

妇科肿瘤专题

• 临床研究 •

基于 TCGA 数据库探讨 *NKAIN1* 表达增高与子宫内膜癌预后的关系*

王翠翠, 孔繁菲, 马剑, 张运征, 马晓欣[△]

110000 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院 妇产科

[摘要] 目的: 探讨 *NKAIN1* 基因在子宫内膜癌患者组织中的表达与临床病理参数及预后的相关性。方法: 利用 TCGA 数据库评价 *NKAIN1* 在子宫内膜癌发生发展中的作用。通过 Wilcoxon (或 Kruskal) 检验和逻辑回归的方法分析 *NKAIN1* 表达与临床病理参数之间的关系。采用 Cox 回归和 Kaplan-Meier 法评估各个临床病理特征包括 *NKAIN1* 的表达与总体生存率之间的关系。最后再利用 TCGA 进行基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)。结果: TCGA 数据库证实子宫内膜癌组织中 *NKAIN1* 表达水平明显高于正常内膜组织 ($P < 0.001$)。 *NKAIN1* 高表达与肿瘤分期 ($OR = 2.04$, III 期/IV 期 vs I 期/II 期), 分级 ($OR = 2.41$, 中分化/低分化 vs 高分化), 携瘤状态 ($OR = 2.11$, 带瘤 vs 无瘤), 腹水细胞学 ($OR = 3.29$, 阳性 vs 阴性) 及组织学类型 ($OR = 3.49$, 浆液性腺癌/浆液性与子宫内膜样混合型腺癌 vs 子宫内膜样腺癌) 等明显相关 (P 均 < 0.05)。 Kaplan-Meier 生存分析表明 *NKAIN1* 高表达组较低表达组总生存期偏短 ($P < 0.001$)。单因素分析表明 *NKAIN1* 高表达与子宫内膜癌的不良生存预后相关 ($HR: 1.04$; $CI: 1 \sim 1.08$, $P = 0.016$); 多因素分析进一步证明 *NKAIN1* 高表达可作为独立的预后因子预测子宫内膜癌的不良结局 ($HR = 1.05$; $CI: 1.01 \sim 1.1$; $P = 0.013$)。 GSEA 分析提示 *NKAIN1* 基因高表达主要富集了细胞周期及剪接体通路。结论: *NKAIN1* 基因高表达可能与进展期的子宫内膜癌相关, 并有望成为子宫内膜癌不良预后结局的潜在的分子标志物。

[关键词] *NKAIN1*; 子宫内膜癌; 基因表达; 预后

[中图分类号] R737.33; R730.7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.005

引文格式: Wang CC, Kong FF, Ma J, et al. Increased expression of *NKAIN1* in endometrial carcinoma predicts poor prognosis: An analysis based on studies from TCGA datasets [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 401-407. [王翠翠, 孔繁菲, 马剑, 等. 基于 TCGA 数据库探讨 *NKAIN1* 表达增高与子宫内膜癌预后的关系[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 401-407.]

Increased Expression of *NKAIN1* in Endometrial Carcinoma Predicts Poor Prognosis: An Analysis Based on Studies from TCGA Datasets

Wang Cuicui, Kong Fanfei, Ma Jian, Zhang Yunzheng, Ma Xiaoxin

Department of Gynaecology and Obstetrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning, China

Corresponding author: Ma Xiaoxin, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81872123) and by grants from Education Department of Liaoning Province (NO. [2018]479).

[Abstract] **Objective:** To identify the association of *NKAIN1* expression with clinicopathological parameters and prognosis in endometrial carcinoma (EC) patients. **Methods:** We evaluated the role of *NKAIN1* in EC using data publicly available from The Cancer Genome Atlas (TCGA). The relationships between clinicopathologic characteristics and *NKAIN1* were ana-

lyzed by the Wilcoxon test (or Kruskal-Wallis rank sum test) and logistic regression. Cox regression and Kaplan-Meier method were used to analyze the relationship between clinicopathologic features and overall survival (OS) of TCGA patients. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was also con-

[收稿日期] 2019-12-04 **[修回日期]** 2020-03-04

[基金项目] * 国家自然科学基金项目 (编号: 81872123); 辽宁省高等学校创新团队支持计划 (辽教函[2018]479 号)

