

HO-CO系统与肝硬化门脉高压血液动力学改变的研究进展

段志军, 刘洁, 赵钢, 杨冬, 李蕾蕾

■背景资料

血红素氧合酶与内源性一氧化碳作为HO-CO系统在血管调节中发挥重要的生物学效应, 近年来HO-CO系统与PH血液动力学方面关系的研究开始受到诸多学者的重视, 然而仍有很多方面悬而未决, 对于现有研究的回顾将会对更深层次的研究提供依据和思路。

段志军, 刘洁, 赵钢, 杨冬, 李蕾蕾, 大连医科大学附属第一医院消化科 辽宁省大连市 116011

辽宁省科技攻关资助项目, No. 225003

作者贡献分布: 本文由段志军和刘洁完成; 赵钢校对; 杨冬和李蕾蕾查阅整理文献。

通讯作者: 段志军, 116011, 辽宁省大连市, 大连医科大学附属第一医院消化科. cathydoctor@yahoo.com

电话: 0411-83635963-3081 传真: 0411-83632383

收稿日期: 2007-11-17 修回日期: 2008-01-30

Research progress in the relationship between HO-CO pathway and haemodynamic variation of cirrhotic portal hypertension

Zhi-Jun Duan, Jie Liu, Gang Zhao, Dong Yang, Lei-Lei Li

Zhi-Jun Duan, Jie Liu, Gang Zhao, Dong Yang, Lei-Lei Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: the Scientific and Technological Project of Liaoning Province, No. 225003

Correspondence to: Professor Zhi-Jun Duan, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China. cathydoctor@yahoo.com

Received: 2007-11-17 Revised: 2008-01-30

Abstract

Hyperkinetic circulation may present in patients with cirrhotic portal hypertension. Some papers about hemeoxygenase/endogenous carbon monoxide as HO-CO pathway, which significantly affects the regulation of blood vessel and correlates closely with the persistence of portal hypertension, variation of hepatic microcirculation and hyperkinetic circulatory state in cirrhotic portal hypertension, were published. This article gives a brief overview on the above respects in three parts, which were haemodynamic variation of cirrhotic portal hypertension, biologic activity of HO-CO pathway and their correlations.

Key Words: HO-CO pathway; Liver cirrhosis; Portal hypertension

Duan ZJ, Liu J, Zhao G, Yang D, Li LL. Research progress in the relationship between HO-CO pathway and haemodynamic variation of cirrhotic portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(8): 874-878

摘要

肝硬化门脉高压患者多存在高动力循环状态, 有报道血红素氧合酶(hemeoxygenase, HO)与内源性一氧化碳(carbon monoxide, CO)作为HO-CO系统在血管调节中发挥重要的生物学效应, 与肝硬化门静脉高压(portal hypertension, PH)的持续存在、肝微循环变化以及高动力循环状态有着密切的关系. 本文将从肝硬化PH的血液动力学改变、HO-CO系统的生物学活性和HO-CO系统与PH的血液动力学改变等三部分的研究进展作一综述。

关键词: HO-CO系统; 肝硬化; 门静脉高压

段志军, 刘洁, 赵钢, 杨冬, 李蕾蕾. HO-CO系统与肝硬化门脉高压血液动力学改变的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(8): 874-878

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/874.asp>

0 引言

在肝硬化发展中存在着血液动力学紊乱, 有人称作为高动力循环. 迄今为止, 肝硬化高动力循环的发生和持续变化仍被认为是一个十分复杂的病理生理过程. 目前, 一些参与或影响因素的研究已经有一定的进展, 有研究认为血红素氧合酶(hemeoxygenase, HO)与内源性一氧化碳(carbon monoxide, CO)作为HO-CO系统在血管调节中发挥重要的生物学效应, 与肝硬化门静脉高压(portal hypertension, PH)的持续存在、肝微循环变化以及高动力循环状态有着密切的关系. 本文将对这一方面的研究进展做一综述。

