

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.019

肿瘤细胞上皮间质转化表观遗传调控机制的研究进展

Research progress in epigenetics of epithelial to mesenchymal transition in tumor cells

翟羽¹综述;易龙²,常徽²审阅(1. 第三军医大学 学员7营,重庆 400038;2. 第三军医大学 营养与食品卫生学教研室,重庆 400038)

[摘要] 上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)指上皮细胞向间质细胞转变的现象,其在组织损伤修复等生命过程中是必需的。研究发现,EMT在肿瘤细胞侵袭和转移中发挥至关重要的作用,EMT不仅使肿瘤细胞获得迁移、侵袭、转移能力,同时还与肿瘤细胞抑制衰老和凋亡、抵抗放化疗和形成肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)密切相关,因此抑制EMT成为抑制肿瘤转移的新策略。肿瘤细胞EMT受到表观遗传的复杂调控,DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA在EMT发生中扮演十分重要的角色,因此肿瘤细胞EMT的表观遗传调控已经成为国内外的研究热点。本文就肿瘤细胞EMT表观遗传调控机制的研究进展予以综述。

[关键词] 上皮间质转化;肿瘤;表观遗传学

[中图分类号] R730.2; R394.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)01-0114-05

上世纪80年代,研究人员^[1]发现上皮细胞可以失去细胞极性,从而获得间质细胞的特性,并转变为间质细胞样形态,这一过程后来被命名为上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。EMT是一个动态的细胞行为,赋予细胞形态和特殊的可塑性,在组织器官形成、组织损伤修复等生命过程中都是必需的。MET在癌症发展进程中亦至关重要。在肿瘤细胞转移的早期,EMT过程使肿瘤细胞失去部分的上皮细胞特性,如细胞极性、细胞间的黏着性,从而使细胞获得更高的迁移性。在转移过程的后期,肿瘤细胞通过MET重塑上皮表型,表达黏附分子,从而与组织接触并整合进新器官形成转移灶^[2]。此外,EMT还与肿瘤细胞抑制凋亡、抵抗放化疗以及肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的形成密切相关^[3]。EMT是可逆、动态的细胞变化,涉及众多基因发生可逆、快速的改变,因此具有可逆、动态、广泛调控机制的表观遗传在其中发挥关键作用^[4-6]。

1 DNA甲基化在EMT转录因子转录调控中的作用

1.1 与EMT相关的转录因子

肿瘤细胞EMT发生需要多个信号分子的共同参与,以引起细胞内信号的级联放大反应,进而促使EMT转录因子(EMT-TFs)的激活^[7],其中CDH1(编码E-cadherin)和Snail在其中居核心地位。E-cadherin是一种钙依赖性跨膜糖蛋白,介导细胞同质黏附反应。E-cadherin表达下调是EMT发生的关键。

Snail属于EMT-TFs,在EMT的激活进程中,有大量的Snail在CDH1启动子区被募集,因CDH1启动子区的E-box(CAGGTG)区包含Snail的结合元件,Snail蛋白结合到该位点上后会募集其他EMT-TFs如Twist、ZEB与启动子区的结合元件结合^[8]。Snail在多种肿瘤细胞如肺癌、结肠癌、乳腺癌中与E-cadherin的表达呈负相关,因Snail及其他EMT-TFs可直接抑制E-cadherin的转录表达^[9-10]。但EMT-TFs对E-cadherin的转录调控并非这么简单。

1.2 甲基化作用与CDH1

甲基化在E-cadherin的转录调控中的作用越来越受到广泛的关注。首先,CDH1受DNA甲基化调控,涉及DNA甲基转移酶(DNMTs)介导的甲基化和TETs家族介导的去甲基化。在肿瘤的发生发展过程中启动子甲基化是导致E-cadherin表达缺失的重要因素,已有大量研究^[9-10]证实,在肝癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌中CDH1启动子5'端的CPG岛存在甲基化现象,从而导致E-cadherin的表达减少。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81372974)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81372974)

