

# Pin1 与 $\beta$ -catenin 在肺鳞癌和肺腺癌中的表达及意义

曹薇 张道荣 乔菊久 方长青 侯锐

**【摘要】** 背景与目的 Pin1 是人类的肽基脯氨酰异构酶,它使磷酸化的丝氨酸/苏氨酸—脯氨酰键异构化,调节磷酸化蛋白质活性,对人类恶性肿瘤的发生发展具有重要作用。本研究的目的是探讨 Pin1 在肺鳞癌和肺腺癌组织中的表达及其与肺癌临床病理学特征的关系,并分析其与  $\beta$ -连环素 ( $\beta$ -catenin) 是否存在相关性。方法 应用免疫组织化学(SP法)和 Western blot 法,检测肺癌组织和正常肺组织中 Pin1 和  $\beta$ -catenin 表达情况,并结合临床和病理资料进行分析。结果 免疫组化结果显示:Pin1 在 78.3% (54/69) 的肺癌组织中过度表达, $\beta$ -catenin 在 63.8% (44/69) 的肺癌组织中异常蓄积。Pin1 和  $\beta$ -catenin 表达水平与患者的性别、年龄、肺癌组织学分型、有无淋巴结转移和 TNM 分期等临床病理学特征无明显关系。Pin1 的过度表达与  $\beta$ -catenin 异常蓄积呈正相关 ( $P < 0.05$ )。Western blot 结果显示:Pin1 和  $\beta$ -catenin 在肺癌组织中的表达水平均高于正常肺组织 ( $P < 0.05$ )。结论 在肺鳞癌和肺腺癌中,Pin1 的过度表达可能直接导致肺癌的发生。Pin1 对  $\beta$ -catenin 的影响可能是 Pin1 发挥作用的机制之一。

**【关键词】** 肺肿瘤/鳞癌 肺肿瘤/腺癌 Pin1  $\beta$ -连环素

**【中图分类号】** R734.2

## Expression and its significance of Pin1 and $\beta$ -catenin in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung

CAO Wei\*, ZHANG Daorong, QIAO Jujiu, FANG Changqing, HOU Rui. \*Department of Pathology, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, P. R. China

Corresponding author: ZHANG Daorong, E-mail: caowei8003@126.com

**【Abstract】** **Background and objective** The conformation of a subset of phosphorylated serines or threonines preceding proline motifs is regulated by the prolyl isomerase Pin1. Pin1 plays a critical role in oncogenesis. The aim of this study is to explore the relationship between the expression of Pin1 and clinicopathological factors in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung, and to analyze the correlation between Pin1 and  $\beta$ -catenin. **Methods** The expression of Pin1 and  $\beta$ -catenin proteins was detected in 69 lung cancer cases by immunohistochemical SP method, and in 30 fresh lung samples by Western blot. **Results** Immunohistochemically, the overexpression of Pin1 and  $\beta$ -catenin in lung cancer was 78.3% (54/69) and 63.8% (44/69), respectively. The expression of Pin1 and  $\beta$ -catenin was not related to age, sex, histological classification, differentiation, lymph node metastasis and pTNM stages. There was a positive correlation between overexpression of Pin1 and aberrant  $\beta$ -catenin expression ( $P < 0.05$ ). Western blot results showed that the expression of Pin1 and  $\beta$ -catenin in lung cancer tissues was significantly higher than that of paracancerous lung tissues ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pin1 is overexpressed in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung and may play a critical role in oncogenesis of lung cancer. Overexpression of Pin1 might contribute to the upregulation of  $\beta$ -catenin and it may be one of the pathways for Pin1 to work.