1 肝硬化PH的血液动力学改变

肝硬化发展的一系列病理变化造成肝内循环紊乱, 表现为血管床缩小、闭塞或扭曲. 肝内门静

■同行评议者

董蕾, 教授, 西安交通大学第二附属医院消化内科

脉、肝静脉和肝动脉小支三者之间失去正常关系, 并相互出现交通吻合支等, 成为PH形成的病理基础, 导致门静脉阻力的增加和门静脉血流的增多, 而侧支循环的开放是PH具有特征性意义的表现. 当门静脉压力增高超过200 mmH₂O时, 正常消化器官和脾的回心血液流经肝脏受阻, 门静脉系统许多部位与腔静脉之间门-体侧支循环建立. Maroto *et al*^[1]研究发现, 门体静脉分流导致PH患者多伴有高心输出量、外周和内脏血管扩张、周围血管阻力下降、平均动脉压明显下降、内脏高动力循环、肾血容量减少、高肾素血症和加压系统活性增高等高动力循环状态, 门脉流入量大增而使门静脉继续维持高压. 因此, 在PH形成因素中, 血流流出时的阻力增加往往是始动因素, 而血流量的增加则对PH的维持起重要作用. 在这种高动力循环的发生机制中, 目前国内外的研究结果达成共识, 即内脏及外周血管广泛舒张是其主要原因所在^[2-3]. 可能与血管扩张物质增多, 缩血管物质相对减少以及血管对内源性缩血管物质反应性降低有关^[4-5]. 一氧化氮(nitric oxide, NO)、CO、前列环素、肿瘤坏死因子和内皮素等均参与这一过程.

2 HO-CO系统的生物学活性

上世纪八十年代, HO最早被发现存在于微粒体中, 并受金属离子的调节. 后来又有学者在睾丸中发现该酶的同工酶. 近年来的研究表明, HO是哺乳动物和啮齿动物的微粒体中的一种蛋白酶, 是催化血红素(heme)分解生成CO、胆绿素(biliverdin)和Fe²⁺的限速酶. HO包括3种亚型. HO-1也叫第32号热休克蛋白(heat shock protein32, HSP32), 不仅对金属离子敏感, 而且还对一切可造成病理性损伤的因素有反应, 这些因素包括热休克、缺血、谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭、放射、缺氧、高氧、细胞转化和疾病状态, HO的底物血红素、重金属、过氧化物、紫外线、缺氧和炎症细胞因子等都可刺激诱导而上调HO-1水平, 因此该型同工酶也叫诱导型HO. HO-1主要分布于网状内皮细胞丰富的组织中, 其中在肝、脾组织中最. HO-1及其产物有抗氧化应激、抗凋亡、抗炎症及改善微循环等作用, 被认为是减轻肝脏缺血再灌注损伤的一种新的方法^[6]. 有研究表明, HO-1还参与胚胎和血管的发育^[7-8]. CO在HO催化血红素降解过程中产生, 是继NO之后引起广泛关注的又一气体信使分子. CO跟NO一样作为第二信使促进具有

生理活性的3', 5'-环鸟嘌呤核苷单磷酸(cGMP)的产生. 内源性CO除了有机物的氧化(如生物膜的脂质过氧化)外, heme的生理降解是其主要来源. 大量证据表明内源性CO是体内广泛分布的多功能气体信号分子, 能降低促炎基因表达而提高抗炎基因表达, 减轻炎症反应^[9], 具有神经传递及松弛血管平滑肌、扩张血管、组织血小板聚集和抵抗细胞凋亡等作用^[10-13], 在生理状态下, CO是肝血管阻力的主要调节者, 能使肝窦保持低张低阻状态保持肝窦的血流灌注^[14-15], 对保持肝窦的舒张状态起关键作用^[16]. Pannen *et al*^[17]用锌原卟啉(zincum protoporphyrin, ZnPP)(HO抑制剂)消除内源性CO能引起肝血管阻力的明显升高, 而亚硝基左旋精氨酸甲酯(L-nitro-arginine methylester, L-NAME)作为一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂则仅引起肝血管阻力的轻微上升, 说明相对于CO, NO对肝窦的调节作用是很小的. HO-1的另一产物胆绿素, 是较强的氧化剂, 能减轻内皮细胞中黏附分子的表达, 抑制炎症粒细胞和炎症巨噬细胞聚集, 提高抗凋亡分子的表达^[18]. HO-2对HO-1的调节剂无反应, 在特定组织中稳定地表达, 主要分布于脑、睾丸和肝组织, 是生理状态下HO的主要存在形式, 不易被诱导, 因而被称为结构型HO, 其唯一的调节剂是肾上腺糖皮质激素. 也有人把HO-2和HO-3均归为原型, 还有学者将HO-3称为未确定型HO, HO-3在脾、肝、脑、睾丸、心、肾、前列腺等多个器官组织中均可发现, 其催化活性最弱. HO的作用底物为铁原卟啉(ferrum protoporphyrin, FePP), 但HO仅能辨认卟啉环, 不能辨认环内金属, 所以与FePP结构相似的非生理性金属原卟啉如锌原卟啉、锡原卟啉等均能与FePP竞争而抑制HO的活性.

