

文章编号 1006-8147(2022)01-0040-07

论著

## 司美替尼对恶性周围神经鞘瘤细胞增殖和凋亡的影响

高雅<sup>1</sup>, 赵洋<sup>1</sup>, 朱香熹<sup>2</sup>, 赵玉龙<sup>1</sup>, 李光明<sup>1</sup>, 杨吉龙<sup>3</sup>, 叶帅<sup>4</sup>, 朱泽<sup>1</sup>

(1.天津医科大学基础医学院病原生物学系, 天津 300070; 2.遵义医科大学珠海校区临床医学系, 珠海 519090; 3.天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科, 天津 300060; 4.天津医科大学总医院护理部, 天津 300050)

**摘要** 目的:探讨 MEK1/2 抑制剂司美替尼(selumetinib)对恶性周围神经鞘瘤(MPNST)细胞增殖和凋亡的影响及其机制。方法:用不同浓度的司美替尼处理细胞株 ST88-14 和 STS26T,通过 CCK-8、克隆形成、Transwell、细胞划痕、流式细胞术检测司美替尼对细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响。实时荧光定量 PCR 检测多梳抑制复合物 2(PRC2)核心组分的 mRNA 表达水平。免疫印迹试验检测组蛋白 3 上的第 27 位赖氨酸的三甲基化(H3K27me3)的表达。结果:司美替尼抑制 ST88-14、STS26T 细胞增殖( $t=16.44, P<0.05$ ;  $t=16.21, P<0.05$ )、侵袭( $t=10.51, P<0.05$ ;  $t=8.44, P<0.05$ )、迁移( $t=4.02, P<0.05$ ;  $t=2.21, P<0.05$ );与对照组相比,10  $\mu\text{mol/L}$  和 20  $\mu\text{mol/L}$  司美替尼可使 ST88-14、STS26T 细胞凋亡率显著升高( $t=14.64, 10.10$ , 均  $P<0.05$ ;  $t=3.06, 13.10$ , 均  $P<0.05$ );与对照组相比,司美替尼作用于 ST88-14、STS26T 细胞 48 h,PRC2 核心组分 SUZ12 和 EZH2 的 mRNA 水平显著升高( $t=13.39, 16.84$ , 均  $P<0.05$ ;  $t=6.10, 12.93$ , 均  $P<0.05$ );与对照组相比,20  $\mu\text{mol/L}$  司美替尼可显著增加 ST88-14、STS26T 细胞 H3K27me3 的表达( $t=12.82, P<0.05$ ;  $t=18.78, P<0.05$ )。结论:司美替尼通过促进 H3K27me3 表达抑制 MPNST 细胞的增殖,促进细胞凋亡。

**关键词** 司美替尼;恶性周围神经鞘瘤;H3K27me3;增殖;细胞凋亡

中图分类号 R739.43

文献标志码 A

## The effect of selumetinib on cell proliferation and apoptosis of malignant peripheral nerve sheath tumor

GAO Ya<sup>1</sup>, ZHAO Yang<sup>1</sup>, ZHU Xiang-xi<sup>2</sup>, ZHAO Yu-long<sup>1</sup>, LI Guang-ming<sup>1</sup>, YANG Ji-long<sup>3</sup>, YE Shuai<sup>4</sup>, ZHU Ze<sup>1</sup>

(1.Department of Pathogen Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Department of Clinical Medicine, Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai 519090, China; 3.Department of Bone and Soft Tissue Oncology, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China; 4. Department of nursing, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300050, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effects of selumetinib, a MEK1/2 inhibitor, on cell proliferation and apoptosis of malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) and its mechanism. **Methods:** Cell lines ST88-14 and STS26T were treated with selumetinib at different concentrations, and the effects of selumetinib on cell proliferation, apoptosis, migration and invasion were detected by CCK-8 assay, colony formation assay, Transwell assay, cell scratch assay and flow cytometry. The mRNA expression level of each core component of PRC2 was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Western blotting assay was used to detect the expression of trimethylation of lysine 27 on histone 3 (H3K27me3). **Results:** Selumetinib inhibited the proliferation ( $t=16.44, P<0.05$ ;  $t=16.21, P<0.05$ ), invasion ( $t=10.51, P<0.05$ ;  $t=8.44, P<0.05$ ) and migration ( $t=4.02, P<0.05$ ;  $t=2.21, P<0.05$ ) of ST88-14, STS26T cells. Compared with the control group, the apoptosis rates of ST88-14 and STS26T cells were significantly increased when drug concentrations were 10  $\mu\text{mol/L}$  and 20  $\mu\text{mol/L}$  ( $t=14.64, 10.10$ , both  $P<0.05$ ;  $t=3.06, 13.10$ , both  $P<0.05$ ). Compared with the control group, the mRNA levels of SUZ12 and EZH2, the core components of PRC2, were significantly increased by selumetinib for 48 h after treatment with ST88-14 and STS26T cells ( $t=13.39, 16.84$ , both  $P<0.05$ ;  $t=6.10, 12.93$ , both  $P<0.05$ ). Compared with the control group, 20  $\mu\text{mol/L}$  selumetinib significantly increased the expression of H3K27me3 in ST88-14 and STS26T cells ( $t=12.82, P<0.05$ ;  $t=18.78, P<0.05$ ). **Conclusion:** Selumetinib can inhibit the proliferation of MPNST cell lines and promote apoptosis by promoting the expression of H3K27me3.