[通讯作者] [△] 马晓欣, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

ducted by using data from TCGA. **Results:** Increased *NKAIN1* expression in EC was significantly correlated with stage ($OR = 2.04$; III/IV vs I/II), grade ($OR = 2.41$; moderate/poor vs well), status ($OR = 2.11$; with tumor vs tumor free), peritoneal cytology ($OR = 3.29$; positive vs negative) and histology ($OR = 3.49$; serous/mixed vs endometrioid) (all $P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis revealed that EC with high *NKAIN1* expression had a worse prognosis than that with low *NKAIN1* expression ($P < 0.001$). Univariate analyses showed that high *NKAIN1* expression was significantly associated with a poor OS ($HR: 1.04$; 95% $CI: 1 - 1.08$; $P = 0.016$). Multivariate analysis showed that *NKAIN1* remained independently associated with OS ($HR: 1.05$; $CI: 1.01 - 1.1$; $P = 0.013$). GSEA revealed that cell cycle and spliceosome were differentially enriched in the *NKAIN1* high expression group. **Conclusion:** *NKAIN1* expression may correlate with the development of EC, and its high expression might be used as a potential prognostic molecular marker of poor survival in EC.

[**Key words**] *NKAIN1*; Endometrial carcinoma; Gene expression; Prognosis

子宫内膜癌是女性生殖道三大恶性肿瘤之一,其发病率居于妇科恶性肿瘤首位^[1]。随着肥胖、糖尿病、高血压等人群逐年增多,子宫内膜癌的发病率及死亡率近年来逐渐上升并呈现年轻化趋势。经过规范化治疗的子宫内膜腺癌,患者的 5 年生存率能达到 80%^[2-3]。70% 的子宫内膜癌患者为 I 期,预后好,而 III 期尤其是 IV 期的患者预后较差^[4]。虽然 CA125 水平对严重的子宫内膜癌有参考价值,但是目前仍没有有效的生物标记物能预测不良预后并指导治疗。因此从基因水平研究子宫内膜癌的病理机制,对寻求治疗靶点并改善预后至关重要。*NKAIN1* 是一种可以与 Na, K-ATP 酶 β 亚基相互作用的新型跨膜蛋白^[5]。有研究尝试利用基因芯片表达谱数据分析及定量聚合酶链反应技术检测 *NKAIN1* 是否可以作为前列腺癌早期诊断的候选基因^[6]。然而目前 *NKAIN1* 在子宫内膜癌中的研究鲜有报道,因此,本文的研究目的是基于 TCGA 数据库分析 *NKAIN1* 评价子宫内膜癌患者预后的价值,并通过基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) 进一步了解那些既参与子宫内膜癌的发生发展又和 *NKAIN1* 调控网络相关的生物学通路。

1 材料和方法

1.1 材料

子宫内膜癌的转录组测序数据 (共 575 例,工作流程类型: HTSeq-FPKM) 和相应的临床样本数据 (共 548 例) 均从 TCGA 官网下载 (<https://cancergenome.nih.gov/>)。用散点图表现 *NKAIN1* 在 23 例正常内膜组织及 552 例子宫内膜癌组织之间的表达差异。用箱线图对比目标基因在不同临床参数间的表达。最后联合基因测序表达数据和相应的临床样本数据做更进一步的分析。

1.2 方法

GSEA 是一种电脑计算方法,用于确定一组预

先定义的基因在两种生物状态之间是否存在统计上显著的、一致的差异^[7]。在本研究中, GSEA 首先根据所有基因与 *NKAIN1* 表达的相关性生成了一个有序的基因列表,并通过 GSEA 来阐明 *NKAIN1* 高、低表达组之间存在显著的生存差异。每个分析进行 1 000 次基因组排列。以 *NKAIN1* 的表达水平作为表型标签。利用归一化富集评分 (normalized enrichment score, NES) 对各表型中富集的途径进行排序。

