

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.06.020

· 综 述 ·

RNA 结合蛋白 HuR 在肿瘤耐药及药物敏感性中的作用

The role of RNA-binding protein HuR in drug resistance and drug sensitivity of tumor

楚慧丽, 关雅萍 综述; 王俊 审阅(中国人民解放军济南军区总医院肿瘤科, 山东 济南 250031)

[摘要] 人抗原 R (human antigen R, HuR) 属于果蝇胚胎致死异常视觉 (embryonic lethal abnormal vision, ELAV) 家族的 RNA 结合蛋白 (RNA-binding protein, RBP), 1996 年克隆成功, 随后发现其在神经发育和细胞分化中具有重要作用。近年发现, HuR 通过增强肿瘤相关 RNA 的稳定性而参与了肿瘤发生、发展、转移和血管生成, 具有类似原癌基因的功能; 但也有研究显示 HuR 具有双重作用, 既能促进肿瘤细胞对化疗药物多柔比星、吉西他滨的敏感性, 又与肿瘤细胞对顺铂、紫杉醇类药物耐药相关。本文结合笔者所在课题组前期对 HuR 的研究基础, 就 HuR 在肿瘤多药耐药及药物敏感性中的作用简要作一综述。

[关键词] HuR; 多药耐药; 药物敏感性

[中图分类号] R730.5; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)06-0707-05

化疗是内科治疗恶性肿瘤的重要手段, 尽管近年来新的化疗药物不断出现、化疗方案不断改进, 肿瘤耐药性仍然是化疗失败的主要原因。其中, 多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 作为肿瘤细胞的重要防御机制常使得肿瘤细胞同时对阿霉素、环磷酰胺等化学结构和作用机理迥然不同的抗癌药物均产生耐药, 极大降低了化疗的有效性, 最终导致化疗失败、肿瘤复发和转移^[1]。因此, 寻求逆转 MDR 的途径和方法是一个亟待解决的课题。人抗原 R (human antigen R, HuR) 属于果蝇胚胎致死异常视觉 (embryonic lethal abnormal vision, ELAV) 家族的 RNA 结合蛋白 (RNA-binding protein, RBP), 近年发现其在神经发育和细胞分化、肿瘤发生、进展等过程中发挥重要作用^[2,3]。本综述将系统分析 RNA 结合蛋白 HuR 介导的肿瘤耐药和药物敏感性。

1 肿瘤耐药的现状

肿瘤耐药可分为原发性耐药 (intrinsic multi-drug resistance) 和获得性耐药 (acquired multi-drug resistance), 其中后者约占 70% ~ 80%, 是目前抗肿瘤治疗过程中急需解决的主要难题。肿瘤 MDR 机理受多方面的调控, 表现为肿瘤细胞多因素的抗药性。

首先, 细胞内耐药相关分子的转录水平调控在化疗耐药中起重要作用, 主要包括以下几个方面: (1) 通过细胞膜改变药物摄入和外流, 使细胞内药物浓度降低, 相关分子包括 *MDR1* 基因表达产物多药耐药相关蛋白 (multi-drug resistance related protein, MRP) 和肺耐药蛋白 (lung resistance-related pro-

tein, LRP) 等。(2) 细胞内药物的激活或灭活改变, 引起的代谢性耐药, 涉及谷胱甘肽、谷胱甘肽转移酶和 P450 家族等。(3) 细胞内药物靶酶水平改变, 或细胞内靶酶与药物的亲和力发生改变, 涉及拓扑异构酶 II (TOP II)、二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR)、微管蛋白等。(4) DNA 损伤修复功能加强, 如甲基鸟嘌呤甲基转移酶 (methyl guanine methyltransferase, MGMT) 等。(5) 细胞凋亡调节的改变, 其中, P-gp 为 *MDR1* 的编码产物, 相对分子量 170 000, 为 ATP 结合盒式主动转运载体 B 亚家族成员 1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1, ABCB1), 是研究最早、最广泛、最深入的 MDR 蛋白。P-gp 有 2 个高度保守的 ATP 结合位点, 可通过能量依赖的形式将多柔比星、环磷酰胺和 5-FU 等疏水性化合物逆浓度梯度泵出细胞外, 从而降低细胞内的药物浓度, 使其低于细胞毒水平。研究^[4]证实, 肿瘤细胞在接触一种或几种化疗药物后可产生交叉耐药, 甚至对未列入化疗方案的药物也产生耐药, 提示 P-gp 具有广泛的底物特异性。因此, 近 30 年来 MDR 已成为肿瘤化疗的主要障碍。

