

小檗碱对NIT-1细胞肝细胞核因子-4 α 表达的影响

方新胜, 屠庆年, 陆付耳, 汪智全

■背景资料

小檗碱是黄连的主要成分, 是从小檗碱属植物黄连根茎中提取的一种季铵类化合物, 属异喹啉生物碱, 近20年来被广泛应用于糖尿病的治疗。临床和基础大量研究均表明, 小檗碱具有良好的降低血糖, 调节脂质代谢的功效, 对其作用机制也有了一定认识。

方新胜, 陆付耳, 汪智全, 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所 湖北省武汉市 430030
屠庆年, 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科 湖北省武汉市 430030
方新胜, 住院医师, 硕士, 主要从事中西医结合治疗内分泌及代谢性疾病的基础及临床研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 30500685
通讯作者: 屠庆年, 430030, 湖北省武汉市, 同济医院中西医结合科. qingnian@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83662365 传真: 027-83662365
收稿日期: 2008-04-10 修回日期: 2008-12-19
接受日期: 2008-12-29 在线出版日期: 2009-01-18

Effect of berberine on hepatic nuclear factor-4 α expression of NIT-1 cells

Xin-Sheng Fang, Qing-Nian Tu, Fu-Er Lu, Zhi-Quan Wang

Xin-Sheng Fang, Fu-Er Lu, Zhi-Quan Wang, Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Qing-Nian Tu, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30500685

Correspondence to: Qing-Nian Tu, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. qingnian@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2008-04-10 Revised: 2008-12-19

Accepted: 2008-12-29 Published online: 2009-01-18

Abstract

AIM: To investigate the possible molecular mechanism underling the stimulatory effects of berberine on insulin secretion by NIT-1 cells.

METHODS: NIT-1 cells were cultured with different concentrations of berberine for 24 hours. MTT assay was conducted to evaluate the prohibitory effect of berberine on cell proliferation. The mRNA level of hepatic nuclear factor-4 α (HNF-4 α) was determined using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Protein expression of HNF-4 α was detected using Western blot.

RESULTS: Compared with the control group,

berberine enhanced markedly insulin secretion stimulated by glucose and showed no remarkable effect on insulin secretion. The proliferation of NIT-1 cells not prohibited by berberine < 10 μ mol/L. The proliferation of NIT-1 cells was prohibited significantly by berberine > 10 mmol/L (0.341 ± 0.041 vs 0.392 ± 0.033 , $P < 0.05$). The mRNA and protein expression of NIT-1 cells treated with berberine were increased significantly in a general dose-dependent manner ($P < 0.05$ or 0.01). No stimulating effect was observed in the glibenclamide treated group.

CONCLUSION: Berberine can enhance the glucose-stimulating insulin secretion by NIT-1 cells, which might be correlated with the up-regulation of HNF-4 α .

Key Words: Berberine; Insulin secretion; Hepatocyte nuclear factor; Glucose-stimulated insulin secretion

Fang XS, Tu QN, Lu FE, Wang ZQ. Effect of berberine on hepatic nuclear factor-4 α expression of NIT-1 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(2): 130-134

摘要

目的: 探讨小檗碱促进NIT-1细胞胰岛素分泌的可能分子机制。

方法: 用不同浓度小檗碱干预NIT-1细胞24 h后, 行葡萄糖刺激胰岛素分泌(GSIS)试验检测小檗碱对胰岛素分泌的影响, 胰岛素采用放射免疫法检测。应用四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT法)检测小檗碱对NIT-1细胞增殖的影响, 以RT-PCR及Western blot分别检测HNF-4 α 基因和蛋白的表达水平。

结果: 与正常对照组相比, 小檗碱显著促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 对基础胰岛素分泌无明显作用; 当小檗碱低于10 μ mol/L, 对NIT-1细胞增殖无显著抑制作用, 当小檗碱为10 mmol/L时, 对NIT-1细胞有明显抑制作用(0.341 ± 0.041 vs 0.392 ± 0.033 , $P < 0.05$); 经小檗碱干预的NIT-1细胞HNF-4 α mRNA和蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$ 或 0.01), 呈剂量依赖性相关。

结论: 小檗碱能促进NIT-1细胞葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 可能与其上调HNF-4 α 的表达有关。

