

# 金属蛋白酶抑制基因RECK在食管鳞癌中的表达及生物学意义

高冬玲, 李晟磊, 陈奎生, 赵志华, 赵秋民, 刘宗文, 张云汉

## ■背景资料

RECK基因是1998年发现的一种新型转移抑制基因, 通过抑制MMP活性与肿瘤血管生成从而阻断肿瘤侵袭和转移. 本研究对其在食管鳞癌组织中蛋白及mRNA表达水平的检测有助于研究RECK基因与食管鳞癌发生、发展的关系.

高冬玲, 李晟磊, 陈奎生, 赵志华, 赵秋民, 刘宗文, 张云汉, 郑州大学第一附属医院病理科; 河南省肿瘤病理重点实验室 河南省郑州市 450052

高冬玲, 高级实验师, 副主任技师, 主要从事肿瘤病理的研究. “十五”“211工程”重点学科建设基金资助项目, No. 2002-2

作者贡献分布: 此课题由张云汉和陈奎生指导; 高冬玲和李晟磊设计; 研究过程由高冬玲、李晟磊、赵志华、赵秋民及刘宗文操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由赵秋民提供; 数据分析由高冬玲和李晟磊完成; 本论文写作由高冬玲和李晟磊完成.

通讯作者: 张云汉, 450052, 河南省郑州市大学路40号, 郑州大学第一附属医院病理科; 河南省肿瘤病理重点实验室. yhzhang@zzu.edu.cn

电话: 0371-66658175 传真: 0371-66658175

收稿日期: 2008-01-02 修回日期: 2008-03-03

## Expression and biological significance of matrix metalloproteinase inhibitor RECK gene in esophageal squamous cell carcinoma

Dong-Ling Gao, Sheng-Lei Li, Kui-Sheng Chen, Zhi-Hua Zhao, Qiu-Min Zhao, Zong-Wen Liu, Yun-Han Zhang

Dong-Ling Gao, Sheng-Lei Li, Kui-Sheng Chen, Zhi-Hua Zhao, Qiu-Min Zhao, Zong-Wen Liu, Yun-Han Zhang, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; Henan Key Laboratory of Tumor Pathology, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: the “Tenth Five-Year Plan” Research Foundation for the Key Constructional Project (211 Project) of Zhengzhou University, No. 2002-2

Correspondence to: Yun-Han Zhang, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; Henan Key Laboratory of Tumor Pathology, 40 Daxue Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. yhzhang@zzu.edu.cn

Received: 2008-01-02 Revised: 2008-03-03

## Abstract

**AIM:** To explore the expression of reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs (RECK) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its correlations with the occurrence and development of ESCC.

**METHODS:** A total of 62 ESCC specimens, resected in Anyang Tumor Hospital of Henan Province

from February 26 to March 16, 2006, were collected. All the cases didn't receive chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy. SP immunohistochemical method and *in situ* hybridization were used to detect the expression of RECK protein and mRNA in the 62 carcinoma specimens, 31 cancer-adjacent specimens (within 3 cm) and 62 normal esophageal epithelial specimens.

**RESULTS:** The protein and mRNA expression of RECK were closely related with the tumor grades, infiltration and lymphatic metastasis in ESCC. The expression rates of RECK protein were increased ordinarily in carcinoma specimens, cancer-adjacent epithelium and normal esophageal epithelial specimens, and there was a significant difference in group comparison (RECK protein:  $\chi^2 = 10.331$ ,  $P < 0.01$ ; RECK mRNA:  $\chi^2 = 19.186$ ,  $P < 0.01$ ). There was a positive correlation between the protein and mRNA expression of RECK ( $r = 0.416$ ,  $P < 0.01$ ) in ESCC.

**CONCLUSION:** Lower expression of RECK has a correlation with the pathogenesis of and development of ESCC, and RECK may be a new assistant index for early diagnosis and prognosis of ESCC.

