

不同类型胃食管反流病发病机制的差异

张灵云, 蓝宇, 王玘

张灵云, 蓝宇, 王玘, 积水潭医院消化科 北京市 100035
作者贡献分布: 此课题由蓝宇设计; 操作过程由张灵云与王玘操作完成; 数据分析及论文写作由张灵云与蓝宇完成.
通讯作者: 蓝宇, 100035, 北京市, 积水潭医院消化科.
lanyu-mail@sohu.com
电话: 010-58517177
收稿日期: 2009-01-01 修回日期: 2009-02-15
接受日期: 2009-02-16 在线出版日期: 2009-03-18

Etiological differences for different types of gastroesophageal reflux disease

Ling-Yun Zhang, Yu Lan, Qi Wang

Ling-Yun Zhang, Yu Lan, Qi Wang, Department of Gastroenterology, Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China
Correspondence to: Yu Lan, Department of Gastroenterology, Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China. lanyu-mail@sohu.com
Received: 2009-01-01 Revised: 2009-02-15
Accepted: 2009-02-16 Published online: 2009-03-18

Abstract

AIM: To investigate the differences in etiology for reflux esophagitis (RE), non-erosive reflux disease (NERD) and Barrett's esophagus (BE).

METHODS: A total of 113 cases with gastroesophageal reflux disease (GERD) were divided into three groups according to endoscopic manifestations and pathological features. Endoscopic manifestations, indexes of the esophageal manometry and intraesophageal pH monitoring in 24 h, and incidences of hiatal herniae (HH) were observed and compared in all the patients.

RESULTS: Lower esophageal sphincter pressure (LESP) was noted in reflux esophagitis (RE) group than either NERD group or BE group, but no statistical significance was observed. The amplitudes of esophageal body contraction in RE patients were lower than these in NERD patients ($P < 0.05$). Compared with the other two groups, ineffective esophageal movements (IEMs) in RE patients were increased significantly ($P < 0.05$). DeMeester scores in RE, NERD and BE patients were 90.2, 55.2 and 48.8, respectively ($P < 0.05$).

Severe acid exposure was common in RE patients (43%), and light acid exposure was common in NERD patients (45.8%). The incidences of HH in RE, NERD and BE patients were 50%, 14.6%, 25.7%, respectively. It was higher in RE patients ($P = 0.003$).

CONCLUSION: The differences of dysfunction of the LES and esophageal body, and also the differences of severity of acid exposure might be the most important reasons for different mucosa injuries among the three groups of GERD patients.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Group; Pathophysiologic mechanism; Esophageal manometry; pH monitoring

Zhang LY, Lan Y, Wang Q. Etiological differences for different types of gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(8): 829-833

摘要

目的: 比较不同类型胃食管反流病(GERD), 即反流性食管炎(RE)、非糜烂性反流病(NERD)和Barrett食管(BE)发病机制的差异。

方法: 113例GERD患者, 根据内镜下表现及病理情况分为RE、NERD、BE三组, 比较三组患者内镜下表现、食管测压和24 h pH监测指标、合并食管裂孔疝(HH)情况的差异。

结果: RE组较NERD组与BE组下食管括约肌压力减低, 但无统计学差异。食管体部各段的收缩波幅比较, RE组减低最明显, NERD组减低最少, 两组比较 $P < 0.05$; 无效食管运动比较, RE组较另两组明显增多($P < 0.05$)。RE、NERD、BE组24 h食管pH监测的DeMeester计分分别为90.2、55.2、48.8; RE组以重度酸暴露多见(43%), 反流总时间阳性率较高; NERD组以轻度酸暴露多见(45.8%), 反流频率阳性率较高; BE组以长反流时间阳性率较高。HH在RE、NERD、BE组中的检出率分别为50%、14.6%、25.7%($P = 0.003$)。

结论: 下食管括约肌及食管体部运动功能受

■背景资料

近年来, 随着人们生活方式的改变, 胃食管反流病的发病率逐年升高, 严重影响了人们的生活质量, 目前对其分型、发病机制以及干预治疗等方面的研究越来越受到大家的关注。

