

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.05.016

· 临床研究 ·

乳腺癌组织中 MAGE-A4 和 P73 蛋白的表达及其临床意义

杨小岗^{1,2}, 桑梅香¹, 范晓杰¹, 周欣亮¹, 丁春艳¹, 陈平¹, 何翠颖¹, 单保恩¹(1. 河北医科大学第四医院 科研中心, 河北 石家庄 050011; 2. 邯郸市第一医院 生物治疗科, 河北 邯郸 056002)

[摘要] **目的:**探讨黑素瘤抗原(melanoma-associated antigen, MAGE)-A4 及肿瘤抑制基因 P73 在乳腺癌组织和相应癌旁组织中的表达及其临床意义。**方法:**选取 60 例河北医科大学第四医院 2007 年 9 月至 2007 年 12 月乳腺癌住院患者, 采用免疫组织化学法检测乳腺癌组织及相应癌旁组织中 MAGE-A4 和 P73 蛋白的表达, 并分析其与乳腺癌临床病理特征的相关性。**结果:**乳腺癌组织中 MAGE-A4、P73 蛋白阳性表达率为 63.3%(38/60)、43.3%(26/60), 癌旁组织中 MAGE-A4、P73 蛋白阳性表达率为 0(0/60)、85%(51/60)(均 $P < 0.01$)。乳腺癌组织中 MAGE-A4 蛋白的表达与 P73 蛋白的表达呈正相关($r = 0.316, P = 0.014$)。MAGE-A4 蛋白的表达与乳腺癌患者的年龄、病理类型、组织学分级、临床分期、肿瘤大小、淋巴转移、雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达、孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达均无相关性, 但与 C-erbB2 蛋白的表达呈负相关($r = -0.259, P = 0.046$)。P73 蛋白表达与乳腺癌患者的年龄、病理类型、组织学分级、临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移、C-erbB2 表达均无相关性, 但与 ER($r = 0.274, P = 0.034$)和 PR 的表达呈正相关($r = 0.262, P = 0.043$)。**结论:**乳腺癌组织高表达 MAGE-A4 和 P73 蛋白, 且 MAGE-A4 与 P73 蛋白之间可能存在重要的相互调节机制。

[关键词] 黑素瘤抗原; 肿瘤抗原; P73; 乳腺癌

[中图分类号] R737.9; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)05-0597-06

Expressions of MAGE-A4 and P73 protein in breast cancer tissues and their clinical significance

Yang Xiaogang^{1,2}, Sang Meixiang¹, Fan Xiaojie¹, Zhou Xinliang¹, Ding Chunyan¹, Chen Ping¹, He Cuiying¹, Shan Baoen¹(1. Research Center, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China; 2. Department of Biotherapy, First Hospital of Handan City, Handan 056002, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expressions of melanoma-associated antigen (MAGE)-A4 and tumor suppressor gene P73 in breast cancer tissues and paracancerous tissues and their clinical significance. **Methods:** Sixty patients with breast cancer from September 2007 to December 2007 in Fourth Hospital of Hebei Medical University were enrolled in the study. The expressions of MAGE-A4 and P73 proteins in breast cancer tissues and paracancerous tissues were detected by immunohistochemistry assay, and their correlations with the clinicopathological features of breast cancer were analyzed. **Results:** The positive expression rates of MAGE-A4 and P73 in breast cancer tissues were 63.3% (38/60) and 43.3% (26/60), respectively, while in adjacent tumor tissues were 0 (0/60) and 85% (51/60), respectively ($P < 0.01$). In the breast cancer tissues, the expression of MAGE-A4 protein was positively correlated with P73 ($r = 0.316, P = 0.014$). MAGE-A4 protein expression was not correlated with patients' age, pathological type, histological grade, clinical stage, tumor size, metastatic state of lymph node, estrogen receptor (ER), as well as progesterone receptor (PR) status. However, MAGE-A4 protein expression was negatively correlated with expression of C-erbB2 protein ($r = -0.259, P = 0.046$). P73 protein expression was not correlated with patients' age, pathological type, histological grade, clinical stage, tumor size, metastatic state of lymph node, and C-erbB2 expression. Whereas, the expression of P73 protein was positively correlated with the expression of ER ($r = 0.274, P = 0.034$) and PR ($r = 0.262, P = 0.043$). **Conclusion:**

[基金项目] 河北省自然科学基金资助项目(No. H2012206077)。Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2012206077)

[作者简介] 杨小岗(1976-),男,硕士,副主任检验师,主要从事肿瘤治疗的临床与基础研究。E-mail: yangxghd@163.com

[通信作者] 单保恩(Shan Baoen, corresponding author), E-mail: baoenshan@hotmail.com

Breast cancer tissues highly express MAGE-A4 and P73 protein, and there exists an important regulatory mechanism between MAGE-A4 and P73 protein.

