

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.016

· 临床研究 ·

## 伴脑转移的非小细胞肺癌 *EGFR* 突变率较高

葛蒙晰,周鑫莉,詹琼,黄若凡,梁晓华(复旦大学附属华山医院 肿瘤科,上海 200040)

[摘要] **目的:** 探讨表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)突变与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)脑转移的相关性。**方法:** 收集复旦大学附属华山医院胸外科及肿瘤科于2008年1月1日至2013年10月31日手术切除并经病理确诊的NSCLC患者肺癌组织标本90例。其中脑转移患者30例为观察组,无脑转移患者60例为对照组,采用直接测序法对所有标本进行*EGFR*基因突变检测。**结果:** 无论腺癌还是鳞癌,脑转移NSCLC患者中*EGFR*基因突变明显高于无脑转移患者(46.7% vs 15.0%,  $P < 0.01$ )。**结论:** *EGFR*基因突变增加可能与NSCLC脑转移相关。

[关键词] 非小细胞性肺癌;脑转移;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂

[中图分类号] R734.2; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)03-0387-05

## Non-small cell lung cancer with brain metastasis harbored more mutant *EGFR* gene

GE Mengxi, ZHOU Xinli, ZHAN Qiong, HUANG Ruofan, LIANG Xiaohua( Department of Oncology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China )

[Abstract] **Objective:** To evaluate the relationship between epidermal growth factor receptor(*EGFR*) mutations and brain metastasis(BM) in non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods:** 90 cases of patients who were pathologically diagnosed as NSCLC in the department of thoracic surgery and oncology of Huashan Hospital, Fudan University, from January 1, 2008 to October 31, 2013 were selected in this study, and we collected the lung cancer tissues. Among them, 30 patients with brain metastasis(BM) were assigned in observation group, and the rest 60 patients with no brain metastasis(NBM) were assigned in control group. The *EGFR* mutation status was detected by direct sequencing. **Results:** The patients with BM had more *EGFR* mutations than the patients with NBMs(46.7% vs 15.0%,  $P < 0.05$ ), no matter in adenocarcinoma or squamous carcinoma. **Conclusion:** *EGFR* mutations increasing may be associated with BM in NSCLC.

[Key words] non-small cell lung cancer(NSCLC); brain metastasis(BM); epidermal growth factor receptor(*EGFR*); tyrosinekinase inhibitor(TKI)

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(3): 387-391. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.016]

脑转移瘤是成人最常见的颅内肿瘤,其发生率是颅内原发肿瘤的10倍,其中40%~50%脑转移瘤的原发肿瘤来自肺癌<sup>[1]</sup>。肺癌可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。NSCLC脑转移(brain metastasis, BM)的发生率为25%~30%<sup>[2]</sup>。NSCLC患者发生脑转移后其生活质量明显降低,自然生存期不超过1个月<sup>[3]</sup>。现有的常用化疗药物及靶向药物很难通过血脑屏障,对脑转移灶的疗效甚微。即使经过了全脑放疗、立体定向放疗和手术切除等多种治疗方法后,患者中位生存期

仍然小于1年<sup>[4]</sup>。研究肺癌脑转移过程中的分子机

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81302010, No. 81101551);上海市科委自然科学基金资助项目(No. 13ZR1405000)。Projects supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81302010, No. 81101551), and the Natural Science Foundation from Committee of Science and Technology of Shanghai(No. 13ZR1405000)

[作者简介] 葛蒙晰(1988-),女,山东省青岛人,硕士生,主要从事肺癌脑转移的研究, E-mail: gmxy@126.com

[通信作者] 梁晓华(LIANG Xiaohua, corresponding author), E-mail: xhliang66@sina.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20160527.1702.012.html>

制,阐明与肺癌脑转移相关的特异性基因或分子标志物成为肺癌脑转移治疗的重要突破口。多项大型临床研究<sup>[5-7]</sup>表明,酪氨酸激酶抑制剂( tyrosine kinase inhibitors,TKIs)对 NSCLC 患者有着良好的疗效,尤其是表皮生长因子受体( epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因突变的患者。临床研究<sup>[7-9]</sup>表明,TKI 类药物中厄洛替尼对颅内转移灶有一定的疗效。因此,明确 *EGFR* 基因突变与 NSCLC 脑转移的相关性具有重要的临床意义。本研究采用 1:2 配对的方式,共纳入 30 例 BM 的 NSCLC 患者和 60 例无脑转移( no brain metastasis, NBM)的 NSCLC 患者,采用直接测序方法检测 *EGFR* 基因突变状态,探讨 *EGFR* 基因突变与 NSCLC 脑转移的相关性。