■同行评议者

施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

■研发前沿

胃食管反流病可分为三种不同的类型,三者临床症状相似,但食管黏膜损伤及对抑酸等治疗的反应不同,推测其原因在于三者间发病机制不完全相同,但这种差异尚不明确。

损程度、酸反流情况的差异可能是造成三种不同类型GERD食管黏膜损伤表现不同的主要原因。

关键词: 胃食管反流病; 分型; 发病机制; 食管测压; pH监测

张灵云, 蓝宇, 王纪. 不同类型胃食管反流病发病机制的差异. 世界华人消化杂志 2009; 17(8): 829-833

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/829.asp>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)可以分为三种相互独立的类型^[1]: 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE). 三者临床症状相似,但食管黏膜损伤的表现差别很大,对药物等治疗的反应也不完全相同,推测三者发病机制上存在一定差异. 近年来关于RE与NERD患者发病机制比较的研究较多,但结论并不完全一致;而RE、NERD与BE三者发病机制的比较则鲜见报道。

本研究通过分析于我院就诊的113例GERD患者的食管测压及24 h pH监测结果、是否合并食管裂孔疝(hiatus hernia, HH)等相关数据,探讨不同类型GERD患者在发病机制上的异同。

1 材料和方法

1.1 材料 113例受试对象均来自我院门诊就诊及住院的患者,其中男47例,女66例,年龄20-81(平均 55.7 ± 13.06)岁. 所有患者均接受内镜检查、食管测压及24 h食管pH监测. 根据《中国胃食管反流病共识意见》^[2]的定义,将受试对象分为三组: 内镜下见食管远段黏膜破损者归入RE组($n = 30$); 内镜见食管远段的鳞状上皮被柱状上皮取代或活检病理证实为肠化为幽门腺样柱状上皮者归入BE组($n = 35$); 内镜下未见明显食管黏膜损伤,而24 h食管pH监测阳性者归入NERD组($n = 48$). 三组患者的年龄及性别分布无明显差异。

1.2 方法

1.2.1 内镜检查: 胃镜检查应用Olympus EVIS-XQ260/240电子胃镜,对内镜下诊断为Barrett食管患者进行活检病理检查以确定诊断. HH的诊断标准为内镜下见到齿状线上移 ≥ 2 cm^[3]。

1.2.2 食管测压: 采用美国Sandhill公司的BioLAB床边压力检测系统及相应的计算机

分析应用软件. 采用定点牵拉法测定下食管括约肌压力(low-esophageal sphincter pressure, LESP)及长度的(low-esophageal sphincter length, LESL). 将压力传感器分别置于下食管括约肌(low-esophageal sphincter, LES)上方5、10、15 cm(远段食管)及上食管括约肌(upper-esophageal sphincter, UES)下方1、6、8 cm处(近段食管),嘱患者进行6次湿吞咽,每次咽水5 mL,间隔30 s,记录食管远段的收缩波幅及时限,计算食管体部收缩的传导速度。

根据吞咽时食管体部的收缩波幅、波形及收缩传导速度等,将每次吞咽分别定义为有效蠕动及无效食管运动(infective esophageal movement, IEM). 有效蠕动时^[4],蠕动波幅在近段食管 ≥ 12 mmHg,在远段食管 ≥ 30 mmHg,但均小于180 mmHg;收缩传导速度小于8 cm/s. IEM可分为以下类型^[5]: (1)低幅收缩:收缩波幅在近段食管10-12 mmHg,远段食管12-30 mmHg; (2)收缩缺失与脱落:至少一个检测位置但并非所有位置的收缩波幅 < 10 mmHg; (3)无收缩:吞咽时各位置未检测到收缩波或收缩波幅均 < 10 mmHg; (4)非推进性收缩:包括同步收缩(收缩传导速度 ≥ 8 cm/s)及反向收缩(逆收缩)。

1.2.3 24 h食管内pH监测: 采用美国Sandhill公司的BioSTAR 24 h pH监测系统及相应的计算机分析应用软件. 检查时将pH电极置于LES上方5 cm处;检查过程中嘱患者尽量保持原有的生活习惯,正常作息、运动;并禁食可能会影响到测试结果的可乐和酸性食物、饮料等。

