

· 论 著 ·

[ 文章编号 ] 1007-385X(2007)02-0153-05

## 组蛋白去乙酰化酶 4 在人肝癌细胞 Bel-7402 中的表达及其意义

孟 玫<sup>1</sup>, 王春亭<sup>1</sup>, 姜军梅<sup>2</sup>, 张继承<sup>1</sup>, 蒋进皎<sup>1</sup>, 靳长俊<sup>1</sup>( 山东省立医院 1. 加强治疗中心; 2. 消化内科, 济南 250021 )

**[ 摘 要 ] 目的:** 研究组蛋白去乙酰化酶 4( histone deacetylase 4, HDAC4 )在人肝癌细胞株 Bel-7402 中的表达, 及其对 Bel-7402 细胞增殖和分化的调控作用。**方法:** 培养 Bel-7402 细胞, 以组蛋白去乙酰化酶抑制剂苯丁酸钠( sodium phenylbutyrate, SPB )作用于 Bel-7402, RT-PCR 检测用药前后 HDAC4 mRNA 的表达水平, 倒置相差显微镜观察细胞形态改变, MTT 比色法观察 SPB 对 Bel-7402 生长的抑制作用, 流式细胞术分析细胞周期, 免疫组化法观察 Bel-7402 细胞 P27 蛋白的表达水平。**结果:** SPB 处理后 Bel-7402 中 HDAC4 mRNA 的表达水平降低(  $0.88 \pm 0.13$ ,  $0.12 \pm 0.04$ ,  $P < 0.05$  ); SPB 处理后 Bel-7402 细胞生长受到明显抑制, 且与 SPB 剂量和作用时间相关; 同时细胞形态出现成纤维细胞样改变; 细胞周期阻滞于 G<sub>1</sub> 期(  $50.6 \pm 4.0$  )% , (  $78.8 \pm 3.6$  )% ,  $P < 0.05$  ); P27 蛋白表达水平增强(  $23 \pm 11$ ,  $61 \pm 7$ ,  $P < 0.05$  )。**结论:** SPB 降低 HDAC4 在人肝癌细胞中的表达, 从而诱导部分人肝癌细胞分化, 该作用与 P27 蛋白水平变化有关。

**[ 关键词 ]** 组蛋白去乙酰化酶 4; 组蛋白; 肝癌细胞; 细胞周期

[ 中图分类号 ] R735.7

[ 文献标志码 ] A

## Expression of histone deacetylase 4 in human liver carcinoma cell line Bel-7402 and its significance

MENG Mei<sup>1</sup>, WANG Chun-ting<sup>1</sup>, JIANG Jun-mei<sup>2</sup>, ZHANG Ji-cheng<sup>1</sup>, JIANG Jin-jiao<sup>1</sup>, JIN Chang-jun<sup>1</sup>( 1. Intensive Care Unit, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China; 2. Department of Digestive Diseases, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China )

**[ Abstract ] Objective:** To investigate the expression of histone deacetylase4 ( HDAC4 ) in human liver carcinoma cell line Bel-7402 and to explore the regulatory effects of HDAC4 on the proliferation and differentiation of Bel-7402. **Methods:** Carcinoma cells Bel-7402 was treated with different concentrations of sodium phenylbutyrate ( SPB ), an inhibitor of HDAC4. Expression of HDAC4 mRNA in Bel-7402 cells was analyzed by RT-PCR before and after SPB treatment. Reverse microscope was used to observe the morphological changes of Bel-7402 cells. MTT assay and flow cytometry were adopted to describe the proliferation and cell cycle of Bel-7402 cells. Expression of P27 protein was determined by immunohistochemical method. The statistical analysis was performed using one-way ANOVA and student *t* test. **Results:** SPB significantly decreased the expression of HDAC4 in Bel-7402 [ (  $0.88 \pm 0.13$  ) vs (  $0.12 \pm 0.04$  ) ,  $P < 0.05$  ]. It also inhibited the Bel-7402 cell growth in a time- and dose-dependent manner. Fibrous changes of Bel-7402 cells was observed after SPB treatment. SPB treatment arrested cell at G<sub>1</sub> phase [ (  $50.6 \pm 4.0$  )% vs (  $78.8 \pm 3.6$  )% ,  $P < 0.05$  ] and enhanced the expression of P27 in Bel-7402 [ (  $23 \pm 11$  ) vs (  $61 \pm 7$  ) ,  $P < 0.05$  ]. **Conclusion:** SPB treatment can decrease the expression of HDAC4 in human liver cancer cell Bel-7402 and subsequently inhibits proliferation of Bel-7402 cells, which might be associated with the change of P27 protein expression.

