

# 卵巢浆液性肿瘤组织中的HOXA9蛋白的表达及其对卵巢癌预后影响

张 盛<sup>1</sup>, 李少儒<sup>2</sup>

<sup>1</sup>宁夏回族自治区工人医院普外科, 宁夏 银川 750000; <sup>2</sup>新乡医学院第一附属医院妇产科, 河南 新乡 453100

**[摘要]** 目的:探讨浆液性卵巢癌高HOXA9表达的临床病理意义。方法:对178例浆液性卵巢癌患者、72例卵巢交界性肿瘤患者和69例良性卵巢肿瘤患者进行HOXA9免疫组织化学染色。HOXA9高表达与卵巢癌临床病理特征的关系采用 $\chi^2$ 检验和Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier法计算总生存(OS)率,用Cox比例风险模型分析预后因素与患者生存期的关系。结果:浆液性卵巢癌中HOXA9蛋白表达阳性率(75.8%, 135/178)明显高于良性浆液性肿瘤(34.8%, 24/69,  $P < 0.05$ )。同样,浆液性卵巢癌中HOXA9蛋白强阳性表达率(59.6%, 106/178)明显高于良性浆液性肿瘤(11.6%, 8/69,  $P < 0.05$ )。高级别(65.1%, 71/109)卵巢癌中强阳性HOXA9蛋白表达率显著高于低级别病例(47.8%, 33/69,  $P=0.014$ ),同样转移卵巢癌中HOXA9蛋白强阳性表达率(72.6%, 69/95)显著高于无转移卵巢癌(42.2%, 35/83,  $P < 0.001$ )。关于FIGO临床分期,晚期(ⅡB~ⅢC)卵巢癌中强阳性HOXA9表达率为69.1%(65/94),而在早期(Ⅰ~ⅡA期)病例中仅为46.4%(39/84),两者比较差异有统计学意义( $P=0.003$ )。HOXA9强表达患者的OS率低于HOXA9弱表达患者(Log-rank=43.765,  $P < 0.001$ )。多因素分析显示,HOXA9是卵巢癌患者的独立预后因子。结论:HOXA9的表达与卵巢癌的分级和转归密切相关,可作为临床治疗有用的特异性标志物。

**[关键词]** 浆液性;卵巢癌;HOXA9蛋白;免疫组化;预后;生存分析

**[中图分类号]** R737.31

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)07-988-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180722

## Expression of HOXA9 protein in ovarian serous tumors and its potential as a specific marker for early diagnosis and drug resistance in ovarian cancer

Zhang Sheng<sup>1</sup>, Li Shaoru<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, the Ningxia Hui Autonomous Region Worker's Hospital, Yinchuan 750000; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453100, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of HOXA9 protein in ovarian serous tumors and its potential as a specific marker for early diagnosis and drug resistance in ovarian cancer. **Methods:** Immunohistochemical staining for HOXA9 was performed in 178 patients with serous ovarian carcinoma, in 72 patients with ovarian borderline tumors and in 69 patients with benign ovarian tumors. The correlations between high HOXA9 expression and the clinicopathological features of the ovarian carcinomas were evaluated by the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test. The overall survival (OS) rates were calculated by the Kaplan-Meier method, and the association between prognostic factors and patient survival was analyzed by the Cox proportional hazard model. **Results:** The positive rate of HOXA9 protein in serous ovarian cancer (75.8%, 135/178) was significantly higher than that in benign serous tumors (34.8%, 24/69) ( $P < 0.05$ ). Similarly, the strong positive expression rate of HOXA9 protein in serous ovarian cancer (59.6%, 106/178) was significantly higher than that in benign serous tumors (11.6%, 8/69) ( $P < 0.05$ ). The positive expression rate of HOXA9 in high grade (65.1%, 71/109) ovarian cancer was significantly higher than that in lower grade (47.8%, 33/69) ( $P=0.014$ ). Similarly, the positive expression rate of HOXA9 in metastatic ovarian cancer (72.6%, 69/95) was significantly higher than that in ovarian cancer without metastasis (42.2%, 35/83) ( $P < 0.001$ ). Regarding the FIGO clinical stage, strong positive HOXA9 expression was 69.1% (65/94) in advanced (ⅡB-ⅢC) ovarian cancers and only 46.4% (39/84) in early (stage Ⅰ - ⅡA) ovarian cancers. The difference was statistically significant ( $P=0.003$ ). The OS rate of patients with strong expression of HOXA9 was lower than that of patients with weak expression of HOXA9 (Log-rank=43.765,  $P < 0.001$ ). Multivariate analysis showed that HOXA9 was an independent prognostic factor in patients with ovarian cancer. **Conclusion:** HOXA9 expression is strongly associated with grade and outcome in ovarian carcinoma, and may serve as a useful molecular marker for clinical management.

