

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.05.017

· 临床研究 ·

胃癌组织中 c-Met 的表达及其临床意义

马桂芳¹, 蔡红星¹, 丁风云¹, 李云晖^{2△}, 刘冉²(1. 盐城卫生职业技术学院 检验教研室, 江苏 盐城 224006; 2. 东南大学 公共卫生学院 教育部环境医学工程重点实验室, 江苏 南京 210009)

[摘要] **目的:**研究 c-Met 在胃癌组织中的表达及其临床意义。**方法:**收集 2011 年 1 月至 2011 年 12 月盐城市第一、三人民医院外科接诊、手术切除并经病理证实的胃癌石蜡标本 69 例,另取同期胃黏膜不典型增生组织标本 20 例以及正常胃黏膜标本 20 例作对照。采用免疫组织化学法检测胃癌组织中 c-Met 蛋白的表达,采用 real-time PCR 法检测 15 例手术切除的胃癌和癌旁组织中 c-Met mRNA 的表达。采用 Spearman 秩相关分析评估 c-Met 蛋白与胃癌标志物骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达的关系。**结果:**c-Met 蛋白在胃癌组织中的阳性表达率为 65.2%,明显高于胃黏膜不典型增生组织(30%)及正常胃黏膜组织(20%,均 $P < 0.01$);c-Met 蛋白表达与胃癌的淋巴结转移、临床 TNM 分期相关($P < 0.01$)。胃癌组织中 c-Met mRNA 的表达显著高于正常胃黏膜组织(0.20 ± 0.12) vs (0.03 ± 0.02), $P < 0.01$]。OPN、MMP-9 蛋白的表达与胃癌的浸润、临床 TNM 分期、淋巴结转移相关,且 c-Met 蛋白的表达与 OPN、MMP-9 的表达呈正相关($P < 0.05$)。**结论:**c-Met 在胃癌组织中高表达,在胃癌的发生、发展过程中具有重要的作用,与 OPN、MMP-9 可能存在一定的协同性。

[关键词] 胃癌;原癌基因;c-Met;骨桥蛋白;基质金属蛋白酶

[中图分类号] R735.2;R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)05-0603-06

Expression of c-Met in gastric cancer tissues and its clinical significance

Ma Guifang¹, Cai Hongxing¹, Ding Fengyun¹, Li Yunhui^{2△}, Liu Ran²(1. Department of Ecsomatics, Yancheng Health Vocational and Technical College, Yancheng 224006, Jiangsu, China; 2. Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering of Ministry of Education, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of c-Met in gastric cancer tissues and its clinical significance. **Methods:** Sixty-nine gastric cancer samples confirmed pathologically by Yancheng First People's Hospital and Third People's Hospital were collected from surgical resection during January 2011 to December 2011. The corresponding 20 atypical hyperplasia and 20 normal gastric mucosa specimens were selected as controls. Immunohistochemistry assay was used for detecting protein expression of c-Met in gastric cancer tissues. Real-time PCR was used to detect the expression of c-Met mRNA in 15 cases of resected gastric cancer tissues and their adjacent tissues. The relationship between the expression of c-Met and gastric cancer markers osteopontin (OPN) and matrix metalloproteinase (MMP) was examined by Spearman rank correlation test. **Results:** The positive expression rate of c-Met protein was 65.2% in the gastric cancer tissues, which was significantly higher than that in atypical hyperplasia tissues (30%) and in the normal gastric mucosa tissues (20%, both $P < 0.01$). The expression of c-Met protein was closely correlated to the lymph node metastasis and TNM stage of gastric cancer ($P < 0.01$). The expression of c-Met mRNA in gastric cancer tissues was significantly higher than that in normal gastric mucosa specimens ($[0.20 \pm 0.12]$ vs $[0.03 \pm 0.02]$, $P < 0.01$). The protein expressions of

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81172747);盐城市医学科技发展计划资助项目(No. YK2011129)。Project supported the National Natural Science Foundation of China (No. 81172747), and the Medical Science and Technology Development Program of Yancheng City (No. YK2011129)

[作者简介] 马桂芳(1969-),女,江苏省盐城市人,硕士,主任,副教授,主要从事肿瘤病理方面的研究。E-mail:ma_guiif@126.com

[通信作者] 蔡红星(Jiang Hongxin, corresponding author), E-mail: xz83262345@163.com; 李云晖(Li Yunhui, co-corresponding author), E-mail: lyh1216@126.com。△共同通信作者

OPN and MMP-9 were positively correlated to the invasive depth, TNM stage and lymph node metastasis of gastric cancer. Moreover, the protein expression of c-Met was positively correlated to that of OPN and MMP-9 ($P < 0.05$). **Conclusion:** High expression of c-Met is found in gastric cancer tissues, which play an important role in the development and progression of gastric cancer. c-Met may show a synergic effect with OPN and MMP-9 in gastric cancer.