**[ Key words ]** histone deacetylase 4; histone; live carcinoma cell; cell cycle

[ Chin J Cancer Biother, 2007, 14(2): 153-157 ]

乙酰化是一种重要的基因表达调控方式, 各种肿瘤的发生往往存在乙酰化的紊乱。染色体组蛋白乙酰化和去乙酰化的平衡与细胞周期进程的变化密切相关, 催化组蛋白乙酰化的组蛋白乙酰转移酶( histone acetyltransferases, HAT )和催化组蛋白去乙酰化的组蛋白去乙酰化酶( histone deacetylases,

HDAC )是乙酰化的重要的功能蛋白酶。有研究<sup>[ 1-5 ]</sup>

**[ 基金项目 ]** 山东省科技攻关基金资助项目( No. 2005GG4402049 )

**[ 作者简介 ]** 孟 玫( 1974- ), 女, 江苏徐州人, 博士研究生, 主要从事肝癌的诱导分化和消化系统危重病的研究

**[ 通讯作者 ]** 姜军梅, E-mail: mengmeng74@163.com

表明 HDAC 在多种肿瘤中异常表达。组蛋白去乙酰化酶抑制剂苯丁酸钠 (sodium phenylbutyrate, SPB) 体外可诱导白血病细胞系和实体肿瘤细胞系发生分化。有关 HDAC4 在人肝癌细胞中的表达以及有关 SPB 对人肝癌细胞诱导作用和抑癌基因表达调节的研究国内尚少见报道。本实验对 HDAC4 在人肝癌细胞株 Bel-7402 中的表达做了检测, 对 SPB 体外抑制 Bel-7402 的生长、诱导分化、细胞周期阻滞、调节抑癌基因的表达进行了探讨, 以期为临床防治肝细胞癌提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞培养

Bel-7402 细胞购自山东省医学科学院细胞室, 正常人肝细胞 L-02 由山东大学医学院韩国庆博士惠赠。培养液为含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 (Gibco 公司产品), 置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的孵箱内培养。48 h 传代, 0.25% 的胰酶、0.02% EDTA 消化。取对数生长期的细胞进行实验。SPB (ALEXIS 公司产品) 购自北京晶美, 用 1640 培养液溶解为 20 mmol/L 备用。

### 1.2 MTT 法检测 SPB 对 Bel-7402 细胞生长的影响

将 Bel-7402 细胞悬液密度调整为  $5 \times 10^4$  /ml, 接种于 96 孔板, 每孔 200  $\mu$ l, 实验组分别加入不同浓度的 SPB, 对照组不加药, 另设空白对照孔 (只加培养液), 每组设 3 个平行孔。继续培养, 分别在 24、48、72、96 h 各取 3 孔加入 MTT (5 mg/ml) 20  $\mu$ l, 放置孵箱内 4 h 后弃上清加入 10% 的 SDS 200  $\mu$ l, 过夜。震荡 15 min, 用全自动酶标仪 (Denley Drangon Wellscan MK<sub>2</sub>) 检测 570 nm 处的光密度值 ( $D$ )。细胞生长抑制率 (%) =  $(D_{\text{对照}} - D_{\text{实验}}) / (D_{\text{对照}} - D_{\text{空白}}) \times 100\%$ 。

### 1.3 SPB 处理后 Bel-7402 细胞、L-02 细胞形态学观察

分别将 Bel-7402 细胞、L-02 细胞在铺有玻片的培养皿内培养, 经 SPB 处理后将附着有 Bel-7402 细胞、L-02 细胞的玻片取出, 95% 乙醇固定, 瑞氏染液染色, 倒置相差显微镜下观察细胞形态。

