

# 食管鳞癌组织中 $\beta$ 微管蛋白 III、Stathmin和P糖蛋白的表达与预后

冶俊玲, 韩静琦, 郭新建, 王丰梅

冶俊玲, 韩静琦, 郭新建, 王丰梅, 青海大学附属医院病理科  
青海省西宁市 810001

冶俊玲, 主治医师, 主要从事消化系统的病理研究。

作者贡献分布: 冶俊玲与韩静琦对此文的贡献均等; 此课题由冶俊玲、韩静琦、王丰梅及郭新建设计; 研究过程由冶俊玲与韩静琦操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由郭新建提供; 数据分析由冶俊玲、王丰梅及郭新建完成; 本论文写作由冶俊玲完成。

通讯作者: 冶俊玲, 主治医师, 810001, 青海省西宁市昆仑路151号, 青海大学附属医院病理科. sharlihan@163.com  
电话: 0971-6230659

收稿日期: 2012-05-09 修回日期: 2012-08-17

接受日期: 2012-09-04 在线出版日期: 2012-09-28

## Relationship among expression of $\beta$ -tubulin III, Stathmin and P-gp proteins, response to paclitaxel chemotherapy, and prognosis in ESCC

Jun-Ling Ye, Jing-Qi Han, Xin-Jian Guo, Feng-Mei Wang

Jun-Ling Ye, Jing-Qi Han, Xin-Jian Guo, Feng-Mei Wang, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Jun-Ling Ye, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 151 Kunlun Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. sharlihan@163.com

Received: 2012-05-09 Revised: 2012-08-17

Accepted: 2012-09-04 Published online: 2012-09-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship among the expression of  $\beta$ -tubulin III, Stathmin and P-gp proteins, and response to paclitaxel chemotherapy, and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).

**METHODS:** Seventy-six ESCC patients were enrolled in this study and their tumor samples were collected for analysis. The expression of  $\beta$ -tubulin III, Stathmin, and P-gp proteins in these ESCC samples and 40 normal esophageal mucosal samples was detected by immunohistochemistry. The correlation among the expression of these proteins, response to paclitaxel chemotherapy, and prognosis was then analyzed.

**RESULTS:** The positive rates of  $\beta$ -tubulin III, Stathmin, and P-gp in ESCC were significantly higher than those in normal esophageal mucosal tissue (63.2% vs 10.0%, 54% vs 10%, 64.5% vs 20.0%, all  $P < 0.05$ ). Increased expression of  $\beta$ -tubulin III, Stathmin, and P-gp was significantly correlated with poor tumor differentiation, lymph node metastasis, and advanced tumor stage (all  $P < 0.05$ ). In 64 cases treated by paclitaxel chemotherapy, the response rate was significantly lower in patients who had positive expression of  $\beta$ -tubulin III, Stathmin, and P-gp than in those who had negative expression ( $P = 0.024, 0.024, 0.012$ ).

**CONCLUSION:** The expression of  $\beta$ -tubulin III, Stathmin, P-gp is increased in ESCC. Increased expression of  $\beta$ -tubulin III, Stathmin, and P-gp is associated with high malignancy and poor prognosis.

**Key Words:** Esophageal squamous cell carcinoma;  $\beta$ -tubulin III; Stathmin; P-gp; Paclitaxel

Ye JL, Han JQ, Guo XJ, Wang FM. Relationship among expression of  $\beta$ -tubulin III, Stathmin and P-gp proteins, response to paclitaxel chemotherapy, and prognosis in ESCC. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(27): 2613-2617

## 摘要

**目的:** 探讨食管鳞癌组织中 $\beta$ 微管蛋白 III ( $\beta$ -tubulin III)、Stathmin和P糖蛋白(P-gp)的表达与预后及紫杉醇化疗疗效的关系。

**方法:** 回顾性分析76例食管鳞癌患者的临床病理资料, 采用免疫组织化学方法检测76例鳞癌组织和40例正常食管黏膜组织中 $\beta$ -tubulin III、Stathmin和P-gp蛋白的表达, 对64例根治术后含紫杉醇药物行辅助化疗患者的疗效与3种蛋白的表达关系进行分析。