**【Key words】** Lung neoplasms/squamous cell carcinoma Lung neoplasms/adenocarcinoma Pin1  $\beta$ -catenin

蛋白质序列中丝氨酸/苏氨酸—脯氨酰键的磷酸化,是控制细胞周期循环的关键性信号调节机制。

Pin1 是肽基脯氨酰异构酶家族成员之一,它能使蛋白质序列中磷酸化的丝/苏—脯氨酰键异构化,调节磷酸化蛋白质活性<sup>[1]</sup>,对人类恶性肿瘤的发生发展具有重要作用,所以成为近年来的又一个研究热点。本研究采用免疫组织化学与 Western blot 法,结合临床资料,

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学基础医学院病理教研室(曹薇、张道荣、乔菊久、方长青),中国医科大学附属第二医院胸外科(侯锐)  
(通讯作者:张道荣,E-mail:caowei8003@126.com)

检测 Pin1 和  $\beta$ -catenin 在肺腺癌和肺鳞癌组织中的表达情况,分析 Pin1 和  $\beta$ -catenin 表达的相关性,初步探讨 Pin1 在肺癌发生发展过程中的作用,为阐明肺癌发生的机制和寻找治疗肺癌的方法提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 69 例肺癌组织取自辽宁省肿瘤医院 1980 ~ 2001 年手术切除存档蜡块。组织均经 4% 甲醛固定,石蜡包埋,4  $\mu$ m 厚连续切片,作免疫组织化学染色。该 69 例患者中,男性 46 例,女性 23 例;平均年龄 54 岁;鳞癌 45 例,腺癌 24 例;中、高分化癌 43 例,低分化癌 26 例;有淋巴结转移者 38 例,无淋巴结转移者 31 例; 期 20 例, 期 10 例, 期 29 例, 期 10 例(国际抗癌联盟 1997 年分期标准)。20 例新鲜肺癌组织及 10 例新鲜癌旁肺组织取自中国医科大学附属第一医院胸外科 2005 年 3 ~ 7 月手术切除标本。术中切除后立即于液氮冷冻后置于 -70 $^{\circ}$ C 保存,用于提取胞核和胞质蛋白。

### 1.2 方法

**1.2.1 免疫组织化学** 69 例肺鳞癌和肺腺癌组织均行兔抗人 Pin1(1:100)多抗(美国 Santa Cruz 公司)和鼠抗人  $\beta$ -catenin(1:100)单抗(美国 Zymed 公司)免疫组织化学染色,SP 试剂盒和 DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。染色方法按说明书进行。以 PBS 代替一抗作为阴性对照,以正常肺组织为阳性对照。

**1.2.2 Western blot** Pin1 和  $\beta$ -catenin 浓缩型抗体同上,羊抗鼠二抗和鼠抗兔二抗均购自美国 Santa Cruz 公司。从组织内提取细胞总蛋白,经 SDS-PAGE 电泳分离后,把蛋白质转移到 PVDF 膜上。TTBS (TBS,50 g/L 脱脂奶粉)封闭 PVDF 膜后,加入兔抗人 Pin1 多克隆抗体(1:300)或鼠抗人  $\beta$ -catenin 单克隆抗体(1:250),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,TBS 漂洗后,加辣根过氧化物酶标记的鼠抗兔二抗(1:1000)或羊抗鼠二抗(1:1000)温育 90 min,最后用 DAB 显色。

### 1.3 结果判定

**1.3.1 免疫组织化学结果判定** 细胞内呈现棕黄色细小颗粒者为阳性染色;Pin1 在正常上皮细胞中不表达或呈微弱的核表达, $\beta$ -catenin 在正常上皮细胞中表达于细胞膜。每张切片在 400 倍镜下观察 5 个视野,每个视野计数 100 个肿瘤细胞,共计 500 个细胞。阳性细胞数分级: 25% 为 0,26% ~ 50% 为 1,51% ~ 74% 为 2, 75% 为 3;染色强度分级:无着色为 0,淡黄色为 1,棕黄色为 2,棕褐色为 3;最后判断标准为上

