

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.007

· 基础研究 ·

miRNA-93 在膀胱癌中的表达及其对 T24 细胞生物学特性的影响

张红^{1a}, 刘念^{1b}, 李征^{1c}, 乔保平²(1. 郑州大学附属南阳市中心医院 a. 肾病风湿免疫科, b. 骨二科, c. 泌尿外科, 河南 南阳 473000; 2. 郑州大学第一附属医院 泌尿外科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的:** 探讨 miRNA-93 在膀胱癌中的表达及对 T24 细胞生物学特性的影响及其作用机制。**方法:** 选取郑州大学附属南阳市中心医院泌尿外科 2010 年 5 月至 2016 年 5 月收治的 79 例膀胱癌患者病理组织标本及配对癌旁正常组织, 通过 qRT-PCR 检测 miRNA-93 的表达水平。沉默 miRNA-93 后, 采用 CCK-8 法、Transwell 实验和流式细胞术分别检测细胞增殖和迁移能力的变化及细胞的凋亡情况; Western blotting 检测 AKT/p-AKT、GSK3 β /p-GSK3 β 蛋白表达水平的变化。**结果:** miRNA-93 在膀胱癌组织及癌细胞中高表达, 且表达水平与癌灶大小、淋巴结转移、病理分级及 T 分期有关(均 $P < 0.05$)。沉默 miRNA-93 后, T24 细胞的增殖能力显著降低($P < 0.05$), 沉默 miRNA-93 促进 T24 细胞的凋亡并抑制其迁移; 同时, 沉默 miRNA-93 后 p-AKT 和 p-GSK3 β 的蛋白表达水平均显著下降($P < 0.05$)。**结论:** miRNA-93 能够促进人膀胱癌细胞株 T24 细胞的增殖和迁移, 并抑制凋亡, 其作用机制可能与下调 p-AKT、p-GSK3 β 蛋白表达有关, 提示 miRNA-93 可以作为诊断和靶向治疗膀胱癌的潜在作用位点。

[关键词] miRNA-93; 膀胱癌; 增殖; 凋亡; 迁移; AKT/GSK3 β

[中图分类号] R737.14; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)02-0139-06

Expression of miRNA-93 and its effect on cellular biological characteristics in bladder cancer

ZHANG Hong^{1a}, LIU Nian^{1b}, LI Zheng^{1c}, QIAO Baoping²(1a. Department of Nephropathy Rheumatology, 1b. Second Department of Orthopaedics, 1c. Department of Urology, Nanyang Center Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Nanyang 473000, Henan, China; 2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of miRNA-93 and its effect on the cellular biological characteristics of bladder cancer cell line T24, and to explore the underlying mechanism. **Methods:** The cancer tissues and paired adjacent normal tissues from 79 patients with bladder cancer treated in Nanyang Center Hospital Affiliated to Zhengzhou University between May 2010 and May 2016 were selected for this study. The expressions of miRNA-93 were detected by Real-time PCR. After silencing of miRNA-93, the cell proliferation, apoptosis and migration were measured by CCK-8 assay, Flow cytometry and Transwell assay, respectively. The protein expressions of AKT/p-AKT and GSK3 β /p-GSK3 β were measured by Western blotting assay. **Results:** MiRNA-93 was highly expressed in both bladder cancer tissues and cancer cells ($P < 0.05$), and its expression level was closely related to tumor size, lymph node metastasis, pathological grade stage and TNM classification ($P < 0.05$). CCK-8 assay and cell cycle analysis showed that knockdown of miRNA-93 significantly suppressed T24 cell proliferation ($P < 0.05$), and Flow Cytometry AnnexinV / PI double staining showed miRNA-93 silencing promoted T24 cell apoptosis ($P < 0.05$). And Transwell assay showed that knockdown of miRNA-93 suppressed T24 cell migration. Furthermore, Western blotting showed that the protein expressions of p-AKT and p-GSK3 β were significantly decreased after down-regulation of miRNA-93 ($P < 0.05$). **Conclusion:** miRNA-93 could enhance cell

[基金项目] 河南省基础与前沿技术研究的基金资助(No. 142300410034)。Project supported by the Foundation of Basic Science and Frontier Technology Research Program of Henan Province(No. 142300410034)