[**Key words**] melanoma-associated antigen(MAGE); tumor antigen; P73; breast cancer

[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(5): 597-602]

人类黑素瘤抗原(melanoma-associated antigen, MAGE)-A 家族包括 12 个成员,它们在正常的人体中除在睾丸和胎盘组织中表达外,在其他组织中均不表达,但在许多肿瘤组织中却存在高表达现象,因此被认为是一种肿瘤特异性抗原^[1-4]。该家族中的成员 MAGE-A4 表现出与其他成员不同的生物学特性,MAGE-A4 与 P53 家族成员之间关系密切。Sakurai 等^[5]的研究结果显示,MAGE-A4 蛋白 C 末端的 107 个氨基酸残基可以和 Miz-1 结合,从而表现出促凋亡作用,且此种抑癌和促凋亡活性可能是 P53 依赖性的,也可能是 P53 非依赖性的。本研究采用免疫组织化学方法,检测 MAGE-A4 蛋白和 P53 家族成员 P73 蛋白在乳腺癌组织及相应乳腺癌旁组织中的表达,分析了 MAGE-A4 和 P73 的表达与乳腺癌临床病理学指标之间的关系及两者之间表达的相关性,旨在为研究两者之间的分子生物学机制奠定实验基础。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究所用 60 例乳腺癌组织标本及相应癌旁组织标本均来自河北医科大学第四医院 2007 年 9 月至 2007 年 12 月女性乳腺癌住院患者的乳腺手术切除标本,患者术前均经针吸细胞学或冰冻病理切片证实为乳腺癌,且术前未行放疗、化疗和内分泌治疗。所有患者均签署了知情同意书。癌旁组织为距离癌组织 5 cm 以上的乳腺腺体组织。上述组织标本均经过病理学诊断确诊。60 例乳腺癌患者中,年龄 <40 岁的 7 例,40 ~ 60 岁的 38 例,>60 岁的 15 例;按照全国乳腺癌专业会议制定的病理分类方案^[6],浸润性导管癌 47 例,浸润性小叶癌 13 例;组织学分级 I 级 2 例,II 级 43 例,III 级 15 例;按照 1997 年 UICC 乳腺癌 TNM 分期标准,临床 I 期 14 例,II 期 37 例,III 期 9 例;其他临床参数见表 1。组织标本经 10% 中性甲醛固定,常规石蜡包埋,制成厚 4 μm 的病理切片,行免疫组织化学染色。MAGE-A4 阳性对照的正常睾丸组织标本来自于 2009 年河北医科大学第四医院的一名前列腺癌患者去势治疗的睾丸切除标本。

表 1 60 例乳腺癌患者的临床病理资料

Tab.1 Clinicopathologic data of the 60 breast cancer patients

Clinical parameter	Case (n)	Percentage (%)
Age(t/a)		
<40	7	11.7
40 ~ 60	38	63.3
>60	15	25.0
Pathological type		
Invasive ductal breast cancer	47	78.3
Invasive lobular breast cancer	13	21.7
Histological grade		
I	2	3.3
II	43	71.7
III	15	25.0
Clinical stage		
I	14	23.3
II	37	61.7
III	9	15.0
Tumor volume(V/cm ³)		
<2	17	28.3
2 ~ 5	15	25.0
>5	28	46.7
Metastatic state of lymph node		
No	30	50.0
Yes	30	50.0
ER		
-	23	38.3
+	37	61.7
PR		
-	25	41.7
+	35	58.3
C-erbB2		
- ~ ++	32	53.3
+++	28	46.7

1.2 主要试剂

SP 法免疫组织化学试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,兔抗人 MAGE-A4 多抗购自美国 Abcam 公司,兔抗人 P73 多抗购自美国 Santa Cruz 公司,DAB 染色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 免疫组织化学法检测 MAGE-A4 和 P73 蛋白的表达

