

鼻息肉的 2-DE 图谱建立和蛋白质组学分析

贺广湘¹, 孙虹^{1,*}, 王天生¹, 李萃², 刘火旺¹, 陈玉¹

(中南大学 1. 湘雅三医院耳鼻咽喉科, 长沙 410013;

2. 湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室, 长沙 410008)

[摘要] 目的:建立鼻息肉及鼻黏膜双向凝胶电泳(two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, 2-DE)图谱,鉴定差异表达蛋白质。方法:收集鼻息肉及鼻黏膜样本各7例,采用固相pH梯度2-DE,凝胶银染,扫描图像,ImageMaster 2-DE软件比较分析等方法,识别差异表达蛋白质,通过质谱分析得到相应肽质指纹图谱(peptide mass fingerprint, PMF),采用PeptIdent软件查询Swiss-Prot and TrEMBL数据库,鉴定差异表达蛋白质。结果:建立了鼻息肉和鼻黏膜蛋白质的2-DE图谱。鼻息肉和鼻黏膜3块凝胶的平均蛋白质点数分别为 825 ± 78 和 936 ± 62 ;平均匹配点数为 682 ± 96 和 821 ± 78 ,匹配百分率为82.7%和87.7%;同一鼻息肉的3块胶在蛋白质点位置上有较好的重复性,不同胶间蛋白质点在等电聚焦(IEF)方向偏差为 (1.06 ± 0.14) mm,在SDS-PAGE方向偏差为 (1.45 ± 0.21) mm。比较分析两种组织各7例样本的2-DE图谱,鼻息肉和鼻黏膜蛋白质点数为1458个和1617个,平均匹配点数为1026个。质谱分析差异蛋白质点40个,获取34张PMF,查询数据库鉴定出蛋白质24个。结论:建立了分辨率高和重复性好的鼻息肉及鼻黏膜2-DE图谱,识别鉴定出一些与鼻息肉病变相关的蛋白质。

[关键词] 鼻息肉; 鼻黏膜; 蛋白质组学; 差异表达蛋白质

[中图分类号] R765.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2006)04-0487-06

Establishment of 2-dimensional gel electrophoresis map and analysis of proteomics from human nasal polyps

HE Guang-xiang¹, SUN Hong^{1,*}, WANG Tian-sheng¹, LI Cui², LIU Huo-wang¹, CHEN Yu¹

(1. Department of Otorhinolaryngology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013; 2. Key Laboratory of Cancer Proteomics of Ministry of Public Health, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: **Objective** To establish 2-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis (2-DE) map from human nasal polyps and normal nasal mucosa, and to identify differential expression proteins of 2-DE map. **Methods** Samples of nasal polyps and nasal mucosa (each sample group containing 7 cases) were obtained. The total proteins were extracted and separated by immobilized pH gradient (IPG)-based 2-DE. The silver-stained 2-DE was scanned with digital ImagerScanner and analyzed with ImageMaster 2-DE Elite 4.01 software. To obtain peptide mass fingerprint (PMF) of differential protein spots, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) was used. The PMF was searched in Swiss-Prot and TrEMBL database by PeptIdent software, to identify differential expression proteins. **Results** The well-resolved, reproducible 2-DE maps of nasal polyps and nasal mucosa were established. For the polyps tissues, the average proteins spot of three 2-DE maps was 825 ± 78 ; and 682 ± 96 spot was matched with the average matching rate of 82.7%. The average deviations of matched spot position were (1.13 ± 0.16) mm

收稿日期:2005-11-25 作者简介:贺广湘(1965-),男,湖南邵阳人,副主任医师,博士,主要从事耳鼻咽喉头颈外科临床科研工作。

* 通讯作者, shjhaj@vip.163.com

基金项目:教育部博士点基金(20030533006);湖南省卫生厅课题(B2004-069);中南大学博士创新选题(030639)

in IEF direction and (1.45 ± 0.21) mm in SDS-PAGE direction, respectively. For the nasal mucosa tissues, the average proteins spot of three 2-DE maps was 936 ± 62 ; and 821 ± 78 spots were matched with the average matching rate of 87.7%. After comparing the 2-DE maps of nasal polyps and nasal mucosa tissues, the protein spots were 1 458 and 1 617 respectively; and 1 026 protein spots were matched. Forty differential expression protein spots were incised from sliver staining gel randomly and digested in the gel by TPCK-Trypsin. Thirty-four PMFs were obtained by MALDI-TOF-MS and 24 differential proteins were identified. **Conclusion** The well-resolved, reproducible 2-DE maps of human nasal polyps and nasal mucosa have been successfully established. Certain differential proteins related to the pathogenesis of human nasal polyps are identified.