[作者简介] 张红(1980-),女,硕士,主治医师,主要从事肾癌及肾病免疫学的基础与临床研究,E-mail: nyzhanghong@126.com

[通信作者] 乔保平(QIAO Baoping, corresponding author),博士,主任医师,教授,主要从事泌尿系统肿瘤的基础与临床研究,E-mail: qiaobaopingmed@163.com

proliferation and migration, and suppress cell apoptosis of human bladder cancer T24 cell line. And its mechanism might be related to the down-regulation of p-AKT and p-GSK3 β protein expression, suggesting that miRNA-93 could be used as a potential new target for diagnostic and targeted therapy of bladder cancer.

[**Key words**] miRNA-93; bladder cancer; proliferation; apoptosis; migration; AKT/GSK3 β

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(2): 139-144. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.007]

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,在世界范围内,其发病率居恶性肿瘤第9位,病死率居第13位^[1];其组织学类型主要有腺癌、鳞状细胞癌及尿路上皮癌,其中尿路上皮癌占90%以上^[2-4]。目前临床治疗手段主要以尿路手术切除肿瘤为主,并结合灌注及常规放疗,但复发率高,预后较差^[5-6]。miRNA对基因的表达具有强大的调控能力,对肿瘤细胞生物学特性的影响及其相关作用机制备受研究者的青睐^[7]。研究某一特定miRNA在某一特定肿瘤中的表达及其在肿瘤发生发展中的作用机制已成为肿瘤基础研究的一个新方向。有研究^[8]发现,miRNA-93表达异常与肠癌的发病有关。MiRNA-93属于miRNA-106b-25簇,位于人第7号染色体,可通过调控其下游靶蛋白(CDK/P21、E2F1、MMP等)的表达,广泛参与细胞增殖、凋亡、炎症反应等病理生理过程,并在肿瘤的发生发展中起重要的作用^[9-10]。本研究检测miRNA-93在人膀胱癌组织及细胞中的表达情况,探讨miRNA-93在膀胱癌的发生发展中的作用,并进一步探讨其对膀胱癌T24细胞的增殖、凋亡、迁移等生物学特性的影响和相关作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

人膀胱癌细胞系T24、5637及人膀胱上皮细胞SV-HUC-1均购自中国科学院上海细胞库。胎牛血清(FBS)、DMEM培养基及Opti-NEM培养基均购自美国Gibco公司,miRNA 93-inhibitor及SYBR Green I Real-time PCR试剂盒由上海吉玛制药技术有限公司提供,AKT/p-AKT、GSK3 β /p-GSK3 β 抗体购自Abcam公司,CCK-8细胞增殖分析试剂盒购自日本同仁化学研究所,Lipofectamine[®]2000及相关转染试剂购自Invitrogen公司,细胞周期及凋亡检测试剂盒购自凯基公司。

1.2 组织标本的收集

收集郑州大学附属南阳市中心医院泌尿外科2010年5月至2016年5月收治的79例膀胱癌患者膀胱癌病理组织标本及配对癌旁正常组织。其中男性46例,女性33例,中位年龄52.4岁。手术治疗后将取相应组织样本存放于-80℃液氮中,同时录

入其详细病理资料。临床样本的获取均经伦理学委员会同意,并由患者签署知情同意书。

1.3 细胞株的培养、转染和分组

实验用所有细胞株均常规培养于含10% FBS的DMEM培养基中,在37℃、5% CO₂恒温培养箱中培养,每隔1d换液,3~5d传代。细胞常规消化后接种于6孔板中,待细胞融合至60%~80%,换无血清的培养基同步化12h,随后进行转染。组别为空白对照组(Ctrl),阴性对照组(Negative control-inhibitor, NC),转染组(miRNA 93-inhibitor, 93-I)。将miRNA93-inhibitor溶解于Opti-MEM培养基中孵育5min,同时另取Lipofect[®]2000加入Opti-MEM培养基中孵育5min,将两者轻柔混合,室温静置20min。然后将混合物加入各组细胞中,培养6h后,更换培养基为含血清细胞培养基继续培养48h,提取细胞蛋白,并进行后续实验分析。

