

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.006

· 基础研究 ·

miR-33a 通过下调 lumican 基因抑制结肠癌细胞的侵袭和迁移

寇卫政^a, 杨晓煜^b, 杨留中^a, 杨丹^a, 姬颖华^a (新乡医学院 a. 第一附属医院肿瘤科, 河南 卫辉 453100; b. 基础医学院病理学教研室, 河南 新乡 453003)

[摘要] **目的:** 探讨不同级别结肠癌中 miR-33a 和基膜聚糖(lumican)基因的表达情况,同时研究 miR-33a 对于结肠癌细胞侵袭和迁移的影响。**方法:** 收集 2015 年 1 月至 2016 年 1 月新乡医学院第一附属医院肿瘤科收治的 141 例结肠癌患者, Western blotting 和 qPCR 检测不同级别结肠癌组织中 miR-33a 和 lumican 的表达情况。使用 miR-33a mimic 转染人结肠癌细胞 SW480, qPCR 检测 miR-33a mimic 转染后细胞 miR-33a 和 lumican mRNA 的表达变化情况, 使用 Transwell 侵袭实验检测 miR-33a 对人结肠癌细胞 SW480 侵袭能力的影响, 使用划痕实验检测 miR-33a 对人结肠癌细胞 SW480 迁移能力的影响。裸鼠皮下成瘤实验检测 miR-33a 对结肠癌移植瘤生长以及裸鼠生存的影响。**结果:** 随着结肠癌肿瘤级别的增加, miR-33a 表达明显降低, 而 lumican 表达水平明显增加; 随着结肠癌病理分期和分级的增加, miR-33a 表达逐渐降低; 淋巴结转移的结肠癌组织中 miR-33a 的表达明显降低。转染 miR-33a-mimic 可以明显上调 miR-33a 的表达, 上调 miR-33a 可以显著降低 lumican 蛋白表达水平、可以抑制结肠癌细胞的侵袭和迁移能力。miR-33a-mimic 组荷瘤裸鼠肿瘤增长幅度明显减慢, 而荷瘤裸鼠生存期明显延长。**结论:** miR-33a 与结肠癌分期、分级以及是否有淋巴结转移有关, miR-33a 可通过下调 lumican 抑制结肠癌细胞的侵袭和迁移。

[关键词] miR-33a; 基膜聚糖; miR-33a 模拟物; 结肠癌; 侵袭; 迁移

[中图分类号] R735.3⁺5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0773-06

miR-33a inhibits invasion and migration of colon cancer cells through down-regulation of lumican

KOU Weizheng^a, YANG Xiaoyu^b, YANG Liuzhong^a, YANG Dan^a, JI Yinghua^a (a. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui 453100, Henan, China; b. Department of Pathology, School of Basic Medicine, Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate expression situations of miR-33a and lumican in colon cancer at various stages and to explore effect of miR-33a on invasion and migration of colon cancer cells. **Methods:** Expression situations of miR-33a and lumican in colon cancer at various stages were detected by Western blotting and qPCR. To up-regulate expression of miR-33a, miR-33a mimic was transfected into colon cancer SW480 line cells. Expressions of miR-33a and lumican mRNAs after the transfection of miR-33a mimic were detected by qPCR. Transwell and scratch assays were used to examine effect of miR-33a on invasion and migration abilities of human colon cancer SW480 line cells respectively. Subcutaneous tumor formation assay in nude mice was used to detect growth of tumor tissues in the colon cancer and survival of the nude mice. **Results:** With increased tumor stages of the colon cancer, expression of miR-33a obviously decreased, and expression of lumican obviously increased. As increasing pathological stage and grade, expression of miR-33a gradually decreased. Expression of miR-33a evidently decreased in the colon cancer tissues with lymph node metastasis. Using of miR-33a mimic clearly up-regulated expression of miR-33a, which significantly decreased expression of lumican protein. Up-regulation of miR-33a inhibited invasion and migration abilities of the colon cancer cells. Cancer growth extent of the tumor bearing mice in the miR-33a mimic group obviously decreased, and their survival period evidently prolonged. **Con-**

[基金项目] 河南省卫生厅课题项目(No. 1203068)。Project supported by Program of Health Bureau of Henan Province (No. 1203068)

[作者简介] 寇卫政(1978-), 男, 河南延津人, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤综合治疗, E-mail: kouweizhengxx@163.com

[通信作者] 姬颖华(JI Yinghua, corresponding author), E-mail: 54234317@qq.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20161110.1435.016.html>

clusion: miR-33a could be associated with staging and grading of the colon cancer as well as lymph node metastasis. miR-33a could inhibit invasion and migration of the colon cancer through inhibition of lumican.