### 1 材料与方法

#### 1.1 标本收集

收集复旦大学附属华山医院胸外科及肿瘤科于 2008 年 1 月 1 日至 2013 年 10 月 31 日经病理确诊的 NSCLC 患者肺癌组织标本 90 例,石蜡固定。纳入标准:(1)肺部病灶组织病理学证实为 NSCLC;(2)病理确诊前未经任何抗肿瘤治疗;(3)无其他恶性肿瘤病史。排除标准:(1)只有细胞病理学(肺穿刺细胞学、支气管镜刷片等)诊断依据的 NSCLC 患者;(2)缺乏肺原发灶组织病理学(仅有淋巴结活检、颅内病灶活检)诊断依据的 NSCLC 患者。本临床研究方案经医院伦理委员会审查批准,所有患者均告知并签署知情同意书。

#### 1.2 主要实验材料与试剂

DNA 提取试剂盒购自 Qagen 公司( Hilden Germany),测序试剂盒( BigDye3.1)购自美国 ABI 公司。测序仪为美国 ABI PRISM 3730 DNA 分析器。引物由 Invitrogen(上海)公司合成。

#### 1.3 NSCLC 患者随访

通过病史查询、电话采访等方法获得患者完整病史资料:年龄、性别、吸烟史、病理类型、分化程度、分期、脑转移时间、脑转移灶数目等。随访截止日期为 2014 年 10 月 31 日。脑转移患者的纳入标准为:脑转移发生时间距原发灶确诊时间 ≤ 3 年,头颅增强 MRI 提示颅内占位。共纳入 NSCLC 脑转移患者 30 例。按年龄、性别、吸烟史、分期等,与脑转移病例 1:2 配对,共纳入无脑转移 NSCLC 患者 60 例。90 例 NSCLC 患者的临床病理特征详见表 1。

表 1 90 例患者的临床病理资料( n[ % ])

Tab. 1 Clinical pathological features of 90 patients( n[ % ])

Features	BM <sup>△</sup> ( N = 30 )	NBM <sup>▲</sup> ( N = 90 )
Age( t/a )		
≥ 60	14( 46.7 )	28( 46.7 )
< 60	16( 53.3 )	32( 53.3 )
Gender		
Male	19( 63.3 )	38( 63.3 )
Female	11( 36.7 )	22( 36.7 )
Smoking		
Yes	17( 56.7 )	34( 56.7 )
No	13( 43.3 )	26( 43.3 )
Pathology		
Squamous carcinoma	7( 23.3 )	17( 28.3 )
Adenocarcinoma	19( 63.3 )	35( 58.3 )
Adenosquamous carcinoma	2( 6.7 )	4( 6.7 )
Others	2( 6.7 )	4( 6.7 )
T stage		
T1	5( 16.7 )	12( 20.0 )
T2	18( 60.0 )	34( 56.7 )
T3	5( 16.7 )	12( 20.0 )
T4	2( 6.7 )	2( 3.3 )
N phase		
N0	8( 26.7 )	20( 33.3 )
N1	6( 20.0 )	11( 18.3 )
N2	12( 40.0 )	23( 38.4 )
N3	4( 13.3 )	6( 10.0 )
Median time from initial onset to diagnosis	5.0 months	-
Synchronous or Metachronous <sup>[10]</sup>		
Synchronous	14( 46.7 )	-
Metachronous	16( 53.3 )	
Number of BM		
1	15( 50.0 )	-
> 1	12( 40.0 )	
Not available	3( 10.0 )	
Site of BMs		
Only hemisphere	14( 46.7 )	-
Not only hemisphere	12( 40.0 )	
Not available	4( 13.3 )	

<sup>△</sup> Brain metastasis; <sup>▲</sup> Non-brain metastasis

1.4 测序法检测 NSCLC 患者癌组织 EGFR 基因突变  
切取上述 90 例 NSCLC 患者原发灶的石蜡白片, 将白片用无水乙醇浸泡后, 加入裂解液, 从 400  $\mu$ l 裂解液中提取 DNA, 用 50  $\mu$ l 蒸馏水洗脱, 将提取好的 DNA 放入 -20  $^{\circ}$ C 冰箱中保存。通过聚合酶

链反应( polymerase chain reaction, PCR )将 EGFR 基因中 18、19、21 外显子用特异性引物进行扩增, 引物系列见表 2, 将提取的 DNA 与特异性引物用 ABI-PRISM 3730 DNA 分析器进行分析测序<sup>[11-12]</sup>。