[作者简介] 翟羽(1995-),男,山东省济宁市人,本科生,主要从事膳食营养与肿瘤治疗研究, E-mail:zhaiyu9501@163.com

[通信作者] 常徽(CHANG Hui, corresponding author), E-mail: Henry8010@126.com

1.3 甲基化作用与 *Snail* 基因

甲基化与 *Snail* 基因表达的关系近年来报道逐渐增多。早期在鼠的皮肤癌研究^[11]发现, *Snail* 基因的表达与甲基化有关。研究者^[12]的实验表明: *Snail* 基因第一个内含子区甲基化与 *Snail* 的转录调节有关, 同时 E-钙黏素邻近启动子的甲基化参与下调其表达。而后续实验显示在白血病细胞中, 去甲基化药物如 5-Aza-2'-CdR 能通过去甲基化作用能使 *Snail* 基因表达增加, 重新诱导 E-cadherin 的表达^[13]。不仅 *Snail* 基因的表达与甲基化有关, DNMT1 也可以和 *Snail* 直接作用, 抑制其与 *CDHI* 启动子结合, 从而降低 *Snail* 对 *CDHI* 的转录抑制^[14]。总的来说, 甲基化通过不同途径参与 E-cadherin 的转录调控, 最终导致 E-cadherin 的表达沉默。

1.4 DNA 甲基化抑制剂在肿瘤治疗中的应用

在肿瘤细胞中 *CDHI* 的甲基化是异质的、动态变化的和不稳定的, 因此通过干涉 *CDHI* 的甲基化过程有望成为癌症治疗的一个新靶点。目前临床上已有利用去甲基化药物如 5-Aza、5-Aza-2'-CdR 治疗白血病的报道^[13]。但由于此类药物对 DNA 去甲基化不具特异性, 因此对基因表达的作用很难预测, 在临床上并没有广泛被应用到实体瘤的治疗中^[15]。如能发现针对 *CDHI* 基因特异性的去甲基化药物, 对肿瘤的治疗将是一个全新的突破。但甲基化并不总是伴有 E-cadherin 表达的缺失。如在结直肠癌细胞中, 甲基化与 E-cadherin 表达的增高有关。这提示 DNA 甲基化并不是 EMT 过程中的唯一的表遗传调控机制, 还可能涉及其他的表遗传机制。

2 组蛋白修饰在 EMT 调控网络中的作用

2.1 组蛋白去乙酰化作用与 EMT 过程

早期有实验发现, 在胃癌、前列腺癌和乳腺癌中均发现了组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 的过表达。Peinado 等^[16]的实验证实, 在小鼠细胞中 *Snail* 可募集 HDACs, 并与 HDACs 分子的 N 末端的 SNAG 结构域结合, 从而对 *CDHI* 启动子区的组蛋白进行修饰, 并抑制其转录。之后的诸多实验证实, 在胰腺癌^[17]、皮肤鳞状细胞癌^[18]等细胞中 *Snail* 与 HDACs 形成复合物, 抑制其转录从而影响 E-cadherin 的表达^[17-18], 说明了组蛋白去乙酰化是影响 EMT 进程的一种表遗传机制。除 *Snail* 外, Twist 也被证实可以与 HDACs 结合形成复合物而抑制 E-cadherin 的表达。只是在和 SNAG 结合的位点上与 *Snail* 不同^[19]。ZEB1 可协同组蛋白去乙酰化酶 sirtuin (SIRT) 1 使 *CDHI* 启动子区的 H3 组蛋白去乙酰化,

并抑制其转录^[20]。

2.2 组蛋白的去甲基化与 EMT 过程

除了组蛋白的去乙酰化, 组蛋白的去甲基化也被证实是在 EMT 进程一种存在的表遗传机制。去甲基酶 LSD1 在其中起了重要的作用。LSD1 通过其胺氧化酶结构域, 来催化甲基化组蛋白 N 末端的生物胺的氧化, 进而抑制基因的表达。在乳腺癌及白血病的癌细胞中, 均发现了 LSD1 的过表达^[21-22]。与其他组蛋白修饰因子类似的 LSD1 也需要与 *Snail* 结合, 从而共同对 E-cadherin 的表达实现抑制^[22]。

