

• 论著 •

假性上皮瘤样增生病变中上皮-间质连接区
基底膜相关成分缺失机制的研究

姜笃银 付小兵 盛志勇 陈伟 周岗 孙同柱

【摘要】 目的 探讨上皮-间质连接(EIJ)的基底膜(BM)成分缺失在皮肤创伤治疗中引发以上皮和肉芽组织过度增生为特征的假性上皮瘤样增生(PEH)病变的机制。**方法** 采集 11 例临床创(烧)伤后继发 PEH 病变及 6 例其边缘正常皮肤(PEH-N)标本,用免疫组织化学方法观察 EIJ 区广谱细胞角蛋白(p-CK)、Ⅳ型胶原(Col Ⅳ)、层黏连蛋白(LN)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-3 和 MMP-9、增殖细胞核抗原(PCNA)、上皮钙黏蛋白(E-Cad)和 β -连接蛋白(β -Cat)的免疫反应性和分布特征,并结合组织病理学和透射电镜观察该区域形态学改变。**结果** 与 PEH-N 组相比,PEH 组 p-CK 阳性表皮呈鳞状上皮化并向深层间质伸展。在 Col Ⅳ和 LN 信号减弱或阴性的 EIJ 处,表皮基底细胞表达 p-CK、E-Cad、MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 的水平下降,相反 β -Cat 和 PCNA 免疫化学染色明显增强,可见基底细胞向间质迁移或脱落,并在间质内检测到 p-CK 阳性上皮岛和游离的上皮细胞。相同部位超微结构显示,上皮基底细胞变形、核/浆比增加,细胞间连接减少、间隙增宽,BM 电子密度降低、结构紊乱或与基底细胞分离。**结论** 创伤相关的 PEH 上皮基底细胞黏附、分化以及对基底膜和角蛋白结构形成能力的下降,是其向间质迁移和脱落的重要原因。EIJ 的 BM 内 Col Ⅳ和 LN 成分减少与 MMPs 无关,可能间接与基底细胞显著增加的 β -Cat/E-Cad 信号比值诱导去分化、上皮结构形成障碍和细胞迁移有关。

【关键词】 创伤修复;假性上皮瘤样增生;上皮细胞;基底膜成分; β -连接蛋白;上皮钙黏蛋白

中图分类号:R641;R363.27 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-0603(2004)01-0036-06

Study of mechanism on loss of some components from basement membrane in epithelial - interstitial junction in cutaneous pseudoepitheliomatous hyperplasia lesion JIANG Du - yin *, FU Xiao - bing, SHENG Zhi - yong, CHENG Wei, ZHOU Gang, SUN Tong - zhu. * Key Laboratory of Wound Repair, 304 th Hospital of PLA, Beijing, 100037, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the formation of pseudoepitheliomatous hyperplasia(PEH) and the mechanism of loss of some components from the basement membrane in epithelial-interstitial junction(EIJ) in the treatment of cutaneous wounds, when formation of PEH lesion was induced. **Methods** Morphological change in epithelial tissue was observed with histopathologic method and electronic microscopy in 11 specimens of PEH lesions and 6 specimens of normal skin adjacent to PEH(PEH-N) from 11 patients with injured skin. The expression characteristics and distribution of pan-cytokeratin(p-CK), matrix metalloproteinase-2(MMP-2), MMP-3, MMP-9, proliferating cell nuclear antigen(PCNA), epithelial cadherin(E-Cad) and β -catenin(β -Cat) in EIJ were detected with immunohistochemical methods. **Results** Epithelial cells expressing P-CK presented squamous epithelization and extended into deep layer of mesenchyma. In epithelium-mesenchyma junction, where Ⅳ type collagen and laminin were weakly expressed, the protein contents of p-CK, E-Cad, MMP-2, MMP-3, MMP-9 were decreased, whilst the immunochemical staining of β -Cat and PCNA was apparently increased. In the junction, epithelial basal cells were observed to migrate and to depart from basal membrane, epithelial islands and isolated epithelial cells expressing p-CK in mesenchyma could be observed. Ultrastructural observation revealed deformation of epithelial basal cells, increment of nucleus/cytoplasm ratio, loosened intercellular junctions, decrement of electronic density of BM and derangement of BM structure could be observed. **Conclusion** Reduction in the capability of epithelial basal cells adhesion, differentiation and formation of basement membrane and cytokeratin in PEH associated with wound may be the crucial cause which controls epithelial cells migration into mesenchyma. That the contents of Col Ⅳ and LN were decreased may not be associated with MMPs, but with enhancement of the ratio of β -Cat/E-Cad signal might be the important mechanism of dedifferentiation of epithelial basal cells and the loss of ability of structure formation and cellular migration.

