

整合素 $\alpha 6$ 在肝细胞癌黏附过程中诱导PI3K及MAPK双信号传导通路

乔世峰, 朱理玮

乔世峰, 天津医科大学总医院博士后流动站, 天津医科大学总医院普外科 天津市 300052

朱理玮, 天津医科大学总医院普外科 天津市 300052

乔世峰, 2006年天津医科大学博士后流动站进站, 副主任医师, 主要从事肝脏肿瘤研究。

作者贡献分布: 乔世峰与朱理玮对此文贡献均等; 此课题由朱理玮设计; 研究过程及数据分析、论文的撰写由乔世峰完成。

通讯作者: 朱理玮, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院普外科. zhuliwei0804@126.com

电话: 022-60362876

收稿日期: 2008-04-16 修回日期: 2008-05-21

接受日期: 2008-05-27 修回日期: 2008-07-28

Integrin $\alpha 6$ induces PI3K and MAPK signal pathway in the adhesion of hepatocellular carcinoma

Shi-Feng Qiao, Li-Wei Zhu

Shi-Feng Qiao, Postdoctoral Station of Tianjin Medical University; Department of General Surgery, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Li-Wei Zhu, Department of General Surgery, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Li-Wei Zhu, Department of General Surgery, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. zhuliwei0804@126.com

Received: 2008-04-16 Revised: 2008-05-21

Accepted: 2008-05-27 Published online: 2008-07-28

Abstract

AIM: To investigate the changes of signal pathways in the adhesion of hepatocellular carcinoma with extracellular matrix.

METHODS: BEL-7402 cells were cultured regularly on media containing laminin (LN) or bovine serum albumin (BSA, served as control matrix). After treatment with anti-integrin $\alpha 6$ monoclonal antibody, cell changes and integrin $\alpha 6$ -induced signal pathways were observed. Boyden chamber was used to detect cell migration and invasion ability. Western blot was adopted to analyze the phosphorylation of ERK. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) was employed to measure the expression of PI3K and Akt mRNA.

RESULTS: BEL-7402 cells adhered to different extracellular matrices within 30 min to 1 h without significance. The rate of cell adhesion on LN-coated substrate was 187.2%, but decreased to 104.4% after anti-integrin $\alpha 6$ monoclonal antibody treatment ($P < 0.05$). The number of BEL-7402 cells migrated through the Matrigel was 103.2 ± 16.5 per high power field (HPF), and anti-integrin $\alpha 6$ monoclonal antibody inhibited it to 88.7 ± 9.9 ($P < 0.01$). The expression levels of PI3K and Akt were up-regulated, and phosphorylation of ERK was increased after BEL-7402 cell adhered to LN; however, anti-integrin $\alpha 6$ monoclonal antibody partly inhibited the up-regulation and phosphorylation.

CONCLUSION: Cultured BEL-7402 cells highly express integrin $\alpha 6$. PI3K and ERK pathway is involved in the adhesion associated with LN and integrin $\alpha 6$.

Key Words: Integrin; Integrin; Laminin; Hepatocellular carcinoma; Signal transduction

Qiao SF, Zhu LW. Integrin $\alpha 6$ induces PI3K and MAPK signal pathway in the adhesion of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(21): 2349-2353

摘要

目的: 探讨肝细胞癌与细胞外基质发生黏附过程中所引起的信号转导通路的变化。

方法: LN作为细胞外基质, BSA作为对照基质, 常规培养人肝细胞癌细胞系BEL-7402细胞; 以整合素 $\alpha 6$ 单抗作用后检测细胞黏附于LN之后的变化以及所诱导的信号传导通路。Boyden小室检测细胞迁移及侵袭能力; Western blot分析检测细胞ERK磷酸化, RT-PCR方法检测PI3K及Akt基因mRNA表达的变化。

结果: 细胞在不同基质上发生黏附的时间为30 min-1 h, 但没有明显差异。细胞在LN基质上的黏附率为187.2%, 而以整合素 $\alpha 6$ 抗体作

■背景资料

原发性肝细胞肝癌恶性度高、较早即发生肝内外转移。黏附在转移过程中非常关键, 而层黏连蛋白及其整合素受体的相互作用在细胞与细胞外基质的黏附中诱导的信号转导通路的改变具有极其重要的作用。

■同行评议者

党双锁, 副教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科; 梁力建, 教授, 中山大学附属第一医院肝胆外科