**Key words** selumetinib; MPNST; H3K27me3; proliferation; apoptosis

恶性周围神经鞘瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)是一种源于外周神经分支或鞘膜的恶性软组织肉瘤,约占软组织恶性肉瘤的 10%,

其中 50% 的 MPNST 患者是在 I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1)的背景下发展而来的。MPNST 对放疗和化疗都具有抵抗性,敏感性相对较低,其复发转移率较高,现有的治疗方式都存在一定的局限性,往往预后较差,死亡率较高<sup>[1-2]</sup>。随着分子靶向研究和临床试验的不断发展,为其治疗带来

基金项目 国家自然科学基金(81672650)

作者简介 高雅(1995-),女,硕士在读,研究方向:病原生物学;通信

作者:朱泽, E-mail: zhuze@tmu.edu.cn。

新的突破。国内外研究显示,多梳抑制复合物 2(poly-comb repressive complex,PRC2) 对组蛋白 3 上的第 27 位赖氨酸的三甲基化(trimethylation of lysine 27 on histone3,H3K27me3)这一表观遗传标志物具有一定的调控作用,其缺失在 MPNST 的发生和发展中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。PRC2 组分的缺失突变与异常的 H3K27me3 表达水平在不同肿瘤中都有所体现,也被认为是预后不良的预测指标和致癌驱动因素<sup>[4]</sup>。

本课题组前期研究显示,Harvery 鼠肉瘤病毒基因 Ras 及其下游 MEK-ERK 丝裂原活化蛋白激酶级联通路在 MPNST 中异常活跃<sup>[9]</sup>。相关报道显示,与 NF1 相关的 MPNST 中 PRC2 核心组分 Zeste12 抑制因子(suppressor of zeste 12,SUZ12)的丢失可放大 Ras 的激活效应<sup>[9]</sup>。因此,本研究选择该通路相关的抑制剂司美替尼作为切入点进行研究。司美替尼作为一种非 ATP 竞争性和高效选择性的 MEK1/2 抑制剂,在多项体外实验研究中都显示其对肿瘤细胞的增殖能力具有抑制作用<sup>[7]</sup>。因此,本研究旨在通过观察司美替尼对 MPNST 细胞增殖、凋亡等的影响,探讨可能存在的分子机制,为抗肿瘤治疗提供更多的实验基础和理论指导。

## 1 材料与方法

1.1 材料及仪器 人 MPNST 细胞株 ST88-14、STS26T 由天津医科大学肿瘤医院杨吉龙教授馈赠;Selumetinib(AZD6244)购自 MedChemExpress 公司;CCK-8 试剂盒购自新赛美有限公司;SUZ12、EZH2、EED 引物合成于金唯智有限公司;H3K27me3 抗体购自 Abcam 公司;beta Actin 抗体购自 Abways 公司;MEK1/2、p-MEK1/2、ERK1/2 及 p-ERK1/2 抗体购自 Wanleibio 公司;荧光定量 PCR 仪购自 Applied Biosyst 公司;电泳仪和凝胶成像分析仪购自 BIO-RAD 公司。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养 STS26T、ST88-14 均采用含 1% 青链霉素混合液和 10% 胎牛血清培养基,37℃、7.5%CO<sub>2</sub> 培养。

1.2.2 药物稀释 50 mg 司美替尼溶于 DMSO 中,配制成 10 mmol/L 储存液,于细胞培养液中稀释至实验所需终浓度。

1.2.3 CCK-8 实验测定药物对细胞的半数抑制浓度 实验分对照组(0.1% DMSO);不同浓度司美替尼给药组(0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 μmol/L)。每孔约 10 000 个细胞接种于 96 孔板,24 h 后加入不同浓度的抑制剂。48 h 后每孔加入 10 μL CCK-8 试剂,孵育 2 h,测定 450 nm 处各孔吸光度值,绘制

IC<sub>50</sub> 曲线。

1.2.4 平板克隆形成实验 实验分对照组;司美替尼给药组:根据半数抑制浓度分别处理 ST88-14、STS26T。6 孔板每孔接种约 500 个细胞,30%胎牛血清培养液培养 24 h 后,司美替尼给药组加入半数抑制浓度抑制剂,持续培养两周。去除培养液,PBS 清洗,4%的多聚甲醛固定。然后加入结晶紫染液,常温放置 10 min,PBS 洗后拍照,记录实验结果。

1.2.5 细胞划痕实验 实验分组同 1.2.4。6 孔板底部每隔约 1 cm 画一条直线,每孔穿过 3 条横线,划痕与横线的交叉点为观察点。每孔接种约 40 万个细胞,过夜培养。用 200 μL 枪头垂直板底横线划痕,加入含 1%胎牛血清的培养液。司美替尼给药组加半数抑制浓度的抑制剂,继续培养,拍照记录 0、3、6、12、24 h 细胞迁移情况。

