

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.01.008

· 基础研究(专题) ·

miR-372-3p 在膀胱癌组织中的表达及其对膀胱癌细胞增殖、迁移与侵袭的影响

张伟, 郭永连, 李国灏, 舒博, 陈琳, 余家俊 (华中科技大学 同济医学院附属武汉中心医院 泌尿外科, 湖北 武汉 430014)

[摘要] **目的:** 检测 miR-372-3p 在膀胱癌组织和转染 miR-372-3p mimics 膀胱癌细胞中的表达, 研究 miR-372-3p 对膀胱癌 5637 和 T24 细胞增殖、迁移与侵袭的影响。**方法:** 采集 2016 年 3 月至 2017 年 1 月武汉中心医院收治的 6 例膀胱癌患者癌及癌旁组织(距离肿瘤边缘>5 cm), qPCR 检测膀胱癌及癌旁组织 miR-372-3p 表达。采用脂质体转染法将 miR-372-3p mimics 或者 miR-NC 转入膀胱癌 5637 和 T24 细胞。用 qPCR 和 Western blotting 检测转染 miR-372-3p mimics 和 miR-NC 膀胱癌细胞 miR-372-3p 和 *ATAD2* mRNA 和蛋白 E-cadherin、N-cadherin 蛋白的表达, 流式细胞术检测细胞周期分布, MTT 法和集落形成实验检测细胞增殖和集落形成能力, 划痕实验和 Transwell 侵袭实验检测细胞的迁移和侵袭能力。**结果:** 膀胱癌组织 miR-372-3p mRNA 的表达显著低于癌旁组织(0.65 ± 0.56 vs 1.76 ± 0.34 , $P < 0.01$)。和转染 miR-NC 膀胱癌细胞相比, 转染 miR-372-3p mimics 膀胱癌细胞的 miR-372-3p mRNA 表达显著增加, *ATAD2* mRNA 和蛋白的表达显著降低, E-cadherin 蛋白表达上调, N-cadherin 蛋白表达下调, 细胞周期明显阻滞, 细胞集落形成和增殖能力显著降低, 细胞迁移数和侵袭数减少。**结论:** miR-372-3p 的低表达可能与膀胱癌的发生发展有关, 其通过靶向调控 *ATAD2* 抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 可能成为膀胱癌生物治疗的新靶标。

[关键词] miR-372-3p; 膀胱癌; 5637 细胞; T24 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R737.14; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)01-0045-06

Expression of miR-372-3p in the tissues of bladder carcinoma and its effect on proliferation, migration and invasion of the bladder cancer cells

ZHANG Wei, GUO Yonglian, LI Guohao, SHU Bo, CHEN Lin, YU Jiajun (Department of Urology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To detect expression of miR-372-3p in the bladder cancer cell transfected with miR-372-3p mimics and to explore effect of miR-372-3p on proliferation, migration and invasion of the bladder cancer 5637 and T24 cell lines. **Methods:** Using lipofection, miR-372-3p mimics or miR-NC was transfected into the bladder cancer 5637 and T24 cells. Expressions of miR-372-3p mRNA and *ATAD2* mRNA, expressions of ADAD2, E-cadherin and N-cadherin proteins, cell cycle distribution, viability of cell, cell proliferation ability, cell migration ability and cell invasion ability in the bladder cancer cells transfected with miR-372-3p mimics and miR-NC were respectively detected by qPCR, Western blotting assay, flow cytometry, MTT assay, colony forming test, scratch assay and Transwell assay. **Results:** Comparing with the bladder cancer cell transfected with miR-NC, expression of miR-372-3p mRNA significantly increased, expressions of *ATAD2* mRNA and protein obviously decreased, expression of E-cadherin protein raised, expression of N-cadherin protein came down, cell cycle obviously arrested, abilities of cell viability and proliferation markedly reduced as well as cell numbers of migration and invasion reduced, in the bladder cancer cell transfected with miR-372-3p mimics. **Conclusion:** Low expression of miR-372-3p might be associated with occurrence and development of the bladder carcinoma. miR-372-3p could inhibit abilities of proliferation, migration and invasion of the bladder cancer cell through targeting control. It could be a novel target in biotherapy of the bladder carcinoma.