■研发前沿

在临床抗肝癌治疗中,整合素 $\alpha 6$ 有望成为一个新的亮点,寻找肝癌转移治疗的新途径和开发新的抗癌药物,减少肝癌的转移与复发,为该领域的研究热点。

用后黏附率为104.4%,细胞黏附率明显下降($P<0.05$). BEL-7402细胞穿过Matrigel发生侵袭的细胞数分别为每高倍视野 103.2 ± 16.5 个,抗整合素 $\alpha 6$ 单抗10 mg/L作用后为 88.7 ± 9.9 个,有显著性差异($P<0.01$); BEL-7402细胞PI3K及Akt的表达在黏附于细胞外基质后明显增加,而且ERK磷酸化明显增加,整合素 $\alpha 6$ 抗体可以部分降低表达及磷酸化。

结论: 细胞在黏附过程中有PI3K及ERK两条传导信号分子参与,并与整合素 $\alpha 6$ 及LN相关。

关键词: 整合素; 层粘连蛋白; 肝细胞癌; 信号传导

乔世峰, 朱理玮. 整合素 $\alpha 6$ 在肝细胞癌黏附过程中诱导PI3K及MAPK双信号传导通路. 世界华人消化杂志 2008; 16(21): 2349-2353

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2349.asp>

0 引言

肿瘤的侵袭和转移实质上是细胞与细胞及细胞与细胞外基质间由特定受体介导的一系列相互作用, LN是基底膜的非胶原糖蛋白, 参与多种生物学活性. 整合素 $\alpha 6$ 为细胞表面黏附分子类, 是LN的单特异性受体, 在很多肿瘤都有整合素 $\alpha 6$ 的表达和分布的变化^[1]. 癌细胞不断迁移扩散过程的核心是肿瘤细胞不断变化的对于黏附的选择, 在整合素介导的黏附中有大量的结构蛋白、骨架蛋白、信号分子及蛋白激酶等参与, 调节了细胞的运动性、极性、微管动力、细胞运输和细胞黏附^[2].

原发性肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种恶性度高、较早即发生肝内外转移的肿瘤. 在大多数肝癌中可以检测到诱导产生的LN受体 $\alpha 6\beta 1$ 在细胞表面连续分布而且明显的与LN共表达^[3]. 整合素家族介导的细胞黏附具有重要作用, 整合素与配体结合后, 在细胞表面集结, 并可集结相关的多分子复合体, 形成黏着斑, 现在认为这些黏着复合物也是信号转导的特殊部位. 蛋白质磷酸化是整合素刺激后可检测到的最早发生的反应, PI3K/Akt通路和丝裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路广泛存在细胞中, 与肿瘤的侵袭、转移、预后相关^[4-5]. 我们以LN作为细胞外基质, 细胞黏附后以整合素 $\alpha 6$ 抗体阻断细胞与LN的相互作用, 检测PI3K/Akt和MAPK/ERK信号转导通路中信号蛋白水平和磷酸化水平的变化, 阐明LN与整合素 $\alpha 6$ 在肝细

胞癌转移过程中所诱导的信号转导途径。

1 材料和方法

1.1 材料 RPMI 1640为GIBCO Co.产品; 抗整合素 $\alpha 6$ 抗体GoH3购自Chemicon; ABC法免疫组化检测试剂盒购自Santa Cruz公司; 鼠抗人 β -ERK1/2 mAb购自Santa Cruz公司. 抗 β -actin单抗购自Sigma; 化学发光试剂ECL、胶片均购自Santa Cruz公司; TRIzol试剂盒为Invitrogen产品; MMLV逆转录酶、dNTP为Promega公司产品; PCR试剂盒、Marker为天为时代公司产品; PCR引物由赛百盛生物工程公司合成. BEL-7402人肝癌细胞系由本室保存. 主要制品: Boyden小室、无PVP孔径8 μ m直径13 mm的聚碳酸酯膜、人工基膜(Matrigel)及下室趋化因子由北京大学医学部细胞学系提供。

