

· 论 著 ·

[文章编号] 1007-385X(2007)01-0021-05

人重组 caspase-6 融合蛋白对骨肉瘤 SOSP-9607 细胞靶向促凋亡作用

周本根¹, 许彦鸣², 裘秀春¹, 杨彤涛¹, 纪振钢¹, 苟永胜¹, 任 民¹, 周 勇¹, 杨安钢³, 范清宇 (第四军医大学 1. 唐都医院 骨肿瘤研究所; 2. 基础医学部 生物化学与分子生物学教研室; 3. 基础医学部 免疫学教研室, 西安 710038)

[摘 要] **目的:** 探讨 Her 2 靶向重组的 caspase-6 融合蛋白对骨肉瘤 SOSP-9607 细胞的促凋亡作用。**方法:** 将抗 Her 2 单链抗体基因 e23sFv 与绿脓杆菌外毒素 PE 的转膜结构域基因(PE II)和活性 caspase-6 基因连接, 构建成 Immunocasp-6 (e23sFv-PE II -casp-6)基因, 将其克隆入真核表达载体 pCMV 中, 转染 SOSP-9607 细胞, 间接免疫荧光法检测目的基因表达和细胞形态学变化, 通过 Annexin V 染色、流式细胞术、MTT 法检测来观察其促肿瘤细胞凋亡的作用。**结果:** 转染 SOSP-9607 细胞后, 间接免疫荧光染色检测出 caspase-6 的表达, SOSP-9607 细胞出现明显的核浓缩、碎裂; 电镜观察到细胞质浓缩, 胞内空泡, 核染色质浓集等典型的凋亡特征; MTT 法检测发现细胞的增殖明显被抑制; Annexin V 染色流式细胞术检测可见明显的凋亡细胞, 凋亡率为 31.4%, 较对照组细胞(凋亡率为 6.0%)有非常显著的增加($P < 0.01$)。**结论:** 重组 Immunocasp-6 基因可以在转染的 SOSP-9607 细胞中表达, 并诱导细胞发生凋亡。

[关键词] caspase-6; Her 2; 融合蛋白; 骨肉瘤; 细胞凋亡

[中图分类号] Q255 [文献标志码] A

Targeted pro-apoptotic effect of human recombinant caspase-6 fusion protein on osteosarcoma SOSP-9607 cells

ZHOU Ben-gen¹, XU Yan-ming², QIU Xiu-chun¹, YANG Tong-tao¹, JI Zhen-gang¹, GOU Yong-sheng¹, REN Min¹, ZHOU Yong¹, YANG An-gang³, FAN Qing-yu¹ (1. Orthopaedic Oncology Institute, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Preclinical Medicine, The Fourth Military Medical University; 3. Department of Immunology, Faculty of Preclinical Medicine, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the pro-apoptotic effect of Her 2-targeted recombinant caspase-6 fusion protein on osteosarcoma SOSP-9607 cells. **Methods:** Recombinant immunocasp-6 was generated by fusing the genes of a signal peptide, a single-chain Her 2 antibody (e23sFv), a PEA translocation domain (PEA aa253-364), and an active caspase-6. The constructed immunocasp-6 gene(e23sFv-PE II -casp-6) was cloned into pCMV plasmid and transfected into SOSP-9607 cells. The target gene expression and the morphology of the transfected cells were observed by fluorescence and electron microscopy, and the pro-apoptotic effect of the recombinant gene was analyzed by Annexin V-FITC staining, flow cytometry, and MTT assay. **Results:** The e23sFv-PE II -casp-6 fusion protein was detected in the cytoplasm of transfected SOSP-9607 cells. The transfected cells presented the typical characteristics of apoptosis as detected by electron microscopy (cytoplasm concentration, chromatin condensation, vacuolation). Annexin V-FITC staining revealed that the percentage of apoptotic cells in the transfectants of immunocasp-6 genes was 31.4%, compared with 6.0% in the control cells. MTT assay showed that the proliferation of immunocasp-6 gene-transfected SOSP-9607 cells was much lower than that of non- or mock-transfected cells. **Conclusion:** Her 2 targeted recombinant immunocasp-6 fusion protein can express in SOSP-9607 cells and induce apoptosis of SOSP-9607 cells.

