

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.05.011

· 基础研究 ·

## 广西扶绥县壮族人群 *ESR1* 基因 SNP 与肝癌家系遗传易感性的关系

闫雷<sup>1</sup>, 罗小玲<sup>1</sup>, 匡志鹏<sup>1</sup>, 赵瑞强<sup>2</sup>, 何承诚<sup>1</sup>, 黄正<sup>1</sup>, 谢裕安<sup>1</sup>(1. 广西医科大学附属肿瘤医院 实验研究部, 广西南宁 530021; 2. 广西医科大学 生物化学与分子生物学教研室, 广西南宁 530021)

**[摘要]** **目的:**探讨广西壮族自治区扶绥县肝癌高发地区壮族人群雌激素受体 1 基因( estrogen receptor1 gene, *ESR1*)单核苷酸多态性( single nucleotide polymorphism, SNP)与肝癌遗传易感性的关系。**方法:**采用病例-对照研究和限制性片段长度聚合酶链反应( PCR-RFLP)方法,对扶绥县 21 个肝癌高发家系组共 85 例及同居住地 10 个正常对照家系组共 39 例进行 *ESR1* 基因型分布频率的检测;运用非条件 Logistic 回归分析基因多态性与肝癌发生危险性的关系,并将实验结果结合临床资料进行统计学分析。**结果:**(1)经 *ESR1* 基因型检测分型,正常对照家系组人群携带 AA、AG、GG 基因型频率分别为 74.36%、17.95% 和 7.69%;肝癌高发家系组人群携带 AA、AG、GG 基因型频率分别为 83.53%、11.76% 和 4.71%;(2)基因型在两组人群中的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律;(3)正常对照家系组人群中 AG、GG 基因型个体罹患肝癌的风险率分别是 AA 基因型个体的 0.218(95% CI=0.025~1.917,  $P=0.170$ )和 0.509(95% CI=0.049~5.260,  $P=0.571$ ),肝癌高发家系组人群中非肝癌者 AG、GG 基因型的个体罹患肝癌的风险率分别是 AA 基因型个体的 0.298(95% CI=0.035~2.515,  $P=0.233$ )和 0.671(95% CI=0.070~6.391,  $P=0.729$ ),差异均无统计学意义。**结论:**广西扶绥县壮族人群中, *ESR1* 基因 rs3798757 位点 SNP 多态性与罹患肝癌无关。

**[关键词]** 肝细胞癌; *ESR1* 基因;单核苷酸多态性;家系;易感性

**[中图分类号]** R735.7; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2014)05-0543-05

## Relationship between estrogen receptor-1 gene single nucleotide polymorphism and genetic susceptibility in 21 hepatocellular carcinoma families pedigrees of Zhuang population in Fusui County of Guangxi

Yan Lei<sup>1</sup>, Luo Xiaoling<sup>1</sup>, Kuang Zhipeng<sup>1</sup>, Zhao Ruiqiang<sup>2</sup>, He Chengcheng<sup>1</sup>, Huang Zheng<sup>1</sup>, Xie Yu'an<sup>1</sup>(1. Department of Experimental Research, Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning, 530021, Guangxi, China; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the relationship between estrogen receptor 1 gene (*ER-1*) single nucleotide polymorphism (SNP) and susceptibility to hepatocellular carcinoma (HCC) in liver cancer family pedigrees of Zhuang population in Fusui county of Guangxi. **Methods:** This was a case-control study involving 85 members of 21 HCC high incidence families and 39 members of 10 normal control families in Fusui County, Guangxi Province. Genotype frequencies and restriction fragment length polymorphisms of the *ER-1* gene were determined by PCR. Correlation between the *ER-1* gene polymorphisms and HCC risk was evaluated by non-conditional logistic regression analysis. **Results:** The frequencies of genotypes AA, AG, GG among the normal controls and HCC high incidence families was 74.36 vs 83.53%, 17.95 vs 11.76%, and 7.69 vs 4.71%, respectively. Age and sex distributions did not differ significantly between the two groups ( $P>0.05$ ) and genotype distributions conformed to Hardy-Weinberg equilibrium. In the normal control families, the risk of HCC for members with AG and GG was 0.218 (95% CI=0.025-1.917,  $P=0.170$ ) and 0.509 (95% CI=0.049-5.260,  $P=0.571$ ) times that of members with AA respectively. In the high HCC incidence families, the risk of HCC