虽然 *MDR1* 基因启动子甲基化、启动子区的调

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81272619)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272619)

[作者简介] 楚慧丽 (1985 -), 女, 山东省菏泽市人, 硕士, 技师, 主要从事肿瘤分子诊断方面的研究, E-mail: chuhuilic@163.com

[通信作者] 王俊 (Wang Jun, corresponding author), E-mail: ggjun2005@126.com

控元件及与其结合的转录因子均可调控 *MDR1* 基因的转录,提示靶向抑制 *MDR1* mRNA 表达可降低 P-gp 水平,但目前使用的干预 *MDR1* mRNA 表达的不同方法(锤头状核酶、反义寡核苷酸及 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)等)已经证实效果欠佳。因此,转录水平可能不是控制 *MDR1* 基因表达的唯一因素,包括耐药相关分子的 mRNA 稳定性和翻译调控在内的基因转录后调控也参与了肿瘤耐药。

除基因表达水平外,耐药还可能与基因突变有关。在结直肠癌中,EGFR 高表达并不能提示抗 EGFR 单抗(西妥昔单抗和帕尼单抗)治疗有效,EGFR 通路中 *K-RAS* 基因、*N-RAS* 基因的突变状态(还包括 *BRAF* 基因突变)才是决定单抗治疗是否有效的标记物^[5-6]。这种突变常常是原发性的,突变人群天然不适合抗 EGFR 单抗治疗。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是抑制肿瘤生长重要的靶向药物,包括吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等^[7]。自 2004 年以来,人们逐渐确立了一种观点即仅部分 NSCLC 患者对 TKI 有效^[8]。开始,人们发现非吸烟、女性、亚洲患者是 TKI 治疗的优势人群,随后证实 *EGFR* 突变才是针对 EGFR 靶向治疗的敏感性标志物,这些突变包括 19 外显子缺失突变、21 外显子点突变 L858R 及 20 外显子插入突变^[9]。进一步研究^[10]发现,NSCLC 不仅存在敏感性突变,也存在耐药性突变,如 *EGFR* 基因外显子 20 的 T790M 耐药性突变和 *MET* 基因扩增。其中 T790M 突变是导致 TKI 耐药的主要因素,约占 50%,它可以和敏感性突变同时存在,或单独发生;可以原发存在,或经 TKI 治疗后诱导产生。在乳腺癌中,*HER-2* 基因扩增导致的蛋白过表达是决定抗 *HER-2* 单抗治疗的首要前提,目前临床上曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼的使用取得了显著疗效^[11],但部分患者仍然会发展成耐药,可能也与基因突变或扩增相关。

可见,肿瘤耐药和敏感性机制极其复杂,不同肿瘤类型机制不同,针对同一靶点的敏感性、耐药性机制也不相同。肿瘤可存在原发和获得性耐药两种耐药类型,耐药分子机制涉及到转录机制、转录后机制,与基因突变、分子功能有关,也与分子的表达量相关。