1.2 方法 细胞在含100 mL/L胎牛血清的RPMI 1640培养基, 50 mL/L CO₂培养箱内, 37℃培养. 将基质LN以40 mg/L, 1 mL/cm²表面积的量加至培养板或培养瓶, 4℃包被过夜, 50 g/L BSA于37℃封闭40 min. 无血清RPMI 1640漂洗3次后备用. 对照组不加基质而仅以50 g/L BSA封闭. 培养的单层细胞经预冷并PBS漂洗后, 加入细胞裂解液, 用细胞刮棒把细胞集中, 经4℃ 12 000 g离心2 min去除细胞骨架成分, 取上清。

1.2.1 细胞黏附实验: 取状态良好的BEL-7402细胞, 使用前用PBS洗三次, 制成细胞悬液, 每100 μ L稀释液中含细胞8000个, 加入基质包被的96孔板中, 100 μ L/孔, 实验组加整合素 $\alpha 6$ 单抗(1:100), 对照组以PBS代替, 50 mL/L CO₂培养箱内37℃孵育1 h. 用无血清培养基100 μ L/孔轻柔漂洗3次以除去未黏附的细胞, 加入酸性磷酸酶底物应用液(0.2 mol/L乙酸钠缓冲液中含2 g/L TritonX-100、20 mmol/L硝基苯磷酸盐, pH5.5)100 μ L/孔, 37℃ 2 h, 加入1 mol/L NaOH 10 μ L/孔终止反应, 室温放置10 min, 全自动酶标仪405 nm处检测每孔的光吸收值。

1.2.2 Boyden Chamber检测细胞侵袭: 参照Albini *et al*^[6]的体外侵袭实验方法. BEL-7402细胞分组制备细胞悬液, 浓度为 3.5×10^8 /L, 安装好Boyden Chamber, 在Matrigel凝胶上加入细胞悬液200 μ L, 置于50 mL/L CO₂培养箱中于37℃培养18 h. 将膜固定后, 苏木精染色, 镜下观察. 每张膜随机选取5个高倍视野, 计数穿过聚碳酸酯膜的细胞数, 每组细胞设3个复孔。

1.2.3 PI3K、Akt基因mRNA表达水平的检测: 按

■相关报道

LN受体 $\alpha 6\beta 1$ 在肝细胞癌细胞表面连续分布且明显与LN共表达, 与肝癌的发生发展密切相关. 整合素与配体结合后, 在细胞表面集结形成黏着斑, 现在认为这些黏着复合物也是信号转导的特殊部位, 引发了信号蛋白分子的磷酸化。

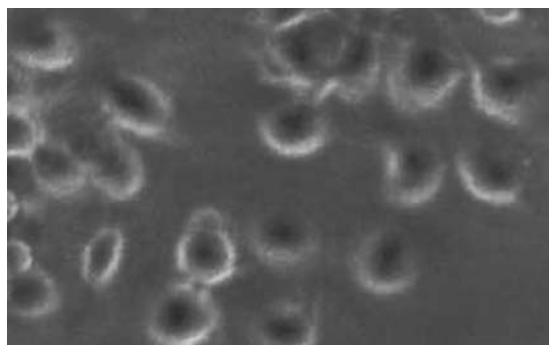


图1 BEL-7402肝癌细胞的黏附状态($\times 400$). 细胞以球形为主, 伪足很少见.

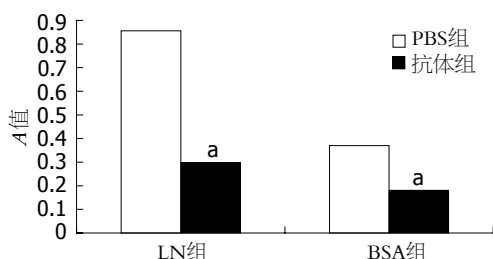


图2 酸性磷酸酶法检测BEL-7402细胞的黏附结果. $P < 0.05$ vs PBS组.

