

· 论 著 ·

[文章编号] 1007-385X(2007)06-0531-05

靶向 *ERCC1* RNA 干扰对人肺腺癌细胞顺铂耐药的逆转

夏莹^{1,2}, 胡成平^{1*}, 张梅春³, 杨红忠¹, 杨华平¹, 周东波¹(1. 中南大学湘雅医院呼吸科, 长沙 410008; 2. 长沙市中心医院胸科, 长沙 410004; 3. 广州市第一人民医院呼吸科, 广州 510180)

[摘要] 目的: 探讨利用 RNA 干扰技术切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross-completion gene 1, *ERCC1*) 逆转耐顺铂(cisplatin, CDDP) 人肺腺癌细胞 A549/CDDP 的耐药性。方法: (1) 常规体外培养 A549/CDDP 细胞, 以脂质体包裹的 *ERCC1*-siRNA 转染细胞, 转染浓度分别为 100、200、300 nmol/L, 并设空白转染、Lip 转染对照组, 观察转染效果。(2) 采用免疫组化 SABC 法及 RT-PCR 法分别检测肿瘤细胞转染 siRNA 后 *ERCC1* 基因和蛋白的表达。(3) MTT 法检测肿瘤细胞耐药指数, 观察 *ERCC1* 靶向 siRNA 逆转 A549/CDDP 细胞顺铂耐药的效果。结果: (1) Lip 组、siRNA-neg 组转染效率分别为(56.38 ± 9.82)%、(63.54 ± 4.87)%, SiRNA-*ERCC1* ①组、siRNA-*ERCC1* ②组、siRNA-*ERCC1* ③组转染效率分别为(43.62 ± 6.08)%、(65.85 ± 9.61)% 和(78.93 ± 4.86)%。(2) 针对 *ERCC1* 的 siRNA 转染 A549/CDDP 后, 细胞 *ERCC1* mRNA 及蛋白表达均下调, siRNA-*ERCC1*(300 nmol/L) 组效应最强, 分别下降至(11.19 ± 6.82)% 和(20.88 ± 6.57)%($P < 0.01$)。(3) A549/CDDP 细胞转染后耐药倍数减为 6.05、4.64、2.94, 空载体对照组细胞的耐药倍数为 9.6。结论: RNA 干扰技术封闭 *ERCC1* 基因可较大程度逆转耐顺铂人肺腺癌细胞的耐药性, 且呈一定的浓度依赖性; *ERCC1* 基因可作为逆转肺癌耐药治疗的有效靶点。

[关键词] 肺癌细胞; 顺铂耐药; 逆转; 修复交叉互补基因 1; RNA 干扰

[中图分类号] R734.2; R730.54

[文献标志码] A

***ERCC1* targeted RNA interference reversing cisplatin resistance in human lung adeno-carcinoma cells**

XIA Ying^{1,2}, HU Cheng-ping^{1*}, ZHANG Mei-chun³, YANG Hong-zhong¹, YANG Hua-ping¹, ZHOU Dong-bo¹(1. Department of Respiratory Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Department of Thoracic Diseases, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, China; 3. Department of Respiratory Medicine, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the feasibility of using *ERCC1*-targeted RNA interference for reversing cisplatin resistance in human lung adeno-carcinoma. **Methods:** Cisplatin-resistant cell line A549/CDDP was routinely cultured with RPMI 1640 medium. *ERCC1*-siRNA (at 100, 200, 300 nmol/L) was used to transfect A549/CDDP cells by Lipofectamine. The expression of *ERCC1* protein was measured by immunohistochemical SABC assay; reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR) was used to detect the expression of *ERCC1* mRNA; MTT assay was performed to detect the cell half-maximum inhibitory concentration (IC_{50}) for calculation of the cisplatin resistant index. The cisplatin resistance-reversing effect of *ERCC1*-targeted siRNA was observed. **Results:** The transfection rates of lip, siRNA-neg, siRNA-*ERCC1* ①, siRNA-*ERCC1* ② and siRNA-*ERCC1* ③ groups were(56.38 ± 9.82)%, (63.54 ± 4.87)%, (43.62 ± 6.08)%, (65.85 ± 9.61)% and (78.93 ± 4.86)%, respectively. After transfection with siRNA-*ERCC1* of different concentrations, expression of *ERCC1* mRNA and protein were both downregulated in A549/CDDP cells. The most severe downregulation was observed when the concentration of siRNA-*ERCC1* was 300 nmol/L, with *ERCC1* mRNA and protein expression down regulated to(11.19 ± 6.82)% and (20.88 ± 6.57)%, respectively($P < 0.01$). After treatment with siRNA-*ERCC1* at 100 nmol/L, 200 nmol/L and 300 nmol/L, the resistant indices of A549/CDDP cells were reduced to 6.05, 4.64, and 2.94, respectively, Treatment with blank vector resulted in a resistant index of 9.6. **Conclusion:** *ERCC1*-targeted siRNA can, to a great extent, reverse the resistance to cisplatin in human lung adeno-carcinoma cell line A549/CDDP *in vitro* in a rough concentration-dependent manner, indicating that *ERCC1* gene can be an effective target for reversing cisplatin resistance in lung cancer.