[**Key words**] gastric cancer; proto-oncogene; c-Met; osteopontin; matrix metalloproteinase

[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(5): 603-608]

胃癌是严重危害人类健康的常见恶性肿瘤之一, WHO 公布全球胃癌年发病率为 13.86/10 万人, 仅次于肺癌居第 2 位。侵袭和转移是影响胃癌患者生存率的主要原因, 而胃癌的侵袭和转移是一个多阶段、复杂、连续的过程, 其分子机制涉及众多转移相关基因、癌基因及抑癌基因的改变, 是目前肿瘤研究的热点和难点之一。因此, 探讨胃癌浸润和转移的分子生物学机制, 寻找与胃癌浸润、转移相关的生物学标志物是近年来胃癌基础与临床研究的重要课题之一。

原癌基因 *c-Met* 的编码产物是肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的细胞膜受体, 属酪氨酸激酶受体, 在细胞内信号转导中发挥重要作用。目前, 国内外的研究^[1-2] 都发现 *c-Met* 在多种恶性肿瘤的侵袭、转移过程中都发挥着重要作用。本研究采用免疫组织化学法和 real-time PCR 法检测胃癌组织中 *c-Met* mRNA 和蛋白的表达情况, 探讨它们与胃癌的浸润、转移之间的相关性, 为胃癌的治疗提供新的靶点。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集 2011 年 1 月至 2011 年 12 月盐城市第一、第三人民医院外科接诊、手术切除并经病理证实的胃癌石蜡标本 69 例, 另取同期胃黏膜不典型增生组织标本 20 例, 以及因胃良性病变行部分胃切除的正常胃黏膜标本 20 例作对照。以上所选择的病例取材前均未接受放疗、化疗, 通过病案收集相关资料, 跟踪其病理检查结果等情况, 明确胃癌患者的肿瘤组织分化程度、浆膜浸润深度、有无淋巴结转移、TNM 分期等情况。收集 15 对新鲜的原发性胃癌组织标本, 各组织标本离体后立即取癌旁组织 (距肿瘤边缘 5 cm 以上) 1 份, 立即放于 -70°C 冰箱中冻存。所有标本采集均已征得患者本人同意并与患者签署了知情同意书。

1.2 主要试剂

兔抗人 *c-Met* 多克隆抗体即用型 (ZA-0412) 购自北京中杉金桥公司; 二抗及 DAB 显色液均为福州

迈新生物技术公司产品。TRIzol 试剂盒购自 Invitrogen 公司; 逆转录试剂盒 Superscript III (货号 18080044) 购自 Invitrogen 公司; *c-Met* 及内参 β -actin 基因 PCR 引物由上海卓康生物科技有限公司合成。

1.3 免疫组化法检测 *c-Met* 蛋白的表达

采用免疫组化染色法检测胃癌及正常胃黏膜组织中 *c-Met* 蛋白的表达。将存档的石蜡块行 $4\ \mu\text{m}$ 厚切片, 常规脱蜡至水, 切片置已加热沸腾的 pH 6.0 柠檬酸缓冲液中, 继续微波加热 15 min, 修复抗原, 然后用 3% 过氧化氢去离子水 37°C 孵育 15 min, 以消除内源性过氧化物酶活性。加入抗 *c-Met* 抗体 37°C 孵育 60 min, 4°C 过夜后加入二抗, 37°C 孵育 45 min, 然后加入链霉菌抗生物素过氧化物酶 37°C 孵育 45 min, DAB 显色, 苏木精复染。用已知的 *c-Met* 阳性胃癌切片染色作阳性对照, 用 PBS 代替一抗作阴性对照。

免疫组化染色结果判定: *c-Met* 的表达以细胞质 (少数细胞膜) 呈棕黄色或棕褐色为阳性染色。每份标本置高倍镜下选取 5 个不同视野, 每个视野计数 200 个肿瘤细胞, 由两位病理医师进行盲法判读, 计算阳性肿瘤细胞所占的百分数。结果分为 4 级: 未见明显阳性细胞为“-”; 阳性细胞数 $< 25\%$ 为“+”; $25\% \sim 50\%$ 为“++”; $> 50\%$ 为“+++”。

