

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.20.008

文章编号: 1005-8982(2017)20-0040-06

临床研究·论著

## KLF9 在上皮性卵巢癌组织中的表达及其临床意义

冯晓燕<sup>1</sup>, 何琳<sup>2</sup>, 孙志茹<sup>3</sup>

(河北省保定市第二医院 1.核医学科,2.妇产科,河北 保定 071051;

3.河北省定兴县云峰妇产医院 妇产科,河北 定兴 072650)

**摘要:目的** 探讨 Krüppel 样转录因子 9(KLF9)在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义。**方法** 选取 63 例有完整临床病理资料及随访 >5 年的石蜡包埋上皮性卵巢癌组织和正常卵巢上皮组织。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 KLF9 mRNA 在两组卵巢组织中的表达,应用免疫组织化学法分析 KLF9 在两组卵巢中的表达,分析 KLF9 表达水平与临床病理参数及患者预后的关系。**结果** 63 例卵巢癌组织中,KLF9 mRNA 为正常上皮组织的(0.44±0.693)倍( $P<0.05$ )。上皮性卵巢癌组织中,KLF9 高表达 15 例(23.8%),低表达 48 例(76.2%);在正常卵巢组织中,KLF9 高表达 18 例(60%),低表达 12 例(40%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。癌组织中 KLF9 低表达与上皮性卵巢癌患者的临床分期、淋巴结转、腹腔积液相关( $P<0.05$ )。KLF9 mRNA 高表达组中位生存时间 46.8 个月(95%CI:26,83),高于低表达组的 32.6 个月[95%CI:12,74], $P=0.002$ ]。肿瘤组织中 KLF9 阳性细胞高表达组的中位生存时间为 50.2 个月(95%CI:32,84),高于 KLF9 低表达组的 31.1 个月[(95%CI:12,79), $P=0.001$ ]。多因素 COX 生存分析表明,KLF9 mRNA 和 KLF9 阳性细胞低表达是影响上皮性卵巢癌预后不良的独立指标[HR=2.64(95%CI:1.14,3.56), $P=0.017$ ]和[HR=3.01(95%CI:2.19,4.51), $P=0.010$ ]。**结论** KLF9 在上皮性卵巢癌组织中表达下调,与上皮性卵巢癌患者预后不良相关。

**关键词:** KLF9;上皮性卵巢癌;预后;临床意义

**中图分类号:** R737.31

**文献标识码:** A

### Expression and clinical significance of KLF9 in patients with epithelial ovarian carcinoma

Xiao-yan Feng<sup>1</sup>, Lin He<sup>2</sup>, Zhi-ru Sun<sup>3</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, the Second Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071051, China; 3. Department of Gynaecology and Obstetrics, Yunfeng Maternity Hospital of Dingxing County, Dingxing, Hebei 072650, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of Krüppel-like transcription factor 9 (KLF9) in epithelial ovarian carcinoma and its clinical significance. **Methods** Sixty-three formalin-fixed paraffin-embedded samples from epithelial ovarian carcinoma patients with 5-year follow-up and detailed clinicopathological information were selected. The expressions of KLF9 mRNA and protein were detected by qRT-PCR and immunohistochemistry respectively. The relationships of KLF9 with the clinicopathological factors and the prognosis were analyzed. **Results** The expression of KLF9 mRNA in the epithelial ovarian carcinoma tissues significantly decreased as compared with that in the normal ovarian tissues ( $P<0.05$ ). Compared with the normal tissues, the tumor tissues showed a higher rate of KLF9 low-expression ( $P<0.05$ ). The low-expression of KLF9 was associated with TNM stage, lymph node metastases and ascetic fluid ( $P<0.05$ ). The overall survival of the KLF9 mRNA high-expression group was 46.8 months (95% CI: 26, 83), which was significantly longer than 32.6 months (95% CI: 12, 74) of the KLF9 mRNA low-expression group ( $P<0.05$ ). In the cancer tissues, the overall survival of the KLF9-positive cell high-expression group was