1.3 统计分析

所有统计分析均采用 R 语言 (3.6.1)。Wilcoxon (或 Kruskal) 检验和 Logistic 回归分析 *NKAIN1* 的表达与临床病理特征的关系。Cox 回归和 Kaplan-Meier 法分析 TCGA 患者的临床病理特征与总生存期的关系。Cox 多因素分析比较 *NKAIN1* 表达与其它临床特征 (如分期、分级、肿瘤状态、组织学类型、淋巴结转移情况、手术方式、是否有残留病灶及腹水细胞学等) 对生存的影响。*NKAIN1* 表达的截断值由其中位数决定。

2 结果

2.1 患者特征

于 2019 年 10 月从 TCGA 官网下载同时具有临床及转录组数据的原发子宫内膜癌样本共 548 例。其中 I 期的子宫内膜癌患者 342 例 (62.4%), II 期 52 例 (9.5%), III 期 124 例 (22.6%), IV 期 30 例 (5.5%)。其中 18.5% 的组织样本是高分化 (G1), 22.6% 是中分化 (G2), 58.9% 是低分化 (G3)。有 426 例为无瘤状态 (84.5%) 和 78 例带瘤状态 (15.5%)。根据组织学类型, 可将样本分为子宫内膜样腺癌 (endometrioid endometrial adenocarcinoma, EEA)、浆液性腺癌 (serous endometrial adenocarcinoma, SEA) 以及浆液性与子宫内膜样混合型腺癌 (mixed serous and endometrioid, MSE), 其中 EEA 有 405 例 (74.9%), MSE 有 22 例 (4.1%), SEA 有 114

例(21.1%)。另外,86.6%的样本存在盆腔或腹主动脉旁淋巴结转移。38.7%的患者行微创手术,14%的患者的腹腔冲洗液中找到瘤细胞以及90.7%的患者术后未见残留病灶(表1)。

表1 TCGA 子宫内膜癌患者的临床特征

Table 1. Characteristics of Endometrial Carcinoma Patients Based on Data from TCGA

Clinical characteristic	Total	Percentage(%)
Age		
< 60	181	33.2
≥ 60	365	66.8
Race		
White	374	72.5
Black	109	21.1
Asian	20	3.9
Others	13	2.5
Stage		
I	342	62.4
II	52	9.5
III	124	22.6
IV	30	5.5
Grade		
G1	98	18.5
G2	120	22.6
G3	312	58.9
Status		
Tumor free	426	84.5
With tumor	78	15.5
Pathology ^a		
EEA	405	74.9
MSE	22	4.1
SEA	114	21.1
Lymph nodes (pelvic and para-aortic)		
Negative	70	13.4
Positive	453	86.6
Surgical approach		
Mini-invasive	201	38.7
Open	318	61.3
Peritoneal wash		
Negative	350	86
Positive	57	14
Residual tumor		
R0	371	90.7
R1	22	5.4
R2	16	3.9

^a EEA; Endometrioid endometrial adenocarcinoma; MSE; Mixed serous and endometrioid; SEA; Serous endometrial adenocarcinoma.

2.2 *NKAIN1* 的表达与临床病理参数的关系

TCGA 数据库中共有 575 个子宫内膜相关的转录组测序数据,其中正常内膜组织样本 23 个,子宫内膜癌组织样本 552 个,子宫内膜癌组织样本中 *NKAIN1* 的表达水平明显高于正常内膜组织样本($P < 0.001$)(图1)。

