

## 宫颈癌组织中 MCM4、CDC6 的表达及其与 HPV<sub>16/18</sub> 感染的相关性

陈丽萍, 刘润花, 赵富奎\* (大同大学医学院 传染病教研室, 山西大同 037008)

**[摘要]** 目的: 研究微小染色体维持蛋白 4 (minichromosome maintenance proteins 4, MCM4)、细胞分裂周期蛋白 (cell division cycle 6, CDC6) 在宫颈癌组织中的表达及其与人乳头状瘤病毒 16/18 型 (human papilloma virus 16/18 type, HPV<sub>16/18</sub>) 感染的相关性及其临床意义。方法: 收集 2006-2007 年间山西大同市第五人民医院病理科经病理证实的 50 例宫颈癌、20 例宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I、20 例 CIN II-III、20 例正常宫颈组织石蜡标本, 以免疫组织化学法检测这些组织标本中 MCM4、CDC6 的表达, 同时采用 PCR 技术检测 HPV<sub>16/18</sub> 的感染情况。结果: (1) 在宫颈癌组织中 MCM4、CDC6 表达的阳性率显著高于 CIN 和正常宫颈组织 (均  $P < 0.05$ ), 且 MCM4、CDC6 阳性表达率与宫颈癌病理分级和淋巴转移相关 (均  $P < 0.05$ ), 而与年龄分组、临床分期无关 (均  $P > 0.05$ )。 (2) HPV<sub>16/18</sub> 感染在正常宫颈组织、CIN 和宫颈癌组织中的阳性率依次升高 ( $P < 0.05$ ), 但与宫颈癌患者年龄、临床分期、病理分级、淋巴转移无关 (均  $P > 0.05$ )。 (3) 宫颈癌组织中 MCM4 和 CDC6 的表达呈正相关 ( $r = 0.390; P < 0.05$ ); MCM4 和 CDC6 表达均与 HPV<sub>16/18</sub> 感染相关 ( $r = 0.634, P < 0.05; r = 0.386, P < 0.05$ )。结论: 宫颈癌及 CIN 组织中 MCM4、CDC6 表达的改变与 HPV<sub>16/18</sub> 感染密切相关, 共同影响 CIN 的发展及宫颈癌的发生与发展。

**[关键词]** 宫颈癌; 微小染色体维持蛋白 4; 细胞分裂周期蛋白 6; 人乳头状瘤病毒

**[中图分类号]** R737.33; R730.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2008)04-0374-05

## Expression of MCM4 and CDC6 in uterine cervical carcinoma and its relation with HPV<sub>16/18</sub> infection

CHEN Li-ping, LIU Run-hua, ZHAO Fu-xi\* (Department of Infectious Diseases, College of Medicine, Datong University, Datong 037008, Shanxi Province, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of minichromosome maintenance proteins 4 (MCM4) and cell division cycle 6 (CDC6) in uterine cervical carcinomas and its relationship with human papilloma virus (HPV)<sub>16/18</sub> infection. **Methods:** The expression of MCM4 and CDC6 was examined in 50 squamous cell carcinoma specimens, 20 cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II-III specimens, 20 CIN I specimens, and 20 normal cervical tissues by immunohistochemical method. The infections of HPV type 16, 18 DNA were determined by PCR. **Results:** (1) The expression of MCM4 and CDC6 in uterine cervical carcinoma tissues was significantly higher than that in the CIN specimens and normal cervical tissues (Both  $P < 0.05$ ). Expression of MCM4 and CDC6 was correlated with tumor grades and lymph node metastasis (all  $P < 0.05$ ), but not with age and clinical stages (all  $P > 0.05$ ). (2) The positive rates of (HPV)<sub>16/18</sub> were significant different between cervical carcinomas, CIN and normal tissues ( $P < 0.05$ ), and was not associated with age, tumor grades, clinical stages or lymphnode metastasis (all  $P > 0.05$ ). (3) MCM4 expression were positively correlated with the expression of CDC6 in uterine cervical carcinomas ( $r = 0.390, P < 0.05$ ). The positive rate of HPV<sub>16/18</sub> was positively correlated with the expression of MCM4 and CDC6 ( $r = 0.634, P < 0.05; r = 0.386, P < 0.05$ ). **Conclusion:** The results suggest that changes in MCM4 and CDC6 expression in CIN and cervical carcinoma specimens are associated with HPV<sub>16/18</sub> infection, which is related to the progression of CIN and carcinogenesis of cervical carcinomas.