50.2 months (95% CI: 32, 84), which was significantly longer than 31.1 months (95% CI: 12, 79) of the KLF9-positive cell low-expression group ( $P < 0.05$ ). Cox regression analysis showed that KLF9 mRNA and KLF9-positive cell low-expression were the poor prognostic markers for epithelial ovarian carcinoma [HR = 2.64 (95% CI: 1.14, 3.56),  $P = 0.017$ ; HR = 3.01 (95% CI: 2.19, 4.51),  $P = 0.010$ ]. **Conclusions** The expression of KLF9 is down-regulated in epithelial ovarian carcinoma which is associated with poor prognosis, therefore, KLF9 may serve as a tumor suppressor in the development of epithelial ovarian carcinoma.

**Keywords:** KLF9; epithelial ovarian carcinoma; prognosis; clinical significance

Kruppel 样转录因子 9 (Kruppel-like transcription factors 9, KLF9) 是 KLF 转录因子家族成员之一<sup>[1]</sup>, 广泛参与细胞的增殖、分化、发育等重要生理过程<sup>[2]</sup>。研究证实, KLF9 在多种肿瘤组织中表达, 并通过多种信号途径影响肿瘤的增殖和凋亡<sup>[3]</sup>。目前 KLF9 在上皮性卵巢癌中的表达和生物学作用还未见相关报道, 本实验检测 KLF9 在上皮性卵巢癌患者肿瘤组织的表达水平, 研讨 KLF9 在上皮性卵巢癌患者中发挥的临床效果, 探讨 KLF9 在上皮性卵巢癌发生、发展中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2009 年 5 月 -2011 年 5 月河北省保定市第二医院妇产科存档的上皮性卵巢癌患者卵巢癌组织蜡块 63 例, 所有患者具有完整临床病理资料及随访 >5 年, 经组织病理学证实, 其中浆液性癌 39 例, 黏液性癌 20 例, 子宫内膜癌 3 例, 透明细胞癌 1 例。按照国际妇产科联盟(the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)2000 年病理分期标准, I 期 14 例, II 期 11 例, III 期 33 例, IV 期 5 例。病理分化程度: 低分化 23 例, 高分化 40 例。全部患者术前未接受放化疗、免疫治疗及烟酒、毒物等危险因素。患者年龄 23 ~ 68 岁, 中位年龄 43.7 岁。30 例正常对照组织蜡块为因子宫肌瘤行子宫加附件切除患者的正常卵巢上皮组织标本, 患者年龄 25 ~ 66 岁, 中位年龄为 42.8 岁。所有患者签署知情同意书, 并报医院伦理委员会通过。

### 1.2 总 RNA 提取

将石蜡包埋的组织切成厚 20  $\mu\text{m}$  的薄片, 取 5 张切片常规脱蜡, 55 $^{\circ}\text{C}$  蛋白酶 K 消化 6 h 后, 进行总 RNA 提取, 完全按照试剂盒(美国 ABI 公司)说明书操作。焦碳酸二乙酯(diethyl pyrocarbonate, DEPC)水溶解后, 使用分光光度计测定 RNA 的浓度和纯度。

### 1.3 逆转录反应

将 10  $\mu\text{l}$  总 RNA、2  $\mu\text{l}$  dNTPmix、2  $\mu\text{l}$  Oligo

(dT)18 充分混匀后, 65 $^{\circ}\text{C}$  预变性 5 min, 然后迅速冷却, 加入 5  $\times$  RT 缓冲液 4  $\mu\text{l}$ 、Ribonuclease Inhibitor 1  $\mu\text{l}$ , 最后加入鼠白血病逆转录酶 1  $\mu\text{l}$  (200 u/ $\mu\text{l}$ ) 至终体积为 20  $\mu\text{l}$ , 42 $^{\circ}\text{C}$  变性 1 h, 70 $^{\circ}\text{C}$  退火 10 min, 冰上冷却, 获得的 cDNA 第 1 链, 立即行实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 或置入 -80 $^{\circ}\text{C}$  冰箱冷冻保存, 待用。

