

Research on Association of Genetic Polymorphism of CYP1A1 and CYP2E1, with Susceptibility to Gastric Cancer

Haorui Song¹, Jiazhen Zhang², Shuang Wu¹, Lei Cao³

¹Tangshan No.1 High School, Tangshan Hebei

²Tangshan Longquan Middle School, Tangshan Hebei

³College of Life Science, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Email: 2461100632@qq.com

Received: Oct. 4th, 2016; accepted: Oct. 18th, 2016; published: Oct. 27th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To investigate the association of CYP1A1 Ile462Val and CYP2E1-1239G>C polymorphisms with gastric cancer (GC) in Chinese population. **Methods:** The study included 230 cases with GC and 460 frequency-matched controls. The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was used to analyze genotype CYP1A1 Ile462Val and CYP2E1-1239G>C polymorphisms. The odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using unconditional logistic regression model. **Results:** Compared with the CYP1A1 462 Ile/Ile genotype carriers, the subjects with 462 Val/Val genotype carriers have decreased risk for gastric cancer, with the 0.31 of OR and 0.16 - 0.60 of 95% CI. When stratified by smoking status, subjects with at least one 462Val allele carrier had a reduced risk of developing GC (OR = 0.29, 95% CI = 0.14 - 0.64) among heavy smokers, but not among non-smokers. There was no significant difference in CYP2E1-1239G>C genotype distribution between gastric cancer cases and the control. **Conclusion:** CYP1A1 Ile462Val polymorphism is associated with the susceptibility to GC in Chinese population.

Keywords

CYP1A1, CYP2E1, Single Nucleotide Polymorphism, Gastric Cancer, Susceptibility, Cytochrome P450

CYP1A1和CYP2E1基因多态与胃癌易感性关系的研究

宋浩瑞¹, 张佳桢², 吴双¹, 曹蕾³

文章引用: 宋浩瑞, 张佳桢, 吴双, 曹蕾. CYP1A1 和 CYP2E1 基因多态与胃癌易感性关系的研究[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2016, 5(4): 72-78. <http://dx.doi.org/10.12677/acrpo.2016.54008>

¹河北省唐山市第一中学, 河北 唐山

²河北省唐山市龙泉中学, 河北 唐山

³华北理工大学生命科学院, 河北 唐山

Email: 2461100632@qq.com

收稿日期: 2016年10月4日; 录用日期: 2016年10月18日; 发布日期: 2016年10月27日

摘要

目的: 探讨细胞色素 P450 (CYP450) 基因 CYP1A1 第 7 外显子的 Ile462Val (rs1048943) 以及 CYP2E1-1239G>C (rs3813867) 单核苷酸多态(SNP)与胃癌遗传易感性的相关关系。**方法:** 采用病例-对照研究, 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)方法, 分析 230 例胃癌患者和 460 例正常对照者的 CYP1A1 基因 Ile462Val 以及 CYP2E1 基因-1239G>C 位点的基因型。以比值比(OR)及其 95% 可信区间(CI)比较不同基因型与胃癌发病风险的相关关系。**结果:** 与 CYP1A1 462 Ile/Ile 基因型携带者相比, 462 Val/Val 基因型携带者胃癌发病风险显著降低, 其 OR 值分别为 0.31 (95% CI: 0.16 - 0.60; $P = 0.001$)。吸烟分层分析显示, 在吸烟人群中, 至少携带一个 462Val 等位基因的基因者与未携带者相比, 发生胃癌的风险显著降低了 59% (OR = 0.41, 95% CI = 0.24 - 1.43; $P = 0.001$); 且这种保护作用在重度吸烟患者中尤为明显 (OR = 0.29, 95% CI = 0.14 - 0.64; $P = 0.002$)。而 CYP2E1-1239G>C 各基因型分布在正常人群和胃癌患者中差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CYP1A1 基因 Ile462Val 变异是影响胃癌易感性的重要因素。

关键词

CYP1A1, CYP2E1, 单核苷酸多态, 胃癌, 易感性, 细胞色素 P450

1. 引言

胃癌是全球范围内最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 居于肿瘤死亡原因第二位, 被视为国际间重要的健康危机[1]。由于胃癌发病年龄广, 影响因素多, 早期症状不典型, 致病机制复杂, 治疗效果令人沮丧[2]。