表 2 EGFR 基因的外显子引物  
Tab. 2 The primer sequences of EGFR gene

Exon	Upstream	Downstream
Exon 18	5'-CTC TTA CAC CCA GTG GA-3'	5'-CAT CCA CTT GAT AGG CAC-3'
Exon 19	5'-TAT CAG CCT TAG GTG CG-3'	5'-TAT CAG CCT TAG GTG CG-3'
Exon 21	5'-CGT TCG CCA GCC ATA A-3'	5'-TGT CCT AAA GCC ACC TCC-3'

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件, 计数资料以率表示, 用秩和检验对分类变量进行分析, 以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NSCLC 患者 EGFR 突变的整体分析

30 例脑转移和 60 例无脑转移 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变情况见表 3。EGFR 基因突变主要见于 19 和 21 外显子(共 95.7%)。90 例标本中有 23 例检测到 EGFR 基因突变(25.6%), 其中脑转移组 EGFR 基因突变发生率为 46.7%, 无脑转移组 EGFR 基因突变发生率为 15.0%, 两者差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 2.2 EGFR 突变的亚组分析

不同病理类型的亚组分析(表 4、5)显示, 在腺癌患者中, EGFR 基因突变率为 37.0%, 脑转移组为 57.9%, 无脑转移组为 25.7%, 两者差异有统计学意义( $P = 0.013$ )。在鳞癌患者中, EGFR 基因突变率为 12.5%, 脑转移组为 42.9%, 无脑转移组为 0, 两组间差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 3 90 例患者的 EGFR 基因突变率[ $n(\%)$ ]

Tab. 3 Mutation status of EGFR gene in 90 patients[ $n(\%)$ ]

Group	N	Exon			Total
		18	19	21	
NSCLC	90	1(4.3)	12(52.2)	10(43.5)	23(25.6)
BM	30	1(7.1)	8(7.5)	5(35.7)	14(46.7)**
NBM	60	0(0)	4(44.4)	5(55.6)	9(15.0)

\*\*  $P < 0.01$  vs NBM group

表 4 腺癌患者中 EGFR 基因突变率[ $n(\%)$ ]

Tab. 4 Mutation status of EGFR in patients with adenocarcinoma[ $n(\%)$ ]

Group	N	Exon			Total
		18	19	21	
Adenocarcinoma	54	1(5.0)	10(50.0)	9(45.0)	20(37.0)
BM $\Delta$	19	1(9.1)	6(54.5)	4(36.4)	11(57.9)**
NBM $\blacktriangle$	35	0(0)	4(44.4)	5(55.6)	9(25.7)

$\Delta$  Brain metastasis;  $\blacktriangle$  Non-brain metastasis;

\*\*  $P = 0.013$  vs NBM group

表 5 鳞癌患者的 EGFR 基因突变率[ $n(\%)$ ]

Tab. 5 Mutation status of EGFR in patients with squamous carcinoma[ $n(\%)$ ]

Group	N	Exon		Total
		19	21	
Squamous carcinoma	24	2(66.7)	1(33.3)	3(12.5)
BM $\Delta$	7	2(54.5)	1(36.5)	3(42.9)**
NBM $\blacktriangle$	17	0(0)	0(0)	0(0)

$\Delta$  Brain metastasis;  $\blacktriangle$  Non-brain metastasis;

\*\*  $P < 0.01$  vs NBM group

## 3 讨论

2014 年公布了 2010 年中国恶性肿瘤的研究报告<sup>[13]</sup>: 全国肺癌标化发病率为 35.23/10 万, 标化死亡率为 27.93/10 万, 居全国恶性肿瘤第一位, 且逐渐上升。目前肺癌的 5 年生存率  $< 15\%$ <sup>[14]</sup>, 而脑转

移是引起肺癌患者死亡的重要原因之一。因此寻找与肺癌脑转移特异性相关的生物标志物,在预测和治疗肺癌脑转移中显得尤为重要。

*EGFR* 是目前肺癌治疗最为主要的靶点。*EGFR* 是 ErbB 家族成员之一,通过细胞外区与配体结合形成二聚体,从而激活酪氨酸激酶,进而激活一系列的下游信号通路,从而调节细胞的增殖、分化、侵袭和凋亡等。

研究<sup>[15-16]</sup>表明,在亚洲腺癌患者中 *EGFR* 基因突变发生率为 20% ~ 55%,多集中在 19 和 21 外显子上。本实验分析了 90 例 NSCLC 患者的 *EGFR* 基因突变,结果与上述文献报道结果相似:25.6% 的 NSCLC 患者存在 *EGFR* 基因突变,肺腺癌的 *EGFR* 突变率则达到 37%,其中 95.7% 发生在 19 和 21 外显子。

