

MicroRNAs 与结直肠癌辐射敏感性的关系及作用机制

朱玥荃 熊凯 温杰 王俊杰 薛丽香

100191 北京大学基础医学院生物化学与分子生物学系(朱玥荃);100191 北京大学第三医院中心实验室(熊凯),肿瘤放射科(温杰、王俊杰、薛丽香)

通信作者:薛丽香 Email:lixiangxue@hsc.pku.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.10.014

【摘要】 结直肠癌目前是世界第三大肿瘤,手术治疗后约 50% 的患者会复发和转移,目前美国国立综合癌症网络(NCCN)肿瘤学临床实践指南推荐常规接受适型外照射治疗。由于放疗将显著增加不良反应,如何最大程度减小辐射剂量,提高辐射敏感性至关重要。近年来人们不仅发现了 microRNAs 参与了结直肠癌的发病和演进,而且越来越多的证据表明,microRNAs 在结直肠癌的辐射敏感性中发挥了重要的作用。辐射引起的 DNA 损伤反应包括 ATM 的激活,组蛋白修饰和染色质重塑,细胞周期停滞,损伤修复和凋亡等系列过程,microRNAs 可以通过作用于任何一个环节调节 DNA 损伤修复过程,从而调控肿瘤的辐射敏感性。本综述重点阐述 microRNAs 影响 DNA 损伤修复的作用机制,并展望了 microRNAs 通过影响肿瘤辐射敏感性在临床上的应用。

【关键词】 microRNAs; 结直肠癌; 辐射敏感性

基金项目: 国家自然科学基金(81541142,81402519,81672091);首都临床特色应用研究基金(Z151100004015171)

The relationship between microRNAs and colorectal cancer radiosensitivity and underlying mechanism

Zhu Yuequan, Xiong Kai, Wen Jie, Wang Junjie, Xue Lixiang

Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basis Medicine, Peking University(Zhu YQ), Beijing 100191, China; Medical Research Center, Peking University Third Hospital(Xiong K), Department of Radiotherapy, Peking University Third Hospital(Wen J, Wang JJ), Beijing 100191, China

Corresponding author: Xue Lixiang, Email: lixiangxue@hsc.pku.edu.cn

【Abstract】 Colorectal cancer is currently the third most common cancer worldwide, and there are still half of the patients undergoing recurrence and metastasis after surgical treatment, so it is necessary for colorectal cancer patients to receive radiation therapy routinely. Due to the side effects brought by radiotherapy, it is of great importance to solve how to minimize the radiation dose in radiation therapy and improve radiation sensitivity. In recent years, people discovered that microRNAs can not only be involved in the origins of colorectal cancer and progress, but also play an increasingly important role in cancer radiosensitivity. MicroRNAs can regulate tumor radiosensitivity by influencing tumor microenvironment and function on target genes. DNA damage response caused by radiation includes the activation of ATM, histone modification and chromatin remodeling, cell cycle arrest, damage repair and apoptosis. microRNAs can regulate tumor radiosensitivity through above processes. This review focuses on the mechanism of microRNAs in affecting DNA damage repair and prospects the future of microRNAs in influencing the sensitivity of cancer radiotherapy in clinical application.

【Key words】 microRNAs; Colorectal cancer; Cancer radiosensitivity

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81541142,81402519,81672091); Characteristic Capital Clinical Application Research Fund(Z151100004015171)

一、概述

结直肠癌是人类主要恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别位于第 3 位和第 4 位。结直肠癌有很多危险因素,如结直肠癌家族史、炎性肠病、吸烟、过量饮酒、肥胖以及糖尿病等^[1]。近年来,人们发现 microRNAs 可以参与结直肠癌的发病和演进^[2]。