1.4 qRT-PCR测定膀胱癌组织细胞及T24细胞miRNA-93的表达水平

膀胱癌组织及各组细胞中总RNA的提取按照TRIzol说明书进行,然后测定所提RNA样品在280nm处的光密度(D)值并定量。取2 μ g总RNA以逆转录酶催化合成cDNA,RT-PCR方法检测miRNA-93的表达。循环条件为95℃ 10s,60℃ 30s;72℃ 10s,共40个循环;以U6为内参,采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法分析基因的相对表达量。相应引物扩增的序列miRNA-93为F:5'-AGGC-CCAAAGTGCTGTTTCGT-3', R: 5'-GTGCAGGGTCCGAG-GT-3'; U6为F:5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3', R:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.5 CCK-8法检测沉默miRNA-93对T24细胞活力的影响

接种各组细胞于96孔板中(2.0 \times 10³个/孔),处理后继续培养22h,随后每孔加入10 μ l CCK-8试剂,置于CO₂培养箱中继续孵育2h。酶标仪测定各孔450nm波长处D值。每组设3个复孔取均值,另设单孔只加入培养基作空白对照。

1.6 流式细胞术检测沉默miRNA-93对T24细胞周期的影响

用不含EDTA的胰酶消化后,离心收集各组细胞,PBS漂洗3次,离心并重悬细胞,加入70%无水

乙醇固定,于 4 ℃ 下避光过夜。1 000 × g 离心 5 min 洗去乙醇,避光加入碘化丙啶(PI),37 ℃ 孵育 30 min,流式细胞仪检测细胞周期变化。

1.7 Annexin V /PI 双染色法检测沉默 miRNA-93 对 T24 细胞凋亡的影响

用不含 EDTA 的胰酶消化后,离心收集各组细胞,PBS 漂洗 3 次,加 Binding 缓冲液重悬细胞,先加入 Annexin V-FITC 室温避光孵育 10 min。然后加入 PI 避光反应 5 min。流式细胞仪检测细胞凋亡情况,激发波长 Ex = 488 nm,发射波长 Em = 530 nm。

1.8 Transwell 实验检测沉默 miRNA-93 对 T24 细胞迁移能力的影响

取对数期的各组细胞,调整密度至 2.0×10^5 个/ml。而后将细胞接种于 Transwell 小室上室中,下室内加入常规培养基,继续培养 24 h。PBS 冲洗 3 次,并用棉签擦除上室表面的细胞,将小室置于 90% 乙醇中固定,然后加 0.1% 结晶紫染色,PBS 漂洗后置于倒置显微镜下观察并拍照,计数染色细胞的个数(每组细胞计数 5 个视野,取均值)。

1.9 Western blotting 检测沉默 miRNA-93 对 T24 细胞内 AKT 和 GSK3 β 蛋白磷酸化水平的影响

提取各组细胞蛋白,采用 BCA 试剂盒进行蛋白定量。然后调整各组蛋白总量至 80 μ g,加入上样缓冲液(1:4)进行 SDS-PAGE 电泳。电泳后将蛋白转移至 PVDF 膜上,用 5% 脱脂牛奶室温封闭 1.5 h,加入 1:1 000 比例的一抗 4 ℃ 孵育过夜,TBST 洗涤 3 次,每次 5 min;再加入 1:2 000 比例的二抗室温孵育 2 h,TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,暗室中显影,定影并冲洗胶片。

1.10 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组计量资料比较行单因素方差分析,多组计量资料的两两比较采用 Bonferroni 校正的 *t* 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miRNA-93 在膀胱癌组织中高表达

RT-PCR 检测结果显示,与癌旁组织相比,miRNA-93 在膀胱癌组织中呈高表达(2.16 ± 0.21 vs 1.03 ± 0.10 , $P < 0.05$);与人上皮细胞 SV-HUC-1 比较,膀胱癌细胞系 T24、5637 中 miRNA-93 的表达明显升高(2.48 ± 0.27 、 2.76 ± 0.31 vs 1.01 ± 0.09 , 均 $P < 0.05$)。同时,miRNA-93 在膀胱癌组织中的表达在不同年龄、性别组间差异不显著($P > 0.05$),而

