix metalloproteinase inducer in benign and malignant breast lesions

LIU Yan¹, YUAN Yuan², MA Li-ren^{3*}, XING Zhao-bin⁴, FEI Le-xue³(1. Division of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Bioscience, North China Coal Medical College, Tangshan 063000, China; 2. Student of 2004 Grade Class 1, Department of Clinical Medicine, North China Coal Medical College; 3. Division of Pathogen and Immunology, Department of Bioscience, North China Coal Medical College; 4. Division of Biology, Department of Bioscience, North China Coal Medical College; 5. Department of General Surgery, Kailuan Hospital, North China Coal Medical College)

[ABSTRACT] **Objective:**To explore the expression of MMP-3 and extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) in benign and malignant breast lesions and its relevance. **Methods:** Using immunohistochemical method, we examined the expression of MMP-3 and EMMPRIN proteins in 58 breast cancer specimens,28 premalignant lesions, 40 hyperplasia specimens, 40 benign tumor specimens and 20 normal breast tissues. The expression of MMP-3 mRNA and EMMPRIN mRNA was examined using *in situ* hybridization in 20 breast cancer specimens,20 premalignant lesions, 20 hyperplasia specimens, 20 benign tumor specimens and 20 normal breast tissues. The values of integral optic density (IOD)of the expression was calculated by image analysis system. **Results:** The expression of MMP-3 and EMMPRIN proteins and mRNA was stronger in breast cancer and premalignant lesions than in the other lesions. The IODs of MMP-3 and EMMPRIN proteins and mRNA in breast cancer and premalignant lesion were significantly higher than those of hyperplasia, benign tumors and normal breast tissues($P<0.01$); there was no significant differences between the first 2 groups and between the last 3 groups. Expression of EMMPRIN in breast cancer patients with lymphatic metastasis was higher than those without lymphatic metastasis ($P<0.05$). MMP-3 mRNA expression was positively correlated with EMMPRIN mRNA expression in all groups, but the correlation between expression of MMP-3 and EMMPRIN proteins was different in different groups. **Conclusion:** Over-expression of MMP-3 and EMMPRIN may play an important role in the malignant transformation of breast lesions. Patients with high expression of EMMPRIN are more likely to have lymphatic metastasis.

[KEY WORDS] breast neoplasms; extracellular matrix metalloproteinase inducer; matrix metalloproteinase 3

[Acad J Sec Mil Med Univ,2007,28(11):1188-1192]

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着女性健康。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)是一类具有高度同源性的蛋白水

[基金项目] 河北省科技攻关项目(03276422). Supported by Key Project of Science and Techology of Hebei Province(03276422).

[作者简介] 刘 岩,硕士,助教. E-mail:ly790429@yahoo.com.cn

* Corresponding author. E-mail:yy851219@163.com

解酶,其家族成员能降解几乎所有的细胞外基质成分^[1]。目前研究较多的 MMP-2、9 等在几乎所有的人类肿瘤中过表达(overexpression),并与一些肿瘤的恶性进展和预后相关^[2]。MMP-3,又称基质分解素-1(stromelysin-1),目前研究多集中在其在恶性肿瘤浸润、转移过程中的作用,且结果不一^[3-4],对于其在良性肿瘤及癌前病变中的表达状况则关注较少。细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer,EMMPRIN)能刺激肿瘤细胞周围的成纤维细胞和肿瘤细胞自身的多种基质金属蛋白酶合成增加^[5]。

本研究以乳腺组织为研究对象,采用免疫组化和原位杂交方法,检测正常乳腺、乳腺良性肿瘤、乳腺增生性病变、乳腺癌前病变和乳腺癌各组中,MMP-3 和 EMMPRIN 蛋白以及 MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 的表达状况,探讨它们表达的意义及相互关系。

