

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.08.010

· 临床研究 ·

小脑锌指结构1基因在人子宫内膜癌中的表达及其预后预测价值

顾星^{1a}, 曹方^{1b}, 胡永伟^{1b}, 丁厚中^{1b}, 浦少锋², 刘琴^{1a} (1. 江苏大学附属昆山市第一人民医院 a. 妇产科, b. 普外科, 江苏 昆山 215300; 2. 上海市第六人民医院 妇科, 上海 200233)

[摘要] **目的:** 探讨小脑锌指结构1(zinc finger protein of the cerebellum 1, *ZIC1*)基因在人子宫内膜癌组织中的表达情况及其与临床参数之间的关系和预后预测价值。**方法:** 收集江苏大学附属昆山医院及上海市第六人民医院自2008年1月至2011年12月收治的子宫内膜癌患者43例, 取肿瘤组织及相应的距原发灶边缘2 cm以上的癌旁黏膜组织标本。应用免疫组织化学法、Western blotting及RT-PCR法检测43例子宫内膜癌原发灶组织及癌旁黏膜组织中*ZIC1*的表达, 分析其与临床病理参数之间的关系, 并通过5年生存情况分析评价其预后价值。**结果:** 子宫内膜癌组织中*ZIC1*的mRNA水平和蛋白水平均明显高于癌旁组织。*ZIC1*蛋白在子宫内膜癌组织中呈现高表达, 其阳性表达率为72.1%(31/43), 在癌旁组织中阳性表达率为39.5%(17/43)。*ZIC1* mRNA的表达与淋巴结转移及FIGO分期有关($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。*ZIC1*低表达患者的5年生存率明显高于高表达患者(66.7% vs 38.7%, $P<0.05$)。单因素分析发现*ZIC1*(高表达 vs 低表达)风险比(HR)为2.66, 95%CI: 1.07-5.89, $P=0.047$; 经多因素分析调整后, HR=2.25, 95%CI: 1.36-3.71, $P=0.002$, 说明高水平的*ZIC1*与子宫内膜癌术后预后不良密切相关。**结论:** *ZIC1*表达水平的升高在子宫内膜癌的发生发展中起着重要作用, 可能成为子宫内膜癌治疗和预后测评的一个新的指标。

[关键词] 子宫内膜癌; 小脑锌指结构1基因; 预后

[中图分类号] R730.2; R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)08-0875-05

Expression of *ZIC1* and its prognostic value in human endometrial cancer

GU Xing^{1a}, CAO Fang^{1b}, HU Yongwei^{1b}, DING Houzhong^{1b}, PU Shaofeng², LIU Qin^{1a} (1. a. Department of Gynaecology and Obstetrics, b. Department of Surgery, Kunshan First People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Kunshan 215300, Jiangsu, China; 2. Department of Gynaecology, Shanghai No.6 People's Hospital, Shanghai 200233, China)

[Abstract] Objective: The aim of this study was to determine the expression of zinc finger protein of the cerebellum 1 (*ZIC1*) in endometrial cancer tissues, and to investigate its correlation to clinical parameters as well as its prognostic value. **Methods:** We selected 43 endometrial cancer patients from Kunshan First People's Hospital Affiliated to Jiangsu University and Shanghai No.6 People's Hospital during January 2008 to November 2011, and collected tumor tissues and corresponding para-carcinoma tissues (2 cm or more away from the primary lesion). Immunohistochemistry, Western blotting and RT-PCR were used to determine the expressions of *ZIC1* in 43 endometrial cancer samples as well as the normal adjacent tissues; the association between *ZIC1* expression and clinicopathological parameters were analyzed, and its prognostic value was investigated through 5-year survival analysis. **Results:** A significantly increased expression of *ZIC1* was observed in endometrial cancer tissues compared to that in para-carcinoma tissues, for both mRNA and protein levels through RT-PCR and Western blotting ($P<0.05$). *ZIC1* was highly expressed in endometrial cancer samples with a positive rate of 72.1% (31/43), while the positive rate in para-carcinoma tissues were 39.5% (17/43). Moreover, *ZIC1* mRNA was significantly correlated with lymph node metastasis and FIGO staging ($P<0.05$); the 5-year survival of *ZIC1*⁻ patients was significantly higher than that of *ZIC1*⁺ patients (66.7% vs 38.7%, $P<0.05$). Univariate analysis revealed that the hazard ratio (HR) of *ZIC1* (high expression vs low expression)