1.2.6 Transwell 细胞迁移、侵袭实验 实验分组同 1.2.4。Matrigel 胶用 DMEM 培养液 1:8 进行稀释,以每孔 45 μL 铺于侵袭组上室底部,迁移组不加。待 Matrigel 胶凝固成膜。司美替尼给药组上室每孔加入 250 μL 含 3 万个细胞且加有抑制剂的 DMEM 细胞悬液,下室加入 750 μL 含 20%胎牛血清的培养液。48 h 后擦去上室内侧细胞,4%多聚甲醛固定,结晶紫染液染色 10 min,拍照,记录实验结果。

1.2.7 流式细胞术 实验分对照组(0.1% DMSO);不同浓度司美替尼给药组(5、10、20 μmol/L)。采用 Annexin V-FITC/PI 双染法进行检测。用不含 EDTA 胰酶消化收集细胞,将其保存在含 2%BSA 的 PBS 缓冲液中。PBS 洗 2~3 次,每次 2 000×g 离心 5 min。每个样品加入 500 μL Binding Buffer 重悬细胞。染料瞬离 5 s,分别加入单染管 5 μL。每组样品加 5 μL Annexin V-FITC,再加 5 μL PI,避光孵育 15 min,流式细胞仪检测。最后用 Flow Jo 软件进行数据分析处理。

1.2.8 实时荧光定量 PCR 实验 实验分组同 1.2.4。ST88-14、STS26T 接种于 6 孔板,37℃培养 24 h 后司美替尼给药组加入半数抑制浓度抑制剂,对照组不加抑制剂。加药后分别于 6、12、24、48 h,收取细胞进行实验。每孔加入 500 μL Trizol 冰上裂解,提取总 RNA 逆转录成 cDNA,以此为模板进行 RT-qPCR 检测。

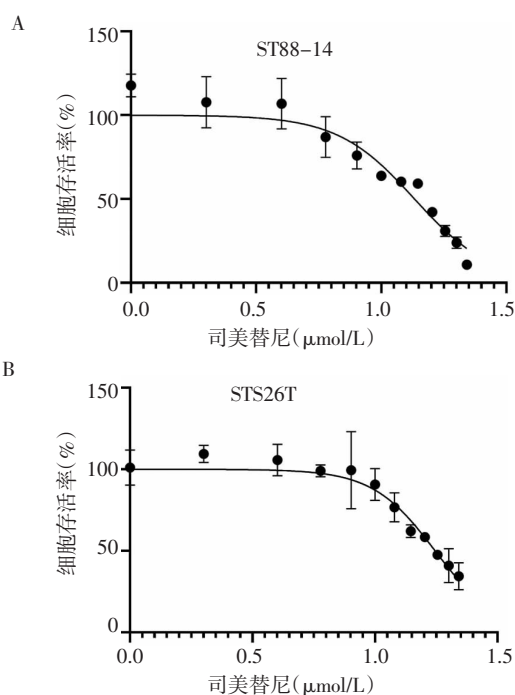
1.2.9 免疫印迹实验 实验分组同 1.2.7。RIPA 和 PMSF 以 100:1 浓度配置细胞裂解液,每孔加入 200 μL。裂解完全后收集于离心管中,4℃,14 000×g,5 min。取上清测定浓度,进行等质量蛋白电泳,然后 300 mA 恒流转膜 80 min,封闭 2 h。一抗:MEK(1:500)、p-MEK

(1:300)、ERK(1:500)、p-ERK(1:300)、H3K27me3(1:1 000)、 $\beta$ -actin(1:1 000)4℃摇床过夜孵育,二抗(1:3 000)室温摇床孵育2h,显色,曝光。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 8.0 和 Flow Jo-V10 软件进行数据分析和作图。数据符合正态分布,采用单因素方差分析和  $t$  检验进行差异分析, $P<0.05$  视为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 司美替尼对 ST88-14 和 STS26T 细胞半数抑制浓度的测定 实验结果显示,对于 ST88-14 细胞,司美替尼的半数抑制浓度为 13.58  $\mu\text{mol/L}$ ;对于 STS26T 细胞,司美替尼的半数抑制浓度为 17.60  $\mu\text{mol/L}$ (图 1)。



注:A:ST88-14,  $\text{IC}_{50}=13.58 \mu\text{mol/L}$ ;B:STS26T,  $\text{IC}_{50}=17.60 \mu\text{mol/L}$ ;