述两项得分相乘。Pin1 染色结果判定<sup>[2,3]</sup>:得分 3 分为过度表达。 $\beta$ -catenin 染色结果判定<sup>[4]</sup>: 10% 细胞出现胞质和(或)核表达为异位表达,得分 3 分为过度表达;异位表达和过度表达均归为异常蓄积。

**1.3.2 Western blot 结果判定** 将显色后的膜阴干,用图像分析仪测定各样品显色的灰度,利用灰度值进行分析。

**1.4 统计学分析** 应用 SPSS10.0 统计软件进行数据处理,采用确切概率<sup>2</sup> 检验分析各组计数资料及 Pin1 与  $\beta$ -catenin 表达的关系,采用 *t* 检验分析 Western blot 图像灰度值, $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 免疫组织化学结果(表 1)** 本研究中,在 69 例肺癌标本中有 54 例(78.3%)呈现 Pin1 的过度表达;而且,Pin1 主要定位在胞核和(或)胞质(图 1)。但是,Pin1 的表达水平与肺癌各临床病理学特征无明显关系。 $\beta$ -catenin 在肿瘤细胞中异常蓄积,即膜表达下降或缺失,胞核和(或)胞质表达增强。本研究中,在 69 例肺癌标本中有 44 例(63.8%)呈现  $\beta$ -catenin 的异常蓄积(图 2)。但是, $\beta$ -catenin 在肺癌组织中的异常蓄积水平与肺癌各临床病理学特征无明显关系。在 44 例  $\beta$ -catenin 异常蓄积的肺癌标本中,有 40 例(90.9%)标本同时呈现 Pin1 的过度表达,Pin1 过度表达与  $\beta$ -catenin 异常蓄积成正相关( $P < 0.05$ )。

**2.2 Western blot 结果** Pin1 和  $\beta$ -catenin 在肺癌组织和癌旁肺组织中均有不同程度的表达(图 3)。Pin1 在肺癌组织中的表达明显高于癌旁肺组织,灰度值分别为  $92.4 \pm 5.54$  和  $60.5 \pm 4.40$  ( $t = 14.6, P < 0.05$ ); $\beta$ -catenin 在肺癌组织中的表达也明显高于癌旁肺组织,灰度值分别为  $91.55 \pm 4.75$  和  $62.2 \pm 6.95$  ( $t = 12.59, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

蛋白质序列中的丝/苏—脯氨酰键的磷酸化,是控制细胞周期循环的关键性信号调节机制<sup>[5]</sup>。Pin1 就像催化剂一样,使磷酸化的丝/苏—脯氨酰键异构化,由顺式变为反式,调节磷酸化蛋白质的活性,在人类恶性肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。研究表明,Pin1 在乳腺癌中过度表达,且其表达水平与乳腺癌的临床分期显著相关<sup>[7]</sup>。而且,Pin1 能预测前列腺癌患者复发的危险性<sup>[8]</sup>。

免疫组化结果显示,Pin1 在肺鳞癌和肺腺癌组织中过度表达,其胞质和(或)核过度表达率可达到

78.3% ,而且 Pin1 在肺癌组织中的表达水平明显高于其在癌旁肺组织中的表达水平。Western blot 结果也证实了这个结论。但 Pin1 在肺癌组织中的表达水平与患者的性别、年龄、组织学分型、分化程度、有无淋巴结转移和 TNM 分期等无明显关系。所以,我们认为, Pin1 在不同肿瘤的进展过程中可能发挥不同作用。Pin1 在肺癌组织中的持续高表达,提示它可能在肺癌发生的早期阶段发挥作用,但对肺癌进展的影响不显

著。研究表明,Pin1 敲除后可诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[11]</sup>; 在 M 期,Pin1 可以与凋亡抑制蛋白 Bcl-2 协同发挥作用<sup>[9]</sup>。这提示抑制 Pin1 的表达可能成为最新的肺癌治疗方法。