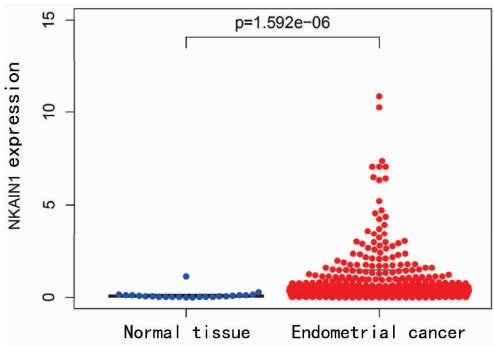


图1 *NKAIN1* 基因表达情况

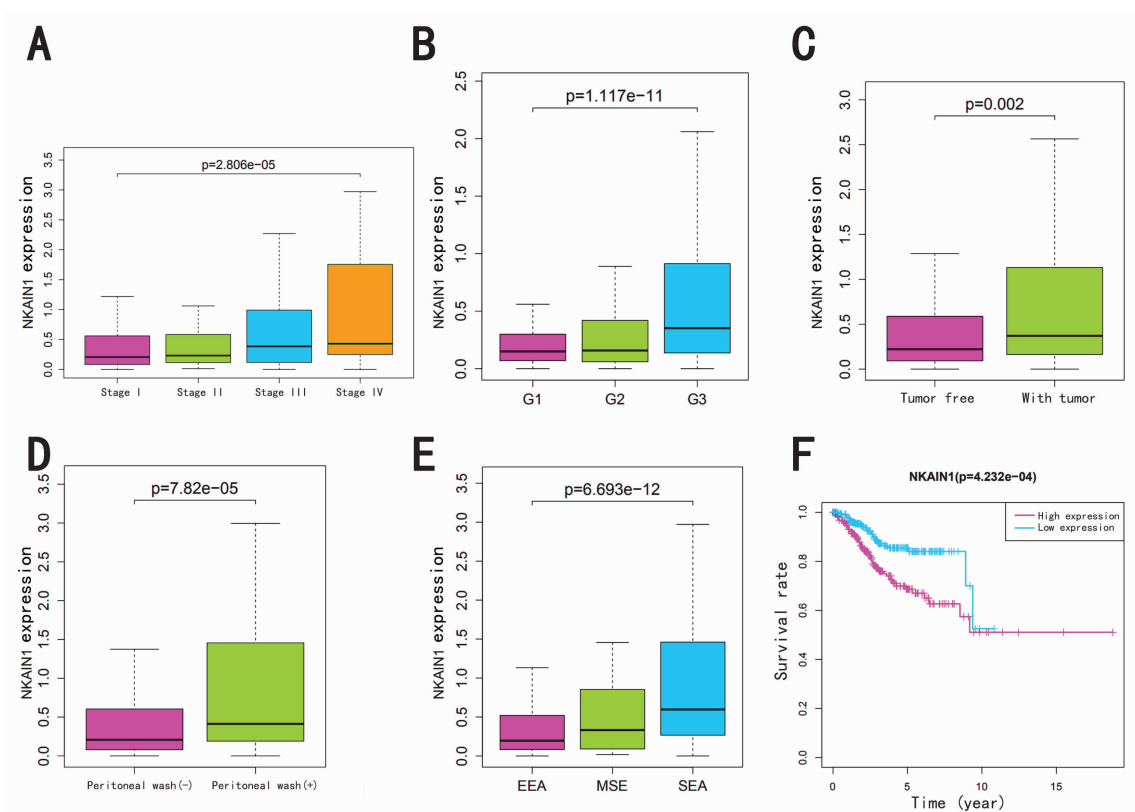
Figure 1. The Expression of *NKAIN1* in Normal Tissue and Endometrial Cancer

在 552 个子宫内膜癌组织样本中,有 548 个样本同时具有转录组测序数据及患者临床资料数据。*NKAIN1* 表达水平与子宫内膜癌分期,分级,肿瘤携带状态,腹水细胞学及肿瘤组织类型有关,对于期别高、分化低、腹水中可找到瘤细胞及组织类型属于 SEA 的患者, *NKAIN1* 表达水平明显增高($P < 0.001$)(图 2A – E)。

逻辑回归单因素分析发现 *NKAIN1* 表达量与不良预后相关的临床病理参数有关(表 2)。以 548 份样本 *NKAIN1* 表达量的中位数进行划分,*NKAIN1* 高表达组与肿瘤高级别($OR = 2.41, G2/G3$ vs $G1$)、晚期($OR = 2.04, III/IV$ vs I/II)、携带状态($OR = 2.11$)、腹水找到瘤细胞($OR = 3.29$)及较差的组织学类型($OR = 3.49, MSE/SEA$ vs EEA)有关(P 值均小于 0.05)。这些结果提示 *NKAIN1* 高表达的子宫内膜癌患者相比 *NKAIN1* 低表达的患者预后更差。