2 HuR 的特点及其与肿瘤的发生、发展的关系

HuR 与 ELAV 家族的其它蛋白如 HuB/HeL-N1、HuC 和 HuD 不同,其不限于在神经组织和生殖器官

中表达,并有着独特的生物学功能。近年发现^[12],HuR 更重要、更广泛的作用是在转录后水平调控真核细胞基因表达,是唯一可以增强 RNA 稳定性的 ELAV 家族蛋白。由于 mRNA 的降解和稳定间的平衡机制涉及 mRNA 上的顺式作用元件和多种反式作用因子之间的相互作用,因此,HuR 蛋白的高级结构域与其对应的靶 mRNA 的结构元件是产生转录后调控的重要分子基础^[13]。现阶段研究最广泛的反式作用元件是位于 mRNA 3' 端未翻译区(3' UTR)富含腺嘌呤和尿嘧啶的序列(AU-rich elements, ARE),具有代表性的是 AUUUA 序列^[14]。一方面,已经证实细胞周期蛋白 cyclin A、cyclin B,细胞因子 TNF- α 和 IL-18,以及环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的 mRNA 3'UTR 均含有多个 ARE,具有受转录后调控的结构基础^[15-16]。另一方面,HuR 蛋白含 3 个 RNA 识别基序(RNA recognition motif, RRM),其中两个 RRM 与 HuR 结合 ARE 有关,另一个 RRM 涉及 HuR 与 poly(A)尾结合^[17]。既往对 HuR 功能的研究^[15-17]发现,正常情况下,HuR 主要表达在细胞核,但在多种条件如低氧和细胞因子等刺激下,激活的多种激酶信号通路使 HuR 磷酸化,通过 RRM 与 mRNA 3'UTR ARE 和其它反式作用因子结合,从细胞核转运到细胞质,并改变 RNA 的空间结构从而抑制脱腺苷化、抑制 mRNA 募集至外切酶体或阻断可识别 ARE 的核酸内切酶的活性,继而增强 mRNA 的稳定性。因此,ARE 与 HuR 结合,阻止 mRNA 降解,影响蛋白质的翻译效率,是基因转录后调控的重要分子机制。近年有研究^[17]表明,HuR 不仅与神经发育、细胞生长、分化有关,而且与肿瘤生物学行为关系密切,具体表现在:(1) *HuR* 基因定位于 19p13.2,此处编码众多原癌基因产物;(2) 肿瘤组织中的 *HuR* 表达水平明显高于正常组织;(3) 临床病理研究^[18-21]显示,多种肿瘤包括乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌肿瘤胞质 *HuR* 表达与肿瘤进展和预后相关,本课题组也在乳腺癌、NSCLC 和食管癌中证实了 *HuR* 的预后作用;(4) *HuR* 也参与了化合物诱导的肿瘤发生;(5) *HuR* 通过调控 COX-2、VEGF-A、VEGF-C、MMP-9 等因子表达影响肿瘤生长和转移。在乳腺癌中,肿瘤细胞过表达 *HuR*,而且 *HuR* 在肿瘤胞质中的表达与乳腺癌临床分期和复发密切相关,是乳腺癌预后的独立因子,*HuR* 也参与了乳腺癌多种基因的表达,提示 *HuR* 可能影响了肿瘤生物学行为^[22-23]。然而,*HuR* 在肿瘤耐药中的作用地位相关尚未明确。