[基金项目] 湖南省自然科学基金资助项目(No.06jj4023). Supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province(No.06jj4023)

[作者简介] 夏莹(1974-), 女, 湖南省益阳市人, 硕士, 住院医师, 主要从事肺癌防治方面的研究

* Corresponding author . Email: huchengp28@yahoo.com.cn

[**Key words**] lung neoplasm cells; drug resistance to cisplatin; reversion; excision repair cross-completion gene 1; RNA interfering

[Chin J Cancer Biother, 2007, 14(6): 531-535]

铂类药物(顺铂、卡铂、奥沙利铂等)是一作用较强的抗肿瘤药物,一直在非小细胞肺癌、卵巢癌和胃肠道癌的化疗中占据着重要的地位,但由于肿瘤存在原发或继发的耐药而给临床治疗带来极大的困扰。切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-completion gene 1, *ERCC1*)是第一个被发现的人类DNA损伤修复基因,最早对*ERCC1*的研究,是关于它在修复紫外线所致DNA损伤中的作用。作为DNA修复中的一个重要因子,*ERCC1*一直是肿瘤研究的热点。研究表明,某些恶性肿瘤组织及细胞株中*ERCC1*的高表达与铂类药物耐药相关。但*ERCC1*能否作为肺癌顺铂耐药逆转的有效靶点,国内外研究的报道不多。本研究采用体外化学合成的siRNA特异性封闭耐顺铂人肺腺癌细胞A549/CD-DP中*ERCC1*基因的表达,并观察其对肺癌顺铂耐药的影响,从而为逆转肺癌耐药寻找新的靶点和方法提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂

耐顺铂人肺腺癌细胞株A549/CDDP由第三军医大学呼吸内科研究所馈赠。RPMI 1640培养基为Hyclone公司产品。1 000 bp标准分子量DNA marker购自北京鼎国生物工程有限公司。注射用顺铂(冻干型)为山东齐鲁制药厂产品(批号:0307006)。TRIZOL和RT-PCR试剂盒均为Fermentas公司产品。免疫组化SABC试剂盒均为武汉博士德生物工程有限公司产品。鼠抗人*ERCC1*抗体为美国Neomarkers公司产品。*ERCC1*引物、 β -*actin*引物由英骏(上海)生物工程有限公司合成。

siRNA-*ERCC1*的设计和合成:按参考文献[1],在*ERCC1* mRNA(AB069681)的111-129位点设计siRNA-*ERCC1*序列:5'-GCCCUUAUCCGAUCUACATT-3',同时合成无义链序列:5'-GGUGGUUUAUUAUUGCGATT-3'。应用Blast在EST数据库查询,证实siRNA-*ERCC1*除与*ERCC1*基因外,未发现与另外任何基因同源,由武汉晶赛生物工程有限公司以体外化学合成方法制备。质粒载体为pGenesil-1 vector。

1.2 细胞实验分组

(1)空白对照组:仅加入等量培养液。(2)Lip

组:仅加入Lipofectamine 2 000。(3)siRNA-neg组:加入无义siRNA和Lipofectamine 2 000。(4)siRNA-*ERCC1*①组:加入siRNA-*ERCC1* 100 nmol/L和相应剂量的Lipofectamine™ 2000。(5)SiRNA-*ERCC1*②组:加入siRNA-*ERCC1* 200 nmol/L和相应剂量的Lipofectamine™ 2000。(6)siRNA-*ERCC1*③组:加入siRNA-*ERCC1* 300 nmol/L和相应剂量的Lipofectamine™ 2000。每组3个复孔,每个实验均重复3次。