2.3 EMT 过程中组蛋白修饰的复杂调控网络

事实上 EMT 过程中众多的组蛋白修饰因子都与 *Snail* 或 ZEB 以及 Twist 的活性密切相关, 包括甲基转移酶 (EZH2、SUZ12、SUV39H1 和 G9a)、LSD1 以及多梳复合物蛋白 BMI1 等, EMT-TFs 与一系列组蛋白修饰因子相互作用, 形成一个精细调控的网络对 *CDHI* 等众多相关基因表达产生调控。研究^[23]发现, EMT 相关基因可能受“双边 (bivalent)”组蛋白修饰, 从而使其表达处于灵敏、动态调控下, 以适应 EMT 过程的动态和双向性, *CDHI*、ZEB1 启动子区可同时具有转录抑制性组蛋白修饰 H3K27me3 和转录活化修饰 H3K4me3, 细胞根据外界信号的刺激, 改变“一边”修饰状况便可快速调控表达, 但详细机制目前尚不清楚。

2.4 组蛋白修饰与肿瘤的治疗

EMT 进程中涉及的众多组蛋白修饰因子及其过程, 目前也被认为可能是癌症治疗的突破点。HDAC 的抑制剂被称作 HDIs, 目前已有两种 HDIs 药物 SAHA 和 FK228 被 FDA 批准用于 T 细胞淋巴瘤的治疗, 且针对新 HDIs 的研发正在进行中^[24]。但是, 与去甲基化药物类似, 众多的 HDIs 不具有特异性, 对基因表达的影响难以预测, 例如, 在对肝癌、鳞状细胞癌进行的试验中, HDIs 表现出其对 EMT 进程的负向调节作用。而在前列腺癌、鼻咽癌^[25-26]的试验中, HDIs 却又表现出其对 EMT 进程的负向调节作用。对于 HDIs 在众多实体瘤的 EMT 进程中的作用并没有研究的很清楚, 因此 HDIs 的临床应用目前仅局限于血液学肿瘤。有研究^[27]显示, 在乳腺癌细胞中, 使用 ZEB 抑制剂对乳腺癌细胞有抑制作用, 但其机制似乎并没有依靠对 EMT 进程的抑制。其中的复杂联系还需要进一步探究。对于 LSD 抑制剂与肿瘤的关系也在研究中, 如何利用 LSD 抑制剂影响 EMT 进程也是一个可行的研究方向。

3 miRNA 和 lncRNA 在 EMT 表遗传调控中的作用

3.1 miRNA 和 lncRNA

非编码 RNA(ncRNA)是指转录后不编码蛋白质的 RNA,包括长度各异的各种 RNAs,其中长度约 19~22 nt 的微小核糖核酸(microRNA, miRNA)和长度大于 200 nt 的长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)与肿瘤的发生发展密切相关。miRNA 具有转录后基因调控功能,据估计 30%~60% 的基因表达受 miRNA 的调控;lncRNA 长度差异较大,作用复杂,具有干扰基因转录、平衡转录促进因子和抑制因子、影响表遗传定位、抑制 miRNA 及产生 siRNA 等作用。