观察指标包括24 h内食管pH < 4 的总时间%,立位和卧位pH < 4 的时间%,pH < 4 的反流总次数,最长反流持续时间及反流持续时间大于5 min的次数;Demeester计分为上述各监测指标的综合评估, ≤ 14.72 为食管酸暴露阴性^[6]. 根据患者24 h食管pH监测时各观察指标是否正常,将每组患者中某一指标异常的患者的例数与该组患者的总人数进行比较,所得比值作为该指标在该组患者中的阳性率,分析三组患者酸暴露的特点;根据Demeester计分值得患者酸暴露程度进行分级:14.72-50分为轻度酸暴露,51-100分为中度酸暴露, > 100 分为重度酸暴露。

统计学处理 正态分布与非正态分布的计量资料分别采用单因素方差分析与非参数检验,计数资料采用卡方检验. 所有数据应用SPSS13.0进行分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

■相关报道

梁学亚 *et al*曾对反流性食管炎与非糜烂性反流病患者的食管动力及酸暴露情况进行了比较,结果发现二者间酸暴露,食管体部压力等指标无明显差异。

表 1 GERD患者食管收缩波幅比较 (mean \pm SD, mmHg)

分组	¹ U1	¹ U6	¹ U8	² L15	² L10	² L5
RE	50.2 \pm 28.36	27.4 \pm 8.54	28.2 \pm 13.03	43.6 \pm 24.77	53.8 \pm 34.41	52.6 \pm 37.88
NERD	65.1 \pm 32.24	38.1 \pm 24.53 ^a	42.6 \pm 25.31 ^a	57.9 \pm 30.12 ^a	70.2 \pm 35.90 ^a	77.3 \pm 46.69 ^a
BE	53.4 \pm 31.64	36.3 \pm 15.60	37.5 \pm 23.21	58.4 \pm 31.53 ^a	65.2 \pm 27.37	62.1 \pm 29.85
合计	57.4 \pm 31.47	34.8 \pm 19.16	37.1 \pm 22.53	54.3 \pm 29.73	64.3 \pm 33.51	65.9 \pm 40.73

^a $P < 0.05$ vs RE组; ¹: U1、U6、U8分别表示UES下方1、6、8 cm处; ²: L5、L10、L15分别表示LES上方5、10、15 cm处。

表 2 GERD患者各段食管吞咽时的收缩波形的比较

诊断	食管区域	吞咽总次数	有效蠕动(%)	低幅收缩(%)	收缩缺失或脱落(%)	无收缩(%)	非推进性收缩(%)
RE	近段	97	52.6 ^a	4.1	35.1 ^a	4.1	4.1
	远段	99	33.3 ^{ac}	40.4 ^{ac}	14.1	10.1	2.1
NERD	近段	136	70.6	3.7	13.2	3.7	8.8
	远段	145	55.9	24.1	9.7	8.3	2.1
BE	近段	137	52.6 ^a	5.8	33.6 ^a	5.8	2.2 ^a
	远段	135	52.6	22.2	9.6	10.4	5.2
合计	近段	370	59.2	4.6	26.5	4.6	5.1
	远段	379	48.8	27.7	10.8	9.5	3.2

^a $P < 0.05$ vs NERD; ^c $P < 0.05$ vs BE组。

2 结果

2.1 GERD患者下食管括约肌功能 RE组、NERD组及BE组患者的LESP分别为 10.8 ± 4.55 mmHg、 13.3 ± 5.88 mmHg及 13.3 ± 5.67 mmHg, RE组较另外两组有明显减低趋势, 但无统计学差异($P = 0.054$)。RE组的LES_L为 1.9 ± 0.64 cm, 较NERD组(2.2 ± 0.76 cm)及BE组(2.0 ± 0.60 cm)也有减低趋势($P > 0.05$)。

2.2 GERD患者食管体部运动

2.2.1 食管体部收缩波幅: RE组的收缩波幅明显减低, BE组减低也较明显, NERD组的收缩波幅减低最少; RE组与NERD组有统计学差异(表1)。

2.2.2 食管体部的收缩波形态: RE组IEM明显增多, 主要表现为近段食管的收缩缺失与脱落及远段食管低幅收缩; NERD组的有效蠕动明显多于RE及BE组($P < 0.05$, 表2)。

