

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00435

胰腺导管腺癌小鼠模型的研究进展

王 伟,李兆中*

第二军医大学长海医院消化内科,上海 200433

[摘要] 胰腺癌动物模型是胰腺癌实验研究中的重要组成部分,建立理想的胰腺癌动物模型将为研究者们探索胰腺癌发病机制提供有效工具,本文总结了近年来胰腺导管腺癌小鼠模型的建立方法,分析了不同模型的优缺点并作一展望。

[关键词] 胰腺肿瘤;胰腺上皮内瘤变;胰腺导管腺癌;动物模型

[中图分类号] R 735.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)04-0435-04

Mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma: an update

WANG Wei, LI Zhao-shen*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Animal models of pancreatic cancer are important for the experiments of pancreatic cancer research. An ideal animal model of pancreatic cancer provides effective tool for exploring the tumorigenesis of pancreatic cancer. This paper summarizes the methods for establishing mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma and discusses interpreted the advantages and disadvantages of different models.

[KEY WORDS] pancreatic neoplasms; pancreatic intraepithelial neoplasia; pancreatic ductal adenocarcinoma; animal model

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(4): 435-438]

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是一种凶险的恶性肿瘤,发病有逐年上升趋势,由于胰腺为腹膜后器官早期病变不易被影像学检查发现,加之其缺乏特异性临床表现和有效的血清学检测指标,故临床上很难实现早期诊断;并且术后复发、转移早,单一放疗或化疗效果不理想,使本病的诊治面临着巨大的挑战。近年来,病理学者提出胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)是胰腺癌发生的病理基础,高级别瘤变是PDAC的癌前病变,为胰腺癌的早期研究提供了新靶点^[1]。因此,建立一种胰腺癌动物模型来重现这种胰腺导管逐级进展过程,为人们探索胰腺癌发病机制、建立早期诊断和有效的治疗方法提供新工具显得尤为迫切。本文就近年来胰腺癌小鼠模型的研究进展作一综述。

1 成功诱导胰腺上皮内瘤变的产生是新模型建立的关键

建立在胰腺癌组织病理学及分子病理学研究结果上的“胰腺癌进展模型”充分展示了正常胰腺导管逐级发展成为癌性导管的过程:正常胰腺导管上皮(normal ductal epithelium)→上皮内瘤变1A期(PanIN-1A)→上皮内瘤变1B期(PanIN-1B)→上皮内瘤变2期(PanIN-2)→上皮内瘤变3期

(PanIN-3)→浸润性导管腺癌(PanIN-3 包括重度不典型增生和原位癌)^[2]。根据此模型,在瘤变早期阶段,HER-2/neu、K-ras 和 p21^{WAF1/CIP1}即可发生突变^[3-5];中期,Id-1/Id-2、p53、cyclin D1 和 p16^{INK4A}常常发生突变^[6-10];后期,DPC4/Smad4 和 BRCA2 发生突变^[5,11]。而致癌基因 K-ras 突变被认为是胰腺癌的起始事件,K-ras 突变激活存在于 PanIN 各期,并且其发生率随瘤变级别的增高而增加,在 PanIN-1A 中为 36%,在 PanIN-1B 中为 44%,在 PanIN-2、3 中为 87%,在胰腺癌中为 90%。抑癌基因 p53、DPC4/Smad4 和 p16^{INK4A}等功能失活的发生率亦随瘤变程度的增高而增加。可见,这些基因信号转导通路的活化或失活在 PDAC 的发生中起到了关键作用。因此建立一种动物模型来重现这种胰腺导管逐级进展过程,对探讨胰腺癌的发病机制,建立早期诊断及有效治疗药物的选择等研究有着非常重要的意义。

2 “小鼠转基因可诱导表达系统”是模型建立的有效方法

目前胰腺癌动物模型大致可分为以下三类^[12-16]:(1)化学诱导的胰腺癌动物模型,如用亚硝胺类化合物诱导的叙利亚金黄地鼠胰腺癌或用偶氮丝氨酸(azaserine)诱导的大鼠胰腺癌模型,这些模型的特点是制备方便,但周期长,且诱导成