**[Key words]** uterine cervical carcinomas; minichromosome maintenance proteins 4 (MCM4); cell division cycle 6 (CDC6); human papillomavirus (HPV)

[Chin J Cancer Biother, 2008, 15(4): 374-378]

宫颈癌是发生于子宫颈的上皮性恶性肿瘤, 是全球妇女中仅次于乳腺癌的常见恶性肿瘤。研究<sup>[1]</sup>显示, 人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus,

**[作者简介]** 陈丽萍 (1971-), 女, 山西省大同市人, 讲师, 主要从事病毒免疫方面的研究

\* Corresponding author. E-mail: dtyzfx@163.com

HPV)感染在宫颈癌的发生及发展中起重要作用。在研究真核细胞 DNA 复制调控过程中,已鉴别出一个对 DNA 复制起始和延伸非常重要的微小染色体维持蛋白(minichromosome maintenance proteins, MCMs)家族,MCMs 蛋白可作为恶性肿瘤及不典型增生的重要生物学标志物。细胞分裂周期蛋白 6 (cell division cycle 6, CDC6)是 DNA 复制的正性调控因子,其在正常组织中不表达或低表达,在增生不良的组织内中度表达,而在肿瘤中高表达<sup>[2]</sup>。目前关于 MCM4 和 CDC6 与宫颈癌关系的研究国内尚无报道。本研究采用免疫组织化学和 PCR 方法检测正常宫颈组织、宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)组织、宫颈癌组织中 MCM4、CDC6 蛋白的表达及 HPV<sub>16/18</sub> 感染情况,以探讨 MCM4、CDC6 的表达与宫颈癌的发生发展及其与 HPV<sub>16/18</sub> 感染的关系,为宫颈癌的筛查、随访、预后、HPV 感染的监测提供新的生物学指标。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本

50 例宫颈癌组织为大同市第五医院 2006 - 2007 年经活检或手术切除标本,患者年龄 27 ~ 62 岁,中位年龄 42.5 岁;年龄小于 35 岁 18 例,大于 35 岁 32 例。按 WHO 标准分级:分化程度 I、II、III 级分别为 22、20、8 例;有淋巴结转移者 28 例,无淋巴结转移者 22 例;临床分期 I - II 期、III - IV 期分别为 41 和 9 例;所有患者在取材前均未接受任何治疗。对照组 CIN I 期 20 例、CIN II - III 期 20 例及正常宫颈组织 20 例均来自大同市第五医院病理科。

### 1.2 主要试剂

MCM4、CDC6 鼠抗人单克隆抗体浓缩型购自美国 SANTA CRUZ 公司。免疫组化试剂盒 PV-9000 及 DAB 显色剂均购自北京中杉生物技术有限公司。PCR 扩增试剂盒及 Taq DNA 酶购自上海生物工程公司。100 bp-ladder 购自美国 Pharmacia Biotech 公司,引物由上海生物工程公司合成。

### 1.3 免疫组化法检测宫颈癌组织、CIN 组织及正常宫颈组织 MCM4、CDC6 的表达

采用 PV-9000 法。石蜡切片脱蜡水化后,枸橼酸缓冲液高温高压抗原修复,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 去离子水阻断内源性过氧化物酶活性,每张切片加 50 μl 的一抗(MCM4 稀释度为 1:80, CDC6 稀释度为 1:70) 4℃ 保湿过夜,每张切片先后分别加 50 μl 的试剂 1 和试剂 2,室温孵育, PBS 冲洗, DAB 显色,苏木精复染。用 PBS 代替一抗作为阴性对照。以细胞核和

(或)细胞质呈棕黄色者为 MCM4、CDC6 阳性细胞。按染色强度及阳性细胞数量进行分级。按着色程度分为:染色与背景相似者为 0 分;着色浅、略高于背景者为 1 分;中度着色、明显高于背景者为 2 分;强染、着深棕色者为 3 分。阳性细胞数 < 10% 为 0 分, 10% ~ 50% 为 1 分, 51% ~ 75% 为 2 分, > 75% 为 3 分。两项相加后分 4 级:(-) 为 0 ~ 1 分, (+) 为 2 分, (++) 为 3 ~ 4 分, (+++) ≥ 5 分。