1 材料和方法

1.1 临床资料 从唐山市肿瘤医院、开滦医院收集 166 例女性患者的手术切除乳腺病变组织存档蜡块及 20 例正常乳腺组织标本。包括:(1)乳腺癌 58 例(2004~2005 年),均为浸润性导管癌,年龄 34~79 岁,中位年龄 54 岁,其中 I 级 10 例,II~III 级 48 例(采用改良 Scarff-Bloom-Richardson 分级法^[6]进行分级:I 级高分化、II 级中度分化、III 级低分化);肿瘤最大直径<3 cm 31 例,≥3 cm 27 例;腋下淋巴结转移阳性 30 例,阴性 28 例;雌激素受体(estrogen receptor,ER)阳性 35 例,阴性 23 例;孕激素受体(progesterone receptor,PR)阳性 27 例,阴性 31 例。(2)乳腺癌前病变 28 例(2002~2005 年),包括小叶导管上皮不典型增生 15 例,纤维囊性病伴上皮不典型增生 13 例,年龄 25~56 岁,中位年龄 40 岁。(3)增生性病变 40 例(2004 年),其中乳腺小叶增生 31 例、导管增生 9 例,年龄 25~49 岁,中位年龄 39 岁。(4)良性肿瘤 40 例(2004 年),全部为乳腺纤维腺瘤,年龄 23~47 岁,中位年龄 38 岁。(5)手术切除的乳腺良性肿瘤和增生性病变组织远端的正常乳腺组织 20 例(2004 年),患者年龄 23~51 岁,中位年龄 39 岁,组织经 10%甲醛溶液固定,石蜡包埋。所有病例术前均未经放疗、化疗、内分泌治疗及其他治疗,且均有明确病理组织学诊断,实验前样本切片经 H-E 染色,确定与病理组织学诊断相符后,进行 4 μm 连续切片,保存备用。

1.2 免疫组化方法 分别用鼠抗人 MMP-3 单克

隆抗体(NeoMarkers 公司,工作浓度 1:80)和鼠抗人 CD147/EMMPRIN 多克隆抗体(Santa Cruz 公司,工作浓度 1:60)作为一抗。采用免疫组化二步法检测(二步法免疫组化试剂盒 PV-9000, GBI 公司)及 DAB 染色。检测步骤按照二步法检测试剂盒说明书进行。用已知的乳腺癌阳性组织切片作阳性对照,用 PBS 代替一抗作阴性对照。以细胞质或细胞膜呈现棕黄色着色判定为阳性。所有组织切片在同一标定条件下,应用 Motic Med 6.0 数码医学图像分析系统(协和医科大学、北京航空航天大学研制)测定其积分光密度(integral optic density,IOD)值。在光学显微镜下随机选取 5 个视野进行测定,所得 IOD 值的平均值为最终值。

1.3 原位杂交法 采用 EMMPRIN 原位杂交试剂盒和 MMP-3 原位杂交试剂盒(均购自武汉博士德生物有限公司)进行检测。检测步骤按照试剂盒说明书进行,行 DAB 染色。用已知的乳腺癌阳性组织切片作阳性对照,用 PBS 代替寡核苷酸探针杂交液作阴性对照。以细胞质呈现棕黄色判定为阳性,测定其 IOD 值,方法同免疫组化。

1.4 统计学处理 原始数据经自然对数转换后,符合对数正态分布。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用 SPSS 11.5 软件,对结果进行行×列表卡方检验、LSD-*t* 检验、成组设计资料的 *t* 检验和 Pearson 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组化结果

2.1.1 MMP-3、EMMPRIN 在各组中的表达 在乳腺癌的癌巢和周围间质中均可见 MMP-3 阳性表达的细胞,胞质呈棕黄色。EMMPRIN 阳性细胞可见于癌巢和周围间质中,阳性表达主要在胞膜,呈棕黄色,少数细胞胞质中也有表达。两指标阳性着色强度不等,但均较强(图 1)。

乳腺癌前病变的病变组织具有与癌变相近的、过渡性病理改变,如腺体异型,共壁,排列紊乱,导管上皮细胞层次增多、大小不一等。MMP-3 主要阳性表达于不典型增生上皮细胞胞质,呈棕黄色。EMMPRIN 主要表达于不典型增生上皮细胞胞膜,在胞质中仅有少量表达,棕黄染色。各指标阳性着色强度与癌组相近,均较强。在良性肿瘤、增生性病变和正常乳腺组织中,MMP-3 阳性表达部位主要在正常和病变的导管上皮细胞或腺体上皮细胞胞质中,EMMPRIN 主要表达在胞膜,少量细胞胞质中有表达。阳性着色的强度均较弱。