[Key words] miR-372-3p; bladder cancer; 5637 cell; T24 cell; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(1): 45-50. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.01.008]

[作者简介] 张伟(1978-), 男, 硕士生, 副主任医师, 主要从事膀胱癌及肾癌的临床与基础研究, E-mail: 15415670@qq.com

[通信作者] 郭永连(GUO Yonglian, corresponding author), 博士, 主任医师, 主要从事泌尿系肿瘤的临床与基础研究, E-mail: GuoyL111@aliyun.com

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20180116.0920.010.html>

膀胱癌约占癌症相关死亡原因的3%,是男性癌症相关死亡的第9大常见原因^[1]。膀胱癌患者的治疗主要包括手术治疗、放疗和化疗等,但患者的5年生存率仍不理想,迫切需要寻找新的治疗手段^[2]。微小RNA (microRNA, miRNA)广泛参与肿瘤的发生发展,不断有新的miRNA被发现具有显著的肿瘤抑制作用,miRNA已成为肿瘤防治研究的重点^[3]。近年来研究^[4-6]表明,miR-372-3p在卵巢癌、肺癌及前列腺癌组织中低表达,并可抑制癌细胞恶性生物学行为。目前尚少见miR-372-3p在膀胱癌中的研究报道。本实验通过检测miR-372-3p在膀胱癌组织中的表达水平,以及过表达miR-372-3p对膀胱癌5637和T24细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响,探讨miR-372-3p表达对膀胱癌临床治疗的指导意义。

1 材料与方法

1.1 标本、细胞株及主要试剂

膀胱癌及癌旁组织(距离肿瘤边缘>5 cm)取自武汉中心医院2016年3月至2017年1月收治的6例膀胱癌患者,各样本收集后立刻置于液氮中保存。本研究所用样本均经本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。人膀胱癌5637和T24细胞株购自中国典型培养物保藏中心。RPMI 1640培养基和胎牛血清购自美国Hyclone公司,Lipofectamine 3000购自美国Invitrogen公司;miR-372-3p mimics和miR-NC购自上海吉凯基因化学技术有限公司, β -actin、ATAD2、E-cadherin和N-cadherin抗体及Transwell小室购自美国BD公司。

1.2 细胞培养和转染

膀胱癌5637和T24细胞用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基置于37℃、5%CO₂孵育箱培养。以处于对数期生长的膀胱癌细胞为实验对象,待细胞汇合度为60%时,根据Lipofectamine 3000说明书将miR-372-3p mimics(miR-372-3p mimics组)和miR-NC(miR-NC组)转染细胞。

1.3 miR-372-3p靶基因预测

根据miRNA靶基因预测软件TargetScanHuman、miRanda和miRDB,并结合参考文献^[7]确定miR-372-3p靶基因为ATAD2。结合区域位于ATAD2 mRNA 3'非翻译区的335-341,匹配位点为7mer-m8,具体结合区域见图1。

ATAD2 3'UTR 5'...AUUUUGUUUGUAUUAAGCACUUU...
 miR-372-3p 3' UGCGAGUUUACAGCGUCGUGAAA

图1 miR-372-3p在ATAD2 mRNA 3'UTR的作用靶点
 Fig. 1 Targets for miR-372-3p at ATAD2 mRNA 3'UTR

1.4 qPCR检测miR-372-3p及ATAD2 mRNA表达

使用TRIzol法分别提取膀胱癌及癌旁组织或转染后48 h膀胱癌细胞的总RNA,逆转录为cDNA,PCR仪扩增检测。检测结果采用2^{-ΔΔCt}方法进行定量分析。miRNA的检测以U6为内参,mRNA的检测以GAPDH为内参,引物序列见表1。

