

miR-200c 在胃癌中的表达水平与患者临床病理特征的关系

周欣亮^a, 张琰^b, 袁虎方^c, 王玉栋^a, 赵连梅^b, 桑梅香^b, 单保恩^{b,d} (河北医科大学第四医院 a. 肿瘤内科; b. 科研中心; c. 普外科; d. 河北省肿瘤研究所, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:** 探讨 miR-200c 在胃癌组织中的表达水平与胃癌患者临床病理特征及无病生存期(disease free survival, DFS) 的关系。**方法:** 收集河北医科大学第四医院普外科 2012 年 5 月至 2013 年 1 月 64 例胃癌手术切除的标本及相关临床资料, 采用实时荧光定量 PCR 技术检测 miR-200c 在胃癌组织和配对癌旁非癌组织中的表达。回顾性分析 miR-200c 表达水平与胃癌患者的临床病理特征及 DFS 相关性。**结果:** 胃癌组织中 miR-200c 的表达水平显著低于癌旁非癌组织(3.29 vs 5.91, $P < 0.01$)。miR-200c 的表达水平与肿瘤 TNM 分期、浸润深度、转移和脉管瘤栓呈显著负相关(均 $P < 0.01$)。miR-200c 高表达组患者中位 DFS 明显长于低表达组患者(22.0 vs 13.5 个月, $P < 0.01$), 其表达水平与患者 DFS 呈正相关($P < 0.01$)。**结论:** miR-200c 在胃癌组织中低表达, 其表达水平与肿瘤 TNM 分期、肿瘤浸润深度和脉管瘤栓呈负相关, 与 DFS 呈正相关, 在胃癌的发生发展及预后中具有重要作用。

[关键词] 胃癌; miR-200c; 病理特征

[中图分类号] R730.54; R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)05-0538-06

Expression level of miR-200c in gastric cancer and its relationship with clinical characteristics of gastric cancer patients

ZHOU Xinliang^a, ZHANG Cong^b, YUAN Hufang^c, WANG Yudong^a, ZHAO Lianmei^b, SANG Meixiang^b, SHAN Baoen^{b,d} (a. Department of Oncology, b. Research Center, c. General Surgery Department, d. Tumor Research Institute of Hebei Province; the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between miR-200c expression and the clinical pathologic characteristics and disease free survival (DFS) of gastric cancer patients. **Methods:** Sixty-four gastric cancer samples resected from May 2012 to January 2016 at General Surgery Department of the Fourth Hospital of Hebei Medical University were collected in this study, and the relative clinical data were retrospectively analyzed. Real-time fluorescence quantification PCR was adopted to detect the expression of miR-200c in the gastric cancer tissues and corresponding para-cancerous tissues. The correlation between miR-200c expression and clinicopathological features as well as DFS was retrospectively analyzed. **Results:** miR-200c was dramatically decreased in gastric cancer tissues when compared to the para-cancerous tissues (3.29 vs 5.91, $P < 0.01$). miR-200c expression was negatively correlated with TNM stage, tumor infiltration depth (T), metastasis (M), venous tumor thrombus (; all $P < 0.01$). The median DFS in high miR-200c expression group was significantly longer than that of low expression group (22.0 vs 13.5 months, $P < 0.01$), indicating a positive correlation between miR-200c expression and DFS ($r = 0.54$, $P < 0.01$). **Conclusion:** miR-200c dramatically decreased in gastric cancer tissues. Its expression level was negatively correlated with TNM stage, tumor infiltration depth and venous tumor thrombus, but positively correlated with DFS. These data suggest it may play a protective role in progress and prognosis of gastric cancer.

[Key words] gastric cancer; miR-200c; pathologic characteristics

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(5): 538-543. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.014]

[基金项目] 河北省卫生厅医学科学研究重点课题资助项目(No. 20170150)。Project supported by the Medical Science Research Emphasis of Health Department of Hebei Province(No. 20170150)

[作者简介] 周欣亮(1987 -), 男, 博士, 主要从事胃肠道肿瘤的临床研究, E-mail: zhouxihappy@ hotmail. com

[通信作者] 单保恩(SHAN Baoen, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫学及临床研究, E-mail: baoenshan1962@ 126. com

