

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.02.006

EMT 经 *p38-MAPK* 调节乳腺癌 MCF-7 细胞 P-gp 介导的多药耐药

唐勇¹, 王辉², 陈伟娟³, 李文通³, 李洪利⁴, 赵修世³ (1. 潍坊市人民医院, 山东 潍坊 261041; 2. 潍坊医学院药理学教研室, 山东 潍坊 261041; 3. 潍坊医学院病理学教研室, 山东 潍坊 261041; 4. 潍坊医学院医学中心实验室, 山东 潍坊 261041)

[摘要] 目的: 探讨乳腺癌细胞中上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)与 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)介导的多药耐药(multidrug resistance, MDR)的关系及其可能的机制。方法: 将携 *Snail* 基因的真核表达载体 pcDNA-Snail 转染人乳腺癌细胞 MCF-7, 用多柔比星(doxorubicin, DOX)诱导各组细胞耐药。免疫细胞荧光检测上皮标志物 E-钙黏素(E-cadherin)、间质标志物波形蛋白(vimentin)以及 P-gp 的表达, MTT 检测耐药细胞的增殖, RT-PCR 检测 *Snail*、*MDR1*、*p38-MAPK* mRNA 的表达。结果: 细胞免疫荧光显示, 转染 pcDNA-Snail 载体后, MCF-7 细胞发生 EMT, E-cadherin 表达显著降低, vimentin 表达显著升高; P-gp 在发生 EMT 的 MCF-7 细胞中表达显著升高。经 DOX 诱导, MCF-7/*Snail* 细胞的耐药能力较 MCF-7/DOX 细胞显著增强($P < 0.05$)。RT-PCR 显示, MCF-7 细胞发生 EMT 后, *p38-MAPK* 表达显著升高($P < 0.05$), *MDR1* 表达较亲本细胞明显升高($P < 0.01$)。结论: MCF-7 细胞发生 EMT 后, 可能通过 *p38-MAPK* 引发 P-gp 介导的 MDR。

[关键词] *Snail* 基因; 乳腺肿瘤; 上皮间质转化; 多药耐药; P-糖蛋白

[文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2010)02-0144-05

Epithelial-mesenchymal transition modulates P-glycoprotein-induced multidrug resistance in breast cancer MCF-7 cells via *p38-MAPK*

TANG Yong¹, WANG Hui², CHEN Wei-juan³, LI Wen-tong³, LI Hong-li⁴, ZHAO Xiu-shi³ (1. People's Hospital of Weifang, Weifang 261041, Shandong, China; 2. Department of Pharmacology, Weifang Medical College, Weifang 261041, Shandong, China; 3. Department of Pathology, Weifang Medical College, Weifang 261041, Shandong, China; 4. Medical Laboratory Center, Weifang Medical College, Weifang 261041, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between epithelial-mesenchymal transition (EMT) and P-glycoprotein (P-gp)-induced multidrug resistance (MDR) in breast cancer cells and the corresponding mechanisms. **Methods:** Eukaryotic expression vector pcDNA-Snail was constructed and then transfected into human breast cancer cell line MCF-7. Multidrug resistance was induced by doxorubicin (DOX) in different groups. Expressions of epithelial marker E-cadherin, interstitial marker vimentin, and P-glycoprotein (P-gp) were detected by immunofluorescence. MTT assay was used to measure the proliferation of drug resistant MCF-7 cells. Expressions of *Snail*, *MDR1*, and *p38-MAPK* mRNA were evaluated by RT-PCR. **Results:** Immunofluorescence showed that MCF-7 cells had EMT after transfection with pcDNA-Snail vector. The expression of E-cadherin was downregulated, and expressions of vimentin and P-gp were upregulated in EMT-like MCF-7 cells. Drug resistance of MCF-7/*Snail* cells was significantly enhanced compared with MCF-7 cells after induction by DOX ($P < 0.05$). The expressions of *MDR1* and *p38-MAPK* mRNA in EMT-like cells were also significantly increased compared with those in parental MCF-7 cells ($P < 0.05$). **Conclusion:** EMT may trigger DOX-induced and P-gp-mediated MDR via *p38-MAPK* in MCF-7 cells.