细胞色素 P450 酶系(cytochrome P450, 简称 CYP 或 P450)是参与药物与环境等化学物质体内生物转化的主要药物代谢酶。CYP1A1 是其家族中重要成员, 参与多种环境致癌物、致突变物的代谢[3]。现已发现 CYP1A1 的多个基因多态位点, 其中位于第 7 外显子的 Ile462Val 多态位点, 已有多篇报道其与多种类型肿瘤的易感性相关(如卵巢癌、口腔癌、结直肠癌等) [4]-[6]。关于该多态位点与胃癌易感性的相关性研究报道在国内外并不多见。

CYP2E1 是一种重要的 I 相代谢酶,它是参与体内亚硝胺类化合物和小分子卤代烃类化合物代谢的主要酶类。烟草中含有的几种重要前致癌物如 N-硝基去甲烟碱(NNN)、4-甲基尼古酰基-1-吡啶基 1-丁酮(NNK)等的激活都需要 CYP2E1 代谢酶的参与。CYP2E1 存在常见的单核苷酸多态, 即由限制性内切酶 PstI/RsaI 连锁识别的-1239G>C 和-999C>T 多态[7]。-1239G>C 多态位于 5'端的基因转录激活区域, 是转录因子 HNF1 的结合区域, 可影响基因表达水平[8]。研究显示, CYP2E1 基因变异与一些复杂疾病的发生风险相关[9]-[11]。

本研究通过对 230 例胃癌患者和 460 例对照进行研究, 探讨细胞色素 P450 1A1 (CYP1A1)基因 Ile462

Val 位点以及 CYP2E1 基因-1239G>C 位点多态和胃癌发病风险的关系。

2. 方法

2.1. 研究对象

本研究的病例来自 2008 年 3 月至 2012 年 12 月在唐山工人医院和唐山肿瘤医院经病理确诊的 230 例胃癌患者。健康对照组为 460 例来自唐山地区健康体检个体, 无既往肿瘤史, 并按年龄(± 5 岁)和性别与病例组频数匹配。以查阅病历资料的方法收集研究对象的一般人口学资料及临床病理资料, 并获得知情同意和伦理审查通过。以累计吸烟量(吸烟指数, 包·年)表示研究对象的吸烟量情况, 则吸烟指数(包/年) = 每日吸烟支数 \div 20 \times 吸烟年数。25 包·年为病例组和对照组中所有吸烟者的吸烟指数的中位数。以中位数值来界定轻度和重度吸烟情况, 则 < 25 包·年为轻度吸烟者, ≥ 25 包·年为重度吸烟者。研究对象均捐献 2 ml 静脉血, 用于基因组 DNA 提取。

2.2. 基因型检测

以聚合酶链反应—限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)方法对 CYP1A1Ile462Val 以及 CYP2E1-1239G>C 基因进行分型。

2.2.1. CYP1A1 基因型检测

PCR 扩增引物为: PF 5'-CTC ACC CCT GAT GGT GCT AT-3', PR 5'-TTT GGA AGT GCA CAG CAG-3'。25 μ L PCR 反应体系含 0.1 μ g 模板 DNA、0.5 μ mol/L 各引物、0.2 mmol/L dNTP、1.5 mmol/L MgCl₂、1.5 U TaqDNA 聚合酶。反应条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min; 94 $^{\circ}$ C 45 s、60 $^{\circ}$ C 45 s、72 $^{\circ}$ C 45 s, 共 35 个循环; 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。CYP1A1 基因 PCR 扩增产物为 281 bp。取 4 μ L PCR 产物与限制性内切酶 *BsrDI* 于 65 $^{\circ}$ C 温育过夜。酶切产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳, EB 染色后观察等位基因分型。462Ile 等位基因由于含有 *BsrDI* 酶切位点, 在电泳图谱上可见 195 bp、86 bp 两个片段, 而 462Val 等位基因由于不含 *BsrDI* 酶切位点, 在电泳图谱上仅可见 281 bp 一个片段。