[Key words] caspase-6; Her 2; fusion protein; osteosarcoma; cell apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2007, 14(1): 21-25]

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(No. 30330610); 国家自然科学基金项目(No. 30471988); 中国博士后基金项目(No. 2005038259)

[作者简介] 周本根(1978 -), 湖南省邵阳市人, 医师, 硕士研究生, 主要从事骨肿瘤防治方面的研究

[通讯作者] 范清宇, E-mail: bonetm@fmmu.edu.cn; 杨安钢, E-mail: agyang@fmmu.edu.cn

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(cysteiny aspartate-specific proteinase, caspase)是一类在细胞凋亡过程中起关键作用的蛋白酶家族。包括起始 caspase 分子(如 caspase-8)和效应 caspase 分子(如 caspase-3, -6, -7)等^[1]。它们通常以酶原的形式存在,活化后成为有活性的分子。Srinivasula 等^[2]构建了一种重构型 caspase-3 和 caspase-6,这两种大小亚基颠倒的分子无需上游 caspase 分子切割活化即可自发折叠成具有活性的三维结构形式,从而行使其促凋亡的功能。Her 2 为表皮生长因子受体超家族成员,是目前公认的肿瘤细胞表面的特异性标志分子。正常细胞表面几乎不存在 Her 2^[3-5],有 40%~45% 成骨肉瘤及 58% 成骨肉瘤肺转移瘤^[6-7]存在 Her 2 特异性高表达;并且 Her 2 表达量越高,肿瘤的恶性程度越高,患者预后也越差^[8-10]。e23 (Fv)是一种对 Her 2 抗原具有较高亲和力的单链抗体^[11]。本研究以 Her 2 抗原作为靶分子,构建一种对 Her 2 抗原具有较高亲和力的单链抗体 e23scFv 和具有自发活性的人重构型 caspase-6 分子的融合蛋白,并研究该融合蛋白对骨肉瘤 SOSP-9607 细胞的靶向性促凋亡作用。

1 材料与方 法

1.1 材料与试剂

由信号肽、Her 2 单链抗体 e23sFv、与绿脓杆菌外毒素 PE 的转膜结构域(PE II)和活性 caspase-6 基因融合组成的重组 immunocasp-6 基因表达载体由许彦鸣博士构建^[12-13],人骨肉瘤细胞系 SOSP-9607^[14]由本室保存,RPMI 1640、脂质体 Lipofectamine2000TM、新生牛血清均购自 Invitrogen 公司。山羊抗人 caspase-6 多克隆抗体为 Santa Cruz 公司产品,FITC 标记的兔抗山羊 IgG、DAPI 为 Molecular Probes 公司产品,限制性核酸内切酶 *Hind* III、*Xba* I 购自 TaKaRa 公司。倒置显微镜、荧光显微镜购自 Olympus 公司。

1.2 pCMV-immunocasp-6 载体的构建

将重组 immunocasp-6 基因亚克隆入真核表达载体 pCMV 中,构建成 pCMV-immunocasp-6 载体(简称 pCMV-6),并以 *Hind* III/*Xba* I 对其酶切、鉴定。

1.3 细胞转染

将对数生长期的骨肉瘤 SOSP-9607 细胞用 0.25 g/L 胰酶消化后,按一定的密度分别接种于 6 孔板或含盖玻片的 12 孔板(制作细胞爬片)中,继续培养。待细胞生长至底面积的 80% 时,吸出其上

层培养液,用无血清、无抗生素的 RPMI 1640 洗细胞 2 次。将适量的质粒和相应量的 Lipofectamine 2000TM 分别溶于无血清、无抗生素的 RPMI 1640 中,室温孵育 5 min,将两液轻轻混合即成转染液。室温孵育 20 min,待其形成 DNA-liposome 复合物后,缓缓滴加至洗过的细胞中,于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养 6 h。吸弃转染液,加入适量含 200 ml/L 小牛血清的无抗生素的 RPMI 1640 培养液,继续培养。

1.4 间接免疫荧光染色

细胞爬片转染后 48 h,以 40 g/L 多聚甲醛固定 30 min,0.1 ml/L Triton X-100 处理,30 ml/L H₂O₂ 灭活内源性过氧化物酶,再以二抗同源的正常动物血清进行封闭,依次加入一抗、荧光二抗、DAPI 染核,封片后直接以荧光显微镜观察并照相。

1.5 MTT 测定

将骨肉瘤 SOSP-9607 细胞以一定的密度接种于 96 孔板,每孔体积 100 μl,保留一排孔作为调零孔。待细胞贴壁后,随机分为 3 组(非转染组、空载体组、转染组)进行转染,分别于转染后的不同时间点(24、48、72、96 h)吸弃培养液,于每孔内加入 20 μl 新配制的 MTT(5 mg/ml),37 °C、5% CO₂ 条件下继续孵育 4 h,终止培养,小心吸弃孔内培养上清液,每孔加入 150 μl DMSO,振荡 10 min,使结晶物充分溶解。在酶联免疫检测仪上测定各孔 490 nm 波长光密度值,以时间为横轴、490 nm 波长光密度值为纵轴绘制细胞生长曲线。