1.4 Real-time PCR 检测胃癌组织和癌旁组织中 *c-Met* mRNA 的表达

采用 real-time PCR 测定胃癌组织和癌旁组织中 *c-Met* mRNA 的表达情况。首先进行 RNA 提取及逆转录, 采用 TRIzol 试剂提取新鲜胃癌组织及相应癌旁组织总 RNA, 方法按试剂说明书进行, 所提取的总 RNA 进行电泳检测其纯度, 用 200 ng RNA 按逆转录试剂盒操作程序进行逆转录反应; 其次用 real-time PCR 法检测 *c-Met* mRNA 的表达, 以 β -actin 为内对照。反应条件如下: 95°C 变性 2 min, 94°C 变性 20 s, 60°C 退火 20 s, 72°C 延伸 30 s, 40 个循环。*c-Met* 引物序列: 上游 5' -CAGGCAGTCAGCATGTAGT-3'; 下游 5' -CTCGGTCAGAAATTGGGAAA-3', 产物 192 bp。以 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 计算各组胃癌组织与癌旁组织中 *c-Met* mRNA 的表达量。

1.5 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率的形式表示,采用 SPSS19.0 统计软件,组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,采用 Spearman 秩进行相关分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 c-Met mRNA 在胃癌组织中和癌旁组织中的表达水平

Real-time PCR 结果显示,c-Met mRNA 在胃癌组织中的相对含量为 (0.20 ± 0.12) ,在癌旁组织中

的相对含量为 (0.03 ± 0.02) ,提示胃癌组织中 c-Met mRNA 的表达显著高于正常胃组织 ($P < 0.01$)。

2.2 c-Met 蛋白在胃癌、不典型增生和正常胃黏膜组织中的表达

免疫组化结果(图1)显示,c-Met 主要定位于细胞质,少量在细胞膜,为棕黄色或棕褐色颗粒。c-Met 在胃癌组织中的阳性表达率为 65.2% (45/69),明显高于胃黏膜不典型增生组织的 30% (6/20)及正常胃黏膜组织的 20% (4/20) ($P < 0.01$)。结果提示,c-Met 蛋白在胃癌组织的表达显著高于胃黏膜不典型增生组织和正常胃黏膜组织。

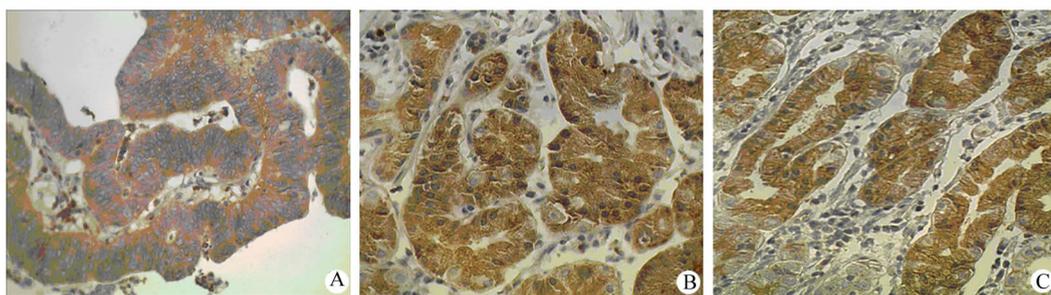


图1 胃癌、不典型增生及正常胃黏膜组织中 c-Met 蛋白的表达(SP, $\times 400$)

Fig. 1 Expression of c-Met in gastric cancer, atypical hyperplasia and normal gastric mucosa tissues (SP, $\times 400$)

A: Gastric cancer tissue; B: Atypical hyperplasia tissue; C: Normal gastric mucosa tissue

2.3 c-Met 蛋白表达与胃癌临床病理参数的关系

c-Met 蛋白表达与胃癌的淋巴结转移、临床 TNM 分期相关 ($P < 0.01$);随着胃癌分期的增加和淋巴结的转移,c-Met 的表达增强,两者呈正相关(表1),提示 c-Met 的过表达可能促进胃癌的转移和扩散。但 c-Met 蛋白表达与胃癌患者年龄、肿瘤大小、浸润深度、肿瘤组织分化无关。