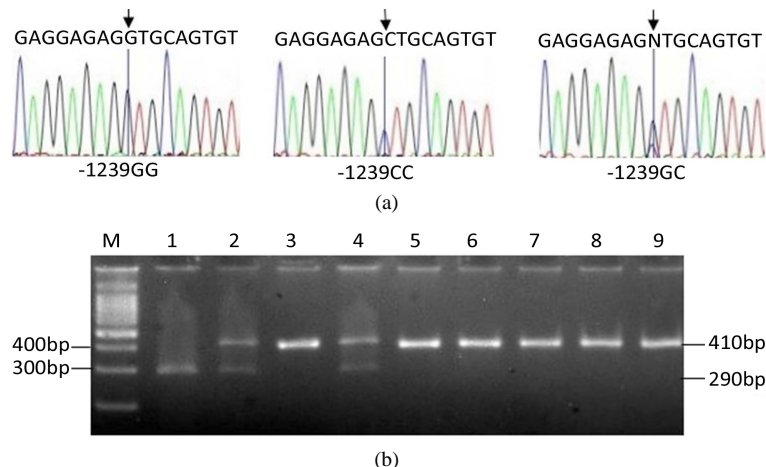
2.2.2. CYP2E1 基因型检测

PCR 引物分别为 CYP2E1 410F: 5'-TTC ATT CTG TCT TCT AAC TGG-3'和 CYP2E1 410R: 5'-CCA GTC GAG TCT ACA TTG TCA -3'。由 10 ng 模板 DNA, 0.3 μ M 引物, 2.5 mM MgCl₂, 1.25 mM dNTPs, 1.5U DNA 聚合酶组成 25 μ L PCR 反应体系。PCR 反应条件为: 94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min 后, 于 94 $^{\circ}$ C 2 min, 55 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s 进行 35 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min, 得到扩增产物 410 bp。产物中分别加入限制性核酸内切酶 *Pst I* (NEB, England) 37 $^{\circ}$ C 温育过夜。酶切产物于 2% 琼脂糖凝胶电泳分析。*Pst I* 酶切产物: -1239GG 基因型为 410 bp 1 个片断; -1239CC 基因型产生 290 bp 和 120 bp 2 个片断; -1239GC 基因型为 410 bp、290 bp、120 bp 3 个片断(图 1)。

为了保证基因分型的准确性, 我们随机挑选 35 例患者(15.3%)和 69 名健康人(15.0%)进行重复试验, 结果与前一次完全一致。

2.3. 统计学分析

采用 χ^2 检验分析病例组和对照组的年龄、性别、吸烟状况以及基因型频率的差异。以非条件 logistic 回归模型计算的比值比(Odds Ratio, OR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)评价各种基因型与胃癌遗传易感性的相关关系。统计分析用 SPSS 17.0 进行, 所有统计检验均为双侧概率检验, ORs 及其 95% CI 经年龄、性别、吸烟状况校正, $P < 0.05$ 表示差异具有显著统计学意义。



A.测序图谱 B.酶切图谱(-1239CC 基因型:泳道 1; -1239CG 基因型:泳道 2 和 4; -1239GG 基因型:泳道 3、5-9)

Figure 1. Genotyping of CYP2E1-1239G>C by PCR-RFLP
图 1. CYP2E1-1239G>C 遗传变异各基因型测序及酶切图谱

3. 结果

3.1. 研究对象基本资料

表 1 列出研究对象的基本人口学特征。胃癌病例 230 例,其中男性 170 例(73.9%),女性 60 例(26.1%),平均年龄 59 岁;460 名对照人群中男女分别为 337 人(73.3%病例组和对照组性别构成和年龄分布配比均衡,无统计学差异($P > 0.05$)。病例组和对照组中吸烟者比例分别为 33.5%和 48.0%,差异具有显著性($P < 0.001$)。吸烟分层分析显示,重度吸烟者(≥ 25 包/年)在病例组和对照组中分别为 37 例(48.1%)和 110 例(49.8%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2. 遗传变异与胃癌遗传易感性的关系