2.3 GERD患者酸暴露情况 GERD患者的平均DeMeester计分为60.9分; RE、NERD、BE组患者的DeMeester计分别为90.2分、55.2分、48.8分。RE组、BE组、NERD组中分别以重度(52%)、中度(46%)、轻度(46%)酸暴露所占比例较多。

三组患者pH监测的各项指标比较, RE组总反流时间%及反流的最长时间异常的阳性率均

为80%; NERD组立位反流时间%与反流的总次数异常的阳性率分别为89%及87%; BE组反流的最长时间和反流大于5 min的次数异常的阳性率分别为74%及71%。

2.4 GERD患者合并HH情况 HH在GERD患者中的检出率为27.4%; 其中在RE、NERD、BE组中的检出率分别为50%、14.6%、25.7%, RE组中明显升高($P = 0.003$)。

3 讨论

GERD的发病率近年来有增高趋势, 这可能与诊断水平的提高、人们饮食及生活方式的改变等多种因素有关。GERD的发病主要是由于食管防御功能的减弱及攻击因素的增强。LESP降低等LES功能障碍及IEM增多等食管体部运动功能异常是食管防御功能减弱的主要表现, 与GERD的发病密切相关^[7-8]。攻击因素包括反流入食管内的胃酸及胆汁等对食管黏膜的急慢性损伤等^[9]。不同类型GERD患者临床症状相似, 但食管黏膜损伤及对抑酸等治疗的效果不同, 可能是由于其发病机制不完全相同所致。

三种不同类型的GERD患者中, 以RE患者的食管黏膜急性损伤最为显著。在我们的研究中发现, 50%的RE患者LESP低于正常范围, RE

■创新盘点

以往相关研究多是关于反流性食管炎与非糜烂性反流病二者发病机制的比较, 三种不同类型胃食管反流病发病机制的综合比较尚未见报道。本研究在统一的研究材料及方法下比较三者的差异, 突出了结果的可比性和可信性。

■应用要点

由于不同类型胃食管反流病的发病机制存在差异,临床中治疗中应因人而异,根据患者的不同分型,选择相应合适的治疗方案。

患者的LESP及LESL的平均值较其他的GERD患者降低,且RE患者合并HH常见,HH可以影响胃食管连接部的结构,还可以诱发一过性下食管括约肌松弛的发生^[10];这些因素均加重了RE患者的LES屏障功能障碍。RE患者食管体部收缩波形态显著异常,近段食管以收缩脱落或缺失表现为主,远段食管有2/3的收缩为无效食管运动,其中以低幅蠕动表现明显;食管各段的收缩波波幅均明显减低,说明RE患者的食管体部运动功能障碍突出,特别是远段食管的酸清除能力明显减弱。因此RE患者的食管防御功能明显减弱。LES功能障碍致RE患者的胃食管反流发生的机会较多,而其食管酸清除功能减弱,使得反流入食管的胃酸等不能及时有效的清除。这些与食管内24 h pH监测所提示结果一致。RE患者酸暴露的持续时间较长,反流总时间延长,酸暴露多为重度,明显重于NERD与BE患者。因此,RE患者LES及食管体部运动功能受损严重,酸暴露明显,其食管黏膜受到反流物的侵蚀较重,食管黏膜损伤较重。

NERD患者的LES功能也有一定受损,但食管体部有效蠕动的比例在三者中最高。虽然NERD患者也有频发的酸反流,但由于其食管清除能力较强,酸暴露持续时间的指标阳性率并不高,即酸反流的持续时间较短,酸暴露以轻度为主。因此NERD患者内镜下食管黏膜损伤不明显。但NERD患者仍有明显的反流症状,考虑酸反流及其所致的黏膜损伤不是其临床症状的主要因素^[11]。以往研究发现NERD患者的发病还与多种因素相关,部分NERD患者的临床症状是由胆汁或是气体等混合性反流引起;还有少数患者并不能监测到明显的反流,其症状与食管的高敏感性等因素有关^[12];应激抑郁等社会心理因素也是NERD患者的发病的重要因素^[13]。