Key words: nasal polyps; nasal mucosa; proteomics; differential expression protein

[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2006,31(4):0487-06]

鼻息肉(nasal polyps)是临床常见病,发病率高达2.7%^[1],其发病机制至今仍未阐明^[2]。生物有机体的生理、病理活动主要是通过蛋白质来实现的,对蛋白质结构和功能的研究将直接阐明生命在生理或病理条件下的变化机制^[3,4]。蛋白质组学是从整体、动态的角度,对发病机制有关因素高通量的综合研究,近年来,蛋白质组学被广泛应用于人类疾病发病机制、治疗和药物筛选研究之中,并取得了大量有意义的结果^[3-5]。因此本研究从蛋白质组学这一全新技术入手,从整体、动态水平这一角度来研究鼻息肉的发病机制,以期发现鼻息肉发病机制的有关线索。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 样本 鼻息肉及对照鼻黏膜组织样本各7例,均取自中南大学湘雅三医院住院病人。7例鼻息肉病人中,男6例,女1例,年龄18~54岁;对照组鼻黏膜取自单纯鼻中隔偏曲病人的中鼻甲黏膜,其中男6例,女1例,年龄24~46岁。

1.1.2 试剂 硫脲、二硫苏糖醇(DTT)、碘乙酰胺、双向凝胶电泳标准蛋白质、TPCK-Trypsin、铁氰化钾、硫代硫酸钠、碳酸氢铵、氯化钙、三氟乙酸(TFA)、基质 α -氰基-4-羟基肉桂酸(CCA)均为美国Sigma公司产品;固相pH梯度干胶条(IPGstrip pH 3~10 L, 24 cm), IPG缓冲液(pH 3~10),两性电解质(pharmalyte, pH 3~10),覆盖液,蛋白银染试剂盒,尿素,丙烯酰胺,甲叉双丙烯酰胺,甘氨酸, Tris, CHAPS, SDS, NP-40, Triton X-100, PMSF和EDTA均为美国Amersham Biosciences公司产品; ZipTip[®]为美国Millipore公司产品;乙睛为进口色谱纯。

1.1.3 仪器 ICGphor等电聚焦仪、Ettan DALT II垂直平板电泳系统、ImageMaster 2D Elite 4.01凝胶图像分析软件、Imagescanner扫描仪、Labscan扫描控制和分析前处理软件为美国Amersham Biosciences公司产品; SaVant冷冻浓缩机构自美国; Applied Biosystem Voyager-DETM STR Biospectrometry[™] workstation System 4307 MALDI-TOF-MS质谱仪购自美国ABI公司;低温高速冷冻离心机系德国生产。

1.2 方法

1.2.1 样本的采集、组织总蛋白制备和蛋白浓度测定 样本均为术中取得,样本的采集、组织总蛋白制备和蛋白浓度测定按孙虹等^[6]介绍的方法进行。

1.2.2 固相pH梯度2-DE 按ICGphor等电聚焦系统指南和Gorg等^[7]介绍的方法进行。

1.2.3 银染 电泳所得到的2-DE胶按蛋白质银染试剂盒的操作手册进行银染。

1.2.4 凝胶图像分析 凝胶图像分析按孙虹等^[6]介绍的方法进行。斑点位置的重复性按Gorbet等^[8]的方法计算。

1.2.5 质谱样品制备 随机选取并切割分辨率较好的蛋白质点40个,同时取非蛋白区域胶作空白对照,置于1.5 mL Eppendorf管中,质谱样品制备按Li等^[5]介绍的实验方法进行。