### 1.4 qRT-PCR

KLF9 正向引物: 5'-ACAGTGGCTGTGGGAAAGTC-3', 反向引物: 5'-TCACAAAGCGTTGGCCAGCG-3'。内参  $\beta$ -actin 正向引物: 5'-GACTACCTCATGAA GATCCTCACC-3', 反向引物: 5'-TCTCCTTAATGTCA CGCAGATT-3'。PCR 扩增条件: 95 $^{\circ}\text{C}$  预变性 10 s, 95 $^{\circ}\text{C}$  变性 5 s, 60 $^{\circ}\text{C}$  退火 41 s, 共 40 个循环, 均设置复孔 3 个。采用相对定量法, 癌组织和正常组织中目的基因的相对表达量以  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  表示,  $\Delta\Delta\text{Ct} = \text{癌组织}(\text{Ct}_{\text{KLF9}} - \text{Ct}_{\beta\text{-actin}}) - \text{正常组织}(\text{Ct}_{\text{KLF9}} - \text{Ct}_{\beta\text{-actin}})$ 。

### 1.5 免疫组织化学法

将石蜡包埋的组织块切成 4  $\mu\text{m}$  厚的薄片, 按照化学发光链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(streptavidin-peroxidase, SP)检测试剂盒说明书操作, 用柠檬酸缓冲液(pH 6.0), 在高压抗原热修复预处理切片, 阴性对照用磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffer saline, PBS)代替一抗。兔抗人 KLF9 多克隆抗体(1 : 100, ab26074)购自美国 Abcam 公司。结果判定: 细胞核或细胞浆呈棕黄色和 / 或棕褐色证明 KLF9 为阳性表达。用奥林巴斯光学显微镜和 Image-Pro Plus V 6.0 图像分析软件进行统计分析。在低倍镜下寻找细胞分布均匀的区域, 然后在高倍镜(400 倍)下进行阳性细胞计数, 随机计数 5 个高倍视野的阳性细胞数目, 取平均值以阳性细胞数 / 高倍视野(high power field, HPF)表示。染色结果分析: 细胞数 <1 个为阴性(-), 1 ~ 5 个为弱阳性(+), 6 ~ 19 为阳性(++),  $\geq 20$  个为强阳性(+++), 以(-)(+)为低表达, (++)(+++)为高表达。

### 1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件和 X-tile 3.6.1 分析软件,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用 *t* 检验或方差分析,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,生存率的比较做 Log-rank  $\chi^2$  检验,影响因素分析用 Cox 回归模型, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 KLF9 在上皮性卵巢癌组织中的表达

63 例卵巢癌组织中 KLF9 mRNA 与正常上皮组织比较,差异有统计学意义( $t = 19.02, P = 0.000$ ),卵巢癌组织中 KLF9 mRNA 的表达为正常上皮组织的( $0.44 \pm 0.693$ )倍(见图 1)。免疫组织化学法结果显示,KLF9 蛋白阳性染色主要定位于细胞核和细胞质,呈棕黄色或棕褐色颗粒或团块,染色均一。在卵巢癌组织和正常组织均可检测到 KLF9 蛋白的表

达。63 例卵巢癌组织标本中,KLF9 高表达 15 例(23.8%),低表达 48 例(76.2%);在正常上皮组织中,KLF9 高表达 18 例(60%),低表达 12 例(40%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.622, P = 0.001$ )。直线相关分析表明,卵巢癌患者肿瘤组织中 KLF9 mRNA 水平与组织中 KLF9 阳性细胞呈正相关( $r = 0.354, P = 0.028$ )。见图 2。