CYP1A1Ile462Val 和 CYP2E1-1239G>C 多态与 GC 发病风险的关系如表 2 所示。对照组中 CYP1A1Ile462Val 和 CYP2E1-1239G>C 各基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($\chi^2 = 0.085, 0.557; P = 0.96, 0.76$)。以性别、年龄和吸烟情况作为校正进行 Logistic 回归分析显示,与 CYP1A1 462 Ile/Ile 基因型携带者相比,Val/Val 携带者患胃癌风险降低 69% (OR = 0.31, 95% CI = 0.16 - 0.60, $P = 0.001$);与 CYP2E1-1239GG 基因型相比,-1239CG 或 CC 基因型在胃癌组和对照组中的分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.3. 吸烟情况对遗传变异与 GC 发病风险的影响

如表 3,将 CYP1A1Ile462Val 和 CYP2E1-1239G>C 遗传变异与 GC 发病风险相关关系进行吸烟分层分析发现,在吸烟人群中,至少携带一个 CYP1A1462Val 等位基因者与未携带者相比,患 GC 的风险降低了 59% (OR = 0.41; 95% CI = 0.24 - 1.43);且这种保护作用在重度吸烟患者中尤为明显(OR = 0.29; 95% CI = 0.14 - 0.64; $P = 0.002$)。而在吸烟组中,CYP2E1-1239CG 基因型或 CC 基因型与-1239GG 基因型相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 讨论

细胞色素 P450 酶(CYP 家族)是体内最为重要的致癌物代谢酶,它可将无活性的前致癌物转变为亲电

Table 1. General data of persons
表 1. 研究对象的基本资料

变量	病例组 (n = 230)		对照组 (n = 460)		P 值
	例数	(%)	例数	(%)	
性别					0.855
男性	170	73.9	337	73.3	
女性	60	26.1	123	26.7	
年龄					.275
<50	43	18.7	85	18.5	
50~59	66	28.7	164	35.7	
60~69	82	35.7	138	30.0	
≥70	39	16.9	73	15.8	
吸烟状况					<.001
非吸烟者	153	66.5	239	52.0	
吸烟者	77	33.5	221	48.0	
吸烟指数 ^b					.795
<25	40	51.9	111	50.2	
≥25	37	48.1	110	49.8	

Table 2. The association of the genetic variation in CYP1A1, CYP2E1 with the risk of gastric cancer
表 2. CYP1A1, CYP2E1 遗传变异与胃癌发病风险的关系

基因型	对照 (n = 460)		病例 (n = 230)		OR (95% CI)	P 值
	例数	(%)	例数	(%)		
CYP1A1						
462 Ile/Ile	182	39.6	118	51.3	1.00	
462 Ile/Val	217	47.2	100	43.5	0.728 (0.521 - 1.019)	0.064
462 Val/Val	61	13.2	12	5.2	0.306 (0.156 - 0.601)	0.001
CYP2E1						
GG	300	65.2	152	66.1	1.00	
GC	146	31.7	70	30.4	0.928 (0.653 - 1.317)	0.674
CC	14	3.1	8	3.5	1.159 (0.469 - 2.867)	0.749
GC + CC	160	34.8	78	33.9	0.948 (0.676 - 1.329)	0.756

子化合物, 后者可与 DNA 或蛋白质形成加合物, 并导致突变发生, 进而引发癌变[12]。CYP1A1 起到激活前致癌物的主要作用, 具有芳烃羟化酶(arylhydrocarbon hydroxylase, AHH)活性, 是 PAHs (苯并芘)等前致癌物在体内代谢最重要的酶。该基因存在有多个遗传变异, 研究表明, 其中位于第 7 外显子的 Ile462Val (rs1048943)多态位于血红素结合区, 该区域与酶活性密切相关, 一级结构上氨基酸残基的改变对于酶的催化功能可能会产生影响, 使得不同基因型个体对不同肿瘤表现出不同程度的易感性[13]。国内外有关于 CYP1A1Ile462Val 多态与胃癌发病风险相关关系的报道, 然而由于种族和地区的不同, 样

Table 3. Analysis of the relationship between the genotype of and the risk of gastric cancer by smoking
表 3. CYP1A1, CYP2E1 基因型与胃癌发病风险关系的吸烟分层分析