MAGE-A4 和 P73 蛋白免疫组织化学染色按照 SP 法进行。石蜡包埋组织制成病理切片,二甲苯常规脱蜡、乙醇梯度水化、EDTA 抗原修复,冷却后 PBS 洗 2 次,3% H₂O₂ 孵育 20 min,山羊血清 37 °C 下封闭 45 min;滴加兔抗人 MAGE-A4 多抗及兔抗人 P73 多抗(稀释度均为 1:200),4 °C 过夜,PBS 洗 2 次;滴加生物素化山羊抗兔二抗工作液原液 1 滴,孵育 30 min,PBS 洗 2 次;滴加 HRP 标记链酶卵白素工作液(三抗)原液 1 滴,孵育 30 min;应用 DAB 液显色、复染,苏木素染色 3 min,中性树胶封片。以人正常睾丸组织作为 MAGE-A4 的阳性对照。

1.4 免疫组织化学染色检测 MAGE-A4 和 P73 蛋白表达阳性的细胞

随意选取 20 个光镜高倍视野(×200),观察并计数每个视野 200 个细胞,分析切片的阳性细胞数及染色强度。以细胞质或细胞核含有棕黄色细颗粒

者判断为 MAGE-A4 和 P73 阳性细胞,并进行阳性细胞染色强度评分^[6]:无染色为 0 分、轻度染色(淡黄色)为 1 分、中度染色(棕黄色)为 2 分、重度染色(棕褐色)为 3 分。阳性细胞率评分:<5% 为 0 分、6%~10% 为 1 分、11%~20% 为 2 分、21%~50% 为 3 分、>50% 为 4 分。将两项评分之和作为该患者的总评分,总评分≤2 分定义为阴性,>2 分定义为阳性。

1.5 统计学处理

采用 SPSS11.5 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用连续校正的卡方检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MAGE-A4 蛋白在乳腺癌组织及癌旁组织中的表达

在人正常睾丸组织中,MAGE-A4 免疫组织化学染色阳性产物主要定位于细胞质,少部分定位于细胞核(图 1A)。乳腺癌组织和癌旁组织中 MAGE-A4 蛋白表达检测结果(图 1B、C)显示,60 例乳腺癌组织有 38 例 MAGE-A4 蛋白表达为阳性,阳性率为 63.3%,而癌旁组织中均未发现 MAGE-A4 蛋白的表达,提示 MAGE-A4 可作为肿瘤特异性抗原。

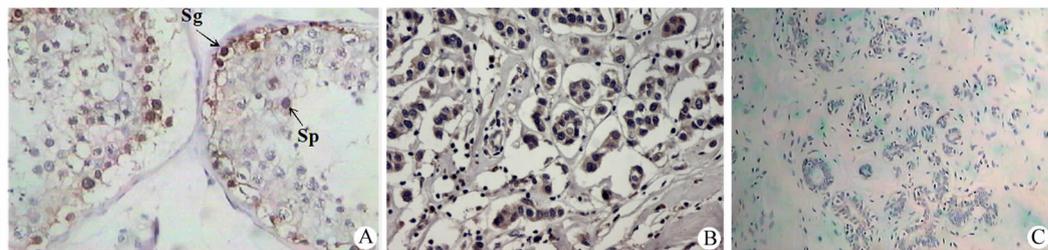


图 1 免疫组化法检测 MAGE-A4 在正常睾丸组织、乳腺癌组织及癌旁组织中的表达(×200)

Fig.1 Expression of MAGE-A4 in the normal testis tissues, breast cancer tissues and adjacent cancer tissues detected by immunohistochemistry (×200)

A: Normal testicular tissue; B: Breast cancer tissue; C: Adjacent cancer tissue

2.3 P73 蛋白在乳腺癌组织及癌旁组织中的表达

免疫组化结果(图 2)显示,P73 在人乳腺癌组织及癌旁组织中主要定位于细胞质,部分定位于细胞核。60 例乳腺癌旁组织中 51 例 P73 蛋白表达阳性,阳性率 85%;60 例乳腺癌组织中 26 例 P73 蛋白表达阳性,阳性率 43.3%。P73 在乳腺癌组织中的阳性表达率显著低于在癌旁组织($P = 0.000$)。