[收稿日期] 2007-07-23 **[接受日期]** 2008-01-14

[作者简介] 王 伟,硕士生。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-25070552, E-mail: zhsl@81890.net

功率不高,而且诱导产生的肿瘤的病理特征与人类肿瘤差别很大。(2)人源胰腺癌裸鼠接种动物模型,一种为常规的皮下接种,形成皮下肿物;另一种是将癌细胞直接注入 T/B 细胞联合免疫缺陷小鼠 (severe combined immunodeficiency mice, SCID mice) 的胰腺。但这些模型只能用于特定的研究目的,如药物治疗或转移机制的研究。(3)转基因小鼠模型是研究基因表达调控及表达产物生物学效应的最佳体系之一。该系统的基因打靶实现了外源基因在受体基因组中的定点整合,但这种整合没有组织特异性,往往导致转基因小鼠在围产期因细胞癌变而很快死亡。

理想的动物模型应该可以模拟人类胰腺癌的发病过程并可加以调控以便长期仔细地观察和研究。目前在时空上对基因表达或修饰进行更精确调控的研究已取得很大进展,具有位点特异性重组酶可诱导系统 (Cre/loxP) 实现了外源

性基因的组织特异性表达^[17]。它为实现在时间和空间上对转基因表达进行严格调控,深入研究单一基因在生物体不同发育阶段、不同生理条件和不同病理状态下,其在不同组织中的功能提供了有力的手段,并为进一步阐明人类生理功能和疾病的分子发生机制及基因治疗的研究开辟了新的前景。2003年发表在 *Cancer Cell* 杂志上的第一个较理想的胰腺癌模型涉及到胰腺癌始动基因 *K-ras* 的突变,通过这种新型动物模型,研究人员第一次看到 PanIN 形成^[18]。

3 以 *K-ras* 转基因小鼠为基础诱导多基因联合作用所致胰腺肿瘤的病理特征接近于人类

研究证明(表 1):以 *K-ras* 转基因小鼠为基础诱导多基因联合作用的转基因动物模型接近人类胰腺导管腺癌。

表 1 胰腺癌转基因动物模型的研究进展

作者	基因型	模型特点
Hingorani et al 2003	<i>Pdx1-Cre;LSL-Kras^{G12D/+} Ptfla^{Cre/+};LSL-Kras^{G12D/+}</i>	病变类似于人类的 PanIN,但进展为 PDAC 的速度较慢,其中位生存期为 15 个月 ^[18] 。
Aguirre et al 2003	<i>Pdx1-Cre;LSL-Kras^{G12D/+}; Ink4a/Arf^{lox/lox}</i>	肿瘤有高侵袭性,其中位生存期为 8 周。1/3 的 PDAC 伴随梭形细胞及肉瘤样组织,而这种表型在人类 PDAC 中很少见 ^[19] 。
Hingorani et al 2005	<i>Pdx1-Cre;LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}</i>	病变显示为分化好的 PDAC,组织学变化近似于人类 PDAC,但该模型产生了高转移性 ^[20] 。
Bardeesy et al 2006	<i>Pdx1-Cre;LSL-Kras^{G12D/+}; p16^{-/-}或 Ink4a/Arf^{lox/lox} 或 p53^{lox/lox}</i>	根据敲除目的基因的不同,肿瘤形成显示出不同的潜伏期及不同病理组织类型,如未分化腺癌、肉瘤样肿瘤,这些病理特征少见人类 PDAC,并且这些模型都形成了胰腺外其他器官的肿瘤,特异性不强 ^[21] 。
Muller-Decker et al 2006	K5 COX-2 转基因小鼠	可以产生出不同类型的胰腺肿瘤,如 SCA、IPMN、PanIN,并显示出逐级进展过程,但不是 PDAC 的理想模型 ^[22] 。
Pasca di Magliano et al 2006	<i>Pdx1-Cre;CLEG2; Kras^{G12D}</i>	单独诱导 CLEG2 可形成肿瘤,但不能模仿人类 PDAC 的形成过程,而同时结合 <i>K-ras</i> 活化则可形成大量的 PanIN,并在早期形成 PDAC,加速死亡 ^[23] 。
Ijichi et al 2006	<i>Ptfla^{Cre/+};LSL-Kras^{G12D/+}; Tgfb2^{lox/lox}</i>	3.5 周时便可出现多灶性 mPanIN,可以与“腺泡导管符合体”明显区别,随时间进展 mPanIN 逐渐升高,5 周时 26% 的小鼠形成了 PDAC ^[24] ,是较为理想的 PDAC 模型。