[Key words] *Snail* gene; breast neoplasms; epithelial-mesenchymal transition (EMT); multidrug resistance (MDR); P-glycoprotein (P-gp)

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(2): 144-148]

[基金项目] 山东省自然科学基金资助项目(No. Y2008C75)。Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. Y2008C75)

[作者简介] 唐勇(1964-),男,山东省平度市人,主任医师,主要从事肿瘤内科研究。E-mail: tangyong22@163.com

[通信作者] 李文通(LI Wen-tong, corresponding author), E-mail: liwentong@tom.com

多药耐药(multidrug resistance, MDR)是影响乳腺癌患者化疗效果的重要因素之一,临床上许多乳腺癌患者在经历了数次化疗后对化疗药物产生 MDR^[1-2]。在 MDR 的研究中发现,多药耐药乳腺癌细胞株的侵袭、转移能力与亲本细胞相比明显增强,且在形态上发生了上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)样改变^[3],表明 MDR 与 EMT 间存在联系。

锌指转录因子 Snail 属于转录抑制因子中的 Snail 超家族,是一种含有锌指结构的 DNA 结合蛋白,可以识别并与 E-钙黏素(E-cadherin)启动子部位结合,抑制 E-cadherin 基因的表达,是上皮性肿瘤 EMT 过程中的一个重要调节因素,可以在一定程度上反映肿瘤细胞的侵袭能力^[4-6]。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)属 ATP 结合盒膜转运蛋白超家族的一员,其过表达可使肿瘤细胞产生 MDR^[7]。

本实验将携 *Snail* 基因的表达载体转染入人乳腺癌 MCF-7 细胞,使细胞发生 EMT,再用多柔比星(doxorubicin, DOX)诱导细胞耐药,观察 EMT 对乳腺癌细胞 MDR 发生的影响,并初步探讨其发生的机制。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料

MCF-7 细胞株由潍坊医学院医学中心实验室提供。MTT 购自 Sigma 公司。MMLV cDNA 逆转录酶、限制性内切酶、SYBR RT-PCR 试剂盒及 Pfu DNA 聚合酶购自大连宝生物公司,引物合成与 T/A 克隆试剂盒均购自上海生工生物工程技术有限公司,真核表达载体 pcDNA3.1(-)及 LipofectamineTM 2000 脂质体转染试剂盒购自 Invitrogen 公司。一抗及荧光抗体购自中杉金桥公司。

1.2 pcDNA-Snail 真核表达载体的构建

TRizol 提取乳腺癌组织总 RNA,逆转录成 cDNA,Pfu 扩增 *Snail* 基因(NM_005985.2),上游引物为 5'-CCACTATGCCGCGCTCTTT-3',下游引物为 5'-TCAGCGGGACATCCTGAGCA-3'。将 PCR 产物末端加 A 后连接 T 载体,连接产物转化感受态细菌,筛选阳性克隆测序。阳性载体用 *Not I* 和 *BamH I* 酶切,酶切产物连接 pcDNA3.1(-)质粒,构建成 pcDNA-Snail 真核表达载体。

1.3 脂质体介导质粒转染和 DOX 耐药细胞株的建立

乳腺癌细胞 MCF-7 用含 10% 胎牛血清 RPMI 1640 培养基置 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。采用

脂质体将 pcDNA-Snail 和 pcDNA3.1(-)转染 MCF-7 细胞,G418 筛选,命名为 MCF-7/Snail 和 MCF-7/pcDNA。用 RT-PCR 检测其转染效率^[8-9]。DOX 低浓度逐步加量持续诱导 MCF-7、MCF-7/Snail 和 MCF-7/pcDNA 细胞 3 个月^[10],分别命名为 MCF-7/DOX,MCF-7/Snail-DOX 和 MCF-7/pcDNA-DOX。

1.4 细胞免疫荧光检测 MCF-7 细胞中 E-cadherin、vimentin 和 P-gp 的表达

细胞爬片后,4% 多聚甲醛固定,10% 山羊血清封闭(37 °C)30 min,加入一抗 4 °C 孵育过夜,加 FITC 或 CY3 标记的二抗,37 °C 孵育 45 min。荧光显微镜下观察。

1.5 MTT 法检测 MCF-7 细胞的增殖

取对数生长期的各组细胞,制成 1 × 10⁴ 个/ml 细胞悬液,接种于 96 孔板,培养 24 h 后分别加入含有 0.1、0.4、1.6、6.4、25.4 μg/ml DOX 的培养基,每组设 4 复孔;培养 48 ~ 72 h,弃上清;加入 MTT,继续培养 4 h,加入 DMSO。酶标仪上测 D₅₅₀。MCF-7 细胞的存活率(%) = (D_{实验组}/D_{对照组}) × 100%,取 3 次实验的均值作图,并计算 RR(relative drug resistance) = 耐药细胞 IC₅₀/亲本细胞 IC₅₀。

