

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.04.021

## MicroRNA let-7 与肺癌关系的研究进展

Relationship between microRNA let-7 and lung cancer: an advance

任为正<sup>1</sup>, 叶鸿飞<sup>1</sup>, 赵健<sup>2</sup> 综述; 姜安丽<sup>3\*</sup> 审阅 (1. 山东大学医学院 临床医学院, 山东 济南 250013; 2. 山东大学 齐鲁医院 胸外科, 山东 济南 250012; 3. 山东大学 生物化学与分子生物学研究所, 山东 济南 250012)

[摘要] MicroRNAs (miRNAs) 是一类内源性、非编码的单链小分子 RNA, 作用广泛, 参与生命活动中的一系列重要进程, 并与肿瘤的发生、发展密切相关。miRNA let-7 是最早发现的 miRNA 之一, 是线虫时序性发育的关键性调控因子; 在哺乳动物中调节多种细胞增殖, 且在细胞周期调节中起关键作用。let-7 与人类多种癌症的发生、发展有关, 其中与肺癌的关系最为密切; hsa-let-7 在肺癌中表达显著降低, 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中尤为多见, 其低表达可能与肿瘤预后不良有关, 而高表达则直接抑制肺癌生长; let-7 作为肿瘤抑制因子负性调控多种癌基因, 如 RAS、高迁移率蛋白 A2 基因 (high mobility group protein A2, HMG A2) 等; 同时也负性调控多种细胞周期调节因子, 如 CDC25A、CDK6、Cyclin D2。let-7 在肺癌组织中起到了肿瘤抑制因子的作用, 有望成为肺癌基因治疗和预后判断的一个新靶标。

[关键词] microRNA; let-7; 肺肿瘤; RAS; HMG A2

[中图分类号] R734.2; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)04-0418-05

MicroRNAs (miRNAs) 是 1993 年在线虫体内发现的一种内源性、非编码的单链小分子 RNA, 长度为 21~25 nt (少数小于 20 nt)<sup>[1]</sup>。多数 miRNA 基因成簇存在于真核生物基因组中, 由 Pol II 型启动子驱动转录, 其转录独立于其他基因, 并不翻译成蛋白质。miRNA 的初始转录产物 (pri-miRNA) 首先在核内加工成约 70~90 nt 的发夹状前体 (pre-miRNA), 继而转运出核, 经 Dicer 酶加工为成熟的 miRNA (mature-miRNA)<sup>[2]</sup>。成熟的 miRNA 其主要功能是在转录后水平负性调控基因表达<sup>[3]</sup>, 其有 3 种作用模式: 一是不完全互补结合到靶基因 mRNA 的 3' 非编码区 (3'UTRs), 以未知方式抑制蛋白翻译而不改变 mRNA 丰度<sup>[4]</sup>; 二是完全互补结合到靶基因 mRNA 的 3'UTR, 以类似于 siRNA 的方式介导靶基因 mRNA 的降解; 三是由上述两种模式综合作用。miRNA 具有高度保守性、时序性、组织细胞特异性, 受到发育和空间的调控, 并参与细胞的分化、发育、增殖、死亡等生命活动中的一系列重要进程, 作用广泛<sup>[5,6]</sup>。最近研究<sup>[7]</sup>证明, miRNAs 与多种肿瘤的发生、发展密切相关。miRNA 既可作为抑癌基因 (miR-15a、miR-16-1、let-7 等) 下调原癌基因的活性; 也可作为癌基因 (miR-155, miR-17-5p, miR-21 等) 下调抑癌基因的活性。其中较为人们注目的是 miRNA let-7 家族, 最近被发现与人类多种肿瘤尤其是肺癌密切相关。

### 1 miRNA let-7 家族的发现

let-7 是最早在秀丽隐杆线虫 (*C. elegans*) 发现的 miRNA 之一, 长度 21 nt。2000 年 Reinhart 等<sup>[8]</sup>发现 let-7 是线虫时序性发育的关键性调控因子。在 *C. elegans* 中, let-7 家族包含 let-7、mir-48、mir-84 和 mir-