2.3 生存结局和多因素分析

Kaplan-Meier 生存分析表明 *NKAIN1* 高表达组总生存时间低于 *NKAIN1* 低表达组($P < 0.001$)(图 2F)。单因素分析表明 *NKAIN1* 高表达与不良生存预后相关($HR:1.04; CI:1 \sim 1.08; P = 0.016$)。其他与生存预后可能相关的临床病理特征包括肿瘤分期、分级、携带状态、是否有残留病灶、腹水中是否可找到肿瘤细胞、淋巴结是否有转移以及肿瘤组织学类型等。进一步多因素分析发现, *NKAIN1* 还可以作为独立的预后因子与总体生存期相关($HR:1.05; CI:1.01 \sim 1.1; P = 0.013$)(表 3)。

图2 *NKAIN1* 的表达与临床病理特征的关系Figure 2. Relationship between *NKAIN1* Expression and Clinicopathologic Features

A: Stage; B: Grade; C: Status; D: Peritoneal cytology; E: Histological type; F: Impact of *NKAIN1* expression on overall survival in EC patients in TCGA cohorts.

EEA: Endometrioid endometrial adenocarcinoma; MSE: Mixed serous and endometrioid adenocarcinoma; SEA: Serous endometrial adenocarcinoma; TCGA: The Cancer Genome Atlas.

表2 *NKAIN1* 的表达*与临床病理特征的关系 (逻辑回归)Table 2. The Relationship between *NKAIN1* Expression* and Clinicopathological Characteristics (Logistic Regression)

Clinicopathological characteristic	Total (n)	OR in <i>NKAIN1</i> expression	P
Stage (III/IV vs I/II)	548	2.04 (1.39 – 3.01)	0.003
Grade (G2/G3 vs G1)	530	2.41 (1.53 – 3.87)	<0.001
Status (with tumor vs tumor free)	504	2.11 (1.29 – 3.54)	0.004
Histology (MSE/SEA vs EEA)	541	3.49 (2.31 – 5.38)	<0.001
Lymph nodes (Nx vs N0)	523	0.62 (0.37 – 1.04)	0.070
Surgical approach (open vs mini invasive)	519	1.15 (0.81 – 1.64)	0.440
Peritoneal wash (positive vs negative)	407	3.29 (1.79 – 6.33)	<0.001
Residual tumor (R1/R2 vs R0)	409	1.13 (0.58 – 2.22)	0.720

* Categorical dependent variable, greater or less than the median expression level.

Abbreviations as indicated in Figure 2.

2.4 GSEA 确定的与 *NKAIN1* 相关的信号通路

为查找子宫内膜癌中哪些通路被激活,我们以 *NKAIN1* 的表达量做为表型,分为高表达组及低表达组,完成 GSEA。以 MSigDB 数据库中 c2. cp. kegg. v5. 2. symbols. gmt 数据集作为功能基因集,按 NES 进行排序,在高表达及低表达组中分别选择

FDR-q 值 <0.05 且 FWER-p 值 <0.05 的基因富集通路。结果表明 *NKAIN1* 高表达组主要富集在细胞周期及剪接体两种通路中,提示 *NKAIN1* 可能通过以上方式促进肿瘤细胞增殖、调控肿瘤的发生发展,影响患者的预后(图3)。

表 3 单因素与多因素分析 *NKAIN1* 的表达与子宫内膜癌总生存期的关系

Table 3. Univariate Analysis and Multivariate Analysis of the Correlation between *NKAIN1* Expression and Overall Survival of Endometrial Carcinoma Patients

Variable	Univariate Cox			Multivariate Cox		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age	1.03	0.99 – 1.06	0.118			
Stage	2.3	1.71 – 3.1	<0.001	1.38	0.93 – 2.05	0.111
Race	1.19	0.83 – 1.69	0.340			
Grade	1.94	1.16 – 3.24	0.012	1.42	0.78 – 2.59	0.250
Status	8.75	4.55 – 16.84	<0.001	6.25	2.75 – 14.19	<0.001
Peritoneal wash	5.91	3.02 – 11.57	<0.001	1.48	0.6 – 3.64	0.398
Residual tumor	2.44	1.59 – 3.75	<0.001	0.84	0.5 – 1.42	0.513
Surgical approach	0.72	0.36 – 1.43	0.344			
Lymph nodes	0.46	0.21 – 0.97	0.042	0.64	0.26 – 1.57	0.335
Pathology	1.51	1.07 – 2.13	0.020	1.16	0.76 – 1.79	0.491
<i>NKAIN1</i>	1.04	1 – 1.08	0.016	1.05	1.01 – 1.1	0.013

HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval.