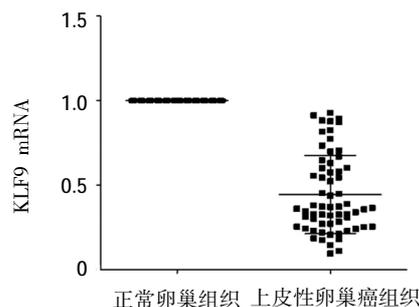
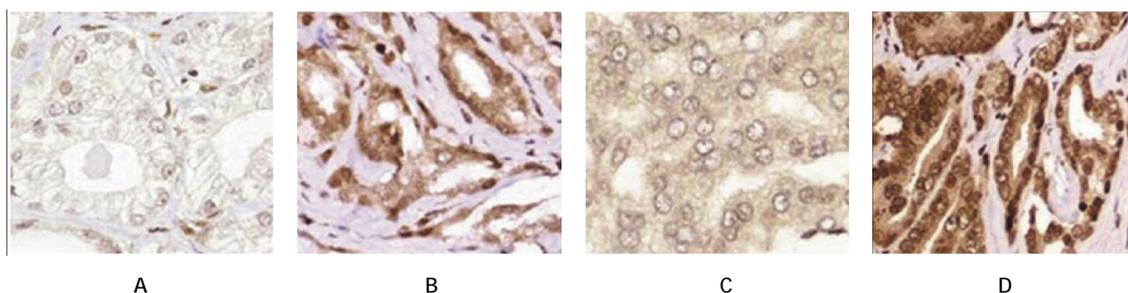


图 1 KLF9 mRNA 表达水平比较 (n=63)



A: 癌组织低表达;B: 癌组织高表达;C: 正常组织低表达;D: 正常组织高表达

图 2 KLF9 在上皮性卵巢癌组织中的表达 (免疫组织化学法 × 200)

### 2.2 KLF9 表达水平与临床病理特征的关系

对卵巢癌组织中 KLF9 的表达因素进行分析,KLF9 mRNA 在 I、II 期、低腹腔积液量患者中表达升高 ( $P < 0.05$ );KLF9 阳性细胞在无淋巴结转移、临

床分期 I 和 II 期,以及腹腔低积液量患者中表达阳性率较高 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 KLF9 表达水平与上皮性卵巢癌预后的关系

所有患者随访至 2016 年 5 月,中位随访时间为

表 1 不同临床病理特征卵巢癌组织中 KLF9 表达水平及阳性率比较

临床病理特征	例数	KLF9 mRNA( $\bar{x} \pm s$ )	<i>t</i> / <i>F</i> 值	<i>P</i> 值	KLF9 阳性细胞 例(%)		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
					高表达	低表达		
年龄								
≤45 岁	33	0.484 ± 0.31	0.376	0.712	7(21.2)	26(78.8)	0.258	0.612
>45 岁	30	0.401 ± 0.29			8(26.7)	22(73.3)		
病理类型								
浆液性	39	0.409 ± 0.28			8(20.5)	31(79.5)		
黏液性	20	0.479 ± 0.31	0.450	0.654	6(30.0)	14(70.0)	0.659	0.719
其他	4	0.404 ± 0.34			1(25.0)	3(75.0)		
淋巴结转移								
无	53	0.429 ± 0.34	0.970	0.341	15(28.3)	38(71.7)	3.656	0.050
有	10	0.478 ± 0.28			0(0.0)	10(100.0)		