1.6 RT-PCR 检测 MCF-7 细胞中 *p38-MAPK* 和 *MDR1* mRNA 的表达

TRizol 法提取 MCF-7 细胞中总 RNA,逆转成 cDNA,RT-PCR 检测样本中 *MDR1*、*p38-MAPK* mRNA 表达水平,β-actin 做内参。反应使用 SYBR Green I 试剂盒,按说明书操作,引物序列见表 1。

表 1 *MDR1*、*p38-MAPK* 和 *β-actin* 引物

Tab.1 Primers of *MDR1*, *p38-MAPK*, and *β-actin*

| Gene | Primer sequence | Size (bp) |
|-----------------|---------------------------------------|-----------|
| <i>MDR1</i> | F: 5'-CAGGAGATAGGCTGCTTTGATGCT-3' | 172 |
| | R: 5'-TTAGCTTCCAACCACGTGTAATC-3' | |
| <i>p38-MAPK</i> | F: 5'-TCGAGACCGTTTCAGTCCAT-3' | 463 |
| | R: 5'-CCACGGACCAAATATCCACT-3' | |
| <i>β-actin</i> | F: 5'-GGATCAGCAAGCAGGAGTATGACGAGT-3' | 116 |
| | R: 5'-CGCAAGTTAGTTTTTGTCAAGAAAGGCT-3' | |

1.7 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,结果数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 pcDNA-Snail 真核表达载体的构建

RT-PCR 克隆特异性 *Snail* 基因片段(图 1A)。胶回收纯化后,将片段与 T 载体连接,并测序。测序所得序列在 Blast 上进行比对,比对正确后将其与酶切好的 pcDNA3.1(-)质粒连接,构建 pcDNA-Snail 真核表达载体,用 *NotI*和 *BamHI*双酶切鉴定(图 1B)。

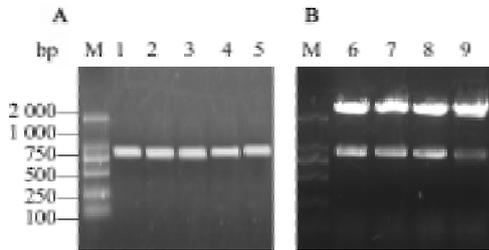


图 1 RT-PCR 克隆 *Snail* 片段(A)和 pcDNA-Snail 载体酶切鉴定(B)

Fig. 1 Cloning of *Snail* fragment by RT-PCR (A) and identification pcDNA-Snail plasmid by endonuclease digestion (B)

M: Marker; 1-5: *Snail* fragment amplified by RT-PCR; 6-9: pcDNA-Snail digested by *NotI* and *BamHI*

2.2 pcDNA-Snail 载体的转染效率

以 MCF-7 细胞中 *Snail* 与 β -actin mRNA 比值作为 1, MCF-7/*Snail* 细胞中 *Snail* mRNA 相对水平(4.37)比 MCF-7 细胞显著升高($P < 0.05$), MCF-7/pcDNA 细胞(0.98)与 MCF-7 细胞无显著差异(图 2)。

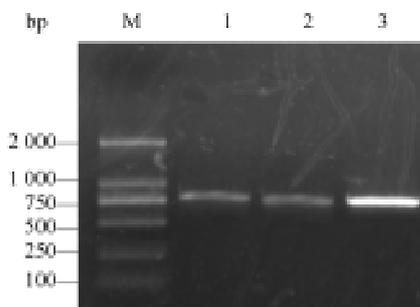


图 2 RT-PCR 检测 MCF-7/*Snail* 细胞中 *Snail* mRNA 的表达

Fig. 2 Expression of *Snail* mRNA in MCF-7/*Snail* cells as detected by RT-PCR

M: Marker; 1: MCF-7 cells; 2: MCF-7/pcDNA cells; 3: MCF-7/*Snail* cells

2.3 *Snail* 诱导 MCF-7 细胞 vimentin 的表达

一般认为, E-cadherin 和 vimentin 分别是 EMT 过程中上皮和间质的标志物。免疫荧光结果显示,

相对于 MCF-7 细胞, MCF-7/*Snail* 细胞中 E-cadherin 的表达显著降低, vimentin 的表达明显升高(图 3), 提示 *Snail* 诱导 MCF-7 细胞发生 EMT。