-catenin 同时是 Wnt (wingless/ int) 信号传导通路和上皮钙黏连素—连环素复合体 (E-cadherin/ catenin) 的关键分子<sup>[10]</sup>。在正常上皮细胞中, -catenin 与 E-cadherin 相连,介导细胞间的粘附,而少量游离的 -

表 1 Pin1 和 -catenin 的表达与临床病理特征的关系

**Tab 1** Relationship between the expression of Pin1 and -catenin and the clinicopathological characteristics

Characteristic	n	Pin1			-catenin		
		+	<sup>2</sup> value	P value	+	<sup>2</sup> value	P value
Sex			0.38	>0.05		1.54	>0.05
Male	46	37			27		
Female	23	17			17		
Age (year)			2.99	>0.05		1.46	>0.05
55	37	26			26		
<55	32	28			18		
Histology			0.56	>0.05		0.79	>0.05
Squamous cell carcinoma	45	34			27		
Adenocarcinoma	24	20			17		
Differentiation			0.15	>0.05		1.56	>0.05
Poor	26	21			19		
Well-moderate	43	33			25		
Lymph node metastasis			0.19	>0.05		2.65	>0.05
N0	31	25			23		
N1-3	38	29			21		
p TNM status			0.08	>0.05		2.10	>0.05
+	30	23			22		
-	39	31			22		
Pin1 expression			-	-		4.5	<0.05
Positive	54	-			40		
Negative	15	-			4		

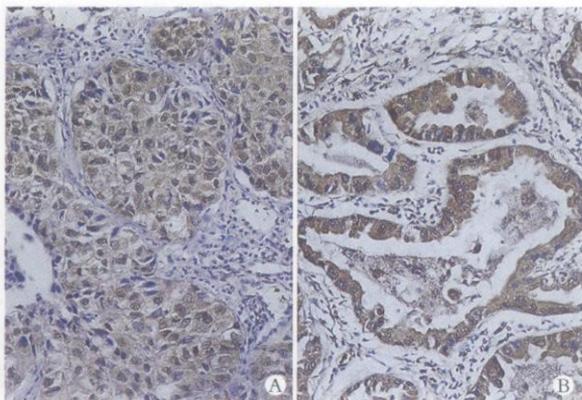


图 1 Pin1 的免疫组化染色结果 (SP 法, 原始放大倍数 ×200)

**Fig 1** Pin1 expression by immunohistochemistry (SP method, original magnification ×200)

A: Overexpression of Pin1 in cytoplasm and nucleus of squamous cell carcinoma cells; B: Overexpression of Pin1 in cytoplasm of adenocarcinoma cells

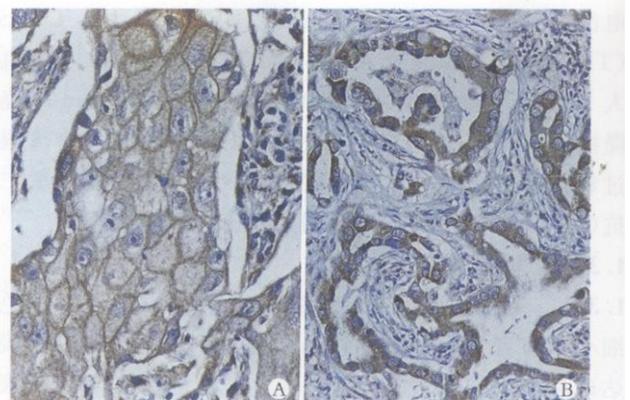


图 2 -catenin 的免疫组化染色结果

**Fig 2** -catenin expression by immunohistochemistry

A: Faint staining of -catenin on membrane with positive expression in cytoplasm of squamous cell carcinoma cells (SP method, original magnification ×400); B: Strong expression of -catenin in cytoplasm of adenocarcinoma cells (SP method, original magnification ×200)

