

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.03.022

抑癌基因 *P27* 在急性白血病中作用的研究进展

汤宏宇¹综述;何勤^{1,2}审阅(1. 昆明医学院第二附属医院血液科, 2. 昆明医学院第二附属医院内科学教研室, 云南昆明 650101)

[摘要] *P27* 是近年发现的一种抑癌基因,是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKIs)家族成员之一。作为细胞周期负调控因子,*P27* 蛋白具有参与细胞周期调控、诱导凋亡、促进细胞分化等多种生物学功能。许多实体瘤存在着 *P27* 基因的缺失、突变和低表达,*P27* 的表达水平与急性白血病的发生、发展、治疗、预后密切相关。*P27* 可应用于急性白血病的靶向治疗,通过提高 *P27* 蛋白表达水平可治疗白血病。*P27* 基因 DNA 甲基化研究尚处于初始阶段,急性白血病 *P27* 甲基化与基因表达的关系尚未明确,*P27* 基因甲基化的改变能否作为白血病临床早期诊断及治疗的一个重要靶标,有待于深入探讨。

[关键词] *P27* 基因;急性白血病;细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂;DNA 甲基化

[中图分类号] R733.71; R730.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2010)03-0354-05

Roles of tumor suppressor gene *P27* in acute leukemia

TANG Hong-yu¹, HE Qin^{1,2}(1. Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650101, Yunnan, China; 2. Department of Internal Medicine, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650101, Yunnan, China)

[Abstract] *P27*, a newly identified tumor suppressor gene, belongs to cyclin-dependent kinase inhibitors (CDKIs) family. As a negative cell cycle regulator, *P27* possesses a verity of biological functions, including regulation of cell cycle, induction of cell apoptosis, promotion of cell differentiation, etc. *P27* gene is deleted, mutant or decreased in many solid tumors, and its expression level is closely associated with the development, progression, treatment, and prognosis of acute leukemia. *P27* can be used for targeted therapy of acute leukemia by raising the level of *P27* protein expression in leukemia cells. *P27* gene DNA methylation is only initially studied. *P27* gene methylation in acute leukemia and its relation with gene expression remains unclear, and whether *P27* gene methylation can serve as an important factor for early diagnosis and treatment of leukemia still needs further discussion.

[Key words] *P27* gene; acute leukemia; cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI); DNA methylation

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(3): 354-358]

P27 是近年来发现的一种抑癌基因,是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 CDKIs(cyclin-dependent kinase inhibitors)家族的成员之一^[1]。作为细胞周期的负调控因子,*P27* 基因及其表达产物(*P27* 蛋白)在人体多种恶性肿瘤细胞增殖和分化的调控中起着非常重要的作用^[2-5]。急性白血病(acute leukemia, AL)是血液系统常见的恶性肿瘤,其发病急、发展快、病死率高,是严重危害人类身体健康的恶性疾病^[6]。本文就 *P27* 基因及其在急性白血病作用的研究进展作一综述。

1 抑癌基因 *P27* 的发现及其生物学功能

1994 年 Polyak 等^[7]在研究细胞间接触抑制和

转化生长因子- β (TGF- β)诱导细胞生长停滞于 G₁ 期的机制时,从静息细胞中发现了一种热稳定蛋白,这种蛋白可以与细胞周期蛋白 E-细胞周期蛋白依赖性激酶 2(cyclinE-CDK2)和 cyclinD-CDK4 复合物紧密结合,抑制它们的活性,使细胞不能通过 G₁ 期,从而调控细胞周期,抑制细胞分裂;其相对分子质量

[基金项目] 昆明医学院研究生创新基金项目资助(No. KM2008L17)。Project supported by the Innovation Foundation for Graduate of Kunming Medical College (No. KM2008L17)

[作者简介] 汤宏宇(1982-),女,河北省秦皇岛市人,硕士生,主要从事血液肿瘤方面的研究。E-mail: tanya_82@163.com

[通信作者] 何勤(HE Qin, corresponding author), E-mail: heqin5688@sina.com

为 27 000,故被称为 *P27* 或 *P27kip1*(kinase inhibition protein 1)。最初发现 *P27* 时,并没有将其直接被定义为抑癌基因,而是随着研究的深入,对其功能认识的不断加深,*P27* 基因渐被归类于抑癌基因的候选基因,并最终确立为抑癌基因。