1.3 细胞转染

采用细胞盖玻片爬片法。常规细胞培养,转染前18 h更换新鲜培养液,在倒置显微镜下观察,待细胞融合达到50%~60%开始实验。取出培养细胞,吸弃旧培养液,以无血清无抗生素RPMI 1640洗涤1次。在100 μ l Eppendorf管中以无血清无抗生素RPMI 1640分别稀释siRNA和Lipofectamine™ 2 000 (siRNA:Lipo=1:5),室温放置5 min后将两者混合,室温孵育20 min后按分组要求添加入每孔细胞。于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂饱和湿度细胞培养箱中培养6 h后,取出孔板,吸弃转染液,换含10% NCS及抗生素的RPMI 1640。24 h后,用PBS洗涤细胞1次。将细胞爬片取出置于载玻片上,用甘油迅速封盖,置荧光显微镜下观察转染效果。转染效率的计算:先在可见光下固定1个视野,数出细胞总数,转换荧光光源计数发绿色荧光的细胞数,每孔随机选择5个观察视野。按荧光强弱将阳性细胞分为3个等级“+”、“++”、“+++”,+为细胞的自发荧光,++及+++为GFP发出的荧光。荧光强度为++及+++的细胞视为有效转染细胞。转染效率(%)=有效转染细胞数/细胞总数 \times 100%。

1.4 RT-PCR检测肿瘤细胞转染后*ERCC1* mRNA表达

以TRIZO试剂盒提取总RNA。以莫洛尼鼠白血病病毒(MMLV)逆转录酶试剂盒(Fermentas公司)合成cDNA;引物的设计:*ERCC1*产物大小为273 bp,引物序列为:上游5'-CCCTGGGAATTTGCCGACGTAA-3',下游5'-CTCCAGGTACCGCCAGCTTCC-3';内参照 β -*actin*产物大小为621 bp,引物序列为:上游5'-ACACTGTGCCCATCTACGAGG-3',下游5'-AGGGGCCGGACTCGTCATACT-3',合成目的基因;1.5%琼脂糖凝胶电泳

检测产物。

1.5 免疫组化 SABC 法检测肿瘤细胞转染后 ERCC1 蛋白的表达

免疫组化具体操作按试剂盒说明书进行。结果判定参考文献并稍加改进^[2],以阳性细胞百分比及着色强度综合计分作半定量分析。

1.6 MTT 法检测肿瘤细胞转染后对化疗药物的敏感性

转染后行 MTT 比色,测得 D 值计算出细胞生长抑制率,并利用直线加权回归方程分别求得各组 A549/CDDP 对 CDDP 的半效抑制浓度 (IC_{50}),计算耐药指数。

1.7 统计学处理

所有数据均用统计软件 SPSS11.0 处理。所得数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,实验组与对照组及实验组之间两两比较采用 t 检验,双侧检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 siRNA-ERCC1 对肿瘤细胞的转染效率

细胞爬片经 4% 多聚甲醛固定,于荧光显微镜下观察各组细胞内绿色荧光蛋白(GFP)的表达(图 1)。空白对照组未见细胞内有荧光表达,余组均可见细胞内有荧光表达,且多数细胞荧光等级达++以上,提示转染成功。通过细胞记数板记数并计算,Lip 组、siRNA-neg 组转染效率分别为(56.38 ± 9.82)%、(63.54 ± 4.87)%, siRNA-ERCC1 ①组、siRNA-ERCC1 ②组、siRNA-ERCC1 ③组转染效率分别为(43.62 ± 6.08)%、(65.85 ± 9.61)% 和 (78.93 ± 4.86)%。

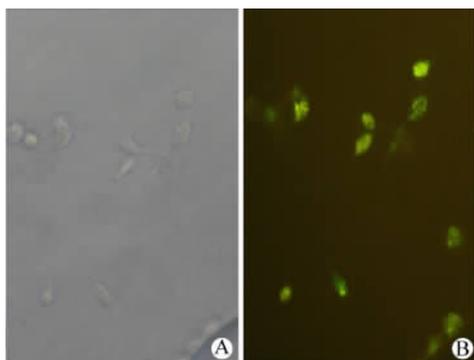


图 1 siRNA-ERCC1 转染

24 h 后肿瘤细胞绿色荧光蛋白的表达(×200)

Fig. 1 GFP expression in tumor cells

24 h after transfection with siRNA-ERCC1 (×200)