2.4 c-Met 蛋白与胃癌标志物 OPN、MMP-9 的关系

胃癌组织中骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达与肿瘤临床 TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移等有相关性 ($P < 0.01$),而与患者年龄、肿瘤大小、肿瘤组织分化等无明显相关性(表2)。

进一步研究发现,45 例 c-Met 表达阳性的胃癌组织中,OPN 表达阳性 37 例(82.2%),24 例 c-Met 阴性胃癌组织中,OPN 阳性 11 例(45.8%) ($\gamma = 0.352, P < 0.05$);45 例 c-Met 表达阳性的胃癌组织中,MMP-9 表达阳性 39 例(86.7%),24 例 c-Met 阴性胃癌组织中,MMP-9 表达阳性 12 例(50%) ($\gamma =$

$0.370, P < 0.05$)。结果表明,胃癌组织中 c-Met 与 OPN、MMP-9 的表达具有相关性。

3 讨论

原癌基因 c-Met 的编码产物是 HGF 的细胞膜受体。HGF 是一种间质细胞合成和分泌的多肽生长因子,是上皮形态发生过程中的旁分泌调节物,是目前生物学活性最广泛的生物因子,它能刺激多种类型细胞的增殖、分化、运动及形态发生,对多种组织器官的生长发育具有重要的生理调节作用^[3]。异常因素的持续刺激,使 HGF/c-Met 系统过度激活,细胞过度表达 HGF 或 c-Met 时,常常导致细胞发生癌变。HGF 与其受体 c-Met 蛋白相结合后引起下游一系列信号通路(如 Ras/MAPK, PI3K/Akt 和 STAT 等)的激活,最终发挥 HGF 的生物学活性,如具有强促分裂、诱导上皮细胞迁移和侵袭、促进细胞外基质降解、破坏 E-钙黏蛋白和细胞骨架的连接作用,导致细胞之间的黏附作用降低,以及诱导血管生成等作

用^[4,5]。信号通路 *Ras* 和 *ERK/MAPK* 的激活引起细胞周期调节因子的激活或表达改变, 包括 *P27*、*cdk2* 等, 从而引起细胞周期的改变。*HGF/c-Met* 激活 *Ras/MAPK* 信号通路, 细胞发生一系列的生物学反应, 引起 *MMP*、尿激酶型纤溶酶原激活物的表达改变, 通过影响细胞的黏附、细胞外基质的降解、促进肿瘤细胞的运动及肿瘤血管生成等引起细胞侵袭和转移。本研究结果发现, 胃癌组织中 *c-Met* 与 *MMP-9* 的表达成正相关, 提示两者在胃癌的浸润和转移过程中起协同作用。

大量研究表明, 在人的许多肿瘤组织中有 *c-Met* 蛋白过表达, 如肺癌^[1]、胰腺癌^[2]、肝癌^[6-7]、胃癌^[8-9]、卵巢癌^[10]等, 并与不良预后高度正相关^[11-14]。用免疫组化方法检测 78 例胃癌组织中 *c-Met* 蛋白表达情况, 结果发现 *c-Met* 表达与胃癌的大小、分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移明显相关, 且在淋巴结转移的胃癌病例中 77.9% 原发灶 *c-Met* 表达阳性, 说明胃癌中 *c-Met* 的表达可能促进肿瘤细胞的扩散和转移, 提示 *c-Met* 的表达与胃癌的不良预后有重要关联^[15]。检测胃黏膜癌前病变及胃癌组织中 *c-Met* 基因的表达, 结果显示, 浅表性胃炎 *c-Met* 基因表达率较低, 而随着病变从肠化→异型增生→癌变的演变, *c-Met* 基因表达阳性率逐步升高, 以进展期胃癌最显著^[16]。因此 *c-Met* 是与胃癌发生相关的原癌基因。

本研究首先应用免疫组化法研究 *c-Met* 蛋白在胃癌和不典型增生、正常胃黏膜组织中的表达, 结果显示, *c-Met* 在胃癌组织中高表达, 显著高于不典型增生组织和正常胃黏膜组织 ($P < 0.05$)。本研究还发现, *c-Met* 的表达与胃癌的分化程度、浸润深度无关 ($P > 0.05$), 但 *c-Met* 的表达与胃癌的 TNM 分期、淋巴结转移有关, 随着临床 TNM 分期的增加、淋巴结转移的发生等, *c-Met* 蛋白表达水平也逐渐增高, 随着胃癌恶性程度的增加, *c-Met* 的表达水平也增加, 患者预后较差, 提示 *c-Met* 的高表达可能与胃癌的发展、浸润、转移有关。