1.1 参与细胞周期调控

细胞周期调控在肿瘤的发生中具有重要的作用,其核心机制为细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)的活性表达与调控。CDK 有正负两种调控因子 CDKI,正调控因子周期蛋白(cyclins)和负调控因子, *P27*(*P27kip1*)作为 CDKI 的成员之一,在细胞周期调控中发挥着重要的作用。研究^[1]发现,*P27* 可以广泛抑制各种细胞周期蛋白和激酶的活性,其抑制强度: cyclinE-CDK2 > cyclin D-CDK4 > cyclin A-CDK2 > cyclin B-CDK2。*P27* 通过两种方式实现对 CDK 的抑制^[8],一是抑制 CDK2 Thr160 磷酸化,阻断 cyclin E-CDK2 前活性状态复合物的激活过程;二是直接抑制 cyclin-CDK 组蛋白 H1 激酶活性,抑制其对 Rb 的磷酸化,低磷酸化或去磷酸化的 Rb 与转录因子 EZF 结合,影响 EZF 发挥转录启动子的作用,从而使细胞周期停止于 G₁/S 期。Zhang 等^[9-10]认为,*P27* 蛋白通过 N 末端阻断细胞周期蛋白与 ATP 的结合,抑制了 cyclin/CDK 的活性。

1.2 诱导细胞凋亡

P27 蛋白作为细胞周期的重要调节因子,不仅在细胞周期调控系统中具有重要的作用,同时在调控细胞凋亡平衡机制中也发挥着重要作用。Katayose 等^[11]首先报道了 *P27* 在诱导细胞凋亡中所起的作用。Zhang 等^[12]通过在裸鼠体内构建食道癌模型,发现通过腺病毒载体构建高表达的 *P27*,可以导致存活素(survivin)水平下降,进一步导致食道癌细胞的凋亡。Hsu 等^[13]的研究还发现,蔬菜和水果中富含的查尔酮(chalcone)能上调 *P27* 的表达水平,促使细胞周期停滞,诱导人乳腺癌细胞凋亡,对乳腺癌的预防有很好的功效,其观点在对膀胱细胞癌的研究中同样也得到了证实^[14]。

1.3 参与细胞分化的调控

Durand 等^[15]在对少突胶质细胞分化机制的研究时发现,*P27* 水平在少突胶质细胞的前体细胞增殖时进行性地积聚,当分化为少突胶质细胞时达到高峰。同时还发现,*P27* 基因敲除的小鼠少突胶质细胞的前体细胞 O-2A 表现为持续增殖而不发生分化。Nguyen 等^[16]研究发现, *P27* 可以独立促进神经元分化和移行。*P27* 在许多细胞系诱导前体细胞从增殖到分化的转变中扮演重要角色,正常哺乳动

物的许多前体细胞增殖到一定程度时,就停止分裂、开始分化。而在这些分化的细胞中均可观察到 *P27* 的升高,表明 *P27* 具有启动细胞分化的作用^[17]。

2 *P27* 基因在急性白血病中的作用

白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病,其克隆中的白血病细胞增殖失控、分化障碍、凋亡受阻,从而停滞在细胞发育的不同阶段。其中急性白血病发病急、发展快、病死率高,在各型白血病中占 70% 左右,是严重危害人类身体健康的恶性疾病之一^[6]。一直以来,对白血病发病机制的研究在不断开展,而对抑癌基因 *P27* 与白血病关系的研究更是其中的热点。

2.1 急性白血病中 *P27* 基因的异常

实验发现,*P27* 在白细胞中的表达可以抑制细胞从静止期向增生期的转化,它在染色体上的区域通常在白血病中发生易位和缺失^[18]。Komuro 等^[19]用荧光原位杂交分析了 35 例 12p 上基因异常的急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblast leukemia, ALL)患者,发现有 29 例发生了 *P27* 杂合性丢失。检查其中 16 例,在尚保留的等位基因上没有发现错义突变或无义突变,说明没有发生纯合性失活。Southern blotting 分析发现,有 1 例 T 细胞发生了纯合性失活。Morosetti 等^[20]检查了 42 例成人 T 细胞白血病,发现 1 例第 76 位密码子发生了无义突变,导致产生截短的无功能蛋白;仅发现 1 例纯合性失活。可见在白血病中,*P27* 基因的异常主要是杂合性缺失。Markaki^[21]利用 PCR-SSCP 对 49 例儿童急性白血病患者进行试验,发现在 3 例 T-ALL 患者中有 2 例检测出 *P27* 基因突变,12 例急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者中 6 例检测出 *P27* 基因突变,而 34 例 B-ALL 患者中仅有一例 *P27* 基因突变,其差异具有统计学意义。同时 *P27* 基因突变与白血病类型、高危人群,白细胞计数有关,*P27* 基因突变可作为评估儿童急性白血病危险分层和预后的又一个指标。