说明书提取培养BEL-7402细胞的RNA, 溶于20 μ L DEPC水中, 测定吸光值(A). 根据总RNA的浓度, 分别取1 μ g总RNA为模板, β -actin为内参, 进行半定量RT-PCR. PI3K基因有义链引物序列: 5'-CATCACTTCCTCCTGCTCTAT-3', 反义链引物序列: 5'-CAGTTGTTGGCAATCTTCTTC-3', 产物377 bp; Akt基因有义链引物序列: 5'-GGACAACCGCCATCCAGACT-3', 反义链引物序列: 5'-GCCAGGGACACCTCCATCTC-3', 产物121 bp; 内参照 β -actin基因有义链引物序列: 5'-CAGAGCAAGAGAGGCATCC-3', 反义链引物序列: 5'-CTGGGGTGTGAAGGTCTC-3', 产物217 bp. PI3K、Akt扩增条件为: 95 $^{\circ}$ C预变性5 min后进入30个循环(94 $^{\circ}$ C 0.5 min, 56 $^{\circ}$ C 1 min, 72 $^{\circ}$ C 1 min), 最后72 $^{\circ}$ C延伸7 min; β -actin的PCR扩增反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 4 min预变性后开始32个循环(94 $^{\circ}$ C 1 min, 62 $^{\circ}$ C 1 min, 72 $^{\circ}$ C 2 min), 最后于72 $^{\circ}$ C延伸10 min. PCR扩增产物在18 g/L琼脂糖凝胶上电泳分离.

1.2.4 Western blot检测细胞ERK磷酸化: 细胞约 5×10^6 /瓶, 消化悬浮后使细胞黏附于不同基质的平皿, 加入裂解缓冲液后, 置冰上裂解20 min, 4500 g离心10 min, 取上清液, 以120 g/L SDS-聚丙烯酰胺凝胶分离蛋白样品. 将蛋白转移至硝酸纤维素膜上, 50 g/L脱脂奶粉封闭过夜, 加

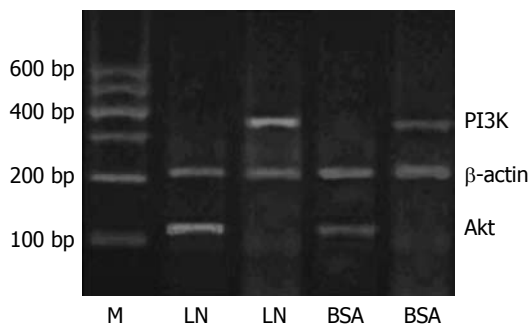


图3 BEL-7402细胞PI3K及Akt的表达. M: Marker.

入一抗, 次日加1:400稀释的一抗, 室温孵育1 h, 0.5 mL/L Tween 20-PBS洗5遍, 加入羊抗鼠-HRP(1:400), 室温孵育1 h, 室温下分别孵育1 h. 膜与化学发光增强剂反应5 min, 暗房中处理膜并覆盖底片, 曝光过夜, 经显影和定影, 冲洗底片并晾干. 以 β -actin为内参照.

统计学处理 所得数据以mean \pm SD表示, 数据处理用SPSS11.0统计软件, 与对照组比较用 t 检验.

2 结果

2.1 细胞黏附实验 细胞在不同基质上发生黏附的时间为30-60 min, 没有显著性差异. 细胞呈球形, 很少有伪足伸出(图1). BEL-7402肝癌细胞的黏附以405 nm的A值表示, 在LN基质上A值为 0.856 ± 0.089 ; 在无基质包被的A值为 0.298 ± 0.034 , 二者相比较差异有显著意义($P < 0.05$). 用抗整合素 $\alpha 6$ 单抗10 mg/L作用后二者的黏附细胞均有减少, A值分别为 0.370 ± 0.042 和 0.181 ± 0.023 , 与抗体作用前相比较有显著性差异($P < 0.05$). LN组黏附率为187.2%, 抗体组为104.4%, 黏附率明显下降, 二者相比差异有显著意义($P < 0.05$, 图2).

2.2 Boyden小室检测BEL-7402细胞的侵袭 BEL-7402细胞穿过Matrigel发生侵袭的细胞数分别为每高倍视野 103.2 ± 16.5 个, 抗整合素 $\alpha 6$ 单抗10 mg/L作用后为 88.7 ± 9.9 个, 穿膜的细胞数明显减少, 有显著性差异($P < 0.01$).

2.3 PI3K mRNA、Akt mRNA在肝癌细胞中的表达 PI3K基因RT-PCR产物为377 bp; Akt基因RT-PCR产物为121 bp; 内参照 β -actin基因RT-PCR产物217 bp. BEL-7402细胞PI3K及Akt的表达在黏附于细胞外基质LN后明显增加(图3).