1.2.6 质谱分析 制备好的样品在MALDI-TOF-MS仪上分析,采用Li等^[5]介绍的实验方法进行。

1.2.7 数据库查询 通过因特网进入瑞士生物信息学研究所建立的蛋白质专家分析系统(Expasy)网站(<http://us.expasy.org/>),应用Peptide软件查询Swiss-Prot and TrEMBL数据库。输入

查询条件:肽片段质量控制在 800 ~ 4 000D (1 D = 1 u),物种来源为人类,表观 pI 的误差范围为 ± 1.0 pH,表观 Mr 的误差范围为 $\pm 20\%$,获得肽片段所选用的酶为胰蛋白酶,酶解片断不完全选择为 1 个,肽片段质量最大误差控制在 ± 0.5 D,离子选择 $[M + H]^+$ 和 monoisotopic,半胱氨酸为脲甲基半胱氨酸(Carbamidomethyl-Cys),被选择的片段峰信号应较强,为基线的 1 倍以上,最小匹配的肽片段数为 4。

2 结 果

2.1 2-DE 图谱的建立 相同条件下对鼻息肉及鼻黏膜同一样品分别进行了 3 次重复性 2-DE 检测,发现 3 次 2-DE 图谱非常相似。采用 Image scanner 图像扫描仪获取图像和 ImageMaster 2D Elite 4.01 软件分析,在相同的设定值时检测到蛋白质点数分别为:鼻息肉(825 ± 78)个,鼻黏膜(936 ± 62)个。经过背景消减后,将其中的一块胶定为参考胶,进行凝胶蛋白质点匹配,结果鼻息肉平均匹配点数为(682 ± 96)个,鼻黏膜(821 ± 78)个,其平均匹配百分率分别为 82.7% 和 87.7%。斑点位置的重复性检测按 Corbett 等^[8]报道的方法进行,任意选取同一鼻息肉的 3 块胶中相互匹配的且分辨清楚的 50 个蛋白质点进行位置偏移分析,发现 3 块胶的蛋白质点在位置上有较好的重复性,不同胶间蛋白质点在 IEF 方向的平均偏差为(1.06 ± 0.14) mm, SDS-PAGE 方向的平均偏差为(1.21 ± 0.25) mm。

2.2 正常鼻黏膜和鼻息肉 2D 图谱的比较分析

在相同条件下对鼻息肉及鼻黏膜各 7 例分别进行了 2-DE,发现蛋白质的分布模式非常相似,以 PI 4 ~ 8 和 Mr 20 ~ 75 kD 范围的蛋白质斑点分布最多,图 1 是一张鼻黏膜 2-DE 银染胶,图 2 是一

张鼻息肉 2-DE 银染胶。利用 ImageMaster 2D Elite 4.01 软件进行分析匹配,鼻息肉及鼻黏膜分别各自建立 7 块胶的平均凝胶图谱,比较分析 2 种组织 2-DE 图谱的平均凝胶图谱,鼻息肉和鼻黏膜蛋白质点数分别为 1 458 个和 1 617 个,平均匹配点数为 1 026 个。

2.3 MELDI-TOF 质谱肽指纹图鉴定蛋白质

由 data explorerTM 显示肽质量指纹图(图 3),然后进行基线调整去除干扰峰、滤过同位素峰和提取肽质量数据(图 4),利用 pepIdent 查询软件应用 MALDI-TOF-MS 数据在限制相应的查询条件下搜索 Swiss-Prot 以及 TrEMBL 数据库。为了证实匹配结果的准确性,对鼻黏膜和鼻息肉的两块胶上同一位置的两个点(N0 和 P0)进行了质谱分析,证实这两个点是同一种蛋白(Q8TCQ6, Hypothetical protein),即 2-DE 凝胶上相同位置的蛋白质点系同种蛋白。获取并比较蛋白质点的平均体积强度百分比(%),发现鼻息肉和鼻黏膜平均差异蛋白质点数为(85 ± 34)个。随机选取至少在 5 对鼻黏膜和鼻息肉组织中均有相同变化的差异蛋白质斑点共 40 个,其中 20 个点仅在鼻黏膜表达(图 1),另 20 个点仅在鼻息肉组织中表达(图 2)。