2.2 *P27* 蛋白的表达与急性白血病治疗和预后的关系

作为抑癌基因,*P27* 在多种肿瘤的预后和治疗中都显示了重要的价值。在对急性白血病的研究中,Yokozawa 等^[22]用 Western blotting 检测 72 例 AML 患者白血病细胞中 *P27* 蛋白的表达,发现高表达者 20 例,中表达者 9 例,低表达者 43 例,高表达患者与低表达患者的完全缓解率无显著差异,但 *P27* 蛋白高表达的患者无病生存率显著升高(78%

vs 19%),提示 P27 的蛋白水平可作为判断 AML 患者预后的一个指标。Radosevic 等^[23]分析 41 例新发 AML 患者白血病细胞 P27 蛋白表达,结果显示 P27 蛋白水平与患者对化疗的敏感性相关,P27 水平越高,患者对化疗越敏感,白血病细胞 P27 蛋白的高表达,可作为患者能够完全缓解的预测指标。Vrhovac 等^[24]研究认为,P27 与白血病的发生、发展、预后有关,P27 表达高者生存时间长,P27 表达低者生存时间短,且 P27 与化疗药物敏感性、白血病缓解率有关。Chen 等^[25]研究认为,P27kip1 蛋白在急性白血病中表达降低,明显低于正常对照组,急性白血病缓解组 P27kip1 蛋白的表达高于初治组和复发组,提示高表达 P27kip1 蛋白对白血病细胞增殖有抑制作用,P27kip1 蛋白水平增高可能是白血病缓解的重要原因之一。刘占为等^[26]研究认为,P27kip1 在白血病细胞株 K562 及 ALL 患者初治组和复发组中的 mRNA 表达水平明显低于持续缓解组和正常对照组。P27 低表达的 ALL 治疗效果差,复发率较高。P27kip1 表达低下或缺失是 ALL 预后不良指标。苏庸春等^[27]采用免疫组化 S-P 染色法测定 32 例白血病患者骨髓单个核细胞中 p21、P27 的表达情况,发现 32 例骨髓片标本中 p21、P27 表达率均低于对照组;认为 p21、P27 低表达参与急性白血病的发生发展,随临床缓解,p21、P27 表达增强,提示 p21、P27 可以作为化疗疗效的分子指标。王凡平等^[28]采用免疫组化 S-P 法检测 39 例急性白血病及 10 例正常对照骨髓中 P27 的表达情况,发现 P27 阳性表达组化疗后的缓解率明显高于阴性表达组。

P27kip1 作为一种负性调节蛋白在调控细胞周期及细胞增殖过程中起着重要的作用,目前证实许许多多实体瘤中存在 P27kip1 蛋白的缺失、突变和低表达^[2]。鉴于 P27 蛋白表达水平在肿瘤治疗中的预后意义,Chu 等^[29]和 Belletti 等^[30]认为可以将 P27 作为药物设计的目标,通过提高 P27 蛋白表达的水平来治疗肿瘤。同样在白血病的研究中,Lee 等^[31]认为中药青黛的衍生物甲异靛可上调 P27 的表达,促进白血病细胞的分化和凋亡,在对急性白血病的治疗中具有较好的应用前景。Zeineb 等^[32]认为,CD44 可增强抑癌基因 P27 的表达,P27 的表达增高是 AML 的一个很好的预后指标,为针对发展 CD44 定向治疗 AML 提供了新的依据。Nishioka 等^[33]认为,组蛋白脱乙酰酶抑制剂可以上调 P27 的表达水平,并且可以成为治疗白血病的新方法。Wegiel 等^[34]认为,血管内皮生长因子与白血病和 P27 关系密切,为白血病的靶向治疗提供了一个新