A、B 为药物浓度取对数表示

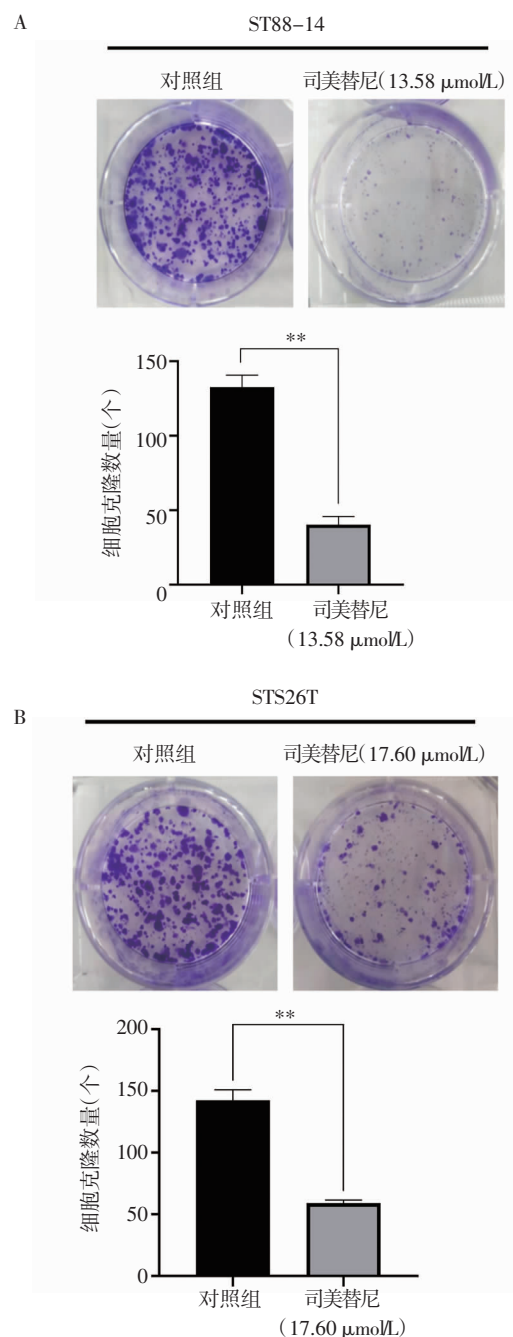
图 1 司美替尼对细胞活性的影响

Fig 1 Effect of selumetinib on cell viability

2.2 司美替尼对 MPNST 细胞系增殖能力的作用 实验结果显示,与对照组相比,ST88-14 细胞给药组克隆数量减少 41.4%( $t=16.44, P<0.05$ );STS26T 减少 30.4%( $t=16.21, P<0.05$ )。与对照组相比,给药组形成更少且更小的细胞集落,见图 2。

2.3 司美替尼对 MPNST 细胞系迁移、侵袭能力的作用 结果显示,随着时间的延长,与对照组相比,给药组两种细胞系的迁移率均逐渐降低。ST88-14 细胞 24 h 总迁移率降低 49.3%( $t=13.98, P<0.05$ ), STS26T 细胞降低 41.4%( $t=14.4, P<0.05$ )(图 3A、B)。经药物作用 48 h,两种细胞的迁移和侵袭能力均降

低。ST88-14 细胞迁移率降低 31.9%( $t=4.02, P<0.05$ ),侵袭率降低了 31.3%( $t=10.51, P<0.05$ );STS26T 细胞迁移率降低 31.8%( $t=2.21, P<0.05$ ),侵袭率降低了 32.0%( $t=8.44, P<0.05$ )(图 3C、D)。