胃癌是全球范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一。东亚是胃癌发病率最高的地区(男 35.4/100 000,女 13.8/100 000)^[1],中国的胃癌死亡病例占全球胃癌死亡总数的 40%^[2]。胃癌患者预后不良^[3-7],癌细胞的侵袭转移是导致肿瘤发展的重要因素,探寻抑制肿瘤细胞侵袭转移的靶点是改善胃癌预后的途径之一。miRNA 是一类长度 21 ~ 25 nt 的单链非编码 RNA,通过与靶基因 3'非编码区的相互结合导致靶基因 mRNA 降解或是抑制靶基因 mRNA 的表达,发挥转录后调控的作用^[8-9]。有研究发现 miR-200c 在多种恶性肿瘤中存在表达异常,包括黑色素瘤^[10]、结直肠癌^[11]、膀胱癌^[12]和上皮型卵巢癌^[13]等。miR-200c 能够抑制肿瘤细胞增殖、侵袭转移和耐药性的产生^[13-17]。在多种肿瘤中,低表达的 miR-200c 预示预后更差^[18-20]。miR-200c 至今未被作为重要的生物治疗靶点在胃癌中进行深入研究。本课题采用实时荧光定量 PCR 技术检测 miR-200c 在胃癌组织及其配对癌旁非癌组织中的表达水平,旨在探讨其与胃癌患者临床病理特征和无病生存期(disease free survival, DFS)的关系,以及其在胃癌发生发展和预后中可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集河北医科大学第四医院普外科 2012 年 5 月至 2013 年 1 月 64 例胃癌手术切除的标本,包括肿瘤组织(非坏死部分)和配对的癌旁非癌组织(距肿瘤组织 >5 cm),所有标本均经病理学确诊,入冻存管于液氮中保存。患者术前未行任何放疗及新辅助治疗。收集患者姓名、性别、年龄、手术记录、病理报告等临床资料,共 63 例患者(1 例标本数据丢失),其中男性 54 例,女性 9 例,年龄 40 ~ 78 岁,平均年龄(56.6 ± 8.93)岁。按临床病理资料分析肿瘤浸润深度(T1、T2、T3 和 T4)、淋巴结转移(N0、N1、N2、N3a、N3b)、远处转移(M0、M1)、肿瘤 TNM 分期(Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IIIc 和 IV)、病理组织学分级(高-中分化和低分化)和脉管瘤栓(阴性/阳性),其中 TNM 分期依照第七版《AJCC 癌症分期手册》进行。

1.2 主要试剂

TRIzol 试剂、实验相关引物均购自美国 Invitrogen 公司,逆转录试剂盒、GoTaq[®] qPCR Master Mix、GoTaq[®] Hot Start Green Master Mix 均购自美国 Fermentas 公司,所有无 RNases 相关耗材均购自美国 AXYGEN 公司。

1.3 实时荧光定量 PCR 检测胃癌组织中 miR-200c 的表达水平

TRIzol 法提取组织或细胞总 RNA,检测其 RNA 浓度、纯度和完整性,应用反转录试剂盒将 miRNA 或 mRNA 反转录为 cDNA。参照 GoTaq[®] qPCR Master Mix 说明书操作,于 ABI 7500 仪器 Real-time PCR 仪进行 PCR 反应。数据采用 $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示相对定量结果,以 U6 作为内参,每个组织样本独立实验 3 次。 $\Delta Ct = [Ct(\text{目的基因}) - Ct(\text{内参})]$, $\Delta\Delta Ct = [\Delta Ct(\text{癌组织}) - \Delta Ct(\text{非癌组织})]$, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示癌组织中的目的基因相对于非癌组织的差异倍数。所用引物为 hsa-miR-200c-RT: GTCGTA TCCAGTGGTGTCTGGAGTCC GCAATTGCACTGGATACGAT 布 CCATC; hsa-U6-RT: CGCTTACGAATTTGCGTGTGCAT; hsa-miR-200c-Forward: GGCCTAATACTGCCGGTAAT; U6-Forward: GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT; Universal Primer: CAG TGCCTGTCTGGAGT。

1.4 统计学处理

利用 SPSS13.0 统计软件对数据进行统计分析,癌组织与癌旁非癌组织中基因的表达用中位数和四分位数表示,采用 Wilcoxon 符号秩检验分析癌组织与癌旁组织中 miR-200c 的表达差异;采用 Wilcoxon 秩和检验和 Kruskal-Wallis 检验分析 miR-200c 的表达水平与临床病理参数的相关性。以中位数为界点分组,将 miR-200c 的表达水平分为高表达组和低表达组,采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Breslow-Wilcoxon 检验分析 miR-200c 表达水平与 DFS 的相关性。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织中 miR-200c 低表达