的依据。由此可见,P27 在肿瘤尤其在白血病的研究中具有极其重要的意义。

2.3 P27 基因在白血病中的 DNA 甲基化

随着甲基化修饰在肿瘤发生中的作用被发现,越来越多的证据表明,肿瘤的形成包含两大机制,一个是通过核苷酸序列的改变,即遗传学机制;另外一个仅仅是碱基的修饰改变而导致基因表达水平变化,即表观遗传学(epigenetics)机制,这两种机制交叉存在,共同导致肿瘤形成^[35]。所谓表观遗传是指不涉及基因序列改变的可遗传的基因表达的变化,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰及染色质结构的变化等,是当今生命科学研究的前沿领域之一。目前,很多研究者提出,DNA 甲基化是抑癌基因失活的第三种机制,CpG 岛的 DNA 甲基化是抑癌基因不表达的关键机制之一。基因启动子区 CpG 岛甲基化是除基因编码区突变外的另一种能导致肿瘤抑癌基因在转录水平失活的方式,这在 *Rb*、*P15* 和 *P16* 中都得到了证实。P27 基因的甲基化在恶性黑色素瘤、非霍其金淋巴瘤和前列腺癌中已有研究,其结果均认为甲基化是 P27 基因失转录的一种机制。但在急性白血病中甲基化与 P27 基因表达的关系尚未明确。Nakatsuka 等^[36]在 70 例非霍其金淋巴瘤中检测了 P27 蛋白的表达和 P27 启动子区的甲基化水平,利用亚硫酸氢盐修饰—基因测序分析表明,68 例样本中检测到 17 例 P27 启动子区甲基化。Chim 等^[37-38]用甲基化特异性 PCR(methylation-specific polymerase chain reaction, MSP)的方法分析了 50 例 AML 患者,25 例 ALL 患者和 56 例 CLL 患者,发现 4% 的 AML 患者和 4% 的 ALL 患者存在 P27 基因甲基化异常,但在 CLL 患者中未发现异常。Scott 等^[39]利用核糖核酸酶保护法(RNase protection assay, RPA)和 MSP 方法对 28 例 T-ALL 的分析中未发现 P27 的甲基化。

3 小结

作为抑癌基因,P27 在多种肿瘤中的表达具有重要意义,尤其是在白血病中,许多学者致力于研究 P27 治疗白血病的靶向治疗。在 P27 基因与急性白血病的研究中,P27 基因 DNA 甲基化研究尚处于初始阶段。在急性白血病中甲基化与 P27 基因表达的关系尚未明确,P27 基因甲基化的改变能否作为白血病临床早期诊断及治疗的一个重要靶标,有待于今后深入研究和探讨。