MicroRNA(简称 miRNA)是一组含有 19~25 个核苷酸的非编码小 RNA 分子。它存在于植物、动物和一些病毒中。它可以参与很多生物学过程,如分裂和增殖,最重要的是,它可以通过与靶基因的结合参与 RNA 沉默(RNA silencing)和基因的转录后调控作用。miRNA 的调控网络是极其复杂的,1 个 miRNA 可以调控多个靶基因,而 1 个基因也可以被多个

miRNA 调控。miRNA 可以通过与抑癌基因(如 p53)的结合从而发挥癌基因(oncogenes)的作用,或与癌基因(如 myc)结合发挥抑癌基因(tumor suppressors)的作用。

miRNA 除了可以抑制下游靶基因的表达,还受到上游分子的调控。Yamagishi 等^[3]和 Kurihara 等^[4]发现,在人类 T 细胞白血病中,PRC2 可以介导 miR-31 表达下调,从而上调了 miR-31 的靶基因。

二、放射治疗后 miRNA 的表达情况

miRNA 在放疗后的作用是近年被发现的,很多研究表明,在放疗后某些 miRNA 的表达会发生显著改变,而且这种现象在不同的肿瘤中的表现也是不同的。在接受放疗的结直肠癌患者中,已经报道的放疗后升高的 miRNAs 包括 miR-125a-3p、miR125b、miR137、miR-188-5p、miR-190、miR-483-5p、miR-622、miR-630、miR-671-5p、miR-720、miR-765、miR-1183、miR-1224-5p、miR-1274b 和 miR-1471、例如 miR-622 可以作用于 Rb 和 K-Ras 影响结直肠癌辐射敏感性^[5],miR-671-5p 可以通过作用于 SMARCB1 影响结直肠癌辐射敏感性等^[6];放疗后下降的 miRNAs 包括 miR-1274b、miR-720,涉及的靶基因尚未见报道。还有诸多放疗后表达不变的 miRNAs,如 miR-15a、miR-16、miR-17-5p、miR-18a 等,而这一种 miRNAs 是最多的^[7-8]。

三、microRNA 影响结直肠癌辐射敏感性(radiosensitivity)的机制

放疗在结直肠癌治疗中占重要地位。放疗结合手术治疗、化疗已经成为肿瘤治疗的公认方案,其中,放疗既可以作为新辅助治疗手段在手术前使用,也可以在手术后使用,这取决于肿瘤的类型、原发部位,及其分期分级等^[9]。作为新辅助治疗手段,可以降期、减少肿瘤组织体积及局部血运等作用,有利于后续的手术治疗。目前术前新辅助放疗或放化疗在局部晚期结直肠癌中应用越来越广泛, van Gijn 团队已经证明了结直肠癌患者新辅助放疗后再进行全直肠系膜切除术和新辅助治疗可以降低肿瘤的局部复发率(整体上 5%:11%, III 期 9%:19%)^[10]。美国国立综合癌症网络(NCCN)肿瘤学临床实践指南推荐在条件允许的情况下,术前新辅助放化疗方案可作为标准治疗方案。而作为术后辅助治疗手段,可以起到提高局部控制率、降低远处器官转移率、延长 5 年生存率及改善患者生活质量等的作用^[11]。然而,患者接受放疗的效果是不同的。对放疗不敏感甚至抵抗的患者不仅得不到有效的治疗,而且还要承受放疗带来的不良反应,如可能会导致放疗诱发的二次原发肿瘤的发生、放疗性肠炎、放疗性脊髓毒性反应等,反而不利于患者的治疗^[12-13]。因此,如何能够做到减小辐射抵抗性、增加辐射敏感性、提高放射治疗效果成为了一个非常值得讨论的问题。

肿瘤的辐射敏感性由内因(如基因突变和表达遗传修饰)和外因(如肿瘤微环境)决定。近年来,越来越多的证据表明,miRNAs 在肿瘤的辐射敏感性和抵抗性(radiation resistance)中也发挥了重要的作用^[8],它影响肿瘤辐射敏感性主要通过两种方式,一种是通过影响微环境影响肿瘤辐射

敏感性,另一种是通过 DNA 损伤通路相关靶基因影响肿瘤辐射敏感性^[14-15]。

1. miRNAs 通过微环境影响肿瘤辐射敏感性:Yamakuchi 等^[16]发现在结肠癌细胞中,miR-22 通过调控 HIF-1 α 和 VEGF 影响辐射敏感性。在结肠癌中,miR-22 表达量很低,作为其靶点 HIF-1 α 和 VEGF 的表达升高,这两者可以促进肿瘤细胞血管生成,增加了肿瘤的辐射抗性。因此,miR-22 可以改变肿瘤局部血流情况和氧气含量,影响肿瘤细胞的辐射敏感性。