Matsumoto 等<sup>[16]</sup>和 Gow 等<sup>[17]</sup>研究发现,在亚洲患者中,44% ~ 63% 的 NSCLC 脑转移患者发生 *EGFR* 基因突变。在既往研究中,研究者多采用颅内转移灶标本检测 *EGFR* 基因突变,或对比不同患者的肺和颅内标本的 *EGFR* 突变率。本研究收集 NSCLC 患者的原发灶标本,消除了不同部位标本及不同患者对研究结果的影响,使研究结果更具有临床意义。本研究结果显示,*EGFR* 基因突变发生率在脑转移和无脑转移患者中差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。同时,病理类型的亚组分析显示,不管是腺癌还是鳞癌,*EGFR* 基因突变发生率在脑转移组中都比较高,与无脑转移组差异均有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

多项研究<sup>[18-20]</sup>表明,在 *EGFR* 基因突变阳性的 NSCLC 脑转移患者中,使用 TKIs 可使颅内病灶缓解率(完全缓解 + 部分缓解 + 稳定)达 70% ~ 89%,中位生存期可延长至 12.9 ~ 19.8 个月。因各种原因,如经济条件或患者依从性等,在本研究中,仅有极少数患者使用了 TKIs。其中有 2 例患者在出现脑转移后使用了 TKIs,其生存期均达 10 个月以上。

综上,本研究结果提示 *EGFR* 基因突变可能与肺癌脑转移相关。因此,*EGFR* 基因突变状态检测对预测 NSCLC 脑转移的发生可能具有重要意义,使用 TKIs 治疗可能会降低脑转移的发生率,并延长生存期。

## [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] GRIL B, EVANS L, PALMIERI D, et al. Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies [ J ]. *Eur J Cancer*, 2010, 46( 7 ):1204-1210. DOI: 10. 1016/j. ejca. 2010. 02. 033.

[ 2 ] LANGER C J, MEHTA M P. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options [ J ]. *J Clin Oncol*, 2005, 23( 25 ): 6207-6219. DOI: 10. 1200/JCO. 2005. 03. 145.

[ 3 ] PEACOCK K H, LESSER G J. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases [ J ]. *Curr Treat Options Oncol*, 2006, 7( 6 ): 479-489. DOI: 10. 1007/s11864-006-0023-8.

[ 4 ] MEHTA M P, RODRIGUS P, TERHAARD C H, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases [ J ]. *J Clin Oncol*, 2003, 21( 13 ): 2529-2536. DOI: 10. 1200/JCO. 2003. 12. 122.

[ 5 ] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer ( OPTIMAL, CTONG-0802 ): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [ J ]. *Lancet Oncol*, 2011, 12( 8 ): 735-742. DOI: 10. 1016/S1470-2045( 11 )70184-X.

[ 6 ] HUANG Y, ZHANG L, SHI Y, et al. Efficacy of erlotinib in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer: analysis of the Chinese subpopulation in the TRUST study [ J ]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45( 6 ): 569-575. DOI: 10. 1093/jjco/hyv036.

[ 7 ] WU Y L, FUKUOKA M, MOK T S, et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study [ J ]. *Lung Cancer*, 2013, 81( 2 ): 280-287. DOI: 10. 1016/j. lungcan. 2013. 03. 004.

[ 8 ] PARKS J, KIM H T, LEE D H, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation [ J ]. *Lung Cancer*, 2012, 77( 3 ): 556-560. DOI: 10. 1016/j. lungcan. 2012. 05. 092.

[ 9 ] LUO D, YE X, HU Z, et al. EGFR mutation status and its impact on survival of Chinese non-small cell lung cancer patients with brain metastases [ J ]. *Tumour Biol*, 2014, 35( 3 ): 2437-2444. DOI: 10. 1007/s13277-013-1323-9.

[ 10 ] JIN J, ZHOU X, LIANG X, et al. Brain metastases as the first symptom of lung cancer: a clinical study from an Asian medical center [ J ]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139( 3 ): 403-408. DOI: 10. 1007/s00432-012-1344-6.

[ 11 ] BEASLEY M B, MILTON D T. ASCO provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor mutation testing in practice [ J ]. *J Oncol Pract*, 2011, 7( 3 ): 202-204. DOI: 10. 1200/JOP. 2010. 000166.

[ 12 ] 梁智勇. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识 [ J ]. *中华病理学杂志*, 2011, 40( 10 ): 700-702. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2011. 10. 014.