**[Key words]** microRNA; islet  $\beta$ -cell; proliferation inhibition

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(07):988-993]

浆液性卵巢癌是上皮性卵巢癌中常见亚型,也是介于良性腺瘤与癌之间的具有恶性潜能的卵巢癌<sup>[1]</sup>。浆液性卵巢癌一般在覆盖结缔组织和脂肪组织的腹膜表面定植。近年来,公认卵巢浆液性肿瘤来自卵巢表面上皮——间质,该上皮与腹腔间皮均来自体腔上皮,在胚胎时期参与米勒管的形成<sup>[2-3]</sup>。同源异型盒基因构成了一个控制胚胎发育过程中细胞分化和身体发育的基因超家族<sup>[4-5]</sup>。在同源盒基因家族中,哺乳动物HOX家族是最大的亚家族,包含39个基因,分为4个簇,并且在13个旁系同源群中排列<sup>[6]</sup>。HOXA基因参与胚细胞分化成输卵管、子宫和宫颈。近来,研究发现HOXA9基因的异常表达在卵巢癌中经常存在,并控制这些肿瘤的形态学特征<sup>[7]</sup>。肿瘤的分化模式是其临床表现和预后的重要决定因素,因此本研究的目的是确定HOXA9在浆液性卵巢癌生物学行为中的临床意义及机制。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

标本来自2014年2月—2017年10月接受手术的卵巢肿瘤患者319例,包括178例浆液性肿瘤、72例交界性浆液性肿瘤和69例良性浆液性肿瘤。所有178例浆液性卵巢癌患者的病理参数,包括年龄、绝经状态、分级、转移和生存数据均经过仔细审查,年龄16~75岁,平均年龄48.3岁,≥48岁和48岁以下患者年龄比例为99:79。根据世界卫生组织(妇产科病理和遗传学肿瘤)标准进行组织病理学分级(69个低级别肿瘤和109个高级别肿瘤)。根据国际妇产科联合会(FIGO)分期系统进行临床分期[85个早期肿瘤(FIGO分期I和II)和93个晚期肿瘤(FIGO分期III和IV)]<sup>[8]</sup>。卵巢癌患者均未接受术前放疗或化疗。所有卵巢癌患者均有超过5年的随访记录。

本研究符合赫尔辛基宣言,经宁夏回族自治区工人医院人类伦理研究伦理委员会批准。通过使用手术同意书,告知患者被切除的标本将被医院储存,并可能用于科学研究,并保持其隐私。通过病历分析回顾性地收集随访的生存数据。

### 1.2 方法

所有标本常规固定在10%福尔马林缓冲液中,石蜡包埋,组织切片(4 μm)用苏木精和伊红(HE)染色。不同活检组织的HE染色玻片由两位有经验的病理学家审查,并为此选择了一个合适的石蜡块研究。