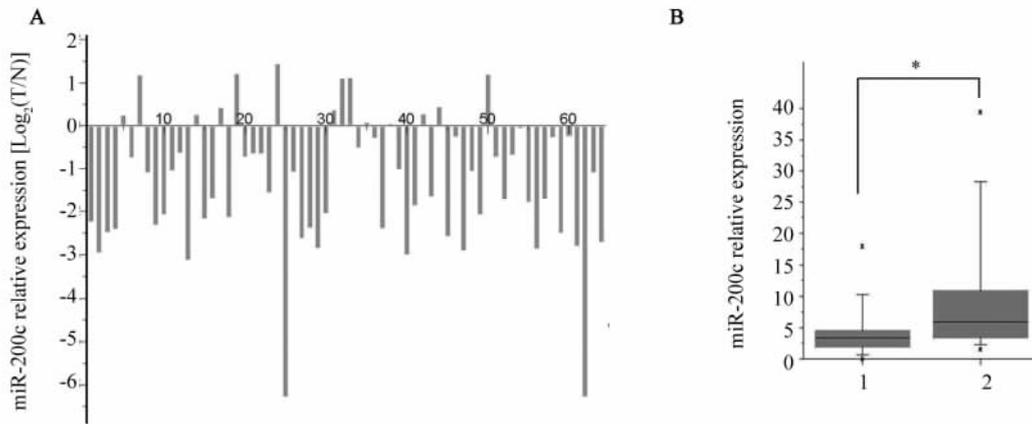
实时荧光定量 PCR 检测结果(图 1)显示,64 例胃癌标本中 miR-200c 的表达下调率为 78.13% (50/64)。胃癌组织中 miR-200c 的表达水平显著低于癌旁非癌组织(3.29 vs 5.91, $Z = -4.889$, $P < 0.01$)。

2.2 胃癌组织中 miR-200c 表达与胃癌患者临床病理特征的关系

63 例胃癌患者中,miR-200c 的表达水平与肿瘤的 TNM 分期、浸润深度、远处转移情况和脉管瘤栓呈显著相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与患者性别、年龄、组织学分级、淋巴结转移情况没有统计学显著相关性(均 $P > 0.05$;图 2,表 1)。运用多元线性回归的方法综合分析肿瘤的 TNM 分期、浸润深度、远处

转移情况及脉管瘤栓对 miR-200c 表达的影响,发现肿瘤的 TNM 分期、浸润深度与脉管瘤栓与 miR-

200c 的表达呈显著负相关($r = -0.42, -0.22, -0.45$;均 $P < 0.01$)。



* $P < 0.01$ vs para-cancerous tissues

A: Real-time fluorescence quantification PCR analysis of gastric cancer and para-cancerous tissues;
B: Boxplot analysis of differential miR-200c expression in gastric cancer and para-cancerous tissues (Wilcoxon signed ranks test); 1: Cancer tissues; 2: para-cancerous tissues

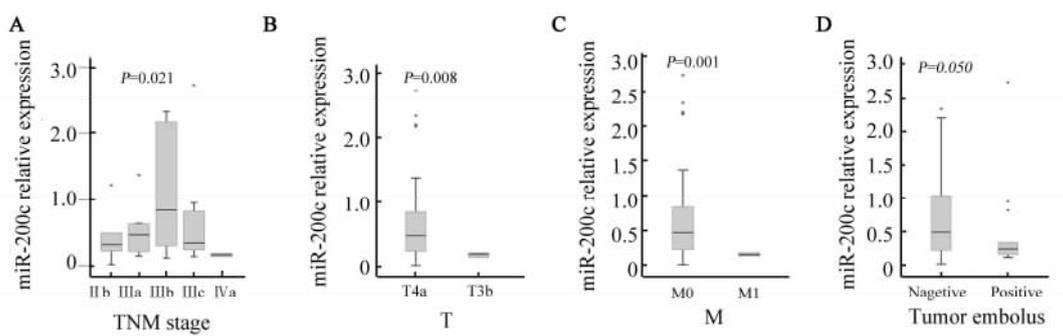
图1 miR-200c 在胃癌和癌旁非癌组织中的表达

Fig.1 Expression of miR-200c in gastric cancer and adjacent tissues

2.3 胃癌组织中 miR-200c 的表达与胃癌患者 DFS 的关系

63 例胃癌患者中,miR-200c 高表达组与低表达组的中位 DFS 分别为 22.0 月和 13.5 个月,miR-200c 的表达水平与患者 DFS 呈正相关($r = 0.54, P < 0.01$;图 3)。