[ 13 ] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡 [ J ]. *中国肿瘤*, 2014, 23( 1 ): 1-10. DOI: 10. 11735/j. issn. 1004-0242. 2014. 01. A001.

[ 14 ] PATEL R R, MEHTA M P. Targeted therapy for brain metastases: improving the therapeutic ratio [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13

- (6):1675-1683. DOI: 10.1016/B978-0-12-397927-8.00005-1.
- [15] ROSELL R, MORAN T, QUERALT C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):958-967. DOI: 10.1056/NEJMoa0904554.
- [16] MATSUMOTO S, TAKAHASHI K, IWAKAWA R, et al. Frequent *EGFR* mutations in brain metastases of lung adenocarcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(6):1491-1494. DOI:10.1002/ijc.21940.
- [17] GOW C H, CHANG Y L, HSU Y C, et al. Comparison of epidermal growth factor receptor mutations between primary and corresponding metastatic tumors in tyrosine kinase inhibitor-naive non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4):696-702. DOI:10.1093/annonc/mdn679.
- [18] NAMBA Y, KIJIMA T, YOKOTA S, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer: review of 15 clinical cases [J]. *Clin Lung Cancer*, 2004, 6(2):123-128. DOI: 10.1093/annonc/mdh276.
- [19] JAMAL H M, SPICER J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(4):938-944. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-2529.
- [20] KIM J E, LEE D H, CHOI Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis [J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(3):351-354. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.12.011.
- [收稿日期] 2015-12-05 [修回日期] 2016-03-10  
[本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 医学论文中人类基因符号及相应蛋白符号的正确书写

基因名称是基因的全称,基因名称的缩写则是基因符号。基因符号与其他科技学术名词和信息符号一样,具有鲜明的专业性、规范性和国际性。在生物医学论文中,只有规范地使用和书写基因符号才能有利于高质量的学术交流,才能有利于我国科技创新成果的国际宣传;对于学术期刊来说,正确使用基因符号是期刊规范化建设的基本要求之一。因此,我国广大生物医学工作者应熟悉、掌握和正确使用基因符号的书写。

根据国际人类基因命名委员会(Human Gene Nomenclature Committee, HGNC)颁布的“人类基因命名指南”(guidelines for human gene nomenclature, HGNG)最新版本(2014年2月第16次更新的网络版, <http://www.genenames.org/guidelines.html>)的内容,对人类基因符号及其相应蛋白符号的书写规则作一简要介绍。

1. 基因名称应正体书写、首字母小写,但当该基因名称首字母涉及姓名或缩写或在句首时应大写。如生存素基因 *survivin*; Allam-Herndon-Dudley 综合征基因,其基因名称为“Allam-Herndon-Dudley syndrome”,基因符号为 *AHDS*。

2. 基因符号由斜体的大写拉丁字母和阿拉伯数字组成,第一个字符必须是字母且与基因名称首字母相同。

3. 基因符号的字符必须单一,不应含有希腊字母和罗马数字,早期命名的基因符号中的希腊字母和罗马数字应转换为对应的拉丁字母和阿拉伯数字。

4. 基因符号必须简练,字符数一般不超过6个;基因符号中无标点、不含上下标、不含字母“G”(gene)或“H/h”(Human),也不使用由某些字母或字母组合组成的前缀和后缀。

5. 基因符号内涵专一,仅表示基因本身的特性,不代表其他扩展的信息,例如基因在染色体上的位置、组织特异性和分子大小等。

6. 基因符号具有唯一性,它不应与已知的人类其他基因符号重复,人类基因符号不涉及其他物种。

7. 基因编码蛋白的符号,其组成和大小写与基因符号完全相同,不同的是蛋白符号用正体书写。其他物种的基因符号及对应蛋白符号的书写有各自的规则要求,表1中以与大鼠肉瘤病毒基因(*rat sarcoma causing gene, Ras*)同源的人类 *RAS* 基因为例,列出了人类与某些较常见物种的基因与蛋白符号书写规则的区别点。

表1 常见物种基因和蛋白符号书写规则的主要区别点

物种	基因符号				蛋白符号		
	正斜体	大小写	字符数	举例	正斜体	大小写	举例
人类	斜体	全大写	≤6	<i>RAS</i>	正体	全大写	RAS
大小鼠	斜体	首大写	3~5	<i>Ras</i>	正体	全大写	RAS
果蝇	斜体	全小写	3	<i>ras</i>	正体	全大写	RAS
菌类	斜体	全小写	3	<i>ras</i>	正体	首大写	Ras