免疫组织化学分析使用DAKO LSAB试剂盒

(DAKO A/S公司,丹麦)进行。具体操作为:将4 μm厚的组织切片脱蜡,再水化并在室温下用甲醇(含3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)溶液孵育15 min以消除内源性过氧化物酶活性。将载玻片置于0.01 mol/L柠檬酸钠缓冲液(pH6.0)中95 °C恢复抗原20 min。然后将载玻片与兔抗人HOXA9多克隆抗体(1:100稀释,Santa Cruz公司,美国)4 °C过夜温育。与生物素化的二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司)室温孵育30 min后,将载玻片与抗生物素蛋白链菌素-过氧化物酶复合物室温孵育30 min。使用3,3'-二氨基联苯胺进行免疫染色,Mayer苏木素复染。使用抗兔IgG(1:2 500稀释,Genetex公司,美国)作为同位素对照。由两位经验丰富的病理学医生在高倍显微镜下分析表达结果。如果有差异,则重新评估建立最终评分。HOXA9的免疫染色半定量评分如下:-,无或<5%阳性细胞;+,5%~25%阳性细胞;+, >25%~50%阳性细胞;+, >50%的阳性细胞。细胞质和核表达均被认为是阳性染色结果。评分为++和+++的组织切片被认为是HOXA9的强阳性结果(高表达)<sup>[9]</sup>。对于生存数据分析,++或+++样品被认为是强HOXA9表达,-或+样品被认为是弱HOXA9表达。

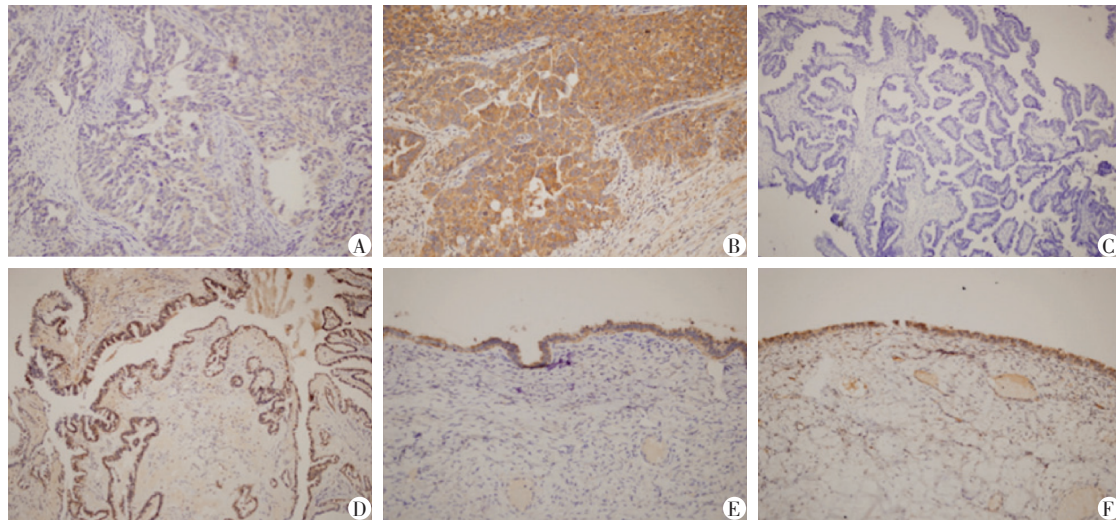
### 1.3 统计学方法

统计分析包括确定最小值和最大值的描述性统计量、平均值和中位数、特定变量的95%置信区间(CI)。使用 $\chi^2$ 检验和Fisher精确检验来评估临床病理学特征与所研究蛋白表达之间的相关性。采用Kaplan-Meier法计算肿瘤切除后的生存率,Log-rank检验用于分析生存曲线的差异。通过Cox比例风险回归模型对所有通过单变量生存分析(年龄、绝经状态、组织学分级、转移、FIGO分期和HOXA9表达)测量的特征进行多变量生存分析。使用SPSS17.0进行统计分析。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HOXA9蛋白在浆液性卵巢癌中表达