续表 1

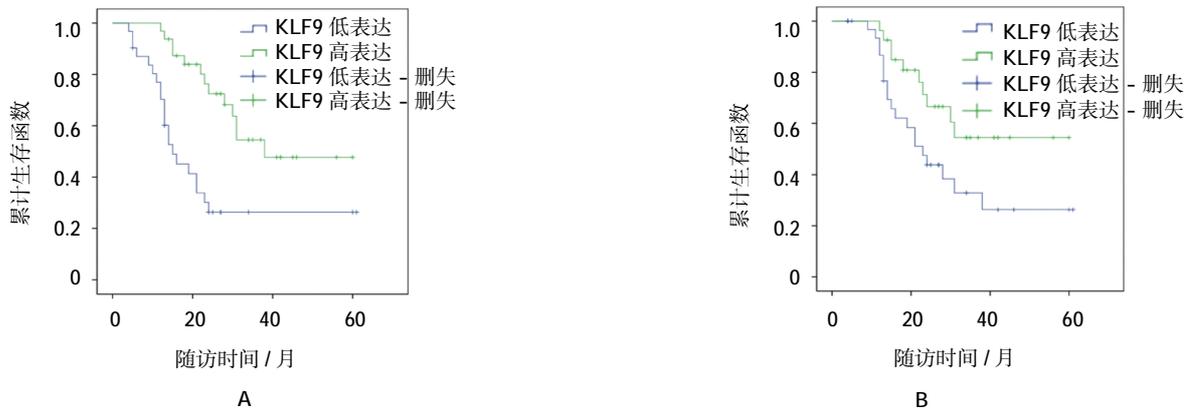
临床分期								
I、II 期	25	0.454 ± 0.34	5.647	0.014	11(44.0)	14(56.0)	9.166	0.002
III、IV 期	38	0.450 ± 0.31			4(10.5)	34(89.5)		
病理分化								
低分化	23	0.418 ± 0.28	0.740	0.574	8(34.8)	15(65.2)	2.404	0.121
高分化	40	0.491 ± 0.31			7(17.5)	33(82.5)		
腹腔积液量								
≤500 ml	47	0.444 ± 0.34	3.940	0.034	14(29.8)	33(70.2)	3.587	0.048
>500ml	16	0.434 ± 0.26			1(6.3)	15(93.7)		

66 个月。以 KLF9 mRNA 表达水平中位值  $2^{-\Delta\Delta Ct} = 0.323$  作为截断值, Kaplan-Meier 生存分析结果表明, KLF9 mRNA 高表达组总生存率延长; 高表达组生存率达 48.6%, 中位生存时间为 46.8 个月(95%CI: 26, 83), 低表达组生存率为 24.5%, 中位生存时间 32.6 个月(95%CI: 12, 74), 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义( $\chi^2=8.645, P=0.002$ )(见图 3)。利用 X-tile 软件将 KLF9 在上皮性卵巢癌组织中的表达分为高表达组和低表达组, KLF9 高表达组患者的生存率为 46.2%, 中位生存时间为 50.2 个月(95%CI: 32, 84), KLF9 低表达组生存率为 20.6%, 中位生存

时间 31.1 个月(95% CI: 12, 79), 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义( $\chi^2=12.36, P=0.001$ )。单因素分析表明, KLF9 mRNA 和 KLF9 阳性细胞低表达是上皮性卵巢癌预后不良指标之一[HR=3.287, (95% CI: 2.14, 5.78),  $P=0.006$ ; HR=4.792 (95% CI: 2.72, 7.16),  $P=0.003$ ]。多因素 COX 生存分析表明, KLF9 mRNA 和 KLF9 阳性细胞低表达是影响上皮性卵巢癌预后不良的影响因素[HR=2.64 (95% CI: 1.14, 3.56),  $P=0.017$ ; HR=3.01 (95% CI: 2.19, 4.51),  $P=0.010$ ]。见表 2。

表 2 Cox 多因素比例风险模型分析影响患者生存的危险因素

因素	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$	危险性	95% CI		P 值
					下限	上限	
KLF9 mRNA	1.752	0.601	8.428	2.64	1.14	3.56	0.017
KLF9 阳性细胞	1.257	0.362	6.226	3.01	2.19	4.51	0.010



A: KLF9 mRNA 高表达组与低表达组生存曲线; B: 肿瘤组织中 KLF9 高表达组与低表达组生存曲线

图 3 KLF9 表达水平与卵巢癌预后的关系

### 3 讨论

上皮性卵巢癌是女性常见的生殖系统恶性肿瘤之一, 发病高峰年龄为 50 岁左右。由于卵巢位于盆

腔底部, 肿瘤发病隐匿、早期病变难以发现, 因此, > 70% 上皮性卵巢癌患者诊断时已属晚期<sup>[9]</sup>。更为严重的是, 相当一部分患者治疗后仍会复发, 导致其 5 年

生存率 $\leq 30\%$ <sup>[4-5]</sup>。因此阐明特定基因在上皮性卵巢癌中的表达调控规律,对研究上皮性卵巢癌发病机制及其临床干预具有重要意义。