3 HO-CO系统与PH的血液动力学改变

上世纪九十年代, Tsuchiya *et al*发现了肝硬化大鼠肝脏HO-1 mRNA表达明显升高. Fernandez *et al*^[19]在部分结扎门静脉引起大鼠PH模型上也发现肝脏及腹腔内脏器均有HO-1 mRNA高表达现象. Makino *et al*^[16]分别对肝硬化PH、特发性门脉高压(idiopathic portal hypertension, IPH)和非门脉高压患者进行肝脾组织活检, 采用多克隆抗体免疫组织化学方法检测HO的分布情况, 结果显示, 在正常对照组肝脏, HO-1主要在枯否细胞亚群表达. 在PH组, 90%以上HO-1在枯否细胞表达, 肝脏总HO活性较对照组明显升

■研发前沿

HO-CO系统的生物学活性方面的研究很多, 但在门静脉高压血液动力学方面的研究尚属于起步阶段.

■创新盘点

本文对HO-CO系统与肝硬化PH血液动力学改变研究进展进行综述,目的是进一步加深对这一方面的了解和研究,寻求干预PH形成或者降低PH的治疗方法。

高。在IPH组,HO-1在枯否细胞表达降低,肝细胞内无表达,而脾脏中HO-1蛋白水平和mRNA表达显著增多。研究发现肝硬化PH患者和IPH患者HO-1表达具有明显差异主要与肝窦内血管壁剪应力有关。肝硬化PH组和IPH组肝窦内血流动力学改变显著不同,IPH被认为可能是肝窦前血管收缩的结果,引起肝脏灌注压降低,局部血管剪应力降低;相反,肝硬化PH时,肝窦内压力升高并伴随着高动力循环状态,提示肝窦内剪应力升高。Kobayashi *et al*^[20]报道,继发于门脉高压的缺血再灌注和过高剪应力可以增加移植肝中HO-1的表达。枯否细胞可能作为一种感受器细胞,调节肝窦局部血流动力学变化,并可通过HO-1表达的变化改变其降解血红素的能力。在大鼠门静脉部分结扎的PH模型中,肝窦前门脉压升高,窦内血流动力学减低,脾脏中HO-1 mRNA表达显著增多,与IPH患者相似。但HO-1在PH大鼠和IPH患者的肝内表达存在差异:PH大鼠HO-1在肝细胞中明显表达,而IPH患者无表达;IPH患者肝脏枯否细胞中HO-1蛋白表达明显减少,而PH大鼠无明显减少。引起动物与人类HO-1表达的差异可能与枯否细胞和肝细胞对缺氧的反应性不同有关,缺氧是决定HO-1启动活性的关键因素^[21]。

有研究报道,肝硬化鼠腹腔脏器中HO的活性除肝脏及肾脏不明显外其他脏器均有显著上升,其血中NO及CO的水平明显高于正常对照组,且二者存在着相关关系。CO主要通过可溶性鸟苷酸环化酶—环磷酸鸟苷(solubility guanylate cyclase-cyclic guanosine monophosphate, sGC-cGMP)途径产生如平滑肌松弛等生理效应,此外还可通过调节K⁺通道的活性传递生理信息,参与调节血管的舒张效应。CO与sGC的亚铁血红素部分有很高的亲和力,可以相互结合产生CO-亚铁血红素(carbon monoxide-heme, CO-heme),它可以与该酶的卟啉部分相结合,在其催化部位附近导致构型改变,从而激活cGMP,导致cGMP生成增多,发挥第二信使的效应。CO的作用机制与NO相同,也均为血管扩张物质,对肝脏的血液循环有重要的调节作用。但NO主要为肝动脉的扩张剂,对门脉血管床的影响较小;而内源性CO对肝动脉的作用较小,对保持门脉血管的松弛状态非常重要,同时肝脏实质细胞产生的CO在保持肝窦舒张状态中起关键作用。CO和NO在PH的病理生理过程中可能存在着平衡和协同作用^[22]。CO和NO产物还参与肝肺综合症肺