K-ras 突变是胰腺癌发生的起始事件,诱导 *K-ras* 内源性表达是建立 PDAC 转基因小鼠的关键。*Pdx1-Shh* 小鼠模型虽可导致肿瘤形成但不能很好地模拟 PanIN 过程,并且肿瘤特征明显不同于人类 PDAC^[25]。*Pdx1-Cre;CLEG2* 小鼠也证明了这一点^[26],但在 *Pdx1-Cre;CLEG2;Kras^{G12D}* 小鼠中诱导形成了 PanIN,证实了 *K-ras* 基因在驱使胰腺导管上皮向 PanIN 发展进而形成 PDAC 的作用^[23]。另外,*Pdx1-Cre;LSL-Kras^{G12D/+}* 或 *Ptfla^{Cre/+};LSL-Kras^{G12D/+}* 小鼠模型中 PanIN 的发生更加证明 *K-ras* 是 PDAC 发生的起始事件。但单一 *K-ras* 作用下发生瘤变的潜伏期很长,并且极少进展为 PDAC,说明肿瘤进展仍需其他的加速基因^[18]。Ijichi 等^[24]

将 *Kras* 突变与 II 型 TGFβ 受体的“敲除”结合起来,导致小鼠肿瘤的外显率为 100%,且肿瘤病理特征非常接近于人类 PDAC。

在 *K-ras* 转基因小鼠的基础上结合抑癌基因的敲除产生的模型效果不理想。*Pdx1-Cre;LSL-Kras^{G12D/+};Ink4a/Arf^{lox/lox}*, *Pdx1-Cre;LSL-Kras^{G12D/+};LSL-Trp53^{R172H/+}*, *Pdx1-Cre;LSL-Kras^{G12D/+};p16^{-/-}* 等小鼠模型,根据敲除目的基因的不同显示出不同的成瘤潜伏期及病理组织类型^[21];未分化腺癌、肉瘤样肿瘤,这在人类胰腺癌中是相当少见的。另外,这些模型都形成了胰腺外其他器官的肿瘤。分析原因认为:这 3 种抑癌基因并非胰腺癌的特异性相关基因。提示

需要挑选更加合适的辅助基因才能更好地模拟人类 PDAC 的发展过程。而 *Ptfla^{Cre/+}; LSL-Kras^{G12D/+}; Tgfb^{r2^{flax/flax}[26]}* 模型的建立达到了较理想的效果,3.5 周时出现多灶性小鼠上皮内瘤变(mouse PanIN, mPanIN),并且可以与“腺泡导管符合体”明显区别, mPanIN-1A、mPanIN-1B、mPanIN-2、mPanIN-3 比例分别为 22%、39%、28%、11%;5 周时,分别为 8.3%、20%、17%、29%,并且 26% 出现了 PDAC。TGFB 基因与上皮增殖调节密切相关,II 型 TGFB 受体 Tgfb^{r2} 是抑制细胞生长的一种信号途径的一个成分,它的敲除导致 TGFB 信号丧失了对细胞生长“检查和平衡”的影响,导致没有抑制的细胞增殖和肿瘤形成。提示:联合与胰腺组织发育及肿瘤形成密切相关的基因才能达到理想的效果。