**Key Words:** Reversion inducing cysteine rich protein with Kazal motifs; Esophageal squamous cell carcinoma; Immunohistochemistry; *In situ* hybridization

Gao DL, Li SL, Chen KS, Zhao ZH, Zhao QM, Liu ZW, Zhang YH. Expression and biological significance of matrix metalloproteinase inhibitor RECK gene in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(15): 1634-1638

## 摘要

**目的:** 研究RECK基因在食管鳞癌组织中的表达情况及其与食管鳞癌发生、发展的关系.

**方法:** 2006-02-26/2006-03-16河南省安阳市肿瘤医院食管癌手术切除标本62例, 所有病例术

## ■同行评议者

王健生, 副教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

前均无化疗、放疗及免疫治疗史. 全部病理组织学证实均为鳞状细胞癌. 全部样本分别在癌灶、癌旁3 cm以内及远端正常黏膜组织分别取材62、31和62例. 采用免疫组化SP法和原位杂交方法进行RECK蛋白及mRNA的检测.

**结果:** 食管鳞癌组织中RECK蛋白及mRNA表达均与癌的组织学分级、浸润深度及淋巴结转移密切相关; 在食管鳞癌癌变过程中RECK蛋白及mRNA表达在癌组织、癌旁不典型增生组织及正常黏膜组织中的表达率依次增高, 组间比较有明显差异(RECK蛋白:  $\chi^2 = 10.331$ ,  $P < 0.01$ ; RECK mRNA:  $\chi^2 = 19.186$ ,  $P < 0.01$ ); RECK蛋白与mRNA的表达呈正相关关系( $r = 0.416$ ,  $P < 0.01$ ).

**结论:** RECK低表达与食管鳞癌的发生、发展有关, RECK可作为食管鳞癌早期诊断的辅助指标.

**关键词:** RECK; 食管鳞癌; 免疫组化; 原位杂交

高冬玲, 李磊磊, 陈奎生, 赵志华, 赵秋民, 刘宗文, 张云汉. 金属蛋白酶抑制基因RECK在食管鳞癌中的表达及生物学意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(15): 1634-1638  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1634.asp>

## 0 引言

食管癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 为了寻找食管癌早期诊断的科学方法, 目前针对侵袭及转移机制的研究已经进入了分子生物学的水平. RECK(reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs, RECK)基因是日本科学家Takahashi *et al*<sup>[1]</sup>于1998年发现的一种新型抑癌基因, 该基因普遍存在于各种正常组织和非肿瘤细胞系中, 而在一些肿瘤细胞系和肿瘤基因转化的成纤维细胞中, 其表达被抑制. 目前的研究表明, RECK基因的突变与缺失与食管癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤的密切相关<sup>[2-7]</sup>. 我们采用免疫组化SP法及原位杂交方法检测RECK基因在62例食管鳞癌组织、31例癌旁不典型增生组织及62例正常食管黏膜组织的表达情况, 以期探讨RECK的表达与食管鳞癌临床病理特征的关系.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 62例食管癌手术切除标本于2006-02-26/2006-03-16取自食管癌高发区河南省安阳市肿瘤医院, 所有病例术前均无化疗、放疗及免疫治疗史. 其中男36例, 女26例, 年龄38-75(平均

60.6±9.5)岁. 全部病理组织学证实均为鳞状细胞癌. 其中组织学分级 I 级15例, II 级25例, III 级22例; 伴淋巴结转移者20例, 无淋巴结转移者42例. 浸润深度分3组, 浸达浅肌层者7例, 浸达深肌层者14例, 浸达纤维膜者41例. 全部样本分别在癌灶、癌旁3 cm以内及远端正常黏膜组织3处取材, 经40 g/L多聚甲醛液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 连续切片, 切片厚度4-6 μm, 分别用于HE、免疫组化及原位杂交染色. 鼠抗人RECK mAb购自美国Santa Cruz公司, SP免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术开发公司. 原位杂交5'端生物素标记、全硫代修饰探针由北京奥科生物技术有限公司合成, 探针序列: CTTGCCCTCTGTGTATTGCC.