部病理改变^[23-24]。

在病理情况下,CO的过量产生则会产生不同的结果。在急性肝损伤时,CO的产生可以扩张局部血管、维持血管灌注、改善微循环,具有抗损伤的作用。肝硬化时,CO过量产生,一方面可以松弛肝血窦、对抗血管阻力增加;另一方面也可引起内脏血管过度扩张、血管阻力下降、血流量增加,引起并加重PH的高动力循环。目前CO过量产生的原因尚不清楚,据报道推测也与NO相似。一些学者的报道提出了在肝硬化PH时HO-1表达明显增强,全血CO水平升高^[25-26]。PH大鼠腹腔脏器中HO活性也是增高的^[27]。HO-1通过CO产物在PH中重要的病理生理学作用^[28]。国内学者的研究表明,PH患者的脾动脉局部HO-1被诱导表达增加,而HO-2含量不变,这显示HO-2分解血红素产生CO作为内源性CO的重要来源主要参与维持生理状态下内脏血管的扩张,保证局部组织器官的充分血液供应,达到局部血流动力学平衡状态;而PH时由于内脏血液动力学紊乱,出现局部组织缺氧、内毒素血症、炎性因子释放等刺激因素,继而诱导机体代偿性合成HO-1,试图通过其强大的催化血红素分解功能产生更大量的内源性CO,以舒张血管平滑肌,扩张血管达到缓解局部缺氧缺血的目的^[29]。

Suematsu *et al*^[30]曾用ZnPP阻止CO产生可以使肝脏灌注压升高,而灌注CO后可显著降低已升高的血管阻力,推测ZnPP通过抑制HO产生CO,消除CO引起的血管收缩抑制作用,ZnPP明显增加血管环的收缩效应。HO-CO系统介导PH时肠系膜上动脉和腹主动脉血管环的低收缩反应,参与PH高动力循环状态的形成。另有研究^[5]显示,门静脉部分狭窄大鼠的肠系膜上动脉和腹主动脉对苯肾上腺素的收缩效应都较假手术组显著降低,表明门静脉部分狭窄的PH大鼠内脏血管对苯肾上腺素等缩血管物质的反应性降低,这种病理生理情况可能是门脉高压高动力循环的重要原因。

4 结论

HO-CO系统在维持PH高动力循环状态中发挥着十分重要的作用^[31]。因此,探讨HO-CO系统与PH的关系,对于研究PH的机制、进一步寻求诊断和治疗手段具有重要的临床意义。关于肝硬化PH及其高动力循环状态的维持和发展,尚有许多未知问题有待探究。有研究表明,提高肝脏中

HO活性可以干预肝纤维化进程, 抑制肝硬化的发展^[32]. 随着研究的不断深入, 必将对肝硬化PH的干预和治疗, 减少并发症以提高患者的生活质量产生重大而深远的影响.