[**Key words**] miR-33a; lumican; miR-33a mimic; colon cancer; invasion; migration

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(6): 773-778. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.006]

结肠癌是消化道最常见的肿瘤之一,近年来结肠癌的发病率在全球范围内上升趋势明显^[1]。我国结肠癌发病率和病死率分别居肿瘤第3位和第5位^[2]。由于结肠癌发病隐匿,早期无明显症状,就诊时往往已经是中晚期,故患者5年生存率只有50%左右^[3]。结肠癌的侵袭和转移是导致患者死亡的主要原因,但是其机制尚不明确。基膜聚糖(lumican)是一种富含硫酸角质素的聚膜蛋白,作为细胞外基质的重要组成成分,在肿瘤细胞增殖和转移过程中发挥重要的作用^[4-6]。Beyrau等^[7]研究表明,lumican参与肿瘤炎症相关信号的传递,而炎症状态可能破坏机体自身免疫功能,从而导致肿瘤的发生。汪楠等^[8]发现,lumican跟大肠癌的发生、转移密切相关。研究^[9-11]表明,miRNA在肿瘤增殖、凋亡、侵袭和转移过程中发挥重要作用。miR-33a定位于人类固醇调节元件结合蛋白-2(sterol regulatory element-binding protein-2, SPEBP-2)中,不仅参与调控胆固醇代谢,在肿瘤细胞的细胞周期、增殖、凋亡过程中都起重要作用。但是,目前有关miR-33a在结肠癌侵袭和迁移过程中的作用尚不明确。本课题通过体内外实验研究miR-33a在结肠癌侵袭和迁移过程中的作用及其相关机制。

1 材料与方法

1.1 临床标本采集及处理

收集2015年1月至2016年1月在我院收治的141例结肠癌患者,其中男性83例,女性58例;平均年龄(62.45±4.39)岁。所有患者术前无化疗或放疗史,全部患者术后病理分期均经两名副高职以上病理科医师共同阅片确定,根据结肠癌Dukes分期标准,A级31例、B级55例、C级35例、D级20例;低分化30例,中分化78例,高分化33例。39例发生淋巴结转移,102例未发生淋巴结转移。肿瘤组织离体后分3块,一块迅速投入RNA保存液中;一块用经焦碳酸二乙脂(DEPC)处理的冷磷酸缓冲液冲洗,去除血迹后,迅速投入液氮冻存;另一块投入4%多聚甲醛固定。

1.2 实验材料和主要试剂

人结肠癌细胞株SW480购自中国典型培养物保藏中心。细胞培养条件:37℃、5%CO₂、含10%

胎牛血清的RPMI DMEM培养。miR-33a引物由广州锐博生物公司(miRQ0000091-1-2)合成,lumican引物由复能基因有限公司设计。胎牛血清购自以色列EI公司,RPMI DMEM培养基购自HyClone公司。lumican单克隆抗体购自Abcam(ab168348),Transwell小室购自美国Millipore公司,Matrigel购自美国BD公司。脂质体Lipofectamine 2000、miR-33a mimic购自上海吉玛基因,TRIzol购自美国Ambion公司,逆转录试剂盒(FSQ-101)购自日本TOYOBO公司,PCR试剂盒购自美国Kapa公司。6周龄裸鼠购自成都达硕实验动物公司,合格证号:SCXK(川)2016-3198。

1.3 Western blotting检测不同级别结肠癌组织中lumican的表达

取结肠癌组织(约50mg)提取组织蛋白,BCA法测定蛋白浓度,加入加样缓冲液变性蛋白。每孔加入20μg蛋白样品,10% SDS-PAGE。使用湿转法电转至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭2h;加入1:1000 TBST稀释一抗(lumican),4℃过夜;加入羊抗兔二抗(1:5000稀释),室温孵育2h;ECL发光。实验重复3次。