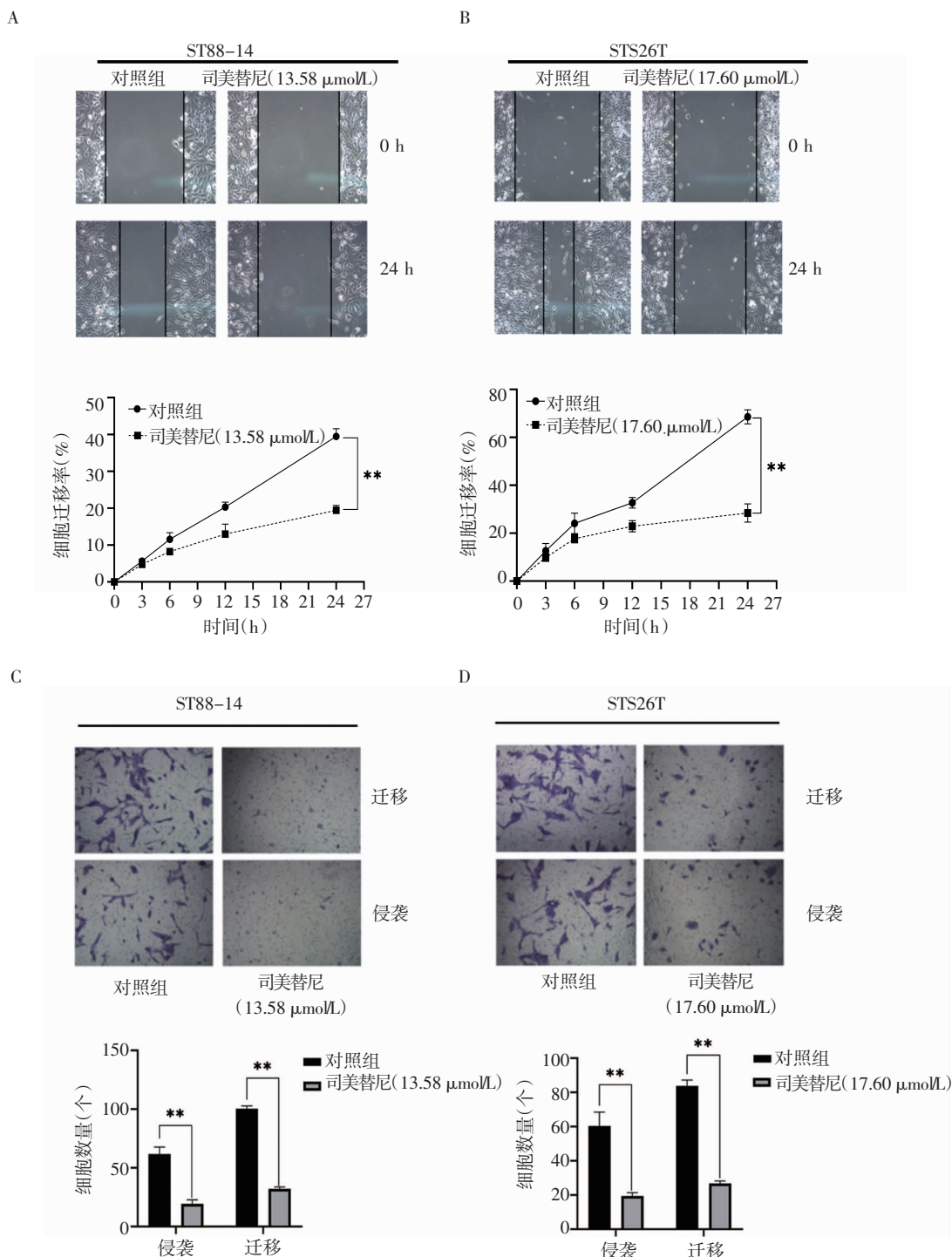
注:\*\* $P<0.01$

图 2 司美替尼对细胞增殖能力的影响

Fig 2 Effect of selumetinib on cell proliferation

2.4 司美替尼对 MPNST 细胞凋亡的作用 司美替尼作用 48 h 细胞凋亡结果显示(图 4),与对照组相比,ST88-14 和 STS26T 10  $\mu\text{mol/L}$  和 20  $\mu\text{mol/L}$  司美替尼给药组细胞凋亡差异具有统计意义( $t=14.64, 10.10$ , 均  $P<0.05$ ;  $t=3.06, 13.10$ , 均  $P<0.05$ )。





注: A、B 为不同时间段细胞迁移率的变化(10 $\times$ ); C、D 为 48 h 细胞迁移, 侵袭情况(20 $\times$ ); 与对照组相比, \*\* $P<0.01$