5 参考文献

- Maroto A, Gines P, Arroyo V, Ginas A, Salo J, Cleria J, Jimenez W, Bru C, Rivera F, Rodes J. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993; 17: 788-793
- 李大鹏, 杨镇, 邓小荣, 李德旭, 王新保. 门静脉高压症患者脾血管内皮素-1mRNA的表达. *中华实验外科杂志* 2004; 21: 865-866
- 曾金华, 杨镇, 徐钧. 门静脉高压症患者肝外血管平滑肌细胞凋亡及其相关基因表达的研究. *中华实验外科杂志* 2003; 20: 749-751
- Kiel JW, Pitts V, Benoit JN, Granger DN, Shepherd AP. Reduced vascular sensitivity to norepinephrine in portal-hypertensive rats. *Am J Physiol* 1985; 248: G192-G195
- Erario MA, Gonzales S, Romay S, Eizayaga FX, Castro JL, Lemberg A, Tomaro ML. Role of heme oxygenase/carbon monoxide pathway on the vascular response to noradrenaline in portal hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 196-201
- Kupiec-Weglinski JW, Busuttil RW. Ischemia and reperfusion injury in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1653-1656
- Watanabe S, Akagi R, Mori M, Tsuchiya T, Sassa S. Marked developmental changes in heme oxygenase-1 (HO-1) expression in the mouse placenta: correlation between HO-1 expression and placental development. *Placenta* 2004; 25: 387-395
- Fernandez M, Bonkovsky HL. Vascular endothelial growth factor increases heme oxygenase-1 protein expression in the chick embryo chorioallantoic membrane. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 634-640
- Alcaraz MJ, Fernandez P, Guillen MI. Anti-inflammatory actions of the heme oxygenase-1 pathway. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2541-2551
- Wagener FA, Volk HD, Willis D, Abraham NG, Soares MP, Adema GJ, Figdor CG. Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 551-571
- Soares MP, Brouard S, Smith RN, Bach FH. Heme oxygenase-1, a protective gene that prevents the rejection of transplanted organs. *Immunol Rev* 2001; 184: 275-285
- Soares MP, Usheva A, Brouard S, Berberat PO, Gunther L, Tobiasch E, Bach FH. Modulation of endothelial cell apoptosis by heme oxygenase-1-derived carbon monoxide. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 321-329
- Brouard S, Berberat PO, Tobiasch E, Seldon MP, Bach FH, Soares MP. Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide requires the activation of transcription factor NF-kappa B to protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-mediated apoptosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 17950-17961
- Suematsu M, Goda N, Sano T, Kashiwagi S, Egawa T, Shinoda Y, Ishimura Y. Carbon monoxide: an endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver. *J Clin Invest* 1995; 96: 2431-2437
- Pannen BH, Bauer M. Differential regulation of hepatic arterial and portal venous vascular resistance by nitric oxide and carbon monoxide in rats. *Life Sci* 1998; 62: 2025-2033
- Makino N, Suematsu M, Sugiura Y, Morikawa H, Shiomi S, Goda N, Sano T, Nimura Y, Sugimachi K, Ishimura Y. Altered expression of heme oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases. *Hepatology* 2001; 33: 32-42
- Pannen BH, Kohler N, Hole B, Bauer M, Clemens MG, Geiger KK. Protective role of endogenous carbon monoxide in hepatic microcirculatory dysfunction after hemorrhagic shock in rats. *J Clin Invest* 1998; 102: 1220-1228
- Fondevila C, Shen XD, Tsuchiyashi S, Yamashita K, Csizmadia E, Lassman C, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW, Bach FH. Biliverdin therapy protects rat livers from ischemia and reperfusion injury. *Hepatology* 2004; 40: 1333-1341
- Fernandez M, Bonkovsky HL. Increased heme oxygenase-1 gene expression in liver cells and splanchnic organs from portal hypertensive rats. *Hepatology* 1999; 29: 1672-1679
- Kobayashi T, Sato Y, Yamamoto S, Takeishi T, Hirano K, Watanabe T, Takano K, Naito M, Hatakeyama K. Augmentation of heme oxygenase-1 expression in the graft immediately after implantation in adult living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 977-980
- 张军霞, 冯志杰. 血红素氧合酶——一氧化碳系统与门脉高压症. *国外医学内科分册* 2004; 3: 111-113
- Goh BJ, Tan BT, Hon WM, Lee KH, Khoo HE. Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 588-594
- Schroeder RA, Ewing CA, Sitzmann JV, Kuo PC. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2405-2410
- Zhang J, Ling Y, Luo B, Tang L, Ryter SW, Stockard CR, Grizzle WE, Fallon MB. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2003; 125: 1441-1451
- Tran TT, Martin P, Ly H, Balfe D, Mosenifar Z. Carboxyhemoglobin and its correlation to disease severity in cirrhotics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 211-215
- Gonzales S, Perez MJ, Perazzo JC, Tomaro ML. Antioxidant role of heme oxygenase-1 in prehepatic portal hypertensive rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4149-4155
- Fernandez M, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Increased heme oxygenase activity in splanchnic organs from portal hypertensive rats: role in modulating mesenteric vascular reactivity. *J Hepatol* 2001; 34: 812-817
- Matsumi M, Takahashi T, Fujii H, Ohashi I, Kaku R, Nakatsuka H, Shimizu H, Morita K, Hirakawa M, Inagaki M, Sadamori H, Yagi T, Tanaka N, Akagi R. Increased heme oxygenase-1 gene expression in the livers of patients with portal hypertension due to severe hepatic cirrhosis. *J Int Med Res* 2002; 30: 282-288
- 徐鋈耀, 杨镇, 孙政, 李涛, 许荣华. 门静脉高压症患者

■应用要点

本文将近年来在这一方面的研究进展予以综述, 旨在唤起更多学者的关注, 以寻求干预门静脉高压的形成或者降低门静脉高压的治疗方法.

■同行评价

本文内容新颖,层次清楚,论述清晰,语言通顺,观点明确,对临床及科研有很好的指导作用.

- 脾动脉局部血红素氧合酶表达异常及意义. 中华实验外科杂志 2005; 22: 1461-1463
- 30 Suematsu M, Goda N, Sano T, Kashiwagi S, Egawa T, Shinoda Y, Ishimura Y. Carbon monoxide: an endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver. *J Clin Invest* 1995; 96: 2431-2437
- 31 Angermayr B, Mejias M, Gracia-Sancho J, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Fernandez M. Heme oxygenase attenuates oxidative stress and inflammation, and increases VEGF expression in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2006; 44: 1033-1039
- 32 Tsui TY, Lau CK, Ma J, Glockzin G, Obed A, Schlitt HJ, Fan ST. Adeno-associated virus-mediated heme oxygenase-1 gene transfer suppresses the progression of micronodular cirrhosis in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2016-2023

编辑 李军亮 电编 郭海丽

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

• 消息 •

世界华人消化杂志外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白. (常务副总编辑: 张海宁 2008-03-18)