【Key words】 wound repair; pseudoepitheliomatous hyperplasia; epithelial cells; basement membrane components; β -catenin; E-cadherin

CLC number:R641;R363.27 **Document code:**A **Article ID:**1003-0603(2004)01-0036-06

皮肤创(烧)伤后治疗不当和感染均可继发假性上皮瘤样增生(pseudoepitheliomatous hyperplasia, PEH)^[1],其发病机制至今知之甚少。为此,我们对临床收集到的 11 例创伤后发生 PEH 的活检标本采用免疫组织化学(组化)方法观察上皮-间质连接部位(epithelial-interstitial junction, EIJ)和基底膜(EMJ)成分的免疫反应性和分布特征,并结合病理学和透射电镜观察该区域形态学改变,重点探讨 EIJ-BM 相关成分缺失的发生机制及其与 PEH 病变形成的关系。

1 材料和方法

1.1 临床资料和标本收集:11 例 PEH 标本来自小面积浅度烧伤和皮肤外伤患者,除 5 例来自烧伤损伤因素外,其余均为一般皮肤损伤。分布于手背、足背、四肢、面颈部、会阴和臀部。所有患者接受临床手术和万古霉素局部注射治疗后痊愈未复发^[1]。术前行无化疗和放疗史,病理确诊无癌变。手术治疗时留取 PEH ($n=11$) 和边缘正常皮肤(PEH-N, $n=6$) 标本,用 40 g/L 多聚甲醛-磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4)或 40 g/L 多聚甲醛-戊二醛水溶液固定。实验所用皮肤标本均经家属和院方同意。

1.2 免疫组化抗体:小鼠抗人广谱细胞角蛋白(p-CK, AE1/AE3)、增殖细胞核抗原(PCNA)单克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司);抗体效价 1:100 的上皮性钙黏蛋白(E-Cad, 4A2C7)和 β -连接蛋白(β -Cat, CAT-5H10)单克隆抗体(美国 Zymed 公司),即用型小鼠抗人层黏连蛋白(LN, LAM-89)、IV 型胶原(Col IV, PHM-12)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2, C-19)、MMP-3 (SL-IID4) 和 MMP-9 (C-20) 单克隆抗体及免疫组化 DouSPTM (S-AP/S-P) 双标试剂盒(福州 Maixin 公司);ABC 试剂盒(EnVisonTM System, 丹麦 DAKO)。

1.3 组织病理学观察:将 5 μ m 连续石蜡切片捞片于多聚赖氨酸包被的载玻片上,60 $^{\circ}$ C 烤片 2 h 后,常规作苏木素-伊红(HE)、过碘酸-Schiff(PAS)染色。鉴于 PEH 上皮组织和肉芽组织来源的复杂性和

具有部分肿瘤特性,文中将过度增生的表皮、附件和上皮岛统称为上皮,肉芽组织则统称为间质,并以表皮嵴突所及部位视为 PEH 浅层,其以下部位则视为深层,进行组织学观察。

1.4 超微结构观察:6 例标本经前固定后,再用质量分数为 10% 的锇酸进行后固定和质量分数为 0.5% 的醋酸铀浸染, Epon812 包埋和修块定位,超薄切片进行柠檬酸铅复染和电镜观察。

1.5 免疫组化染色和观察:

1.5.1 免疫组化染色方法:常规设阴性和阳性对照。除 p-CK、LN 和 Col IV 单克隆抗体用胃蛋白酶抗原修复外,其余抗体均用 0.01 mol/L 枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)-微波抗原热修复。所有抗体分别采用按 ABC 试剂盒和 DouSPTM 双标试剂盒说明书方法进行。后者先进行第一抗体的 S-AP 标记,加双标增强剂处理后,再对第二抗体进行 S-P 标记。阳性基质和(或)细胞 ABC/DAB 显棕黄色, S-AP 显深蓝色, S-P/AEC 显红色。

1.5.2 免疫染色强度评分:参照并改进 Mott 等^[2]的阳性结果判断方法:着色很强(+++), 强(++), 中等强度(++), 弱阳性(+), 可疑阳性(+/-), 阴性(-)。