表1 Real-time PCR的引物
 Tab.1 Primers for Real-time PCR

Gene	Sequences (5'-3')
miR-372-3p	F: AAAGUGCUGCGACAUUUGAGCGUGC UCAAUGUCGAGCAGCACUUUUU
miR-372-3p	R: ACGCUCAAAIIGUCGAGCAGCACUUU
U6	F: CTCGCTTCGGCAGCACAT
U6	R: AACGCTTCACGAATTTGCGT
GAPDH	F: GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT
GAPDH	R: GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG
ATAD2	F: AAGGAAGTTGAAACCTACCACCG
ATAD2	R: GCAAGTTGCTCCGTTATTTCCA

1.5 Western blotting检测转染后膀胱癌细胞ATAD2、E-cadherin和N-cadherin蛋白的表达

收集转染48 h后miR-372-3p mimics和miR-NC组膀胱癌5637和T24细胞,用细胞裂解液RIPA裂解细胞并提取总蛋白。SDS-PAGE分离,转移至硝酸纤维素膜。5%脱脂牛奶室温封闭1 h,加 β -actin、ATAD2、E-cadherin和N-cadherin一抗抗体,4℃孵育过夜,加辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育1 h,化学发光法显色,凝胶成像系统成像扫描分析,半定量测定表达量。

1.6 流式细胞术检测转染后膀胱癌细胞的细胞周期

收集转染48 h后miR-372-3p mimics和miR-NC组膀胱癌5637和T24细胞,PBS溶液洗3次,预冷的75%乙醇固定2 h,离心去上清,RNase(100 mg/L)和碘化丙啶(50 mg/L)缓冲液重悬,4℃避光孵育30 min,流式细胞仪检测细胞周期。

1.7 MTT法检测转染后膀胱癌细胞的增殖活力

转染48 h后,收集miR-372-3p mimics和miR-NC组膀胱癌5637和T24细胞,接种于96孔培养板(3×10³个/孔),分别于1、2、3、4和5 d的同一时间点检测细胞增殖活力。检测时,加入MTT液(10 μ l/孔),培养箱孵育4 h,加入二甲基亚砜(100 μ l/孔)充分溶解结晶,全自动酶标仪检测波长490 nm处的光密度(D)值,绘制细胞增殖曲线。

1.8 集落形成实验检测转染后膀胱癌细胞的集落开通能力

收集转染48 h的miR-372-3p mimics和miR-NC组膀胱癌5637和T24细胞,接种于6孔板(1×10³个/孔),

培养箱培养2周。4%多聚甲醛固定细胞,0.1%结晶紫染色20 min,洗去染液,晾干,观察并计数细胞集落形成数。

1.9 划痕实验检测转染后膀胱癌细胞的迁移能力

将转染48 h后的miR-372-3p mimics和miR-NC组膀胱癌5637和T24细胞接种于6孔板(1×10^6 个/孔),待细胞汇合到90%时,用10 μ l移液枪头沿垂直方向划痕,PBS溶液洗3次,加入无血清培养基,置于培养箱培养24 h后,显微镜观察细胞的划痕间距,计算各组细胞的愈合率,愈合率(%)=(0 h划痕间距-24 h划痕间距)/0 h划痕间距 $\times 100\%$ 。

1.10 Transwell实验检测转染后膀胱癌细胞的侵袭能力

将转染48 h的miR-372-3p mimics和miR-NC组膀胱癌5637和T24细胞接种于含人工基质Matrigel的Transwell小室(3×10^4 个/孔),上层为无血清培养基,下层为含10%胎牛血清的培养基。于培养箱中培养24 h。4%多聚甲醛固定10 min,0.1%结晶紫染色10 min,棉签擦去小室未侵袭的细胞,倒置显微镜随机计数4个视野细胞数。实验重复4次。

1.11 统计学处理

采用SPSS12.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间均数比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

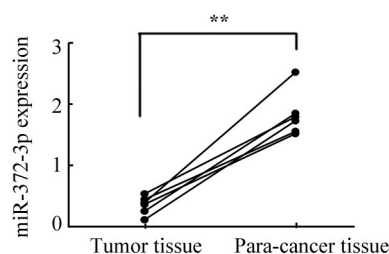
2 结果

2.1 miR-372-3p在膀胱癌组织中低表达

qPCR检测结果(图2)显示,膀胱癌组织中miR-372-3p mRNA的表达水平显著低于癌旁组织(0.65 ± 0.56 vs 1.76 ± 0.34 , $P < 0.01$)。