CYP1A1 基因型	Ile/Ile	Ile/Val + Val/Val	OR (95% CI)	P
	病例/对照	病例/对照		
不吸烟	76/110	77/129	0.841 (0.558 - 1.268)	0.408
吸烟	42/72	35/149	0.414 (0.241 - 1.430)	0.001
<25 包/年	19/37	21/74	0.649 (0.295 - 1.430)	0.283
≥25 包/年	23/35	14/75	0.294 (0.135 - 0.640)	0.002
CYP2E1 基因型	GG	GC + CC	OR (95% CI)	P
	病例/对照	病例/对照		
不吸烟	100/153	53/86	0.924 (0.602 - 1.418)	0.717
吸烟	52/147	25/74	0.947 (0.539 - 2.487)	0.849
<25 包/年	25/76	15/35	1.111 (0.496 - 2.487)	0.798
≥25 包/年	27/71	10/39	0.684 (0.298 - 1.569)	0.370

本研究例数较少, 所得结果也不尽相同。李浩等在包括 102 例胃癌病例的研究中报道, 462Val/Val 基因型携带者比 462Ile/Ile 基因型携带者患胃癌的风险增加 13 倍[14]; 而一项关于此遗传变异与胃癌的 meta 分析研究显示, CYP1A1Ile462Val 多态与胃癌发病并无相关关系。本研究则针对 230 例胃癌患者及其与之频数匹配的正常对照进行了研究, 在增加样本量的同时, 还特定针对吸烟因素进行了分析。研究发现, 携带 462Val/Val 基因的个体罹患 GC 的风险较 462Ile/Ile 基因型携带者降低 69%。体内研究证实, CYP1A1462 Ile/Val 基因型和 462Val/Val 基因型较 462Ile/Ile 基因型改变转化酶的结构与活性[15]。这和我们的病例对照研究结果一致, 可能是由于该变异减弱了对致癌物前体的转化作用, 从而使胃癌的发病风险降低。而吸烟分层结果显示, 该遗传变异对于胃癌发病的影响仅限于吸烟个体, 尤其是重度吸烟个体, 其机制并不十分清楚, 可能是烟草中的致癌物质改变了 CYP1A1 该位点的遗传变异, 需进一步实验证实。

CYP2E1 基因定位于 10q24.3, 由 9 个外显子和 8 个内含子共 11413 个碱基组成, 编码 493 个氨基酸组成的功能蛋白酶[16]。目前已经报道的 CYP2E1 基因多态位点共 6 种, 其中 Pst I/Rsa I 连锁多态 (-1239G>C 和 -999C>T) 位于 CYP2E1 基因启动子区转录因子 HNF1 的结合区域, 可影响基因表达水平[8]。本研究结果显示, CYP2E1-1239G>C 变异与胃癌的发病风险无相关关系。

本研究发现中国北方汉族人群中 CYP1A1462Val 等位基因的携带者罹患胃癌的风险大大降低, 而且这种保护作用在重度吸烟人群中更为明显, 提示 CYP1A1 在胃癌发病过程中发挥着重要作用。

参考文献 (References)

- [1] Siegel, R., Naishadham, D. and Jemal, A. (2012) Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **62**, 10-29. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20138>
- [2] Crew, K.D. and Neugut, A.I. (2006) Epidemiology of Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **12**, 354-362. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v12.i3.354>
- [3] 庞莉萍, 崔景荣. 细胞色素 P450 1A1 的研究进展[J]. 国外医学遗传学分册, 2005, 28(2): 80-83.
- [4] Aktas, D., Guney, I., Alikasifoglu, M., Yuces, K., Tuncbilek, E. and Ayhan, A. (2002) Cyp1a1 Gene Polymorphism and Risk of Epithelial Ovarian Neoplasm. *Gynecologic Oncology*, **86**, 124-128. <http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2002.6720>
- [5] Sato, M., Sato, T., Izumo, T. and Amagasa, T. (2000) Genetically High Susceptibility to Oral Squamous Cell Carcinoma in Terms of Combined Genotyping of Cyp1a1 and Gstm1 Genes. *Oral Oncology*, **36**, 267-271. [http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375\(99\)00090-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375(99)00090-1)