■同行评议者

唐文富, 副主任医师, 四川大学华西医院中西医结合科

关键词: 小檗碱; 胰岛素分泌; 肝细胞核因子; 葡萄糖刺激胰岛素分泌

方新胜, 屠庆年, 陆付耳, 汪智全. 小檗碱对NIT-1细胞肝细胞核因子-4 α 表达的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17(2): 130-134

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/130.asp>

0 引言

小檗碱是从黄连等植物中提取的一种季胺类生物碱, 具有广泛的生物化学和药理学作用. 近年来有多项研究表明, 小檗碱具有促进肝细胞摄取葡萄糖和调节脂质代谢多重抗糖尿病的功效^[1-3]. 最近研究显示, 小檗碱也具有促进胰岛素分泌的作用^[4], 但其机制尚不清楚. 研究表明肝细胞核因子家族成员, 包括HNF-4 α , HNF-1 α 和HNF-6等基因突变可以导致青少年成人发病型糖尿病(maturity onset diabetes of the young, MODY), 编码HNF-4 α 的基因突变可导致MODY1, 主要表现为胰岛素分泌缺陷^[5]. 本实验通过研究小檗碱对NIT-1细胞HNF-4 α 基因表达的影响, 探讨小檗碱促进胰岛素分泌的分子机制.

1 材料和方法

1.1 材料 NIT-1细胞株由华中科技大学同济医学院免疫教研室提供; 盐酸小檗碱(Berberine, Ber)购于美国Sigma公司, 分子式为C₂₀H₁₈N₄O₄·2H₂O, 相对分子质量为407.85, 纯度为97.4%. 格列苯脲购自美国Alexis公司, FBS(Gibco, 美国), DMEM(Hyclone, 美国), TRIzol试剂盒(Gibco, 美国), 抗-HNF-4 α IgG(羊抗鼠, 1:500, Santa Cruz, 美国), 兔抗山羊IgG(兔抗羊1:2000, Sigma, 美国), 考马斯亮蓝试剂盒(南京建成生物工程研究所, 中国). ELX800全自动酶标测试仪, KP-9型紫外分光光度计, Olympus倒置显微镜, 高精密度电子分析天平, 美国进口水套式CO₂培养箱, EPPENDORF梯度PCR仪. 半自动生化分析仪(山东高密彩虹分析仪器有限公司), Sigma低温高速离心机, 电泳仪(北京市六一仪器厂).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组: NIT-1细胞用含100 mL/L FBS、L-谷氨酰胺(2 mmol/L)、青霉素(1×10⁵ U/L)和链霉素(100 mg/L)的DMEM低糖培养基置37℃, 50 mL/L CO₂培养箱内培养. 当细胞长至70%-80%融合后即予以传代. 小檗碱和格列苯脲用二甲基亚砜(DMSO)溶解. 实验设置正常对

照组(不含小檗碱), 格列苯脲组(浓度0.1 μ mol/L), 小檗碱设为0.1、0.3、1、3、10 μ mol/L 5组.

1.2.2 葡萄糖刺激的胰岛素分泌试验(GSIS): 将细胞以1×10⁵的密度接种到48孔培养板中, 每组设置4个复孔, 至细胞生长至60%-70%融合后予以小檗碱及格列苯脲干预24 h. 弃去板中的培养基, 用含葡萄糖2.8 mmol/L的KRBH(NaCl 118.5 mmol/L, CaCl₂·2H₂O 2.54 mmol/L, KHP₂O₄ mmol/L, KCl 4.74 mmol/L, NaHCO₃ 25 mmol/L, MgSO₄ 1.19 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, 1 g/L BSA, pH7.4)洗涤1次, 然后仍以该浓度KRBH预孵育45 min以使细胞处于基础代谢状态, 弃去KRBH, 再将各组细胞与葡萄糖浓度分别为2.8、16.7 mmol/L的KRBH孵育1 h, 收集上清液保存于-20℃待测. 胰岛素含量用放射免疫法测量.