2.2 转染miR-372-3p mimics后膀胱癌细胞miR-372-3p表达水平升高

采用qPCR检测miR-372-3p表达结果显示,转染miR-372-3p mimics后,实验组中miR-372-3p mRNA的表达水平显著高于对照组(5637细胞: $23\ 101.91 \pm 2\ 965.08$ vs 1.03 ± 0.27 ; T24细胞: $27\ 876.05 \pm 1\ 287.19$ vs 1.04 ± 0.31 ,均 $P < 0.01$)。



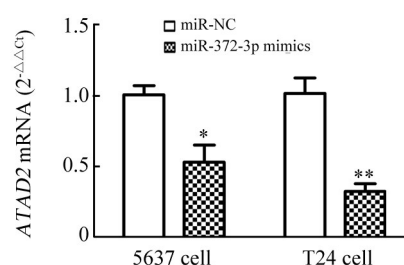
** $P < 0.01$ vs Para-cancer tissue

图2 miR-372-3p在膀胱癌和癌旁组织中的表达

Fig.2 Expressions of miR-372-3p in bladder cancer and para-cancer tissues

2.3 转染miR-372-3p mimics后膀胱癌细胞中ATAD2 mRNA的表达下降

qPCR检测结果(图3)显示,实验组ATAD2 mRNA的表达显著低于对照组(5637细胞: 0.53 ± 0.24 vs 1.01 ± 0.13 , $P < 0.05$; T24细胞: 0.33 ± 0.11 vs 1.02 ± 0.22 ,均 $P < 0.01$)。



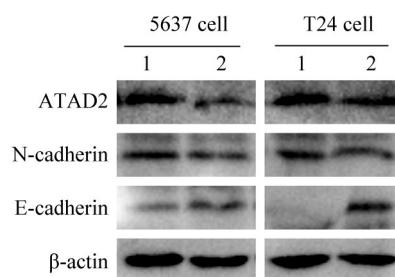
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs miR-NC group

图3 转染miR-372-3p mimics对膀胱癌细胞中ATAD2 mRNA表达的影响

Fig.3 Effect of transfection with miR-372-3p mimics on the expressions of ATAD2 mRNA in the bladder cancer cells

2.4 转染miR-372-3p mimics后膀胱癌细胞中ATAD2、N-cadherin和E-cadherin蛋白的表达变化

Western blotting检测结果(图4)显示,miR-372-3p高表达的5637和T24细胞ATAD2蛋白的表达低于miR-NC组(5637细胞: 1.18 ± 0.19 vs 4.59 ± 0.36 , $P < 0.01$; T24细胞: 1.47 ± 0.05 vs 4.15 ± 0.50 , $P < 0.01$), N-cadherin蛋白的表达低于miR-NC组(5637细胞: 1.00 ± 0.16 vs 2.43 ± 0.13 , $P < 0.01$; T24细胞: 1.37 ± 0.10 vs 2.14 ± 0.14 , $P < 0.01$), E-cadherin蛋白表达高于miR-NC组(5637细胞: 1.49 ± 0.08 vs 0.51 ± 0.03 , $P < 0.01$; T24细胞: 3.01 ± 0.33 vs 0.59 ± 0.13 , $P < 0.01$)。



1:miR-NC group; 2:miR-372-3p mimics group

图4 转染miR-372-3p mimics对膀胱癌细胞ATAD2、N-cadherin和E-cadherin蛋白表达的影响

Fig.4 Effects of transfection with miR-372-3p mimics on expressions of ATAD2, N-cadherin and E-cadherin proteins in the bladder cancer cells