总之,细胞周期调控异常与急性白血病的发生、发展、治疗及预后密切相关。抑癌基因 P27 作为细

胞周期调控基因,在急性白血病的发病中起到了不可忽视的作用,对它的进一步研究将有助于在分子水平上揭示白血病的发生、发展、浸润和转移机制,为筛选白血病标志物,实现早期诊断、开发新的抗肿瘤的药物治疗和寻找新的基因治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Larrea MD, Wander SA, Slingerland JM. P27 as Jekyll and Hyde: Regulation of cell cycle and cell motility [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8 (21): 3455-3461.
- [2] Lee J, Kim SS, The function of P27 KIP1 during tumor development [J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(11): 765-771.
- [3] 王小春, 田 静, 吴海良, 孟爱民, 马廷行, 王月英, 等. CKS1 和 p27 在乳腺癌中的表达及其意义 [J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(2): 165-168.
- [4] 赵 勇, 高建飞, 饶智国, 欧武陵, 朱宇泽, 杜光祖. 胃癌中 Cks1、p27^{Kip1} 和 Skp2 蛋白的表达 [J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 34(2): 118-120.
- [5] 徐少勇, 陈 珺, 熊 玲, 王家宁, 黄永章. 人突变 p27 基因对大肠癌细胞凋亡的影响 [J]. *肿瘤防治研究*, 2006, 33(5): 343-345.
- [6] 曹 晖. 白血病的发病及治疗进展 [J]. *实用医技杂志*, 2007, 14(16): 2253-2254.
- [7] Polyak K, Lee MH, Erdjument-Bromage H, Koff A, Roberts JM, Tempst P, et al. Cloning of P27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals [J]. *Cell*, 1994, 78(1): 59-66.
- [8] Ray A, James MK, Larochelle S, Fisher RP, Blain SW. P27Kip1 inhibits cyclin D-cyclin-dependent kinase 4 by two independent modes [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(4): 986-999.
- [9] Zhang HY, Du ZX, Liu BQ, Gao YY, Meng X, Guan Y, et al. Tunicamycin enhances TRAIL-induced apoptosis by inhibition of cyclin D1 and the subsequent downregulation of surviving [J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(2): 362-369.
- [10] Hong YB, Kang HJ, Kim HJ, Rosen EM, Dakshanamurthy S, Rondanin R, et al. Inhibition of cell proliferation by a resveratrol analog in human pancreatic and breast cancer cells [J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(1): 151-160.
- [11] Katayose Y, Kim M, Rakkar AN, Li Z, Cowan KH, Seth P. Promoting apoptosis: A novel activity associated with the cyclin-dependent kinase inhibitor P27kip1 [J]. *Cancer Res*, 1999, 57 (24): 5441-5445.
- [12] Zhang WG, Wu QM, Yu JP, Tong Q, Xie GJ, Wang XH, et al. Adenovirus expressing P27kip1 suppresses growth of established esophageal carcinoma xenografts [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 6582-6586.
- [13] Hsu YL, Kuo PL, Tzeng WS, Lin CC. Chalcone inhibits the proliferation of human breast cancer cell by blocking cell cycle progression and inducing apoptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(4): 704 - 713.
- [14] Shen KH, Chang JK, Hsu YL, Kuo PL. Chalcone arrests cell cycle progression and induces apoptosis through induction of mitochondrial pathway and inhibition of nuclear factor kappa B signalling in human bladder cancer cells [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 101(4): 254-261.
- [15] Durand B, Gao FB, Raff M. Accumulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor P27kip1 and the timing of oligodendrocyte differentiation [J]. *EMBO J*, 1997, 16(2): 306-317.
- [16] Nguyen L, Besson A, Heng JI, Schuurmans C, Tebou L, Parras C, et al. P27kip1 independently promotes neuronal differentiation and migration in the cerebral cortex [J]. *Genes Dev*, 2006, 20 (11): 1511-1524.
- [17] Nguyen L, Besson A, Heng JI, Schuurmans C, Tebou L, Parras C, et al. AKT pathway is activated by 1,25-dihydroxy vitamin D (3) and participates in its anti-apoptotic effect and cell cycle control in differentiating HL60 cells [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(4): 447-451.
- [18] Nourse J, Firpo E, Flanagan WM, Coats S, Polyak K, Lee MH, et al. Interleukin-2-mediated elimination of the P27kip1 cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin [J]. *Nature*, 1994, 372(6506): 570-573.
- [19] Komuro H, Valentine MB, Rubnitz JE, Saito M, Raimondi SC, Carroll AJ, et al. P27kip1 deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Neoplasia*, 1999, 1 (3): 253-261.
- [20] Morosétti R, Kawamata N, Gombart AF, Miller CW, Hatta Y, Hiramata T, et al. Alterations of the P27Kip1 gene in non-Hodgkin's lymphomas and adult T-cell leukemia/ lymphoma [J]. *Blood*, 1995, 86(5): 1924-1930.
- [21] Markaki EA, Stiakaki E, Zafiroopoulos A, Arvanitis DA, Katzilakis N, Dimitriou H, et al. Mutational analysis of the cell cycle inhibitor kip1/P27 in childhood leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 47(1): 14-21.
- [22] Yokozawa T, Towatari M, Iida H, Takeyama K, Tanimoto M, Kiyoi H, et al. Prognostic significance of the cell cycle inhibitor P27kip1 in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2000, 14 (1): 28-33.
- [23] Patel SD, Tran AC, Ge Y, Moskalenko M, Tsui L, Banik G, et al. The p53 independent tumoricidal activity of an adenoviral vector encoding a P272 p16 fusion tumor suppressor gene [J]. *Mol Ther*, 2000, 2(2): 161-169.
- [24] Vrhovac R, Delmer A, Tang R, Marie JP, Zittoun R, Ajchenbaum-Cymbalista F, et al. Prognostic significance of the cycle inhibition P27 in chronic leukemia [J]. *Blood*, 1998, 91(12): 4694-4700.
- [25] 陈惠瑜, 林东红, 罗玲清, 胡建达. p27kip1 与细胞周期蛋白 G 在急性白血病中的表达及相关性研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(4): 847-851.
- [26] 刘占为, 郭晓楠. Skp2、P27~(kip1) 在急性白血病中的表达及临床意义 [J]. *河北医科大学学报*, 2008, 12(1): 41-42.
- [27] 苏庸春, 徐西华, 于 洁, 刘筱梅. 细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子 P21WAF1、P27KIP1 在急性白血病的表达及其意义 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(3): 146-148.
- [28] 王凡平, 孙志强, 李辰蕊, 景本年, 王明永. P27kip1 和 p57kip2 与 CyclinD1 在急性白血病的表达及其临床意义 [J]. *临床血液学杂志*, 2008, 21(1): 22-24.