2.4 DOX 诱导 MCF-7/*Snail* 细胞中 P-gp 的表达

免疫荧光结果显示, 相对于 MCF-7/DOX 细胞, MCF-7/*Snail*-DOX 细胞中 P-gp 表达显著增高(图 4), 提示 EMT 发生的同时 MCF-7 细胞耐药性增强。

2.5 *Snail* 促进 MCF-7 细胞对 DOX 耐药

MTT 结果显示, MCF-7/*Snail*-DOX 细胞 RR 较 MCF-7/DOX 和 MCF-7/pcDNA-DOX 细胞显著升高($P < 0.05$, 表 2)。在同一药物浓度下, MCF-7/*Snail*-DOX 细胞生存率高于其他 3 组细胞($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 图 5)。

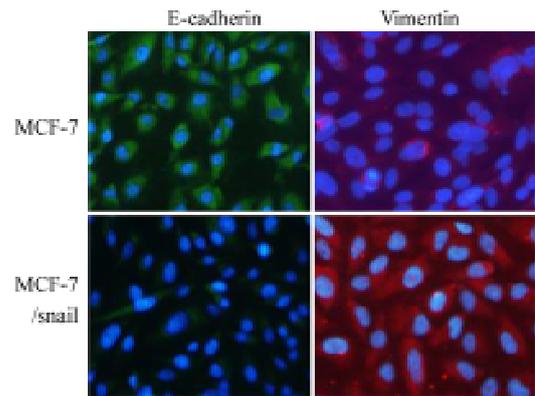


图 3 E-cadherin 和 vimentin 在 MCF-7 与 MCF-7/*Snail* 细胞中的表达($\times 200$)

Fig. 3 Expressions of E-cadherin and vimentin in MCF-7 and MCF-7/*Snail* cells($\times 200$)

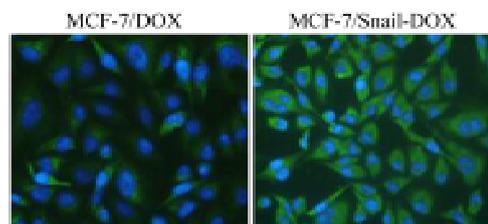


图 4 P-gp 在 MCF-7/DOX 和 MCF-7/*Snail*-DOX 细胞中的表达($\times 200$)

Fig. 4 Expression of P-gp in MCF-7/DOX and MCF-7/*Snail*-DOX cells($\times 200$)

2.6 *Snail* 促进 MCF-7 细胞 *MDR1* 及 *p38-MAPK* 的表达

将 MCF-7 细胞中 *MDR1* 和 *p38-MAPK* mRNA 分别与 β -actin mRNA 的比值作为 1, MCF-7/DOX 细胞中 *MDR1* 和 *p38-MAPK* mRNA 的相对水平分别为 5.39、2.29, MCF-7/pcDNA-DOX 细胞中 *MDR1* 和 *p38-MAPK* mRNA 的相对水平分别为 5.31、2.23, 两者之

间差异无统计学意义($P > 0.05$); MCF-7/Snail-DOX 细胞 *MDR1* 和 *p38-MAPK* mRNA 的相对水平分别为 9.75、3.75, 较 MCF-7/DOX 细胞显著升高($P < 0.05$)。MCF-7/DOX、MCF-7/pcDNA-DOX、MCF-7/Snail-DOX 3 组细胞 *MDR1*、*p38-MAPK* mRNA 的相对水平较 MCF-7 细胞均显著升高($P < 0.01$, 图 6)。

表 2 DOX 对不同 MCF-7 细胞的 IC_{50} 值

Tab. 2 IC_{50} values of DOX on different MCF-7 cells

| Cell | $IC_{50}(\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1})$ | RR |
|-----------------|---------------------------------------|-------|
| MCF-7 | 0.03 ± 0.015 | 1 |
| MCF-7/DOX | $1.02 \pm 0.113^*$ | 34.1 |
| MCF-7/pcDNA-DOX | $1.01 \pm 0.098^*$ | 33.7 |
| MCF-7/Snail-DOX | $3.24 \pm 0.425^{**\Delta}$ | 107.9 |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs MCF-7; $\Delta P < 0.05$ vs MCF-7/DOX or MCF-7/pcDNA-DOX