### 1.4 PCR 法检测宫颈癌组织、CIN 组织及正常宫颈组织 HPV<sub>16/18</sub> 的感染

HPV16 型引物选自 E6、E7 基因区,序列为 5'-GTGTGTACTGCAAGCAACAG-3', 5'-GCAATGTAG-GTGTATCTCCA-3', 扩增片段为 396 bp; HPV18 型引物选自 L1 基因区,序列为 5'-CCTTGGACGTA-AATTTTTGG-3', 5'-CACGCACACGC TTGGCAGGT-3', 扩增片段为 116 bp。HPV<sub>16/18</sub> 阳性标本由大同大学医学院微生物教研室提供。组织标本与二甲苯混合,脱蜡、离心弃上清,真空抽干 30 min 至组织碎片,每例加 150 μl 消化液 55℃ 水浴 3 h,取 5 μl 标本加入 50 μl PCR 扩增体系中(除 Taq 酶外),低速离心 20 s 后,95℃ 预变性 8 min,每管加 0.3 μl Taq 酶,低速离心 20 s,10 μl 液体石蜡封面,进行 94℃ 变性 30 s,50℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 60 s,40 个循环的扩增过程,产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳(含 EB)分析,在 396 bp、116 bp 处出现条带者为阳性。

### 1.5 统计学处理

应用统计软件 SPSS15.0,计数资料进行  $\chi^2$  检验和 Fisher's 确切概率法,等级资料采用非参数秩和检验,相关性检验采用 Spearman 秩相关分析数据。以  $P < 0.05$  为显著性差异指标。

## 2 结果

### 2.1 MCM4 在 CIN、宫颈癌组织中的表达

由图 1 可见,MCM4 阳性染色主要定位于细胞核,呈淡黄色或棕黄色颗粒。表 1 可见,MCM4 阳性以中度阳性(++)至强阳性(+++)多见,MCM4 在宫颈癌组的阳性表达明显高于 CIN 组和正常宫颈组织( $\chi^2 = 45.588, P = 0.000$ )。

### 2.2 CDC6 在 CIN、宫颈癌组织中的表达

由图 1 可见,CDC6 蛋白在宫颈癌细胞中定位于细胞核、细胞质,染为棕黄色者为阳性细胞。由表 1 可看出,CDC6 阳性表达以中度阳性(++)至强阳性(+++)多见,CDC6 在宫颈癌组的阳性表达率明显高于正常宫颈和 CIN 组织,差异有统计学意义( $\chi^2 = 31.749, P = 0.000$ )。

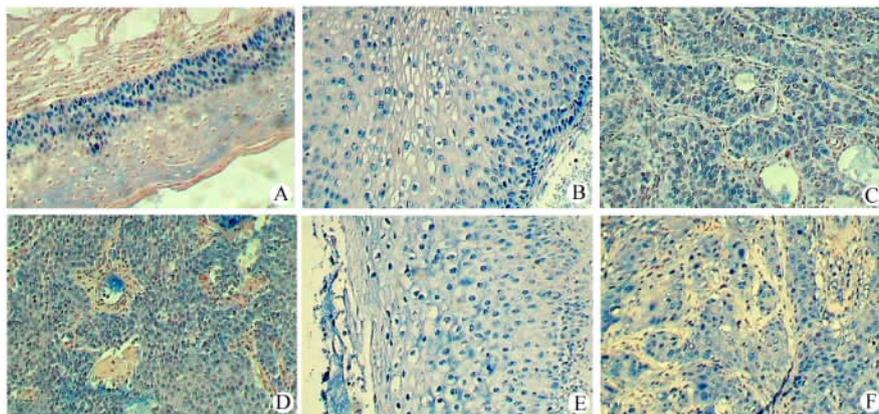


图1 免疫组化法检测 MCM4、CDC6 在 CIN、宫颈癌组织中的表达(DAB, ×200)

Fig. 1 Expression of MCM4 and CDC6 in CIN and cervical carcinoma by immunohistochemical technique

A: Positive expression of MCM4 protein in CIN I; B: Positive expression of MCM4 protein in CIN II; C: Positive expression of MCM4 protein in II grade cervical carcinoma; D: Positive expression of MCM4 protein in III grade cervical carcinoma; E: Positive expression of CDC6 protein in CIN III; F: Positive expression of CDC6 protein in II grade cervical carcinoma

表1 MCM4、CDC6 在正常宫颈、CIN 及宫颈癌组织的表达

Tab. 1 Expression of MCM4, CDC6 in normal cervical epithelium, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma tissues