40 个差异表达的蛋白质点中获得 34 张肽质量指纹图谱,另有 6 个蛋白质点未获得肽质量指纹图谱。进行数据库查询,查询结果有 3 种:(1)6 个没有匹配到数据库中的蛋白质;(2)4 个匹配到数据库中蛋白质,蛋白质只有其部分序列被测定,尚需进一步鉴定;(3)24 个在数据库中匹配到符合结果要求的已知蛋白质,其中 10 个在鼻黏膜中有表达,而鼻息肉中无表达的蛋白质点,14 个在鼻息肉组织中有表达,而鼻黏膜组织中无表达的蛋白质点(表 1)。

表 1 PeptIdent 软件在 Swiss-prot/TrEmbl 数据库中搜索到的差异表达蛋白质

蛋白点编号	匹配的肽段数	数据库序列号	蛋白质名称	等电点	相对分子质量	序列覆盖率(%)
N0	5/17	Q8TCQ6	Hypothetical protein	undefined	undefined	34.9
N1	4/16	P01877	Ig alpha-2 chain C region	undefined	undefined	13.2
N2	4/13	Q92492	Cholecystokinin-B receptor/gastrin receptor	undefined	undefined	19.4
N6	4/14	P29992	Guanine nucleotide-binding protein G(γ)	5.51	42 123	21.2
N7	4/17	Q03405-2	Monocyte activation antigen Mo3(CD87 antigen)	5.83	32 030	16.2
N8	4/12	O00322	Uroplakin Ia (UPLa) (UPKa)	5.16	28 878	36.0
N9	4/13	Q14964	Ras-related protein Rab-39A	6.90	24 869	18.4
N13	4/16	P55212	Caspase-6 subunit p18	6.82	18 067	24.4
N14	6/16	Q93038	Apoptosis-mediating receptor DR3	6.71	23 197	20.1
N16	5/13	Q96NV3	Hypothetical protein FLJ30030	8.00	18 412	38.9
N17	5/17	P56706	Wnt-7b protein	8.96	35 679	19.5

续表

蛋白点编号	匹配的肽段数	数据库序列号	蛋白质名称	等电点	相对分子质量	序列覆盖率(%)
P0	4/14	Q8TCQ6	Hypothetical protein	undefined	undefined	23.8
P1	5/19	Q8IYP5	Insulin-like growth factor binding protein 1	undefined	undefined	34.4
P3	4/17	P36959	GMP reductase 1	6.60	37 418	24.1
P5	4/16	Q13093	Platelet-activating factor	6.99	47 792	15.3
P6	5/16	P05362	Intercellular adhesion molecule-1	7.56	55 216	16.1
P7	4/10	P08910	Abhydrolase domain containing protein 2	6.24	48 314	12.5
P8	6/20	Q9UQ61	Tumor suppressor p53	6.87	43 711	31.8
P10	4/14	Q9BPZ7	SAPK interacting protein 1	7.24	59 112	15.2
P11	6/23	P10828	Thyroid hormone receptor beta-1	6.68	52 787	13.7
P12	10/24	Q12933	TNF receptor associated factor 2	7.66	55 859	21.2
P13	6/18	Q14865	Modulator recognition factor protein 2	undefined	undefined	19.3
P15	7/16	P09382	Galectin-1 (Lactose-binding lectin 1)	5.34	14 584	78.4
P17	5/16	Q9Y3C8	Protein CGI-126 (Protein HSPC155)	6.91	19 458	18.6
P18	5/14	Q96E17	Ras-related protein Rab-3C	5.09	25 952	29.5
P19	7/19	P19883	Follistatinundefined	5.31	34 754	25.1

Ni 代表鼻黏膜 2-DE 图谱进行质谱分析的不同差异蛋白质点, Pi 代表鼻息肉 2-DE 图谱进行质谱分析的不同差异蛋白质点

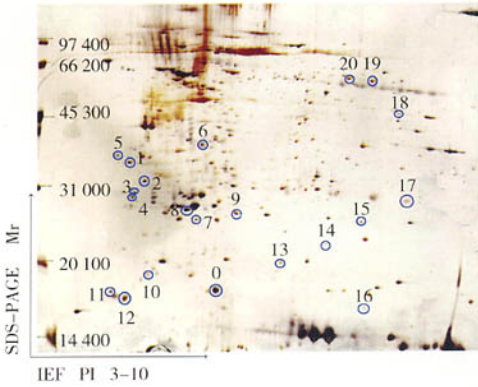


图1 鼻黏膜 2-DE 图谱和进行质谱分析的差异蛋白质点

Fig.1 Two-dimensional electrophoretic map of human nasal mucosa and the identified differential expression protein spots