**结果:** 食管鳞癌组织中 $\beta$ -tubulin III、Stathmin和P-gp蛋白表达阳性率分别为63.2%、54.0%和64.5%, 明显高于正常黏膜中的10%、10%和20%(均 $P = 0.000$ ), 并且 $\beta$ -tubulin III、Stathmin及P-gp在低分化、有淋巴结转移及

## ■背景资料

食管癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发现时多为中晚期, 很多患者失去了手术机会, 因此化疗显得尤为重要, 个体化治疗是提高化疗疗效的关键, 本研究通过检测 $\beta$ -tubulin III、Stathmin和P-gp的表达, 探讨与紫杉醇化疗敏感性的关系, 并分析其与临床病理特征的相关性。

## ■同行评议者

陈云昭, 副教授, 新疆石河子大学医学院一附院病理科

## ■研发前沿

$\beta$ -tubulin III、Stathmin和P-gp均单独在不同的肿瘤研究中有报道,但他们共同在食管癌中的表达极少研究,随着个体化治疗的应用,研究化疗敏感性已成为热点。

III、IV期肿瘤中阳性率均明显升高,分别为66.7%、77.8%、74.1%; 76.9%、69.2%、61.5%; 69.2%、61.5%、69.2%(均 $P<0.05$ )。64例术后用含紫杉醇化疗的患者中 $\beta$ -tubulin III、Stathmin及P-gp蛋白阳性组的化疗有效率明显低于阴性组( $P$ 值分别为0.024、0.024、0.012)。

**结论:**食管癌中 $\beta$ -tubulin III、Stathmin和P-gp蛋白阳性率表达均明显升高,预示肿瘤的恶性程度较高且预后差。

**关键词:**食管鳞癌;  $\beta$ 微管蛋白III; Stathmin; P糖蛋白; 紫杉醇

冶俊玲, 韩静琦, 郭新建, 王丰梅. 食管鳞癌组织中 $\beta$ 微管蛋白III、Stathmin和P糖蛋白的表达与预后. 世界华人消化杂志 2012; 20(27): 2613-2617

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2613.asp>

## 0 引言

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一且预后差,总的5年生存率低于20%。50%-60%的患者就诊时已有远处转移,中位生存期仅4-8 mo,由于食管癌发病隐匿,症状出现时已为中晚期,多数患者失去了手术机会,因此化疗显得尤为重要,肿瘤耐药性的产生是化疗失败的最主要因素。微管蛋白是细胞骨架的重要组成部分,其中 $\beta$ -tubulin III对作用于微管的化疗药物敏感性的关系最为密切<sup>[1]</sup>。有研究显示<sup>[2]</sup> $\beta$ -tubulin III低表达的患者对紫杉醇反应率高于高表达者。Ali等<sup>[3]</sup>发现Stathmin蛋白过表达能够减少聚合状态的微管,使其与紫杉醇的结合显著降低,致使过表达Stathmin的细胞系对紫杉醇的敏感性显著性降低。P-gp是由多药耐药基因MDR1编码的一种跨膜糖蛋白,其高表达不仅提示对相应化疗药物的耐药,也提示预后不良。本研究探讨了 $\beta$ -tubulin III、Stathmin及P-gp蛋白表达量与紫杉醇耐药的的关系,旨在提高化疗疗效,提高患者生存率。

## ■相关报道

相关研究表明 $\beta$ -tubulin III为新型的抗微管药物,Stathmin则具有解聚微管的作用,两者均与紫杉醇化疗敏感性密切相关,且均与肿瘤的增殖分化及转移关系密切。