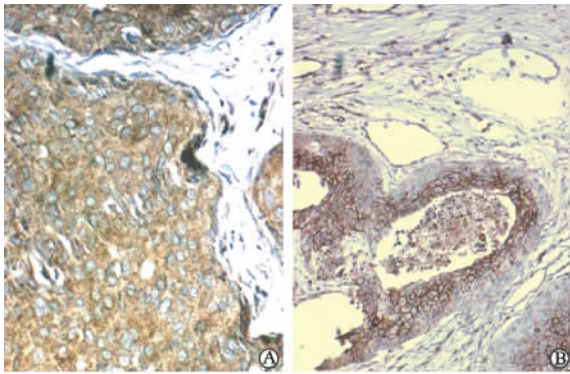


图 1 MMP-3(A)和 EMMPRIN(B)在乳腺癌中的表达(免疫组化二步法)

Fig 1 Expression of MMP-3(A) and EMMPRIN(B) in breast cancer(Immunohistochemistry, ×200)

MMP-3 在乳腺癌、癌前病变、增生性病变、良性肿瘤、正常组织中的阳性表达率分别为 84.48% (49/58)、89.29% (25/28)、17.50% (7/40)、32.50% (13/40)和 5.00% (1/20)。EMMPRIN 在各组中阳性表达率分别为 77.59% (45/58)、53.57% (15/28)、15.00% (6/40)、17.50% (7/40)和 15.00% (3/20)。MMP-3 在各组中表达的 IOD 值分别为 16.98±1.47、19.05±1.38、10.96±1.20、11.75±1.31 和 10.36±1.05。EMMPRIN 在各组中表达的 IOD 值分别为 20.42±1.54、17.38±1.69、10.23±1.09、11.22±1.28 和 10.22±1.20。

2.1.2 MMP-3 和 EMMPRIN 表达的相关性
MMP-3、EMMPRIN 在各组阳性表达率的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 82.82, \chi^2 = 59.88; P < 0.01$)。MMP-3、EMMPRIN 在各组表达量(IOD 值)的差异也具有统计学意义 ($F = 41.34, F = 33.28; P < 0.01$)。

两蛋白在乳腺癌和癌前病变中的表达,均高于各自在增生性病变、良性肿瘤和正常乳腺组织的表达水平,且差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

两蛋白在增生性病变、良性肿瘤和正常乳腺组织中表达水平的差异均无统计学意义。MMP-3、EMMPRIN 在癌和癌前病变组表达量虽不同,但差异无统计学意义。

乳腺癌和良性肿瘤组中, MMP-3 与 EMMPRIN 的表达呈正相关 ($r = 0.32, r = 0.39; P < 0.05$)。癌前病变和增生性病变组中,两指标表达无相关性。

2.1.3 MMP-3、EMMPRIN 的表达与临床病理参数之间的关系
由表 1 可见,除 EMMPRIN 在乳腺癌伴腋淋巴结转移组的表达高于无淋巴结转移组

且差异有统计学意义 ($t = 2.55, P < 0.05$)外,无其他有统计学意义的结果得出。

表 1 MMP-3 和 EMMPRIN 与临床病理参数的关系
Tab 1 Correlation between MMP-3, EMMPRIN expression and clinicopathologic parameters

($\bar{x} \pm s$)			
Index	N	MMP-3	EMMPRIN
Lymphatic metastasis			
Positive	30	19.05±1.47	23.44±1.62*
Negative	28	20.42±1.47	17.38±1.41
Tumor size			
<3 cm	31	19.95±1.51	21.38±1.51
≥3 cm	27	19.95±1.41	19.05±1.62
Histological grade			
II-III grade	48	19.50±1.47	18.20±1.58
I grade	10	20.89±1.47	20.90±1.54
Estrogen receptor			
Positive	35	19.95±1.44	20.42±1.54
Negative	23	19.05±1.51	20.42±1.62
Progesterin receptor			
Positive	27	20.89±1.44	21.38±1.47
Negative	31	18.62±1.51	19.50±1.62

* $P < 0.05$ vs lymphatic metastasis-negative group

2.2 原位杂交结果

2.2.1 MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 在各组中的表达
在乳腺癌癌巢和周围间质中可见 MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 阳性表达的细胞,胞质呈棕黄色,着色强度不等,但均较强(图 2)。