BE患者的食管黏膜以慢性损伤为主,急性炎症并不明显。在本研究发现,BE患者的LES及食管体部运动功能均有一定的异常,但受损程度明显轻于RE患者,说明BE患者食管内酸暴露发生的机会较RE患者少,食管酸清除能力较RE患者强,食管酸暴露以中度为主,食管黏膜急性损伤较RE患者轻。但BE患者食管远端的蠕动功能较差,食管下段的酸清除功能下降,进入食管的反流物不能被有效清除,长期持续的弱酸等反流物侵蚀,引起食管黏膜柱状上皮化生以适应食管下段的弱酸环境是BE患者食管黏膜病变的主要原因。以往也有研究发现BE黏膜为长期

慢性轻度的酸反流及胆汁反流对黏膜的浸泡侵蚀所致^[9,14],与本研究一致,这可能是BE患者对单纯抑酸剂的治疗反应并不十分理想,而且多数需要维持治疗的重要原因之一。

在临床治疗中可以发现,不同类型GERD患者对抑酸等治疗的反应不同,这与其发病机制的不同是治疗效果各异的基础。RE患者酸反流明显,食管黏膜的急性损伤与酸反流关系密切,因此强力抑酸剂效果较好^[15];而NERD患者的酸反流较轻,但患者反流症状较明显,部分患者对抑酸治疗反应不佳,经常需要配合抗焦虑等药物的共同作用^[16];而BE患者的发病则主要是由于食管运动功能障碍引起的长期弱酸反流的侵蚀,对食管运动功能的改善是治疗的基本途径,但目前尚缺乏改善食管运动功能的药物,因此多需要长期维持抑酸治疗。

三种不同类型GERD患者的LES和食管体部运动功能受损程度及酸暴露情况的差异,可能是其内镜下黏膜损伤表现不同及治疗效果各异的基础,临床中可以根据GERD的不同分型,选择相应合适的治疗方式。

4 参考文献

- 1 Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-1909
- 2 林三仁, 许国铭, 胡品津, 周丽雅, 陈旻湖, 柯美云, 袁耀宗, 房殿春, 萧树东. 中国胃食管反流病共识意见. *胃肠病学* 2007; 12: 233-239
- 3 张泰昌. 食管裂孔疝的内镜诊断. *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 293-296
- 4 Nguyen NQ, Tippet M, Smout AJ, Holloway RH. Relationship between pressure wave amplitude and esophageal bolus clearance assessed by combined manometry and multichannel intraluminal impedance measurement. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2476-2484
- 5 Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): the primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1859-1865
- 6 DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsich P, Bermudez G, Johnson LF, Skinner DB. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 656-670
- 7 Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 652-656
- 8 查慧, 谢小平, 侯晓华. 胃食管反流病患者酸反流与食管运动功能障碍的关系. *胃肠病学* 2006; 11: 41-44
- 9 Caldwell MT, Lawlor P, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessy TP. Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1995;

- 82: 657-660
- 10 Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 118: 688-695
 - 11 梁学亚, 蓝宇, 贾绮宾, 李笠, 范斌, 王启, 陈海翎. 反流性食管炎和非糜烂性反流病患者酸暴露与食管压力监测结果分析. *中华消化内镜杂志* 2006; 23: 11-14
 - 12 Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-545
 - 13 万小平, 张建忠, 王雁, 袁申元, 丁燕, 陈波, 王凝, 谢新纪. 反流性食管炎患者食管测压及pH监测值. *基础医学与临床* 2000; 20: 72-73
 - 14 Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999; 44: 598-602
 - 15 Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 195-204
 - 16 石丽楠, 李长城. 帕罗西汀辅助治疗伴有抑郁或焦虑的非糜烂性胃食管反流病46例疗效观察. *医学信息* 2007; 20: 1419-1420

■同行评价

本文选题较好, 结果可信, 具有很好的临床参考价值.

编辑 史景红 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_{1/2}¹, V_{max}不能写成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*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *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}, *V*_d, *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 2009-03-18)