I、II期患者63例,III、IV期患者13例。64例术后用含紫杉醇化疗药物行辅助化疗。另选40例正常食管黏膜为对照组。一抗兔抗人 $\beta$ -tubulin III和Stathmin试剂购自美国Cell-Signa公司;鼠抗人P-gp单克隆抗体及SP免疫组织化学试剂盒购自福州迈新有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 免疫组织化学法检测 $\beta$ -tubulin III、Stathmin及P-gp的表达:** $\beta$ -tubulin III和Stathmin抗体工作浓度均为1:100。全部标本均经40 g/L甲醛固定,常规石蜡包埋,4  $\mu$ m厚连续切片,实验步骤按试剂盒说明书进行,用PBS液替代一抗作空白对照,DAB显色。采用双盲法阅片,随机选取5个高倍视野,每个视野计数100个细胞, $\beta$ -tubulin III和Stathmin阳性信号均位于胞浆,呈黄色或棕黄色颗粒。前者评判结果参照文献[4,5],染色强度分为0-3分,0分为无染色,2分为强度至少相当于内皮细胞或神经细胞,强度为2分以上的细胞为阳性,样品含<50%阳性染色细胞为 $\beta$ -tubulin III(-),即低表达,>50%阳性染色细胞为 $\beta$ -tubulin III(+),即高表达。Stathmin阳性细胞判定标准参照文献[6]及Sulzer分级法。以在着色强度分为4级,强度2分以上为阳性细胞,样品含<50%阳性染色细胞为Stathmin(-),即低表达,>50%阳性染色细胞为Stathmin(+),即高表达。P-gp阳性信号定于细胞质或细胞膜出现棕黄色颗粒,计算阳性细胞数分别按4级分类<10%(-),10%-25%为(+),25%-75%为(++),>75%为(+++);前两者视为阴性,后两者视为阳性。

**1.2.2 疗效评价:**化疗2周期结束后进行疗效评价,按RECIST实体瘤疗效评价标准分为:完全缓解(complete remission, CR),部分缓解(partial response, PR),疾病稳定(stable disease, SD),疾病进展(progressive disease, PD)。以CR+PR计算客观有效率(RR)。

**统计学方法** 应用SPSS13.0统计软件包进行统计学分析,蛋白表达与临床病理指标关系及化疗有效率采用 $\chi^2$ 检验

## 2 结果

**2.1 免疫组织化学及与临床病理参数的关系** 食管癌组和正常黏膜组中Stathmin阳性表达分别为41例(54%)和4例(10%); $\beta$ -tubulin III分别为48例(63.2%)和4例(10%);P-gp分别为49例(64.5%)和8例(20.0%)。 $\beta$ -tubulin III、Stathmin及P-gp在癌与正常组中表达率均 $P<0.01$ ,有统计学意义

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集青海大学附属医院2008-03/2011-03共76例食管癌患者资料,男52例,女24例,男女比例为2.1:1,年龄范围41-73岁,中位年龄57岁,均经病理明确诊断。取其病理存档标本为观察组,其中高-中分化49例,低分化27例;有淋巴结转移者为26例,无淋巴结转移者为50例;临床

表 1 β-tubulin Ⅲ、Stathmin和P-gp蛋白表达与食管癌临床病理特征的关系

项目	n	β-tubulin Ⅲ				Stathmin				P-gp			
		阳性数	阳性率(%)	χ <sup>2</sup> 值	P值	阳性数	阳性率(%)	χ <sup>2</sup> 值	P值	阳性数	阳性率(%)	χ <sup>2</sup> 值	P值
分组													
鳞癌组	76	48	63.2	29.942	0.000	41	54	21.317	0.000	49	64.5	20.740	0.000
正常组	40	4	10	4	10	8	20						
组织分级													
高中分化	49	15	30.6	9.211	0.002	23	46.9	6.792	0.009	16	32.7	11.980	0.001
低分化	27	18	66.7	21	77.8	20	74.1						
淋巴结转移													
有	26	20	76.9	18.055	0.000	18	69.2	6.678	0.010	16	61.5	7.045	0.008
无	50	13	26	19	38	15	30						
临床分期													
I、Ⅱ期	63	24	38.1	4.252	0.039	16	25.4	4.949	0.026	19	30.2	5.765	0.016
Ⅲ、Ⅳ期	13	9	69.2	8	61.5	9	69.2						

■创新盘点  
本文采用免疫组  
织化学法联合检  
测β-tubulin Ⅲ、  
Stathmin和P-gp在  
食管鳞癌中的表  
达情况并分析其  
与临床病理学参  
数之间的关系。