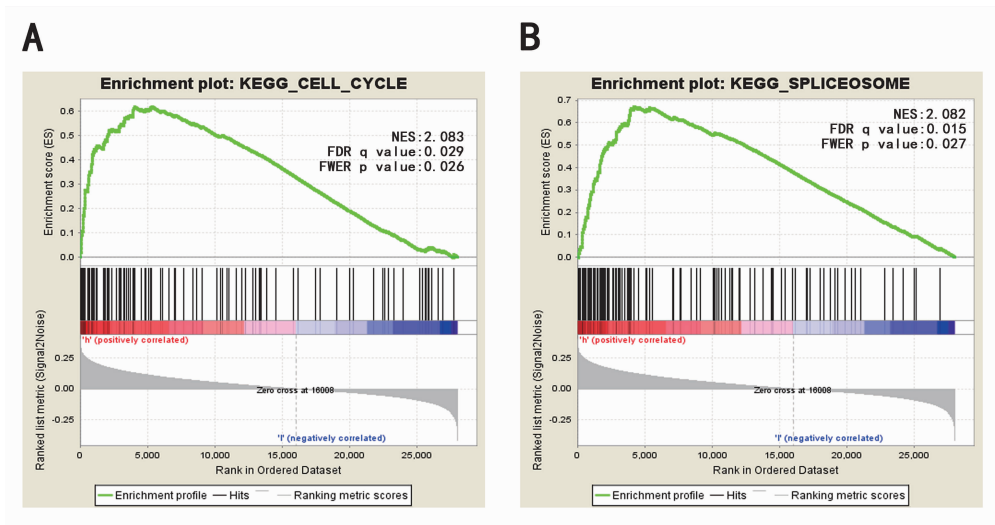


图 3 *NKAIN1* 基因高表达样本相关富集基因集

Figure 3. Enrichment Plots of GSEA Results

A: Cell cycle; B: Spliceosomes are differentially enriched in *NKAIN1*-related EC.

GSEA: Gene set enrichment analysis; NES: Normalized enrichment score; FDR: False discovery rate; FWER: Family-wise error rate; EC: Endometrial carcinoma.

3 讨论

本文利用 TCGA 提供的子宫内膜癌高通量转录组测序数据进行生物信息学分析,证明子宫内膜癌中 *NKAIN1* 表达增高与进展期的临床病理参数相关(如 III/IV 期、高级别、腹水中找到肿瘤细胞以及癌组织类型为 SEA 等)。生存分析及单因素、多因素分析也提示 *NKAIN1* 高表达与不良预后相关,且 *NKAIN1* 的表达可作为独立的指标预测患者结局。为了进一步探讨 *NKAIN1* 在子宫内膜癌中可能的作

用机制,我们又完成了 GSEA,结果显示若以 *NKAIN1* 表达量作为表型,细胞周期及剪接体通路明显地富集在 *NKAIN1* 高表达组中。

NKAIN1 是一种可与 Na,K-ATP 酶 β 亚基相互作用的新型跨膜蛋白家族^[5]。Na,K-ATP 酶作为一种跨膜蛋白复合体存在于所有高等真核生物中,它的作用是利用能量泵维持细胞内外离子和渗透压平衡。由于 Na,K-ATP 酶抑制剂可增加心肌收缩力,故其主要用于治疗心力衰竭。然而越来越多的研究发现 Na,K-ATP 酶抑制剂在很多恶性肿瘤如前列腺

癌^[8]、乳腺癌^[9]、肺癌^[10]及白血病^[11]等中具有抗癌作用,而且 Na,K-ATP 酶抑制剂已作为药物进入临床前及早期临床试验阶段^[11]。人们在肿瘤细胞株及组织中发现 Na,K-ATP 酶的亚基表达量或定位发生改变^[12-16]可能与其抑制剂的抗癌作用有关。我们推测 NKAIN 可能通过与 Na,K-ATP 酶 β 亚基相互作用,改变 β 亚基的表达量或定位,从而改变子宫内膜癌的生物行为。