1.6 统计学方法:等级资料两组间采用 Mann-Whitney 秩和检验,多组间比较则采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。并对 EIJ 区域基底细胞 MMPs、E-Cad 和 β -Cat 表达水平与 BM-LN 和 Col IV 信号强度之间进行等级相关分析。

2 结果

2.1 组织学:11 例 PEH 切片组织学特征一致,故一并进行病理组织学描述。表皮细胞大小和形状不一、松散排列,呈反应性鳞状上皮化生,表皮钉突向间质内伸展甚至深达皮下组织,可见结构崩溃、EIJ 界限不清和顶-基极性紊乱的表皮基底细胞向间质迁移或脱落(图 1)。间质中微血管和炎症或免疫细胞密集,散在分布实性上皮岛和游离变异的巨细胞。PEH-N 与 PEH 分界明显,虽然上皮组织增生使乳头和表皮嵴突轻度加深,但基底细胞排列整齐,间质缺乏炎症反应。

2.2 透射电镜:与 PEH-N 部位相比,PEH 上皮细胞松解,其绒毛状突起伸入增宽的细胞间隙中,胞浆张力细丝或张力原纤维、黑素颗粒以及细胞间的桥粒结构明显减少甚至消失,但细胞核/浆比增加。这些细胞与 BM 间缺乏半桥粒和正常交错的胞浆膜皱褶。BM 电子密度下降、结构不清或呈断续、游离状。

2.3 免疫组化结果:

基金项目:国家自然科学基金面上项目(30170966);国家重大基础研究规划基金资助项目(G1999054204);国家自然科学基金重点项目(30230370)

作者单位:100037 北京,解放军第三〇四医院全军创伤修复重点实验室

作者简介:姜笃银(1963-),男(汉族),江苏省泰州市人,医学博士,副主任医师,主要从事创伤修复失控机制和临床应用的研究,曾获省级科技进步二等奖 1 项,发表科研论文 76 篇(E-mail: jdybs@163.com)。



图 1 在 PEH 上皮结构和细胞基底定位差的区域, 基底细胞(↑)向间质脱落(HE, ×400)

Fig. 1 In area of disturbancal epithelial constitution formation and basal polarization in the PEH lesion, migration of basal cells(↑) to stroma could be observed(HE, ×400)

2.3.1 LN 和 Col IV 特异性分布于 EIJ 和血管的 BM 及部分细胞外基质。在 PEH 的 EIJ 部位, Col IV 和 LN 免疫染色明显减弱甚至消失(图 2), 并且在邻近肉芽组织的血管 BM 上两种蛋白信号也显著降低。在 PEH-N 组 BM 上 LN 和 Col IV 分布正常。



图 2 PEH 的 EIJ 部位 IV 型胶原蛋白几近消失(S-P/DAB, ×400)
Fig. 2 The poor IV type collagen could be found in the EIJ of PEH lesion(S-P/DAB, ×400)

2.3.2 p-CK 主要定位于 PEH 表皮和附件上皮细胞胞浆, 但上皮基底细胞染色明显下降甚至消失(图 3), 丧失 p-CK 蛋白表达、基底定位和 BM 结构形成能力的上皮(包括附件或皮岛)基底细胞向间质迁移或脱落, 原位留下 p-CK 阳性蛋白框架, 在间质内发现 p-CK 阳性细胞碎片和异质性间质细胞。

2.3.3 与 PEH-N 相比, PEH 组织中 PCNA 阳性细胞密布, 胞核增大、深染, 强阳性细胞集中在上皮组织的基底细胞(图 4)、微血管内皮细胞、炎症-免疫细胞和胞体巨大的异质性间质细胞。

2.3.4 E-Cad 和 β -Cat 是一组与黏附、信号转导和形态形成相关的蛋白分子, 在炎症反应和增殖性疾病部位有广泛表达。在 PEH 的 EIJ 部位, E-Cad 阳性基底细胞减少、表达强度下降, 而 β -Cat 信号

明显增强(图 5)。在增宽的表皮嵴突中央的上皮细胞和部分间质细胞上两者有一致的强阳性分布。在 PEH-N 上皮基底细胞上 E-Cad 和 β -Cat 分别呈强阳性和微弱表达。