3.2 miRNA 与 EMT 过程

miRNA 与 EMT 关系十分紧密。首先,miR-1 和 miR-200b 可直接抑制 Snail2 的表达,而 Snail2 也可抑制 miR-1 和 miR-200b 的转录,由此形成双向抑制环路;类似的反馈环路还见于 miR-34 和 miR-203 与 Snail1 中。miR-205 和 miR-200 可抑制 ZEB 的表达,而 ZEB1 和 ZEB2 也可抑制 miR-200 的转录而形成双向抑制环路;其次,miR-200 还可抑制表遗传调控因子 SIRT1 和 SUZ12,促进 CDHI 的转录,从而抑制 EMT^[28-29];可见,miR-200 与 EMT 过程中的众多 EMT-TFs 具有联系,因此 miR-200 是 miRNA 中最重要的 EMT 调控因子。以往的各种研究都指明 miR-200 是一个有效的 EMT 抑制因子,但近年来研究发现,miR-200 对于 EMT 的影响并不是一成不变的。研究^[30]发现 miR200 可显著促进乳腺癌细胞 EMT,但机制尚不清楚。而目前比较认可的观点是,miR-200 应该被看作是一个 EMT 和 MET 过程的主调控因子,而不仅仅是一个对 EMT 起转录抑制作用的 miRNA。在 EMT 过程中,miR-200 的表达会下调。而当细胞需要 MET 过程完成其转移时,miR-200 又会重新表达。

3.3 lncRNA 与 EMT 过程

近年来,对于 lncRNA 在 EMT 进程中的作用也引起了人们的关注。在胃癌和卵巢上皮癌等多种癌细胞中,lncRNA HOTAIR 可以提升癌细胞的迁移和侵袭能力。目前认为可能的机制是 lncRNA HOTAIR 与多梳抑制复合物 PCR2 作用,引导 H3K27me3 的定位,从而抑制 CDHI 表达,进而促进 EMT^[31];lncRNA linc-ROR 可发挥“分子海绵(molecular sponge)”作用,结合 miR-34a、miR-205 和 let-7,降低这些 miRNAs 对 ZEB 等 EMT-TFs 的抑制,从而促进 EMT^[32]。有关其他的 lncRNA 还在不断被

探研中。

3.4 ncRNA 与其他表遗传调控

miR-34、miR-200 和 linc-ROR 等均受 DNA 甲基化等表遗传调控,特别是 EMT-TFs 介导的表遗传调控。已发现在高侵袭性小细胞肺癌、膀胱癌、乳腺癌中均发现 CpG 岛的高甲基化使 miR-200 启动子沉默^[33-35],其中又涉及到 Snail 在其中的调控。使用去甲基化药物可以降低启动子的高甲基化,而促进细胞向上皮细胞转变。因此 5-Aza-2'-CdR 等治疗肿瘤的机制也被认为与 miRNA 有关。DNA 的甲基化与 ncRNA 和 EMT-TFs 之间的关系相当复杂。在前列腺癌和乳腺癌中,有报道^[36-37]还发现 miR-141、miR-205 的启动子甲基化。考虑到与 EMT 相关的 ncRNA 种类繁多,因此 ncRNA 与 DNA 甲基化之间的联系还有很大的研究空间。

4 展望

随着对表观遗传机制在各类肿瘤 EMT 的发生、发展中作用的关注,表观遗传调控被认为是肿瘤治疗的一个突破点。然而,表观遗传在肿瘤细胞 EMT 中十分复杂,无论是 DNA 甲基化、组蛋白修饰还是非编码 RNA 调控,其调控都不是完全独立的,各种不同的调控方式之间、甚至各种调控分子之间,都具有千丝万缕的关系,阐述其作用及调控机制尚需大量深入研究。除此之外,如何针对表观遗传机制中可针对的靶点进行肿瘤的治疗才是研究的最终目的。虽然目前某些去甲基化药物已经投入临床使用,但是由于 EMT 表观遗传机制的研究尚未足够透彻,因此其使用具有很大的局限性。相信在未来,随着 EMT 表观遗传机制的面纱不断揭开,利用其机制进行癌症治疗将呈现出更广阔的前景。

[参考文献]

- [1] THIERY J P, ACLOQUE H, HUANG R Y, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. Cell, 2009, 139(5): 871-890. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007.
- [2] SCHEEL C, WEINBERG R A. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links [J]. Semin Cancer Biol, 2012, 22(5/6): 396-403. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.04.001.
- [3] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3): 178-196. DOI: 10.1038/nrm3758.
- [4] TAM W L, WEINBERG R A. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer [J]. Nat Med, 2013, 19(11): 1438-1449. DOI:10.1038/nm.3336.
- [5] STADLER S C, ALLIS C D. Linking epithelial-to-mesenchymal-