本研究进一步采用 real-time PCR 的方法检测了胃癌组织及相应正常组织中 *c-Met* mRNA 的表达量, 结果证实胃癌组织中 *c-Met* mRNA 表达水平明显高于相应正常组织, 这与其蛋白表达水平基本一致, 提示 *c-Met* 可能在转录水平即发生了活化, 并进一步促进蛋白翻译水平的高表

达。

OPN 是近年来发现的一种糖磷酸化蛋白, 是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中一种重要的非胶原蛋白。*c-Met* 和 OPN 在肿瘤的侵袭转移中也有许多联系。Bramwell 等^[17]研究表明, OPN 诱导肿瘤细胞迁移依赖于 *HGF/c-Met* 途径的激活。Medico 等^[18]证实, HGF 与 *c-Met* 结合后激活 *Ras*、*PI-3K*、*PLC-γ* 及 *STAT* 信号通路, 促进 OPN 生成, 并使 OPN 与 CD44 结合, 促进肿瘤细胞浸润、转移。本研究结果发现, 胃癌组织中 OPN 蛋白的表达与 *c-Met* 蛋白表达呈正相关, 说明两者在肿瘤的发生发展, 浸润转移中可能存在一定的内在联系, 并共同促进胃癌细胞的侵袭、转移。

表 1 *c-Met* 蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系 (n)
Tab. 1 Relationship between protein expression of *c-Met* and clinicpathologic features of gastric cancer (n)

Feature	N	c-Met			P
		(-)	(+)	Positive rate (%)	
Sex					
Male	44	15	29	65.9	$P > 0.05$
Female	25	9	16	64.0	
Age (t/a)					
≥60	42	14	28	66.7	$P > 0.05$
<60	27	10	17	63.0	
Differentiation grade					
Highly-Moderately	39	16	23	58.9	$P > 0.05$
Poorly	30	8	22	73.3	
Depth of invasion					
T1 + T2	24	10	14	58.3	$P > 0.05$
T3 + T4	45	14	31	68.9	
TNM stage					
I - II	29	16	13	44.8	$P < 0.01$
III - IV	40	8	32	80.0	
Lymphatic metastasis					
Yes	43	10	33	76.7	$P < 0.01$
No	26	14	12	46.2	

表 2 OPN、MMP-9 蛋白的表达与胃癌临床病理特征的关系(*n*)Tab. 2 Relationship between protein expressions of OPN and MMP-9 and clinicpathologic features of gastric cancer (*n*)

Feature	<i>N</i>	OPN			MMP-9		
		(-)	(+)	<i>P</i>	(-)	(+)	<i>P</i>
Sex							
Male	44	14	30	<i>P</i> > 0.05	13	31	<i>P</i> > 0.05
Female	25	7	18		5	20	
Age(<i>t/a</i>)							
≥60	42	13	29	<i>P</i> > 0.05	12	30	<i>P</i> > 0.05
<60	27	8	19		6	21	
Differentiation grade							
Highly-Moderately	39	13	26	<i>P</i> > 0.05	13	26	<i>P</i> > 0.05
Poorly	30	8	22		5	25	
Depth of invasion							
T1 + T2	24	13	11	<i>P</i> < 0.01	11	13	<i>P</i> < 0.01
T3 + T4	45	8	37		7	38	
TNM stage							
I - II	29	15	14	<i>P</i> < 0.01	14	15	<i>P</i> < 0.01
III -IV	40	6	34		4	36	
Lymphatic metasis							
Yes	43	8	35	<i>P</i> < 0.01	6	37	<i>P</i> < 0.01
No	26	13	13		12	14	

c-Met 的突变可导致 *c-Met* 的持续激活和肿瘤细胞的转化,而 HGF 对 *c-Met* 诱导肿瘤细胞的转化过程具有促进作用。因此阻断 HGF/*c-Met* 的表达或信号转导可作为肿瘤治疗的策略之一^[19],一种 HGF 拮抗剂 NK4 可以与 *c-Met* 结合,竞争性抑制 HGF 和 *c-Met* 的作用,影响 HGF/*c-Met* 系统的信号转导,进而抑制肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。NK4 可能是一种有前途的新型抗肿瘤药物^[20-21]。总之,研究 HGF/*c-Met* 系统与肿瘤的侵袭、转移及预后关系,将为临床肿瘤的治疗提供靶标,也为临床治疗肿瘤提供新的策略和方向。

[参 考 文 献]

[1] 王风婷. C-met 和 COX-2 在非小细胞肺癌中的表达与临床意义 [J]. 井冈山大学学报, 2013, 34(1): 95-100.
[2] Ketterer K, Kong B, Frank D, et al. Neuromedin U is overexpressed in pancreatic cancer and increases invasiveness via the hepatocyte growth factor c-met pathway [J]. Cancer Lett, 2009, 277(1): 72-81.