### 1.4 流式细胞术检测不同处理组 Bel-7402 细胞、L-02 细胞的细胞周期

对数生长期的细胞用无血清的 RPMI 1640 培养 24 h 同步化后, 分组干预。收集不同处理组细胞, 4 °C PBS 洗涤 2 次, 记数, 调细胞密度至  $1 \times 10^6$  /ml, 与含 1% RNA 酶的 Tris-HCl 缓冲液混匀共同孵育 10 min, 碘化丙啶 DNA 染色, FCM 检测, 根据相对不同

DNA 含量的细胞分布, 计算各周期细胞百分率。

### 1.5 RT-PCR 检测 Bel-7402 细胞、L-02 细胞 HDAC4 mRNA 的表达

以常规方法进行。PCR 引物及反应条件: HDAC4 上游 5'-CAAGAACAAGGAGAAGGGCAAAG-3', 下游 5'-GGACTCTGGTCAAGGGAAGT-3', 反应产物大小 182 bp, 反应条件 95 °C 5 min (95 °C 1 min 57.2 °C 1 min, 68 °C 1 min), 30  $\times$  68 °C 5 min; 内参照  $\beta$ -action: 上游 5'-GAGACCTTCAACACCCAGCCA-3', 下游 5'-GGCGTACAGGTCTTTGCGGATG-3', 反应产物大小 513 bp。以上引物均由上海博亚生物技术公司合成, PCR 产物用 1.7% 琼脂糖凝胶电泳, Alphamager<sup>TM</sup> 2200 数字凝胶成像系统分析。

### 1.6 免疫组化法检测 SPB 作用后 Bel-7402、L-02 细胞 P27 蛋白的表达

S<sub>ABC</sub> 试剂盒购自博士德生物工程公司, 按试剂盒说明 ABC 法操作: 常规细胞爬片, 滴加正常山羊血清封闭液, 室温放置 20 min。然后甩去多余液体。滴加适量的稀释的一抗 (兔 IgG), 37 °C 1 h 左右。PBS (pH 7.2 ~ 7.6) 洗涤 3 次, 每次 2 min。滴加生物素化山羊抗兔 IgG, 37 °C 放置 20 min。PBS 洗涤 3 次, 每次 2 min, 滴加试剂 S<sub>ABC</sub>, 37 °C 放置 20 min。PBS 洗涤 4 次, 每次 5 min。取 1 ml 蒸馏水, 加 DAB 显色试剂盒中 A、B、C 试剂各 1 滴, 混匀后加至玻片, 室温显色, 镜下控制反应时间。苏木精复染, 脱水透明, 封片胶封片。

### 1.7 统计学处理

计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 统计学分析采用 SPSS 软件进行 one-way ANOVA、Student  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 SPB 对肝细胞癌 Bel-7402 细胞生长的抑制

不同浓度的 SPB 加入 Bel-7402 细胞悬液作用后, MTT 比色法检测结果显示, SPB 明显抑制 Bel-7402 细胞的生长, 并与作用时间和药物浓度成正相关, 不同浓度 SPB 处理组与对照组比较, 差异有显著意义 ( $P < 0.01$ , 表 1)。

### 2.2 SPB 作用后 Bel-7402、L-02 细胞形态的变化

4 mmol/L SPB 作用后 24 h, 可见 Bel-7402 细胞由多角形转变为成纤维细胞样, 细胞胞质伸出树枝样突起; 随 SPB 作用时间延长 (48 h、72 h), 上述改变更为明显。瑞氏染色显示, 加药组细胞核较对照组变淡, 细胞分裂相减少。相同药物浓度和作用时间的 L-02 细胞形态无明显变化 (图 1)。

表 1 SPB 对 Bel-7402 细胞的抑制作用(  $\bar{x} \pm s$  )  
Tab. 1 Inhibitory effect of sodium phenylbutyrate on Bel-7402 cells

Groups	n	48 h		72 h	
		$D_{570}$	Inhibition ( % )	$D_{570}$	Inhibition ( % )
Blank	9	0. 011 ± 0. 002		0. 019 ± 0. 001	
Control	9	0. 401 ± 0. 014		0. 413 ± 0. 026	
SPB 2 mmol/L	9	0. 296 ± 0. 029 **	26. 94	0. 301 ± 0. 019 **	28. 43
SPB 4 mmol/L	9	0. 254 ± 0. 008 **	37. 18	0. 186 ± 0. 022 **	57. 61
SPB 8 mmol/L	9	0. 203 ± 0. 013 **	53. 03	0. 132 ± 0. 012 **	71. 32