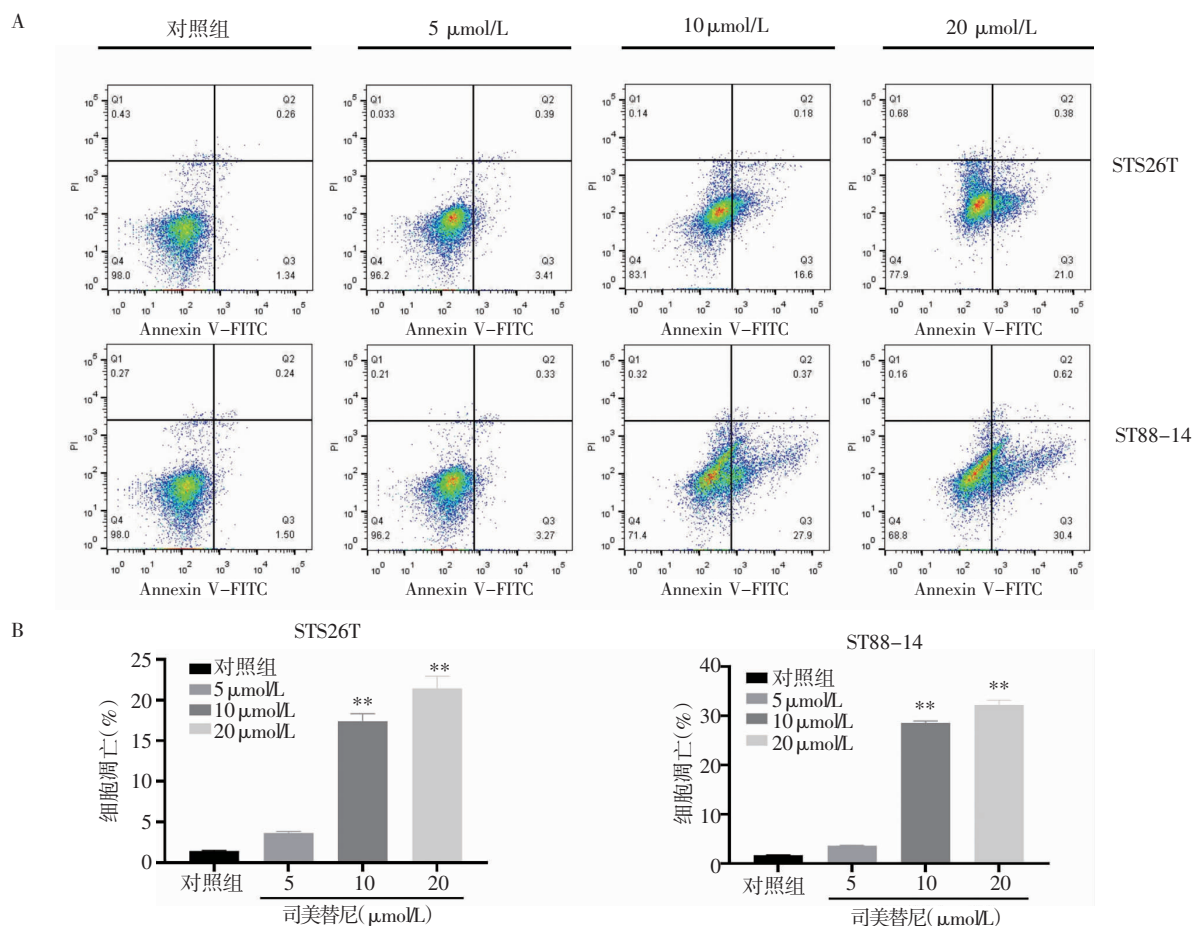
图 3 司美替尼对细胞迁移、侵袭能力的影响

Fig 3 Effect of selumetinib on cell migration and invasion

**2.5 司美替尼对 PRC2 各组分 mRNA 表达水平的影响** 结果显示, 与各自的对照组相比, ST88-14 司美替尼 (13.58  $\mu\text{mol/L}$ ) 给药组和 STS26T 司美替尼 (17.60  $\mu\text{mol/L}$ ) 给药组 PRC2 核心组分 SUZ12 和 EZH2 的表达水平在 24 h ( $t=14.30, 6.53$ , 均  $P<0.05$ ;  $t=4.13, 4.70$ , 均  $P<0.05$ ) 和 48 h ( $t=13.39, 16.84$ , 均

$P<0.05$ ;  $t=6.10, 12.93$ , 均  $P<0.05$ ) 均显著升高(图 5)。

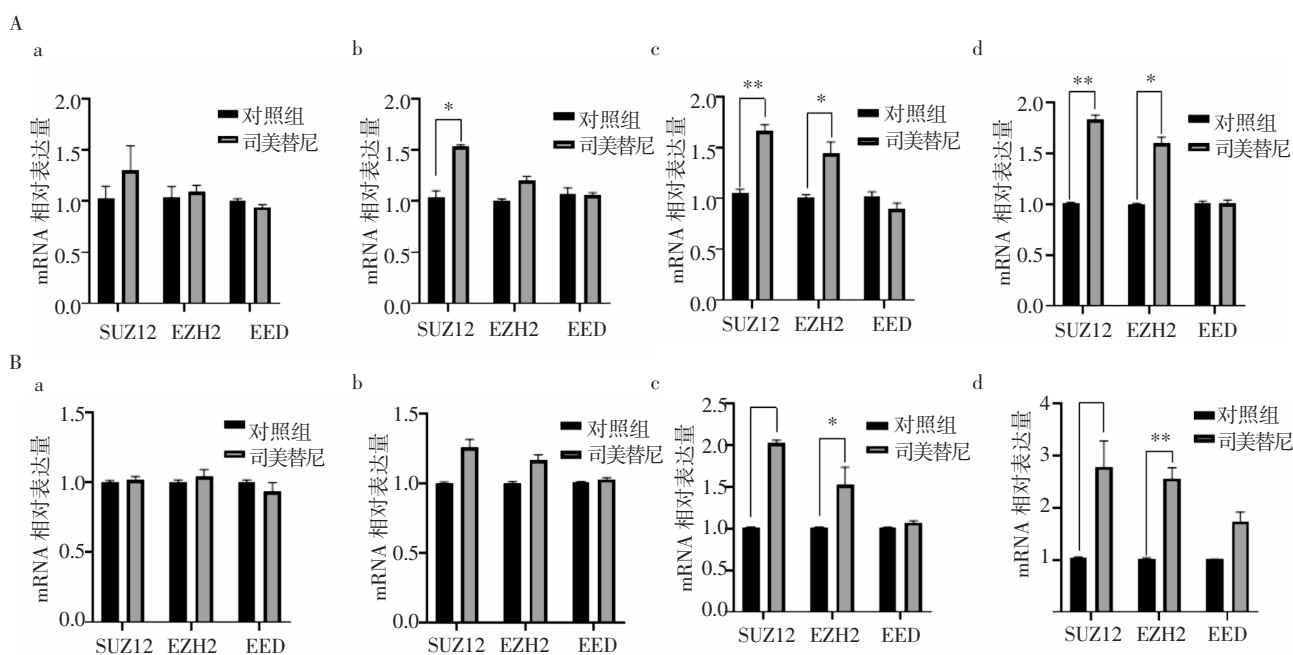
**2.6 司美替尼对 H3K27me3 表达的作用** 与对照组相比, ST88-14 和 STS26T 细胞 20  $\mu\text{mol/L}$  司美替尼给药组 MEK1/2 ( $t=8.76, 6.59$ , 均  $P<0.05$ )、ERK1/2 ( $t=6.02, 4.82$ , 均  $P<0.05$ ) 磷酸化水平均显著降低且 H3K27me<sup>3</sup> 表达水平均显著升高 ( $t=12.82, 18.78$ , 均  $P<0.05$ ) (图 6)。