免疫组织化学染色结果显示,HOXA9蛋白主要在细胞质和细胞核中表达(图1)。浆液性卵巢癌中HOXA9蛋白表达阳性率(75.8%,135/178)明显高于良性浆液性肿瘤(34.8%,24/69, $P < 0.05$ )。同样,浆液性卵巢癌中HOXA9蛋白强阳性表达率(59.6%,106/178)明显高于良性浆液性肿瘤(11.6%,8/69, $P < 0.05$ )。交界性浆液性肿瘤HOXA9蛋白表达阳性率(50.0%,36/72)和强阳性表达率(30.6%,22/72)明显高于良性浆液性肿瘤( $P < 0.05$ ,表1)。



A: HOXA9 蛋白在浆液性卵巢癌细胞中呈弱阳性表达; B: HOXA9 蛋白在浆液性卵巢癌细胞中呈强阳性表达; C: HOXA9 蛋白在交界性浆液性肿瘤中呈弱阳性表达; D: HOXA9 蛋白在交界性浆液性肿瘤中呈强阳性表达; E: HOXA9 蛋白在良性浆液性肿瘤中呈弱阳性表达; F: HOXA9 蛋白在良性浆液性肿瘤中呈强阳性表达。

图1 HOXA9 蛋白在卵巢肿瘤样本中表达(免疫组化染色, ×200)

Figure 1 Expression of HOXA9 protein in ovarian cancer (IHC, ×200)

表1 HOXA9 蛋白在卵巢癌中的表达情况

Table 1 Expression of HOXA9 protein in ovarian cancer

诊断	例数	表达程度(例)				阳性[n(%)]	强阳性[n(%)]
		-	+	++	+++		
浆液性卵巢癌	178	43	29	71	35	135(75.8)*	106(59.6)*
交界性浆液性肿瘤	72	36	14	18	4	36(50.0)*	22(30.6)*
良性浆液性肿瘤	69	45	16	8	0	24(34.8)	8(11.6)

与良性浆液性肿瘤相比, \* $P < 0.05$ 。

## 2.2 HOXA9 表达状态与浆液性卵巢癌临床病理特征的关系

为了评估 HOXA9 蛋白与卵巢癌进展之间的关系, 分析 HOXA9 高表达与卵巢癌临床病理特征之间的相关性。高级别(65.1%, 71/109)卵巢癌中 HOXA9 蛋白强阳性表达率显著高于低级别病例(47.8%, 33/69,  $P=0.014$ ), 同样转移卵巢癌中 HOXA9 蛋白强阳性表达率(72.6%, 69/95)高于无转移病例(42.2%, 35/83,  $P < 0.001$ )。关于 FIGO 临床分期, 晚期(ⅡB~ⅢC)卵巢癌中 HOXA9 强阳性表达率为 69.1%(65/94), 而在早期(Ⅰ~ⅡA 期)病例中仅为 46.4%(39/84), 差异具有统计学意义( $P=0.003$ )。然而, HOXA9 蛋白的高表达与卵巢癌患者的年龄或绝经状态无关(表 2)。

## 2.3 高 HOXA9 蛋白表达是浆液性卵巢癌患者预后不良的独立生物标志物

为了进一步证实 HOXA9 高表达在卵巢癌进展中的重要性, 使用 Kaplan-Meier 方法评估了 178 例卵巢癌患者的总生存(OS)率。HOXA9 强表达患者的