NKAIN 最初是由 Svetlana Gorokhova 等利用生物信息学在哺乳动物的中枢神经系统中发现,NKAIN 家族由 4 个进化保守的膜蛋白组成(NKAIN1、2、3 和 4)。研究者通过逆转录聚合酶链式反应发现 NKAIN 4 个家族成员在鼠脑的中枢神经元中高表达,其 C 端结构域可与 Na,K-ATP 酶的 $\beta 1$ 亚基相互作用并与 Na,K-ATP 酶调节子共同形成复合体。若将果蝇 NKAIN 表达减低会显现热敏表型,即当把果蝇放置在 38℃ 时,会变得严重不协调,表现出癫痫样的运动,并在 10 分钟内瘫痪^[5]。NKAIN2 位于人第 6 号染色体上,作为一种抑癌基因常常在某些肿瘤中(如前列腺癌^[17]、淋巴瘤及白血病^[18]等)因基因重排而缺失^[16]。人们对于 NKAIN1 研究仅限于酒精依赖性疾疾病^[19],其与肿瘤的关系尚无人研究。本研究利用 TCGA 数据库发现 NKAIN1 在子宫内膜癌组织中表达增高,高表达 NKAIN1 与子宫内膜癌不良预后呈正相关,具体机制还需进一步研究。

我们还发现 NKAIN1 表达增高与细胞周期及剪接体有关。mRNA 前体的剪接是几乎所有人类 mRNA 成熟所必需的,而且是调节许多基因表达的关键步骤。选择性剪接是指通过剪接位点的选择,将一个 mRNA 前体加工成不同的 mRNA 成熟体,从而使单个基因产生多种不同的蛋白质产物。虽然由可变剪接产生的大多数异构体的功能尚不清楚,但人们发现有些特异性异构体能够促进肿瘤发生和发展^[20]。在某些情况下,特定的剪接被剪接位点附近反复出现的点突变促进或抑制,通过诱导编码肿瘤的抑制基因发生错误剪接而促进癌症的发生^[21],或者通过使编码核心剪接体蛋白和相关的 RNA 剪接因子发生突变也能促进或抑制肿瘤的生长^[22]。NKAIN1 可能通过参与上述两种途径促进子宫内膜癌的进展。

综上所述,NKAIN1 的表达水平可能成为预测子宫内膜癌不良预后结局的潜在的分子标志物,细胞周期及剪接体可能是 NKAIN1 发挥作用的关键通

路。本文的不足在于,由于是基于 TCGA 数据库中数据,对照组样本量仅 23 例,且由于用转录组表达数据预测蛋白表达量还不够准确^[23],另外,仅用 GSEA 推测与 NKAIN1 可能相关的通路有一定的局限性,后续还需要组织、细胞及动物实验进一步验证。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 子宫内膜癌筛查专家委员会. 子宫内膜癌筛查和早期诊断专家共识(草案)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(10): 1050-1052.
- [2] Nicolaije KAH, Ezendam NPM, Vos MC, et al. Follow-up practice in endometrial cancer and the association with patient and hospital characteristics: A study from the population-based PROFILES registry[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(2): 324-331.
- [3] 黄旭鑫, 张国楠. 宫腔镜在子宫内膜癌保留生育功能治疗中的应用与存在的问题[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 169-174.
- [4] Ang C, Bryant A, Barton DP, et al. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2: CD010449.
- [5] Gorokhova S, Bibert S, Geering K, et al. A novel family of transmembrane proteins interacting with beta subunits of the Na,K-ATPase[J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(20): 2394-2410.
- [6] Leyten GH, Hessels D, Smit FP, et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(13): 3061-3070.
- [7] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(43): 15545-15550.
- [8] Zhang H, Qian DZ, Tan YS, et al. Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 α synthesis and block tumor growth[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(50): 19579-19586.
- [9] Wang Y, Lonard DM, Yu Y, et al. Bufalin is a potent small-mol-