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 No. 81260320。Project supported by the National Natural Science Foundation of China( No. 81260320)

**[作者简介]** 闫雷(1988-),男,安徽省宿州市人,硕士生,主要从事肿瘤分子生物学方面的研究。E-mail:yl18376630161@163.com

**[通信作者]** 谢裕安(Xie Yuan, corresponding author), E-mail:gxwskj@163.com

for members with AG and GG was respectively 0.298 (95% CI = 0.035 - 2.515,  $P = 0.266$ ) and 0.671 (95% CI = 0.070 - 6.391,  $P = 0.729$ ) times that of members with AA. **Conclusion:** There is no correlation between *ESR1* gene rs3798757 polymorphism and susceptibility to HCC in families with high incidence of liver cancer in Fusui County of Guangxi Province.

[ **Key words** ] HCC; estrogen receptor1 gene( *ESR1* ); single nucleotide polymorphism; pedigree; susceptibility  
[ Chin J Cancer Biother, 2014, 21(5): 543-547 ]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,全球 HCC 病例正以每年 48.5 万人的速度递增<sup>[1]</sup>,其发病率和病死率在全球恶性肿瘤中位居第 6 位和第 3 位<sup>[2]</sup>,我国是 HCC 患者最多的国家,新发病例占全球的 55% 左右,死亡人数占全球 HCC 死亡人数的 45%<sup>[3]</sup>,且呈不断上升的趋势。研究<sup>[4-6]</sup>表明,雌激素对 HCC 的发生、发展具有较强的抑制作用,雌激素受体在 HCC 患者中的表达下调,说明雌激素受体可能是 HCC 起保护作用的受体。目前雌激素受体 1 基因( estrogen receptor1 gene, *ESR1* )的 rs2234693 和 rs9340799 位点单核苷酸多态性( single nucleotide polymorphism, SNP )已经成为研究的热点,但其他位点与 HCC 发生的遗传易感性是否有关,尚无报道。本课题组前期已经发现 *ESR1* 基因 rs9340772 位点 SNP 与原发性 HCC 的发生无关。本研究继续分析 *ESR1* 基因 rs3897577 位点基因多态性与 HCC 遗传易感性的关系,探讨 HCC 的发病机制,从而为 HCC 的预防、诊断和治疗提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本课题为病例对照研究,研究对象均为广西扶绥县壮族人群,包括 21 个肝癌高发家系共 85 例和 10 个正常对照家系共 39 例。对照家系组选自每个肝癌高发家系同住同一自然村人群,且与高发家族无血缘关系。入选标准:肝功能正常,AFP 阴性,无肝炎病毒感染史,无肿瘤家族史及遗传病史。该组入选人员中:男性 28 例,女性 11 例,中位年龄 47 岁( 16 ~ 85 岁 );其中吸烟 17 人、不吸烟( < 10 支/d ) 22 人,饮酒 18 人、不饮酒( < 100 g/d ) 21 人。

肝癌高发家系组由肝癌患者及其有血缘关系的直系亲属共同组成,其中肝癌患者为 2003 年 1 月至 2011 年 5 月在广西医科大学附属肿瘤医院接受外科手术治疗的扶绥县壮族患者,术后均经病理组织学确诊为 HCC,术前均未行放、化疗或生物治疗,且病史采集提示其至少有 1 名直系亲属确诊肝癌。肝癌家系组入选人员中,男性 50 例,女性 35 例,中位

年龄 43 岁( 16 ~ 86 岁 );其中 HbsAg( + ) 56 例, HbsAg( - ) 29 例; AFP( + ) 20 例, AFP( - ) 65 例;吸烟 18 人,不吸烟( < 10 支/d ) 67 人,饮酒 15 人,不饮酒( < 100 g/d ) 70 人。正常对照家系组与肝癌高发家系组两组间的年龄、性别的差异无统计学意义(  $P > 0.05$  ),提示两组人群一般资料均衡可比。样本的收集过程按照国家人类基因组研究伦理学准则进行,所有入选者均签署知情同意书。