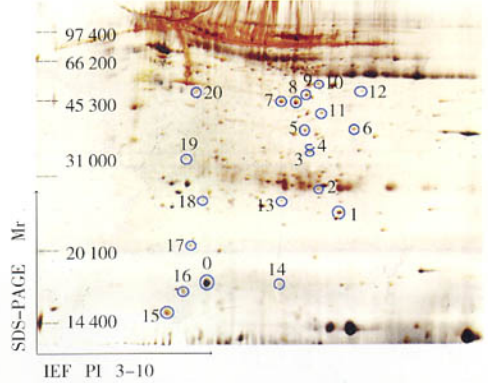


图2 人鼻息肉 2-DE 图谱和进行质谱分析的差异蛋白质点

Fig.2 Two-dimensional electrophoretic map of human nasal polyps and the identified differential expression protein spots

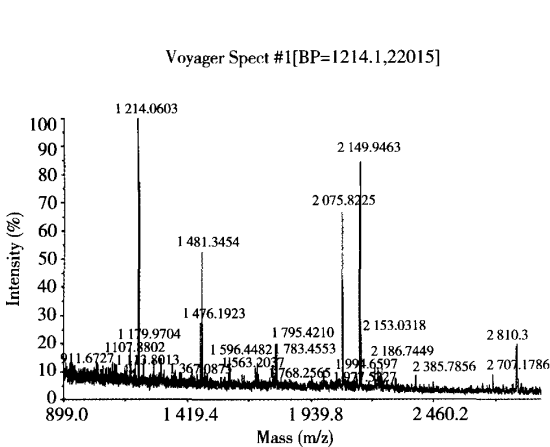


图3 Data explorer™ 显示的鼻黏膜 2-DE 图谱中 8 号蛋白质指纹图谱
Fig.3 Data explorer™ showing the peptide mass fingerprinting of protein 8 in 2-DE map of human nasal mucosa

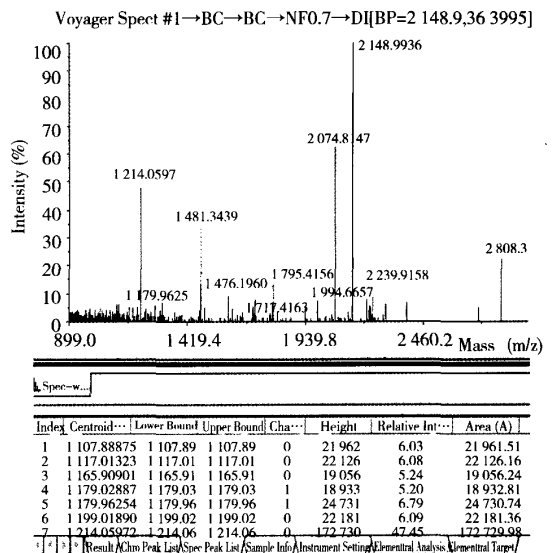


图4 显示经过 data explorer™ 进行基线调整和去干扰峰、同位素峰后的 8 号指纹图谱
Fig.4 Data explorer™ showing the peptide mass fingerprinting of protein 8 performed by baseline adjusting and interfere peak and isotope peak removing

3 讨论

建立图像清晰、分辨率高和重复性好的2-DE图谱是蛋白质组学研究的关键。由于组织成分的复杂性及个体差异,相对于细胞系的研究,组织的固相pH梯度2-DE及后续的分析均较为复杂。为此,本实验对鼻息肉和鼻黏膜标本的采集、组织总蛋白质的抽提及2-DE的上样量进行了多次的摸索,在样品制备、2-DE胶的制备以及银染等过程中尽量保持其统一性,使其重复性大大增加。2-DE图谱蛋白质斑点的重复性、匹配率和清晰性结果都令人满意。本实验双向电泳3次重复实验的位置偏差在IEF方向的平均偏差为 (1.06 ± 0.14) mm, SDS-PAGE方向的平均偏差为 (1.21 ± 0.25) mm,结果与Corbett等^[8]报道的结果基本吻合,表明本实验获得了图像清晰、分辨率高和重复性好的鼻息肉及鼻黏膜组织的2-DE电泳图谱(图1,2)。