A: Optical microscopy; B: Fluorescence microscopy

2.2 转染后各组肿瘤细胞的 ERCC1 的表达

转染 siRNA 后 24 h,以 RT-PCR 方法检测各组细胞 ERCC1 mRNA 的表达,siRNA-ERCC1 ①组、siRNA-ERCC1 ②组、siRNA-ERCC1 ③组 ERCC1 mRNA 的表达强度依次为(66.57 ± 7.60)%、(36.49 ± 6.48)%、(11.19 ± 6.82)%,随着 siRNA 浓度的增加,ERCC1 mRNA 表达逐渐下降,与空白对照组、Lip 组、siRNA-neg 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),而空白对照组、Lip 组、siRNA-neg 组之间比较,无显著性差异($P > 0.05$,图 2)。

免疫组化 SABC 法则得 siRNA-ERCC1 ①组、siRNA-ERCC1 ②组、siRNA-ERCC1 ③组 ERCC1 蛋白表达强度依次为(63.52 ± 5.19)%、(45.83 ± 7.56)%、(20.88 ± 6.57)%,随着 siRNA 浓度的增加,ERCC1 蛋白的表达逐渐下降,与空白对照组、Lip 组、siRNA-neg 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),而空白对照组、Lip 组、siRNA-neg 组之间比较,无显著性差异($P > 0.05$,图 2)。

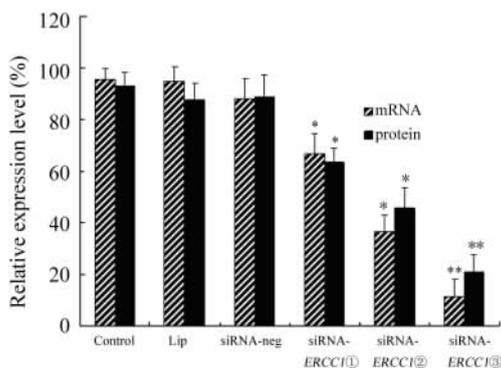


图 2 A549/CDDP 细胞转染 siRNA 后 ERCC1 mRNA 和蛋白的表达

Fig. 2 mRNA and protein expression of ERCC1 in A549/CDDP cells after transfection with siRNA

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control or Lip group

2.3 siRNA-ERCC1 转染后肺癌细胞耐药性的变化

经 MTT 检测及计算,siRNA-ERCC1 ①组、siRNA-ERCC1 ②组、siRNA-ERCC1 ③组 549/CDDP 肺癌细胞对顺铂的半效抑制浓度 IC_{50} 分别为(112.63 ± 5.36)、(86.42 ± 9.31)、(54.81 ± 7.43) $\mu\text{mol/L}$,对顺铂的耐药指数分别为 6.05、4.64、2.94 倍;对照组 IC_{50} 及耐药指数分别为(168.89 ± 10.59) $\mu\text{mol/L}$ 和 9.06 倍。结果显示,随着 siRNA 浓度的增高, IC_{50} 及耐药倍数逐渐下降。对照组、Lip 组和 siRNA-neg 组的 IC_{50} 及耐药倍数间均无明显差异($P < 0.05$)。

3 讨论

随着研究的深入,核苷酸切除修复中的关键酶-切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-completion 1, *ERCC1*)与众多肿瘤耐药的关系越来越明晰。Dabnolkar 等^[3]的研究表明,接受过顺铂化疗的晚期卵巢癌患者,其肿瘤组织中 *ERCC1*、*XPB*、*XPA*、*CSB* 均表达增高,而仅 *ERCC1* mRNA 表达与顺铂化疗疗效之间存在显著相关性。在这 4 个基因中, *ERCC1* 的表达上调首先出现,随后依次为 *XPB*、*XPA*、*CSB*。此外在头颈癌、胃癌、膀胱癌、睾丸癌等^[4,6]肿瘤的耐药研究中,都有类似发现。研究者们开始应用药物干预或基因封闭的手段影响 *ERCC1* 基因及蛋白的表达,深入研究该基因的功能,并寻求逆转耐药的途径。Guichard 等^[7]发现 *ERCC1* 的拮抗剂伊立替康能减慢早期 Pt-DNA 造成的 DNA 损伤,此时 *ERCC1* mRNA 表达也下调 70%; Fautrel 等^[8]发现细胞经 CSA 处理 18 h 后,再经顺铂作用 1 h,其 *ERCC1* mRNA 表达与空白组和单用顺铂处理组相比显著降低,对顺铂的敏感性也增高;吉西他滨与顺铂有协同抗肿瘤作用,近来被发现也能下调 *ERCC1*^[9]。基因封闭的方法如构建反义寡核苷酸^[10]转染耐药卵巢癌细胞 A2780/CP70,与对照组相比,*ERCC1* 基因及蛋白表达水平均明显降低,表明 *ERCC1* 基因的转录和复制都被抑制,而且细胞对顺铂造成的 DNA 修复能力明显下降,提示反义 RNA 能增强细胞对顺铂的敏感性。