\*\*  $P < 0. 01$  vs control group

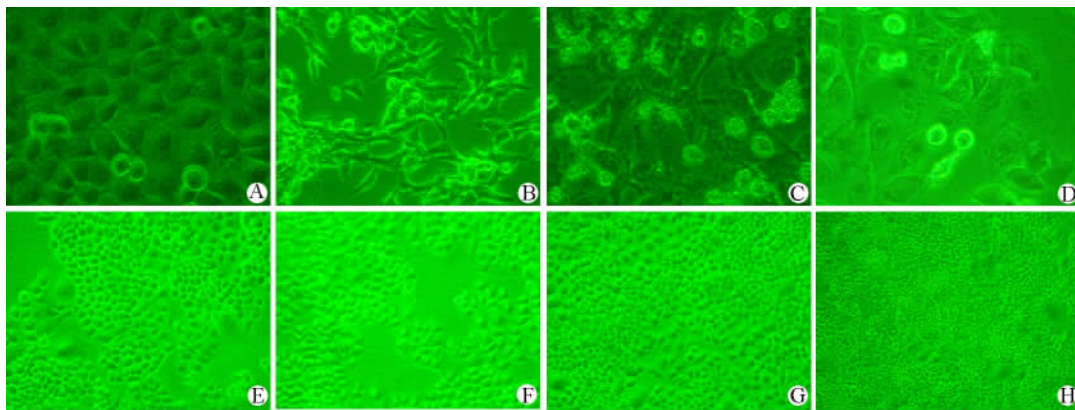


图 1 SPB 处理对 Bel-7402 细胞、L-02 细胞形态的影响( × 200 )

Fig. 1 Effects of SPB on morphosis of Bel-7402 and L-02 cells( × 200 )

A: Bel-7402 control; B: Bel-7402, 24 h after treatment; C: Bel-7402, 48 h after treatment; D: Bel-7402, 72 h after treatment;  
E: L-02 control; F: L-02, 24 h after treatment; G: L-02, 48 h after treatment; H: L-02, 72 h after treatment

2.3 SPB 处理对 Bel-7402、L-02 细胞周期的影响

FCM 检测细胞周期显示,SPB 可影响人肝癌细胞株的周期分布,4 mmol/L SPB 作用 48 h,观察到  $G_0/G_1$  细胞明显增加(  $P < 0. 05$  ),S 期和  $G_2/M$  期细胞明显减少(  $P < 0. 05$  ); L-02 细胞周期处理组和对照组无明显差异(  $P > 0. 05$ , 表 2 )。

2.4 SPB 对 Bel-7402、L-02 细胞 HDAC4 mRNA 表达的影响

以 RT-PCR 检测 SPB( 4 mmol/L )对 Bel-7402 细胞、L-02 细胞 HDAC4 mRNA 表达的影响,结果显示 Bel-7402 细胞 HDAC4 mRNA 的表达明显降低 [ ( 0. 88 ± 0. 13 ) vs ( 0. 12 ± 0. 04 ),  $P < 0. 05$  ]; L-02 细胞 HDAC4 mRNA 的表达无明显改变 [ ( 0. 16 ± 0. 08 ) vs ( 0. 19 ± 0. 01 ),  $P > 0. 05$  ] ( 图 2 )。

2.5 SPB 对 Bel-7402、L-02 P27 蛋白表达的影响

以免疫组化检测 SPB 对 Bel-7402、L-02 细胞 P27 蛋白表达的影响,结果显示,4 mmol/L SPB 作用 Bel-7402、L-02 细胞 48 h 后, Bel-7402 细胞细胞核

中有的显著表达 P27 蛋白棕黄色颗粒 [ ( 23 ± 11 ) vs ( 61 ± 7 ),  $P < 0. 05$  ], L-02 细胞中 P27 蛋白表达药物作用前后无明显变化 [ ( 34 ± 9 ) vs ( 40 ± 13 ),  $P > 0. 05$  ] ( 图 3 )。

表 2 SPB ( 4 mmol/L )对 Bel-7402、L-02 细胞周期的影响  
Tab. 2 Effects of sodium phenylbutyrate ( 4 mmol/L ) on cell cycles of Bel-7402 and L-02 cells