[基金项目] 江苏大学医学临床科技发展基金资助项目(No. JLY20120050)。Project supported by the Medical Clinical Science and Technology Development Program of Jiangsu University(No. JLY20120050)

[作者简介] 顾星(1977-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤研究, E-mail: 1073938215@qq.com

[通信作者] 刘琴(LIU Qin, corresponding author), 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事妇产科研究, E-mail: liuqinchina@163.com

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170731.1054.010.html>

was 2.66, 95%CI: 1.07-5.89, $P=0.047$; and after the adjustment of multivariate analysis, the result showed $HR=2.25$, 95%CI: 1.36-3.71, $P=0.002$, indicating high level *ZIC1* was closely related to the poor prognosis after endometrial surgery. **Conclusions:** *ZIC1* plays an important role in the occurrence and development of endometrial adenocarcinoma and may be served as a promising target for the therapy and prognosis of endometrial adenocarcinoma.

[Keywords] endometrial cancer; zinc finger protein of the cerebellum 1 (*ZIC1*) gene; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(8): 875-879. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.08.010]

子宫内膜癌是妇科常见的恶性肿瘤之一, 据统计, 全世界每年有 28 000 多新发病例和 50 000 多死亡病例, 严重危害着妇女的健康^[1]。近年来, 由于环境、饮食、生活等因素的同时影响, 其发病呈现逐渐年轻化的趋势。随着人口老龄化和肥胖人群的增加, 子宫内膜癌的发生率和病死率也在增加^[2-3]。子宫内膜癌中 80% 以上是子宫内膜腺癌, 而只有大约 10% 的癌症是浆液性腺癌和透明细胞癌^[4-5]。小脑锌指结构(zinc finger of the cerebellum, *Zic*)基因最早由 Aruga 等^[6]于 1994 年在成年鼠的小脑中发现, 其与多种肿瘤包括脂肪肉瘤、成髓细胞瘤等的发生发展关系密切^[7-10]。作为 *ZIC* 基因家族中重要一员的 *ZIC1*, 在多种恶性肿瘤中扮演着重要的角色, 如胃癌、结肠直肠癌等^[11-12]。然而, 很少有研究报道 *ZIC1* 基因在子宫内膜癌中的表达和意义。本研究拟通过检测 *ZIC1* 在子宫内膜癌中的表达并分析其与临床病理参数和临床预后的关系, 探索该基因在肿瘤发生、发展及转移进程中的作用。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收集江苏大学附属昆山医院及上海市第六人民医院自 2008 年 01 月至 2011 年 12 月手术切除获取的子宫内膜癌组织标本及相应的距原发灶边缘 2 cm 以上的癌旁黏膜组织。纳入条件: (1) 纳入病例均具有完整的临床病理数据; (2) 纳入病例均包含完整的 5 年随访资料或直至该病例死亡; (3) 纳入病例术前均未接受任何放疗; (4) 纳入病例术后病理诊断结果均经两名以上高年资病理医师确认。本次研究共纳入符合所有条件的病例 43 例, 平均年龄为 (56.1±13.2) 岁, 中位生存时间为 21 个月, 随访时间范围为 3~60 个月。本研究方案经医院伦理审查委员会审查通过, 所有患者签署知情同意书。

1.2 构建组织芯片

根据 H-E 切片选取存档的子宫内膜癌组织蜡块, 从而构建组织芯片, 挑选具有代表的肿瘤部位, 最后通过组织芯片构建仪来制成芯片。步骤^[13]见下: 穿取具有代表性的病变部位, 放入新的空白蜡块中一直径 1.5 mm 的小孔, 将组织依次穿取和种植于这一新的空白蜡块中, 最后应用石蜡切片连续切片, 厚度