2.4 细胞裂解后Western blot分析检测ERK磷酸化 利用Western blot技术检测BEL-7402细胞p-ERK1/2的磷酸化情况. 结果表明, 细胞在LN上

■ 创新盘点

本文利用肝细胞癌细胞系, 以LN作为细胞外基质, 探讨肝细胞肝癌在与LN发生黏附过程中所引起的信号转导通路的变化, 发现LN及其整合素 $\alpha 6$ 受体在黏附过程中起重要的作用, 并诱导了PI3K和MAPK两条信号传导通路.

■应用要点

肿瘤细胞的转移过程中启动了多个信号传导通路,本文进一步证实了整合素 $\alpha 6$ 在肝癌转移的重要作用,细胞黏附于LN后通过整合素 $\alpha 6$ 诱导了PI3K及MAPK两条信号传导通路,对于揭示肿瘤细胞转移的机制提供了新的证据。

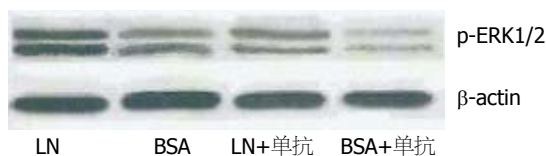


图4 BEL-7402细胞p-ERK1/2的表达。

黏附后p-ERK1/2的磷酸化明显增加;在经整合素 $\alpha 6$ 单抗10 mg/L作用后p-ERK1/2的磷酸化略有下降(图4)。

3 讨论

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一,复发与转移是影响疗效、延长生存期的主要障碍^[7]。目前对该病的病因及发病机制认识尚不清楚,死亡率较高。肿瘤的转移是一个多阶段复杂的过程,其中细胞黏附在癌细胞侵袭转移过程中发挥着重要作用,实际上癌细胞不断迁移扩散过程的核心是肿瘤细胞不断变化的对于黏附的选择。整合素 $\alpha 6$ 为细胞表面黏附分子类,主要和 $\beta 1$ 及 $\beta 4$ 亚单位结合,组成 $\alpha 6\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$,是LN的单特异性受体。LN是各种基膜的主要成分,它的合成和降解始终伴随着肿瘤细胞侵袭和转移的每一个环节。在很多肿瘤都有整合素 $\alpha 6$ 的表达和分布的变化,整合素与配体结合后,在细胞表面集结相关的多分子复合体,形成黏着斑,现在认为这些黏着复合物也是信号转导的特殊部位。

肿瘤的发生、发展是细胞与细胞外基质共同参与的多步骤的过程,肝癌与 $\alpha 6$ 整合素有密切的关系,在大多数肝癌中可以检测到诱导产生的 $\alpha 6\beta 1$,在细胞表面连续分布而且明显的与LN共表达,表达水平与患者的预后呈负相关^[8]。我们以BEL-7402为靶细胞,以LN铺板作为细胞外基质,BSA为对照组,用抗整合素 $\alpha 6$ 抗体阻断 $\alpha 6$ 受体与LN基质的结合,在黏附实验中发现BEL-7402细胞在不同基质上发生黏附的时间为30-60 min,没有显著性差异。细胞呈球形,很少有伪足伸出,一般在1 h后开始有细胞铺展,伸出伪足。细胞在LN基质上的黏附率较对照组明显增加,而以整合素 $\alpha 6$ 抗体作用后细胞的黏附有明显的抑制作用,细胞黏附率明显下降,差异具有统计学意义,表明细胞在黏附过程中的确有整合素 $\alpha 6$ 和LN的参与,起促进黏附的作用。基底膜是阻止肿瘤细胞侵袭转移的机械屏障,其主要功能性成分LN在调节肿瘤细胞的迁移、侵袭和增殖过程中起活跃的促进作用。Matrigel是一种人工基膜,主要

成分为LN、IV型胶原、硫酸乙酰肝素等,有报道认为肿瘤细胞穿过铺板的Matrigel的能力与他们在动物体内迁移的能力相一致,可以代表肿瘤的侵袭能力^[9]。我们的结果发现,抗整合素 $\alpha 6$ 单抗可以降低BEL-7402细胞的穿膜能力,我们还另有实验发现MMP的分泌也同时减少,表明整合素 $\alpha 6$ 和LN与BEL-7402细胞的侵袭表型相关。