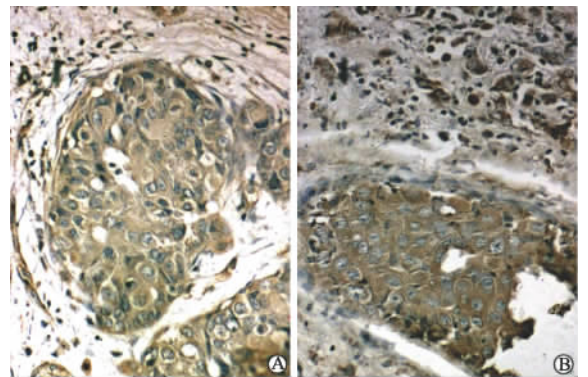


图 2 MMP-3 mRNA(A)和 EMMPRIN mRNA(B)在乳腺癌中的表达(原位杂交法)

Fig 2 Expression of MMP-3 mRNA(A) and EMMPRIN mRNA(B) in breast cancer(In situ hybridization, ×400)

在癌前病变组,不典型增生的上皮细胞胞质中可见 MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 阳性着色,呈棕黄色,强度与癌组相近。

在增生性病变、良性肿瘤和正常乳腺组织中,

MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 分别主要表达在导管上皮细胞、增生的乳腺小叶或腺泡和正常腺体上皮细胞胞质中,棕黄色着色,且均较弱。

MMP-3 mRNA 在乳腺癌、癌前病变、增生性病变、良性肿瘤和正常组织中的阳性表达率分别是 45.00% (9/20)、50.00% (10/20)、10.00% (2/20)、5.00% (1/20) 和 10.00% (2/20)。EMMPRIN mRNA 在各组中阳性表达率分别是 45.00% (9/20)、70.00% (14/20)、5.00% (1/20)、5.00% (1/20) 和 5.00% (1/20)。MMP-3 mRNA 在各组中表达的 IOD 值分别为 12.88 ± 1.34 、 13.18 ± 1.34 、 10.47 ± 1.12 、 10.23 ± 1.09 和 10.47 ± 1.14 。EMMPRIN mRNA 在各组中表达的 IOD 值分别为 12.30 ± 1.25 、 13.49 ± 1.25 、 10.23 ± 1.09 、 10.00 ± 1.02 和 10.21 ± 1.06 。

2.2.2 MMP-3 mRNA 和 EMMPRIN mRNA 表达的相关性 MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 在各组阳性表达率的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 20.50$, $\chi^2 = 37.63$; $P < 0.01$)。MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 在各组表达量 (IOD 值) 的差异也具有统计学意义 ($F = 6.36$, $F = 12.91$; $P < 0.01$)。

MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 在乳腺癌、癌前病变组织中的表达,高于增生性病变、良性肿瘤和正常乳腺组织,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),但在乳腺癌与癌前病变两组中的表达差异无统计学意义。MMP-3 mRNA、EMMPRIN mRNA 在增生性病变、良性肿瘤和正常乳腺组织中的表达差异均无统计学意义。

在乳腺癌、良性肿瘤和增生性病变组中,MMP-3 mRNA 与 EMMPRIN mRNA 的表达呈正相关 ($r = 0.64$, $r = 0.69$, $r = 0.67$; $P < 0.01$)。在癌前病变组中,两指标表达的相关性也具有统计学意义 ($r = 0.45$, $P < 0.05$)。

3 讨论

与大多数恶性肿瘤一样,乳腺癌的发生发展是一个由多种因素参与和逐渐演变的复杂过程。乳腺癌前病变是乳腺癌发生过程中的一个重要阶段,具有正常的组织细胞发展成癌的过渡性病理改变^[7],与乳腺癌的发生有显著的相关性。就现阶段而言,乳腺癌的一级预防尚不能有效地开展,其二级预防即早期诊断就显得格外重要了,如果能正确的诊断癌前病变,将对乳腺癌的早期诊断和防治具有极其深远的临床意义,可有利于减少中晚期乳腺癌的发生,提高乳腺癌的治愈率和患者的生存率。