3 HuR 与肿瘤耐药

HuR 与肿瘤化疗药物、内分泌药物耐药机制密切相关。在人乳腺癌 MCF-7 细胞中, HuR 能够稳定编码耐药相关蛋白 mRNA 及活化下游 MAPK 和 JNK 信号通路, 因此其可作为参与他莫昔芬耐药过程中关键的靶分子^[24]。在神经胶质瘤中, HuR 通过增加 Bcl-2 蛋白表达进而参与耐药的发生和肿瘤生长^[25]。在胃癌、胰腺导管癌和 NSCLC 中, III 型 β 微管蛋白(tubulin beta 3, TUBB3)的高水平表达与化疗疗效及患者预后呈负相关^[26-28]。Raspaglio 等^[28]的研究结果表明, TUBB3 高表达的肿瘤细胞质 HuR 染色也呈阳性。进一步体外研究^[29-30]发现, 在卵巢癌 A2780 细胞株中, HuR 与 miR-200c 可共调节 TUBB3 的表达, 并与紫杉醇和顺铂的耐药表型有关。在对紫杉醇和激素耐药的前列腺癌细胞中引入 miR-34a 的前体, 导致 HuR、Bcl-2 和 SIRT1 表达下调, SIRT1 的 3'UTR 活性受到抑制, 说明 HuR 可能参与了紫杉醇耐药。最近的研究^[31]表明, 在一些三阴性乳腺癌患者中, 不良预后与 EGFR 过表达、HuR 导致的 COX2 mRNA 稳定性增加有关。本课题组在对乳腺癌的研究中发现^[17], 胞质阳性表达的 HuR 与 P-gp 表达、淋巴结转移呈正相关, 是乳腺癌患者不良预后因素。多柔比星可促进乳腺癌细胞质 HuR 蛋白积累, 增加 MDR1 mRNA 稳定性, 这是造成乳腺癌获得性耐药的重要机制之一^[32]。

然而, 胞质 HuR 表达在临床上到底能否成为判定化疗有效的标志物呢? 本课题组前期检测了 139 例乳腺癌活检标本中 HuR 的表达情况, 发现胞质 HuR 表达率为 43.2%, 与之前报道的另一组数据十分接近(胞质 HuR 表达率为 46.3%), 它与肿瘤分化、激素受体状态(ER 和 PR)显著相关^[18,21]。胞质 HuR 表达虽然不能预测接受新辅助化疗患者的病理缓解(pCR), 却是预测不良预后的独立因素, 且联合分析胞质 HuR 表达和 pCR 可更好预测乳腺癌患者生存。这说明, 不论乳腺癌患者是否接受新辅助化疗还是辅助化疗, 胞质 HuR 作为不良预后标记的意义并未发生改变^[21]。这也进一步说明胞质 HuR 并不能作为检测联合化疗是否有效的标志物, 例如含蒽环类和紫杉类药物化疗方案。

综上所述, 肿瘤细胞的存活和对化疗药物或分子靶向药物的反应性是依赖 HuR 的一种机制, HuR 应被认为是克服耐药性的一个新的治疗靶点。例如, 十二碳六烯酸治疗增加了 nr-HaCaT 细胞对紫外线的敏感性, 并通过增加 bax/bcl-2 比值和 caspase-3

活性, 同时降低 COX-2 水平, 最终诱导细胞凋亡。经 HuR siRNA 转染的 nr-HaCaT 细胞可以通过下调 HuR 的表达模仿十二碳六烯酸的促凋亡作用^[33]。

4 HuR 与药物敏感性

Costantino 等^[34]发现, HuR 通过稳定吉西他滨关键代谢酶脱氧胞苷激酶的 mRNA, 从而增强了肿瘤细胞对吉西他滨的敏感性。随后研究^[35]发现, HuR 胞质表达与增加的 T 分期相关, 接受吉西他滨治疗的患者 HuR 表达状态是预测总生存的重要指标。最近 Li 等^[36]报道, HuR 表达也与 5-FU 的敏感性有关, 三阴性乳腺癌细胞的 HuR 胞质积累导致 Forkhead 盒转录因子 1 (Forkhead box O transcription factor 1, FOXO1) 稳定性增高, 继而使得细胞对药物更敏感。有趣的是, 在胰腺癌中脱氧胞苷激酶表达与 HuR 表达显著相关, 肿瘤表达脱氧胞苷激酶和胞质表达 HuR 的患者总生存较阴性表达的患者长, 且在体外实验中证实脱氧胞苷激酶是决定细胞对 5-FU 敏感的靶蛋白^[37]。Latorre 等^[38]研究表明, 对多柔比星耐药的乳腺癌 MCF-7 细胞过表达多药耐药转运体三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2 (adenosine triphosphate-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2) 同时下调 HuR 而诱导耐药, 该结果与下调 HuR 表达产生的效果一致。后续进一步研究^[39]发现, 蛋白激酶 C 磷酸化 HuR 的丧失才是导致耐药的关键因素。然而, 在不同表型乳腺癌细胞中, HuR 调控的靶分子可能不同, 这种差异可能使得 HuR 在乳腺癌治疗中的作用更加复杂^[40]。