4 诱导 K-ras 和 SHH 在转基因小鼠胰腺组织中的共同表达,可能建立出更加理想的胰腺癌动物模型

Hedgehog(HH)信号途径与胰腺组织的形态发育及成熟密切相关,针对 *Pdx1-Shh* 转基因小鼠的研究更加证明 HH 信号通路在胰腺癌发生发展中发挥了重要作用。Hedgehog 信号途径在哺乳动物的形态发生及胚胎形成中扮演重要的角色。HH 信号的紊乱不仅导致大量的发育紊乱,其在不同组织中过度表达以及靶基因突变,均可导致细胞特异性的组织增生,参与肿瘤的发生和发展,如基底细胞癌、肺癌、前列腺癌、口腔癌和消化道肿瘤等。其在胰腺研究中的结果显示,低水平的 HH 信号对于正常胰腺器官的发育及功能是必要的,因为 IHH (Indian Hedgehog)、SHH (Sonic Hedgehog)、DHH (Desert Hedgehog)、SMO、PTCH1 和 HIP1 均在胰腺上皮表达,调控胰岛素的转录和分泌。而胰腺上皮中异常的 HH 信号活性阻断正常胰腺发展并且导致胰腺间叶细胞化生为十二指肠中胚层^[27],提示不同的组织需要特异水平的 HH 信号发挥合适的功能,或多或少的信号活性均可导致严重缺陷。

近来学者对 HH 信号途径与胰腺癌发生的关系进行了较为深入的研究。Berman 等^[28]研究发现在胰腺癌中,Ptch-mRNA 的平均水平要高于临近的正常组织 448 倍。Thayer 等^[25]在 *Pdx1-Shh* 转基因小鼠和人胰腺癌组织分别采用原位杂交检测 Shh-mRNA 和用 Shh 抗体免疫组化检测 Shh 蛋白。结果发现,*Pdx1-Shh* 转基因小鼠的胰腺内胚层异常表达 Shh,同时发现胰腺发生异常的管状结构,类似人癌前病变胰腺上皮内瘤(PanIN-1/-2)的表型结构,这表明 HH 信号转导途径与胰腺癌前病变密切相关;此外,这些异常的管状结构也含有 *K-ras* 基因突变和 HER-2/neu 的过度表达,已知这两种基因突变是人胰腺癌发生的早期事件。对 HH 信号通路的一些重要成员经免疫组化检测发现,在正常的小鼠和人胰腺组织中 Ptch1 无表达,但在 *Pdx1-Shh* 转基因小鼠和人胰腺癌的异常上皮可检测到 Ptch1 和 Smo 异常高表达,同时,在人胰腺癌的异常上皮周围的反应性间质细胞也可检测

到 Ptch1 和 Smo。HH 信号通路成员在间质和上皮细胞中的过度表达提示 Shh 异常表达可能是通过自分泌和旁分泌机制引起以胰腺癌为特征的形态学改变。此外,作者还采用 26 株胰腺癌细胞系筛选 HH 信号成员的表达。这些细胞系来源于人原发或转移性胰腺癌,结果发现所有细胞株均检测到 2 种以上 HH 信号成员 (Ptch1、Smo、Hip 和 Gli3) 的异常表达。通过以上实验研究,作者认为无论在体内或体外 HH 信号途径的激活和表达对人胰腺癌的发生及其恶性生物学特性的维持极为重要。

Pdx1-Cre; CLEG2; K-ras^{G12D} 模型的成功建立有力的证明了 Hedgehog 和 Ras 通路联合在胰腺癌发生的早期阶段发挥了重要作用。但是 GLI 位于 Hedgehog 通路的下游,不能反映上游通路 SHH、PTCH、SMO 等的变化。SHH 是 Hedgehog 信号通路的源头,诱导其表达将可能更好地反映 Hedgehog 信号通路各环节的变化。