241 等 4 个成员, 编码 4 个发育调控 miRNA<sup>[9]</sup>。它们在 *C. elegans* 发育后期, 参与形态发生, 决定了线虫从幼虫到成虫的形态转变。抑制 let-7 的活性, 会导致成虫期发育迟滞; 反之, let-7 在幼虫期表达上调将会导致发育早熟。miRNA let-7 对 *C. elegans* 的这一调节作用部分是通过调节 Mlin-41 实现的。最新研究<sup>[10]</sup>发现, Mlin41 基因变异而失去功能的小鼠神经管不闭合且胚胎期即死亡。miRNA 在进化上高度保守, 即使在许多亲缘关系比较远的物种中也很相近, 秀丽隐杆线虫中至少 30% 的 miRNA 与人类同源。Lagos-Quintana 等<sup>[11]</sup>在人类基因组中鉴定了与 *C. elegans* let-7 同源的 has-let-7 家族, 包含 9 个成员: hsa-let-7a-1/2/3、hsa-let-7b/c/d/e、hsa-let-7f1/2, 它们分别位于多个染色体上和肿瘤发生相关的区域或脆性位点、杂合型丢失区 (minimal regions of loss of heterozygosity)<sup>[12]</sup>。最近 Charles 等<sup>[13]</sup>在肺癌细胞 A549 和 HepG2 细胞中发现了 3 种与 *C. elegans* 同源的受 let-7 调控的基因: *LIN28B*、*DICER1* 和 *EIF2C2/AGO2*。研究证实在哺乳动物中 let-7 直接或间接调节多种细胞增殖, 且在细胞周期调节中起关键作用<sup>[13-14]</sup>。

### 2 miRNA Let-7 与肺癌的关系

let-7 与人类多种癌症的发生、发展有关, 其中与肺癌的关系最为密切。hsa-let-7 在成人组织中广泛表

[基金项目] 国家大学生创新性实验计划资助项目 (No. 山东大学 2007-02-62)。

[作者简介] 任为正 (1986-), 男, 河北省滦南县人, 本科在读。E-mail: blizzardtiger123@163.com

\* 通信作者 (Corresponding author)。E-mail: jiangnali@sdu.edu.cn

达,以肺组织的表达丰度最高。let-7 在肺组织中起到了肿瘤抑制因子的作用,有望成为肺癌基因治疗和预后判断的一个新靶标。

2004年,Takamizawa等<sup>[15]</sup>首次发现超过60%的肺癌组织和肺癌细胞株中 hsa-let-7 表达显著降低(超过80%),并且 hsa-let-7 表达水平低的患者手术治疗后的预后较差。进一步体外实验发现,hsa-let-7 瞬时高表达能够抑制肺癌细胞系 A549 的生长。随后的大量研究证实细胞内 let-7 水平的降低与肺癌的发生发展密切相关。Boyerinas等<sup>[16]</sup>发现胚胎末期 let-7 基因家族表达上调,而通常在肿瘤早期下调。let-7 家族表达减低在非小细胞肺癌(NSCLC)中尤为多见。Scott等<sup>[7]</sup>发现 let-7 表达是相对早期癌症的标识。Inamura等<sup>[17]</sup>针对15例早期支气管肺泡癌(BACs)(通常认为是原位腺癌)、26例高分化侵袭性腺癌、25例侵袭性腺癌的研究发现相对于正常肺组织,BACs的 let-7 低表达发生率达87%(13/15),而全部病例的发生率为79%(52/66),表明 let-7 低表达在肺癌早期即发生。Kumar等<sup>[18]</sup>的实验证实,let-7 可显著抑制 NSCLC 细胞的生长,表达 K-RasG12D 的鼠肺癌细胞系中引入易位表达的 let-7g,可导致细胞周期停止和细胞死亡。Esquela-Kerscher等<sup>[19]</sup>经免疫缺陷鼠移植实验和培养多细胞系肺癌细胞实验证实,miRNA let-7 直接抑制肺癌生长,也证实表达 G12D 的活化 K-ras 变异对这一效应更敏感。Lena等<sup>[20]</sup>从74个 NSCLC 病例的 KRAS 3'-UTR 区中获得 let-7 互补位点(LCS)序列,以观察变异和单碱基多态性(SNP)与 NSCLC 的关系,发现 LCS6 这一多态位点变异型在 NSCLC 患者中的比例显著高于人群比例,并证实这一多态位点是 NSCLC 易感性的又一重要因素,表明这一位点的变异可降低 let-7 的癌症抑制因子之作用,从而导致发病率升高,而体外实验中亦发现 LCS6 变异型 KRAS 过表达。