Groups	$G_0/G_1$	S	$G_2/M$
Bel-7402			
Control	50. 6 ± 4. 0	27. 3 ± 1. 6	22. 1 ± 1. 4
Treating	78. 8 ± 3. 6 *	10. 8 ± 0. 4 *	10. 4 ± 2. 8 *
L-02			
Control	75. 2 ± 2. 8	10. 6 ± 1. 6	14. 2 ± 1. 7
Treating	74. 3 ± 3. 0 *	11. 0 ± 2. 0 *	14. 7 ± 2. 3 *

\*  $P < 0. 05$  vs control in the same cells

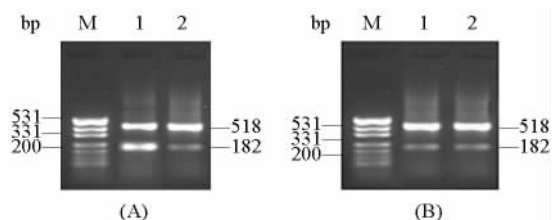


图2 SPB对Bel-7402、L-02细胞HDAC4 mRNA表达的影响

Fig. 2 Effects of sodium phenylbutyrate on expression of HDAC4 mRNA in Bel-7402 and L-02 cells

A 1: Bel-7402 without SPB; A 2: Bel-7402 with SPB;  
B 1: L-02 without SPB; B 2: L-02 with SPB; M: Marker

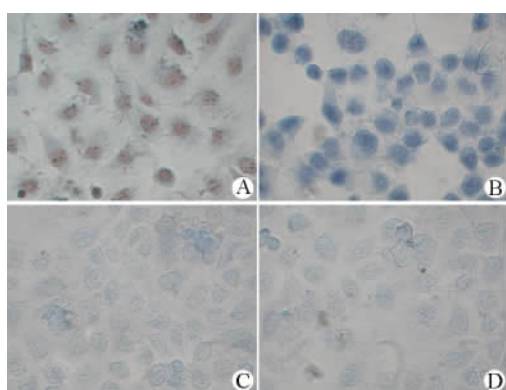


图3 SPB处理对Bel-7402、L-02细胞P27蛋白表达的影响(×200)

Fig. 3 Effects of SPB on expression of P27 protein in Bel-7402 and L-02 cells(×200)

A: Bel-7402 without SPB; B: Bel-7402 with SPB for 48 h;  
C: L-02 without SPB; D: L-02 with SPB for 48 h

### 3 讨论

组蛋白被修饰引起染色质结构的改变在真核生物基因表达调控中发挥重要作用,这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化等,其中组蛋白乙酰化尤为重要。核心组蛋白N端尾部区域的赖氨酸残基可进行可逆的乙酰化修饰,HAT和HDAC是参与决定组蛋白乙酰化状态的关键蛋白酶。HDAC的是多亚基辅抑制物复合体的一部分,能使组蛋白去乙酰化,去乙酰基的组蛋白氨基端赖氨酸残基的正电荷增加,加强了组蛋白与DNA的接触,染色质呈致密卷曲的阻抑结构,产生了封闭的染色质环境,不利于转录因子的结合,从而抑制某些特定基因的转录。HDAC参与调节组蛋白乙酰化水平,组蛋白乙酰化也可能作为一种信号,传达信息改变相邻核小体上组蛋白之间的功能状态,影响组蛋白与转录

因子间的作用<sup>[6-9]</sup>。已鉴定的人类HDAC有三类,HDAC4属于第一类。研究证实<sup>[10-15]</sup>在许多肿瘤中存在乙酰化紊乱,其中包括HDAC的异常表达,当HDAC过量或HAT的数量减少时,组蛋白的乙酰化平衡偏向去乙酰化,从而导致某些基因的异常表达。本实验中检测了Bel-7402中HDAC4的表达情况,发现在人肝癌细胞中HDAC4的表达明显增强,提示在人肝癌细胞中存在乙酰化的不平衡。

HDAC抑制剂已被应用于临床治疗恶性肿瘤,有越来越多的研究证实HDAC抑制剂能够诱导不同的肿瘤细胞增殖停滞、细胞分化、凋亡等。SPB对多种肿瘤有诱导分化作用,包括成神经细胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤等<sup>[16-21]</sup>。