表2 HOXA9 蛋白表达与卵巢癌临床病理参数的关系

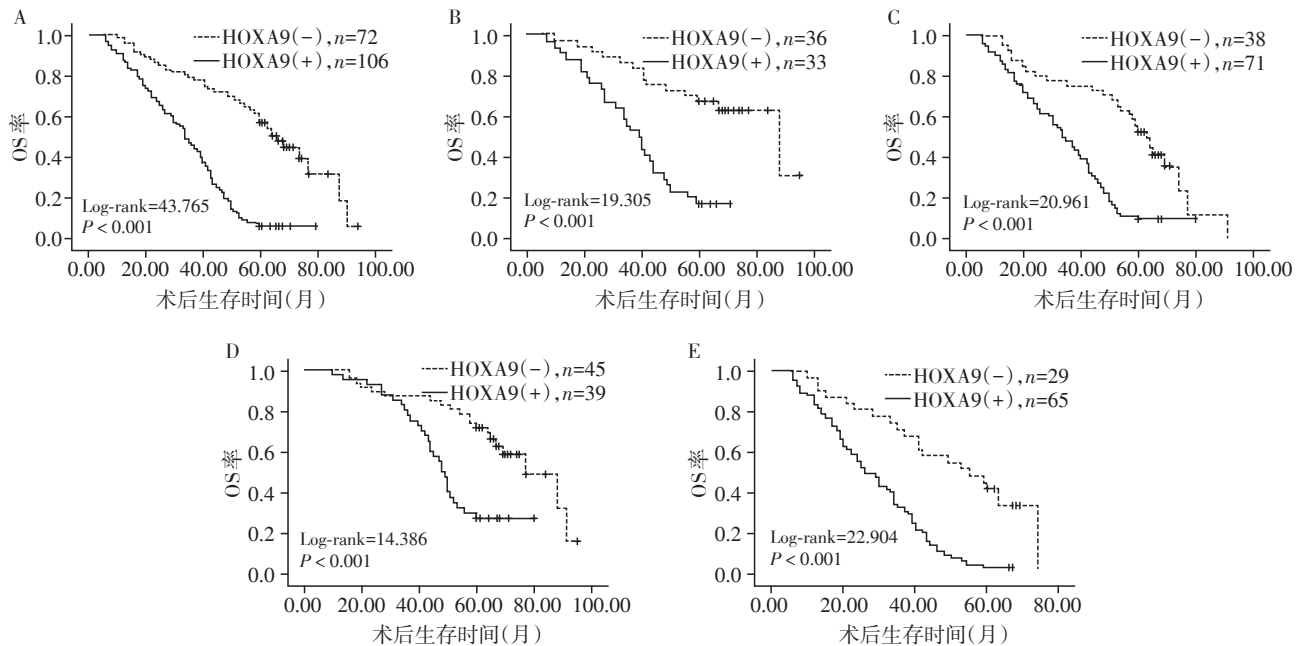
Table 2 Relationship between HOXA9 protein expression and clinicopathological parameters of ovarian cancer

参数	例数	强阳性[n(%)]	$\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)			0.002	0.962
≥ 48	99	58(58.6)		
< 48	79	46(58.2)		
绝经状态			0.792	0.373
绝经前	84	52(61.9)		
绝经后	94	52(55.3)		
组织学分级			5.529	0.014
低级别	69	33(47.8)		
高级别	109	71(65.1)		
转移			16.431	< 0.001
否	83	35(42.2)		
是	95	69(72.6)		
FIGO 分期			9.146	0.003
Ⅰ~Ⅱ期	84	39(46.4)		
Ⅲ~Ⅳ期	94	65(69.1)		



OS 率低于 HOXA9 弱表达患者 (Log-rank = 43.765,  $P < 0.001$ , 图 2A)。同样,低级别(Log-rank=19.305,  $P < 0.001$ )和高级别(Log-rank=20.961,  $P < 0.001$ )卵巢癌患者中 HOXA9 强表达患者的生存率显著低于

HOXA9 弱表达患者(图 2B、C)。此外,浆液性卵巢癌早期(Log-rank=14.386,  $P < 0.001$ )和晚期(Log-rank=22.904,  $P < 0.001$ )HOXA9 强表达患者的 OS 率均低于 HOXA9 弱表达患者(图 2D、E)。



A: 不同 HOXA9 表达强度患者总生存率; B: 不同 HOXA9 表达强度低级别卵巢癌患者的总生存率; C: 不同 HOXA9 表达强度高级别卵巢癌患者的总生存率; D: 不同 HOXA9 表达强度早期卵巢癌患者的总生存率; E: 不同 HOXA9 表达强度晚期卵巢癌患者的总生存率。