Group	Expression level				Positive rate (%)
	-	+	++	+++	
<b>MCM4</b>					
Normal control	18	0	2	0	10(2/20)
CIN I	16	1	1	2	20(4/20)
CIN II - III	9	1	8	2	55(11/20) <sup>△△▲</sup>
Cervical carcinoma	7	12	21	10	86(43/50) <sup>**</sup>
<b>CDC6</b>					
Normal control	19	1	0	0	5(1/20)
CIN I	15	2	2	1	25(5/20)
CIN II - III	13	2	3	2	35(7/20) <sup>△△</sup>
Cervical carcinoma	14	9	16	11	72(36/50) <sup>**</sup>

\*\*  $P < 0.01$  vs normal control or CIN I or CIN II - III;

△△  $P < 0.01$  vs normal control; ▲  $P < 0.05$  vs CIN I

### 2.3 HPV<sub>16/18</sub> 在 CIN、宫颈癌组织中的表达

以 PCR 法检测宫颈癌和 CIN 组织中 HPV<sub>16/18</sub> 的表达, HPV<sub>16/18</sub> 表达的电泳结果见图 2。检测结果显示, 正常宫颈组织、CIN I、CIN II - III 和宫颈癌组织中 HPV<sub>16/18</sub> 阳性表达率分别为 10%、15%、65%、90%, 阳性表达率逐渐升高, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 55.241, P = 0.000$ )。

### 2.4 MCM4、CDC6 与 HPV<sub>16/18</sub> 在宫颈癌组织中表达的相关性

经检验得出, 在宫颈癌组织, MCM4 与 CDC6、HPV<sub>16/18</sub> 感染呈正相关( $r = 0.390, P < 0.01; r = 0.634, P < 0.01$ ), CDC6 与 HPV<sub>16/18</sub> 感染呈正相关( $r = 0.386, P < 0.01$ )。

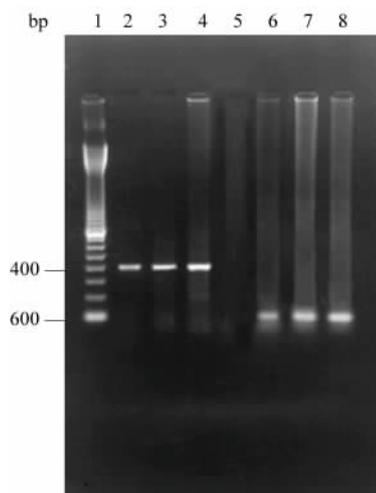


图2 PCR 检测 HPV<sub>16/18</sub> 在 CIN、宫颈癌组织中的表达

Fig. 2 Expression of HPV<sub>16/18</sub> in CIN and cervix carcinoma as determined by PCR

1:Marker(100 bp-ladder); 2:Positive control of HPV<sub>16</sub>; 3,4:Positive samples of HPV<sub>16</sub>; 5:Negative control of HPV<sub>16/18</sub>; 6:Positive control of HPV<sub>18</sub>; 7,8: Positive samples of HPV<sub>18</sub>

### 2.5 MCM4、CDC6 及 HPV<sub>16/18</sub> 与临床病理参数的关系

由表 2 可见, 随着肿瘤分化程度的升高,

MCM4、CDC6 与 HPV<sub>16/18</sub> 的阳性表达率逐渐升高 (均  $P < 0.05$ )。淋巴结转移组 MCM4、CDC6 的阳性率比无淋巴结转移组的阳性率明显升高, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。MCM4、CDC6 的阳性表达

率与年龄分组和临床分期进展无关 (均  $P > 0.05$ )。HPV<sub>16/18</sub> 的阳性率与病理分级、临床分期、年龄分组和淋巴结转移均无关 (均  $P > 0.05$ )。

表 2 宫颈癌组织中 MCM4、CDC6、HPV<sub>16/18</sub> 的表达与临床病理特征的关系

Tab. 2 Correlation between MCM4、CDC6 and HPV<sub>16/18</sub> expression and clinicopathologic features of cervical carcinoma

Clinicopathologic feature	MCM4 positive( % )	CDC6 positive( % )	HPV <sub>16/18</sub> positive( % )
Age			
≤35	94.4( 17/18 )	72.2( 13/18 )	94.4( 17/18 )
>35	81.3( 26/32 )	71.9( 23/32 )	87.5( 28/32 )
Histopathologic classification			
I grade	68.2( 15/22 )	45.5( 10/22 )	86.4( 19/22 )
II grade	100.0( 20/20 )*	95.0( 19/20 )*	95.0( 19/20 )
III grade	100.0( 8/8 )*	87.5( 7/8 )*	87.5( 7/8 )
Lymph node metastasis			
Metastasis	96.4( 27/28 )	85.7( 24/28 )	85.7( 24/28 )
Non-metastasis	72.7( 16/22 ) <sup>△</sup>	54.5( 12/22 ) <sup>△</sup>	95.5( 21/22 )
Clinical stages			
I - II stages	85.4( 35/41 )	70.7( 29/41 )	90.2( 37/41 )
III - IV stages	88.9( 8/9 )	77.8( 7/9 )	88.9( 8/9 )