2.4 乳腺癌组织中 MAGE-A4 与 P73 蛋白表达之

间的关系

34 例 P73 蛋白表达阴性的乳腺癌组织中有 17 例 MAGE-A4 蛋白表达阳性,阳性率为 50%;26 例 P73 蛋白表达阳性的乳腺癌患者中有 21 例 MAGE-A4 蛋白表达阳性,阳性率为 80.8%,明显高于 P73 蛋白表达阴性组。提示 MAGE-A4 蛋白表达与 P73 蛋白表达之间呈正相关关系($\chi^2 = 6.007, P = 0.014$)。

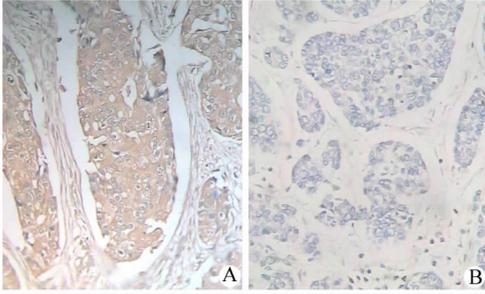


图2 免疫组化法检测乳腺癌组织中 P73 蛋白的表达(×200)

Fig. 2 Expression of P73 in breast cancer tissues detected by immunohistochemistry(×200)

A: Breast cancer tissue; B: Adjacent cancer tissue

2.5 MAGE-A4 蛋白表达与乳腺癌临床病理学指标的关系

相关性分析结果(表 2)显示, MAGE-A4 蛋白表达与乳腺癌患者的年龄、病理类型、组织学分级、临床分期、肿瘤大小、淋巴转移、ER 表达、PR 表达均无相关性($P > 0.05$)。60 例乳腺癌患者中, C-erbB2 蛋白表达阴性(-~++)患者 32 例, 其中 MAGE-A4 蛋白表达阳性率为 75%(24/32); C-erbB2 蛋白表达阳性(+++)患者 28 例, 其中 MAGE-A4 蛋白表达阳性率为 50%(14/28)($\chi^2 = 4.019, P = 0.045$)。提示 MAGE-A4 蛋白的表达与 C-erbB2 蛋白的表达呈负相关关系。

2.6 P73 蛋白表达与乳腺癌临床病理学指标之间的关系

P73 蛋白表达与乳腺癌患者的年龄、病理类型、组织学分级、临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移、C-erbB2 状态均无显著相关性($P > 0.05$, 表 2)。60 例乳腺癌患者中, ER 表达阴性的患者 23 例, 其中 P73 表达阳性的患者 6 例, 占 26.1%(6/23); ER 表达阳性的患者 37 例, 其中 P73 表达阳性的患者 20 例, 占 54.1%(20/37), 明显高于 ER 表达阴性组($\chi^2 = 4.518, P = 0.034$)。60 例乳腺癌患者中, PR 表达阴性的患者 25 例, 其中 P73 表达阳性的患者 7 例, 占 28%(7/25); PR 表达阳性的患者 35 例, 其中 P73 表达阳性的患者 19 例, 占 54.3%(19/35), 明显高于 PR 表达阴性组($P = 0.043$)。

3 讨论

MAGE-A 抗原在许多类型的肿瘤组织中有较高水平的表达^[7-9]。研究^[10]显示, MAGE-A 家族成员与 P53 家族成员之间关系密切, 其通过与 P53 家族

成员 P53 和 P73 之间直接作用来诱导肿瘤细胞的凋亡。Sakurai 等^[5]研究显示, MAGE-A4 蛋白 C 末端的 107 个氨基酸残基通过和 Miz-1 结合而表现促凋亡活性, 此种抑癌和促凋亡活性可能具有 P53 依赖性, 也可能为 P53 非依赖性。因此本研究拟从临床角度, 研究人乳腺癌组织中 MAGE-A4 蛋白表达与 P53 家族之间的关系。