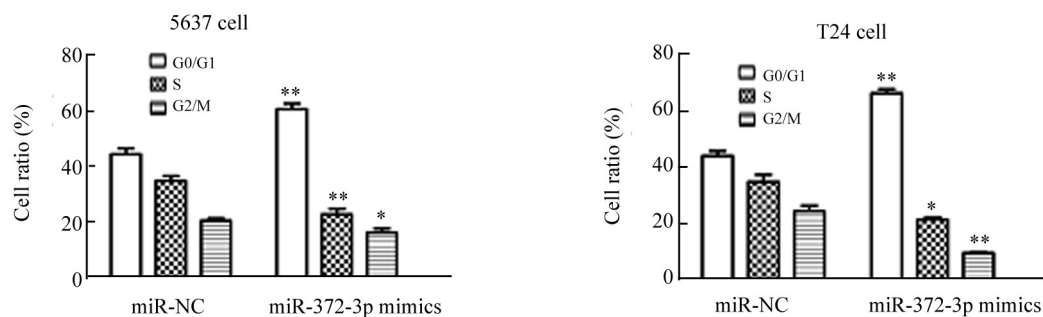
2.5 转染 miR-372-3p mimics 阻滞膀胱癌细胞周期于 G1 期

qPCR 检测结果(图 5)显示, 5637 和 T27 细胞 miR-372-3p mimics 组 G0/G1 期细胞数比率高于 miR-NC 组(均 $P<0.01$), S 期细胞数比率显著低于 miR-NC 组($P<0.01$, $P<0.05$), 进一步分析表明, miR-372-3p mimics 组 G2/M 期细胞数比率显著低于 miR-NC 组(P

<0.05 , $P<0.01$)。

2.6 转染 miR-372-3p mimics 显著抑制膀胱癌细胞增殖能力

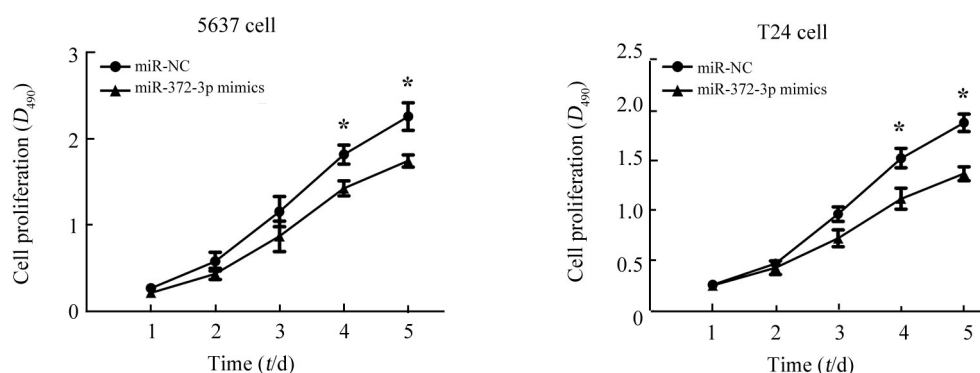
MTT 法检测结果(图 6)显示, miR-372-3p mimics 组细胞增殖于检测第 4 天开始显著低于 miR-NC 组, 表明 miR-372-3p 高表达可以抑制膀胱癌细胞增殖能力。



* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs miR-NC group

图 5 转染 miR-372-3p mimics 对膀胱癌细胞周期的影响

Fig. 5 Effects of transfection with miR-372-3p mimics on cell cycle of the bladder cancer cells



* $P<0.05$ vs miR-NC group

图 6 转染 miR-372-3p mimics 对膀胱癌细胞增殖的影响

Fig. 6 Effects of transfection with miR-372-3p mimics on the proliferation abilities of the bladder cancer cells

2.7 转染 miR-372-3p mimics 明显抑制膀胱癌细胞集落形成能力

集落形成实验结果(图 7)显示, miR-372-3p mimics 组膀胱癌细胞集落形成数明显低于 miR-NC 组(5637 细胞: 81.44 ± 17.92 vs 192.33 ± 71.35 , $P<0.05$; T24 细胞: 133.13 ± 27.02 vs 234.84 ± 30.9 , $P<0.01$)。表明转染 miR-372-3p mimics 可抑制膀胱癌细胞的集落形成能力。