最近的一些研究表明 let-7 表达水平降低可能与肿瘤预后不良有关。Scott等<sup>[7]</sup>发现低分化的进展期癌细胞中 let-7 表达水平降低,let-7 的靶基因 HMGA2 是一个较理想的预测预后的标志物,其表达水平联合 let-7 对患者预后的评价效果优于传统标志物。临床研究<sup>[15,21]</sup>显示,let-7 表达在非小细胞肺癌患者中(NSCLC)表达降低,并与预后不良有关:let-7 下调的非小细胞肺癌患者预后差且手术后存活缩短。但 Inamura<sup>[17]</sup>将66个肺腺癌病例(BACs15,高分化26,低分化25)依 let-7 表达情况分为两类,未发现其预后的显著差异性,但发现 let-7 表达情况对肺癌的细胞学分型有一定影响。Let-7 的表达水平能否作为肺癌预后指标尚需进一步研究证实。

### 3 miRNA let-7 抑癌作用的机制

let-7 在肺组织中作为肿瘤抑制因子负性调控多种癌基因(如 *Ras*、*HMGA2*、*c-Myc*)和细胞周期调节因子(如 *CDC25A*、*CDK6*、*Cyclin D2*等),可以推测 let-7 缺失或低表达导致肺癌细胞癌基因和细胞周期调控因子高表达,刺激细胞增生<sup>[13-14,22]</sup>。其中报道最多的与肺癌发生有关并受到 let-7 调节的基因是 *RAS* 家族和 *HMGA2*。异体移植实验<sup>[18]</sup>中发现如将 let-7 转染癌细胞使其过表达,鼠和人 NSLC 生长均明显减慢,并检测到 *Ras* 家族和 *HMGA2* 蛋白水平明显降低。

*RAS* 家族成员的活化变异(*H-RAS*、*K-RAS*、*N-RAS*)见于很多人类肿瘤,包括30%的 NSCLCs<sup>[23]</sup>,肺癌组织中 *RAS* 蛋白较正常组织显著高表达,与 let-7 表达量呈负相关。在正常细胞中 let-7 的水平较高,*RAS* 基因表达受抑制;而肿瘤细胞和组织中 let-7 水平低,*RAS* 基因失去控制过表达,引起细胞恶性增殖。Jhanson等<sup>[24]</sup>发现人类 *RAS* 家族的3个成员 *H-RAS*、*K-RAS* 和 *N-RAS* 的3'-UTR 区含有多个与 let-7 互补的位点受到 let-7 家族调节。值得注意的是,此前所有实验报道 let-7 介导的增生抑制均在表达 *N-RAS* 和 *K-RAS* 的变异型<sup>[25-26]</sup>。Kumar等<sup>[18]</sup>的异种移植实验也发现,let-7 过表达对鼠和人 NSLC 生长抑制效应在具有 *K-RAS* 变异型的癌细胞系中表现得更为突出。