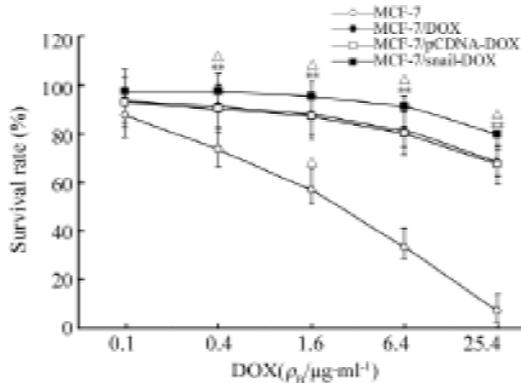


图 5 Snail 促进 MCF-7 细胞对 DOX 的耐药
Fig. 5 Snail enhanced resistance of MCF-7 cells in response to DOX

$\Delta P < 0.05$ vs MCF-7/DOX or MCF-7/pcDNA-DOX;
** $P < 0.01$ vs MCF-7

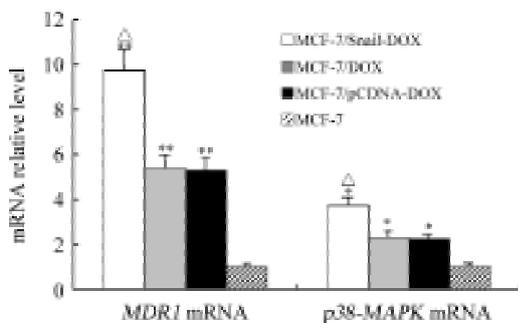


图 6 Snail 促进 MCF-7 细胞中 *p38-MAPK* 和 *MDR1* mRNA 的表达

Fig. 6 Snail enhanced expressions of *p38-MAPK* and *MDR1* mRNA in MCF-7 cells

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs MCF-7;

$\Delta P < 0.05$ vs MCF-7/DOX or MCF-7/pcDNA-DOX

3 讨论

EMT 是指上皮细胞失去其上皮表型, 获得间充质表型的过程。EMT 化的上皮细胞获得了运动迁移能力, 与肿瘤的浸润和转移密切相关^[11-12]。MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药产生耐药性的同时, 对其他多种结构不同和作用靶位不同的抗肿瘤药物也产生耐药性, 与肿瘤化疗效果降低紧密相关^[13]。

研究表明, MDR 过程中伴随着 EMT 的发生。Arumugam 等^[14]采用吉西他滨、5-FU、顺铂等 3 种药物体外培养 9 种胰腺癌细胞, 发现耐药细胞株与 EMT 相关。此外, Li 等^[3]研究表明, DOX 体外可诱导乳腺癌细胞同时发生凋亡和 EMT, 该现象呈细胞周期依赖性, 且只有发生 EMT 的细胞才表现出侵袭转移能力的增强和 MDR; 且 DOX 介导的 MDR 伴有 Twist 表达增多。然而, 对发生了 EMT 的肿瘤细胞能否产生 MDR 的研究少有报道。

本实验克隆 *Snail* 基因至真核表达载体 pcDNA, 后转染人乳腺癌 MCF-7 细胞, 发现细胞的 E-cadherin 表达减少、vimentin 表达增多, 细胞发生了 EMT 样变化。Larue 等^[15]研究表明, *Snail* 基因触发上皮细胞 EMT。通过转染 *Snail* 表达载体或 siRNA 干扰载体可分别使细胞获得 EMT 样组织学特征或抑制 EMT 的发生^[16-17]。转染 *Snail* 后的 MCF-7 细胞用 DOX 诱导后进行细胞毒性实验, 与 MCF-7/DOX 细胞相比, MCF-7/Snail-DOX 细胞的 RR 显著升高; 同时免疫细胞荧光检测到 MCF-7/Snail-DOX 细胞 P-gp 表达较 MCF-7/DOX 细胞增多; RT-PCR 从基因水平证实 *MDR1* mRNA 表达增多。表明转染 *Snail* 基因后细胞耐药能力增强, EMT 是乳腺癌细胞 MDR 发生的促进因素。

Davies 等^[18]研究表明, TGF- β 能够激活 MAPK 通路导致 EMT 的发生, 且 MAPK 通路亦可上调 P-gp 的表达而引起多药耐药^[19-20]。因此, 本研究也检测了转染 pcDNA-Snail 载体前后 MCF-7 细胞中 *p38-MAPK* 的表达。结果显示, 较之 MCF-7 细胞, MCF-7/DOX 和 MCF-7/Snail-DOX 细胞中 *p38-MAPK* 表达均升高, MCF-7/Snail-DOX 细胞中 *p38-MAPK* 升高尤为明显, 提示 DOX 和 *Snail* 均可诱导 *p38-MAPK* 的产生。由此可认为, *p38-MAPK* 可能参与了 MCF-7/Snail-DOX 细胞 P-gp 表达增多所致的 MDR 增强。然而两者之间的机制是复杂的, 尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] Abaan OD, Mutlu PK, Baran Y, Atalay C, Gunduz U. Multidrug