\*  $P < 0.05$  vs I grade; <sup>△</sup>  $P < 0.05$  vs with lymph node metastasis

### 3 讨论

宫颈癌的发生、发展与 HPV<sub>16/18</sub> 相关。HPV 的致癌基因 E6、E7 可与抑癌基因 P53 直接结合, 使其快速降解, 或抑制 P27、P21 及 P15 等细胞周期调节基因的作用, 从而失去对细胞生长周期的正常调控而引起细胞无限增殖并向恶性转化<sup>[3-4]</sup>。高危型 HPV 主要导致 CIN II、III 级病变和宫颈癌的发生, 且子宫颈鳞状上皮细胞癌主要与 HPV16 有关。随着年龄的增长, 子宫颈 HPV 的感染率下降; 子宫颈癌的发病率却升高。高危型 HPV 是宫颈癌的主要病因, 但仅 HPV 的感染并不足以致癌, 还必须与其他协同因素。迄今国外文献报道的最年轻的宫颈癌患者的年龄为 15 岁<sup>[5]</sup>。

微小染色体维持蛋白家族是一组与 DNA 复制有密切关系的蛋白, 在 DNA 复制起始延伸过程中发挥重要的作用, 且与细胞周期检测点蛋白相互作用, 对于确保 S 期细胞的稳定有重要作用<sup>[6]</sup>, 是标志细胞增殖活性的新指标, 对于肿瘤的诊断及预后判断

有重要意义。MCM4 是前复制复合体的关键组分。Ishimi 等<sup>[7]</sup>的研究表明, MCM4 为 DNA 复制检查站点的靶目标, 经检查点蛋白激酶 ATR 和 CDK2 磷酸化了的 MCM4 可抑制 MCM4/6/7 解螺旋酶活性, 进而影响复制。MCM4 在静止期的细胞很少表达, 是一种与增殖密切相关的因子, 可以作为反映细胞增殖的一项生物学标记物<sup>[8]</sup>。CDC6 是细胞周期调控因子之一, 从 G<sub>1</sub> 期至有丝分裂期起重要作用<sup>[9-10]</sup>, 是 DNA 复制和细胞增殖所必须的蛋白, 在多种肿瘤细胞中高表达。

本实验结果显示, 宫颈正常黏膜上皮、CIN 和浸润癌的 MCM4、CDC6 表达呈逐渐增强趋势, 正好与这 4 组病变本身增殖活性程度逐渐增高相一致。结果提示, 随着宫颈上皮由正常级织向非典型增生和浸润癌转变过程中进入增殖周期的细胞逐渐增多。它们的表达反映了宫颈上皮不同增殖阶段细胞增殖活性的变化, 这提示 MCM4、CDC6 作为较好的细胞增殖标记物, 对区分宫颈正常黏膜与各级 CIN 病变及浸润癌有一定参考价值。此结果与 Ishimi 等<sup>[11]</sup>

有关 MCM4 在宫颈癌中的研究相一致。近年来, 宫颈内上皮瘤变、子宫颈癌组织中有关 CDC6 蛋白免疫组化研究已有报道<sup>[12]</sup>。MCM4、CDC6 的表达在宫颈癌中与病理分级、淋巴转移有关(均  $P < 0.05$ ), 说明 MCM4、CDC6 的表达与宫颈癌的生物学行为及恶性程度有关, 即随着恶性程度的增加表达逐渐增高, MCM4、CDC6 的检测将有助于临床评估宫颈癌的诊断和预后。