[29] Chu IM, Hengst L, Slingerland JM, The Cdk inhibitor P27 in human cancer: Prognostic potential and relevance to anticancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(4): 253-267.

[30] Belletti B, Nicoloso MS, Schiappacassi M, Chimienti E, Berton S, Lovat F, et al. P27(kip1) functional regulation in human cancer: A potential target for therapeutic designs [J]. Cancer Res Curr Med Chem, 2005, 12(14): 1589-1527.

[31] Lee CC, Lin CP, Lee YL, Wang GC, Cheng YC, Liu HE. Meisoindigo is a promising agent with *in vitro* and *in vivo* activity against human acute myeloid leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(5): 897-905.

[32] Gadhoom Z, Leibovitch MP, Qi J, Dumenil D, Durand L, Leibovitch S, et al. CD44: A new means to inhibit acute myeloid leukemia cell proliferation via P27kip1 [J], Blood, 2004, 103(3): 1059-1068.

[33] Nishioka C, Ikezoe T, Yang J, Koeffler HP, Yokoyama A. Blockade of mTOR signaling potentiates the ability of histone deacetylase inhibitor to induce growth arrest and differentiation of acute myelogenous leukemia cells [J]. Leukemia, 2008, 22(12): 2159-2168.

[34] Wegiel B, Ekberg J, Talasila KM, Jalili S, Persson JL. The role of VEGF and a functional link between VEGF and P27kip1 in acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2009, 23(2): 251-261.

[35] Serman A, Vlahovič M, Serman L, Bulič-Jakus F. DNA methylation as a regulatory mechanism for gene expression in mammals [J]. Coll Antropol, 2006, 30(3): 665-671.

[36] Nakatsuka S, Liu A, Yao M, Takakuwa T, Tomita Y, Hoshida Y, et al. Methylation of promoter region in P27 gene plays a role in the development of lymphoid malignancy [J]. Int J Oncol, 2003, 22(3): 561-568.

[37] Chim CS, Wong AS, Kwong Y, Epigenetic inactivation of the CIP/KIP cell-cycle control pathway in acute leukemia [J]. Am J Hematol, 2005, 80(4): 282-287.

[38] Chim CS, Fung TK, Wong KF, Lau JS, Law M, Liang R. Methylation of INK4 and CIP/KIP families of cyclin-dependent kinase inhibitor in chronic lymphocytic leukemia in Chinese patients [J]. Clin Pathol, 2006, 59(9): 921-926.

[39] Scott SA, Kimura T, Dong WF, Ichinohasama R, Bergen S, Kerviche A, et al. Methylation status of cyclin-dependent kinase inhibitor genes within the transforming growth factor beta pathway in human T-cell lymphoblastic lymphoma/leukemia [J]. Leuk Res, 2004, 28(12): 1293-1301.

[收稿日期] 2009 - 11 - 11 [修回日期] 2010 - 02 - 28
[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,对实验检测和计算所得的数据往往都要进行修约。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,下面作一介绍。

- (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	5.741 8	5.7
	5.761 8	5.8
5 后有数便进 1	5.751 8	5.8
5 后为 0 看左数		
左为奇数要进 1	5.750 0	5.8
左为偶数则舍弃	5.650 0	5.6
	5.050 0	5.0(0 为偶数)
无论舍弃多少位	5.745 46	5.7(不是由 5.7455→
均须一次修完毕		5.746→5.75→5.8)

(本刊编辑部)