**1.2 方法** 免疫组化采用SP法, RECK mAb稀释倍数为1:100, DAB显色, 苏木素复染. 染色步骤严格按说明书进行; 原位杂交切片经新鲜配制二甲苯脱蜡, 梯度酒精脱水后, 用新鲜配制的5 mL/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>室温处理30 min, 以灭活内源性过氧化物酶; 30 g/L柠檬酸新鲜配制蛋白酶(0.01 g/L), 37℃, 10 min, 消化标本DNA结合蛋白; 每张玻片滴加20 μL不含RECK探针的预杂交液(42℃), 预杂交4 h; 加含探针(1 mg/L)的杂交液, 42℃湿盒内杂交12-16 h; 0.1×标准柠檬酸盐(SSC)42℃洗后, 加SA-Bio-AP 37℃, 10 min; 漂洗后加BCIP/NBT显色剂, 避光显色0.5-2 h. 免疫组化以PBS液代替 I 抗体作为阴性对照, 原位杂交以不含RECK探针的标本作阴性对照. 阳性对照为已知的RECK阳性的乳腺癌组织切片. RECK蛋白阳性信号均呈棕黄色颗粒样物质, 位于细胞质内. RECK mRNA阳性信号呈紫蓝色颗粒, 位于细胞质内. 免疫组化结果判定: 高倍镜下随机选取5个视野(每个视野观察细胞数不少于200个), 按阳性细胞所占百分比及着色深浅进行结果判定<sup>[8-9]</sup>. (1)按切片中细胞着色深浅评分: 0分, 细胞无显色; 1分, 浅黄色; 2分, 棕黄色; 3分, 棕褐色. (2)按阳性细胞数占同类细胞数的百分比, <30%为1分, 30%-70%为2分, >70%为3分. 取(1), (2)两项评分的乘积作为总积分, 0-1分为阴性(-), 2-3分为弱阳性(+), ≥4分为阳性(++). 原位杂交结果判定<sup>[10]</sup>: 在200倍显微镜下随机选择5个区域, 计数每个视野阳性细胞的百分比, 再取其平均值. 表达结果采用半定量评估: 阴性为阳性细胞数<10%, 弱阳性为阳性细胞数10%-15%, 中度阳性为阳性细胞数15%-50%, 强阳性为阳性细胞数≥50%.

## ■ 相关报道

国内外学者采用RT-PCR、原位杂交、Western blot和免疫组织化学等技术分别检测了RECK基因在胃癌、肝癌、乳腺癌等肿瘤中的表达量, 以期揭示RECK基因与肿瘤发生、发展及浸润、转移的关系, 有学者构建了RECK基因的真核表达载体并转染了恶性肿瘤细胞株, 继而筛选出了稳定表达该基因的细胞株.

### ■创新视点

本研究首次采用免疫组织化学及原位杂交技术联合检测RECK基因食管鳞癌组织、癌旁不典型增生组织及正常食管黏膜组织的表达情况,探讨RECK在食管癌发生、发展中的作用。

表 1 RECK在食管鳞癌组织、非典型增生及正常黏膜组织中蛋白及mRNA的表达

	RECK蛋白				$\chi^2$	<i>P</i>	RECK mRNA				
	<i>n</i>	-	+	阳性率(%)			-	+	阳性率(%)	$\chi^2$	<i>P</i>
正常黏膜上皮	62	9	53	85.5	10.331	0.006	11	51	82.3	19.186	0.000
非典型增生	31	9	22	71.0			12	19	61.3		
鳞癌	62	25	37	59.7			34	28	45.2		

表 2 RECK蛋白及mRNA表达与食管鳞癌临床生物学行为的关系

	RECK蛋白				$\chi^2$	<i>P</i>	RECK mRNA				
	<i>n</i>	-	+	阳性率(%)			-	+	阳性率(%)	$\chi^2$	<i>P</i>
组织学分级					10.422	0.005				6.799	0.033
I	15	1	14	93.3			4	11	73.3		
II	25	11	14	56.0			16	9	40.0		
III	22	13	9	40.9							
浸润深度					8.550	0.014				7.862	0.020
浅肌层	7	0	7	100.0			1	6	85.7		
深肌层	14	5	9	64.3			6	8	57.1		
纤维膜	41	20	21	51.2							
淋巴结转移					4.751	0.029				9.121	0.003
无	42	13	29	69.0			17	25	59.5		
有	20	12	8	40.0							

**统计学处理** 应用SPSS11.0统计学软件,采用 $\chi^2$ 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 RECK蛋白在食管鳞癌组织中的表达及其与临床生物学行为的关系** RECK蛋白阳性表达主要位于肿瘤细胞的胞质中,呈浅黄色至深黄色(图1,表1-2)。