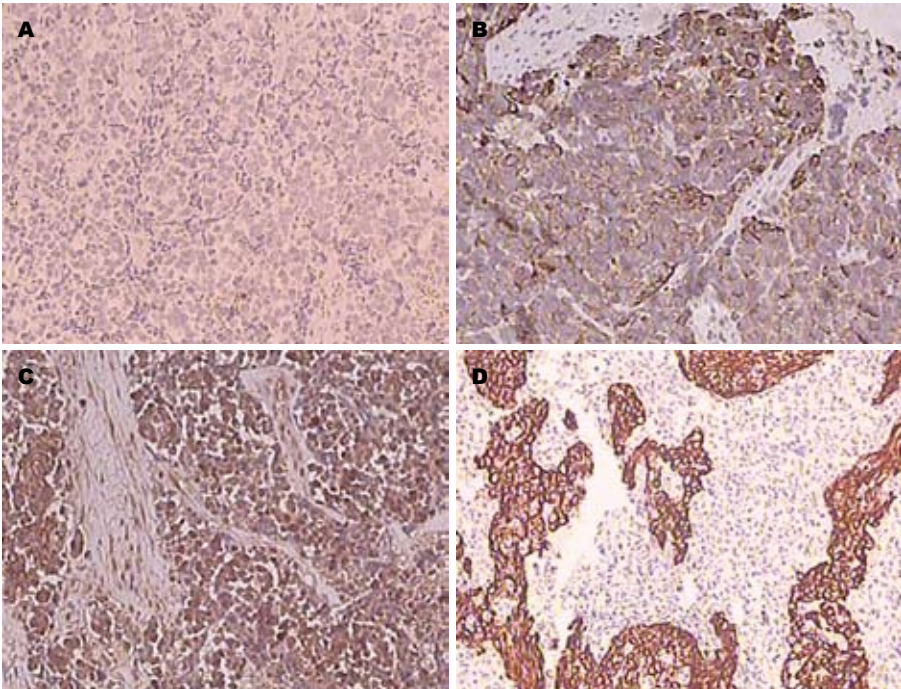


图 1 食管鳞癌中  
Stathmin的阴性表  
达及β-tubulin Ⅲ、  
Stathmin、P-gp的  
阳性表达(SP×200).  
A: Stathmin阴性; B:  
β-tubulin Ⅲ阳性; C:  
Stathmin阳性; D: P-gp  
阳性.

(表1). β-tubulin Ⅲ、Stathmin和P-gp蛋白阳性表达率均显示低分化高于高分化者, 有淋巴结转移组高于无淋巴结转移组, Ⅲ、Ⅳ期患者高于期 I、Ⅱ期患者(均 $P<0.05$ , 表1, 图1).

2.2 64例食管癌术后行含紫杉醇药物化疗的患者中β-tubulin Ⅲ、Stathmin和P-gp表达与化疗疗效的关系 β-tubulin Ⅲ阳性患者40例中无缓解者(无变化及进展)25例, 缓解者(完全缓解及部分缓解)15例, 化疗有效率为37.50%; 而24例β-tubulin Ⅲ阴性的患者中无缓解者为8例, 缓解者16例, 有效率66.67%, 明显高于前者, 差异有统计学意义( $P = 0.024$ ). 32例Stathmin阳性患者中缓解者12例, 有效率37.5%; 32例Stathmin阴性患者中缓解者21例, 有效率65.5%, 两者相比差

异显著( $P = 0.024$ ). 36例P-gp阳性患者中缓解者13例, 有效率低36.11%, P-gp阴性患者28例中缓解者19例, 有效率67.86%, 差异有统计学意义( $P = 0.012$ , 表2).