图 2 Kaplan-Meier 生存曲线分析 HOXA9 在浆液性卵巢癌中表达的重要性

Figure 2 Kaplan-Meier survival curve analysis of the importance of HOXA9 expression in serous ovarian cancer

#### 2.4 临床病理因素对浆液性卵巢癌患者总生存率的单因素和多因素分析

单因素分析显示卵巢癌患者的组织学分级、转移、FIGO 分期和 HOXA9 表达状态均与 OS 显著相关 ( $P < 0.05$ )。这些数据表明 HOXA9 可能是一个有价值的卵巢癌预后因素。随后使用 Cox 比例风险模型对单因素分析中的所有变量进行多变量分析。发现 HOXA9 高表达 (HR=2.562, 95% CI: 1.790~

3.658,  $P < 0.001$ ), FIGO 分期 (HR=2.532, 95% CI: 1.840~3.491,  $P < 0.001$ ) 和转移 (HR=2.092, 95% CI: 1.488~2.923,  $P < 0.001$ ) 是影响浆液性卵巢癌患者生存的独立预后因素(表 3)。

### 3 讨论

同源框基因编码控制自我更新和细胞分化的转录因子。其中,同源盒基因 HOXA9 通常在女性

表 3 临床病理因素对 178 例卵巢癌患者总生存率的单因素和多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate analysis of the total survival rate by clinicopathological factors in 178 patients with ovarian cancer

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄	1.058(0.794~1.426)	0.594	0.964(0.706~1.329)	0.763
绝经状态	1.089(0.807~1.465)	0.493	0.914(0.653~1.277)	0.581
组织学分级	1.427(1.055~1.927)	0.036	1.152(0.829~1.591)	0.321
转移	2.741(1.976~3.790)	< 0.001	2.092(1.488~2.923)	< 0.001
FIGO 分期	2.696(1.982~3.703)	< 0.001	2.532(1.840~3.491)	< 0.001
HOXA9	2.849(2.069~3.931)	< 0.001	2.562(1.790~3.658)	< 0.001

生殖道发育过程中表达,并且其表达受到严格调控<sup>[10-11]</sup>。已经表明,HOXA9通过调节肿瘤细胞和宿主细胞之间的相互作用来促进肿瘤生长<sup>[12]</sup>。近年来研究发现,HOXA9在多种肿瘤中表达异常,可作为多种肿瘤的诊断标志物,与肿瘤的发生、侵袭转移及预后密切相关。此外,研究表明HOXA9基因在不同肿瘤中参与抗凋亡和促凋亡机制,如在急性白血病、胶质瘤、卵巢癌、肺癌中发挥促癌作用;而在乳腺癌等肿瘤中发挥抑癌作用<sup>[13]</sup>。因此,HOXA9表达/功能的改变可能与常见类型人类肿瘤的发生和发展有关。

越来越多的证据集中在HOXA9的调控及其在肿瘤进展和转移中的作用。Hwang等<sup>[14]</sup>发现HOXA9在肺癌中的表达与正常肺组织相比上调,进一步分析表明HOXA9过表达与肺癌患者的淋巴结转移有关。Wang等<sup>[15]</sup>证实HOXA9在结肠直肠癌组织中上调,并提供了证据表明HOXA9与结直肠癌的转移潜能密切相关。HOXA9的表达显著降低了结直肠癌细胞的肿瘤生长和转移能力。然而,它在卵巢癌中的作用还有待阐明。本研究采用免疫组织化学分析HOXA9蛋白在卵巢癌组织中表达情况,结果显示HOXA9的阳性染色主要位于细胞质和细胞核。与良性浆液性肿瘤相比,浆液性癌中HOXA9阳性和强阳性染色明显增多,这与张萍等<sup>[16]</sup>研究结果一致,也表明原发性和转移性卵巢癌组织中HOXA9的表达相对于正常卵巢组织显著增加。这些观察结果表明,HOXA9的高表达可能与卵巢癌的潜在恶性肿瘤相关。值得注意的是,交界性肿瘤和良性肿瘤之间HOXA9阳性和强阳性表达率也有显著性差异,可能反映肿瘤进展。尽管如此,研究表明,交界性肿瘤和高级浆液性肿瘤的病因完全不同,而且高度恶性肿瘤并非由交界性肿瘤进展而来<sup>[17]</sup>。因此,本研究没有比较交界性肿瘤和浆液性癌中HOXA9的表达。与这些结果相一致的是,晚期浆液性卵巢癌患者的HOXA9蛋白强阳性表达率明显高于早期癌症患者。进一步分析表明,HOXA9高表达与卵巢癌患者的转移有关,提示HOXA9可能在卵巢癌的进展和侵袭中发挥重要作用。同样,高级别卵巢癌患者的HOXA9蛋白强阳性表达率高于低级别患者。高级别浆液性卵巢癌是妇科恶性肿瘤中最致命的形式,大多数患者在诊断时出现临床晚期(FIGO分期Ⅲ和Ⅳ)。这些结果表明HOXA9的高表达可能有助于更精确地预测浆液性卵巢癌预后。