RNA 干扰(RNA interference, RNAi)是由与靶基因序列同源的双链 RNA(double-stranded RNA, dsRNA)引发的广泛存在于生物体中的序列特异性基因转录后的沉默。与传统的基因封闭技术相比,它具有以下优点:①高度的序列特异性。②抑制基因表达的高效性。③稳定性好,操作简单。Bertrand 等^[11]在培养的 HeLa 细胞中分别转入反义寡核苷酸(ASODN)和 siRNA,结果显示 siRNA 比 ASODN 能更有效地抑制基因表达。在异种移植小鼠体内实验表明, siRNA 在体内能抑制基因表达,而 ASODN 因其对核糖核酸酶抵抗性低,不能引起有效的基因表达抑制^[12]。正因为以上的优点, RNA 干扰技术在短短几年内迅速发展,目前已成为较成熟的基因封闭技术。目前 siRNA 以其高效稳定的优点已用于肿瘤化疗耐药及逆转方面的研究,并成为研究领域的热点^[13]。有学者^[14]通过 RNAi 技术,设计了两条特异性 siRNA 处理人多药耐药乳腺癌细胞 MCF-7/AdrR,抑制多药耐药基因 1(*MDR1*)和编码的蛋白

即 P 糖蛋白的表达,结果使其对多柔比星耐药倍数由之前的 106 倍分别降至 54 倍和 50 倍。Chang 等^[15]根据 *ERCC1* 序列设计了两条 siRNA,将其导入人宫颈癌细胞株 HeLa S3、人乳腺癌细胞株 MCF-7、人结肠癌细胞株 HCT116,24 h 后以实时定量 RT-PCR 检测 *ERCC1* mRNA 的表达,证实封闭效果分别达 66% ~ 73% 和 60% ~ 64%,而细胞 DNA 修复能力下降,与对照组相比,细胞对顺铂的敏感性增高。

基于以上认识,本研究应用 RNAi 技术,体外化学合成 siRNA,封闭人肺腺癌细胞 A549/CDDP 中 *ERCC1* 的表达。比较了多种转染试剂后,目前认为 Lipofectamine™2 000 转染 siRNA 的效率最高,所以本研究应用它作为转染的脂质体载体。因 RNAi 有浓度依赖性,因此,本研究根据说明书推荐的浓度结合其他研究者^[1]的经验,选择了 100、200、300 nmol/L 3 个转染浓度,将 siRNA-*ERCC1* 导入耐药人肺腺癌细胞 A549/CDDP。结果表明,体外合成的 siRNA-*ERCC1* 明显抑制 *ERCC1* 基因及蛋白的表达,呈浓度依赖模式。而 siRNA-neg 组虽然可以观测到成功的转染,但由于不是特异性序列,没有封闭 *ERCC1* 基因,该组 mRNA 和蛋白表达与对照组相比,差异无显著性,所以并没有抑制其表达。

本研究还在功能实验中进一步验证了干扰的效果。MTT 实验证明目的基因干扰组即 siRNA-*ERCC1* ①组、siRNA-*ERCC1* ②组、siRNA-*ERCC1* ③组细胞对顺铂的敏感性增加,A549/CDDP 细胞的耐药指数由原来的 9.06 分别下降至 6.05、4.64、2.94,随着 SiRNA 浓度的增加,细胞对顺铂的敏感性增高;而空载体组及 siRNA-neg 组细胞的敏感性与空白对照组相比,没有明显变化,说明本研究较大幅度地特异性逆转了 *ERCC1* 介导的耐药,而 RNAi 的基因封闭效果呈一定的剂量依赖性,同时也进一步提示 *ERCC1* 基因在 A549 细胞对顺铂耐药形成中发挥了重要的作用。但转染 siRNA 后尽管耐药性降低,A549/CDDP 细胞仍然没有完全恢复对顺铂的敏感性,效果最好的 siRNA-*ERCC1* (3) 组细胞耐药指数仍达 2.94,其原因可能为:①RNA 干扰的基因封闭效果不能达到 100%,仍有部分细胞有目的基因的表达;②顺铂耐药不是单基因作用的结果,还有其他因素的参与,封闭单个基因不能完全逆转耐药。而更大的转染浓度是否会提高基因封闭效果,有待进一步的研究。