高迁移率蛋白 A2 (high mobility group protein A2, *HMGA2*)是参与转录、调节增生分化的主要的染色体非组蛋白基因,为保证癌细胞独立生长和迁移的重要因素。研究<sup>[27-28]</sup>表明 *HMGA2* 通过在某些癌细胞系中促进染色体易位和上调转录水平而有致癌作用,与肺癌的发生密切相关,尽管其中的调节机制尚不明确。而癌蛋白 *HMGA2* 与 let-7 呈负相关,促进肿瘤干细胞增生分化。Mayr等<sup>[29]</sup>证实 let-7 miRNA 能特异性抑制 *HMGA2* 原癌基因,let-7 miRNA 的破坏将导致肿瘤的形成。Park等<sup>[30]</sup>发现 let-7 对于 *HMGA2* 调节的靶向性优于 *RAS*,在 NCI60 细胞系中 *HMGA2* 表达与 let-7 呈负相关,将可有效降低 *HMGA2* 表达剂量的 let-7 导入肿瘤细胞并不能引起 *RAS* 量的改变,同时证实 let-7 可通过抑制 *HMGA2* 防止早期癌症进展。研究<sup>[31]</sup>发现 *HMGA2* 的3'-UTR 区含有多个 let-7 调节靶位,而这些基因靶位的变异或缺失会促进细胞癌转<sup>[30]</sup>。let-7 的生长抑制作用有赖于这些靶位的存在, Lee等<sup>[32]</sup>发现细胞内无3'-UTR 区的 *HMGA2* ORF 可逆转这一作用,但同时也

发现,在 NSCLC 中 let-7 表达与 *HMG2* 表达呈负相关,而在正常表达 let-7 的肺癌细胞中异位过表达的 *HMG2* 仍可促进细胞增生。表明部分细胞可能通过染色体易位消除或改变 let-7 靶位这一机制变发生癌变<sup>[26]</sup>。

Boyerinas 等<sup>[16]</sup>认为受 let-7 调节的癌胚基因 (let-7-regulated oncofetal genes, *LOG*) 在肿瘤细胞中恢复表达,并证实 *LOGs* 之一的 *IMP-1/CRD-BP* 也是 let-7 的直接靶基因。*IMP-1* 通过增强 *c-myc* mRNA 稳定性而促进细胞增殖,抑制 *IMP-1* 表达是 let-7 的生长抑制功能的重要部分。Sampson 等<sup>[33]</sup>证实 let-7 与癌基因 *c-myc* 表达呈负相关,let-7 高表达癌细胞系内 *Ras*, *c-myc* 含量明显降低。Tsang 等<sup>[34]</sup>认为 let-7a 通过调控 caspase-3 的表达抑制治疗所致的癌细胞死亡,而在 caspase-3 缺失的细胞系中无此作用。Charles 等<sup>[13]</sup>证实除 *Ras*, *HMG* 外,let-7 直接抑制细胞周期和细胞分裂中多种基因的功能,如 *CDC25a*、*CDK6*、*cyclin D* 等,从而促使细胞有 G<sub>1</sub> 期向 S 期过度,可推测 let-7 缺失或低表达可激活多条通路刺激细胞增生。最近有不少研究<sup>[14,35]</sup>表明,let-7 的肿瘤抑制作用与其自我更新改变和干细胞的分化有关,这一作用模式在正常细胞的增生分化和肿瘤生长中均有发现。

#### 4 let-7 的应用前景

let-7 在肺组织中起到了肿瘤抑制因子的作用,有望成为肺癌基因治疗的一个新靶标。Let-7 自身的表达调控机制尚未明确,但其中每个环节都可能影响到其水平,作用于其中某一环节的方法和药物都可能成为治疗肺癌、改善预后的有效途径。如 Büssing 等<sup>[14]</sup>发现正常发育过程中,全能启动子 LIN28 可抑制 let-7 转录产物的堆积。Tokumaru 等<sup>[36]</sup>发现 *Dicer* 酶的表达与成熟 let-7 水平呈负相关,let-7 可直接影响 *Dicer* 在 mRNA 和蛋白水平的表达,证实了负反馈环的存在。此外,高表达 let-7 载体的导入也可能成为肺癌基因治疗的新方法。

let-7 能抑制肿瘤细胞对细胞毒疗法的抵抗,有望用以加强现有的癌症疗法。肿瘤细胞通过其原有的促存活信号通路可逃避免疫系统和抗癌药物的细胞毒作用,而 miRNA 可抑制这一信号通路的活性。Weidhaas 等<sup>[37]</sup>在体外培养的肺癌细胞和线虫体内过表达 let-7,发现其辐射敏感性增高,辐射诱导的细胞死亡增多;而降低 let-7 水平则产生辐射抵抗。