1.4 qPCR检测不同级别结肠癌组织中miR-33a和lumican的表达

按TRIzol说明书操作提取组织总RNA,超微量分光光度计测定RNA浓度,以100ng总RNA为模版,逆转录cDNA。miR-33a引物序列为上游:5'-GGTTAGATCTTGCTCCAGCGGTTTG-3';下游:5'-GTAAAGCTTGCCCTCCTGTTTCCTG-3'。lumican引物序列为上游:5'-CTTCAATCAGATAGCCAGACTGC-3';下游:5'-AGCCAGTTCGTTGTGAGAT AAAC-3'。反应条件为:37℃ 15 min,98℃ 5 min。后根据Kapa PCR试剂盒说明书进行PCR反应,反应条件为:94℃ 5 min、94℃ 50 s、55℃ 50 s、72℃ 1 min,55 s,30个循环;72℃ 5 min。获得数据以RQ=2^{-ΔΔCT}计算mRNA表达量。实验重复3次。

1.5 细胞转染

取对数生长期的结肠癌SW480株细胞,按照LipofectamineTM2000转染试剂盒说明书操作,将miR-33a mimic和阴性载体转染SW480细胞。转染后qPCR检测miR-33a的表达情况。

1.6 qPCR 检测 miR-33a 对 lumican 表达的影响

miR-33a-mimic 转染 SW480 细胞 48 h 后, 按照 TRIzol 说明书操作, 提取总 RNA, 超微量分光光度计测定 RNA 浓度。以 100 ng 总 RNA 为模版, 逆转录 cDNA, 反应条件为: 37 °C 15 min, 98 °C 5 min。后根据 Kapa PCR 试剂盒说明书进行 PCR 反应, 引物序列同上。反应条件为: 94 °C 5 min, 94 °C 50 s, 55 °C 50 s, 72 °C 1 min, 55 s, 30 个循环, 72 °C 5 min。获得数据以 $RQ = 2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 mRNA 表达量。实验重复 3 次。

1.7 Transwell 侵袭试验检测 miR-33a 对结肠癌细胞侵袭能力的影响

将 Transwell 小室置于 24 孔板内, Transwell 小室内膜均匀涂抹 Matrigel 胶 50 μ l (0.2 μ g/ μ l), 将细胞悬液加入 Transwell 上室 (200 μ l/孔), 在 Transwell 下室加入 10% 胎牛血清 + 培养基 500 μ l 培养 8 h; 结晶紫染色。显微镜下计数 4 个高倍视野 ($\times 40$) 下穿过滤膜的细胞数。实验重复 3 次。

1.8 划痕试验检测 miR-33a 对结肠癌细胞迁移能力的影响

将 SW480 细胞接种于 6 孔板, 待细胞生长汇合度在 90% 时, 用 200 μ l 消毒枪头从上而下划线, 并在显微镜下观察, 测量划痕的初始距离 (0 h); 在 24、48、72 h 分别测量划痕的距离, 拍照, 计算细胞的迁移率。实验重复 3 次。

1.9 裸鼠皮下成瘤实验观察 miR-33a 对成瘤的影响

取分别转染 miR-33a-mimic 和阴性载体的结肠癌 SW480 miR-33a-mimic 细胞和 SW480 NC 细胞, 调整细胞密度至 2×10^8 个/ml。取 0.1 ml 细胞悬液注射于每只裸鼠左前肢腋窝皮下, 共 10 只。10 只裸鼠随机分为 miR-33-mimic 组和 NC 组, 每组 5 只, 分别注射结肠癌 SW480 miR-33a-mimic 细胞和 SW480 NC 细胞。之后每日观察裸鼠皮下肿瘤生长情况, 隔天测量各组荷瘤小鼠肿瘤直径 (a) 和垂直正交径 (b)。肿瘤体积 $V (\text{mm}^3) = a \times b^2 / 2$ 。记录各组裸鼠死亡时间。

1.10 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件, 计量数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间均数比较采用 *t* 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 不同级别结肠癌组织中 lumican 蛋白的表达

Western blotting 结果 (图 1) 显示: 随着结肠癌病理分期级别的提高, lumican 蛋白表达水平明显增

加, I、II、III 和 IV 期分别为 (19.48 ± 1.16)%、(26.81 ± 2.24)%、(63.22 ± 3.19)% 和 (81.17 ± 3.55)%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