[3] Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4(12): 915-925.
[4] Herynk MH, Tsan R, Radinsky R. et al. Activation of c-Met in colorectal carcinoma cells leads to constitutive association of tyrosine-phosphorylated beta-catenin [J]. Clin Exp Metastasis, 2003, 20(4): 291-300.
[5] Mareel M, Leroy A. Clinical, cellular, and molecular aspects of cancer invasion [J]. Physiol Rev, 2003, 83(2): 337-376.
[6] Takami T, Novak KP, Uchida K, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis [J]. Cancer Res, 2007, 67(20): 9844-9851.
[7] 刘文渊, 张玉君, 别平. C-met 和 CD147 在肝细胞癌中的表达及临床意义 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(5): 95-100.
[8] Uen YH, Lin SR, Wu CH, et al. Clinical significance of MUC1 and c-Met RT-PCR detection of circulating tumor cells in patients with gastric carcinoma [J]. Clin Chim Acta, 2006, 367(1/2): 55-61.
[9] 张庆飞, 杨兵. Ezrin 和 c-Met 在胃癌组织中的表达及意义 [J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(4): 257-259.

- [10] 俞维. C-Met 和 MMP-2 在卵巢癌中的表达及相关研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2010, 11(6): 440-442.
- [11] Zhang SZ, Pan FY, Xu JF, et al. Knock-down of c-Met by adenovirus-delivered small interfering RNA inhibits hepatocellular carcinoma growth *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Cancer Ther, 2005, 4(10): 1577-1584.
- [12] Chu SH, Zhang H, Ma YB, et al. c-Met antisense oligodeoxy nucleotides as a novel therapeutic gene for glioma: *In vitro* and *in vivo* studies of uptake effects and toxicity [J]. J Surg Res, 2009, 141(3): 284-288.
- [13] 姜英俊, 孔心涓, 张可爽. c-Met 在大肠癌中的表达及在大肠癌发生发展中的作用 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(5): 90-93.
- [14] 李冰, 吕亚莉, 刘琳. 乳腺癌 c-Met 蛋白的表达及临床病理意义 [J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(1): 99-102.
- [15] 鲍敏等. 胃癌组织中 c-Met 的表达及临床意义 [J]. 安徽医学, 2012, 3(6): 687-689.
- [16] 庄小强, 林三仁, 郑杰. 胃黏膜病变与 c-Met 原癌基因表达的关系及预后意义 [J]. 中华消化杂志, 2001, 21(2): 116-117.
- [17] Bramwell VH, Tuck AB, Wilson SM, et al. Expression of osteopontin and HGF/met in adult soft tissue tumors [J]. Cancer Biol Ther, 2005, 4(12): 1336-1341.
- [18] Medico E, Gnetile A, Locelso C, et al. Osteopontin is an autocrine mediator of hepatocyte growth factor-induced invasive growth [J]. Cancer Res, 2001, 61(15): 5861-5868.
- [19] Kankuri E, Cholujova D, Comajova M, et al. Induction of hepatocyte growth factor/scatter factor by fibroblast clustering directly promotes invasiveness of human head and neck carcinoma [J]. Cancer Res, 2005, 65(5): 9914-9922.
- [20] Morris MR, Gentle D, Abdulrahman M, et al. Tumor suppressor activity and epigenetic inactivation of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 2/SPINT2 in papillary and clear cell renal cell carcinoma [J]. Cancer Res, 2005, 65(12): 4598-4606.
- [21] Parr C, Hiscox S, Nakamura T, et al. NK4, a new HGF/SF variant, is an antagonist to the influence of HGF/SF on the motility and invasion of colon cancer cell [J]. Int J Cancer, 2000, 85(4): 563-570.
- [收稿日期] 2013-05-11 [修回日期] 2013-07-20
- [本文编辑] 韩丹, 周玲琳

· 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(镎),HF(氟化氢)—Hf(铪)等。

(本刊编辑部)