**2.2 RECK mRNA在食管鳞癌组织中的表达及其与临床生物学行为的关系** RECK mRNA阳性表达主要位于食管鳞状上皮细胞的胞质中,呈蓝紫色颗粒(图2)。在食管鳞癌癌变过程中RECK mRNA表达在癌组织、癌旁不典型增生组织及正常黏膜组织中的表达率依次增高,分别为59.7% (37/62)、71.0%(22/31)、85.5%(53/62),组间比较有明显差异( $\chi^2 = 10.331, P < 0.01$ ,表1)。RECK mRNA表达与食管鳞癌患者组织学分级、浸润深度、淋巴结转移有关( $\chi^2$ 分别为10.422, 8.550, 4.751, *P*均 $< 0.05$ ,表2)。

**2.3 RECK蛋白及mRNA在食管鳞癌组织中表达的相关性分析** RECK蛋白及mRNA在食管鳞癌组织中的表达呈正相关关系,在RECK蛋白表达阳性的37病例中,其mRNA表达阳性的占23例,而在RECK蛋白表达阴性的25病例中,其mRNA

表达阴性的占20例,两组之间比较有显著性差异( $r = 0.416, P < 0.01$ ,表3)。

## 3 讨论

RECK基因是近年来发现的与肿瘤的恶性表型有密切关系的一种新型的基因,能够抑制肿瘤的增殖和侵袭<sup>[11-16]</sup>。RECK基因编码大约110 kDa的跨膜蛋白,有多个表皮生长因子样的重复区和丝氨酸蛋白酶抑制物相似区域。RECK基因普遍存在于各种正常组织和非肿瘤细胞系中,而在一些肿瘤来源的细胞系和肿瘤基因转化的成纤维细胞中,其表达被抑制<sup>[17-20]</sup>。当恢复RECK基因表达则抑制了一些肿瘤细胞系的转移或恶性表型,同时抑制这些细胞分泌基质金属蛋白酶MMP-9和MMP-2等<sup>[21-24]</sup>。本研究应用原位杂交技术和免疫组化技术系统的对比研究了食管黏膜上皮癌变过程中RECK的变化规律及其与食管鳞癌临床生物学行为的关系。

本实验研究结果显示,RECK mRNA及其蛋白在癌组织的表达均低于在正常组织和不典型增生组织中的表达,差异有统计学意义。表明RECK基因在食管鳞状细胞癌中无论转录水平还是蛋白水平均有表达下调,这就说明了RECK低表达的肿瘤具有更强的侵袭能力,提示RECK

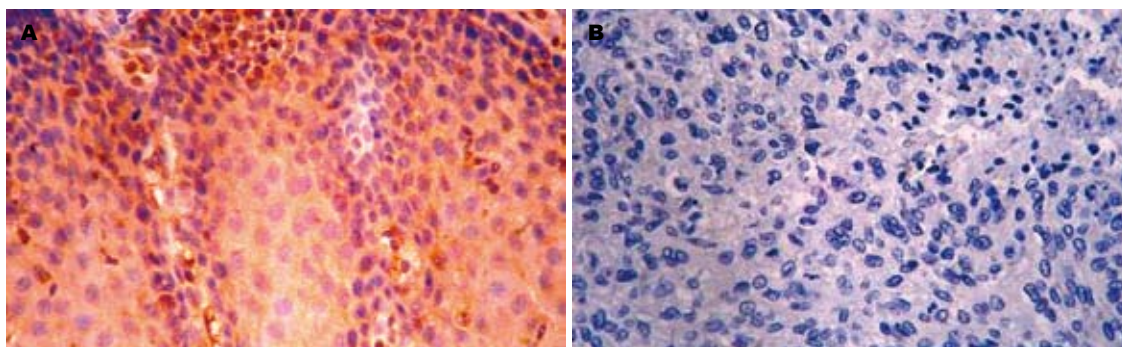


图 1 RECK的表达(SP × 200). A: 正常黏膜; B: 癌组织.

■应用要点  
RECK基因可作为食管癌的早期诊断和判断预后的分子指标.