1.2.3 小檗碱对NIT-1细胞的生长抑制试验: MTT法将NIT-1细胞接种于96孔板中, 待细胞长到60%融合后, 加入不同浓度的小檗碱(0.1、0.3、1、3、10 μ mol/L)及格列苯脲(0.1 μ mol/L)进行干预, 每组各4个复孔. 培养24 h后, 加入5 g/L MTT溶液10 μ L, 继续于37℃、50 mL/L CO₂环境孵育4 h, 弃去培养液, 加入100 μ L DMSO, 充分震荡混匀后, 于酶标仪490 nm波长检测吸光度.

1.2.4 RT-PCR检测HNF-4 α mRNA的表达: 用TRIzol试剂盒抽提细胞总RNA, 2 μ g RNA用Oligo(dT)及逆转录酶MMLV逆转录为cDNA, PCR扩增为25 μ L反应体系, 包含3 μ L cDNA, 0.5 μ L上下游引物. HNF-4 α 引物为: 上游: 5'-GCAGTGCGTGGTAGACAAAGATA-3', 下游: 5'-AGTGCCGAGGGACGATGTAG-3', 扩增产物长度为464 bp. 作相对定量mRNA的表达, 采用 β -actin作为内参照, 其上游引物为: 5'-AGATCTGGCACCACCTTCTAC-3'下游引物: 5'-TCAGGATCTTCATGAGGTAGTCT-3'. HNF-4 α 反应条件为: 94℃预变性5 min后按照以下条件进行PCR扩增循环扩增: 94℃变性1 min; 61℃退火50 s; 72℃扩增1 min, 循环33次, 72℃终末延伸10 min. β -actin反应条件为: 94℃预变性5 min, 94℃变性1 s; 55℃退火50 s; 72℃扩增1 min, 72℃终末延伸10 min. 反应产物以12 g/L琼脂糖凝胶电泳, 600 bp的Marker作为标准, 图像分析系统观察结果.

1.2.5 免疫印迹法检测HNF-4 α 蛋白的表达: NIT-1细胞经小檗碱及格列苯脲干预24 h后, 于各组中加入1 mL三去污细胞裂解液(Tris-HCl 50 mmol/L, NaCl 150 mmol/L, 0.2 g/L叠氮钠, SDS

■ 研发前沿

最近研究显示, 小檗碱也具有促进胰岛素分泌的作用, 但其机制尚不清楚.

■ 相关报道

近年来有多项研究表明,小檗碱具有促进肝细胞摄取葡萄糖和调节脂质代谢多重抗糖尿病的功效。

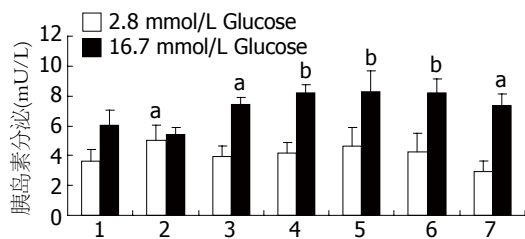


图1 葡萄糖刺激胰岛素分泌试验. 1-7: 正常组、格列苯脲组、0.1、0.3、1、3、10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常组.

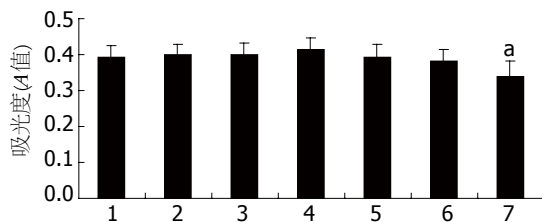


图2 小檗碱对NIT-1细胞增殖的影响. 1-7: 正常组、格列苯脲组、0.1、0.3、1、3、10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组. ^a $P < 0.05$ vs 正常组.

1 g/L, PMSF 100 mg/L, 抑蛋白酶肽1 mg/L, 10 g/L NP-40, 去氧胆酸钠5 g/L, 充分吹打15 min, 12 000 g 于4℃离心30 min, 取上清. 用考马斯亮蓝试剂盒测定蛋白浓度, 取各样品50 μg , 煮沸变性5 min后, 用100 g/L的SDS-PAGE分离蛋白质. 湿式转移法将蛋白转移至PVDF膜. 用含5%脱脂奶粉的TBST(Tris-HCL 50 mmol/L, NaCL 100 mmol/L, 1 g/L Tween-20, pH7.4)4℃封闭10 h, 然后加mAb, 置于4℃冰箱16 h, TBST洗涤3次, 加辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温轻摇2 h, 充分洗涤后用ECL试剂盒显影曝光, 洗片后用激光扫描仪测各条带吸光度.