尽管HOXA9表达与癌症之间具有较强相关

性,但是在肿瘤患者中基于HOXA9表达的结果分析报道有限。有报道指出,HOXA9的高表达与恶性肿瘤患者生存时间缩短显著相关,如Malek等<sup>[18]</sup>报道,HOXA9高表达是前列腺癌患者无病生存下降的独立预测因子。Kuo等<sup>[19]</sup>证实HOXA9的高表达与肝细胞癌预后不良相关。最近Sun等<sup>[20]</sup>认为HOXA9高表达与原发胆管癌患者的总体生存率低有关。就生存而言,本研究发现与HOXA9低表达的患者相比,HOXA9高表达的卵巢癌患者OS率较低。单因素生存分析显示组织学分级、转移、FIGO分期和HOXA9表达状态均与浆液性卵巢癌患者的OS显著相关。此外,多因素生存分析显示HOXA9强表达、转移和FIGO分期是影响浆液性卵巢癌患者生存的独立预后因素。这些临床和实验数据表明HOXA9可能是浆液性卵巢癌患者有用的预后因素和潜在治疗靶点。

总之,HOXA9的高表达与卵巢癌进展显著相关,是一个独立预后因素。鉴于靶向HOXA9在治疗上具有挑战性,抑制其效应细胞谱系可能是浆液性卵巢癌有前途的治疗策略。然而,由于HOXA9控制不同细胞谱系的扩增,因此对细胞谱系的进一步研究可以为HOXA9在卵巢癌肿瘤发生中的作用提供新见解。

#### [参考文献]

- [1] Li YL, Ye F, Hu Y, et al. Identification of suitable reference genes for gene expression studies of human serous ovarian cancer by real-time polymerase chain reaction [J]. *Anal Biochem*, 2009, 394(1): 110-116
- [2] Taylor J, McCluggage WG. Ovarian seromucinous carcinoma: report of a series of a newly categorized and uncommon neoplasm [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(7): 983-992
- [3] Švajdler M, Michal M, Dubinský P, et al. Endometrial endometrioid carcinoma with large cystic growth configuration and deceptive pattern of invasion associated with abundant nodular fasciitis-like stroma: a unique hitherto unreported histology in endometrioid carcinoma [J]. *Adv Anat Pathol*, 2016, 23(6): 381-384
- [4] Parrilla M, Chang I, Degl'innocenti A, et al. Expression of homeobox genes in the mouse olfactory epithelium [J]. *J Comp Neurol*, 2016, 524(14): 2713-2739
- [5] Liang Z, Brown RC, Fletcher JC, et al. Calpain-Mediated positional information directs cell wall orientation to sustain plant stem cell activity, growth and development [J]. *Plant Cell Physiol*, 2015, 56(9): 1855-1866
- [6] 林 铃, 吴兴中. HOX家族及其在癌症中的研究进展