- ecule inhibitor of the steroid receptor coactivators SRC-3 and SRC-1[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(5): 1506-1517.
- [10] Dimas K, Papadopoulou N, Baskakis C, et al. Steroidal cardiac Na⁺/K⁺ ATPase inhibitors exhibit strong anti-cancer potential in vitro and in prostate and lung cancer xenografts in vivo[J]. *Anti-cancer Agents Med Chem*, 2014, 14(5): 762-770.
- [11] Juncker T, Cerella C, Teiten MH, et al. UNBS1450, a steroid cardiac glycoside inducing apoptotic cell death in human leukemia cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(1): 13-23.
- [12] Alevizopoulos K, Calogeropoulou T, Lang F, et al. Na⁺/K⁺ ATPase inhibitors in cancer[J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(10): 988-1000.
- [13] Okudela K, Yazawa T, Ishii J, et al. Down-regulation of FXRD3 expression in human lung cancers: Its mechanism and potential role in carcinogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(6): 2646-2656.
- [14] Gao Q, Chen XF, Duan HX, et al. FXRD6: A novel therapeutic target toward hepatocellular carcinoma[J]. *Protein Cell*, 2014, 5(7): 532-543.
- [15] Sakai H, Suzuki T, Maeda M, et al. Up-regulation of Na⁺/K⁺ ATPase alpha 3-isoform and down-regulation of the alpha1-isoform in human colorectal cancer[J]. *FEBS Lett*, 2004, 563(1-3): 151-154.
- [16] Zhang CZ, Leibowitz ML, Pellman D. Chromothripsis and beyond: rapid genome evolution from complex chromosomal rearrangements[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(23): 2513-2530.
- [17] Berger MF, Lawrence MS, Demicheli F, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer[J]. *Nature*, 2011, 470(7333): 214-220.
- [18] Tagawa H, Miura I, Suzuki R, et al. Molecular cytogenetic analysis of the breakpoint region at 6q21-22 in T-cell lymphoma/leukemia cell lines[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002, 34(2): 175-185.
- [19] Zuo LJ, Wang KS, Zhang XY, et al. Rare SERINC2 variants are specific for alcohol dependence in individuals of European descent[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(8): 395-402.
- [20] Zhang J, Manley JL. Misregulation of pre-mRNA alternative splicing in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(11): 1228-1237.
- [21] Jung H, Lee D, Lee J, et al. Intron retention is a widespread mechanism of tumor-suppressor inactivation[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(11): 1242-1248.
- [22] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia[J]. *Nature*, 2011, 478(7367): 64-69.
- [23] Guo YF, Xiao P, Lei SF, et al. How is mRNA expression predictive for protein expression? A correlation study on human circulating monocytes[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2008, 40(5): 426-436.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

英文摘要的定义及其特点

摘要(abstract)是现代科技论文中必不可少的内容,GB/T6447-1986《文摘编写规则》对摘要的定义为:文摘是“以提供文摘内容梗概为目的,不加评论和补充解释,简明、确切地记叙文献重要内容的短文”。英文摘要作为科技论文的重要组成部分,有其特殊的意义和作用,它是国际间知识传播、学术交流与合作的桥梁和媒介,尤其是目前国际上各主要检索机构的数据库对英文摘要的依赖性很强;因此,好的英文摘要对于增加期刊和论文的被检索和引用机会、吸引读者、扩大影响起着不可忽视的作用。

摘要是论文主体的高度浓缩,它应该能提炼论文的主要观点,简明地描述论文的内容和规范,简短地进行概括和总结。

英文摘要的基本特点

- 1)通常为一段,应统一、连贯、简明、独立;
- 2)应顺序体现论文的目的、方法、结果、结论和建议等;
- 3)各个部分之间的联系和转换逻辑上要严谨;
- 4)不能添加论文涉及范围以外的新的信息,但可以总结本文;
- 5)能被更加广泛的读者所理解;
- 6)通常用被动语态,弱化作者,强化信息。

英文摘要的可能用途

- 1)作者在准备一篇论文的时候会自己或要求其助手为他从不同水平的期刊摘取相关论文的摘要,供其快速决定是否需阅读全文;
- 2)读者通常先阅读摘要,然后判断是否值得花费时间阅读全文;
- 3)图书馆采购人员通过摘要对期刊或系列读物内容得出一个总体判断;
- 4)一些组织或会议的报纸也会为其会员提供有关的文章摘要。

本刊编辑部