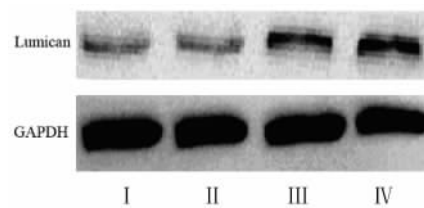


图 1 Western blotting 检测不同级别结肠癌组织中 lumican 蛋白的表达

Fig. 1 Expressions of lumican protein in the colon cancer at various pathological stages detected by Western blotting

2.2 不同级别结肠癌组织中 miR-33a 和 lumican mRNA 的表达

qPCR 结果表明: 随着结肠癌病理分期级别的增加, miR-33a mRNA 表达水平逐渐降低, I、II、III 和 IV 级分别为 (1.04 ± 0.06)、(0.75 ± 0.03)、(0.44 ± 0.02) 和 (0.21 ± 0.01); 而 lumican mRNA 表达水平逐渐增加, I、II、III 和 IV 级分别为 (0.21 ± 0.01)、(0.48 ± 0.02)、(0.78 ± 0.03) 和 (1.04 ± 0.09), 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

2.3 miR-33a 表达与临床病理资料的关系

统计分析表明 (表 1): 利用 q-PCR 对 141 例 CRC 患者癌组织标本中 miR-33a mRNA 的表达量进行测定, 以 0.62 为截断值, 将所有标本分为 miR-33a mRNA 高表达组和 miR-33a mRNA 低表达组。miR-33a mRNA 的表达水平随着结肠癌病理分期的增加和分化程度的降低而降低; 有淋巴结转移的结肠癌组织中, miR-33a mRNA 的表达明显降低; miR-33a mRNA 的表达水平与年龄和性别无关。结果表明: miR-33a mRNA 与结肠癌病理分期、分化程度以及淋巴结转移有关, 而与性别、年龄等无关。

2.4 miR-33a-mimic 转染后 miR-33a 和 lumican mRNA 的表达

miR-33a-mimic 转染结肠癌细胞 SW480 48h 后, qPCR 结果表明: 与 NC 组相比, miR-33a-mimic 组的 miR-33a mRNA 水平明显提高 [(0.29 ± 0.04) vs (1.23 ± 0.11), $P < 0.01$]; 与 NC 组相比, miR-33a-mimic 组 lumican mRNA 水平明显降低 [(1.21 ± 0.13) vs (0.37 ± 0.02), $P < 0.01$]. 结果表明, miR-33a-mimic 可以显著提高 miR-33a 表达水平, 同时可以使 lumican 表达水平显著降低。

表 1 miR-33a mRNA 表达与结肠癌临床病理特征的关系(n)

Tab. 1 Relationship between miR-33a mRNA expression and clinicopathological features of the colon cancer(n)

Clinical pathological data	N	Low expression	High expression	P
Gender				0.824
Male	83	40	43	
Female	58	25	23	
Age(t/a)				0.686
≤60	63	31	32	
>60	78	41	37	
Differentiation				0.001
Well	33	4	29	
Moderate	78	41	37	
Poor	30	24	6	
Pathological stage				0.005
I	31	6	25	
II	55	23	22	
III	35	25	10	
IV	20	18	2	
Lymph node metastasis				0.002
No	78	23	55	
Yes	63	55	8	

2.5 miR-33a 抑制人结肠癌细胞 SW480 的侵袭能力
Transwell 结果显示:NC 组穿过 Matrigel 基质胶的细胞数量明显多于 miR-33a-mimic 组[(181.57 ± 8.10)个 vs (71.22 ± 3.46)个, P < 0.01],表明 miR-33a 可以抑制人结肠癌细胞 SW480 的侵袭能力。

2.6 miR-33a 抑制人结肠癌细胞 SW480 的迁移能力
划痕试验结果(图 2)表明:miR-33a-mimic 组 24、48 和 72 h 时的迁移率明显低于 NC 组相同时间的迁移率[24 h: (0.19 ± 0.03)% vs (0.37 ± 0.04)%; 48 h: (0.37 ± 0.04)% vs (0.72 ± 0.05)%; 72 h: (0.41 ± 0.04)% vs (0.86 ± 0.06)%; 均 P < 0.05]。表明 miR-33a 可以抑制人结肠癌细胞 SW480 的迁移能力。