由于 P53 在人类半数以上的肿瘤组织中均存在突变, 无法用免疫组织化学的方法准确检测野生型 P53 在人类肿瘤组织中的表达状况。P73 基因是 Kaghad 等^[11]在 1997 年偶然发现的 P53 家族成员之一。与 P53 不同, P73 基因在人类肿瘤中很少存在突变现象且普遍低水平表达, 并且 P73 诱导细胞凋亡的机制与 P53 相似^[12]。因此, 本研究通过检测 MAGE-A4 和 P73 蛋白在 60 例人乳腺癌组织中的表达, 研究该两种蛋白与乳腺癌临床病理学特征之间的关系及两者之间表达的相关性。结果显示, 60 例乳腺癌旁组织不表达 MAGE-A4 蛋白, 60 例乳腺癌组织中有 38 例 MAGE-A4 蛋白表达阳性, 阳性率为 63.3%, 提示 MAGE-A4 为肿瘤特异性抗原。MAGE-A4 在 C-erbB2 表达阳性的乳腺癌患者中的表达率明显低于 C-erbB2 表达阴性组 50%(14/28)($P = 0.045$), 提示 MAGE-A4 的低表达可能与乳腺癌的不良预后相关。60 例乳腺癌旁组织中 51 例 P73 蛋白表达阳性, 阳性率为 85%; 60 例乳腺癌组织中 26 例 P73 蛋白表达阳性, 阳性率为 43.3%。P73 在乳腺癌组织中的表达显著低于在乳腺癌旁组织中的表达($P = 0.000$), 表明作为抑癌基因, P73 在乳腺癌旁组织中广泛存在, 但在乳腺癌组织中, P73 表达降低, 失去对细胞生长的控制, 导致肿瘤的发生^[13-14]。因此, 本实验结果表明 P73 可能参与了人乳腺癌发生发展过程。P73 在 ER 阳性(20/37, 54.1%)和 PR 阳性(19/35, 54.3%)的乳腺癌患者中的表达率明显高于 ER 阴性(6/23, 26.1%)和 PR 阴性(7/25, 28%)乳腺癌患者($P = 0.034, P = 0.043$), 提示 P73 在人乳腺癌的发生发展中起重要作用, 且与乳腺癌特征性的生物学指标相关。

目前, 国内外对 MAGE-A 家族与 P53 家族关系的研究还较少。Monte 等^[10]发现, MAGE-A2 可以与 P53 的核心区结合, 并募集转录抑制物组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)结合到 P53 的 DNA 结合区域, 促使 P53 发生去乙酰化反应, 从而抑制 P53 的转录活性, 进一步影响了 P53 与下游靶基因启动子的相互作用。Marcar 等^[17]也在 P53 上找到了 MAGE-A2 的结合位点, MAGE-A2 与 P53 核心区的

DNA 结合结构域相互作用^[15]。研究^[16]指出, MAGE-A 家族的蛋白通过 RBCC 结构域结合至 KAP1, KAP1 的配体 MDM2 与之结合相互作用, 共同促使 P53 泛素

化并降解。桑梅香等^[17]研究发现, MAGE-A4 可以增强 P53 的转录活性及功能发挥。但目前尚未见关于 MAGE-A4 与 P73 之间关系的报道。

表 2 MAGE-A4 和 P73 蛋白表达与乳腺癌临床病理特征的关系(n)

Tab.2 Correlations of the P73 and MAGE-A4 protein expressions in breast cancer tissues with the clinicopathological features of breast cancer (n)

Clinicopathological feature	P73		χ^2	P	MAGE-A4		χ^2	P
	-	+			-	+		
Age(t/a)			0.941	0.625			3.213	0.201
<40	5	2			4	3		
40~60	20	18			16	22		
>60	9	6			2	13		
Pathological type			0.747	0.387			0.030	0.862
Invasive ductal breast cancer	28	19			18	29		
Invasive lobular breast cancer	6	7			4	9		
Histological grade			2.390	0.303			0.951	0.621
I	1	1			1	1		
II	27	16			17	26		
III	6	9			4	11		
Clinical stage			0.06	0.997			1.053	0.591
I	8	6			5	9		
II	21	16			15	22		
III	5	4			2	7		
Tumor size (V/cm ³)			1.15	0.563			0.096	0.953
<2	10	7			6	11		
2~5	10	5			6	9		
>5	14	14			10	18		
Metastatic state of lymph node			0.271	0.602			0.072	0.789
No	18	12			10	20		
Yes	16	14			12	18		
ER			4.518	0.034			0.745	0.388
-	17	6			10	13		
+	17	20			12	25		
PR			4.103	0.043			0.205	0.651
-	18	7			10	15		
+	16	19			12	23		
C-erbB2			0.350	0.554			4.019	0.045
-~++	17	15			8	24		
+++	17	11			14	14		