图 3 在 PEH 的 EIJ 区域, 丧失 p-CK 表达能力的细胞“脱壳”样向间质迁移, 残留 p-CK 阳性蛋白框架和碎片(↑, S-P/DAB, ×400)
Fig. 3 In the EIJ area of PEH lesion, migrate of basal cells with poor p-CK as a exuviate-like manier from as a former framework composed of p-CK protein, and fragments of p-CK positive could be found in site(↑, S-P/DAB, ×400)



图 4 在 PEH 的 EIJ 部位, 基底细胞 PCNA 呈强阳性(S-P/AEC, ×400)

Fig. 4 Basal cells was strongly expressed PCNA in the EIJ of PEH lesion(S-P/AEC, ×400)



图 5 在 PEH 的 EIJ 部位, E-Cad 信号(S-AP)减低的基底细胞 β -Cat(S-A/AEC)免疫染色增强(S-P, ×400)

Fig. 5 Strong β -catenin immunostaining (S-AP) could be found on basal cells with weak E-cadherin signal(S-A/AEC), in the EIJ of PEH lesion(S-P, ×400)

2.3.5 在 PEH 组中, MMPs 主要分布于 PEH 微血管内皮细胞和少数巨噬细胞、上皮细胞和细胞外基质, 以浅层肉芽组织中微血管内皮细胞 MMP-9 免疫染色最强, EIJ-基底细胞和 BM 附近的炎症细胞少有着色或 MMPs 信号微弱(图 6)。在 PEH-N 组, EIJ 基底细胞上 MMPs 信号同样微弱。



图 6 MMP-9 在 PEH 的上皮基底细胞上(↑)信号微弱, 而 CD34 阳性(S-P/AP)微血管内皮细胞免疫反应强烈 (S-P/AEC, ×400)

Fig. 6 MMP-9 signal was lacked on epithelial basal cells(↑), and was strongly expressed(S-P/AEC) on CD34 positive (S-AP), microvessel endothelial cells could be found in the PEH lesion(×400)

2.3.6 各检测指标等级评分及其相关分析: PEH 和对照组 EIJ 区基底细胞上的 p-CK、PCNA、MMPs、E-Cad 和 β-Cat, 以及 BM 上 LN 和 Col IV 表达水平见表 1。与 PEH-N 组相比, 除 MMPs 外, 其它均有明显差异($P<0.05$)。等级相关分析显示, BM-LN 和 Col IV 表达水平与基底细胞 MMPs 水平无相关性($P>0.05$), 间接与 β-Cat 间呈显著负相关关系($P<0.01$), 而与 E-Cad 间呈显著正相关关系($P<0.05$)。

表 1 在 PEH 和 PEH-N 的 EIJ 部位, LN 和 Col IV 阳性基底膜和 p-CK、PCNA、E-Cadherin、β-Catenin 和 MMPs 阳性基底细胞的免疫组化染色结果比较

Tab. 1 Comparison of LN and Col IV positive basement membrane, and of p-CK, PCNA, E-Cadherin, β-Catenin and MMPs positive basal cells immunohistochemical staining results in the PEH lesions, and PEH-N control											
组别	例数 (例)	标记物	基底膜		基底细胞						
			LN	Col IV	p-CK	PCNA	E-Cad	β-Cat	MMP-2	MMP-3	MMP-9
PEH 组	11	-	1	0	0	0	0	0	2	1	1
		+/-	2	4	2	0	3	0	5	6	3
		+	7	6	9	0	8	2	5	4	6
		++	1	1	0	1	0	4	0	0	1
		+++	0	0	0	5	0	5	0	0	0
		++++	0	0	0	5	0	0	0	0	0
PEH-N 组	6	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		+/-	0	0	0	0	0	3	1	1	2
		+	0	1	0	0	0	3	5	4	2
		++	1	2	1	4	2	0	0	1	2
		+++	3	2	1	2	3	0	0	0	0
		++++	2	1	4	0	1	0	0	0	0

注: 秩和检验, 与 PEH-N 组比较, 除 MMPs 未见显著性差异外, 其它均有明显差异($P<0.05$)