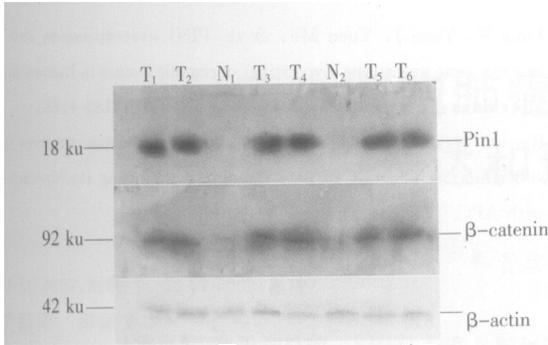


图 3 Western blot 结果  
Fig 3 Results of Western blot

N1, N2: Paracancerous tissues; T1-T6: Lung cancer tissues

catenin 与大肠腺瘤息肉样蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC) 复合体结合, 经泛素-蛋白酶小体系统降解。当 Wnt 信号激活时, 细胞核内蓄积的  $\beta$ -catenin 与 TCF/LEF (T cell factor/lymphoid enhancer factor) 结合, 激活 *c-myc* 和 *cyclin D1* 等基因, 调节细胞增殖。目前, 在许多肿瘤研究中已发现  $\beta$ -catenin 的异常蓄积, 而且, 其异常蓄积的程度与肿瘤发生、发展、浸润、转移相关。 $\beta$ -catenin 在肺癌中的表达已有报道, 但在某些方面还存在分歧<sup>[11,12]</sup>。

本研究免疫组化结果显示, 在肺癌组织中  $\beta$ -catenin 呈现异常蓄积, 且其异常蓄积率达到 63.8%, 且  $\beta$ -catenin 在肺癌组织中的表达水平明显高于癌旁肺组织。Western blot 也显示了相同的结果。这与 Bremnes 等<sup>[13]</sup> 大样本肺癌标本的研究一致。但本研究未证实  $\beta$ -catenin 的异常蓄积与肺癌的分化程度、有无淋巴结转移存在明显关系, 一方面可能是由于判定标准不同; 另一方面可能是由于本实验样本量较小, 尚需增加样本量进一步证实。

关于  $\beta$ -catenin 异常蓄积的原因, 目前的看法主要是其降解减缓, 而非生成增加。 $\beta$ -catenin 降解过程中的任何异常都有可能致其异常蓄积。本研究结果显示, 在 44 例  $\beta$ -catenin 异常蓄积的肺癌组织中, 有 40 例 (90.9%) 出现了 Pin1 的过度表达。Pang 等<sup>[14]</sup> 对肝细胞癌的研究、Nakashima 等<sup>[2]</sup> 对甲状腺肿瘤的研究及 Kim 等<sup>[3]</sup> 对结肠癌的研究都得出了与本研究相同的结论。有研究表明, Pin1 能与  $\beta$ -catenin 第 246 位磷酸化的丝-脯氨酰键结合并使其异构化, 使  $\beta$ -catenin 不能与 APC 相互作用, 导致  $\beta$ -catenin 在细胞内蓄积<sup>[15]</sup>, 致使在乳腺癌中, Pin1 的过度表达与  $\beta$ -catenin 的水平呈正相关; 但在 Pin1 去除的小鼠体内,  $\beta$ -catenin 水平明显下降。本研究结果也为这一理论提供了有力的证据。但是, 仍有 9.1% 的  $\beta$ -catenin 异常蓄积的肺癌组织中未见 Pin1 过度表达。所以, 我们认为导

致  $\beta$ -catenin 异常蓄积的因素还很多, 很复杂。Pin1 究竟在  $\beta$ -catenin 的异常蓄积过程中发挥多大作用还有待进一步更加深入的研究。