### 1.2 主要试剂及仪器

血液/细胞/组织 DNA 提取试剂盒(离心柱型)、RNA 酶( RNase, 100 mg/ml )均购自北京天根生物科技有限公司,组织 DNA 提取试剂盒、DNA Marker DL1000、ExTaq 酶、EcoT22I 内切酶均购自大连宝生物工程有限公司,无水乙醇购自成都市科龙化工试剂厂, 50 × TAE 电泳缓冲液购自北京百泰克生物科技有限公司, Biowest 琼脂糖、Gold ViewI 型核酸染色剂购自北京索莱宝科技有限公司,引物由上海生工生物工程有限公司合成。电热恒温水浴箱 DK-8D 型购自上海森性实验有限公司, ABI Veriti 型多重梯度 PCR 仪、微量分光光度计 NanoDrop 2000 购自 Thermo 公司,电泳仪、水平电泳槽 DYY-10C 购自北京六一仪器厂,凝胶成像图像分析系统购自美国 Bio Rad 公司。

### 1.3 DNA 提取

组织 DNA 提取:采用血液/细胞/组织 DNA 提取试剂盒提取 21 例肝癌患者组织标本中的 DNA; 血液 DNA 提取:采用血液 DNA 提取试剂盒提取肝癌家系中 64 例非肝癌患者及正常对照组家系 39 例外周静脉血液标本中的 DNA; 将提取的 DNA 置于 -20 °C 冰箱中保存备用。

### 1.4 *ESR1* 基因的 PCT 扩增

PCR 引物由 Primer5 软件设计并经上海生工生物工程技术服务有限公司合成,扩增产物长度 719 bp,序列如下:

*ESR1*-F: 5'-AAGGAAGCCGAAACTCTG-3'

*ESR1*-R: 5'-GTTCCAAACCCATCGTCA-3'

PCR 反应体系:采用 25  $\mu$ l 反应体系,其中 DNA 模板 1  $\mu$ l; 上下游引物各 1  $\mu$ l; dNTP Mixture( 各 2.5

mmol/L) 2  $\mu$ l; 10  $\times$  ExTaq Buffer( Mg<sup>2+</sup> plus) 2.5  $\mu$ l, ExTaq 酶( 5 U/ $\mu$ l) 0.125  $\mu$ l; 灭菌蒸馏水加至 25  $\mu$ l。

PCR 反应条件: 95  $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 95  $^{\circ}$ C 变性 45 s, 58  $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 进行 32 个循环后 72  $^{\circ}$ C 最终延伸 7 min。

PCR 产物鉴定: 取 5  $\mu$ l PCR 反应产物在 2% 琼脂糖凝胶( 含核酸染料 1  $\mu$ g/20 ml) 中 100 V 60 mA 电泳 30 min 后, 在伯乐 Chemi DOC XRS + 化学发光成像系统下观察结果。

### 1.5 酶切法对 *ESRI* 基因进行限制性片段长度多态性分析

酶切反应体系为 10  $\mu$ l, 其中 EcoT22I 0.8  $\mu$ l, 10  $\times$  Buffer 1  $\mu$ l, DNA 6  $\mu$ l, 灭菌蒸馏水 2.2  $\mu$ l。37  $^{\circ}$ C 水浴过夜。产物经 3% 琼脂糖凝胶电泳 1 h, 在伯乐 Chemi DOC XRS + 化学发光成像系统下分析结果。同时随机选部分 PCR 产物经胶回收纯化后送上海生工生物工程技术有限公司测序。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件分析数据。根据 Hardy-Weinberg 定律, 计算各基因型在各组人群中的期望值和实际值, 采用  $\chi^2$  检验评估各基因型在两组人群中的遗传平衡吻合程度; 同时用非条件 Logistic 回归法计算相对危险度( OR) 和 95% 可信区间( 95% CI) 以表示各种基因型与 HCC 风险的相关性, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *ESRI* 基因 PCR 产物的鉴定

鉴定结果( 图 1) 显示, PCR 产物与预计的扩增片段大小一致, 均为 719 bp, 表明已成功扩增含 rs3798757 位点的 *ESRI* 基因片段。1 ~ 5 泳道为正常对照组标本扩增的 *ESRI* 基因片段, 大小为 719 bp; 6 ~ 10 泳道为肝癌高发家系组标本扩增的 *ESRI* 基因片段, 大小为 719 bp。

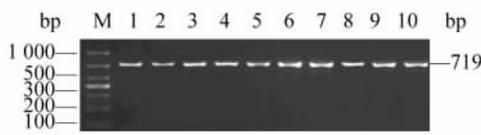


图 1 *ESRI* 基因 PCR 产物的鉴定

Fig. 1 Identification of PCR product of *ESRI* gene

M: DNA marker ( DL1000 ); Lanes 1-5: Normal control families, 719 bp; Lanes 6-10: HCC high incidence families, 719 bp