为 4 μm。组织芯片构建完成后, 用于免疫组化检测 *ZIC1* 蛋白的表达情况。

1.3 免疫组化检测子宫内膜癌组织中 *ZIC1* 的表达

应用免疫组化 SP 法检测先前构建的组织芯片中 *ZIC1* 蛋白的表达。采用 *ZIC1* 羊抗人单克隆抗体, 试剂盒采用福州迈新公司产品, PBS 代替一抗作阴性对照。*ZIC1* 阳性染色为棕褐色、棕黄色及淡黄色, 主要定位于细胞质中, 判断结果采用二级计分法与阳性细胞计数法相结合: (1) 根据阳性细胞所占百分比评分, 阳性细胞所占百分比 ≤5% 计为 0 分、5%~25% 计为 1 分、26%~50% 计为 2 分、51%~75% 计为 3 分、>75% 计为 4 分; (2) 按染色强度评分: 棕褐色为 3 分、棕黄色为 2 分、淡黄色为 1 分、基本不着色为 0 分; (3) 两者分数相乘为最终的免疫组化得分, 最终得分结果 >1 分时代表阳性(高表达); 得分 ≤1 时代表阴性(低表达)。

1.4 RT-PCR 检测子宫内膜癌组织中 *ZIC1* mRNA 的表达

取子宫内膜癌与癌旁配对标本, 加入液氮及裂解缓冲液粉碎匀浆, 抽提 mRNA, 按逆转录 PCR 试剂盒 (TaKaRa) 说明书操作, 以逆转录产物为模板行 PCR 扩增 *ZIC1*。*ZIC1* 的引物序列: 上游引物为 5'-AAACTGGTTAACCACATCCGC; 下游引物为 5'-CTCAA ACTCGCACTTGAAGG。内参照物 β -actin 引物序列: 上游引物为 5'-GCTGTACCTTACC-GTTC-3'; 下游引物为 5'-CCATCGTCCACCG-CAAAT-3'。引物由上海生工公司合成。PCR 反应条件如下: 94 °C 预变性 30 s, 再行 94 °C 30 s、60 °C 30 s、72 °C 90 s, 共 30 个循环, 最后 72 °C 延伸 10 min, 4 °C 条件下保存产物。PCR 产物行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定, 凝胶用 Quantity-One 图像处理软件进行灰度分析, 比较分析子宫内膜癌组织 (T) 与癌旁黏膜组织 (N) 中 *ZIC1* mRNA 的表达情况。以上实验重复 3 次, 结果均较一致。

1.5 Western blotting 检测子宫内膜癌组织中 *ZIC1* 的表达

取子宫内膜癌与癌旁配对组织标本, 加入液氮及裂解缓冲液粉碎匀浆, 抽提总蛋白质, 确定蛋白浓度, 计算上样量。经 16.5% SDS-PAGE 后半干式转 NC 膜、室温封闭 1 h, 加入羊抗人 *ZIC1* (1:100) 单克

隆一抗4℃过夜,与二抗(辣根过氧化物酶标记)室温孵育2h后,化学发光法显影,以GAPDH作为内参照,观察各组标本ZIC1蛋白表达情况。

1.6 统计学处理

采用SPSS 20.0软件,计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内变量采用配对t检验,利用Kaplan-Meier法、Cox回归和Log-rank法分析生存情况。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜癌组织中ZIC1 mRNA及蛋白呈高表达

43对子宫内膜癌组织及其癌旁配对组织的RT-PCR及Western blotting检测结果(图1)显示,ZIC1 mRNA(1.06 ± 0.21 vs 0.48 ± 0.04)及蛋白(1.18 ± 0.27 vs 0.57 ± 0.13)水平在子宫内膜癌组织中的表达比癌旁组织中的表达明显升高(均 $P<0.05$)。