与肿块大小、淋巴结转移、病理分级及 T 分期相关($P < 0.05$),见表 1。

表 1 miRNA-93 的表达和膀胱癌临床病理特点的关系
Tab. 1 The relationship between miRNA-93 expression and clinical pathological features of bladder cancer

Characteristic	<i>n</i>	miRNA-93 expression	<i>P</i>
Age(<i>t/a</i>)			
<50	31	1.15 ± 0.10	0.945
≥50	48	1.14 ± 0.06	
Gender			
Male	46	1.19 ± 0.08	0.779
Female	33	1.20 ± 0.07	
Pathological stage			
High differentiation	32	2.24 ± 0.82	0.013
Low differentiation	47	1.21 ± 0.09	
Tumor size(<i>d/cm</i>)			
<5	50	1.49 ± 0.45	0.002
≥5	29	3.06 ± 0.78	
Lymphatic metastais			
Yes	30	2.90 ± 1.07	0.021
No	49	1.58 ± 0.49	
TNM stage			
T1-T2	53	1.14 ± 1.03	0.001
T3-T4	26	3.98 ± 1.42	

2.2 转染 miRNA93-inhibitor 后 T24 细胞 miRNA-93 表达水平降低

采用 RT-PCR 检测 miRNA-93 表达结果显示,转染了 miRNA93-inhibitor 后,T24 细胞中的 miRNA-93 表达水平转染组显著低于空白对照组和阴性对照组(0.46 ± 0.32 vs 1.01 ± 0.11 、 1.02 ± 0.13 , 均 $P < 0.05$)。

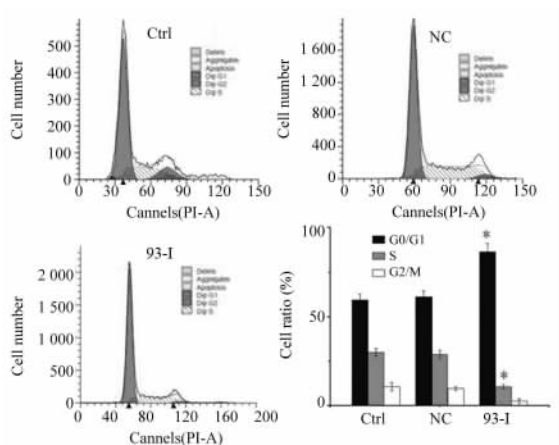
2.3 沉默 miRNA-93 能显著抑制 T24 细胞增殖活力

采用 CCK-8 法检测结果显示,转染 miRNA-93-inhibitor 后,T24 细胞转染组的增殖活力显著低于空白对照组和阴性对照组(64.36 ± 8.31 vs 104.38 ± 11.45 、 100.00 ± 5.13 , 均 $P < 0.05$)。

2.4 沉默 miRNA-93 阻滞 T24 细胞周期于 G1 期

流式细胞术检测结果(图 1),沉默 miRNA-93 后,G0/G1 期的细胞数占百分比明显增加($P < 0.05$),S 期细胞数所占百分比明显减少($P < 0.05$),说明沉默 miRNA-93 可抑制 T24 细胞周期由

G0/G1 期向 S 期转化。



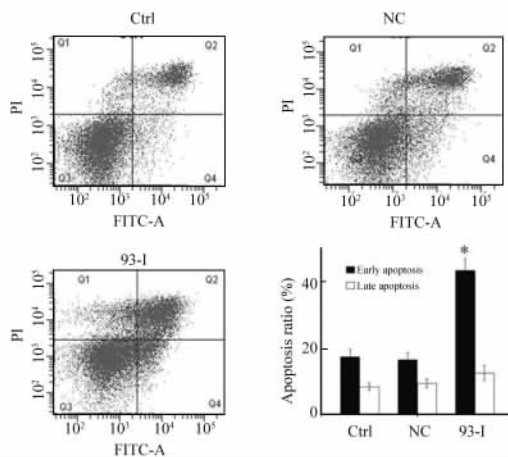
* P < 0.05 vs Ctrl or NC group

图 1 流式细胞术检测沉默 miRNA-93 对 T24 细胞周期影响
Fig. 1 The effect of miRNA-93 knockdown on T24 cell cycle detected by flow cytometry