本实验同时观察了SPB对人肝癌细胞Bel-7402和正常人肝细胞L-02的影响,证实Bel-7402在SPB的作用下细胞生长受到抑制,形态发生改变,并且随SPB作用时间的延长和浓度的增加上述改变明显增强。倒置相差显微镜下,4 mmol/L SPB作用Bel-7402细胞24 h,即观察到非常明显的细胞生长抑制,贴壁细胞稀疏且呈纤维样改变,并有部分细胞轮廓变得模糊,细胞胞质内有多个大小不等的空泡状结构形成,细胞膜有裂解破碎。而正常人肝细胞L-02在SPB作用后无明显细胞形态变化。流式细胞术检测4 mmol/L SPB作用24 h对Bel-7402细胞的细胞周期有影响,细胞周期阻滞于G<sub>1</sub>期,同时伴S期细胞减少。L-02细胞无上述改变。本实验进一步探究SPB对人肝癌细胞的诱导分化的作用机制和作用途径,检测了SPB作用后Bel-7402细胞HDAC4 mRNA和抑癌蛋白P27的表达水平。P27是周期蛋白依赖激酶抑制因子(cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKI)CIP家族中的一员,属细胞周期负调节因子,调节G<sub>1</sub>期过度到S期,对细胞增殖停滞起到非常关键的作用。RT-PCR结果显示,用药后HDAC4 mRNA的表达水平降低,由此可以推断SPB对HDAC的阻断可能在基因转录阶段抑制了HDAC4的表达。而同时检测到P27蛋白表达水平较未用药对照组细胞升高,可能是由于SPB抑制HDAC的作用,增加了组蛋白的乙酰化水平,从而诱导P27表达,阻断了细胞由G<sub>1</sub>期向S期转化。