3 讨论  
Stathmin蛋白是近年来发现的在细胞增殖和分化中十分重要的可溶性蛋白, 由149个氨基酸组成, 分子量19 kDa, 该蛋白作为细胞信号转导分子在细胞分化、组织再生、修复及神经系统的发育<sup>[7,8]</sup>, 尤其在恶性肿瘤发生、发展及肿瘤细胞对化疗的敏感性中具有重要作用<sup>[9,10]</sup>. 细胞微管由微管蛋白二聚体构成, 是真核生物细胞内重要的细胞骨架, 是有丝分裂时纺锤体的基本组成单

■应用要点  
3种蛋白共同检测  
有望提高化疗效  
效, 为个体化治疗  
提供更有力的参  
考指标.



### ■名词解释

**Stathmin蛋白:** 近年来发现的在细胞的增殖和分化中十分重要的可溶性蛋白, 在恶性肿瘤发生、发展及肿瘤细胞对化疗的敏感性中具有重要意义, 其具有解聚微管的作用, 因此其高表达会降低紫杉醇的敏感性。

表 2  $\beta$ -tubulin III、Stathmin和P-gp蛋白表达与疗效之间的关系

		PD	SD	PR	CR	RR(%)	$\chi^2$ 值	P值
$\beta$ -tubulin III	+	8	17	14	1	37.5	5.109	0.024
	-	0	8	10	6	66.67		
Stathmin	+	8	12	12	0	37.5	5.067	0.024
	-	2	9	12	9	65.5		
P-gp	+	5	18	10	3	36.11	6.349	0.012
	-	1	8	11	8	67.86		

位。Stathmin蛋白具有解聚微管的作用, 通过调节该蛋白的表达和活性控制细胞的增殖和分化, 有丝分裂期间活性状态的Stathmin蛋白高表达促进微管解聚, 降低对紫杉醇的敏感性。本实验表明Stathmin在食管鳞癌(54.0%), 低分化癌(77.4%), 有淋巴结转移的癌组织(69.2%)及III、IV期肿瘤(61.5%)中的表达明显高于正常黏膜(10.0%)、高分化癌组织(46.9%)、无淋巴结转移癌组织(38.0%)及I、II期肿瘤组织(25.4%), 且两两相比均显示 $P<0.05$ , 有统计学意义。Stathmin阳性患者行紫杉醇类化疗其化疗疗效明显低于阴性表达者, 两者相比 $P<0.05$ 。以上结果表明Stathmin高表达不仅与肿瘤分化程度、淋巴结转移及临床分期密切相关, 而且与对紫杉醇类化疗药物的敏感性相关, 是提示肿瘤预后的分子标志, 也是个体化治疗的良好依据。

$\beta$ -tubulin III为微管蛋白家族的重要成员之一, 位于16号染色体长臂<sup>[11]</sup>, 分子量约为50 kDa, 主要参与细胞骨架的形成, 其关键功能是在维持中心体的稳定性, 在染色体的运动和有丝分裂过程中发挥重要作用。紫杉醇是一种复杂的二萜类化合物, 他是从红豆杉树皮中提取的一种新型抗微管药物, 他作用于 $\beta$ 微管蛋白N端第31个氨基酸上, 已有研究从细胞水平证实食管癌紫杉醇耐药细胞株 $\beta$ -tubulin III蛋白高表达是其耐药的主要机制<sup>[12]</sup>。本实验结果发现64例应用紫杉醇化疗的患者中, 有效者 $\beta$ -tubulin III低表达, 而无效者其阳性表达率高。提示 $\beta$ -tubulin III可预测食管癌应用紫杉醇类化疗的疗效, 是一个有价值的生物标志物, 他的高表达预示对紫杉醇耐药, 在个体化化疗中起重要作用。

P-gp是ATP结合区(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白超家族的成员, 能利用ATP水解释放的能量主动将疏水亲脂性化疗药转运至细胞外, 导致细胞内药物浓度低于杀伤浓度, 从而使肿瘤产生多药耐药。他能外排紫杉醇等药物, 妨

碍这些药物在细胞内的积聚而达到耐药效果。此外, P-gp可能直接或间接地参与细胞的分子代谢、增殖和分化等方面的调控, 可抵抗caspase依赖性凋亡, 在细胞凋亡中可能发挥重要的调控作用<sup>[13]</sup>。本研究显示P-gp在食管癌的阳性率为64.5%与正常组的20.0%相比较有显著性差异, P-gp在低分化癌中阳性率74.1%明显高于高分化癌32.7%, 在有淋巴结转移者中61.5%也明显高于无淋巴结转移者的30.0%, 且临床分期越晚其阳性率越高, 提示P-gp表达与肿瘤分化程度及淋巴结转移相关( $P<0.05$ )。P-gp的高表达不仅提示对紫杉醇药物耐药, 也提示预后不良。