- resistance mediated by MRP1 gene overexpression in breast cancer patients [J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(2): 201-205.
- [2] Nakai E, Park K, Yawata T, Chihara T, Kumazawa A, Nakabayashi H, *et al.* Enhanced MDR1 expression and chemoresistance of cancer stem cells derived from glioblastoma [J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(9): 901-908.
- [3] Li QQ, Xu JD, Wang WJ, Cao XX, Chen Q, Tang F, *et al.* Twist1-mediated adriamycin-induced epithelial-mesenchymal transition relates to multidrug resistance and invasive potential in breast cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(8): 2657-2665.
- [4] Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(5): 548-558.
- [5] Kang Y, Massague J. Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis [J]. *Cell*, 2004, 118(3): 277-279.
- [6] Lundgren K, Nordenskjöld B, Landberg G. Hypoxia, Snail and incomplete epithelial-mesenchymal transition in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(10): 1769-1781.
- [7] Kimura Y, Matsuo M, Takahashi K, Saeki T, Kioka N, Amachi T, *et al.* ATP hydrolysis-dependent multidrug efflux transporter: MDR1/P-glycoprotein [J]. *Curr Drug Metab*, 2004, 5(1): 1-10.
- [8] Hackett NR, El Sawy T, Lee LY, Silva I, O'Leary J, Rosengart TK, *et al.* Use of quantitative TaqMan real-time PCR to track the time-dependent distribution of gene transfer vectors *in vivo* [J]. *Mol Ther*, 2000, 2(6): 649-656.
- [9] Kang EM, Hanazano Y, Frare P, Vanin EF, De Witte M, Metzger M, *et al.* Persistent low-level engraftment of rhesus peripheral blood progenitor cells transduced with the fanconi anemia C gene after conditioning with low-dose irradiation [J]. *Mol Ther*, 2001, 3(6): 911-919.
- [10] Uchiyama-Kokubu N, Watanabe T. Establishment and characterization of adriamycin-resistant human colorectal adenocarcinoma HCT-15 cell line with multidrug resistance [J]. *Anticancer Drugs*, 2001, 12(9): 769-779.
- [11] Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796(2): 293-308.
- [12] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871-890.
- [13] Nooter K, Stoter G. Molecular mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. *Pathol Res Pract*, 1996, 192(7): 768-780.
- [14] Arumugam T, Ramachandran V, Fournier KF, Wang H, Marquis L, Abbruzzese JL, *et al.* Epithelial to mesenchymal transition contributes to drug resistance in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5820-5828.
- [15] Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3 kinase/AKT pathway [J]. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7443-7454.
- [16] Massoumi R, Kuphal S, Hellerbrand C, Haas B, Wild P, Spruss T, *et al.* Down-regulation of CYLD expression by Snail promotes tumor progression in malignant melanoma [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(1): 221-232.
- [17] Zhuo W, Wang Y, Zhuo X, Zhang Y, Ao X, Chen Z. Knockdown of Snail, a novel zinc finger transcription factor, via RNA interference increases A549 cell sensitivity to cisplatin via JNK/mitochondrial pathway [J]. *Lung Cancer*, 2008, 62(1): 8-14.
- [18] Davies M, Robinson M, Smith E, Huntley S, Prime S, Paterson I. Induction of an epithelial to mesenchymal transition in human immortal and malignant keratinocytes by TGF-beta involves MAPK, Smad and AP-1 signalling pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 95(5): 918-931.
- [19] Guo X, Ma N, Wang J, Song J, Bu X, Cheng Y, *et al.* Increased p38-MAPK is responsible for chemotherapy resistance in human gastric cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8(1): 375-384.
- [20] 成志勇, 梁文同, 底胜峰, 潘 峻. PTEN 信号转导通路与肿瘤的多药耐药 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, 16(4): 413-417.
- [收稿日期] 2009-11-19 [修回日期] 2010-01-18
[本文编辑] 徐红梅

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind III*、*BamH I*、*Sal I* 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(pH 用正体除外),例如长度 *l*(*l*)、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *et al*、*vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)