本实验对鼻黏膜和鼻息肉的2-DE图谱中的40个差异蛋白质点进行了PMF分析,初步鉴定出24个蛋白质,其中在鼻黏膜中有表达,而鼻息肉中无表达的蛋白质点10个;在鼻息肉中有表达,而鼻黏膜中无表达的蛋白质点14个。

鉴定的差异表达蛋白质中,其中包括许多细胞因子和转录因子。这些细胞因子和转录因子可能在鼻息肉的发病中起重要作用。鼻息肉中血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)有表达,而鼻黏膜中无表达。PAF是一种作用很强的炎症介质,是由磷脂酶A2产生的膜磷脂代谢产物,其生物活性主要是导致血管渗漏、趋化炎症细胞和促进黏膜腺体的分泌。有研究表明,PAF通过非特异的途径促进嗜酸粒细胞和中性粒细胞在气道黏膜的聚集,此时PAF主要是对嗜酸粒细胞的聚集起作用^[9],PAF可以使中耳黏膜血管通透性增高^[10],也可以导致中耳黏膜黏蛋白分泌增加^[11]。这些血管通透性增加和杯状细胞增生及黏蛋白分泌增加都是鼻息肉发生和发展的重要特征。近来研究发现,以嗜酸粒细胞为主的鼻息肉中PAF的表达显著高于非嗜酸粒细胞为主的鼻息肉^[12],而且PAF可以使鼻黏膜渗液增加。这些研究提示,PAF在鼻息肉发病中的作用可能是多方面的,可以趋化炎症细胞(尤其是嗜酸粒细胞)、促进杯状细胞增生和促进水肿。

一般认为,鼻息肉的主要炎性细胞是中性粒

细胞和嗜酸粒细胞,炎性细胞在鼻黏膜组织局部的聚集有赖于黏附分子的作用,其中细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)是十分重要的一种。本研究发现,在鼻息肉组中ICAM-1的表达较鼻黏膜组显著增高,提示ICAM-1在鼻息肉发病中可能有重要作用。曾有学者研究发现,鼻息肉中ICAM-1的表达显著增高,而且与嗜酸粒细胞的表达显著相关^[13];可溶性的ICAM-1在鼻息肉中的表达也显著增高^[14];在以嗜酸粒细胞为主的鼻息肉中ICAM-1的表达较以中性粒细胞为主的鼻息肉显著增高^[15],这些研究均提示了ICAM-1是鼻息肉嗜酸粒细胞聚集的重要因素。嗜酸粒细胞在鼻息肉的聚集是鼻息肉的一个特征,而这种聚集是在许多细胞因子作用下产生的,如何降低嗜酸粒细胞在鼻黏膜的聚集是预防鼻息肉的发生和发展,以及防止其复发的有效途径。

有文献报道胰岛素生长因子黏附蛋白质1(insulin-like growth factor binding protein 1)可以引起怀孕妇女子宫内膜水肿和损伤^[16],本研究中鼻息肉组织中该蛋白质表达增高,是否与鼻息肉组织水肿相关,有待进一步研究。*p53*基因是重要的抑瘤基因,是细胞增生的主要负调控子,它通过调控细胞周期和启动细胞凋亡维持细胞的正常功能^[17]。

本研究得到的仅为一个初步结果,尚需扩大鉴定数据和结合其它方法进行确证。通过蛋白质组学这种高通量的研究方法,本研究成功构建了鼻息肉和鼻黏膜2-DE图谱,对差异表达蛋白质进行质谱分析,发现了许多细胞因子和转录因子特异表达或表达上(下)调,这些蛋白的功能和结构各异,它们在鼻息肉发病机制中的作用有待于进一步研究。

致谢 本实验在中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室完成,对此谨致谢意。

参考文献:

- [1] Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, et al. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population based study [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2003, 112(7): 625-629.
- [2] Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: Still more questions than answers [J]. *J Laryngol Otol*, 2003, 117(1): 1-9.
- [3] Tyers M, Mann M. From genomics to proteomics [J]. *Nature*, 2003, 422(13): 208-215.
- [4] Sam Hanash. Disease proteomics [J]. *Nature*, 2003, 422

- (13):226-232.
- [5] Li C, Zhan XQ, Li MY, et al. Proteomics comparison of two-dimensional gel electrophoresis profiles from human lung squamous carcinoma and normal bronchial epithelial tissue [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2003, 1(1): 58-67.
- [6] 孙虹, 贺广湘, 王天生, 等. 鼻息肉、鼻息肉病及对照鼻黏膜蛋白质双向电泳图谱的建立[J]. 中国耳鼻喉喉颅底外科杂志, 2004, 10(2): 86-89, 93.
- [7] Grog A, Obermaier C, Boguth G, et al. The current state of two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients [J]. *Electrophoresis*, 2000, 21(6): 1037-1053.
- [8] Corbett JM, Dunn MJ, Posch A, et al. Positional reproducibility of protein spots in two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis using immobilised pH gradient isoelectric focusing in the first dimension: An interlaboratory comparison [J]. *Electrophoresis*, 1994, 15(8-9): 1205-1211.
- [9] McNulty CA, Symon FA, Wardlaw AJ. Characterization of the integrin and activation steps mediating human eosinophil and neutrophil adhesion to chronically inflamed airway endothelium [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 20(6): 1251-1259.
- [10] 陈亮, 黄以乐, 郭梦和. 血小板活化因子对豚鼠中耳黏膜血管通透性影响的实验研究[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(7): 510-511.
- [11] 陈亮, 黄以乐, 汪建, 等. 血小板活化因子对中耳黏膜细胞黏性糖蛋白分泌的影响[J]. 广东医学, 2003, 24(7): 698-700.
- [12] Furukawa M, Ogura M, Tsutsumi T, et al. Presence of platelet-activating factor in nasal polyps and eosinophils [J]. *Acta Otolaryngol*, 2002, 122(8): 872-876.
- [13] 孔红, 董震, 郭永清, 等. 细胞间黏附分子在鼻息肉组织中的表达及意义[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998, 33(6): 350-352.
- [14] Rogala B, Namyslowski G, Mrowka-Kata K, et al. Concentration of s-ICAM-1 in nasal polyps tissue [J]. *Med Sci Monit*, 2000, 6(6): 1109-1112.
- [15] Demoly P, Sahla M, Campbell AM, et al. ICAM-1 expression in upper respiratory mucosa is differentially related to eosinophil and neutrophil inflammation according to the allergic status [J]. *Clin Exp Allergy*, 1998, 28(6): 731-738.
- [16] Ghosh D, Bell SC, Sengupta J. Immunohistological localization of insulin-like growth factor binding protein-1 in primary implantation sites and trauma-induced decidual tissues of the rhesus monkey [J]. *Placenta*, 2004, 25(2-3): 197-207.
- [17] Levine AJ, Finlay CA, Hinds PW. P53 is a tumor suppressor gene [J]. *Cell*, 2004, 116(2 Suppl): S67-69.

(本文编辑 陈丽文)

《国际病理科学与临床杂志》

征 订 启 事

《国际病理科学与临床杂志》(原名《国外医学·生理、病理科学与临床分册》),创刊于1981年,为教育部主管、中南大学主办的国家级医学学术期刊。已被美国《化学文摘》(CA),中国生物学文摘及其数据库,中文生物学医学期刊文献数据库,中文科技资料目录-医药卫生,中国期刊全文数据库等国内外多家重要数据库和检索系统收录。

本刊为双月刊,逢双月末出版,大16开,国内外公开发行。定价8元/册,国内统一刊号:CN43-1458/R,国际标准刊号:ISSN 1673-2588;国内邮发代号:42-35,国外邮发代号:BM6564;各地邮局(所)均可订阅,漏订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

欢迎投稿

欢迎订阅

地址:湖南省长沙市湘雅路110号湘雅医学院50号信箱

邮编:410078

电话:0731-4805495;0731-4805496

传真:0731-4804351

E-mail: gwyxy@126.com; gwyx@xysm.net