本实验提示,HDAC4在人肝癌细胞中高表达,SPB降低HDAC4的表达,从而抑制人肝癌细胞的生长,诱导部分人肝癌细胞分化,使细胞阻滞于G<sub>1</sub>期;SPB对人肝癌细胞的诱导分化作用可能与P27蛋白的表达水平有关。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Jung M, Kozikowski A, Dritschilo A. Rational design and development of radiation-sensitizing histone deacetylase inhibitors[ J ]. Chem Biodivers, 2005, 2( 11 ): 1452-1461.
- [ 2 ] Backs J, Song K, Bezprozvannaya S, *et al.* CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy[ J ]. J Clin Invest, 2006, 116( 7 ): 1853-1864.
- [ 3 ] Kim S, Kang JK, Kim YK, *et al.* Histone deacetylase inhibitor apicidin induces cyclin E expression through Sp1 sites[ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 342( 4 ): 1168-1673.
- [ 4 ] Rokhlin OW, Glover RB, Guseva NV, *et al.* Mechanisms of cell death induced by histone deacetylase inhibitors in androgen receptor-positive prostate cancer cells[ J ]. Mol Cancer Res, 2006, 4( 2 ): 113-123.
- [ 5 ] Verdone L, Agricola E, Caserta M, *et al.* Histone acetylation in gene regulation[ J ]. Brief Funct Genomic Proteomic, 2006, 5( 3 ): 209-221.
- [ 6 ] Roth SY, Denu JM, Allis CD. Histone acetyltransferases[ J ]. Annu Rev Biochem, 2001, 70: 81-120.
- [ 7 ] Siavoshian S, Segain JP, Kornprobst M, *et al.* Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells: Induction of cyclin D3 and p21 expression [ J ]. Gut, 2000, 46( 4 ): 507-514.
- [ 8 ] Barlev NA, Liu L, Chehab NH, *et al.* Acetylation of p53 activates transcription through recruitment of coactivators/histone acetyltransferases[ J ]. Mol Cell, 2001, 8( 6 ):1243-1254.
- [ 9 ] Mei S, Ho AD, Mahlknecht U. Role of histone deacetylase inhibitors in the treatment of cancer ( Review ) [ J ]. Int J Oncol, 2004, 25( 6 ): 1509-1519.
- [ 10 ] Daehn IS, Varelias A, Rayner TE. Sodium butyrate induced keratinocyte apoptosis [ J ]. Apoptosis, 2006, 11( 8 ): 1379-1390.
- [ 11 ] Ouaisi M, Ouaisi A. Histone deacetylase enzymes as potential drug targets in cancer and parasitic diseases [ J ]. J Biomed Biotechnol, 2006( 2 ): 13474.
- [ 12 ] Huang L. Targeting histone deacetylases for the treatment of cancer and inflammatory diseases [ J ]. J Cell Physiol, 2006, 209( 3 ): 611-616.
- [ 13 ] Li X, Yin S, Meng Y, *et al.* Endogenous inhibition of histone deacetylase 1 by tumor-suppressive maspin [ J ]. Cancer Res, 2006, 66( 18 ): 9323-9329.
- [ 14 ] Baradari V, Huether A, Hopfner M, *et al.* Antiproliferative and proapoptotic effects of histone deacetylase inhibitors on gastrointestinal neuroendocrine tumor cells[ J ]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13( 4 ): 1237-1250.
- [ 15 ] Dowdy SC, Jiang S, Zhou XC, *et al.* Histone deacetylase inhibitors and paclitaxel cause synergistic effects on apoptosis and microtubule stabilization in papillary serous endometrial cancer cells[ J ]. Mol Cancer Ther, 2006, 5( 11 ): 2767-2776.
- [ 16 ] Myzak MC, Karplus PA, Chung FL, *et al.* A novel mechanism of chemoprotection by sulforaphane: Inhibition of histone deacetylase [ J ]. Cancer Res, 2004, 64( 16 ): 5767-5777.
- [ 17 ] Asklund T, Appelskog IB, Ammerpohl O, *et al.* Histone deacetylase inhibitor 4-phenylbutyrate modulates glial fibrillary acidic protein and connexin 43 expression, and enhances gap-junction communication, in human glioblastoma cells[ J ]. Eur J Cancer, 2004, 40( 7 ): 1073-1081.
- [ 18 ] Zhang X, Wei L, Yang Y, *et al.* Sodium 4-phenylbutyrate induces apoptosis of human lung carcinoma cells through activating JNK pathway[ J ]. J Cell Biochem, 2004, 93( 4 ): 819-829.
- [ 19 ] Marks PA, Richon VM, Kelly WK, *et al.* Histone deacetylase inhibitors: Development as cancer therapy [ J ]. Novartis Found Symp, 2004, 259: 269-281.
- [ 20 ] Svechnikova I, Gray SG, Kundrotiene J, *et al.* Apoptosis and tumor remission in liver tumor xenografts by 4-phenylbutyrate[ J ]. Int J Oncol, 2003, 22( 3 ): 579-588.
- [ 21 ] Belinsky SA, Klinge DM, Stidley CA, *et al.* Inhibition of DNA methylation and histone deacetylation prevents murine lung cancer [ J ]. Cancer Res, 2003, 63( 21 ): 7089-7093.

[ 收稿日期 ] 2006 - 11 - 06

[ 修回日期 ] 2007 - 02 - 10

[ 本文编辑 ] 王 莹

· 读 者 · 作 者 · 编 者 ·

## 文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》，全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定，正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示( pH 用正体除外)，例如  $m$ (质量)、 $t$ (时间)、 $c$ (浓度)、 $V$ (体积)、 $p$ (压力)、 $F$ (力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示，例如 kg(千克)、m(米)、h(小时)、mol/L(摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的量浓度或质量浓度时，一般使用 L(升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时，不能写成 mg/kg/d 的形式，应写成 mg/(kg·d)或  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的形式。(5)单位符号常见书写错误：长度单位符号 A°(埃)已不用，应写作 0.1 nm；时间单位“小时”符号为 h(不是 hr)、“秒”符号为 s(不是 sec)；转速单位符号为 r/min(不是 rpm)；量浓度单位符号为 mol/L(不是 M、N，也不是  $\text{mol}/\text{mm}^3$ )；力的单位“牛顿”符号为 N(不是 dyn(达因))、kgf(千克力)，换算  $1 \text{ dyn} = 10^{-5} \text{ N}$ ；热量单位“焦耳”符号为 J(不是 cal(卡)、kcal(千卡))，换算  $1 \text{ cal} = 4.187 \text{ J}$ ；放射性活度单位符号为 Bq(不是 Ci(居里))，换算  $1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ 。

(本刊编辑部)