2.5 沉默 miRNA-93 能促进 T24 细胞凋亡

AnnexinV/PI 双染法检测结果显示(图 2),转染 miRNA93-inhibitors 后,早期凋亡率显著高于对照组 [(42.32 ± 3.42)% vs (16.43 ± 2.14)% , P < 0.05],而中晚期细胞凋亡率也显著高于对照组

[(12.52 ± 2.21)% vs (9.42 ± 1.25)% , P < 0.05]。

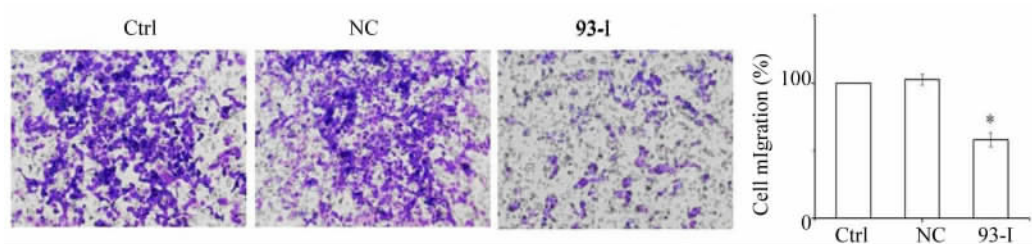


* P < 0.05 vs Ctrl or NC group

图 2 抑制 miRNA-93 的表达可促进 T24 细胞凋亡
Fig. 2 Down-regulation of miRNA-93 induced T24 cell apoptosis

2.6 沉默 miRNA-93 抑制 T24 细胞迁移能力

Transwell 细胞迁移实验结果(图 3)显示,转染 miRNA93-inhibitors 后细胞迁移率低于其他两组 (P < 0.05)。



* P < 0.05 vs Ctrl or NC group

图 3 Transwell 细胞迁移实验检测沉默 miRNA-93 对 T24 细胞迁移能力的影响(× 400)

Fig. 3 The effect of miRNA-93 knockdown on T24 cell migration detected by Transwell migration assay(× 400)

2.7 沉默 miRNA-93 后 T24 细胞内 p-AKT 和 p-GSK3β 蛋白表达水平下降

Western blotting 检测结果(图 4)显示,转染 miRNA93-inhibitors 后,细胞中 AKT 及 GSK3β 的表达无明显变化,但是 p-AKT 和 p-GSK3β 蛋白表达水平显著下降(P < 0.05)。

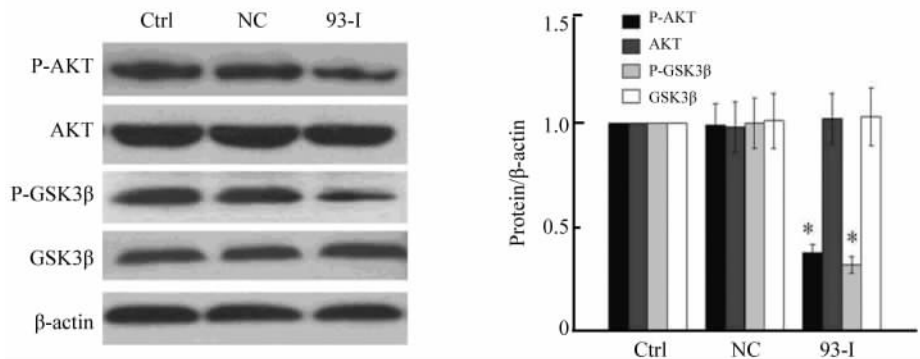
3 讨论

膀胱癌是人类泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤,大部分表现为尿路上皮癌,具有较高的发生率和复