本研究结果还显示,在 34 例 P73 蛋白表达阴性的乳腺癌患者中有 17 例 MAGE-A4 蛋白表达阳性,阳性率为 50%(17/34),26 例 P73 蛋白表达阳性的乳腺癌患者中有 21 例 MAGE-A4 蛋白表达阳性,阳性率为 80.8%(21/26),明显高于 P73 蛋白表达阴性组,提示 MAGE-A4 蛋白表达与 P73 蛋白表达之间存在正相关关系。因此推测,MAGE-A4 与 P73 之间可能存在重要的相互调节机制,而这种调节机制还需进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] Ohman Forslund K, Nordqvist K. The melanoma antigen genes--any clues to their functions in normal tissues? [J]. Exp Cell Res, 2001, 265(2): 185-194.

[2] Chomez P, De Backer O, Bertrand M, et al. An overview of the MAGE gene family with the identification of all human members of the family [J]. Cancer Res, 2001, 61(14): 5544-5551.

[3] Jungbluth AA, Busam KJ, Kolb D, et al. Expression of MAGE-antigens in normal tissues and cancer [J]. Int J Cancer, 2000, 85(4): 460-465.

[4] 吕伟华, 桑梅香, 单保恩. MAGE-A 基因家族及其在肿瘤临床上的应用前景 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(2): 242-246.

[5] Sakurai T, Itoh K, Higashiguchi H, et al. A cleaved form of MAGE-A4 binds to Miz-1 and induces apoptosis in human cells [J]. J Biol Chem, 2004, 279(15): 15505-15514.

[6] 连易水, 桑梅香, 周欣亮, 等. 乳腺癌组织中黑素瘤抗原-A11 的表达及其促进乳腺癌细胞的增殖 [J]. 肿瘤, 2011, 31(9): 830-834.

[7] Lian Y, Sang M, Ding C, et al. Expressions of MAGE-A10 and MAGE-A11 in breast cancers and their prognostic significance: A retrospective clinical study [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012,

138(3): 519-527.

[8] Sang M, Wang L, Ding C, et al. Melanoma-associated antigen genes--An update [J]. Cancer Letters, 2011, 302(2): 85-90.

[9] Sang M, Lian Y, Zhou X, et al. MAGE-A family: Attractive targets for cancer immunotherapy [J]. Vaccine, 2011, 29(47): 8496-8500.

[10] Monte M, Simonatto M, Peche LY, et al. MAGE-A tumor antigens target P53 transactivation function through histone deacetylase recruitment and confer resistance to chemotherapeutic agents [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(30): 11160-11165.

[11] Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al. Monoallelically expressed gene related to P53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers [J]. Cell, 1997, 90(4): 809-819.

[12] Toshinori O, Akira N. P73, a sophisticated P53 family member in the cancer world [J]. Cancer Science, 2005, 96(11):729-737.

[13] Flores ER, Sengupta S, Miller JB, et al. Tumor predisposition in mice mutant for p63 and P73: Evidence for broader tumor suppressor functions for the P53 family [J]. Cancer Cell, 2005 7(4): 363-373.

[14] Yamamoto T, Oda K, Kubota T, et al. Expression of P73 gene, cell proliferation and apoptosis in breast cancer [J]. Oncol Rep, 2002, 9(4): 729-735.

[15] Marcar L, Maclaine NJ, Hupp TR, et al. Mage-A cancer/testis antigens inhibit P53 function by blocking its interaction with chromatin [J]. Cancer Res, 2010, 70(24): 10362-10370.

[16] Wang C, Ivanov A, Chen L, et al. MDM2 interaction with nuclear corepressor KAP1 contributes to P53 inactivation [J]. EMBO J, 2005, 24(18): 3279-3290.

[17] 桑梅香, 单保恩, 耿翠芝, 等. 人类肿瘤抗原 MAGE-A4 对 P53 转录活性的影响 [J]. 肿瘤, 2009, 29(5): 428-432.

[收稿日期] 2013 -05 -11 [修回日期] 2013 -06 -18
 [本文编辑] 韩丹,周玲琳

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二
 华威国际(香港)有限公司北京华威中仪科技有限公司 封三
 碧迪医疗器械有限公司 封四
 上海白泽生物基因发展有限公司 插页