KLF 即 Kruppel 样转录因子,因其 DNA 结合区域与果蝇属胚胎发育调控因子 Kruppel 高度相似而得名<sup>[6]</sup>。目前已发现 $\geq 20$ 种 KLFs, KLF 家族在机体重要组织器官的发育,以及细胞的增殖、分化、凋亡、周期调控等方面发挥重要作用。近年来研究表明, KLF 也参与机体肿瘤的发生、发展<sup>[7]</sup>。KLF9 主要通过其羧基末端的 3 个经典且高度保守的 Cys2/His2 锌指结构结合 DNA,发挥基因调控作用<sup>[8]</sup>。研究发现, KLF9 基因敲除后不影响小鼠的正常生长,其生长表型与野生型无差异,但是雌性 KLF9 基因缺失小鼠的生殖系统出现缺陷,子宫发育和生殖能力受影响,因此 KLF9 在子宫分化发育中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。近年来发现, KLF9 在多种人类肿瘤中也存在表达,并逐渐被认为是一个潜在的抑癌基因。YING 等<sup>[10]</sup>通过全基因组分析发现 KLF9 是一个转录抑制子,可以调控多条与肿瘤发生、干细胞调节有关的信号通路, KLF9 通过抑制 ITGA6 通路抑制神经母细胞瘤的生长。SUN 等<sup>[10]</sup>研究表明, KLF9 在人肝癌组织中表达下调,并且与 P53 基因表达相关。另外, KLF9 能够通过抑制 AKT 信号通路抑制前列腺癌的生长<sup>[11]</sup>。这些研究提示, KLF9 是一种具有抑制肿瘤生长和转移的新型抑癌基因。

本实验应用 qRT-PCR 检测上皮性卵巢癌石蜡包埋组织中 KLF9 的表达水平。研究结果显示, KLF9 在上皮性卵巢癌组织的表达量低于正常卵巢上皮组织。进一步应用免疫组织化学法检测 KLF9 在肿瘤原位的表达,结果显示, KLF9 蛋白阳性染色主要定位于细胞浆,呈棕黄色或棕褐色颗粒或团块,染色均一。在癌组织和相应正常组织均可检测到 KLF9 蛋白的表达,但是 KLF9 在癌组织的表达水平低于正常组织。该结果与前人在肝癌<sup>[10]</sup>、肠癌<sup>[11]</sup>、胰腺癌<sup>[12]</sup>、乳腺癌<sup>[13]</sup>中的研究结果一致。张建新等<sup>[12]</sup>报道, KLF9 在胰腺癌组织中的表达水平低于癌旁正常胰腺组织。田野<sup>[13]</sup>和 GAWRYCHOWSKI 等<sup>[14]</sup>发现,乳腺癌组织和浸润性细胞系中 KLF9 表达下调<sup>[13-14]</sup>。结果表明, KLF9 在肿瘤的发生、发展中发挥抑癌基因的作用。

在本研究中,肿瘤组织 KLF9 的异常表达与上皮性卵巢癌患者临床分期、淋巴结转移、腹腔积液密切相关。KLF9 表达水平越低,临床分期越晚,越容易出

现淋巴结转移,腹腔积液量越多。表明 KLF9 具有抑制上皮性卵巢癌生长和转移的作用。BROWN 等<sup>[15]</sup>研究发现, KLF9 通过抑制干扰素相关信号通路抑制结肠癌细胞的生长。HUANG 等<sup>[16]</sup>在神经胶质瘤中敲除 KLF9 后,促进细胞增殖和小鼠体内肿瘤的生长,其机制是下调 miR-21 分子。另外,在本研究中,生存分析也证实该推论,上皮性卵巢癌组织中 KLF9 阳性细胞高表达者,总生存率延长,生存时间较低表达者延长达 20 个月。Cox 多重回归分析表明, KLF9 低表达是上皮性卵巢癌预后不良的独立指标之一,表明 KLF9 低表达可以作为上皮性卵巢癌预后不良的独立指标。关于 KLF9 在上皮性卵巢癌发生、发展中的机制还有待进一步研究。