2.7 上调 miR-33a 可以抑制肿瘤生长和延长裸鼠生存时间

裸鼠皮下成瘤实验显示,荷瘤小鼠生存时间为 4~8 周,中位生存时间为 6 周。尸体解剖见左腋下肿瘤均有生长,肿瘤呈灰白色实体,圆形或椭圆形,表面有结节状突起,剖面呈鱼肉样,成瘤率 100%。

裸鼠肿瘤生长情况显示,miR-33a-mimic 组和 NC 组裸鼠肿瘤都逐渐增大,但是 NC 组肿瘤体积大于 miR-33a-mimic 组(P < 0.05,图 3)。

裸鼠生存时间:与 NC 组相比,miR-33a-mimic 组裸鼠平均生存时间明显延长[(28.6 ± 2.5) d vs (67.3 ± 3.8) d, P < 0.05]。

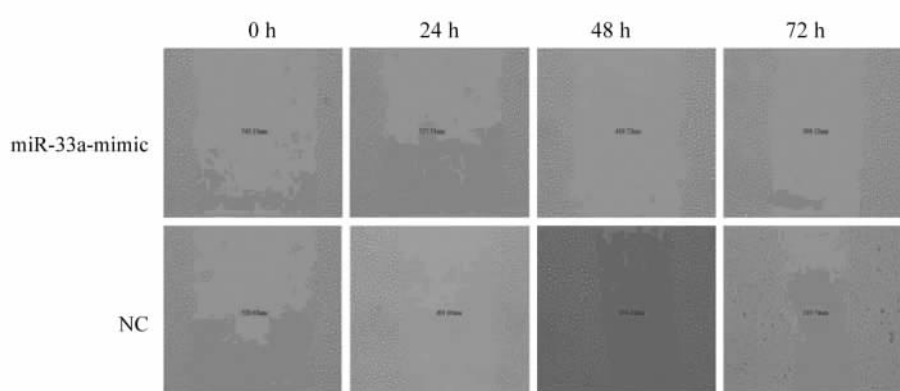


图 2 划痕实验检测 miR-33a 对人结肠癌细胞 SW480 迁移能力的影响

Fig. 2 Effect of miR-33a on migration ability of the SW480 cells detected by scratch assays

3 讨论

miRNA 在转录后水平调节基因的表达,在肿瘤

形成、增殖、凋亡、侵袭和迁移中起着重要作用^[12-14]。miR-33 存在两种亚型:miR-33a 和 miR-33b^[15]。miR-33a 与肿瘤的关系研究较少,机制也不

完全明确。Thomas 等^[17]通过 miRNA 芯片发现 miR-33a 在淋巴瘤、肝癌和结肠癌等肿瘤中表达下调,并且发挥抑癌基因的作用。本研究通过对 141 例结肠癌组织进行 qPCR 检测发现,miR-33a 的表达水平随着结肠癌病理分期的提升而降低;随着分化程度的降低,miR-33a 的表达水平逐渐降低;有淋巴结转移的结肠癌组织中,miR-33a 的表达明显降低。表明 miR-33a 在结肠癌发生发展以及转移过程中起重要作用。本研究结果与其他学者在其他肿瘤的研究结果一致。

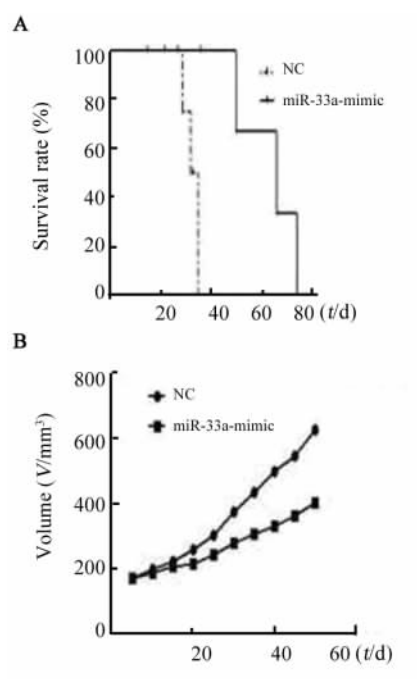


图3 不同实验组裸鼠生存率和肿瘤体积
Fig.3 Survival rate and tumor volume of the nude mice in various treatment groups