发率,且预后差,故而对膀胱癌发病的研究依然是泌尿外科的重要课题。随着分子生物学研究的进展,miRNA 的发现为肿瘤的基础研究提供了新的方向,但关于 miRNA-93 在膀胱癌发生发展中的作用的研究较少。本实验通过对膀胱癌患者的临床样本进行检测和分析,发现癌组织中 miRNA-93 的表达水平显著高于配对癌旁组织,且膀胱癌细胞系中同样显示 miRNA-93 的高表达。进一步对纳入临床标本的病理学特征进行分类和分析,发现 miRNA-93 的表达与膀胱癌肿块大小、淋巴结转移、病理分级及 T

分期有关,结果提示 miRNA-93 在膀胱癌中高表达,且与膀胱癌的恶性生物学特性有关,可能是诊断、治

疗膀胱癌的一个潜在靶点。



* $P < 0.05$ vs AKT or GSK3 β group

图4 沉默 miRNA-93 对 T24 细胞 AKT/p-AKT、GSK3 β /p-GSK3 β 蛋白表达水平的影响

Fig. 4 The effect of miRNA-93 knockdown on the protein expressions of AKT/p-AKT and GSK3 β /p-GSK3 β in T24 cells

近年来,大量的研究表明,miRNA-93 可广泛参与肿瘤细胞的多种生物学行为,并影响肿瘤的发展进程。在头颈鳞癌中,miRNA-93 的高表达影响患者预后^[11];在胃癌细胞系 MGC-803 中,抑制 miRNA-93 的表达可抑制细胞的增殖、侵袭及迁移等生物学行为^[12];此外抑制 miRNA-93 的表达还可抑制肝癌细胞的增殖^[13]。本研究发现,转染 miRNA-93-inhibitor 后,T24 细胞的活力降低,周期进程也明显减慢,表明 miRNA-93 可促进膀胱癌细胞增殖。进一步发现,沉默 miRNA-93 可促进 T24 细胞的凋亡。提示在膀胱癌中,miRNA-93 可能通过促进癌细胞增殖并抑制其凋亡,最终导致癌细胞过度增殖和恶化。

本研究还发现,有淋巴结转移的样本中 miRNA-93 的表达明显升高,提示 miRNA-93 可能还参与膀胱癌的浸润转移过程。前期有研究^[14]表明,miRNA-93 可促进乳腺癌组织血管新生和迁移过程,miRNA-106b-25 簇可促进非小细胞肺癌的侵袭和迁移^[15]。故而本研究通过 Transwell 细胞迁移实验来讨论 miRNA-93 与膀胱癌迁移之间的关系,结果发现,抑制 miRNA-93 后,T24 细胞的迁移能力明显被抑制,提示沉默 miRNA-93 可抑制 T24 细胞的扩散和转移。

关于 miRNA-93 促进 T24 细胞增殖和迁移,并抑制细胞凋亡的机制并没有系统的研究。众所周知,miRNA 的作用通常是通过调控其靶基因及相关的信号通路来实现的,而 AKT/GSK3 β 信号通路是一个重要的抗凋亡、促增殖的信号转导路径,在多种人类肿瘤中都可检测到该信号通路的异常。有研

究^[15-16]证实,在鼻咽癌中 miRNA-93 可通过抑制靶基因 TGF- β R2 进而活化 PI3K/Akt 信号通路,调控肿瘤细胞的侵袭迁移。故而笔者检测了膀胱癌中 miRNA-93 对 AKT/GSK3 β 信号通路的影响,结果发现,沉默 miRNA-93 后,T24 细胞中 p-AKT、P-GSK3 β 表达均明显下降,而 AKT 和 GSK3 β 的表达无明显变化,因此推测 miRNA-93 可能通过 AKT/GSK3 β 通路发挥促进细胞增殖的作用,但其对凋亡和迁移的影响及其中具体的作用机制仍需进一步深入研究。

综上所述,miRNA-93 的高表达可能与膀胱癌的发生、发展密切相关;且在膀胱癌细胞中,miRNA-93 能促进肿瘤细胞的增殖和迁移,并抑制细胞凋亡,参与肿瘤的恶化和转移;其机制可能与下调 AKT、GSK3 β 蛋白磷酸化有关。

[参 考 文 献]