### 2.2 *ESRI* 基因 rs3798757 位点基因型频率的分布多态性酶切分析( 图 2) 和基因测序( 图 3) 结果

显示, *ESRI* rs3798757 位点存在野生型 A 和突变型 G 两种等位基因, 野生型纯合子 AA 可被完全切为 434、285 bp 两条条带; 突变型纯合子 GG 不能被切开, 仅有 719 bp 一条条带; 突变型杂合子 AG 不完全被切开, 出现 719 bp、434 bp、285 bp 三条条带。结果说明, 3、4、6、8 泳道为野生型纯合子 AA, 1、7 泳道为突变型纯合子 GG, 2、5 泳道为突变型杂合子 AG。PCR 纯化产物测序鉴定结果( 图 3) 显示, 箭头所指处为 SNP 位点, 图 A 为基因型 GG; 图 B 为基因型 AA; 图 C 为基因型 AG。



图 2 *ESRI* 基因 rs3798757 位点酶切多态性凝胶电泳分析

Fig. 2 Genotyping of the *ESRI* rs3798757 SNP by agarose gel electrophoresis analysis

M: DNA marker ( DL1000 ); Lanes 1 and 7: GG genotype ( 719 bp ); Lanes 2 and 5: AG genotype ( 719-, 434- and 285 bp ); Lanes 3, 4, 6 and 8: AA genotype ( 434- and 285 bp )

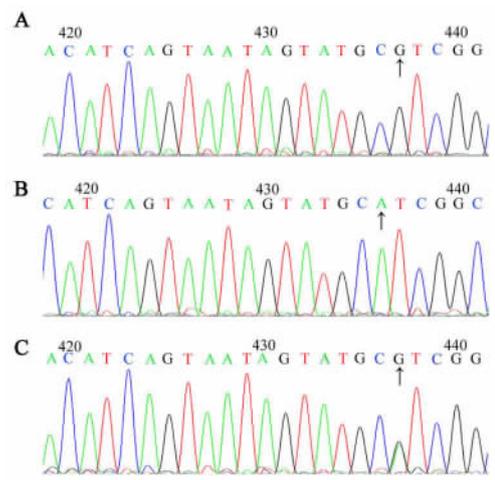


图 3 *ESRI* 基因 rs3798757 位点 SNP 测序分析

Fig. 3 A part of the nucleotide sequences of the *ESRI* rs3798757 SNP

A: GG genotype; B: AA genotype; C: AG genotype

### 2.3 *ESRI* rs3798757 位点基因型频率的吻合度

通过行  $X^2$  列卡方检验, *ESRI* 基因 rs3798757 位点各基因型频率与期望值吻合度较好(  $P > 0.05$  ), 符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡, 表明各组人群具有

良好的代表性(表 1)。

表 1 HCC 高发家系和正常对照家系成员间 *ESRI* 基因 rs3798757 位点基因型频率的吻合度[ *n*(%) ]

Tab.1 Comparison of the genotype frequencies of the *ESRI* rs3798757 SNP between the HCC high incidence families population and normal control families

Genotype	Normal control families( <i>N</i> = 39 )		$\chi^2$	<i>P</i>	HCC high incidence families ( <i>N</i> = 85 )		$\chi^2$	<i>P</i>
	Actual value	Expected value			Actual value	Expected value		
AA	29( 74.36 )	27.1( 69.49 )			71( 83.53 )	70.9( 80.57 )		
AG	7( 17.95 )	10.8( 27.69 )	2.014	0.365	10( 11.76 )	16.1( 18.29 )	3.389	0.184
GG	3( 7.69 )	1.1( 2.82 )			4( 4.71 )	1.0( 1.14 )		

2.5 *ESRI* 基因 rs3798757 位点基因型与罹患 HCC 风险的关系

正常系人群中基因型 AA、AG、GG 的频率分别为 74.36%、17.95%、7.69%；肝癌家系中肝癌患者基因型 AA 频率为 95.24%，基因型 AG 频率为 4.76%，无 GG 基因型携带者；肝癌家系中非肝癌患者基因型 AA、AG、GG 的频率分别为 79.69%、14.06%、6.25%。经分析，正常家系人群 AG、GG