Sun 等^[17]发现,低氧诱导的自噬会通过 HIF-1 α /miR-210/Bcl-2 通路减少结肠癌肿瘤细胞的辐射敏感性。缺氧时,HIF-1 α 会诱导 miR-210 的表达升高,而后者反过来会通过下调 Bcl-2 的表达促进细胞自噬,降低了结肠癌细胞的辐射敏感性。

Xiao 等^[18]在 HT-29 结肠癌动物模型中发现,miR-885-3p 可以通过 BMPRI1A 抑制 Smad1/5/8 的磷酸化,并下调 DNA 结合蛋白抑制剂 ID-1,从而抑制肿瘤细胞血管生成,抑制肿瘤的生长,提高结肠癌的辐射敏感性。

2. miRNAs 通过 DNA 损伤通路相关靶基因影响肿瘤辐射敏感性:辐射引起 DNA 双链损伤后最先引起的改变就是共济失调毛细血管扩张突变激酶(ataxia-telangiectasia mutated kinase, ATM)的激活,ATM 是一个激活下游细胞周期检查点和 DNA 修复基因的丝氨酸/苏氨酸激酶^[15]。ATM 激活后首先需要特定的组蛋白修饰和染色质重塑使得紧密的染色质变得疏松,这样才能使损伤修复基因聚集到 DNA 损伤位点。染色质变得疏松后,细胞周期细胞检查点会诱导细胞周期停滞,从而使得细胞进行 DNA 修复。DNA 损伤一旦修复好,细胞会重新返回细胞周期,而如果 DNA 损伤过于严重,细胞就会启动凋亡机制^[15]。在上述 DNA 损伤修复过程中,miRNAs 可以通过作用于任何一个过程调节 DNA 损伤修复过程,从而调控肿瘤的辐射敏感性^[14,19]。

(1) ATM:DNA 双链损伤后最先改变的分子。ATM 是一种在 DNA 损伤中最先改变的分子,激活的 ATM 可以使下游靶点发生磷酸化从而参与到 DNA 损伤修复中。已经报道的可以通过 ATM 影响结直肠癌辐射敏感性的 miRNA 包括:miR-18a、miR-223 和 miR-203。Wu 等^[20]在结肠癌中发现 miR-18a 可以通过抑制 ATM 的表达影响其结肠癌辐射敏感性。miR-18a 在结肠癌中的表达升高,这就可以使作为靶点的 ATM 表达减少,这就降低了 DNA 修复作用。于是,大量的 DNA 损伤由于没能及时修复并不断累积,细胞生存时间和繁殖率均大大下降。同理,miR-223 和 miR-203 通过下调 ATM 促进了辐射敏感性^[21-22]。

(2) 组蛋白修饰和染色质重塑(histone modification and chromatin remodeling):ATM 被激活后必然伴随着修复蛋白的募集,然而在修复蛋白聚集到损伤部位之前,基因组需要进行特定组蛋白修饰和染色质重塑,使得紧密的染色质变得疏松。因此,特异的组蛋白修饰和染色质重塑在 DNA 损伤修复中尤为重要。发生 DNA 损伤时,最先改变的 ATM 会对组

蛋白 H2AX 进行磷酸化修饰,使得染色质变得疏松,并引发后续 DNA 损伤修复过程。目前已经发现有两个 miRNAs 可以作用在 H2AX:miR-138 和 miR-24。

Wang 等^[23]发现在人类骨肉瘤中 miR-138 可以抑制 H2AX foci 的形成,在人类骨肉瘤 U2OS 细胞中过表达 miR-138 后会使得 H2AX 表达降低,减少了 DNA 损伤后的修复作用,从而使得细胞在电离辐射等辐射后更容易损伤。Lal 等^[24]发现,在造血细胞中 miR-24 可以下调 H2AX 的表达,抑制细胞在 DNA 损伤后的修复作用,导致细胞对电离辐射等损伤更加敏感。上述两种 miRNAs 过表达后均会引起更多的染色质突变,促进了细胞对的辐射敏感性。而目前关于 miRNA 作用于组蛋白和染色质重塑相关基因在结直肠癌中的作用,还少见报道。