HuR 的作用也并不是孤立的, 它可能与其它分子协同作用。例如 HuR 与 miR-548c-3p 竞争调控 TOP2A 翻译, 稳定 TOP2A mRNA 从而诱导细胞凋亡^[41], 或者其它 RNA 结合蛋白发挥了相似的作用。有研究者^[42]就发现, 在乳腺癌中另一种 RNA 结合蛋白 tristetraprolin 的基因多态性(rs3746083)与靶向药物曲妥珠单抗的耐药有密切关系。

5 小结

HuR 通过转录后机制发挥多种功能, 调控不同靶 mRNA 的表达和蛋白翻译从而介导细胞毒药物、小分子抑制剂及分子靶向药物对肿瘤细胞的反应性。最近, 利用 RNA 免疫沉淀和微阵列分析^[40]发现, 在雌激素受体阴性和阳性的乳腺癌中, HuR 通过调节一系列 mRNA 从而发挥不同的功能, 这说明肿瘤亚型也是决定 HuR 作用的主要因素。由此假设, 许多对耐药或敏感相关基因是受 HuR 和其他

RNA 结合蛋白调节的, 那么 HuR 的表达可能是肿瘤对药物产生反应性的一种新机制。在不同的细胞和组织类型或在肿瘤的发生、发展的不同阶段, HuR 发挥的作用不同, 靶点也不同。因此, 以 HuR 为靶点的个体化抗肿瘤策略可能为肿瘤治疗带来新的希望。然而, 在此之前有必要对 HuR 的结构生物学进行系统研究, 以阐明这种 RNA 蛋白是如何被调控的。

[参 考 文 献]