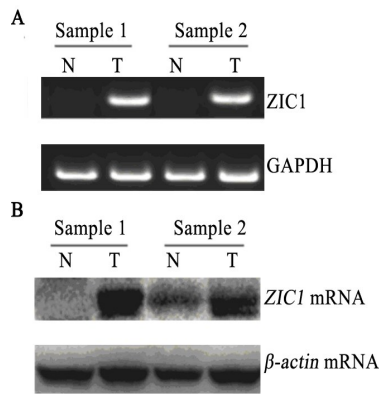


图1 子宫内膜癌组织中ZIC1 mRNA(A)及蛋白(B)表达水平均高于癌旁组织

Fig. 1 Expression of ZIC1 mRNA(A) and protein(B) in EC tissues were higher than those in para-carcinoma tissues

2.2 ZIC1蛋白在子宫内膜癌中呈高表达

免疫组织化学染色结果(图2)可见,ZIC1蛋白在组织中的表达主要定位于细胞质,ZIC1在子宫内膜癌组织中呈现高表达,其阳性率为72.1%(31/43),高于癌旁组织中的39.5%(17/43)($P<0.05$)。

2.3 ZIC1基因表达与临床病理参数之间的关系

统计学结果(表1)显示,ZIC1 mRNA表达升高与肿瘤的淋巴结受累、FIGO分期及5年OS有关($P<0.05$),而与年龄、病理分级、肿瘤大小、浸润深度及TNM分期无明显相关($P>0.05$)。

2.4 ZIC1基因表达的预后预测价值

ZIC1高水平表达组的5年生存趋势明显低于低水平表达组($P<0.05$,图3)。单因素分析结果显示,ZIC1水平、分化程度、直径大小、淋巴结转移情况、TNM分期以及FIGO分期与预后相关。进一步多因

素分析显示ZIC1水平、淋巴结转移情况、TNM分期以及FIGO分期与预后相关(表2、表3)。其中,单因素分析中高水平ZIC1风险比为2.66,95%CI: 1.07-5.89, $P=0.047$;经多因素分析调整后HR=2.25,95%CI: 1.36-3.71, $P=0.002$ 。

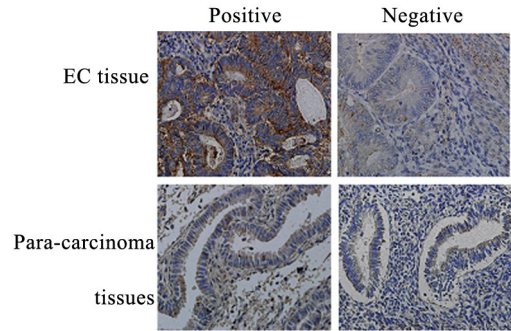


图2 子宫内膜癌组织及癌旁组织中ZIC1表达(×40)
Fig. 2 Expression of ZIC1 in EC and para-carcinoma tissues (×40)

表1 ZIC1 mRNA在子宫内膜癌组织中的表达与临床病理参数的关系(n)

Tab. 1 Associations of ZIC1 mRNA expression with clinicopathological characteristics (n)

Variable	N	ZIC1 mRNA expression		χ^2	P
		High	Low		
Total	43	31	12		
Age (t/a)				0.05	>0.05
≤50	8	6	2		
>50	35	25	10		
Tumor differentiation				0.41	>0.05
Well/Moderate	31	21	10		
Poor	12	10	2		
Tumor size (d/cm)				0.03	>0.05
≤4cm	37	26	11		
>4cm	6	5	1		
Lymph node metastasis				7.93	<0.01
Yes	22	20	2		
No	21	11	10		
TNM staging				2.48	>0.05
I / II	30	19	11		
III	13	12	1		
FIGO staging				4.91	<0.05
I / II	28	16	12		
III	16	15	1		
Myometrial invasion				0.08	>0.05
≤50%	20	14	6		
>50%	23	17	6		
5-year OS				5.83	<0.05
Survival	20	12	8		
Death	23	19	4		