- [1] APOLO A B, HOFFMAN V, KAAG M G, et al. Summary of the 8th annual bladder cancer think tank: collaborating to move research forward[J]. Urol Oncol, 2015, 33(2):53-64. DOI:10.1016/j.urolonc.2014.06.013.
- [2] CHELUVAPPA R, SMITH D P, CERIMAGIC S, et al. A comprehensive evaluation of bladder cancer epidemiology and outcomes in Australia[J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(7):1351-1360. DOI: 10.1007/s11255-014-0643-z.
- [3] CELIK O, TURK H, BUDAK S, et al. Rare type of bladder cancer: malign fibrous histiocytoma[J]. Arch Ital Urol Androl, 2014, 86(2):158-159. DOI:10.4081/aiua.2014.2.158.
- [4] de LAROSA A, ACKER M, KUMAR R A, et al. Epigenetics application in the diagnosis and treatment of bladder cancer[J]. Can J Urol, 2015, 22(5): 7947-7951.
- [5] HADJISKI L, MUKHERJI S K, GUJAR S K, et al. Treatment

- response assessment of head and neck cancers on CT using computerized volume analysis[J]. *Am J Neuroradiol*, 2010, 31(9): 1744-1751. DOI:10.3174/ajnr.A2177.
- [6] MAEBAYASHI T, ISHIKAWA H, YOROZU A, et al. Patterns of practice in the radiation therapy for bladder cancer: survey of the Japanese radiation oncology study group (JROSG)[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(11):1109-1115. DOI:10.1093/jco/hyu129.
- [7] KOZOMARA A, GRIFFITHS-JONES S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue):D68-D73. DOI:10.1093/nar/gkt1181.
- [8] ZOU J, MI L, YU X F, et al. Interaction of 14-3-3 σ with KCMF1 suppresses the proliferation and colony formation of human colon cancer stem cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(24): 3770-3780. DOI:10.3748/wjg.v19.i24.3770.
- [9] LI F, LIANG X, CHEN Y, et al. Role of microRNA-93 in regulation of angiogenesis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11):10609-10613. DOI:10.1007/s13277-014-2605-6.
- [10] SATHYAPALAN T, DAVID R, GOODERHAM N J, et al. Increased expression of circulating miRNA-93 in women with polycystic ovary syndrome may represent a novel, non-invasive biomarker for diagnosis[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5:16890 [2016-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4652283>. DOI:10.1038/srep16890.
- [11] LI G, REN S, SU Z, et al. Increased expression of miR-93 is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5):3949-3956. DOI:10.1007/s13277-015-3038-6.
- [12] ZHANG R, LI F, WANG W, et al. The effect of antisense inhibitor of miRNA-106b-25 on the proliferation, invasion, migration, and apoptosis of gastric cancer cell[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 10507-10515. DOI:10.1007/s13277-016-4937-x.
- [13] XU D, HE X X, CHANG Y, et al. Downregulation of MiR-93 expression reduces cell proliferation and clonogenicity of HepG2 cells[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(120):2367-2373. DOI: 10.5754/hge12458.
- [14] FANG L, DU W W, YANG W, et al. MiR-93 enhances angiogenesis and metastasis by targeting LATS2[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(23):4352-4365. DOI:10.4161/cc.22670.
- [15] SAVITA U, KARUNAGARAN D. MicroRNA-106b-25 cluster targets β -TRCP2, increases the expression of Snail and enhances cell migration and invasion in H1299 (non small cell lung cancer) cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(4):841-847. DOI:10.1016/j.bbrc.2013.04.025.
- [16] LYU X, FANG W, CAI L, et al. TGF β 2 is a major target of miR-93 in nasopharyngeal carcinoma aggressiveness[J/OL]. *Mol Cancer*, 2014, 13:51 [2016-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4016586>. DOI:10.1186/1476-4598-13-51.
- [17] GAO F, HUANG W, ZHANG Y, et al. Hes1 promotes cell proliferation and migration by activating Bmi-1 and PTEN/Akt/GSK3 β pathway in human colon cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36): 38667-38680. DOI:10.18632/oncotarget.5484.
- [收稿日期] 2016-09-25 [修回日期] 2016-12-16
[本文编辑] 王映红

· 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 , $^{99\text{m}}\text{Te}$, ^{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(锘)—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)