2.8 转染 miR-372-3p mimics 抑制膀胱癌细胞迁移能力

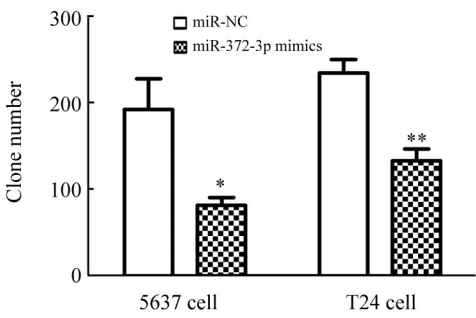
细胞划痕实验结果(图 8)显示, miR-372-3p mimics 组 5637 和 T24 细胞的愈合率明显小于 miR-NC 组

[5637 细胞: $(23.06 \pm 9.36)\%$ vs $(43.51 \pm 9.44)\%$, $P<0.05$; T24 细胞: $(38.77 \pm 7.66)\%$ vs $(58.34 \pm 9.85)\%$, $P<0.05$)。提示 miR-372-3p mimics 可明显抑制膀胱癌细胞的迁移能力。

2.9 转染 miR-372-3p mimics 抑制膀胱癌细胞侵袭能力

Transwell 侵袭实验结果(图 9)显示, 与 miR-NC 组相比, miR-372-3p mimics 组膀胱癌细胞侵袭能力受到明显抑制, 发生侵袭的细胞数量明显少于 miR-NC 组[5637 细胞: (56.18 ± 30.07) vs (112.16 ± 22.67) 个, $P<0.05$; T24 细胞: (41.87 ± 19.36) vs $(93.09 \pm$

13.31)个, $P<0.01$ 。说明转染 miR-372-3p mimics 抑制膀胱癌细胞的侵袭能力。



* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs miR-NC group

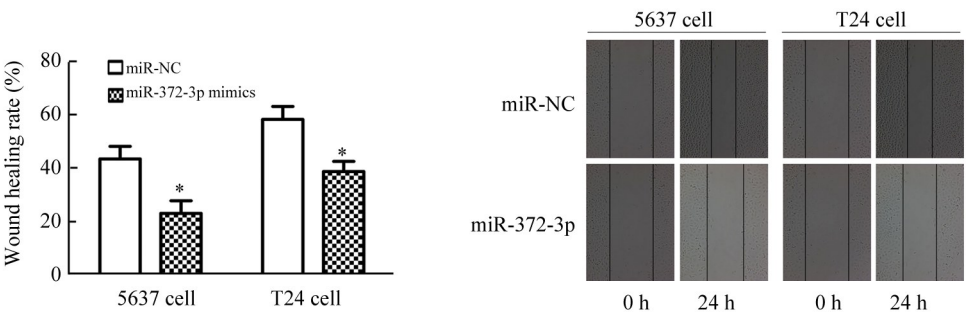
图7 转染miR-372-3p mimics对膀胱癌细胞集落形成能力的影响

Fig.7 Effects of transfection with miR-372-3p mimics on colony formation of the bladder cancer cells