3 讨论

PEH 是在皮肤损伤或炎症性皮肤病基础上继发, 以上皮组织过度增生为主要特征的良性病变。复习现有的资料发现, PEH 与皮肤创伤、肿瘤、感染和慢性皮肤病等有关^[1-8], 甚至可发生在拔牙后“干枯的”牙槽中^[9], 提示 PEH 有与多种疾病相关的共同病理过程或分子生物学机制。PEH 的发生机制不清, 具有侵袭性生长和容易复发的临床特点, 临床和病理均易误诊为鳞状细胞癌^[10]。至今未见 BM 成分缺失机制及其与 PEH 损害发生的相关研究报道。

3.1 单位结构中 BM 的重要性: LN 和 Col IV 是组成 BM 的重要结构成分, 是 BM 中稳定的支持结构。两者通过与相应受体结合调节细胞黏附、扩散、迁移和增殖。炎症细胞的浸润、正常或肿瘤细胞的迁移都必须先突破 EM 防线才能进入到其它组织, 可以说 EM 是维护单位组织结构完整性的重要标记。PAS 染色(光镜)和透射电镜虽能观察到 EIJ 区的 BM 结构, 但其 LN 和 Col IV 含量显著下降或丧失, 提示: ①基底细胞可能是合成 BM-LN 和 Col IV 的惟一细胞; ②增殖旺盛的上皮基底细胞丧失 LN、Col IV 和 p-CK 的表达能力, 可能是其丧失分化(去分化)或向其它细胞转分化的标志; ③发生以上皮和肉芽组织过度增生为主要特征的 PEH 病变快速浸润生长, 是上皮-间质过度作用的结果。

3.2 BM 降解的其它相关因素排除: 在 PEH 病变 EIJ 区, 基底细胞变形、排列紊乱(细胞基底定位或顶基极性功能紊乱)、细胞连接减少、间隙增宽, BM 稀薄, 表皮结构崩溃和细胞脱落或迁移, 可见明显的炎症或免疫细胞浸润, 后者常被认为是上皮对炎症

细胞的免疫诱导作用^[11,12],但在 PEH 中检测到的结果并非如此。免疫组化结果显示,其上皮基底细胞 β -Cat 和 PCNA 信号显著增强, p -CK 和 E-Cad 显著降低,与 BM 成分降解相关的 3 种 MMPs 表达微弱甚至阴性,周围 MMPs 阳性的炎症-免疫细胞稀少。由此,可排除上皮(基底)细胞和附近间质细胞合成和分泌 MMPs 对 BM 相关成分的降解,以及上皮营养障碍或细胞毒性作用所致的基底细胞坏死和凋亡脱落的可能,推测可能与下述因素有关。

3.2.1 BM 相关成分缺失与细胞去分化后迁移: E-Cad 和 β -Cat 是一组与上皮细胞黏附、信号转导和形态形成相关且存在相互作用的蛋白分子,在炎症反应和增殖性疾病部位有广泛的表达。E-Cad 既可提供影响细胞形态和运动的局部信号,又可参与基因表达和细胞生长的调节^[13]。 β -Cat 是存在于胞膜、胞质和核内的多功能蛋白,E-Cad 和淋巴样增强因子-1(LEF1)的结合位点在此发生部分重叠,造成两者在与 β -Cat 结合时互为竞争^[14]。推测在 E-Cad 信号被下调的 PEH 上皮组织中, β -Cat 与 LEF-1/T 细胞因子(TCF)家族形成复合体,显著上调其靶基因激活功能^[15],导致上皮细胞去分化、表皮极化紊乱和细胞连接组分(如桥粒和紧密连接)丧失以及细胞间连接松解^[16,17]。Cardiff 等^[18]在对成体乳房上皮细胞的研究中发现,活化的 β -Cat 信号可诱导成体上皮细胞丧失分化和表皮结构形成。由此推测:在 PEH 形成过程中,上皮-间质相互作用形成的局部微环境上调基底细胞 β -Cat/E-Cad 信号落差(比值),促使 PEH 上皮细胞去分化而终止 LN、Col IV 和角蛋白等原细胞结构成分的合成及装配(丧失原细胞标记物或特征结构),致使细胞间黏附功能和连接结构丧失^[19]。