63 例胃癌患者中,miR-200c 高表达组与低表达



T : Tumor infiltration depth; M :Metastasis. A: Boxplot analysis of differential miR-200c expression in groups with different TNM stage;
B: Boxplot analysis of differential miR-200c expression in groups with different tumor infiltration depth; C: Boxplot analysis of differential miR-200c expression in groups with positive and negative metastasis; D: Boxplot analysis of differential miR-200c expression in groups with positive and negative venous tumor thrombus

图2 胃癌组织中 miR-200c 的表达与胃癌患者临床病理特征的关系

Fig. 2 Correlation between miR-200c expression in gastric cancer tissues with clinicopathological features of gastric cancer patients

3 讨论

胃癌是全球发病率最高的恶性肿瘤之一,发病

率位居第四位,且具有很高的病死率。虽然国内胃癌标化病死率总体呈现下降趋势,但是病死率仍然维持在较高水平,2012 年男性为 26.51/10 万,女性

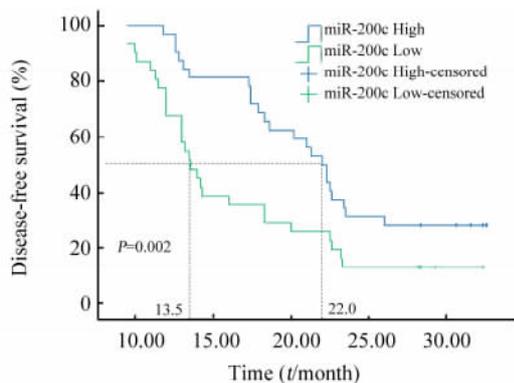
为 10.91/10 万^[21]。相较于传统的肿瘤治疗方法, 肿瘤靶向治疗将肿瘤的治疗带入了一个崭新的阶段, 研究新的、有效的肿瘤生物靶点成为近年来国际上肿瘤靶向治疗的热点之一。

表 1 胃癌组织中 miR-200c 的表达与胃癌患者临床病理特征的关系

Tab. 1 Correlations of the expression of miR-200c in gastric cancer specimens with the clinicopathological features

Clinicopathological feature	N	MiR-200c		
		Median	Interquartile range	P
Gender				0.062 ^a
Male	54	0.31	0.46	
Female	9	0.82	0.77	
Age (t/a)				0.906 ^a
≤65	54	0.40	0.70	
>65	9	0.63	0.45	
Pathological differentiation *				0.218 ^a
Well-moderate	28	0.35	0.44	
Poor	35	0.60	0.61	
TNM stage				0.021 ^b
II b	11	0.32	0.51	
III a	16	0.46	0.43	
III b	17	0.84	1.94	
III c	13	0.34	0.60	
IV	6	0.16	0.05	
Tumor invasion depth (T)				0.008 ^a
T4a	57	0.47	0.67	
T4b	6	0.19	0.07	
Lymphnode metastasis (N)				0.139 ^b
N0	15	0.28	0.38	
N1	14	0.47	1.06	
N2	12	0.72	1.81	
N3a	13	0.34	0.46	
N3b	9	0.21	0.66	
Metastasis(M)				0.001 ^a
M0	57	0.47	0.67	
M1	6	0.16	0.05	
Venous invasion				0.050 ^a
Negative	46	0.49	0.87	
Positive	17	0.24	0.43	

* : Well differentiated adenocarcinoma (well), moderately differentiated adenocarcinoma (moderate), poorly differentiated adenocarcinoma (poor); ^a : Mann-Whitney U test; ^b : Kruskal-Wallis test