- transition and epigenetic modifications [J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 25(5): 404-410. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.06.007.
- [6] BEDI U, MISHRA V K, WASILEWSKI D, et al. Epigenetic plasticity: a central regulator of epithelial-to-mesenchymal transition in cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2016-2029. DOI: 10.18632/oncotarget.1875.
- [7] NICKEL A, STADLER S C. Role of epigenetic mechanisms in epithelial-to-mesenchymal transition of breast cancer cells [J]. *Transl Res*, 2015, 165(1): 126-142. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.04.001.
- [8] DE CRAENE B, BEX G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2): 97-110. DOI:10.1038/nrc3447.
- [9] FORONI C, BROGGINI M, GENERALI D, DAMIA G. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: role, molecular mechanisms and clinical impact [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6): 689-697. DOI:10.1038/nrc3447.
- [10] JIANG J H, LIU C, CHENG H, et al. Epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer: is it a clinically significant factor? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1885(1): 43-49. DOI:10.1016/j.bbcan.2014.11.004.
- [11] FRAGA M F, HERRANZ M, ESPADA J, et al. A mouse skin multistage carcinogenesis model reflects the aberrant DNA methylation patterns of human tumors [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(4): 5527-5534. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-03-4061.
- [12] CHEN Y, WANG K, LEACH R. 5-Aza-dC treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in 1st trimester trophoblast cell line HTR8/SVneo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(1): 116-122. DOI:10.1016/j.bbrc.2013.01.075.
- [13] RICHARD L, CÔTÉ S, MOMPALER L F. Epigenetic action of decitabine (5-Aza-2'-deoxycytidine) is more effective against acute myeloid leukemia than cytotoxic action of cytarabine (ARA-C) [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(8): 980-984. DOI:10.1016/j.leukres.2013.04.019.
- [14] ESPADA J, PEINADO H, LOPEZ-SERRA L, et al. Regulation of Snail1 and E-cadherin function by DNMT1 in a DNA methylation-independent context [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(21): 9194-9205. DOI:10.1093/nar/gkr658.
- [15] BOJANG P, RAMUS K S. The promise and failures of epigenetic therapies for cancer treatment [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(1): 153-169. DOI:10.1016/j.ctrv.2013.05.009.
- [16] PEINADO H, BALLESTAR E, ESTELLER M, CANO A. Snail mediates E-cadherin repression by the recruitment of the sin3A/histone deacetylase1 (HDAC1/HDAC2) complex [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(1): 306-319. DOI:10.1128/MCB.24.1.
- [17] BRUZZESE F, LEONE A, ROCCO M, et al. HDAC inhibitor vorinostat enhances the antitumor effect of gefitinib in squamous cell carcinoma of head and neck by modulating ErbB receptor expression and reverting EMT [J]. *Cell Physiol*, 2011, 226(9): 2378-2390. DOI:10.1002/jep.22574.
- [18] VON BURSTIN J, ESER S, Paul M C, et al. E-cadherin regulates metastasis of pancreatic cancer in vivo and is suppressed by a SNAIL/HDAC1/HDAC2 repressor complex [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1): 361-371. DOI:10.1053/j.gastro.2009.04.004.
- [19] FU J, QIN L, HE T, et al. The TWIST/Mi2/NuRD protein complex and its essential role in cancer metastasis [J]. *Cell Res*, 2011, 21(2): 275-289. DOI: 10.1038/cr.2010.118.
- [20] BYLES V, ZHU L, LOVAAS J D, et al. SIRT1 induces EMT by cooperating with EMT transcription factors and enhances prostate cancer cell migration and metastasis [J]. *Oncogene*, 2012, 31(43): 4896-4629. DOI: 10.1038/onc.2011.612.
- [21] HARRIS W J, HUANG X, LYNCH J T, et al. The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4): 473-487. DOI:10.1016/j.ccr.2012.03.014.
- [22] LIM S, JANZER A, BECKER A, et al. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(3): 512-520. DOI:10.1093/carcin/bgp324.
- [23] DONG C, WU Y, WANG Y, et al. Interaction with Suv39H1 is critical for Snail-mediated E-cadherin repression in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2013, 32(1): 1351-1362. DOI: 10.1038/onc.2012.169.
- [24] NEW M, OLZSCHA1 H, LA THANGUE N B. HDAC inhibitor-based therapies: can we interpret the code? [J]. *Mol Oncol*, 2012, 6(1): 637-656. DOI: 10.1016/j.molonc.2012.09.003.
- [25] JIANG G M, WANG H S, ZHANG F, et al. Histone deacetylase inhibitor induction of epithelial-mesenchymal transitions via up-regulation of Snail facilitates cancer progression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(3): 663-671. DOI: 10.1016/j.bbamer.2012.12.002.
- [26] KONG D, AHMAD A, BAO B, et al. Histone deacetylase inhibitors induce epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer cells [J], *PLoS ONE*, 2012, 7(9): e45045. DOI:10.1371/journal.pone.0045045.
- [27] KIM T H, KIM H S, KANG Y J, et al. Psammaphin A induces Sirtuin 1-dependent autophagic cell death in doxorubicin-resistant MCF-7/adr human breast cancer cells and xenografts [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(2): 401-410. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.11.007.
- [28] CEPPI P, PETER M E. MicroRNAs regulate both epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cells [J]. *Oncogene*, 2014, 33(3): 269-278. DOI: 10.1038/onc.2013.55.
- [29] PICHLER M, RESS A L, WINTER E, et al. MiR-200a regulates epithelial to mesenchymal transition-related gene expression and determines prognosis in colorectal cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(6): 1614-1621. DOI: 10.1038/bjc.2014.51.
- [30] HAN X, YAN S, WEIJIE Z, et al. Critical role of miR-10b in transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2014, 21(2): 60-67. DOI: 10.1038/egt.2013.82.
- [31] Li C H, CHEN Y. Targeting long non-coding RNAs in cancers: progress and prospects [J]. *Intern J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(8): 1895-1910. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.030.
- [32] HOU P, ZHAO Y, LI Z, et al. LincRNA-ROR induces epithelial-