3.1 MMP-3、EMMPRIN 在乳腺良、恶性病变组织中的表达及意义 目前的研究结果表明,MMP-3 在

人类多种恶性肿瘤中,如大肠癌^[3]、肺癌^[8]等,在蛋白和基因水平的表达都显著高于相应的癌旁组织或正常组织。本研究通过检测 MMP-3 在正常乳腺组织和乳腺良性肿瘤、增生性病变、癌前病变、恶性肿瘤等不同病变中的表达,探讨 MMP-3 与乳腺癌发生、发展的关系。由实验结果可以看出,MMP-3 蛋白和 MMP-3 mRNA 在乳腺癌中的表达均显著高于正常乳腺组织、良性肿瘤、增生性病变,表明 MMP-3 的高表达与乳腺癌的发生有关。同时,我们也注意到 MMP-3 蛋白和 MMP-3 mRNA 在癌前病变中的表达也均显著高于正常乳腺组织、良性肿瘤和增生性病变,而且与乳腺癌中的表达水平差异没有统计学意义,提示 MMP-3 的高表达在乳腺癌前病变向乳腺癌转变过程中具有重要意义,可能具有促进作用。本次实验的结果中 MMP-3 蛋白和 mRNA 在乳腺癌前病变中的表达水平均较乳腺癌组高(但差异无统计学意义),这一结果引起了我们的高度重视。目前国内外用不同材料方法研究的 MMP-3 与人类肿瘤发生发展及浸润转移等关系的结果不一^[3-4],提示 MMP-3 在体内发挥作用的机制可能较为复杂,也可能与材料、方法等原因有关。这一问题我们会做进一步的研究。

与临床病理指标的相关性分析结果表明,MMP-3 与乳腺癌的病理分级和肿瘤大小、雌孕激素受体以及淋巴结转移均无相关性,与文献报道的 MMP-3 在大肠癌^[3]、肺癌^[8]等表达的结果相一致。这表明,MMP-3 在乳腺癌前病变向癌转变的过程中具有重要意义,但在癌变发生之后,它所起的作用有待于进一步探讨。

本次实验也同时检测了 EMMPRIN 蛋白及 EMMPRIN mRNA 在各组中的表达,其结果与 MMP-3 蛋白及 MMP-3 mRNA 在各组中的表达相平行,但 EMMPRIN 在有腋下淋巴结转移组表达较无淋巴结转移组高,且差异具有显著性。这表明 EMMPRIN 的表达状况与淋巴结转移有关,其高表达的乳腺癌患者可能更易发生腋下淋巴结转移。

本研究形态学观察结果,乳腺癌前病变如导管上皮增生活跃、不典型增生等已经具有了一些与癌变组织相近的、过渡性病理形态特征,如腺体异型,共壁,排列紊乱,导管上皮细胞层次增多、大小不一,与癌有移行关系。与一般的增生性病变相比较,癌前病变与癌的关系更加密切,这与本次实验的结果互为佐证。这一发现可能对我们运用免疫学和分子生物学方法的检测结果为病理形态学诊断提供支持有所帮助,对癌前病变的诊断具有一定的意义。

3.2 MMP-3 与 EMMPRIN 相关性分析 本研究

对乳腺癌、癌前病变、增生性病变和良性肿瘤中的 EMMPRIN 与 MMP-3 之间的相关性分析结果表明, MMP-3、EMMPRIN 之间的相互关系,在不同病变中有所不同。另外,我们注意到 MMP-3 与 EMMPRIN 的相关性在蛋白和基因水平并不总是一致的,提示 MMP-3 和 EMMPRIN 基因在不同病变中表达程度不同,可能涉及较为复杂的调控机制。

综上所述,乳腺癌的发生、发展是一个逐渐演变的复杂过程, MMP-3 和 EMMPRIN 在这一过程中可能发挥着重要的作用。进一步对 MMPs 及 EMMPRIN 的作用机制及相互关系的深入研究,对于恶性肿瘤的诊断和治疗将具有重要意义。

[参考文献]

[1] 张雅青, 顾克东. 基质金属蛋白酶与肿瘤关系研究进展[J]. 西北民族大学学报(自然科学版), 2006, 27: 79-84.