本研究结果表明, KLF9 在上皮性卵巢癌组织中表达下调,与上皮性卵巢癌的临床分期、淋巴结转移密切相关, KLF9 低表达可以作为上皮性卵巢癌预后不良的独立指标。

#### 参 考 文 献:

- [1] 康玲, 来茂德. BTEB/KLF9 与基因转录调控 [J]. 遗传, 2007, 29(5): 515-522.
- [2] 申彭亮, 施国伟. 转录因子 KLF9 与肿瘤的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 7: 481-484.
- [3] 周璟, 黄学惠. 卵巢癌的治疗现状回顾[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(6): 1308-1311.
- [4] 贺彬彬. 复发性卵巢癌的治疗现状和进展[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(8): 1280-1281.
- [5] 李娅茹, 冯玉珍. Lgr5 与卵巢癌关系的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2015, 12: 1486-1488.
- [6] KAWAI J, SHINAGAWA A, SHIBATA K, et al. Functional annotation of a full-length mouse cDNA collection[J]. Nature, 2001, 409(6821): 685-690.
- [7] TETREAULT M P, YANG Y, KATZ J P. Kruppel-like factors in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(10): 701-713.
- [8] SIMMEN F A, XIAO R, VELARDE M C, et al. Dysregulation of intestinal crypt cell proliferation and villus cell migration in mice lacking Kruppel-like factor 9[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(6): G1757-1769.
- [9] YING M, TILGHMAN J, WEI Y, et al. Kruppel-like factor-9 (KLF9) inhibits glioblastoma stemness through global transcription repression and integrin alpha6 inhibition[J]. J Biol Chem, 2014, 289(47): 32742-32756.
- [10] SUN J, WANG B, LIU Y, et al. Transcription factor KLF9 suppresses the growth of hepatocellular carcinoma cells in vivo and positively regulates p53 expression[J]. Cancer Lett, 2014, 355(1): 25-33.
- [11] SHEN P, SUN J, XU G, et al. KLF9, a transcription factor in-

- duced in flutamide-caused cell apoptosis, inhibits AKT activation and suppresses tumor growth of prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2014, 74(9): 946-958.
- [12] 张建新,李冉,吕莉慧,等. Krüppel 样转录因子 9 在胰腺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3): 370-374.
- [13] 田野,张帆,马春光. KLF9 在浸润性乳腺癌细胞中的表达研究[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(1): 53-56.
- [14] GAWRYCHOWSKI K, SZEWCZYK G, SKOPINSKA-ROZEWSKA E, et al. The angiogenic activity of ascites in the course of ovarian cancer as a marker of disease progression[J]. *Dis Markers*, 2014, DOI: 10.1155/2014/683757.
- [15] BROWN A R, SIMMEN R C, RAJ V R, et al. Krüppel-like factor 9 (KLF9) prevents colorectal cancer through inhibition of interferon-related signaling[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(9): 946-955.
- [16] HUANG S, WANG C, YI Y, et al. Krüppel-like factor 9 inhibits glioma cell proliferation and tumorigenicity via downregulation of miR-21[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 547-555.

(童颖丹 编辑)

## 《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 旬刊, 系中国科技论文统计源期刊、北京大学图书馆中文核心期刊、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个检索系统收录, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的国家级综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学肝胆肠外科研究中心主办, 中南大学湘雅医院承办。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要(具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站([www.zgxdyx.com](http://www.zgxdyx.com))查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

### 投 稿 细 则

1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。	6. 所有栏目需附关键词 3~5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。
2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语(此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。	7. 照片、图片(黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向(上、下)。
3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将该介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。	8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者·文题·刊名, 年, 卷(期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者·书名·版次·出版地: 出版社, 年份: 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制[J]. <i>中国医学工程</i> , 1998, 8(11): 3-5. 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. <i>Orv Hetil</i> , 2012, 153(9): 323-329.
4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全(每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。	9. 综述第一作者须有副高以上职称证明(参考文献 35 条以上)。
5. 栏目对中英文摘要的要求: 基础研究·论著、临床研究·论著、新进展研究·论著需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200~500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。	10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。