3 讨论

ZIC基因最早在1994年由Aruga等^[9]于小鼠的小脑中发现,由于锌指蛋白在小脑颗粒细胞中大量表

达从而得名。*ZIC* 基因家族成员包括了 5 个成员 *ZIC1*~5, 均具有 3 个外显子结构和编码 C 末端的锌指结构域 C2H2^[14]。其中, *ZIC1* 基因定位于人类 3 号

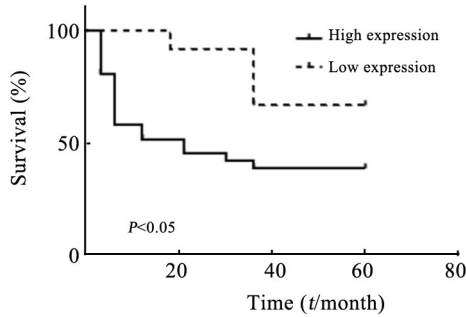


图3 子宫内膜癌组织中 *ZIC1* 高表达和低表达 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 3 Kaplan-Meier survival curves for high expression and low expression cases of EC regarding *ZIC1*

表2 总体生存各因素的 Cox 风险回归模型单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis showing independent predictors of overall survival according to the Cox hazards model

Variable	HR	95%CI	P
ZIC1 score: High vs Low	2.66	1.07-5.89	0.047
Age(t/a)	0.87	0.63-1.19	0.395
<math>< 50</math> vs ≥ 50			
Tumor differentiation	3.42	1.39-8.37	0.007
Poor vs Well/Moderate			
Tumor size	2.51	1.39-4.51	0.002
≤ 4 cm vs > 4 cm			
Lymph node metastasis:	1.47	1.13-1.91	0.004
Yes vs No			
TNM staging	2.63	1.21-5.69	0.014
I+II vs III			
FIGO staging	1.67	1.03-2.72	0.039
I + II vs III			
Myometrial invasion	1.45	0.71-2.94	0.303
<math>< 50\%</math> vs $> 50\%$			

表3 总体生存各因素的 Cox 风险回归模型多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis showing independent predictors of overall survival according to the Cox hazards model

Variable	HR	95%CI	P
ZIC1 score	2.25	1.36-3.71	0.002
High vs Low			
Tumor differentiation	1.49	0.55-4.01	0.430
Poor vs Well/Moderate			
Tumor size	0.65	0.19-2.12	0.476
> 4 cm vs ≤ 4 cm			
Lymph node metastasis	2.73	1.04-7.20	0.042
Yes vs No			
TNM staging	1.74	1.09-2.75	0.018
III vs I + II			
FIGO staging	3.53	1.25-9.95	0.017
III vs I + II			

染色体长臂 3q24 带, 编码 447 个氨基酸。*ZIC1* 基因转录产物是重要的 C-末端锌指转录因子, 其结构域与 Gli 蛋白十分相似。Gli 蛋白和 ZIC 锌指结构域有类似的特异结合序列(5'-TGGGTGGTC-3'), 这种 DNA 序列最先与 Gli1 和 Gli3 锌指结构域结合。*ZIC1* 报告基因的激活在一定程度上依赖于 Gli 靶序列的存在。也有研究^[14]表明, *ZIC* 的 DNA 序列结合特性的亲和力比 Gli 低。*ZIC* 基因在人类生长发育的过程发挥着重要的作用, 已报道参与了脑神经系统发生肌细胞生成和骨骼发育等^[2, 15]。而近年来的研究^[3, 8, 10, 16]表明, *ZIC* 基因与多种肿瘤包括成髓细胞瘤、间叶组织肿瘤、胃肠肿瘤及子宫内膜癌的发生发展关系密切。*ZIC* 基因启动子甲基化是其表达水平下降的重要原因^[16-21], 并且在肝细胞肿瘤及胃黏膜恶性肿瘤的研究中发现其高水平甲基化与患者不良预后密切相关^[17-19]。关于 *ZIC1* 基因与子宫内膜癌的相关研究较少, 其中子宫内膜癌组织的基因检测发现包括 *ZIC1* 基因在内的 12 个新型基因出现了表达异常, 而 *ZIC1* 基因在子宫内膜癌中明显激活且其 mRNA 水平明显升高。