[2] 王 军, 罗 兵. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与肿瘤相关性研究进展[J]. 实用医药杂志, 2006, 23: 218-221.
 [3] 于秀文, 程 慧, 王静芬. 大肠癌组织中 MMP-3 的表达及其临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13: 45-47.
 [4] Frina A R, Tacconelli A, Cappabianca L, et al. Inhibition of human MDA-MB-231 breast cancer cell invasion by matrix metalloproteinase 3 involves degradation of plasminogen[J]. Eur J Biochem, 2002, 269: 4476-4483.
 [5] 刘 震, 曹林升. EMMPRIN 与肿瘤侵袭转移关系的研究新进展[J]. 医学综述, 2007, 13: 904-906.
 [6] Elston C W, Ellis I O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer; experience from a large study with long-term follow-up[J]. Histopathology, 1991, 19: 403-410.
 [7] 田艳涛, 胡建功, 高力生. 与乳腺癌相关的乳腺良性病变[J]. 中国误诊学杂志, 2001, 1: 438-439.
 [8] 王爱民, 李伟中, 郭春江, 等. 肺癌患者基质分解素-1 基因表达的研究[J]. 肿瘤, 2000, 20: 404-405.

[收稿日期] 2007-03-21 [修回日期] 2007-07-23
 [本文编辑] 尹 茶

· 消 息 ·

本刊下期要目预告

- 注重肝癌诊断模式研究——肝纤维化诊断模式带来的启发和思考 高春芳, 吴孟超
 原发性肝细胞癌患者血清 N-糖组的表达分析 赵云鹏, 高春芳, 房 萌, 等
 人肝再生增强因子的基因工程重组表达及功能研究 黄应峰, 周飞国, 高春芳, 等
 人 I 型胶原基因 COL1A1 基因启动子区多态性与肝纤维硬化疾病的相关性 赵云鹏, 王 皓, 高春芳, 等
 IL-10、HGF 和 INF- γ 对 HepG2 细胞 TGF- β 1 基因启动子转录活性的影响 侯丽娜, 高春芳, 赵云鹏, 等
 乙型肝炎病毒前 C 区 1896 点突变、基因分型及其实验室特征分析 吉 强, 高春芳, 赵云鹏, 等
 前 S1 抗原与 HBeAg、HBV-DNA 的相关性分析 侯晓菁, 梁 艳, 何凤春, 等
 828 例原发性肝细胞癌临床实验室特征分析 赵云鹏, 高春芳, 赵美云, 等
 GATA4 和甲胎蛋白在小鼠胎肝和肝癌细胞中的表达对比及相关性 任传路, 李 健, 沈红石, 等
 应用蛋白芯片技术筛选乙型肝炎病毒相关肝癌血清新诊断标记物 刘丽杰, 王文静, 王占峰, 等
 肿瘤标志物对原发性肝细胞癌诊断的临床意义 王 璐, 高春芳
 曲格列酮抑制肝癌细胞 HepG2 生长及其机制探讨 周彦明, 温莹浩, 康晓燕, 等
 5'-UTR 序列改建提高毕赤酵母表达外源蛋白 LL-37 陆建荣, 王惠民, 吴 萍, 等
 嵌合蛋白 VEGI+ 重组质粒的构建、鉴定及表达纯化 丁莉莉, 魏锐利, 蔡季平, 等
 线粒体 DNA4977bp 缺失与冠状动脉病变严重程度及稳定性的关系 李志强, 郑 兴, 柳伟伟
 卡维地洛对心梗大鼠心肌基质金属蛋白酶及其组织抑制因子表达的影响 易镜明, 郑 兴, 陈少萍, 等
 新型无缝合人造主动脉弓移植物的实验研究 韩庆奇, 徐志云, 张宝仁, 等
 人肺鳞癌细胞系 CHLH-1 的建立 刘鸿程, 黄盛东, 龚德军, 等
 大鼠液相色谱损伤导致皮质神经细胞的早期凋亡 曾 军, 卢亦成, 骆 纯, 等
 预测非肌层浸润性膀胱癌复发和进展的相关因素分析 蔡 晨, 孙颖浩, 许传亮, 等
 犬面中份缝牵引成骨过程中骨形成蛋白 2 的表达 金增强, 刘昌发, 马 骁, 等
 SKY 骨扩张器椎体后凸成形术治疗骨质疏松性脊柱压缩骨折 汤雪明, 刘锦波, 丁惠珍, 等
 二硫苏糖醇对大鼠牺牲白内障的抑制作用 彭亚军, 耿 宇, 张 军, 等
 华中五味子酮改善阿尔茨海默病样大鼠学习记忆功能及对海马内 NF- κ B、iNOS 表达的影响 于 方, 拓西平, 吕建勇, 等
 1996~2005 年阿尔茨海默病研究文献计量分析 阳 丹, 肖 宏