本研究中 $\beta$ -tubulin III、Stathmin及P-gp均可预测紫杉醇类药物化疗敏感性, 3者共同检测在国内少有报道, 且3者在低分化鳞癌和有淋巴结转移及III、IV期患者中阳性率均较高分化和无淋巴结转移及I、II期患者高, 3者均高表达与肿瘤分化程度及预后相关。因此联合检测对于预测预后及个体化治疗具有重要意义。

### 4 参考文献

- Bhattacharya R, Cabral F. A ubiquitous beta-tubulin disrupts microtubule assembly and inhibits cell proliferation. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 3123-3131
- Gritsko T, Williams A, Turkson J, Kaneko S, Bowman T, Huang M, Nam S, Eweis I, Diaz N, Sullivan D, Yoder S, Enkemann S, Eschrich S, Lee JH, Beam CA, Cheng J, Minton S, Muro-Cacho CA, Jove R. Persistent activation of stat3 signaling induces survivin gene expression and confers resistance to apoptosis in human breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 11-19
- Alli E, Bash-Babula J, Yang JM, Hait WN. Effect of stathmin on the sensitivity to antimicrotubule drugs in human breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 6864-6869
- Sève P, Mackey J, Isaac S, Trédan O, Souquet PJ, Pérol M, Lai R, Voloch A, Dumontet C. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 2001-2007
- Sève P, Isaac S, Trédan O, Souquet PJ, Pacheco Y, Pérol M, Lafanèche L, Penet A, Peiller EL, Dumontet C. Expression of class III {beta}-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5481-5486
- Chen G, Wang H, Gharib TG, Huang CC, Thomas DG, Shedden KA, Kuick R, Taylor JM, Kardias SL, Misk DE, Giordano TJ, Iannettoni MD, Orringer MB, Hanash SM, Beer DG. Overexpression of oncoprotein 18 correlates with poor differentiation in lung adenocarcinomas. *Mol Cell Proteomics* 2003; 2: 107-116
- Mori N, Morii H. SCG10-related neuronal growth-associated proteins in neural development, plasticity, degeneration, and aging. *J Neurosci Res* 2002; 70: 264-273

- 8 Chen W, Ji J, Xu X, He S, Ru B. Proteomic comparison between human young and old brains by two-dimensional gel electrophoresis and identification of proteins. *Int J Dev Neurosci* 2003; 21: 209-216
- 9 Campostrini N, Marimpietri D, Totolo A, Mancone C, Fimia GM, Ponzoni M, Righetti PG. Proteomic analysis of anti-angiogenic effects by a combined treatment with vinblastine and rapamycin in an endothelial cell line. *Proteomics* 2006; 6: 4420-4431
- 10 Rubin CI, Atweh GF. The role of stathmin in the regulation of the cell cycle. *J Cell Biochem* 2004; 93: 242-250
- 11 Katsetos CD, Herman MM, Mörk SJ. Class III beta-tubulin in human development and cancer. *Cell Motil Cytoskeleton* 2003; 55: 77-96
- 12 卢红, 樊青霞, 王留兴. Ec9706/P-1细胞多耐药基因1、多药耐药相关蛋白基因1及 $\beta$ -微管蛋白IV基因mRNA的表达. *郑州大学学报(医学版)* 2009; 44: 236-238
- 13 Kars MD, Iseri OD, Gündüz U, Ural AU, Arpacı F, Molnár J. Development of rational in vitro models for drug resistance in breast cancer and modulation of MDR by selected compounds. *Anticancer Res* 2006; 26: 4559-4568

#### ■同行评价

本研究内容比较重要, 具有一定的新颖性, 对临床医师有一定的参考价值.

编辑 田滢 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.