- [J]. 生物化学与生物物理进展,2017,44(9):737-750
- [7] Ko SY, Barengo N, Ladanyi A, et al. HOXA9 promotes ovarian cancer growth by stimulating cancer-associated fibroblasts[J]. J Clin Invest, 2012, 122(10):3603-3617
- [8] Wang A, Guo C, Sun Y, et al. Overexpression of CUEDC2 predicts poor prognosis in ovarian serous carcinomas[J]. J Cancer, 2015, 6(6):542-547
- [9] Sharma M, Mehndiratta M, Gupta S, et al. Genetic association of NAD(P)H quinone oxidoreductase(NQO1\*2) polymorphism with NQO1 levels and risk of diabetic nephropathy[J]. Biol Chem, 2016, 397(8):725-730
- [10] Rupp C, Scherzer M, Rudisch A, et al. IGFBP7, a novel tumor stroma marker, with growth-promoting effects in colon cancer through a paracrine tumor-stroma interaction[J]. Oncogene, 2015, 34(7):815-825
- [11] Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development[J]. Annu Rev Pathol, 2006, 1(1):119-150
- [12] Ko SY, Ladanyi A, Lengyel E, et al. Expression of the homeobox gene HOXA9 in ovarian cancer induces peritoneal macrophages to acquire an M2 tumor-promoting phenotype[J]. Am J Pathol, 2014, 184(1):271-281
- [13] 葛元勋, 巩 丽, 张 伟. HOXA9基因与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(2):296-299
- [14] Hwang JA, Lee BB, Kim Y, et al. HOXA9 inhibits migration of lung cancer cells and its hypermethylation is associated with recurrence in non-small cell lung cancer[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(Suppl 1):E72-E80
- [15] Wang X, Bu J, Liu X, et al. miR-133b suppresses metastasis by targeting HOXA9 in human colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(38):63935-63948
- [16] 张 萍, 王 敏, 接智慧, 等. miR-210在化疗耐药与化疗敏感卵巢浆液性癌组织中的检测及意义[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(6):487-492
- [17] Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications[J]. Int J Gynecol Pathol, 2008, 27(2):151-160
- [18] Malek R, Gajula RP, Williams RD, et al. TWIST1-WDR5-HottipRegulatesHoxa9chromatin to facilitate prostate cancer metastasis[J]. Cancer Res, 2017, 77(12):3181-3193
- [19] Kuo CC, Lin CY, Shih YL, et al. Frequent methylation of HOXA9 gene in tumor tissues and plasma samples from human hepatocellular carcinomas[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(8):1235-1245
- [20] Sun X, Liu B, Ji W, et al. The role of HOXA9 in human laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Oncol Res, 2013, 20(10):467-472
- [收稿日期] 2017-08-25

## 科技出版物中数字的用法

1. 凡是可以用阿拉伯数字且很得体的地方, 均应使用阿拉伯数字。
2. 日期和时刻的表示。需注意年份不能简写, 如1997年不能写成97年。
3. 计量或计数单位前的数字应采用阿拉伯数字; 多位阿拉伯数字不能拆开转行; 小数点前或后超过4位数(含4位)的应从小数点起向左或向右每3位空出适当间隙, 不用千分撇“,”; 数值的有效数字应全部写出, 如“1.50、1.75、2.00”, 不能写成“1.5、1.75、2”。
4. 参数与偏差范围的表示:
  - (1) 数值范围: 5~10; 注意  $3 \times 10^3 \sim 8 \times 10^3$ , 不能写成  $3 \sim 8 \times 10^3$ ;
  - (2) 百分数范围: 20%~30%, 不能写成 20~30%;
  - (3) 具有相同单位的量值范围: 1.5~3.6 mA 不必写成 1.5 mA~3.6 mA;
  - (4) 偏差范围: (25±1)℃ 不写成 25±1℃, (85±2)% 不能写成 85±2%;
5. 附带尺寸单位的量值相乘写为: 50 cm×80 cm×100 cm, 不能写成 50×80×100 cm, 或 50×80×100 cm<sup>3</sup>。