基因型个体发生 HCC 的风险率分别是 AA 基因型个体的 0.218(95% CI 为 0.025 ~ 1.917, *P* = 0.170) 和 0.509(95% CI 为 0.049 ~ 5.260, *P* = 0.571)；肝癌家系中非肝癌者 AG、GG 基因型的个体发生 HCC 的风险分别是 AA 基因型个体的 0.298(95% CI 为 0.035 ~ 2.515, *P* = 0.266)、0.671(95% CI 为 0.070 ~ 6.391, *P* = 0.729)，差异无统计学意义(*P* > 0.05, 表 2)。

表 2 *ESRI* 基因 rs3798757 位点基因型与 HCC 风险的关系[ *n*(%) ]

Tab.2 Risk evaluation of the *ESRI* rs3798757 genotype on the development of HCC [ *n*(%) ]

Genotype	Patients of HCC families	Normal control families	OR( 95% CI ) <sup>①</sup>	Non-patients of HCC families	OR( 95% CI ) <sup>②</sup>
AA	20( 95.24 )	29( 74.36 )	1	51( 79.69 )	1
AG	1( 4.76 )	7( 17.95 )	0.218( 0.025 ~ 1.917 ) <sup>△</sup>	9( 14.06 )	0.298( 0.035 ~ 2.515 ) <sup>△△</sup>
GG	0	3( 7.69 )	0.509( 0.049 ~ 5.260 ) <sup>▼</sup>	4( 6.25 )	0.671( 0.070 ~ 6.391 ) <sup>▼▼</sup>

① AG/AA, <sup>△</sup> *P* = 0.170; GG/AA, <sup>▼</sup> *P* = 0.571; ② AG/AA, <sup>△△</sup> *P* = 0.266; GG/AA, <sup>▼▼</sup> *P* = 0.729

3 讨论

肿瘤的发生、发展是多基因、多因素参与的多阶段的病理变化过程,是个人遗传与外界环境共同作用的结果。基因作为遗传物质的载体,其 SNP 构成人类基因组 90% 以上的变异,是决定个体之间遗传差异的重要的物质基础,因其易于分型、在人群中具有最大的数量和最广泛的分布等特点,SNP 目前已经成为现代遗传变异与复杂性状研究中最重要研究对象。有学者研究<sup>[7-8]</sup>发现,肝癌的发病率呈现显著的性别差异(男女比为 7.2:1),且在更年期前女性肝癌患者无论自然生存率还是术后生存率均高于男性,这可能与个体中雌激素的水平有关。研究还

表明,雌激素及其受体过表达不仅与乳腺癌<sup>[9]</sup>、子宫内膜癌<sup>[10]</sup>、宫颈癌<sup>[11]</sup>等雌激素靶器官的恶性肿瘤有关,也可能与肝癌<sup>[12]</sup>、胃癌、肺癌和结肠直肠癌等雌激素非靶器官恶性肿瘤<sup>[6]</sup>密切相关。Nilsson 等<sup>[13]</sup>发现,*ESRI* SNP 可能影响 *ESRI* 表达水平,进而影响雌激素发挥其调节癌变基因与抑癌基因的表达,从而诱导或抑制肿瘤的发生。

本研究以肝癌相关基因 *ESRI* 为目的基因,对其 rs3798757 位点进行分析,发现基因总长为 1 001 bp,第 501 位碱基由正常 A 突变为 G。结果表明,广西扶绥县作为我国的肝癌高发发现场之一,其正常家系人群携带基因型 AG、GG 个体发生 HCC 的风险率分别是携带基因型 AA 的 0.218 和 0.509;肝

癌高发家系中非肝癌者 AG、GG 基因型个体发生 HCC 的风险率分别是 AA 基因型个体的 0.298 和 0.671, 差异无统计学意义。说明在广西扶绥县壮族人群中, *ESR1* 基因 rs3798757 位点基因多态性与发生 HCC 无关。此结论与 Eagon 和宋扬等<sup>[14-15]</sup>对 *ESR1* 基因的表达与肝癌的发生、发展及预后无关的结果相一致。