* $P < 0.01$ vs miR-200c low group

图3 胃癌组织中 miR-200c 的表达与胃癌患者 DFS 的关系

Fig. 3 Correlation between miR-200c expression in gastric cancer tissue and DFS of gastric cancer patients

miRNA-200c 是目前该领域研究热点之一。miR-200c 在多种恶性肿瘤中存在表达异常,包括黑色素瘤^[10]、结直肠癌^[11]、膀胱癌^[12]和上皮型卵巢癌^[13]等。但有研究^[22]发现 miR-200c 的表达存在组织特异性。本研究发现 miR-200c 在胃癌组织中的表达水平显著低于配对癌旁非癌组织,与既往研究结果一致^[10-13]。近年来,研究者对 miR-200c 表达水平与患者预后的关系进行了深入分析,大部分研究^[18-20]认为 miR-200c 的高表达提示较好的预后,但也有研究者^[23-26]发现,miR-200c 在肿瘤的发生发展过程中发挥着癌基因的作用,其表达水平与患者的预后呈负相关。miR-200c 的表达水平在不同的肿瘤中提示不同的预后,可能与肿瘤存在组织特质性有关,也可能是由于 miR-200c 的提取样本不同造成的,如:组织、血清和血浆。本研究发现,miR-200c 在胃癌中发挥着抑癌基因的作用,其表达水平与患者 DFS 呈正相关($P < 0.01$);与肿瘤 TNM 分期、肿瘤浸润深度和脉管瘤栓呈负相关($P < 0.001$)。有研究^[14]显示,miR-200c 能够通过抑制锌指 E-盒结合同源异型盒 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)和 ZEB2 靶基因的表达抑制肿瘤细胞的侵袭转移。本研究结果提示 miR-200c 在胃癌中可能通过抑制肿瘤细胞侵袭转移的能力,改善患者预后。此结果为 miR-200c 成为胃癌治疗中重要生物靶点提供可靠的理论依据。有研究^[27]发现,miRNAs 的补充替代疗法能够发挥显著抗肿瘤作用,故提高 miR-200c 内源性的表达,可能有助于胃癌的治疗和预防。

综上所述,本研究发现 miR-200c 在胃癌中表达降低,其表达水平与患者 DFS 呈正相关,进一步分析发现其表达与患者肿瘤 TNM 分期、肿瘤浸润深度与脉管瘤栓呈负相关,提示 miR-200c 可能通过抑制胃癌细胞的侵袭转移改善患者预后。如何提高 miR-200c 在胃癌中表达将是今后课题研究的重点和临床转化的前提。

[参 考 文 献]

[1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10. 3322/caac. 21262.

[2] YANG G, WANG Y, ZENG Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 1987-2015. DOI: 10. 1016/S0140-6736(13)61097-1.

[3] AJANI J A, RODRIGUEZ W, BODOKY G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9):1547-1553. DOI: 10. 1200/JCO. 2009. 25. 4706.

[4] ROUKOS D H. Targeting gastric cancer with trastuzumab: new clinical practice and innovative developments to overcome resistance[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(1):14-17. DOI: 10. 1245/s10434 -010-1217-7.

[5] SHITARA K, MATSUO K, MIZOTA A, et al. Association of fluoropyrimidines, platinum agents, taxanes, and irinotecan in any line of chemotherapy with survival in patients with advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2):155-160. DOI: 10. 1007/s10120-011-0019-3.

[6] POWER D G, KELSEN D P, SHAH M A. Advanced gastric cancer: slow but steady progress[J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36(5):384-392. DOI: 10. 1016/j. ctrv. 2010. 01. 005.

[7] WAGNER A D, UNVERZAGT S, GROTHE W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer[J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 2010(3): CD004064[2016-09-20] http://www. thecochranelibrary. com/0/idx. html. DOI: 10. 1002/14651858.

[8] NILSEN T W. Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation in animal cells[J]. Trends Genet, 2007, 23(5):243-249. DOI: 10. 1016/j. tig. 2007. 02. 011.

[9] FILIPOWICZ W, BHATTACHARYYA S N, SONENBERG N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? [J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(2):102-114. DOI: 10. 1038/nrg2290.

[10] LIU S, TETZLAFF M T, WANG T, et al. miR-200c/Bmi1 axis and epithelial-mesenchymal transition contribute to acquired resistance to BRAF inhibitor treatment[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2015, 28(4):431-441. DOI: 10. 1111/pcmr. 12379.