总之, Pin1 在肺癌组织中过度表达, 而且其表达水平与  $\beta$ -catenin 异常蓄积的程度呈正相关。由于 Pin1 既可以通过 *c-Jun/AP-1* 通路和  $\beta$ -catenin/TCF 通路激活 *cyclin D1* 启动子, 也可以通过翻译后调节机制稳定 *cyclin D1* 蛋白水平, 我们认为 Pin1 在肿瘤发生过程中发挥着重要的作用。而且, 已有实验证实抑制 Pin1 可诱导癌细胞凋亡, 所以过度表达的 Pin1 可能成为新的抗癌靶点。

### 参 考 文 献

- 1 Lu KP, Hanes SD, Hunter T. A human peptidyl-prolyl isomerase essential for regulation of mitosis. *Nature*, 1996, 380(6574): 544-547.
- 2 Nakashima M, Meirmanov S, Naruke Y, et al. Cyclin D1 overexpression in thyroid tumours from a radio-contaminated area and its correlation with Pin1 and aberrant beta-catenin expression. *J Pathol*, 2004, 202(4): 446-455.
- 3 Kim CJ, Cho YG, Park YG, et al. Pin1 overexpression in colorectal cancer and its correlation with aberrant  $\beta$ -catenin expression. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(32): 5006-5009.
- 4 Li F, Wu CH, Wu RL, et al. Expression of  $\beta$ -act, E-cad and Wnt-1 in non-small cell lung cancer and its significance. *J Huazhong Univ Sci Tech [Health Sci]*, 2004, 33(1): 15-18. [李钊, 吴翠环, 吴人亮, 等.  $\beta$ -连环素、上皮粘钙附素和 Wnt-1 在非小细胞肺癌的表达及其意义. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2004, 33(1): 15-18.]
- 5 Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*, 2001, 411(6835): 355-365.
- 6 Stukenberg PT, Kirschner MW. Pin1 acts catalytically to promote a conformational change in Cdc25. *Mol Cell*, 2001, 7(5): 1071-1083.
- 7 Wulf GM, Ryo A, Wulf GG, et al. Pin1 is overexpressed in breast cancer and cooperates with Ras signaling in increasing the transcriptional activity of *c-Jun* towards *cyclin D1*. *EMBO J*, 2001, 20(13): 3459-3472.
- 8 Ayala G, Wang D, Wulf G, et al. The prolyl isomerase Pin1 is a novel prognostic marker in human prostate cancer. *Cancer Res*, 2003, 63(19): 6244-6251.
- 9 Basu A, Das M, Qanungo S, et al. Proteasomal degradation of human peptidyl prolyl isomerase pin1-pointing phospho Bcl2 toward dephosphorylation. *Neoplasia*, 2002, 4(3): 218-227.
- 10 Van Aken E, De Wever O, Correia da Rocha AS, et al. Defective E-cadherin/catenin complexes in human cancer. *Virchows Arch*, 2001, 439(6): 725-751.
- 11 Ramasami S, Kerr KM, Chapman AD, et al. Expression of CD44v6 but not E-cadherin or beta-catenin influences prognosis in primary pulmonary adenocarcinoma. *J Pathol*, 2000, 192(4): 427-432.

12 Tang XJ, Zhou QH, Zhang SF, et al. A study on the relationship between E-cadherin,  $\beta$ -catenin expression and metastasis and prognosis in non-small cell lung cancer. Chin J Lung Cancer, 2002, 5 (4) 263-267. [唐小军, 周清华, 张尚福, 等. 钙粘附素和  $\beta$ -连环素在非小细胞肺癌中的表达及其与转移和预后关系的研究. 中国肺癌杂志, 2002, 5 (4) 263-267.]

13 Bremnes RM, Veve R, Gabrielson E, et al. High-throughput tissue microarray analysis used to evaluate biology and prognostic significance of the E-cadherin pathway in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2002, 20(10) 2417-2428.

14 Pang R, Yuen J, Yuen MF, et al. PIN1 overexpression and  $\beta$ -catenin gene mutations are distinct oncogenic events in human hepatocellular carcinoma. Oncogene, 2004, 23(23) 4182-4186.