统计学处理 应用SPSS15.0软件进行 t 检验统计分析, 实验数据用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示. 通过单因素方差分析进行组间差异比较, 两两比较采用LSD检验.

2 结果

2.1 小檗碱对NIT-1细胞胰岛素分泌的影响 各组细胞经干预24 h后, 在葡萄糖为2.8 mmol/L条件下, 与正常组比较, 格列苯脲对NIT-1细胞胰岛素分泌有显著促进作用(5.027 ± 0.981 vs 3.603 ± 0.819 , $P < 0.05$), 小檗碱各组对NIT-1细胞胰岛素分泌无明显作用; 在葡萄糖为16.7 mmol/L条件下, 与正常组比较, 当小檗碱为0.1 $\mu\text{mol/L}$ 时, 小檗碱对NIT-1细胞胰岛素分泌有显著促进作用(7.463 ± 0.467 vs 6.027 ± 0.981 , $P < 0.05$), 当小檗

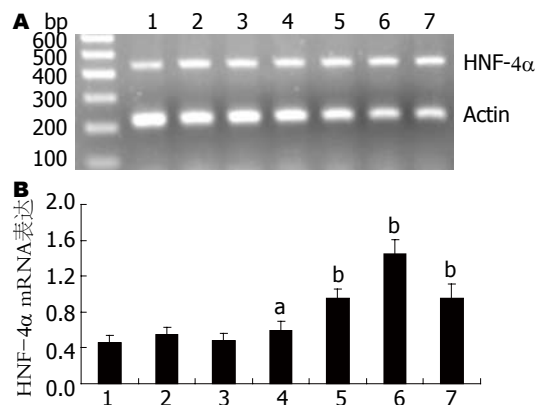


图3 小檗碱对NIT-1细胞HNF-4α mRNA表达的影响. 1-7: 正常组、格列苯脲组、0.1、0.3、1、3、10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常组.

碱为1 $\mu\text{mol/L}$ 时(8.294 ± 1.409), 胰岛素分泌达到最高值, 呈剂量依赖性关系, 格列苯脲对NIT-1细胞胰岛素分泌无明显作用(图1).

2.2 小檗碱对NIT-1细胞增殖的影响 NIT-1细胞经小檗碱和格列苯脲干预24 h后, 进行MTT法检测: 与正常组(0.392 ± 0.033)比较, 格列苯脲组(0.399 ± 0.031)、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组(0.401 ± 0.032)、0.3 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组(0.413 ± 0.035)、1 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组(0.394 ± 0.035)、3 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组(0.382 ± 0.032)细胞增殖无明显差异; 10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组(0.341 ± 0.041)与正常组比较, 小檗碱能明显抑制NIT-1细胞增殖($P < 0.05$, 图2).

2.3 小檗碱对NIT-1细胞HNF-4α mRNA表达的影响 在葡萄糖为16.7 mmol/L条件下, NIT-1细胞经小檗碱和格列苯脲干预24 h后, 与正常组(0.459 ± 0.084)比较, 格列苯脲组(0.553 ± 0.072)和0.1 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组(0.479 ± 0.088)HNF-4α mRNA表达差异无统计学意义, 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组mRNA表达显著增加($P < 0.05$), 3 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组(1.451 ± 0.159)mRNA达到最高值($P < 0.01$), 且mRNA的表达与小檗碱浓度呈剂量依赖关系(图3).

2.4 小檗碱对NIT-1细胞HNF-4α蛋白表达的影响 在葡萄糖为16.7 mmol/L条件下, 与正常组(0.583 ± 0.051)比较, 1 mmol/L小檗碱组(0.950 ± 0.166)HNF-4α蛋白的表达显著增加($P < 0.01$), 3 mmol/L小檗碱组(1.101 ± 0.336)蛋白表达最高($P < 0.01$), 当小檗碱低于0.3 $\mu\text{mol/L}$ 时, NIT-1细胞HNF-4α蛋白的表达与正常组比较无显著性差异($P > 0.05$); 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 格列苯脲组(0.539 ± 0.063)HNF-4α蛋白的表达与正常组比较差异无统计学意义($P > 0.05$, 图4).