[11] PATERSON E L, KAZENWADEL J, BERT A G, et al. Down-regulation of the miRNA-200 family at the invasive front of colorectal cancers with degraded basement membrane indicates EMT is

- involved in cancer progression[J]. *Neoplasia*, 2013, 15(2):180-191. DOI: 10.1593/neo.121828.
- [12] MAHDAVINEZHAD A, MOUSAVIBAHAR S H, POOROLAJAL J, et al. Association between tissue miR-141, miR-200c and miR-30b and bladder cancer: a matched case-control study[J]. *Urol J*, 2015, 12(1):2010-2013. DOI: 10.1002/jgm.1431
- [13] MARCHINI S, CAVALIERI D, FRUSCIO R, et al. Association between miR-200c and the survival of patients with stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective study of two independent tumour tissue collections[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3):273-285. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70012-2.
- [14] TAMAGAWA S, BEDER L B, HOTOMI M, et al. Role of miR-200c/miR-141 in the regulation of epithelial-mesenchymal transition and migration in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(4):879-886. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1625.
- [15] CEPPI P, MUDDULURU G, KUMARSWAMY R, et al. Loss of miR-200c expression induces an aggressive, invasive, and chemoresistant phenotype in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(9):1207-1216. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0052.
- [16] DAWN R C, ERIN N H, NICOLE S S, et al. Loss of miR-200c: a marker of aggressiveness and chemoresistance in female reproductive cancers[J/OL]. *J Oncoal*, 2010, 2010: 821717[2016-09-20]. <https://www.hindawi.com/journals/jo/2010/821717/>. DOI: 10.1155/2010/821717.
- [17] SHAN W, ZHANG X, LI M, et al. Over expression of miR-200c suppresses invasion and restores methotrexate sensitivity in lung cancer A549 cells[J]. *Gene*, 2016, 593(2): 265-271. DOI: 10.1016/j.gene.2016.07.038.
- [18] GAO Y C, WU J. MicroRNA-200c and microRNA-141 as potential diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6): 4843-4850. DOI: 10.1007/s13277-015-3138-3.
- [19] ZHAO J, ZHAO Y, WANG Z, et al. Loss expression of micro ribonucleic acid (miRNA)-200c induces adverse post-surgical prognosis of advanced stage non-small cell lung carcinoma and its potential relationship with ETAR messenger RNA[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(4): 421-426. DOI: 10.1111/1759-7714.12193.
- [20] SONG C, LIU L Z, PEI X Q, et al. miR-200c inhibits breast cancer proliferation by targeting KRAS[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33): 34968-34978. DOI: 10.1111/1759-7714.12193.
- [21] 郭康, 周脉耕, 潘晓平. 中国居民 2006-2012 年胃癌死亡趋势分析[J]. *中国公共卫生*, 2015, 31(3): 341-343. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-07-00.
- [22] MOHR A M, BAILEY J M, LEWALLEN M E, et al. MUC1 regulates expression of multiple microRNAs involved in pancreatic tumor progression, including the miR-200c/141 cluster[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e73306[2016-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797065/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0073306.
- [23] TUOMARILA M, LUOSTARI K, SOINI Y, et al. Overexpression of microRNA 200c predicts poor outcome in patients with PR negative breast cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109508 [2016-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199599/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0109508.
- [24] ANTOL N S, CALVO L, BLANCO CALVO M, et al. Circulating miR 200c and miR 141 and outcomes in patients with breast cancer [J/OL]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 297[2016-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405843/>. DOI: 10.1186/s12885-015-1238-5.
- [25] YU H, DUAN B, JIANG L, et al. Serum miR 200c and clinical outcome of patients with advanced esophageal squamous cancer receiving platinum-based chemotherapy[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2013, 6(1):71-77[2016-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853426/>. PMID: PMC3853426.
- [26] HAMANO R, MIYATA H, YAMASAKI M, et al. Overexpression of miR 200c induces chemoresistance in esophageal cancers mediated through activation of the Akt signaling pathway[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9): 3029-3038. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2532.
- [27] IBRAHIM A F, WEIRAUCH U, THOMAS M, et al. MicroRNA replacement therapy for miR-145 and miR-33a is efficacious in a model of colon carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15):5214-5224. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4645.
- [收稿日期] 2016 - 12 - 22 [修回日期] 2017 - 03 - 09
[本文编辑] 党瑞山

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中统计学符号规范化书写的要求

本刊严格遵守国家标准 GB 3358 - 93《统计学术语》的有关规定。为此,请作者书写统计学符号时注意以下要求:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ,不用大写 X ,也不用 Mean 或 M ;(2)标准差用英文小写 s ,不用 SD;(3)标准误用英文小写 s_x ,不用 SE;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)样本数用英文小写 n ;(10)概率用英文大写 P ;(11)以上符号 \bar{x} 、 s 、 s_x 、 t 、 F 、 χ^2 、 r 、 ν 、 n 、 P 均为斜体。请作者注意遵照执行。

(本刊编辑部)