15 Ryo A, Nakamura M, Wulf G, et al. Pin1 regulates turnover and subcellular localization of  $\beta$ -catenin by inhibiting its interaction with APC. Nat Cell Biol, 2001, 3(9) 793-801.

(收稿: 2005-12-22 修回: 2006-03-14)

(本文编辑 李蓓兰)

## · 消息 ·

### 中国抗癌协会系列杂志编辑部主任 第二次工作会议在津落下帷幕

中国抗癌协会系列杂志编辑部主任第二次工作会议于 2006 年 9 月 7~9 日在天津召开。这是继 2005 年 10 月在山东省济南市成立中国抗癌协会系列杂志后, 又一次工作会议。除 4 个编辑部主任有事请假, 来自全国各地 25 个肿瘤期刊编辑部主任参加了此次会议。

中国抗癌协会十分重视这次会议。中国抗癌协会常务副理事长、天津医科大学校长、天津医科大学附属肿瘤医院院长、《中国肿瘤临床》杂志主编郝希山院士热情接待并看望了出席会议代表。副理事长刘奇专程来津研究系列杂志优秀论文评选及落实系列杂志实施方案。中国抗癌协会秘书长张宗卫, 副秘书长王瑛、顾林, 组织部杨文献部长、学术会李春海部长, 抗癌协会办公室赵文华主任、周艳芬副主任出席会议。中国抗癌协会信息出版部刘亚民副部长、赵连仲副部长主持了工作会议。

中国抗癌协会秘书长张宗卫在会议上就落实系列杂志工作, 提出了具体意见。他指出: 这次会议是中国抗癌协会组织的一次专题会议。是为了落实系列杂志实施方案, 打造肿瘤学精品期刊, 共谋快速发展召开的又一次工作会议。中国抗癌协会系列杂志的每一个编辑部都应该在新的历史时期积极努力, 挖掘潜力, 发挥自身的办刊特色和优势。同时要加强内部管理, 提高工作效率, 有所创新, 把杂志办成国内外知名品牌的期刊。

根据中国抗癌协会要求, 会议的议程是: 1) 讨论《中国抗癌协会系列杂志管理办法》; 2) 讨论《中国抗癌协会系列杂志实施方案》; 3) 评选中国抗癌协会太极抗癌科学基金青年优秀论文。经参会代表讨论达成共识, 并表决通过了以上各项决议。大家一致认为: 中国抗癌协会系列杂志应贯彻执行中国抗癌协会的宗旨, 发挥期刊功能, 推动肿瘤学科发展。会议还对优秀论文进行了评选。以各编辑部推荐的 75 篇论文为基础, 经认真公正评审选出优秀论文 39 篇并决定在第四届中国肿瘤学术大会上颁发证书和奖励。最后商定了中国抗癌协会系列杂志, 作为肿瘤学术界期刊方阵, 参加中国抗癌协会第四届肿瘤学术大会的具体事宜。

这次会议在各编辑部主任的共同努力下, 完成各项议程。系列杂志编辑部主任一致反映: 自组建中国抗癌协会系列杂志以来, 信息出版部为加强系列信息沟通做了大量工作, 从制定期刊管理办法、系列杂志实施方案, 到集中各编辑部评选优秀论文, 内容具体、工作到位, 为系列杂志编辑部搭建了相互沟通、相互学习的良好平台。

各编辑部主任亦表示: 愿以这次会议为契机, 根据所办杂志特点, 抓好杂志的内在质量。同时, 信息出版部也希望各系列杂志, 应按中国抗癌协会要求, 顺应目前杂志办刊方向, 集中优势, 突出办刊特色, 力争成为国内外有影响力的一流期刊而不懈努力。

值此会议, 得到太极集团的鼎力支持, 为会议顺利召开提供了方便条件, 参加组织者及参会人员深表谢意!

中国抗癌协会信息出版部

2006 年 9 月 9 日