综上所述,采用“转基因可诱导表达系统”以 *K-ras* 转基因小鼠为基础诱导的多基因联合作用的转基因小鼠模型可成功诱导 PanIN 的产生,复制出人类 PDAC 的发展过程,为胰腺癌的发病机制研究开辟了新途径。但这些模型尚有不足,存在不同于人类 PDAC 的某些病理特征。因此,尝试诱导与胰腺癌发生密切相关基因的表达可能会更好地重现胰腺癌进展过程,并针对特定信号通路相关成分开发特异性药物,从而改善胰腺肿瘤的治疗。

[参考文献]

- [1] 郑建明,朱明华. 胰腺上皮内瘤变[J]. 胰腺病学,2004,2:116-120.
- [2] Hruban R H, Goggins M, Parsons J, Kern S E. Progression model for pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2000,6:2969-2972.
- [3] Moskaluk C A, Hruban R H, Kern S E. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer Res, 1997,57:2140-2143.
- [4] Day J D, Diguseppe J A, Yeo C, Lai-Goldman M, Anderson S M, Goodman S N, et al. Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu oncogene expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms[J]. Hum Pathol, 1996, 27:119-124.
- [5] Biankin A V, Kench J G, Morey A L, Lee C S, Biankin S A, Head D R, et al. Overexpression of p21WAF1/CIP1 is an early event in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia [J]. Cancer Res, 2001, 61:8830-8837.
- [6] Wilentz R E, Geradts J, Maynard R, Offerhaus G J, Kang M, Goggins M, et al. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression[J]. Cancer Res, 1998, 58:4740-4744.
- [7] DiGiuseppe J A, Hruban R H, Goodman S N, Polak M, van den Berg F M, Allison D C, et al. Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas[J]. Am J Clin Pathol, 1994, 101:684-688.
- [8] Boschman C R, Stryker S, Reddy J K, Rao M S. Expression of p53 protein in precursor lesions and adenocarcinoma of human