let-7 可作为癌症尤其是肺癌的诊断指标。Chen 等<sup>[38]</sup>发现血清中包括 let-7 在内的 miRNA 水

平稳定,重现性好,其血清水平可较好地指示包括癌症在内的多种疾病,可以作为潜在的生物标志物检测各种癌症和其他疾病。Let-7 家族可联合其他 miRNA 共同用于癌组织起源的判定,其准确率高达 89% ~ 100%<sup>[39]</sup>。let-7 低表达在肺癌早期即发生,可作为诊断指标<sup>[17]</sup>。

总之,let-7 与肺癌及其他肿瘤的发生、发展密切相关,虽然目前仍有很多问题尚未明确,但随着研究的不断深入,与 miRNA let-7 相关的诊断和治疗有望成为肿瘤生物治疗的新模式,有着良好的临床应用前景。

#### [参考文献]

- [1] Medina PP, Slack FJ. Inhibiting microRNA function *in vivo* [J]. *Nat Methods*, 2009, 6(1): 37-38.
- [2] Turner MJ, Slack FJ. Transcriptional control of microRNA expression in *C. elegans*: promoting better understanding [J]. *RNA Biol*, 2009, 6(1): 49-53.
- [3] Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing [J]. *Cell*, 2003, 113(6): 673-676.
- [4] Bagga S, Bracht J, Hunter S, et al. Regulation by let-7 and lin-4 miRNAs results in target mRNA degradation [J]. *Cell*, 2005, 122(4): 553-563.
- [5] Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(3): 219-230.
- [6] Schickel R, Boyerinas B, Park SM, et al. MicroRNAs: key players in the immune system, differentiation, tumorigenesis and cell death [J]. *Oncogene*, 2008, 27(45): 5959-5974.
- [7] Shell S, Park SM, Radjabi AR, et al. Let-7 expression defines two differentiation stages of cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(27): 11400-11405.
- [8] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 2000, 403(6772): 901-906.
- [9] Roush S, Slack FJ. The let-7 family of microRNAs [J]. *Trends Cell Biol*, 2008, 18(10): 505-516.
- [10] Maller Schulman BR, Liang X, Stahlhut C, et al. The let-7 microRNA target gene, *Mlin41/Trim71* is required for mouse embryonic survival and neural tube closure [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(24): 3935-3942.
- [11] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. *Science*, 2001, 294(5543): 797-799.
- [12] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(9): 2999-3004.
- [13] Johnson CD, Esquela-Kerscher A, Stefani G, et al. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(16): 7713-7722.