本研究发现, 与相应的子宫内膜癌旁组织相比, *ZIC1* mRNA 和蛋白在子宫内膜癌组织中都呈现高表达。在 43 例患者中, 有 31 例呈现胞质阳性表达, 而相应癌旁组织中则仅有 17 例阳性。同时分析发现, *ZIC1* 的表达高低与淋巴结及 FIGO 分期等临床病理参数密切相关, 随着子宫内膜癌患者 FIGO 分期的升高, *ZIC1* 基因的表达水平呈逐渐升高的趋势。上述结果提示, *ZIC1* 表达与子宫内膜癌的恶性生物学行为呈正相关, 推测其具有促进肿瘤生长的作用。在之后的预后分析中, 首先利用 Kaplan-Meier 曲线得出高表达 *ZIC1* 组 5 年生存趋势明显低于低表达组 ($P < 0.05$), 又通过 Cox 回归分析得出 *ZIC1* 水平、淋巴结转移情况、TNM 分期以及 FIGO 分期与预后密切相关 ($P < 0.05$), 因此, *ZIC1* 的异常过表达可能预示着子宫内膜癌患者术后预后不良。综上所述, 本研究初步发现 *ZIC1* 在子宫内膜癌组织中表达升高, 且与患者的淋巴结转移情况及 FIGO 分期明显相关, 并且其高表达预示着预后不良, 提示该基因可能在子宫内膜癌的发生发展中发挥着重要作用, 为临床应用提供了很好的理论依据。

[参考文献]

[1] RODDY E, CHAPMAN J. Genomic insights in gynecologic cancer [J]. Curr Probl Cancer, 2017, 41(1):8-36. DOI: 10.1016/j.currprobl-cancer.2016.11.001.
 [2] 马营营, 黄煜, 颜莉莉, 等. ERK 信号转导通路在 CXCL12 促进子