A: Survival rates of the nude mice in various treatment groups;
B: Tumor volumes in the nude mice in various treatment groups

lumican 基因定位于染色体 12q21.3-q22 区,其分子结构包括信号肽区、富含亮氨酸区和富含半胱氨酸区 3 个功能区,并与 N-末端的半胱氨酸形成二硫键的结构域^[18]。Ping 等^[18]研究表明,胰腺癌细胞及肿瘤周围组织中 lumican 大量聚集。Grzesiak 等^[19]发现胰腺癌组织中 lumican 与整合素结合,从而促进肿瘤细胞侵袭和迁移。Leygue 等^[20]发现, lumican 是乳腺癌中表达最丰富的蛋白聚糖,肿瘤组织和肿瘤间质中均可见 lumican 呈高水平表达,且发现 lumican 的高表达提示患者预后较差。

本研究通过转染 miR-33a-mimic 过表达 miR-

33a,上调 miR-33a 可使 lumican 的表达水平明显降低,表明 miR-33a 可以通过调控 lumican 来进一步调控结肠癌细胞的生物学行为。进一步通过划痕实验和 Transwell 实验证实,上调 miR-33a 后 SW480 细胞侵袭和迁移能力受到明显抑制。通过体内实验,miR-33a-mimic 组和 NC 组结肠癌细胞皮下注射裸鼠,发现 miR-33a-mimic 组荷瘤小鼠肿瘤增长幅度明显减慢,而生存期明显延长。

本研究结果表明,miR-33a 表达随结肠癌病理分级提升逐渐降低,而 lumican 表达逐渐增高,且 miR-33a 可以通过下调 lumican 来抑制结肠癌细胞的侵袭和迁移能力。故 miR-33a 可能成为预测结肠癌进展和评估治疗效的标记物,但仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] WANG Z X, CAO J X, LIU Z P, et al. Combination of chemotherapy and immunotherapy for colon cancer in China: a meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(4): 1095-1106. DOI:10.3748/wjg.v20.i4.1095.
- [2] MAO Q, ZHANG Y, FU X, et al. A tumor hypoxic niche protects human colon cancer stem cells from chemotherapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(2): 211-222. DOI: 10.1007/s00432-012-1310-3.
- [3] FELIPE D E, SOUSA E M, WANG X, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions [J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 614-618. DOI:10.1038/nm.3174.
- [4] MOSELEY R, STEWART J E, STEPHENS P, et al. Extracellular matrix metabolites as potential biomarkers of disease activity in wound fluid: lessons learned from other inflammatory diseases? [J]. *Br J Dermatol*, 2004, 150(3): 401-413. DOI:10.1111/j.1365-2133.2004.05845.x.
- [5] LI X, TRUTY M A, KANG Y, et al. Extracellular lumican inhibits pancreatic cancer cell growth and is associated with prolonged survival after surgery [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24): 6529-6540. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0970.
- [6] ENGBRETSSEN K V T, LUNDE I G, STRAND M E, et al. lumican is increased in experimental and clinical heart failure, and its production by cardiac fibroblasts is induced by mechanical and proinflammatory stimuli [J]. *FEBS J*, 2013, 280(10): 2382-2398. DOI:10.1111/febs.12235.
- [7] BEYRAU M, BODKIN J V, NOURSHARGH S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity [J/OL]. *Open Biol*, 2012, 2(11): 120134 [2016-08-01]. <http://rsob.royalsocietypublishing.org/content/2/11/120134> DOI:10.1098/rsob.120134.
- [8] 汪楠, 袁苏徐, 陈意红. 大肠癌组织 lumican 基因及蛋白的表达及临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(10): 2413-2417. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2014.10.48.
- [9] CHENG C J, BAHAL R, BABAR I A, et al. MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment [J].