[参考文献]

[1] Lan L, Hayashi T, Rabeya RM, et al. Functional and physical in-

- teractions between ERCC1 and MSH2 complexes for resistance to cisdiaminedichloro- platinum(II) in mammalian cells[J]. DNA Repair, 2003, 3(2): 135-143.
- [2] 刑传平, 刘 斌, 董 亮. 免疫组织化学标记结果的判断方法[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(4): 318-323.
- [3] Dabholkar M, Thornton K, Vionnet L, *et al.* Increased mRNA level of xeroderma pigmentosum complementation group B(XPB) and Cockayne's syndrome complementation group(CSB) without increased mRNA levels of multidrug- resistant human ovarian cancer tissues[J]. Biochem Pharmacol, 2000, 60(11): 1611-1619.
- [4] Ahmde FE. Molecular markers that predict response to colon cancer therapy[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2005, 5(3): 353-375.
- [5] Welsh C, Day R, McGurk C, *et al.* Reduced levels of XPA, ERCC1 and XPF DNA repair proteins in testis tumor cell lines[J]. Int J Cancer, 2004, 110(3): 352-361.
- [6] McGurk CJ, Cummings M, Koberle B, *et al.* Regulation of DNA repair gene expression in human cancer cell lines[J]. J Cell Biochem, 2006, 97(5): 1121-1136.
- [7] Guichard S, Arnould S, Hennebelle I, *et al.* Combination of oxaliplatin and irinotecan on human colon cancer cell lines; activity *in vitro* and *in vivo*[J]. Anticancer Drugs, 2001, 12(9): 741-751.
- [8] Fautrel A, Andrieux L, Musso O, *et al.* Overexpression of the two nucleotide excision repair genes ERCC1 and XPC in human hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2005, 43(2): 288-293.
- [9] Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15(11): 18-22.
- [10] Selvakumaran M, Pisarcik DA, Bao R, *et al.* Enhanced cisplatin cytotoxicity by disturbing the nucleotide excision repair pathway in ovarian cancer cell lines[J]. Cancer Res, 2003, 63(6): 1311-1316.
- [11] Miller VM, Xia H, Marrs GL, *et al.* Allele-specific silencing of dominant disease genes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(12): 7195-7200.
- [12] Bertrand JR, Pottier M, Vekris A, *et al.* Comparison of antisense oligonucleotides and siRNAs in cell culture and *in vivo*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 296(4): 1000-1004.
- [13] Iorns E, Lord CJ, Turner N, *et al.* Utilizing RNA interference to enhance cancer drug discovery[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(7): 556-568.
- [14] Gan HZ, Zhang GZ, Zhao JS, *et al.* Reversal of MDR1 gene-dependent multidrug resistance using short hairpin RNA expression vector[J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118(11): 893-902.
- [15] Chang IY, Kim MH, Kim HB, *et al.* Small interfering RNA-induced suppression of ERCC1 enhances sensitivity of human cancer cells to cisplatin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 327(1): 225-233.
- [收稿日期] 2007-08-20 [修回日期] 2007-10-29
[本文编辑] 韩 丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

正确使用数的修约规则

在生物医学领域的各种研究中,对实验测定和计算所得的数值往往都要进行修约。过去习惯使用“四舍五入法”进行数的修约,该方法是不正确的,我们应将其废除。根据国家标准《出版物上数字用法的规定》,数的修约应遵照“四舍六入”的法则进行,具体介绍如下:

- (1) 数的修约规则的简明口诀: 4 舍 6 入 5 看后, 5 后有数便进 1, 5 后为 0 看左数, 左数奇进偶舍弃。
- (2) 数的修约操作示例见表 1。

表 1 数的修约操作示例

口 诀	示 例		
	已知数	修约数(设保留 1 位小数)	
4 舍 6 入 5 看后	5. 7418	5. 7	
	5. 7618	5. 8	
5 后有数便进 1	5. 7518	5. 8	
5 后为 0 看左数	左为奇数要进 1	5. 7500	5. 8
	右为偶数全舍弃	5. 6500	5. 6
无论舍弃多少位 均须一次修完毕	5. 0500	5. 0(0 为偶数)	
	5. 74546	5. 7(不是由 5. 7455 →5. 746→5. 75→5. 8)	