(3)细胞周期检查点 (cell cycle checkpoint):细胞周期检查点最重要的功能就是在 DNA 损伤后,可以诱导细胞周期停滞,从而使得细胞有足够的时间进行 DNA 修复。损伤修复细胞会重新返回细胞周期,但是如果 DNA 损伤过于严重,细胞就会启动凋亡机制。miRNAs 可以通过作用于细胞周期检查点相关靶点调节肿瘤的辐射敏感性^[25]。

激活 DNA 损伤检查点最重要的分子就是转录因子 p53。p53 是诸多 miRNAs 的下游靶基因,如 miR-125b、miR-504、miR-311 等^[26]。Cdk 家族也是 DNA 损伤检查点中重要的激酶。DNA 损伤后 Cdk 被磷酸化修饰,活性下降,细胞周期停滞进行损伤修复。磷酸化的 Cdk 可以被 Cdc25A 去磷酸化,并解除细胞周期停滞,DNA 损伤无法及时修复。Wang 等^[27]发现,在结肠癌细胞中 miR-21 可以负调控 Cdc25A 的表达,促进细胞周期停滞,增加辐射损伤修复时间,抑制结肠癌细胞的辐射敏感性。

(4)DNA 损伤修复 (DNA damage repair, DDR):DNA 损伤后,在经历了 ATM 激活、染色质重塑以及细胞周期停滞等一系列过程后,细胞开始进行有效的 DNA 损伤修复。最常见的 DNA 损伤是 DNA 双链断裂 (DNA double-strand breaks, DSB),它的修复主要有两条方式,同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 和非同源末端连接 (nonhomologous end-joining, NHEJ)^[15],这两种修复方法均受到 miRNAs 的调控。

BRCA1 是同源重组修复中重要的分子。Moskwa 等^[28]发现它是 miR-182 的靶基因,体外实验证实将 miR-182 过表达后会降低 HRR 效率,提高了细胞的辐射敏感性。DNA-PKcs 是 NHEJ 中重要的分子。Yan 等^[29]发现 miR-101 可以下调 DNA-PKcs,使细胞不能有效地进行 DSBs 修复,促进肿瘤的辐射敏感性。

(5)凋亡 (apoptosis):如果辐射治疗造成的 DNA 损伤不能在特定时间内修复,为了避免更加严重的后果 (如细胞发生癌变),细胞会启动凋亡程序,p53 在 DSBs 诱导的凋亡反应中起重要作用。目前在结肠癌中关于 miRNAs 在通过凋亡机制调节肿瘤辐射敏感性的报道较少,Chen 等^[30]发现在结肠癌中表达下调的 miR-200c 可以提高 PTEN、p53 丝氨酸

(15)、PP1 和 caspase-3 的表达,促进肿瘤细胞凋亡的同时,增加肿瘤细胞的辐射敏感性。在其他肿瘤中,Hu 等^[31]发现 miR-504 可以下调 p53 转录活性,p53 调节的凋亡过程及细胞周期阻滞,而且体内实验证明 miR-504 可以促进细胞肿瘤化改变,增加了结肠癌细胞的辐射抵抗性。Le 等^[32]发现 miR-125b 也是 p53 的负性调节分子,过表达 miR-125b 可以抑制内源性的 p53 并抑制凋亡。电离辐射后,miR-125b 的表达明显下降,下调的 miR-125b 会增加 p53 的含量,并促进 p53 诱导的细胞凋亡。

四、总结与展望

结直肠癌目前是世界第三大肿瘤。目前,美国国立综合癌症网络 (NCCN) 肿瘤学临床实践指南推荐结直肠癌术后常规接受外照射治疗。然而部分患者对放射治疗反应差,并且他们抵抗放疗的机制并不明确。因此,筛选不同放疗疗效的患者体内表达差异的分子,明确这些分子调控辐射敏感性的机制,干预调控辐射敏感性的分子及其通路,对于筛选更接受放疗的患者,更好地在临床上应用放射治疗至关重要。放射治疗的有效性与患者自身的放疗敏感性密切相关,而放射敏感性与 DNA 损伤修复作用直接相关。辐射引起的 DNA 损伤反应包括 ATM 的激活,组蛋白修饰和染色质重塑,细胞周期停滞,损伤修复和凋亡,microRNAs 可以通过上述过程调节 DNA 损伤修复过程,从而调控肿瘤的辐射敏感性。