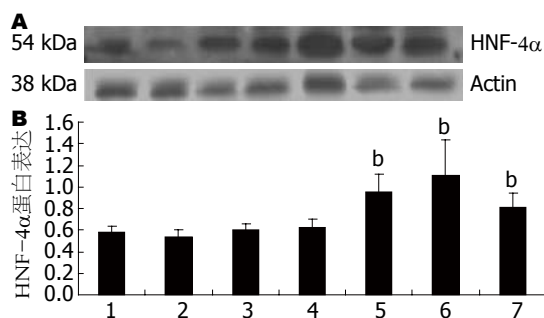


图4 小檗碱对NIT-1细胞HNF-4 α 蛋白表达的影响. 1-7: 正常组、格列苯脲组、0.1、0.3、1、3、10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱组. ^b $P < 0.01$ vs 正常组.

3 讨论

小檗碱是黄连的主要成分, 是从小檗碱属植物黄连根茎中提取的一种季铵类化合物, 属异喹啉生物碱, 近二十年来被广泛应用于糖尿病的治疗^[6-8]. 临床和基础大量研究均表明, 小檗碱具有良好的降低血糖, 调节脂质代谢的功效, 对其作用机制也有了一定认识^[9-10]. 而本实验室的一项最新研究表明, 小檗碱除了具有以上功效以外, 对胰岛素的分泌亦具有一定促进作用.

HNF-4是核受体超家族配基激活型转录因子的高度保守成员之一, 属孤儿受体范畴. HNF-4具有脂溶性激素受体的特性, 能够直接进入胞核调节基因转录, 从而对机体的各种生理活动进行调控. 最近发现HNF-4 α 是一种组织分化和能量代谢过程中的关键性调节因子, 可调节肝、肾、肠和胰中许多生物分子的表达. HNF-4不仅是糖和脂类等能量物质代谢所必需的调控因子, 而且与MODY有密切的关系^[11]. MODY是一种常染色体显性遗传性疾病, 通常在幼年 and 青少年期间发病. 研究表明MODY患者的基本病变是 β 细胞的功能缺陷. Miura *et al*在 β 细胞特异性HNF-4 α 基因敲除小鼠上发现, 小鼠空腹血糖水平较之正常对照无明显异常, 但OGTT结果表明小鼠葡萄糖耐量受损, 且葡萄糖刺激的胰岛素分泌水平下降^[12-13]. 编码HNF-4 α 的基因突变能导致MODY1, 临床上主要表现为餐后血糖升高, 而空腹血糖、胰岛素水平正常^[14]. 提示HNF-4 α 在胰岛素分泌中可能发挥重要调节作用.

本实验中, 经小檗碱干预24 h后, 胰岛 β 细胞株NIT-1细胞基础胰岛素分泌较正常对照无明显差异, 而对16.7 mmol/L葡萄糖的刺激反应性增强, 胰岛素分泌较正常组升高, 且呈剂量依赖性关系, 提示小檗碱对NIT-1细胞的分泌功能具有促进作用. 通过对MTT结果的分析可得知

小檗碱对胰岛素分泌的促进作用独立于其对细胞增殖的影响. 本实验在先前研究基础上进一步发现小檗碱对胰岛素分泌的促进作用依赖于高浓度葡萄糖刺激. 后续实验中, 我们进一步探讨了小檗碱促进NIT-1细胞胰岛素分泌的可能分子机制. 结果表明: 小檗碱对NIT-1细胞HNF-4 α 基因和蛋白表达均有促进作用, 且总体呈现出剂量依赖性关系, 支持了我们提出的小檗碱可能通过HNF-4 α 相关途径促进胰岛素分泌的假说. 但其具体作用途径尚不清楚, 考虑可能与肝细胞核因子家族各成员, 包括HNF-4 α , HNF-1 α , HNF-6和HNF-1 β 等组成的网络调控中心相关. Odom *et al*研究表明, 肝细胞核因子家族各成员间相互协调, 共同发挥调节肝脏、胰岛代谢相关基因的表达^[15-16]. 作者猜想可能是当葡萄糖达到一定浓度阈值时, 葡萄糖就成为“第一信使”启动胰岛 β 细胞加快对胰岛素的合成. 在这一过程中, HNF-4 α 作为调节因子提高胰岛素合成相关酶的活性或促进其相关酶的表达, 使 β 细胞内胰岛素颗粒贮存增多, 有利于胰岛素的释放.