- Nature, 2015, 518 (7537): 107-110. DOI: 10. 1038/nature13905.
- [10] KLEIVI SAHLBERG K, BOTTAI G, NAUME B, et al. A serum microRNA signature predicts tumor relapse and survival in triple-negative breast cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21 (5): 1207-1214. DOI:10. 1158/1078-0432. CCR-14-2011.
- [11] LIN S, GREGORY R I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(6): 321-333. DOI:10. 1038/nrc3932.
- [12] MARQUART T J, ALLEN R M, ORY D S, et al. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(27): 12228-12232. DOI: 10. 1073/pnas. 1005191107.
- [13] MARTIN-BELMONTE F, PEREZ-MORENO M. Epithelial cell polarity, stem cells and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12 (1): 23-38. DOI:10. 1038/nrc3169.
- [14] BASELGA-ESCUADERO L, BLADE C, RIBAS-LATRE A, et al. Resveratrol and EGCG bind directly and distinctively to miR-33a and miR-122 and modulate divergently their levels in hepatic cells [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(2): 882-892. DOI:10. 1093/nar/gkt1011.
- [15] WANG H, SUN T, HU J, et al. miR-33a promotes glioma-initiating cell self-renewal via PKA and NOTCH pathways [J]. J Clin Invest, 2014, 124(10): 4489-4502. DOI:10. 1172/JCI75284.
- [16] THOMAS M, LANGE-GRÜNWELLER K, WEIRAUCH U, et al. The proto-oncogene Pim-1 is a target of miR-33a [J]. Oncogene, 2012, 31(7): 918-928. DOI:10. 1038/onc. 2011. 278.
- [17] De VELASCOM A D, HATANAKA Y, OKI T, et al. Expression of lumican is negatively associated with the risk of biochemical recurrence in human prostate cancer [J]. Cancer Res, 2014, 74(19 Suppl): 4729-4729.
- [18] PING L Y, ISHIWATA T, ASANO G. Lumican expression in alpha cells of islets in pancreas and pancreatic cancer cells [J]. J Pathol, 2002, 196(3): 324-330. DOI:10. 1002/path. 1037.
- [19] GRZESIAK J J, BOUVET M. The alpha2beta1 integrin mediates the malignant phenotype on type I collagen in pancreatic cancer cell lines [J]. Br J Cancer, 2006, 94(9): 1311-1319. DOI: 10. 1038/sj. bjc. 6603088.
- [20] LEYGUE E, SNELL L, DOTZLAW H, et al. Lumican and decorin are differentially expressed in human breast carcinoma [J]. J Pathol, 2000, 192(3): 313-320. DOI: 10. 1002/1096-9896 (200011)192:3 <313::AID-PATH694 >3.0.CO;2-B.
- [收稿日期] 2016-06-25 [修回日期] 2016-10-30
- [本文编辑] 宋关鸿

· 读者 · 作者 · 编者 ·

化学元素和核素符号规范书写的要求

化学符号虽然是化学专业的学术交流语言,但在生物医学领域也有很广泛的使用。化学符号的书写有其特殊的规律和要求,生物医学论文中必须重视化学符号书写的规范化。根据 GB3102.8-93《物理化学和分子物理学的量和单位》的规定,把化学元素和核素符号书写的规范要求介绍如下:

- (1) 元素或核素的单字母符号均用正体大写,双字母符号首字母正体大写,第二个字母用正体小写。
- (2) 核素的核子数(质子数)应标注在元素符号的左上角,例如: ^{60}Co , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I 等;过去习惯把核子数标注在元素符号右上角的写法是错误的,例如: N^{14} , Co^{60} 等。
- (3) 离子价态的字符应标注在元素符号的右上角,例如: H^+ , Cl^- , O^{2-} , Mg^{2+} , Al^{3+} , PO_4^{3-} 等,不应写成 O^{-2} , O^{-} , Mg^{+2} , Mg^{++} , Al^{+++} , PO_4^{-3} 等。
- (4) 激发态的字符(电子激发态用 * ; 核子激发态用正体 m, 也可用 *)标注在元素或核素符号的右上角,例如: $^{110}\text{Ag}^{\text{m}}$, $^{110}\text{Ag}^*$, He^* , NO^* 等。
- (5) 分子中核素的原子数标注在核素符号右下角,例如: H_2 , FeSO_4 等。
- (6) 质子数(原子序数)标注在元素符号左下角,例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 等。
- (7) 对于形状相似的元素符号、化合物的化学式符号,书写时应注意区分,如:Co(钴)—CO(一氧化碳),No(锕)—NO(一氧化氮),Ba(钡)—Ra(镭),Nb(铌)—Nd(钕)—Np(钷),HF(氟化氢)—Hf(铪)等。

(本刊编辑部)