在其他肿瘤组织中,也发现了很多 miRNAs 调控肿瘤的辐射敏感性的实例。例如 Weidhaas 等^[33]发现 let-7 家族的 miRNAs 可以通过抑制 KRAS 原癌基因促进肿瘤的辐射敏感性,细胞实验表明上调 let-7 的表达会促进 A549 细胞的辐射敏感性。Lee 等^[34]发现,在 A549 细胞中,miR-7 可以通过 EGFR-PI3K-Akt 通路促进肿瘤细胞的辐射敏感性。但是目前大多数 miRNAs 可以调控肿瘤的辐射敏感性都局限在细胞实验水平,若想更全面研究证明 miRNAs 可以调控肿瘤放疗治疗敏感性,需要更多的体内及临床试验^[19]。

近期,随着对 miRNAs 研究的深入,发现 miRNAs 可以通过作用于肿瘤微环境和 DNA 损伤通路通路相关靶基因调控肿瘤辐射敏感性。检测这些 miRNAs 可评估肿瘤放疗敏感性,从而指导临床放疗计划的拟定。目前,大量研究已初步探索出一些肿瘤放疗敏感相关 miRNAs 以及其发挥作用的机制,但临床应用报道较少。今后在 miRNAs 与肿瘤放疗敏感性的研究中,在进一步明确 miRNAs 作用机制的基础上,重点探索靶基因应用于临床的方法,从根本上提高放疗疗效,降低放射损伤,在治疗肿瘤的同时减轻患者的痛苦。