3.2.2 MMPs 和 β -Cat/E-Cad 信号检测对 PEH 良性病变的意义:Kuniyasu 等^[20]研究发现,IV 型胶原酶(MMP-2 和 MMP-9)表达水平与 E-Cad 比值与前列腺癌向周围器官浸润呈显著正相关。虽然 PEH 与恶性上皮细胞性肿瘤都有 β -Cat/E-Cad 信号落差(比值)的加大,但基底细胞 E-Cad 并未完全丧失,也不依赖于 MMPs 对 BM 的降解过程来完成细胞迁移或浸润。因此,细胞侵袭生长十分有限的 PEH 与恶性肿瘤和增生性瘢痕^[21]有着本质的区别,即 PEH 上皮基底细胞在过表达 β -Cat、PCNA 和凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的同时,也高表达原癌基因产物 c-fos、凋亡相关蛋白 Bax 以及 p53 和 p63 肿瘤抑制基因,并在间质中发现迁移或脱落的异质性

间质细胞或肿瘤样细胞重新表达 p -CK,即 PEH 上皮细胞去分化或转分化和迁移或脱落及其再分化的现象可能是肿瘤抑制基因调控下的 PEH 上皮细胞过度增殖和异常分化的结果,是其呈现良性临床经过的重要原因。等级相关分析显示,PEH 组织中 EIJ 区 BM 相关成分缺失与基底细胞 MMPs 含量无关,而与 E-Cad 呈正相关,与 β -Cat 之间呈显著的负相关,即 BM 成分缺失与基底细胞丧失分化和结构形成能力或去分化和(或)转分化密切相关。由此得出, β -Cat/E-Cad 信号比值的增大与 MMPs 表达水平和细胞恶性变无关,可能与细胞去分化和其后的细胞迁移有更直接的关系,暗示 MMPs 与 β -Cat/E-Cad 之间存在不同的信号调节通路。

Fu 等^[22]在使用重组的人 ECF 治愈后的人小腿慢性溃疡创面首先发现表皮颗粒层和棘细胞层“干细胞”岛,即在成熟的表皮细胞存在逆分化现象。由此推测,细胞异常分化可能与不同修复结局有关,其机制有待进一步研究揭示。

参考文献:

- 1 陈璧,徐明达,朱雄祥,等.小面积浅Ⅱ度烧伤区假性上皮瘤肉芽肿样病变 4 例[J].第四军医大学学报,1999,20(5):423-426.
- 2 Mott R T, Rosenberg A, Livingston S, et al. Melanoma associated with pseudoepitheliomatous hyperplasia: a case series and investigation into the role of epidermal growth factor receptor [J]. J Cutan Pathol, 2002, 29(8): 490-497.
- 3 Lee E S, Allen D, Scurry J. Pseudoepitheliomatous hyperplasia in lichen sclerosus of the vulva [J]. Int J Gynecol Pathol, 2003, 22(1): 57-62.
- 4 Goel R, Wallace M L. Pseudoepitheliomatous hyperplasia secondary to cutaneous aspergillus [J]. Am J Dermatopathol, 2001, 23(3): 224-226.
- 5 Scarisbrick J J, Calonje E, Orchard G, et al. Pseudo-carcinomatous change in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous CD30+ lymphoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 6 patients [J]. J Am Acad Dermatol, 2001, 44(2): 239-247.
- 6 Jones R W, Rowan D M, Kirker J, et al. Vulval lichen planus: progression of pseudoepitheliomatous hyperplasia to invasive vulval carcinomas [J]. BJOG, 2001, 108(6): 665-666.
- 7 Reis - Filho J S, Gasparetto E L, Schmitt F C, et al. Pseudoepitheliomatous hyperplasia in cutaneous malignant melanoma: a rare and misleading feature [J]. J Cutan Pathol, 2001, 28(9): 496-497.
- 8 Tshering D, Alberto C, Oscar N, et al. Spitz nevus of the tongue with pseudoepitheliomatous hyperplasia: report of three cases of a pseudomalignant condition [J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(6): 774-777.
- 9 Odom R B, James W D, Berger T G. Epidermal nevi, neoplasms and cysts: squamous cell carcinoma [M]. In: Andrews' diseases of the skin, clinical dermatology. 9th edition. Beijing: Science Press of China, 2001. p832-p836.
- 10 Hanly A J, Jorda M, Elgart G W. Cutaneous malignant melanoma

associated with extensive pseudoepitheliomatous hyperplasia: report of a case and discussion of the origin of pseudoepitheliomatous hyperplasia [J]. J Cutan Pathol, 2000, 27 (3): 153 - 156.

11 Barker J N W N, Mitra R S, Griffiths C E M, *et al.* Keratinocytes as initiators of inflammation [J]. Lancet, 1991, 337 (2): 211 - 219.