注:A:细胞凋亡图;B:细胞凋亡结果定量图;与对照组相比,\*\* $P < 0.01$

图 4 流式细胞术检测细胞凋亡情况

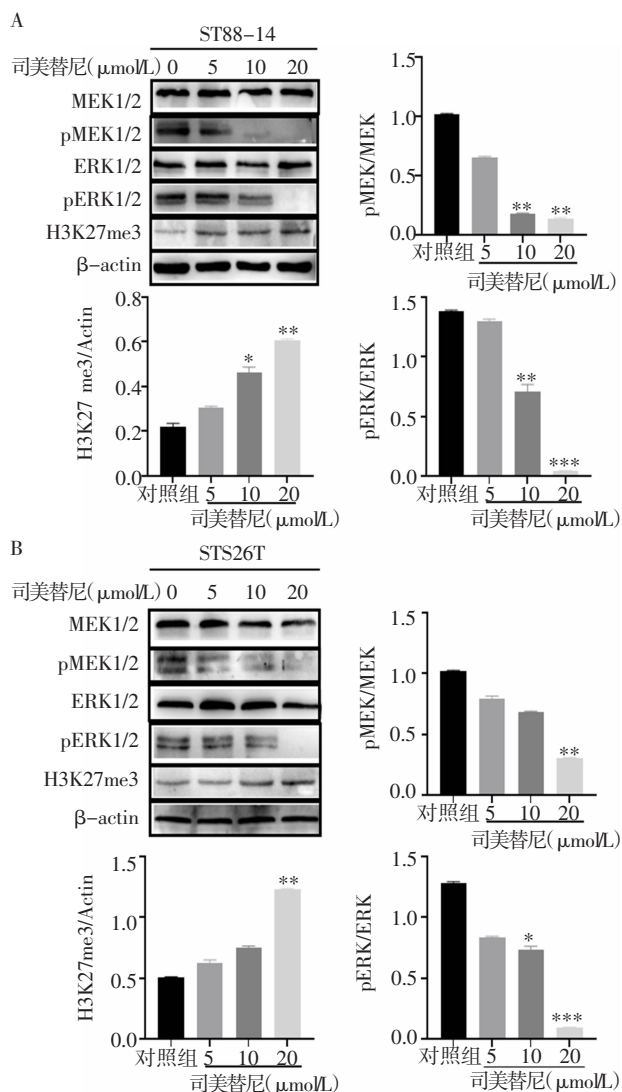
Fig 4 Flow cytometry for detection of apoptotic cells



注:A:STS26T(a:6 h;b:12 h;c:24 h;d:48 h);B:STS26T(a:6 h;b:12 h;c:24 h;d:48 h);SUZ12:Zeste12 抑制因子;EZH2:Zeste 基因增强子同源物 2;EED:胚胎外胚层发育基因;与对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

图 5 司美替尼处理不同时间 PRC2 各组分 mRNA 表达水平

Fig 5 mRNA expression levels of PRC2 components in different time of selumetinib treatment



注:与对照组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$

图6 司美替尼对H3K27me3表达水平的影响

Fig 6 Effect of selumetinib on the expression of H3K27me3

### 3 讨论

随着抗肿瘤治疗的深入研究,RAS-RAF-MEK-ERK已经成为一条非常经典的信号转导通路,在肿瘤研究领域备受关注,且在多种肿瘤的发病机制中都有所体现。该通路存在于多数肿瘤细胞中,通过上下游关系对细胞的周期、增殖和迁移等多种生理功能进行调控,进而在肿瘤发病进程中发挥作用<sup>[8]</sup>。因此,该通路靶向抑制剂研制也备受关注。司美替尼作为一种MEK1/2抑制剂在许多实体瘤中进行了临床试验,表现出可观的安全性和有效性。在其他临床前研究中,司美替尼也显示出抗黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌等的活性<sup>[9-10]</sup>。国外临床研究数据显示,在一项Ras途径突变卵巢癌临床试验中,15%的患者对治疗表现出客观反应,65%的患者病情趋于稳定,表现出良好的耐受性<sup>[11]</sup>。

2020年,司美替尼单克隆抗体(Koselugo)在美国上市且被评为孤儿药地位和突破性疗法,临床试验也在不断进行当中<sup>[12-13]</sup>。本课题组前期研究也显示,在51例MPNST样本中存在该通路的过度激活<sup>[5]</sup>,说明该通路的异常表达与MPNST的演进存在一定的联系。因此,笔者提出假设MEK1/2抑制剂司美替尼也有可能在MPNST治疗中发挥一定作用。

MPNST由于其罕见的表现形式和相对有限的治疗手段,使其在临床治疗上面临严峻的挑战。随着分子靶向技术和转化研究的不断深入,也为该疾病在治疗上找到新的突破。2019年国内发布的病理学检测专家共识中也提出了可将H3K27me3作为MPNST的免疫组织化学标记检测分子指标<sup>[14]</sup>。基因表达调控是在蛋白翻译后修饰上进行的,H3K27me3作为抑制基因转录的重要表观遗传标志物,其由PRC2复合蛋白进行调控。PRC2的核心成分由有催化活性的SUZ12、Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2,EZH2)和负责变构激活的胚胎外胚层发育基因(embryonic ectoderm development,EED)组成<sup>[15]</sup>。国外有大量研究显示,H3K27me3丢失的MPNST患者在基因测序中发现多数伴随着SUZ12和EED的缺失突变<sup>[16-17]</sup>。课题组前期通过组织芯片技术对43例MPNST患者病理标本进行免疫组化检测,发现H3K27me3在65.11%的标本中存在不同程度的缺失<sup>[18]</sup>。由此可见,H3K27me3对MPNST的表观遗传调控及其调控元件在MPNST发病和演进中发挥着重要作用。