利益冲突 本人与本人家属、其他研究者,未因进行该研究而接受任何不正当的职务或财务利益,在此对研究的独立性和科学性予以保证

作者贡献声明 朱玥荃负责收集文献,撰写初稿;熊凯、温杰负责文章的校对;王俊杰负责明确课题方向,追踪文献进展;薛丽香负责拟定写作思路,修改文章

参 考 文 献

- [1] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9927): 1490-1502. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- [2] Hollis M, Nair K, Vyas A, et al. MicroRNAs potential utility in colon cancer: Early detection, prognosis, and chemosensitivity [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (27): 8284-8292. DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8284.
- [3] Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, et al. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T cell leukemia and other cancers [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21 (1): 121-135. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.015.
- [4] Kurihara H, Maruyama R, Ishiguro K, et al. The relationship between EZH2 expression and microRNA-31 in colorectal cancer and the role in evolution of the serrated pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (11): 12704-12717. DOI: 10.18632/oncotarget.7260.
- [5] Ma W, Yu J, Qi X, et al. Radiation-induced microRNA-622 causes radioresistance in colorectal cancer cells by down-regulating Rb [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (18): 15984-15994. DOI: 10.18632/oncotarget.3762.
- [6] Papp G, Krausz T, Stricker TP, et al. SMARCB1 expression in epithelioid sarcoma is regulated by miR-206, miR-381, and miR-671-5p on both mRNA and protein levels [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53 (2): 168-176. DOI: 10.1002/gcc.22128.
- [7] Czochoz JR, Glazer PM. MicroRNAs in cancer cell response to ionizing radiation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21 (2): 293-312. DOI: 10.1089/ars.2013.5718.
- [8] Gandellini P, Rancati T, Valdagni R, et al. miRNAs in tumor radiation response: bystanders or participants? [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20 (9): 529-539. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.07.004.
- [9] Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines [J]. *Cancer*, 2005, 104 (6): 1129-1137. DOI: 10.1002/cncr.21324.
- [10] van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (6): 575-582. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
- [11] Reyngold M, Niland J, ter VA, et al. Neoadjuvant radiotherapy use in locally advanced rectal cancer at NCCN member institutions [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12 (2): 235-243.
- [12] Zheng L, Zhang Y, Liu Y, et al. MiR-106b induces cell radioresistance via the PTEN/PI3K/AKT pathways and p21 in colorectal cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 252. DOI: 10.1186/s12967-015-0592-z.
- [13] Qin Q, Huang Q, Zhong Q, et al. Clinical risk factors for late intestinal toxicity after radiotherapy: a systematic review protocol [J]. *Syst Rev*, 2013, 2: 39. DOI: 10.1186/2046-4053-2-39.
- [14] Zhao L, Lu X, Cao Y. MicroRNA and signal transduction pathways in tumor radiation response [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (7): 1625-1634. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.04.004.
- [15] Zhao L, Bode AM, Cao Y, et al. Regulatory mechanisms and clinical perspectives of miRNA in tumor radiosensitivity [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (11): 2220-2227. DOI: 10.1093/carcin/bgs235.
- [16] Yamakuchi M, Yagi S, Ito T, et al. MicroRNA-22 regulates hypoxia signaling in colon cancer cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (5): e20291. DOI: 10.1371/journal.pone.0020291.
- [17] Sun Y, Xing X, Liu Q, et al. Hypoxia-induced autophagy reduces radiosensitivity by the HIF-1 α /miR-210/Bcl-2 pathway in colon cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46 (2): 750-756. DOI: 10.3892/ijo.2014.2745.
- [18] Xiao F, Qiu H, Cui H, et al. MicroRNA-885-3p inhibits the growth of HT-29 colon cancer cell xenografts by disrupting angiogenesis via targeting BMP1A and blocking BMP/Smad/Id1 signaling [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (15): 1968-1978. DOI: 10.1038/onc.2014.134.
- [19] Methetrairut C, Slack FJ. MicroRNAs in the ionizing radiation response and in radiotherapy [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23 (1): 12-19. DOI: 10.1016/j.gde.2013.01.002.
- [20] Wu CW, Dong YJ, Liang QY, et al. MicroRNA-18a attenuates DNA damage repair through suppressing the expression of ataxia telangiectasia mutated in colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e57036. DOI: 10.1371/journal.pone.0057036.
- [21] Zhou Y, Wan G, Spizzo R, et al. miR-203 induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by negatively regulating ATM kinase [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8 (1): 83-92. DOI: 10.1016/j.molonc.2013.09.004.
- [22] Liang L, Zhu J, Zaorsky NG, et al. MicroRNA-223 enhances radiation sensitivity of U87MG cells *in vitro* and *in vivo* by targeting ataxia telangiectasia mutated [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88 (4): 955-960. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.036.
- [23] Wang Y, Huang JW, Li M, et al. MicroRNA-138 modulates DNA damage response by repressing histone H2AX expression [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9 (8): 1100-1111. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0007.
- [24] Lal A, Pan Y, Navarro F, et al. miR-24-mediated downregulation of H2AX suppresses DNA repair in terminally differentiated blood cells [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16 (5): 492-498. DOI: 10.1038/nsmb.1589.
- [25] Wang H, Zhang X, Teng L, et al. DNA damage checkpoint recovery and cancer development [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 334 (2): 350-358. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.03.011.
- [26] Pedroza-Torres A, López-Urrutia E, García-Castillo V, et al. MicroRNAs in cervical cancer: evidences for a miRNA profile deregulated by HPV and its impact on radio-resistance [J]. *Molecules*, 2014, 19 (5): 6263-6281. DOI: 10.3390/molecules19056263.
- [27] Wang P, Zou F, Zhang X, et al. microRNA-21 negatively regulates Cdc25A and cell cycle progression in colon cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (20): 8157-8165. DOI: 10.1158/