信号传导通路的异常改变是肿瘤细胞的重要生物学特性,蛋白质磷酸化是整合素刺激后可检测到的最早发生的反应。PI3K/Akt通路广泛存在细胞中^[10],是参与细胞生长、增殖、分化调节的信号转导通路,影响细胞的存活和凋亡,且与肿瘤的侵袭、转移、预后相关。PI3K(phosphoinositide 3-kinase)主要由一个催化亚基和一个调节亚基构成,本身既具有Ser/Thr激酶的活性,也具有磷脂酰肌醇激酶的活性。Akt又称蛋白激酶B,有报道Akt-蛋白激酶B的激活在肝细胞癌的发生、发展中起了重要的作用。另一与肝癌的发生有关的信号转导通路为Ras-MAKP异常^[11],MAPK是一组可以被多种细胞外信号激活的丝/苏氨酸激酶。ERK(extracellular signal-regulated kinase)是一类具有丝氨酸和酪氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶,主要有ERK1/2两种亚型,是最早发现的经典的MAPK信号转导途径。整合素介导的细胞与基底膜间的相互作用调节细胞的极性、迁移、增殖、分化和细胞的存活^[12]。我们的结果发现PI3K及Akt的表达在黏附于细胞外基质后明显增加;LN及整合素 $\alpha 6$ 的相互作用同样促进了蛋白表达的变化,细胞在黏附过程中同时启动了MAKP和PI3K两条信号传导通路,并与LN及整合素 $\alpha 6$ 相关。

4 参考文献

- 1 Varner JA, Cheresh DA. Integrins and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8: 724-730
- 2 Cereijido M, Shoshani L, Contreras RG. The polarized distribution of Na^+ , K^+ -ATPase and active transport across epithelia. *J Membr Biol* 2001; 184: 299-304
- 3 Liu LX, Jiang HC, Liu ZH, Zhou J, Zhang WH, Zhu AL, Wang XQ, Wu M. Integrin gene expression profiles of human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 631-637
- 4 Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, Laing A, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Phosphoinositide 3-kinase accelerates postoperative tumor growth by inhibiting apoptosis and enhancing resistance to chemotherapy-induced apoptosis. Novel role for an old enemy. *J Biol Chem*

- 2005; 280: 20968-20977
- 5 Zeng P, Wagoner HA, Pescovitz OH, Steinmetz R. RNA interference (RNAi) for extracellular signal-regulated kinase 1 (ERK1) alone is sufficient to suppress cell viability in ovarian cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 961-967
- 6 Albin A, Iwamoto Y, Kleinman HK, Martin GR, Aaronson SA, Kozlowski JM, McEwan RN. A rapid in vitro assay for quantitating the invasive potential of tumor cells. *Cancer Res* 1987; 47: 3239-3245
- 7 王凤山, 刘永峰. 转移性肝癌的治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16: 115-119
- 8 Torimura T, Ueno T, Kin M, Inuzuka S, Sugawara H, Tamaki S, Tsuji R, Sujaku K, Sata M, Tanikawa K. Coordinated expression of integrin $\alpha 6 \beta 1$ and laminin in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1997; 28: 1131-1138
- 9 Kim WH, Lee BL, Kim DK, Kleinman HK. Laminin-1-adherent cancer cells show increased proliferation and decreased apoptosis in vivo. *Anticancer Res* 1999; 19: 3067-3071
- 10 Voigt P, Brock C, Nürnberg B, Schaefer M. Assigning functional domains within the p101 regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase gamma. *J Biol Chem* 2005; 280: 5121-5127
- 11 Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, Kruijer W, Schuringa JJ, Renauld JC. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10. *J Biol Chem* 2002; 277: 33676-33682
- 12 李兴睿, 郭悦青, 易继林. 整合素 $\beta 1$ 和固生蛋白 Tenascin共表达与肝癌浸润转移的关系. 世界华人消化杂志 2006; 14: 100-103

■同行评价

本文是一篇研究信号转导通路对肝癌发生和发展影响的较好文章, 但只是体外肝癌细胞株的研究, 其研究的范围和影响有限, 但文章资料可靠, 结果有说服力, 学术价值较好。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

● 消息 ●

世界华人消化杂志计量单位标准

本刊讯 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-、 \pm 及-后列出. 如 $37.6 \pm 1.2^\circ\text{C}$, 45.6 ± 24 岁, 56.4 ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为 3.56 ± 0.27 ng/L, 131.6 ± 0.4 mmol/L, $t = 28.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $\times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或 $\mu\text{mol/L}$ 表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B₁₂用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 μg , hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示. (常务副总编辑: 张海宁 2008-07-28)