实验中观察到两种蛋白阳性表达均伴有一定的胞质染色。探讨 MCMs 和 CDC6 蛋白调控机制可知, 在 G<sub>1</sub> 期, MCMs 和 CDC6 均位于胞核内; 进入 S 期, MCMs 受 Clb/cdc28 激酶作用失活, 离开复制起始识别复合物, 渐移至胞质; CDC6 蛋白则在 CyclinA/CDKZ 磷酸化作用下离开染色质, 发生细胞核到胞质的转移, 也使一部分 CDC6 转移至细胞质。此与 Murphy 等<sup>[11]</sup>的研究相似。MCM4、CDC6 表达与 HPV<sub>16/18</sub> 感染呈正相关, 并且随着病变的进展 MCM4、CDC6 的表达水平逐渐增加。由于 HPV 感染 E7 蛋白与 Rb 及相关蛋白结合, 使转录因子 E2F 从 Rb/E2F 复合物中游离出来, 这不仅解除了 Rb 对细胞增殖的抑制作用, 而且游离的 E2F 结合到起点的多个 E2F 位点, 又可上调 MCM4、CDC6 表达。该机制支持 HPV<sub>16/18</sub> 与 MCM4、CDC6 在宫颈鳞癌形成中协同促进细胞恶性转化的观点。但 CDC6 在宫颈癌和宫颈癌前病变中的阳性表达程度及阳性表达率均低于 MCM4, 可能与 CDC6 的含量较少有关。MCM4 较 CDC6 能更好地反映细胞的增殖状态, 是一个有临床应用价值的诊断标志物。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] DiMaio D, Liao JB. Human papilloma viruses and cervical cancer [ J ]. *Adv Virus Res*, 2006, 66( 1 ): 125-159.
- [ 2 ] Karakaidos P, Taraviras S, Vassiliou LV, *et al*. Overexpression of the replication licensing regulators hCdt1 and hCdc6 characterizes a subset of non-small-cell lung carcinomas: synergistic effect with mutant p53 on tumor growth and chromosomal instability—evidence of E2F-1 transcriptional control over hCdt1 [ J ]. *Am J Pathol*, 2004, 165( 4 ): 1351-1365.
- [ 3 ] Chang CH, Chen TH, Hsu RC, *et al*. The prevalence of HPV-18 and variants of E6 gene isolated from cervical cancer patients in Taiwan [ J ]. *J Clin Virol*, 2005, 32( 1 ): 33-37.
- [ 4 ] Drozenova J, Drazd'akova M, Povysil C, *et al*. Cervical cancer precursors: cytohistologic correlation with the results of HPV testing [ J ]. *Cesk Patol*, 2006, 42( 1 ): 20-23.
- [ 5 ] Chan PG, Sung HY, Sawaya GF, *et al*. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old [ J ]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102( 4 ): 765-773.
- [ 6 ] Bailis JM, Luche DD, Hunter T, *et al*. Minichromosome maintenance proteins interact with checkpoint and recombination proteins to promote S-phase genome stability [ J ]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28( 5 ): 1724-1738.
- [ 7 ] Ishimi Y, Komamura-Kohno Y, Kwon HJ, *et al*. Identification of MCM4 as a target of the DNA replication block checkpoint system [ J ]. *J Biol Chem*, 2003, 278( 27 ): 24644 - 24650.
- [ 8 ] Guida T, Salvatore G, Faviana P, *et al*. Mitogenic effects of the upregulation of minichromosome maintenance proteins in anaplastic thyroid carcinoma [ J ]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90( 8 ): 4703-4709.
- [ 9 ] Boronat S, Campbell JL. Linking mitosis with S-phase: Cdc6 at play [ J ]. *Cell Cycle*, 2008, 7( 5 ): 597-601.
- [ 10 ] Lau E, Zhu C, Abraham RT, *et al*. The functional role of Cdc6 in S-G<sub>2</sub>/M in mammalian cells [ J ]. *EMBO Rep*, 2006, 7( 4 ): 425-430.
- [ 11 ] Ishimi Y, Okayasu I, Kato C, *et al*. Enhanced expression of Mcm proteins in cancer cells derived from uterine cervix [ J ]. *Eur J Biochem*, 2003, 270( 6 ): 1089-1101.
- [ 12 ] Murphy N, Ring M, Heffron CC, *et al*. p16INK4A, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer [ J ]. *J Clin Pathol*, 2005, 58( 5 ): 525-534.

[ 收稿日期 ] 2008-05-03

[ 修回日期 ] 2008-07-10

[ 本文编辑 ] 韩丹

· 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) 卡方检验用希腊小写  $\chi^2$ ; (7) 相关系数用英文小写  $r$ ; (8) 自由度用希腊小写  $\nu$ ; (9) 样本数用英文小写  $n$ ; (10) 概率用英文大写  $P$ ; (11) 以上符号  $\bar{x}$ 、 $s$ 、 $s_x$ 、 $t$ 、 $F$ 、 $\chi^2$ 、 $r$ 、 $\nu$ 、 $n$ 、 $P$  均为斜体。请作者注意遵照执行。

( 本刊编辑部 )