3 讨论

miRNA 是一种长度为 19~25 个核苷酸大小的非

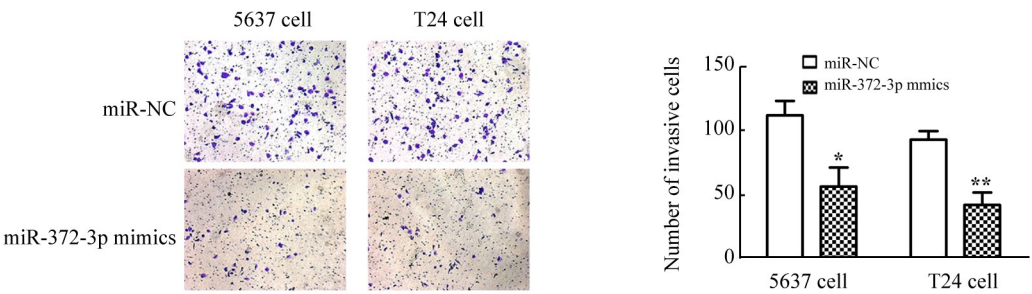
编码小分子单链 RNA,通过结合靶基因 mRNA 的 3' UTR 翻译区,达到抑制靶基因 mRNA 的翻译或者直接导致其降解,属于转录后水平调节基因的表达^[8]。研究表明 miRNA 参与细胞的增殖、分化、凋亡、衰老等多种细胞功能,与肿瘤的发生发展密切相关^[9]。众多研究发现 miR-372-3p 具有显著的抑癌作用,参与调控多种肿瘤的恶性生物学行为。miR-372-3p 通过转录后修饰 *KIF26B* 基因,负向调控 VEGF 通路,抑制胃癌细胞的增殖和侵袭能力^[10]。miR-372-3p 通过干扰子宫内膜癌细胞 *RhoC* 基因的表达,抑制细胞周期的进展,促进细胞凋亡,抑制子宫内膜癌细胞增殖、迁移和侵袭能力^[11]。miR-372-3p 在肾癌组织中的表达显著减少,过表达 miR-372-3p 可显著抑制肾癌细胞的增殖和侵袭能力,作用机制可能为 miR-372-3p 抑制 IGF2BP1 的表达^[12]。更有研究^[13]表明,血清中的 miR-372-3p 可作为结直肠癌的早期诊断和预后检测的非侵入性生物标志物。



* $P<0.05$ vs miR-NC group

图8 转染miR-372-3p mimics对膀胱癌细胞迁移能力的影响

Fig. 8 Effects of transfection with miR-372-3p mimics on migration abilities of the bladder cancer cells



* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs miR-NC group

图9 转染miR-372-3p mimics对膀胱癌细胞侵袭能力的影响

Fig. 9 Effects of transfection with miR-372-3p mimics on invasive abilities of the bladder cancer cells

本研究通过临床样本检测显示,miR-372-3p 在膀胱癌组织中的表达显著低于癌旁组织,提示 miR-372-3p 的表达水平与膀胱癌的发生发展具有相关性。

通过生物信息学及参考文献预测其靶基因 *ATAD2*。*ATAD2* 与多种肿瘤细胞增殖和转移能力密切相关,且在多种肿瘤中均呈现明显的高表达,与肿瘤预后

的好坏具有相关性^[14-16], ATAD2有望成为一个潜在的肿瘤治疗靶标。本研究首次证明, 转染 miR-372-3p 能显著下调膀胱癌 5637 和 T24 细胞 ATAD2 基因的表达, 阻滞细胞周期的进展, 抑制细胞的增殖。E-cadherin 和 N-cadherin 是上皮间质转化的表型蛋白^[17], 过表达 miR-372-3p 能够上调 E-cadherin 蛋白和下调 N-cadherin 蛋白的表达, 抑制上皮间质转化的过程, 干扰膀胱癌细胞迁移和侵袭。当然, 还需进一步研究 miR-372-3p 靶向干扰 ATAD2 基因表达后引起下游哪些具体基因通路改变。