- [6] Brasch, R.C. (1992) New Directions in the Development of MR Imaging Contrast Media. *Radiology*, **183**, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.183.1.1549653>
- [7] Zhan, P., Wang, J., Zhang, Y., Qiu, L.X., Zhao, S.F., Qian, Q., Wei, S.Z., Yu, L.K. and Song, Y. (2010) Cyp2e1 Rsa I/Pst I Polymorphism Is Associated with Lung Cancer Risk among Asians. *Lung Cancer*, **69**, 19-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.09.001>
- [8] Bartsch, H., Nair, U., Risch, A., Rojas, M., Wikman, H. and Alexandrov, K. (2000) Genetic Polymorphism of Cyp Genes, Alone or in Combination, as a Risk Modifier of Tobacco-Related Cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **9**, 3-28.
- [9] Cantor, K.P., Villanueva, C.M., Silverman, D.T., Figueroa, J.D., Real, F.X., Garcia-Closas, M., Malats, N., Chanock, S., Yeager, M., Tardon, A., Garcia-Closas, R., Serra, C., Carrato, A., Castano-Vinyals, G., Samanic, C., Rothman, N. and Kogevinas, M. (2010) Polymorphisms in GSTT1, GSTZ1, and CYP2E1, Disinfection By-Products, and Risk of Bladder Cancer in Spain. *Environmental Health Perspectives*, **118**, 1545-1550. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1002206>
- [10] Guo, X., Zeng, Y., Deng, H., Liao, J., Zheng, Y., Li, J., Kessing, B. and O'Brien, S.J. (2010) Genetic Polymorphisms of CYP2E1, GSTP1, NQO1 and MPO and the Risk of Nasopharyngeal Carcinoma in a Han Chinese Population of Southern China. *BMC Research Notes*, **3**, 212. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-3-212>
- [11] Wu, R.M., Cheng, C.W., Chen, K.H., Shan, D.E., Kuo, J.W., Ho, Y.F. and Chern, H.D. (2002) Genetic Polymorphism of the CYP2E1 Gene and Susceptibility to Parkinson's Disease in Taiwanese. *Journal of Neural Transmission*, **109**, 1403-1414. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-002-0721-8>
- [12] Kawajiri, K., Nakachi, K., Imai, K., Yoshii, A., Shinoda, N. and Watanabe, J. (1990) Identification of Genetically High Risk Individuals to Lung Cancer by DNA Polymorphisms of the Cytochrome P450IA1 Gene. *FEBS Letters*, **263**, 131-133. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80721-T](http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793(90)80721-T)
- [13] 何冰, 林佳, 曹蕾, 饶娟, 刘英文, 张志. CYP1A1 Ile462Val 多态与小细胞肺癌遗传易感性相关[J]. 卫生研究, 2014, 43(3): 393-396.
- [14] Li, H., Chen, X.L. and Li, H.Q. (2005) Polymorphism of Cyp1a1 and GSTM1 Genes Associated with Susceptibility of Gastric Cancer in Shandong Province of China. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 5757-5762. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i37.5757>
- [15] Smith, G.B., Harper, P.A., Wong, J.M., Lam, M.S., Reid, K.R., Petsikas, D. and Massey, T.E. (2001) Human Lung Microsomal Cytochrome P4501A1 (CYP1A1) Activities: Impact of Smoking Status and CYP1A1, Aryl Hydrocarbon Receptor, and Glutathione S-Transferase M1 Genetic Polymorphisms. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **10**, 839-853.
- [16] Raunio, H., Hakkola, J., Hukkanen, J., Lassila, A., Paivarinta, K., Pelkonen, O., Anttila, S., Piipari, R., Boobis, A. and Edwards, R.J. (1999) Expression of Xenobiotic-Metabolizing CYPs in Human Pulmonary Tissue. *Experimental and Toxicologic Pathology*, **51**, 412-417. [http://dx.doi.org/10.1016/S0940-2993\(99\)80031-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0940-2993(99)80031-1)

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acrpo@hanspub.org