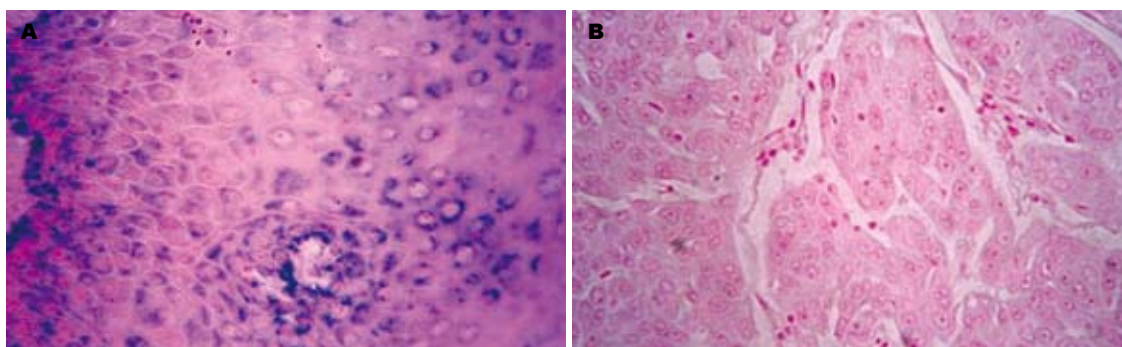


图 2 RECK mRNA的表达(ISH × 200). A: 正常黏膜; B: 癌组织.

表 3 RECK蛋白及mRNA在食管鳞癌中的表达及相关性

RECK蛋白表达	n	RECK mRNA表达		r	P
		+	-		
+	37	23	14	0.416	0.001
-	25	5	20		

的低表达可能与食管癌的发生有关. RECK mRNA及其蛋白的表达均与肿瘤的分化程度有关, 分化程度越高, 其表达越高, 提示RECK的表达对食管癌恶性程度的评估有一定的参考价值. 食管癌组织中RECK mRNA与其蛋白的表达密切相关, 提示RECK mRNA的表达情况可以间接反映其蛋白表达水平, 食管癌组织中RECK mRNA的阳性表达率略低于RECK蛋白表达率, 62例食管癌中仅发现14例RECK蛋白阳性而mRNA阴性, 提示可能存在RECK基因转录后调节, 对于RECK mRNA和RECK蛋白同时无表达的20例食管鳞状细胞癌, 推测可能为RECK基因的纯合性缺失或启动子高甲基化所致.

研究结果表明RECK基因在正常食管组织、癌旁不典型增生组织及癌组织中均有表达, 但在食管癌组织中的表达水平显著降低, 提示在食管鳞癌中RECK mRNA及蛋白表达量的变

化与高度潜在的侵袭和转移有较强的关系, 与预后有关, 可作为判断预后的一项指标, 有利于我们进一步了解食管癌的生物学行为, 为食管癌的早期诊断和治疗提供一个新的途径.

#### 4 参考文献

- 1 Takahashi C, Sheng Z, Horan TP, Kitayama H, Maki M, Hitomi K, Kitaura Y, Takai S, Sasahara RM, Horimoto A, Ikawa Y, Ratzkin BJ, Arakawa T, Noda M. Regulation of matrix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13221-13226
- 2 Li SL, Gao DL, Zhao ZH, Liu ZW, Zhao QM, Yu JX, Chen KS, Zhang YH. Correlation of matrix metalloproteinase suppressor genes RECK, VEGF, and CD105 with angiogenesis and biological behavior in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6076-6081
- 3 Span PN, Sweep CG, Manders P, Beex LV, Leppert D, Lindberg RL. Matrix metalloproteinase inhibitor reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs: a prognostic marker for good clinical outcome in human breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2710-2715
- 4 Masui T, Doi R, Koshiha T, Fujimoto K, Tsuji S, Nakajima S, Koizumi M, Toyoda E, Tulachan S, Ito D, Kami K, Mori T, Wada M, Noda M, Imamura M. RECK expression in pancreatic cancer: its correlation with lower invasiveness and better prognosis. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1779-1784
- 5 Chang HC, Cho CY, Hung WC. Downregulation of RECK by promoter methylation correlates with

### ■同行评价

本研究设计合理, 结果明确, 科学性和可读性均能反映国内食管鳞癌中RECK的相关研究水平.

- lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 169-173
- 6 da Silva Cardeal LB, Brohem CA, Corrêa TC, Winnischofer SM, Nakano F, Boccardo E, Villa LL, Sogayar MC, Maria-Engler SS. Higher expression and activity of metalloproteinases in human cervical carcinoma cell lines is associated with HPV presence. *Biochem Cell Biol* 2006; 84: 713-719
  - 7 Huber RM, Reck M, Gosse H, von Pawel J, Mezger J, Saal JG, Kleinschmidt R, Steppert C, Stepling H. Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2006; 27: 1183-1189
  - 8 李晟磊, 赵秋民, 刘宗文, 赵志华, 高冬玲, 郑湘予, 陈奎生, 张云汉. 食管鳞癌中RECK和MMP-9蛋白表达的相关性及临床病理意义. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1082-1086
  - 9 刘军, 付卫, 张波, 张同琳. 结肠癌组织中S100A4基因的表达及其意义. *中华肿瘤防治杂志* 2007; 22: 1703-1706
  - 10 曹学全. 食管鳞癌中组织蛋白酶B、层粘连蛋白及Syndecan-1表达与浸润转移关系的研究. *郑州大学学报(医学版)* 2007; 43: 1-4
  - 11 Takenaka K, Ishikawa S, Kawano Y, Yanagihara K, Miyahara R, Otake Y, Morioka Y, Takahashi C, Noda M, Wada H, Tanaka F. Expression of a novel matrix metalloproteinase regulator, RECK, and its clinical significance in resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1617-1623
  - 12 Noda M, Oh J, Takahashi R, Kondo S, Kitayama H, Takahashi C. RECK: a novel suppressor of malignancy linking oncogenic signaling to extracellular matrix remodeling. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 167-175
  - 13 Sasahara RM, Brochado SM, Takahashi C, Oh J, Maria-Engler SS, Granjeiro JM, Noda M, Sogayar MC. Transcriptional control of the RECK metastasis/angiogenesis suppressor gene. *Cancer Detect Prev* 2002; 26: 435-443
  - 14 Hsu MC, Chang HC, Hung WC. HER-2/neu represses the metastasis suppressor RECK via ERK and Sp transcription factors to promote cell invasion. *J Biol Chem* 2006; 281: 4718-4725
  - 15 Kondo S, Shukunami C, Morioka Y, Matsumoto N, Takahashi R, Oh J, Atsumi T, Umezawa A, Kudo A, Kitayama H, Hiraki Y, Noda M. Dual effects of the membrane-anchored MMP regulator RECK on chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *J Cell Sci* 2007; 120: 849-857
  - 16 Rabien A, Burkhardt M, Jung M, Fritzsche F, Ringsdorf M, Schick Tanz H, Loening SA, Kristiansen G, Jung K. Decreased RECK expression indicating proteolytic imbalance in prostate cancer is associated with higher tumor aggressiveness and risk of prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 51: 1259-1266
  - 17 Clark JC, Thomas DM, Choong PF, Dass CR. RECK-a newly discovered inhibitor of metastasis with prognostic significance in multiple forms of cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 675-683
  - 18 Chang HC, Liu LT, Hung WC. Involvement of histone deacetylation in ras-induced down-regulation of the metastasis suppressor RECK. *Cell Signal* 2004; 16: 675-679
  - 19 Chang HC, Cho CY, Hung WC. Silencing of the metastasis suppressor RECK by RAS oncogene is mediated by DNA methyltransferase 3b-induced promoter methylation. *Cancer Res* 2006; 66: 8413-8420
  - 20 Sasahara RM, Takahashi C, Noda M. Involvement of the Sp1 site in ras-mediated downregulation of the RECK metastasis suppressor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 668-675
  - 21 Cho CY, Wang JH, Chang HC, Chang CK, Hung WC. Epigenetic inactivation of the metastasis suppressor RECK enhances invasion of human colon cancer cells. *J Cell Physiol* 2007; 213: 65-69
  - 22 Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of MT1-MMP, RECK, and EMMPRIN in ameloblastic tumors. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 345-351
  - 23 Oh J, Diaz T, Wei B, Chang H, Noda M, Stetler-Stevenson WG. TIMP-2 upregulates RECK expression via dephosphorylation of paxillin tyrosine residues 31 and 118. *Oncogene* 2006; 25: 4230-4234
  - 24 Takagi S, Kato Y, Asano K, Ohsaki T, Bosnakovski D, Hoshino Y, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T. Matrix metalloproteinase inhibitor RECK expression in canine tumors. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 761-767

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

### • 消息 •

## 世界华人消化杂志网络版的发表前链接

**本刊讯** 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程. (常务副总编辑: 张海宁 2008-05-28)