本课题以广西扶绥县壮族人群为研究对象, 分析了 *ESR1* 基因 rs3798757 位点多态性, 为进一步研究该地区肝癌高危人群的发病风险提供了分子遗传学的依据, 并对肝癌的预防有一定的参考意义。但 *ESR1* 基因多态性的类型和频率与种族、地域存在相关性。不同种族人群中相同 SNP 位点的分布频率差异较大, 不同民族、种族的人群不同的生活习惯及环境致癌物暴露等因素在肝癌的发生中可能引起不同的作用。因此, *ESR1* 基因 rs3798757 SNP 与肝癌遗传易感性的关系, 还需要在不同民族、不同地区自然人群中作进一步探讨。

[ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Herszenyi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors [ J ]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14( 4 ): 249-258.  
 [ 2 ] Chen J G, Zhang S W. Liver cancer epidemic in China: Past, present and future [ J ]. Semin Cancer Biol, 2011, 21( 1 ): 59-69.  
 [ 3 ] 胡蓉蓉, 刘海燕. MiRNA-146a rs2910164 单核苷酸多态性与肝癌易感性的 Meta 分析 [ J ]. 世界华人消化杂志, 2014, 22( 11 ): 1581-1586.  
 [ 4 ] 邹劲林, 汤聪, 莫湘琼. 性激素在肝癌发生中作用的动物实验 [ J ]. 中国实用医药, 2012, 7( 22 ): 23-24.  
 [ 5 ] 李方春, 席微娜, 熊婷. 雌激素受体  $\alpha$  基因与乙型肝炎后肝硬化、原发性肝癌关系的研究进展 [ J ]. 南昌大学学报: 医学版, 2010, 50( 3 ): 136-138.

化、原发性肝癌关系的研究进展 [ J ]. 南昌大学学报: 医学版, 2010, 50( 3 ): 136-138.  
 [ 6 ] 唐和孝, 曾敏, 廖永德. 雌激素受体与雌激素非靶器官肿瘤的研究进展 [ J ]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19( 3 ): 235-240.  
 [ 7 ] El-Serag H B, Rudolph K L. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis [ J ]. Gastroenterology, 2007, 132( 7 ): 2557-2576.  
 [ 8 ] 罗晓丽, 谭文婷, 周媛, 等. ER $\alpha$  及 ER $\beta$  在 HBV 相关肝细胞癌中的表达及临床意义 [ J ]. 第三军医大学学报, 2014, 36( 6 ): 564-567.  
 [ 9 ] Xia P, Jin T, Geng T, et al. Polymorphisms in *ESR1* and *FLJ43663* are associated with breast cancer risk in the Han population [ J ]. Tumour Biol, 2014, 35( 3 ): 2187-2190.  
 [ 10 ] Sun L, Wang J, Zhang L, et al. Expression of ER-alpha36, a novel variant of estrogen receptor in endometrial carcinoma and its clinical significance [ J ]. Gynecol Obstet Invest, 2013, 75( 1 ): 68-72.  
 [ 11 ] 顾依群, 张晓波, 王爱春, 等. 雌、孕激素及其受体与宫颈癌发病机制的关系 [ J ]. 现代肿瘤医学, 2013, 21( 7 ): 1632-1634.  
 [ 12 ] Hishida M, Nomoto S, Inokawa Y, et al. Estrogen receptor 1 gene as a tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma detected by triple-combination array analysis [ J ]. Int J Oncol, 2013, 43( 1 ): 88-94.  
 [ 13 ] Nilsson M, Naessen S, Dahlman I, et al. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with bulimic disease in women [ J ]. Mol Psychiatry, 2004, 9( 1 ): 28-34.  
 [ 14 ] Eagon P K, Francavilla A, Dileo A, et al. Quantitation of estrogen and androgen receptors in hepatocellular carcinoma and adjacent normal human liver [ J ]. Dig Dis Sci, 1991, 36( 9 ): 1303-1308.  
 [ 15 ] 宋扬, 冯明英, 张惠中. 原发性肝细胞癌中雌激素受体与 B 的表达及临床意义 [ J ]. 陕西医学杂志, 2005, 34( 2 ): 153-155.

[ 收稿日期 ] 2014 - 05 - 21 [ 修回日期 ] 2014 - 08 - 10  
 [ 本文编辑 ] 阮芳铭

· 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/T 3358 - 2009《统计学词汇及符号》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 ) 卡方检验用希文小写  $\chi^2$ ; ( 7 ) 相关系数用英文小写  $r$ ; ( 8 ) 自由度用希文小写  $\nu$ ; ( 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 )