12 姜笃银, 陈璧, 徐明达, 等. 病理性瘢痕组织中角朊细胞的免疫诱导作用 [J]. 第四军医大学学报, 2001, 22 (1): 40 - 43.

13 Le T L, Yap A S, Stow J L. Recycling of E-cadherin: a potential mechanism for regulating cadherin dynamics [J]. J Cell Biol, 1999, 146: 219 - 232.

14 Orsulic S, Huber O, Aberle H, *et al.* E-cadherin binding prevents beta-catenin nuclear localization and beta-catenin/LEF-1-mediated transactivation [J]. J Cell Sci, 1999, 112: 1237 - 1245.

15 Vlemminckx K, Kemler R, Hecht A. The C-terminal transactivation domain of beta-catenin is necessary and sufficient for signaling by the LEF-1/beta-catenin complex in *Xenopus laevis* [J]. Mech Dev, 1999, 81: 65 - 74.

16 Hammerton R W, Krzeminski K A, Mays R W, *et al.* Mechanism for regulating cell surface distribution of Na⁺-K⁺-ATPase in polarized epithelial cells [J]. Science, 1991, 254 (5033): 847 - 850.

17 Marrs J A, Andersson - Fisone C, Jeong M C, *et al.* Plasticity in epithelial cell phenotype: modulation by expression of different cadherin cell adhesion molecules [J]. J Cell Biol, 1995, 129 (2): 507 - 519.

18 Cardiff R D, Hennighausen L, Khazaie K. Activation of beta-catenin signaling in differentiated mammary secretory cells induces transdifferentiation into epidermis and squamous metaplasias [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99 (1): 219 - 224.

19 Lan H Y. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanisms in proximal tubule cells [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12 (1): 25 - 29.

20 Kuniyasu H, Troncoso P, Pettaway C A. Relative expression of type IV collagenase, E-cadherin, and vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in prostatectomy specimens distinguishes organ-confined from pathologically advanced prostate cancers [J]. Clin Canc Res, 2000, 6 (6): 2295 - 2301.

21 陈伟, 付小兵, 孙同柱, 等. 增生性瘢痕组织中 p53 和 c-myc 蛋白含量的变化及其对瘢痕内细胞凋亡发生的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14 (2): 100 - 103.

22 Fu X, Sun X, Li X, *et al.* Dedifferentiation of epidermal cells to stem cells in vivo [J]. Lancet, 2001, 358 (9287): 1067 - 1068.

(收稿日期: 2003-08-26 修回日期: 2003-09-04)
(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

2002 年度中国科技论文统计结果医药类期刊排名榜

国家科技部中国科技信息研究所 2003 年 12 月 9 日公布了 2002 年度中国科技论文统计结果, 其中医学科技期刊的排名如下:

2002 年度医学类各学科影响因子较高的 3 种期刊

学科	排名	期刊	影响因子
预防医学	1	中华传染病杂志	1.416
	2	中华结核和呼吸杂志	1.239
	3	营养学报	0.749
药学	1	中国新药与临床杂志	0.537
	2	中国海洋药物	0.528
	3	药学报	0.508
临床医学	1	WORLD J GASTROENTEROLOGY	2.579
	2	世界华人消化杂志	1.926
	3	中华肝脏病杂志	1.858
基础医学综合类	1	中华医院管理杂志	1.708
	2	中华医院感染型杂志	1.349
	3	中国危重病急救医学	0.845
中医中药学	1	骨与关节损伤杂志	0.720
	2	中国中西医结合急救杂志	0.533
	3	中草药	0.478
军事医学与特种医学	1	中国内镜杂志	0.992
	2	中华放射学杂志	0.975
	3	中华超声影像学杂志	0.499

第二届中国百种杰出学术期刊(医学类)

《中华医学杂志》,《中国危重病急救医学》,《中国药理学报》,《中国中西医结合杂志》,《中华儿科杂志》,《中华耳鼻喉科杂志》,《中华放射学杂志》,《中华骨科杂志》,《中华护理杂志》,《中华检验医学杂志》,《中华结核和呼吸杂志》,《中华口腔医学杂志》,《中华皮肤科杂志》,《中华神经外科杂志》,《中华外科杂志》,《中华肿瘤杂志》,《药学报》,《营养学报》,《WORLD J OF GASTROENTEROLOG》。