to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1287. DOI: 10.1038/cddis.2014.249.

[33] CEPPI P, MUDDLURU G, KUMARSWAMY R, et al. Loss of miR-200c expression induces an aggressive, invasive, and chemoresistant phenotype in non-small cell lung cancer [J]. Mol Cancer Res, 2010, 8 (9): 1207-1216. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0052.

[34] NEVES R, SCHEEL C, WEINHOLD S, et al. Role of DNA methylation in miR-200c/141 cluster silencing in invasive breast cancer cells [J]. BMC Res Notes, 2010, 3: 219. DOI:10.1186/1756-0500-3-219.

[35] WIKLUND E D, BRAMSEN J B, HULF T, et al. Coordinated epigenetic repression of the miR-200 family and miR-205 in invasive bladder cancer [J]. Int J Cancer, 2011, 128(6): 1327-1334. DOI: 10.1002/ijc.25461.

[36] KE X S, QU Y, CHENG Y, et al. Global profiling of histone and DNA methylation reveals epigenetic-based regulation of gene expression during epithelial to mesenchymal transition in prostate cells [J]. Genomics, 2010, 11: 669. DOI: 10.1186/1471-2164-11-669.

[37] BERT S A, ROBINSON M D, STRBENAC D, et al. Regional activation of the cancer genome by long-range epigenetic remodeling [J]. Cancer Cell, 2013, 23(1): 9-22. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.11.006.