- [1] Chien AJ, Moasser MM. Cellular mechanisms of resistance to anthracyclines and taxanes in cancer: Intrinsic and acquired [J]. *Semin Oncol*, 2008, 35(2 Suppl 2): S1-S14.
- [2] Ma WJ, Cheng S, Campbell C, et al. Cloning and characterization of HuR, a ubiquitously expressed ELAV-like protein [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(14): 8144-8151.
- [3] Campos AR, Grossman D, White K. Mutant alleles at the locus ELAV in drosophila melanogaster lead to nervous system defects: A developmental-genetic analysis [J]. *J Neurogenet*, 1985, 2(3): 197-218.
- [4] McDevitt CA, Callaghan R. How can we best use structural information on P-glycoprotein to design inhibitors? [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 113(2): 429-441.
- [5] Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer [J]. *Nature*, 2012, 486(7404): 532-536.
- [6] Reimers MS, Zeesteeaten E, Kuppen P, et al. Biomarkers in precision therapy in colorectal cancer [J]. *Gastroenterology Report*, 2013, 1(3): 166-183.
- [7] Mok TS, Lee K, Leung L. Targeting epidermal growth factor receptor in the management of lung cancer [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(1): 101-109.
- [8] Hotta k, Kiura K, Ueoka H, et al. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2004, 46(2): 255-261.
- [9] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2866-2874.
- [10] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 786-792.
- [11] Jhaveri KJ, Esteva FJ. Pertuzumab in the treatment of HER2⁺ breast cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(4): 591-598.
- [12] Topisirovic I, Siddiqui N, Orolicki S, et al. Stability of eukaryotic translation initiation factor 4E mRNA is regulated by HuR, and this activity is dysregulated in cancer [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(5): 1152-1162.
- [13] Bolognani F, Perrone-Bizzozero NI. RNA-protein interactions and control of mRNA stability in neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(3): 481-489.
- [14] Espel E. The role of the AU-rich elements of mRNAs in controlling translation [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2005, 16(1): 59-67.
- [15] Suswam E, Li Y, Zhang X, et al. Tristetraprolin down-regulates interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in malignant glioma cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(3): 674-682.
- [16] Johann AM, Weigert A, Eberhardt W, et al. Apoptotic cell-derived sphingosine-1-phosphate promotes HuR-dependent cyclooxygenase-2 mRNA stabilization and protein expression [J]. *J Immunol*, 2008, 180(2): 1239-1248.
- [17] Zhang J, Chen X. Posttranscriptional regulation of p53 and its targets by RNA-binding proteins [J]. *Curr Mol Med*, 2008, 8(8): 845-849.
- [18] Zhu Z, Wang B, Bi J, et al. Cytoplasmic HuR expression correlates with P-gp, HER-2 positivity, and poor outcome in breast cancer [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(4): 2299-2308.
- [19] Zhang C, Xue G, Bi J, et al. Cytoplasmic expression of the ELAV-like protein HuR as a potential prognostic marker in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2013, 35(1): 73-80.
- [20] Wang J, Wang B, Bi J, Zhang C. Cytoplasmic HuR expression correlates with angiogenesis, lymphangiogenesis, and poor outcome in lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(Suppl 1): S577-S585.
- [21] Wang J, Li D, Wang BC, Wu Y. Predictive and prognostic significance of cytoplasmic expression of ELAV-like protein HuR in invasive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141(2): 213-224.
- [22] Heinonen M, Fagerholm R, Aaltonen K, et al. Prognostic role of HuR in hereditary breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(23): 6959-6963.
- [23] Ortega AD, Sala S, Espinosa E, et al. HuR and the bioenergetic signature of breast cancer: A low tumor expression of the RNA-binding protein predicts a higher risk of disease recurrence [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(11): 2053-2061.
- [24] Hostetter C, Licata LA, Witkiewicz A, et al. Cytoplasmic accumulation of the RNA binding protein HuR is central to tamoxifen resistance in estrogen receptor positive breast cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(9): 1496-1506.
- [25] Filippova N, Yang X, Wang Y, et al. The RNA-binding protein HuR promotes glioma growth and treatment resistance [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(5): 648-659.
- [26] Urano N, Fujiwara Y, Doki Y, et al. Clinical significance of class III beta-tubulin expression and its predictive value for resistance to docetaxel-based chemotherapy in gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(2): 375-381.
- [27] Lee KM, Cao D, Itami A, et al. Class III beta-tubulin, a marker of resistance to paclitaxel, is overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma and intraepithelial neoplasia [J]. *Histopathology*, 2007, 51(4): 539-546.
- [28] Seve P, Isaac S, Tredan O, et al. Expression of class III β -tubulin