- [ 14 ] Büssing I, Slack FJ, Grosshans H. Let-7 microRNAs in development, stem cells and cancer [ J ]. Trends Mol Med, 2008, 14 ( 9 ): 400-409.
- [ 15 ] Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, *et al.* Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival [ J ]. Cancer Res, 2004, 64 ( 11 ): 3753-3756.
- [ 16 ] Boyerinas B, Park SM, Shomron N, *et al.* Identification of let-7-regulated oncofetal genes [ J ]. Cancer Res, 2008, 68( 8 ): 2587-2591.
- [ 17 ] Inamura K, Togashi Y, Nomura K, *et al.* let-7 microRNA expression is reduced in bronchioloalveolar carcinoma, a non-invasive carcinoma, and is not correlated with prognosis [ J ]. Lung Cancer, 2007, 58( 3 ): 392-396.
- [ 18 ] Kumar MS, Erkeland SJ, Pester RE, *et al.* Suppression of non-small cell lung tumor development by the let-7 microRNA family [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105( 10 ): 3903-3908.
- [ 19 ] Esquela-Kerscher A, Trang P, Wiggins JF, *et al.* The let-7 microRNA reduces tumor growth in mouse models of lung cancer [ J ]. Cell Cycle, 2008, 7( 6 ): 759-764.
- [ 20 ] Chin LJ, Ratner E, Leng S, *et al.* A SNP in a let-7 microRNA complementary site in the KRAS 3' untranslated region increases non-small cell lung cancer risk [ J ]. Cancer Res, 2008, 68( 20 ): 8535-8540.
- [ 21 ] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, *et al.* Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis [ J ]. Cancer Cell, 2006, 9( 3 ): 189-198.
- [ 22 ] Ding XC, Slack FJ, Grosshans H. The let-7 microRNA interfaces extensively with the translation machinery to regulate cell differentiation [ J ]. Cell Cycle, 2008, 7 ( 19 ): 3083-3090.
- [ 23 ] Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review [ J ]. Cancer Res, 1989, 49 ( 17 ): 4682-4689.
- [ 24 ] Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, *et al.* RAS is regulated by the let-7 microRNA family [ J ]. Cell, 2005, 120( 5 ): 635-647.
- [ 25 ] Johnson CD, Esquela-Kerscher A, Stefani G, *et al.* The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells [ J ]. Cancer Res, 2007, 67 ( 16 ): 7713-7722.
- [ 26 ] Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene [ J ]. Genes Dev, 2007, 21( 9 ): 1025-1030.
- [ 27 ] Sarhadi VK, Wikman H, Salmenkivi K, *et al.* Increased expression of high mobility group A proteins in lung cancer [ J ]. J Pathol, 2006, 209( 2 ): 206-212.
- [ 28 ] Young AR, Narita M. Oncogenic HMGA2: short or small [ J ]? Genes, 2007, 21( 9 ): 1005-1009.
- [ 29 ] Dröge P, Davey CA. Do cells let-7 determine stemness [ J ]? Cell Stem Cell, 2008, 2( 1 ): 8-9.
- [ 30 ] Mayr C, Hemann MT, Bartel DP. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation [ J ]. Science, 2007, 315( 5818 ): 1576-1579.
- [ 31 ] Park SM, Shell S, Radjabi AR, *et al.* Let-7 prevents early cancer progression by suppressing expression of the embryonic gene HMGA2 [ J ]. Cell Cycle, 2007, 6( 21 ): 2585-2590.
- [ 32 ] Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene [ J ]. Genes Dev, 2007, 21 ( 9 ): 1005-1009.
- [ 33 ] Sampson VB, Rong NH, Han J, *et al.* MicroRNA let-7a down-regulates MYC and reverts MYC-induced growth in Burkitt lymphoma cells [ J ]. Cancer Res, 2007, 67( 20 ): 9762-9770.
- [ 34 ] Tsang WP, Kwok TT. Let-7a microRNA suppresses therapeutics-induced cancer cell death by targeting caspase-3 [ J ]. Apoptosis, 2008, 13( 10 ): 1215-1222.
- [ 35 ] Yu F, Yao H, Zhu P, *et al.* Let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells [ J ]. Cell, 2007, 131( 6 ): 1109-1123.
- [ 36 ] Tokumaru S, Suzuki M, Yamada H, *et al.* let-7 regulates dicer expression and constitutes a negative feedback loop [ J ]. Carcinogenesis, 2008, 29( 11 ): 2073-2077.
- [ 37 ] Weidhaas JB, Babar I, Nallur SM, *et al.* MicroRNAs as potential agents to alter resistance to cytotoxic anticancer therapy [ J ]. Cancer Res, 2007, 67( 23 ): 11111-11116.
- [ 38 ] Chen X, Ba Y, Ma L, *et al.* Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases [ J ]. Cell Res, 2008, 18( 10 ): 997-1006.
- [ 39 ] Rosenfeld N, Aharonov R, Meiri E, *et al.* MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin [ J ]. Nat Biotechnol, 2008, 26( 4 ): 400-401.

[ 收稿日期 ] 2009 - 05 - 11

[ 修回日期 ] 2009 - 07 - 15

[ 本文编辑 ] 王莹

· 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  $\chi^2$ ;( 7 )相关系数用英文小写  $r$ ;( 8 )自由度用希腊文小写  $\nu$ ;( 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 )