本实验选用格列苯脲作为西药对照, 格列苯脲已证实是通过结合胰岛 β 细胞上SUR1受体, 关闭ATP敏感性K⁺通道, 引起细胞膜去极化, 电压依赖性Ca²⁺通道开放, Ca²⁺内流, 导致胰岛素颗粒释放. 小檗碱组与格列苯脲组的胰岛素分泌和HNF-4 α 的表达均不一致, 表明小檗碱促进胰岛素分泌的机制与格列苯脲不同.

总之, 小檗碱能促进NIT-1细胞葡萄糖刺激胰岛素的分泌, 对基础胰岛素水平无明显作用, 可能与其促进HNF-4 α 基因和蛋白的表达有关.

4 参考文献

- Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y, Wang Z, Si S, Pan H, Wang S, Wu J, Wang Y, Li Z, Liu J, Jiang JD. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med* 2004; 10: 1344-1351
- Yin J, Hu R, Chen M, Tang J, Li F, Yang Y, Chen J. Effects of berberine on glucose metabolism in vitro. *Metabolism* 2002; 51: 1439-1443
- 吴静, 张素华, 倪银星. 2型糖尿病大鼠肝脏肝细胞核因子(HNF)-4 α 、HNF-1 α 基因表达研究. *中华内分泌代谢杂志* 2005; 21: 523, 623
- Leng SH, Lu FE, Xu LJ. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 496-502
- Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001;

■同行评价

本文科学性、创新性和可读性较好, 并反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

- 27: 11-29
- 6 张洁, 王立琴, 于建华. 芪黄胶囊合盐酸小檗碱治疗2型糖尿病临床观察. 山东中医杂志 2003; 22: 895, 995
- 7 张明, 虞芳华, 丁学屏. 黄连素治疗II型糖尿病疗效观察. 湖北中医杂志 2001; 23: 61
- 8 陆付耳, 冷三华, 屠庆年, 徐丽君, 杨明炜, 王开富. 黄连解毒汤与黄连素对2型糖尿病大鼠葡萄糖和脂质代谢影响的比较研究. 华中科技大学学报(医学版) 2002; 31: 662
- 9 欧阳礼枝, 陆付耳, 刘文军, 高志强, 徐丽君. 小檗碱对胰岛素抵抗大鼠肝脏葡萄糖激酶及其调节蛋白的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 885-889
- 10 何明坤, 陆付耳, 王开富, 冷三华, 徐丽君, 邹欣. 小檗碱对高脂血症伴胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响. 中国医院药学杂志 2004; 24: 389-391
- 11 宋景春, 李志超, 张南隰, 吴元明. 肝细胞核因子-4与MODY. 国外医学·内分泌学分册 2001; 21: 31
- 12 Miura A, Yamagata K, Kakei M, Hatakeyama H, Takahashi N, Fukui K, Nammo T, Yoneda K, Inoue Y, Sladek FM, Magnuson MA, Kasai H, Miyagawa J, Gonzalez FJ, Shimomura I. Hepatocyte nuclear factor-4alpha is essential for glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 5246-5257
- 13 Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS, Flaschen RC, Fulmer JT, Matschinsky FM, Duncan SA, Kaestner KH. The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest* 2005; 115: 1006-1015
- 14 Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1) *Nature* 1996; 384: 458-460
- 15 Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, Bell GW, Rinaldi NJ, Murray HL, Volkert TL, Schreiber J, Rolfe PA, Gifford DK, Fraenkel E, Bell GI, Young RA. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science* 2004; 303: 1378-1381
- 16 Kulkarni RN, Kahn CR. Molecular biology. HNFs-linking the liver and pancreatic islets in diabetes. *Science* 2004; 303: 1311-1312

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志数字用法标准

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 本刊论文中数字作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 ± 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean \pm SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 \leq 100, 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 \leq 1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿位伯数字不移行! (常务副总编辑: 张海宁 2009-01-18)