- 0008-5472. CAN-09-1996.
- [28] Moskwa P, Buffa FM, Pan Y, et al. miR-182-mediated downregulation of BRCA1 impacts DNA repair and sensitivity to PARP inhibitors [J]. *Mol Cell*, 2011, 41 (2): 210-220. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.12.005.
- [29] Yan D, Ng WL, Zhang X, et al. Targeting DNA-PKcs and ATM with miR-101 sensitizes tumors to radiation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11397. DOI: 10.1371/journal.pone.0011397.
- [30] Chen J, Wang W, Zhang Y, et al. The roles of miR-200c in colon cancer and associated molecular mechanisms [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 6475-6483. DOI: 10.1007/s13277-014-1860-x.
- [31] Hu W, Chan CS, Wu R, et al. Negative regulation of tumor suppressor p53 by microRNA miR-504 [J]. *Mol Cell*, 2010, 38 (5): 689-699. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.05.027.
- [32] Le MT, Shyh-Chang N, Khaw SL, et al. Conserved regulation of p53 network dosage by microRNA-125b occurs through evolving miRNA-target gene pairs [J]. *PLoS Genet*, 2011, 7 (9): e1002242. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002242.
- [33] Weidhaas JB, Babar I, Nallur SM, et al. MicroRNAs as potential agents to alter resistance to cytotoxic anticancer therapy [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(23): 11111-11116. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2858.
- [34] Lee KM, Choi EJ, Kim IA. microRNA-7 increases radiosensitivity of human cancer cells with activated EGFR-associated signaling [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(1): 171-176. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.050.

(收稿日期:2016-05-03)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华放射医学与防护杂志》关于量和单位的规范

1. 执行 GB 3100 ~ 3102—1993《量和单位》中有关量、单位和符号的规定及其书写规则,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。

2. 各种量和单位除在无数值的叙述性文字和科普期刊中可使用中文符号外,均应使用量和单位的国际符号。非物理量的单位(例如个、次、件、人等)用汉字表示。

3. SI 词头符号用正体,并与紧接其后的单个单位符号构成一个新的单位符号,且两者间不留空隙。 10^6 以上的词头符号(例如 M、G、T 等)大写,其余为小写。词头不能单独使用(例如“ μm ”不能写作“ μ ”),也不能重叠使用(例如“nm”不应写作“m μm ”)。

4. 表示量值时,单位符号应置于数值之后,数值与单位符号之间留 1/4 汉字空。但平面角的单位度($^\circ$)、分(')和秒("),数值和单位符号之间不留空隙。

5. 一般不能对单位符号进行修饰,如加缩写点、下标、复数形式,或在组合单位符号中插入化学元素符号等。但 mm Hg(毫米汞柱)、cm H₂O(厘米水柱)例外,书写时单位符号与化学元素符号之间应留 1 个字母的空隙。根据国家质量监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mm Hg)或厘米水柱(cm H₂O)为计量单位,但首次使用时应注明 mm Hg 或 cm H₂O 与 kPa 的换算系数(1 mm Hg = 0.133 kPa, 1 cm H₂O = 0.098 kPa)。

6. 在图、表中表示数值的量和单位时,对量符号明确的物理量可采用量符号与单位符号相比的形式。例如: m/kg, t/min。鉴于医学专业领域中很多检测指标难以规范量的符号,仍然可以沿用国际通用的表达方式,即列出检测指标名称,在括号内写出单位符号。例如: 血糖(mmol/L);或在检测指标名称与单位符号之间间隔以“,”。

7. 一般情况下,统一用 L(升)作为表示人体检验组分浓度单位的分母,而不使用 ml(毫升)、dl(分升)、mm³(立方毫米)等作分母。但涉及高精度测试时,可以用 ml、 μl (微升)等作分母。

8. 单位符号可以与非物理量的单位(例如件、台、人等)的汉字构成组合形式的单位。例如: 件/d。

9. 在一个组合单位符号中,斜线不应多于 1 条。例如: mg/kg/d 应写为 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

10. 时间的表示方法: 作为单位修饰词仅为数字时,天(日)用“d”,小时用“h”,分钟用“min”,秒用“s”。非单位时可用天、小时、分钟、秒。如: 在描述第 x 天、第 x 小时、第 x 分钟,或每天、每小时、每分钟等时,均用汉字。

11. 表示离心加速作用时,应以重力加速度(g)的倍数形式表达。例如: 6000 \times g 离心 10 min。或者在给出离心机转速的同时给出离心半径。例如: 离心半径 8 cm, 12 000 r/min 离心 10 min。

(本刊编辑部)