本研究通过观察司美替尼对MPNST细胞系的影响,探讨可能存在的分子机制。实验结果显示,司美替尼抑制MPNST细胞的增殖,促进其凋亡,且对细胞的侵袭和迁移产生了相应的抑制效果。ST88-14和STS26T细胞经司美替尼处理后,MEK1/2和ERK1/2蛋白磷酸化水平逐渐降低,MEK-ERK通路受到抑制,H3K27me3表达水平升高。因此,笔者得出结论司美替尼可通过促进H3K27me3的表达抑制MPNST细胞ST88-14和STS26T的增殖,促进其凋亡。随着药物作用时间的不断延长,PRC2各组分显示不同程度的变化,24h和48h给药组SUZ12和EZH2显著升高,EED没有差异性变化。国内外多项研究都显示MPNST中没有发现EZH2的显著缺失<sup>[9]</sup>,但是笔者的实验结果显示随着H3K27me3的上调,不仅SUZ12显著升高,EZH2也显著升高,说明PRC2各组分对于MPNST的调控作用相对复杂,不是单纯的正反馈或负反馈调节机制,可能存在某种补偿效应,需通过进一步试验验证。

综上所述,本研究在证明司美替尼对 MPNST 细胞 ST88-14 和 STS26T 增殖抑制的同时,进一步证实了 PRC2 核心组分对 H3K27me3 表达存在一定的调控作用且 H3K27me3 在 MPNST 发生和发展中发挥着重要作用。这将有助于揭示 MPNST 的发病机制,为抗肿瘤治疗提供理论基础和数据参考。

#### 参考文献:

- [1] 廖智超,张超,刘新月,等.恶性周围神经鞘瘤靶向治疗的研究进展[J].中华肿瘤杂志,2019,41(9):648-653.
- [2] KORFHAGE J, LOMBARD D B. Malignant peripheral nerve sheath tumors: from epigenome to bedside[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(7): 1417-1428.
- [3] WOJCIK J B, MARCHIONE D M, SIDOLI S, et al. Epigenomic re-ordering induced by polycomb loss drives oncogenesis but leads to therapeutic vulnerabilities in malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. Cancer Res, 2019, 79(13): 3205-3219.
- [4] CONWAY E, HEALY E, BRACKEN AP. PRC2 mediated H3K27 methylations in cellular identity and cancer[J]. Curr Opin Cell Biol, 2015, 37: 42-48.
- [5] DU X, YANG J, YLIPAA A, et al. Genomic amplification and high expression of EGFR are key targetable oncogenic events in malignant peripheral nerve sheath tumor[J]. J Hematol Oncol, 2013, 6(1): 503-505.
- [6] De RAEDT T, BEERT E, PASMANT E, et al. PRC2 loss amplifies ras-driven transcription and confers sensitivity to BRD4-based therapies[J]. Nature, 2014, 514(7521): 247-251.
- [7] WACHTER S, WUNDERLICH A, GREENE BH, et al. Selumetinib activity in thyroid cancer cells: modulation of sodium iodide symporter and associated miRNAs[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2077.
- [8] MOORE A R, ROSENBERG SC, MCCORMICK F, et al. Ras-targeted therapies: is the undruggable drugged? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(8): 533-552.
- [9] XIA M, LIX, DIAO Y, et al. Targeted inhibition of glutamine metabolism enhances the antitumor effect of selumetinib in Kras-mutant NSCLC [J]. Transl Oncol, 2021, 14(1): 100920.
- [10] DAVIES B R, LOGIE A, MCKAY J S, et al. AZD6244 (ARRY-142886), a potent inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2 kinases: mechanism of action *in vivo*, pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship, and potential for combination in preclinical models[J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(8): 2209-2219.
- [11] FARLEY J, BRADY W E, VATHIPADIEKAL V, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(2): 134-140.
- [12] 夏训明. 美国 FDA 批准 Koselugo (selumetinib/司美替尼单抗) 用于儿童治疗神经纤维瘤病 1 型[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(3): 416.
- [13] GROSS A M, WOLTER P L, DOMBI E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas[J]. N Engl J Med, 2020, 382(15): 1430-1442.
- [14] 软组织与骨肿瘤分子病理学检测专家共识(2019 年版)[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(7): 505-509.
- [15] BATES S E. Epigenetic therapies for cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 650-663.
- [16] ZHANG M, WANG Y, JONES S, et al. Somatic mutations of SUZ12 in malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. Nat Genet, 2014, 46(11): 1170-1172.
- [17] LEE W, TECKIE S, WIESNER T, et al. PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. Nat Genet, 2014, 46(11): 1227-1232.
- [18] 宋紫暄, 李光明, 张静, 等. H3K27 三甲基化蛋白可作为 MPNST 的重要诊断标记物[J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(4): 353-356.

(2021-05-12 收稿)

·读者·作者·编者·

## 《天津医科大学学报》对医学符号的使用说明

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是英文  $\bar{x}$ , 卡方的符号是希腊字母  $\chi^2$ , 自由度的符号是希腊文“ $\nu$ ”, 样本的相关系数是英文“ $r$ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{P}^{3-}$  等等,不采用  $\text{Ca}^{++}$ 、 $\text{P}^{--}$ 、 $\text{Al}^{+3}$ 、 $\text{O}^{-2}$  表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如  $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ 。表示激发状态的  $m$  写在右上角,例如:  $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{133}\text{In}^m$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成  $^{131}$  碘、 $^{133}$  钢<sup>m</sup>等。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA 有 rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3 类。r、t、m 是表示类型的符号应小写,RNA 应大写。

本刊编辑部