研究表明, miR-372-3p 的表达可能对膀胱癌的诊断具有提示作用, 过表达 miR-372-3p 可通过干扰 ATAD2 的表达有效抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 可能为膀胱癌的生物靶向治疗提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- [2] PAN Q, SATHE A, BLACK P C, et al. CDK4/6 inhibitors in cancer therapy: a novel treatment strategy for bladder cancer[J]. Bladder Cancer, 2017, 3(2): 79-88. DOI: 10.3233/BLC-170105.
- [3] YAN Y, WANG R, GUAN W, et al. Roles of microRNAs in cancer associated fibroblasts of gastric cancer[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(7): 730-736. DOI: 10.1016/j.prp.2017.02.020.
- [4] GUAN X, ZONG ZH, CHEN S, et al. The role of miR-372 in ovarian carcinoma cell proliferation[J]. Gene, 2017, 624: 14-20. DOI: 10.1016/j.gene.2017.04.043.
- [5] WANG Q, LIU S, ZHAO X, et al. MiR-372-3p promotes cell growth and metastasis by targeting FGF9 in lung squamous cell carcinoma [J]. Cancer Med, 2017, 6(6): 1323-1330. DOI: 10.1002/cam4.1026.
- [6] KONG X, QIAN X, DUAN L, et al. microRNA-372 suppresses migration and invasion by targeting p65 in human prostate cancer cells [J]. DNA Cell Biol, 2016, 35(12): 828-835. DOI: 10.1089/dna.2015.3186.
- [7] WU G, LIU H, HE H, et al. miR-372 down-regulates the oncogene ATAD2 to influence hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 107. DOI: 10.1186/1471-2407-14-107.
- [8] SHIVAKUMAR M, LEE Y, BANG L, et al. Identification of epigenetic interactions between miRNA and DNA methylation associated with gene expression as potential prognostic markers in bladder cancer[J]. BMC Med Genomics, 2017, 10(Suppl 1): 30. DOI: 10.1186/s12920-017-0269-y.
- [9] DEL C M V, MENDEZ-MANCILLA A, PORTALES-PEREZ D P. miRNAs in nutrition, obesity and cancer: the biology of miRNAs in metabolic disorders and its relationship with cancer development[J/OL]. Mol Nutr Food Res, 2017[2017-07-15]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201600994/abstract>. DOI: 10.1002/mnfr.201600994.
- [10] ZHANG H, MA R R, WANG X J, et al. KIF26B, a novel oncogene, promotes proliferation and metastasis by activating the VEGF pathway in gastric cancer[J/OL]. Oncogene, 2017[2017-07-15]. <https://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/full/onc2017163a.html>. DOI: 10.1038/onc.2017.163.
- [11] LIU B L, SUN K X, ZONG Z H, et al. MicroRNA-372 inhibits endometrial carcinoma development by targeting the expression of the Ras homolog gene family member C (RhoC)[J]. Oncotarget, 2016, 7(6): 6649-6664. DOI: 10.18632/oncotarget.6544.
- [12] HUANG X, HUANG M, KONG L, et al. miR-372 suppresses tumour proliferation and invasion by targeting IGF2BP1 in renal cell carcinoma[J]. Cell Prolif, 2015, 48(5): 593-599. DOI: 10.1111/cpr.12207.
- [13] YU J, JIN L, JIANG L, et al. Serum miR-372 is a diagnostic and prognostic biomarker in patients with early colorectal cancer[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(4): 424-431.
- [14] ZHENG L, LI T, ZHANG Y, et al. Oncogene ATAD2 promotes cell proliferation, invasion and migration in cervical cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 33(5): 2337-2344. DOI: 10.3892/or.2015.3867.
- [15] LU W J, CHUA M S, SO S K. Suppression of ATAD2 inhibits hepatocellular carcinoma progression through activation of p53-and p38-mediated apoptotic signaling[J]. Oncotarget, 2015, 6(39): 41722-41735. DOI: 10.18632/oncotarget.6152.
- [16] LUO Y, YE G Y, QIN S L, et al. ATAD2 overexpression identifies colorectal cancer patients with poor prognosis and drives proliferation of cancer cells[J/OL]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015: 936564[2017-07-15]. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/936564>. DOI: 10.1155/2015/936564.
- [17] XU W, GONG F, ZHANG T, et al. RNA-binding protein Dnd1 inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-related traits on hepatocellular carcinoma cells[J]. Biotechnol Lett, 2017, 39(9): 1359-1367. DOI: 10.1007/s10529-017-2375-5.

[收稿日期] 2017-10-11

[修回日期] 2017-12-25

[本文编辑] 宋关鸿

· 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 $s_{\bar{x}}$, 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 、 $s_{\bar{x}}$ 、 t 、 F 、 χ^2 、 r 、 ν 、 n 、 P 均为斜体。

(本刊编辑部)