- 宫内膜癌细胞增殖和侵袭中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(2): 250-254. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.016.
- [3] BULSA M, URASINSKA E. Triple negative endometrial cancer[J]. Ginekol Pol, 2017, 88(4): 212-214. DOI: 10.5603/GPa.2017.0040.
- [4] GOROSTIDI M, RUIZ R. Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer[J/OL]. Lancet Oncol, 2017, 18(5): e235 [2017-03-10]. [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30248-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30248-6/fulltext). DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30248-6.
- [5] ILVAN S, AKYILDIZ E U, CALAY Z, et al. Endometrial clear cell carcinoma metastatic to the paranasal sinuses: a case report and review of the literature[J]. Gynecol Oncol, 2004, 94(1): 232-234. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.04.005.
- [6] ARUGA J, YOKOTA N, HASHIMOTO M, et al. A novel zinc finger protein, Zic, is involved in neurogenesis, especially in the cell lineage of cerebellar granule cells[J]. J Neurochem, 1994, 63(5): 1880-1890.
- [7] YOKOTA N, ARUGA J, TAKAI S, et al. Predominant expression of human zic in cerebellar granule cell lineage and medulloblastoma [J]. Cancer Res, 1996, 56(2): 377-383.
- [8] POUREBRAHIM R, VAN-DAM K, BAUTERS M, et al. ZIC1 gene expression is controlled by DNA and histone methylation in mesenchymal proliferations[J]. FEBS Lett, 2007, 581(26): 5122-5126. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.09.061.
- [9] WONG Y F, CHEUNG T H, LO K W, et al. Identification of molecular markers and signaling pathway in endometrial cancer in Hong Kong Chinese women by genome-wide gene expression profiling [J]. Oncogene, 2007, 26(13), 1971-1982. DOI: 10.1038/sj.onc.1209986.
- [10] BRILL E, GOBBLE R, ANGELES C, et al. ZIC1 overexpression is oncogenic in liposarcoma[J]. Cancer Res, 2010, 70(17): 6891-6901. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0745.
- [11] BBRILL E, GOBBLE R, ANGELES C, et al. ZIC1 is downregulated through promoter hypermethylation, and functions as a tumor suppressor gene in colorectal cancer[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(2): e16916[2017-03-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016916>. DOI:10.1371/journal.pone.0016916.
- [12] WANG L J, JIN H C, WANG X, et al. ZIC1 is downregulated through promoter hypermethylation in gastric cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379(4): 959-963. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.12.180.
- [13] YU G, WANG J, CHEN Y, et al. Overexpression of phosphorylated mammalian target of rapamycin predicts lymphnode metastasis and prognosis of Chinese patients with gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(5): 1821-1829. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-2138.
- [14] CHERVENAK A P, BANK L M, THOMSEN N, et al. The role of Zic genes in inner ear development in the mouse: Exploring mutant mouse phenotypes[J]. Dev Dyn, 2014, 243(11): 1487-1498. DOI: 10.1002/dvdy.24186.
- [15] MERZDORF C S. Emerging roles for zic genes in early development[J]. Dev Dyn, 2007, 236(4): 922-940.
- [16] GAN L, CHEN S, ZHONG J, et al. ZIC1 is downregulated through promoter hypermethylation, and functions as a tumor suppressor gene in colorectal cancer[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(2):e16916 [2017-03-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016916>. DOI: 10.1371/journal.pone.0016916.
- [17] WANG Y Y, JIANG J X, MA H, et al. Role of ZIC1 methylation in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Tumour Biol, 2014, 35(8): 7429-7433. DOI: 10.1007/s13277-014-1971-4.
- [18] MA G, DAI W, SANG A, et al. Roles of ZIC family genes in human gastric cancer[J]. Int J Mol Med. 2016, 38(1): 259-266. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2587.
- [19] CHEN X, LIN Z, XUE M, et al. Zic1 promoter hypermethylation in plasma DNA is a potential biomarker for gastric cancer and intraepithelial neoplasia[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133906 [2017-03-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133906>. DOI: 10.1371/journal.pone.0133906.
- [20] DU L, QIAN X, DAI C, et al. Screening the molecular targets of ovarian cancer based on bioinformatics analysis[J]. Tumori, 2015, 101(4): 384-389. DOI: 10.5301/tj.5000319.
- [21] TWIGG S R, FORECKI J, GOOS J A, et al. Gain-of-function mutations in ZIC1 are associated with coronal craniosynostosis and learning disability[J]. Am J Hum Genet, 2015, 97(3): 378-388. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.07.007.

[收稿日期] 2016-11-20

[修回日期] 2017-03-13

[本文编辑] 黄静怡

· 读者·作者·编者·

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》,全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定,正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示(pH用正体除外),例如*m*(质量)、*t*(时间)、*c*(浓度)、*V*(体积)、*p*(压力)、*F*(力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示,例如kg(千克)、m(米)、h(小时)、mol/L(摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的浓度或质量浓度时,一般使用L(升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时,不能写成mg/kg/d的形式,应写成mg/(kg·d)或mg·kg⁻¹·d⁻¹的形式。(5)单位符号常见书写错误:长度单位符号A°(埃)已不用,应写作0.1 nm;时间单位“小时”符号为h(不是hr)、“秒”符号为s(不是sec);转速单位符号为r/min(不是rpm);量浓度单位符号为mol/L(不是M、N,也不是mol/mm³);力的单位“牛顿”符号为N[不是dyn(达因)、kgf(千克力),换算1 dyn=10⁻⁵N];热量单位“焦耳”符号为J[不是cal(卡)、kcal(千卡),换算1 cal=4.187 J];放射性活度单位符号为Bq[不是Ci(居里),换算1 Ci=3.7×10¹⁰Bq]。

(本刊编辑部)