- is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(15): 5481-5486.
- [29] Raspaglio G, De Maria I, Filippetti F, et al. HuR regulates beta-tubulin isotype expression in ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 5891-5900.
- [30] Prislei S, Martinelli E, Mariani M, et al. MiR-200c and HuR in ovarian cancer [J/OL]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 72 [2014-04-20]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/72>.
- [31] Hsia TC, Tu CY, Chen YJ, et al. Lapatinib-mediated COX-2 expression via EGFR/HuR interaction enhances the aggressiveness of triple-negative breast cancer cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 83(4): 857-869.
- [32] 楚慧丽, 王俊, 朱忠鹏, 等. 沉默 HuR 表达增加人乳腺癌耐药 MCF-7/Adr 细胞对多柔比星的敏感性 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(2): 153-157.
- [33] Serini S, Donato V, Piccioni E, et al. Docosahexaenoic acid reverts resistance to UV-induced apoptosis in human keratinocytes. involvement of COX-2 and HuR [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(9): 874-885.
- [34] Costantino CL, Witkiewicz AK, Kuwano Y, et al. The role of HuR in gemcitabine efficacy in pancreatic cancer: HuR Up-regulates the expression of the gemcitabine metabolizing enzyme deoxycytidine kinase [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4567-4572.
- [35] Richards NG, Rittenhouse DW, Freydin B, et al. HuR status is a powerful marker for prognosis and response to gemcitabine-based chemotherapy for resected pancreatic ductal adenocarcinoma patients [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(3): 499-505.
- [36] Li Y, Yu J, DU D, et al. Involvement of post-transcriptional regulation of FOXO1 by HuR in 5-FU-induced apoptosis in breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1): 156-160.
- [37] McAllister F, Pineda DM, Jimbo M, et al. dCK expression correlates with 5-fluorouracil efficacy and HuR cytoplasmic expression in pancreatic cancer: A dual-institutional follow-up with the RTOG 9704 trial [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(6): 688-698.
- [38] Latorre E, Tebaldi T, Viero G, et al. Downregulation of HuR as a new mechanism of doxorubicin resistance in breast cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2012, 11: 13.
- [39] Latorre E, Castiglioni I, Gatto P, et al. Loss of protein kinase C δ /HuR interaction is necessary to doxorubicin resistance in breast cancer cell lines [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 349(1): 99-106.
- [40] Calaluce R, Gubin MM, Davis JW, et al. The RNA binding protein HuR differentially regulates unique subsets of mRNAs in estrogen receptor negative and estrogen receptor positive breast cancer [J/OL]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 126 [2014-04-20]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/126>.
- [41] Srikantan S, Abdelmohsen K, Lee EK, et al. Translational control of TOP2A influences doxorubicin efficacy [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(18): 3790-3801.
- [42] Griseri P, Bourcier C, Hieblot C, et al. A synonymous polymorphism of the Tristetraprolin (TTP) gene, an AU-rich mRNA-binding protein, affects translation efficiency and response to Herceptin treatment in breast cancer patients [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(23): 4556-4568.
- [收稿日期] 2014 - 05 - 14 [修回日期] 2014 - 11 - 04
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

化学元素和核素符号规范书写的要求

化学符号虽然是化学专业的学术交流语言,但在生物医学领域也有很广泛的使用。化学符号的书写有其特殊的规律和要求,生物医学论文中必须重视化学符号书写的规范化。根据 GB3102.8 - 93《物理化学和分子物理学的量和单位》的规定,把化学元素和核素符号书写的规范要求介绍如下:

- (1) 元素或核素的单字母符号均用正体大写,双字母符号首字母正体大写,第二个字母用正体小写。
- (2) 核素的核子数(质子数)应标注在元素符号的左上角,例如: ^{60}Co , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I 等;过去习惯把核子数标注在元素符号右上角的写法是错误的,例如: N^{14} , Co^{60} 等。
- (3) 离子价态的字符应标注在元素符号的右上角,例如: H^+ , Cl^- , O^{2-} , Mg^{2+} , Al^{3+} , PO_4^{3-} 等,不应写成 O^{-2} , O^{--} , Mg^{+2} , Mg^{++} , Al^{+++} , PO_4^{-3} 等。
- (4) 激发态的字符(电子激发态用 *; 核子激发态用正体 m, 也可用 *)标注在元素或核素符号的右上角,例如: $^{110}\text{Ag}^{\text{m}}$, $^{110}\text{Ag}^*$, He^* , NO^* 等。
- (5) 分子中核素的原子数标注在核素符号右下角,例如: H_2 , FeSO_4 等。
- (6) 质子数(原子序数)标注在元素符号左下角,例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 等。
- (7) 对于形状相似的元素符号、化合物的化学式符号,书写时应注意区分,如:Co(钴)—CO(一氧化碳),No(锗)—NO(一氧化氮),Ba(钡)—Ra(镭),Nb(铌)—Nd(钕)—Np(镎),HF(氟化氢)—Hf(铪)等。

(本刊编辑部)