- pancreas[J]. *Am J Pathol*, 1994, 145:1291-1295.
- [9] Apple S, Hecht J R, Lewin D N, Jahromi S, Grody W, Nieberg R. Immunohistochemical evaluation of K-ras, p53, and HER-2/neu expression in hyperplastic, dysplastic, and carcinomatous lesions of the pancreas: evidence for multistep carcinogenesis[J]. *Hum Pathol*, 1999, 30:123-129.
- [10] Heinmöller E, Dietmaier W, Zirngibl H, Heinmöller P, Scarlinge W, Jauch K W, et al. Molecular analysis of microdissected tumors and preneoplastic intraductal lesions in pancreatic carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157:83-92.
- [11] Wilentz R E, Iacobuzio-Donahue C A, Argani P, McCarthy D M, Parsons J L, Yeo C J, et al. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression[J]. *Cancer Res*, 2000, 60:2002-2006.
- [12] Quaife C J, Pinkert C A, Ornitz D M, Palmitera R D, Brinster R L. Pancreatic neoplasia induced by Ras expression in acinar cells of transgenic mice[J]. *Cell*, 1987, 48:1023-1034.
- [13] Greten F R, Wagner M, Weber C K, Zechner U, Adler G, Schmid R M. TGF alpha transgenic mice: A model of pancreatic cancer development [J]. *Pancreatology*, 2001, 1:363-368.
- [14] Adjei A A. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93:1062-1074.
- [15] Tsutsumi M, Noguchi O, Okita S, Horiguchi K, Kobayashi E, Tamura K, et al. Inhibitory effects of sulfation inhibitors on initiation of pancreatic ductal carcinogenesis by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in hamsters [J]. *Carcinogenesis*, 1995, 16:457-459.
- [16] Shi Q, Xie K. Experimental animal models of pancreatic cancer (review) [J]. *Int J Oncol*, 2000, 17:217-225.
- [17] 刘仲荣, 李巍, 刘玉峰, 高天文. 小鼠转基因的可诱导表达 [J]. *国外医学: 分子生物学分册*, 2003, 25:47-50.
- [18] Hingorani S R, Petricoin E F, Maitra A, Rajapakse V, King C, Jacobetz M, et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse [J]. *Cancer Cell*, 2003, 4:437-450.
- [19] Aguirre A J, Bardeesy N, Sinha M, Lopez L, Tuveson D A, Horner J, et al. Activated Kras and Ink4a/Arf deficiency cooperate to produce metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Genes Dev*, 2003, 17:3112-3126.
- [20] Hingorani S, Wang L, Multani A, Combs C, Deramaut T, Hruban R, et al. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7:469-483.
- [21] Bardeesy N, Aguirre A J, Chu G C, Cheng K H, Lopez L V, Hezel A F, et al. Both p16(Ink4a) and the p19(Arf)-p53 pathway constrain progression of pancreatic adenocarcinoma in the mouse [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103:5947-5952.
- [22] Muller-Decker K, Furstemberger G, Annan N, Kucher D, Pohl Arnold A, Steinbauer B, et al. Preinvasive duct-derived neoplasms in pancreas of keratin 5-promoter cyclooxygenase-2 transgenic mice [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130:2165-2178.
- [23] Pasca di Magliano M, Sekine S, Ermilov A, Ferris J, Dlugosz A A, Hebrok M. Hedgehog/Ras interactions regulate early stages of pancreatic cancer [J]. *Genes Dev*, 2006, 20:3161-3173.
- [24] Ijichi H, Chytil A, Gorska A E, Aakre M E, Fujitani Y, Fujitani S, et al. Aggressive pancreatic ductal adenocarcinoma in mice caused by pancreas-specific blockade of transforming growth factor signaling in cooperation with active Kras expression [J]. *Genes Dev*, 2006, 20:3147-3160.
- [25] Thayer S P, Pasca di Magliano M, Heiser P W, Nielsen C M, Roberts D J, Lauwers G Y, et al. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis [J]. *Nature*, 2003, 425:851-856.
- [26] Gu G, Dubauskaite J, Melton D A. Direct evidence for the pancreatic lineage: NGN3+ cells are islet progenitors and are distinct from duct progenitors [J]. *Development*, 2002, 129:2447-2457.
- [27] Apelqvist A, Ahlgren U, Edlund H. Sonic hedgehog directs specialised mesoderm differentiation in the intestine and pancreas [J]. *Curr Biol*, 1997, 7:801-804.
- [28] Berman D M, Karhadkar S S, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith M R, Briggs K, et al. Wide spread requirement for hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours [J]. *Nature*, 2003, 425:780-782.

[本文编辑] 尹 茶

• 书 讯 •

《2008-主管护师职称考试强化训练习题集》已出版

本书由李春德编著,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-8106-0811-4,753页,16开,定价:85.00元。本书是根据卫生部考试中心编写的考试大纲和考试指南,组织了多名具有多年辅导经验的老师,结合了近几年来的考试题型和考试内容编写而成的,旨在帮助护士在晋升主管护师的考试中取得好成绩。本习题集适合参加主管护师职称考试者使用,主要内容包含内科护理学、外科护理学、妇产科护理学、儿科护理学、护理健康教育、社区护理、医院感染护理七大部分,每部分包含有考试中的基础知识、相关专业知识和专业知识和专业实践能力4个部分。

本书题量大,范围广,与考试指南编排的章节完全一致,读者在经过学习、复习、考试指导后,通过本书的题目练习可检验复习效果。根据考试题型,本书将题型归纳为A型、B型、X型题3类。A型题为最佳选择题,每题只有一个最佳参考答案;B型题即配伍题,指若干组考题共同使用5个备选答案,从中选择一个最佳答案;X型题即多重选择题,每题有多个答案。本书每篇末备有参考答案,以便读者检验复习情况。为了配合考生最后冲刺,本书还增加了模拟试题和主管护师全真试题,考生可最后检验复习成果,及时弥补不足。本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595 <http://www.smmup.com>