[收稿日期] 2015 - 05 - 10 [修回日期] 2015 - 10 - 22
[本文编辑] 党瑞山

• 读者 • 作者 • 编者 •

常见参考文献著录格式示例

本刊论文后参考文献的著录格式严格遵守 2015 年新发布的国家标准 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》的要求,相对于旧的国家标准和本刊原有的著录格式,主要有以下改动:(1)作者姓名的书写,国人作者拼音姓在前、全大写,名在后,取每个汉字拼音的首字母大写(其间加空格);外籍作者姓在前、全大写,名在后,取名的首字母大写(其间加空格);(2)参考文献著录项目中增加“数字对象唯一标识码(DOI)”,电子资源的各类文献(过去称电子文献)除“获取和访问路径”中包含 DOI 外,均须在“获取和访问路径”项后写上 DOI;非电子资源的各类文献(即传统纸质文献),凡文献原文中或检索到的文献著录条目中有 DOI 者也应在此“起-止页”项后写上 DOI。DOI 的获取,中文文献通过查阅原文或中文 DOI 网站(<http://www.chinadoi.cn>)查询;外文文献通过查找原文或登录 PubMed 网站(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)或 Crossref.org 网站(<http://www.crossref.org>)等查找。常用参考文献的著录格式举例如下:

1 连续出版物(期刊)析出文献

著录格式:主要责任者.题名[文献类型标识/文献载体标识].刊名,出版年,卷(期):起-止页. DOI.

[1] KNUDSEN E S, MCCLENDON A K, FRANCO J, et al. RB loss contributes to aggressive tumor phenotypes in MYC-driven triple negative breast cancer [J]. Cell Cycle, 2015, 14(1):109-122. DOI:10.4161/15384101.2014.967118.

2 电子连续出版物(期刊)析出文献

著录格式:主要责任者.题名[文献类型标识/文献载体标识].刊名,出版年,卷(期):起-止页(更新或修改日期)[引用日期].获取或访问路径. DOI.

[1] GONG F, PENG X, SANG Y, et al. Dichloroacetate induces protective autophagy in LoVo cells: involvement of cathepsin D/thioredoxin-like protein 1 and Akt-mTOR-mediated signaling [J/OL]. Cell Death Dis, 2013, 4(11): e913 [2015-11-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3847316>. DOI:10.1038/cddis.2013.438.

3 专著

[1] ABRAMS W B, BEER M H, BERKOW R. 默克老年病手册 [M]. 陈灏珠,王赞舜,刘厚钰,等,译. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1996: 2-25.

[2] DEVERELL W, IGLER D. A companion to California history [M/OL]. New York: John Wiley & Sons, 2013: 21-22 [2013-11-15] [2014-06-24]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444305036.ch2/summary>.

4 专著析出文献

[1] WEINSTEIN L, SWARTZ M N. Pathogenic properties of invading microorganisms [M]//SODERMAN W A Jr, SODERMAN W A. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-472.

5 学位论文

[1] 曹新广. Cathepsin 和 Cystatin 的表达与大肠癌生物学行为的关系 [D]. 郑州. 郑州大学,2007.

[2] 刘乃安. 生物材料热解失重动力学及其分析方法研究 [D/OL]. 安徽:中国科学技术大学,2000:17-18 [2014-08-29]. http://wenku.baidu.com/link?url=GJDJxb4lxBUxNlPmq1XoEGSIr1H8TMLbidW_LjlYu33tp707u52rKliyp_U_FBGUmox70vPNvIVBALAMd5_yfwuKUUO-AGYuB7cuZ-BYEhXa. DOI: 10.7666/d.y351065.

6 专利文献

[1] 钱其军,李琳芳,吴红平,等. 一种多功能免疫杀伤转基因细胞(PIK)、其制备方法及应用: 中国, 20101496839 [P]. 2010-10-14.

[2] KOSEKI A, MOMOSE H, KAWAHITO M, et al. Compiler:US 8288402 [P/OL]. 2002-05-25 [2002-05-28]. <http://FF&p=1&u=netahtm/PTO/search-bool.html&r=5&f=G&l=50&col=AND&d=PG01&sl=IBM.AS.&OS=AN/IBM/RS=AN/IBM>.