1.6 Annexin V-FITC 检测

收集转染后 48 h 细胞,PBS 洗涤 2 次后作 Annexin V 和 PI 染色,流式细胞仪检测。

1.7 电子显微镜观察

细胞转染 48 h 后,用 2.5 g/L 的胰酶消化成为单细胞,离心收集细胞,用 2.5% 戊二醛 4 °C 固定、脱水、包埋,制备超薄切片、染色,透射电镜观察并照相。

2 结 果

2.1 重组质粒 pCMV-immunocasp-6 的鉴定

重组质粒 pCMV-immunocasp-6 经 *Hind* III/*Xba* I 酶切鉴定,切出约 2 kb 片段,与预期的 immunocasp-6 基因片段大小一致(图 1)。

2.2 重组 pCMV-immunocasp-6 转染肿瘤细胞中基因的表达及细胞形态的改变

用 pCMV 空载体和 pCMV-immunocasp-6 分别转染 SOSP-9607 细胞,48 h 后进行间接免疫荧光染色(一抗为山羊抗人 caspase-6 抗体、二抗为 FITC 标记的兔抗山羊 IgG、DAPI 染细胞核),荧光显微镜观察

并照相。pCMV 质粒转染组细胞生长良好, 荧光主要集中在细胞质中, 而 pCMV-immunocasp-6 转染组的细胞生长较差, 荧光已经扩散到细胞核中, 其中有很多细胞已经死亡, 可见细胞核浓缩、碎裂 (图 2)。

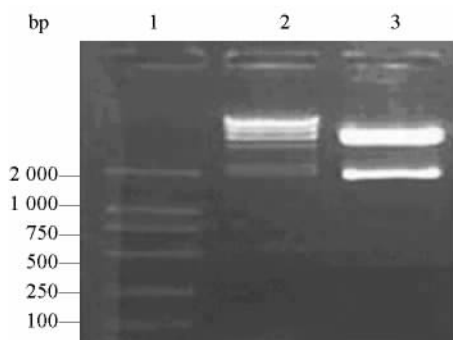


图 1 重组质粒 pCMV-immunocasp-6 的酶切鉴定

Fig. 1 Identification of pCMV-immunocasp-6 by *Hind* III/*Xba* I digestion

1: DL-2 000 marker; 2: λ *Hind* III DNA Marker (23 230, 9 416, 6 557, 4 361, 2 322, 2 027);
3: pCMV-immunocasp-6/*Hind* III/*Xba* I

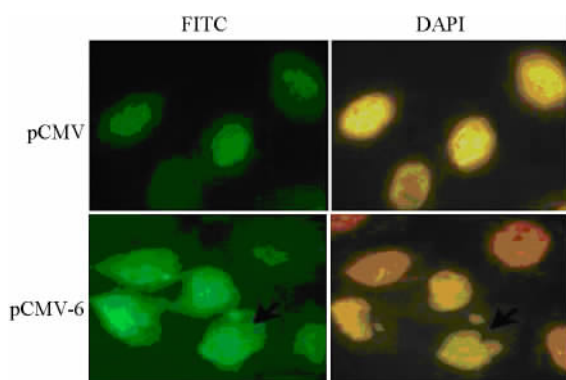


图 2 间接免疫荧光检测 pCMV-immunocasp-6 转染后 SOSP-9607 细胞的形态变化 ($\times 1\ 000$)

Fig. 2 Immunofluorescent staining of osteosarcoma SOSP-9607 cells after pCMV-immunocasp-6 transfection ($\times 1\ 000$)

Arrows represent the apoptotic cells

进一步用电镜观察, 可见细胞表面微绒毛消失, 膜表面出泡, 胞质浓缩, 细胞内空泡, 核染色质凝集等典型的细胞凋亡特征 (图 3B)。相比之下, 对照组细胞并未出现这些变化 (图 3A)。

2.3 重组 pCMV-immunocasp-6 基因表达对 SOSP-9607 细胞增殖的影响

绘制生长曲线可以看出, 自转染后 24 h 开始, 随着时间延长, 实验组的细胞生长受到明显的抑制 (图 4)。

2.4 重组 immunocasp-6 基因表达引发 SOSP-9607 细胞的凋亡

将 SOSP-9607 细胞以适当密度接种于六孔板中, 用 pCMV-immunocasp-6 (实验组) 及空载体 pCMV (对照组) 转染 SOSP-9607 细胞, 48 h 后收集细胞, 进行 Annexin V-FITC 和 PI 染色, 用流式细胞术检测。结果发现, 实验组有明显的凋亡细胞出现, 凋亡率为 31.4%, 比对照组 (凋亡率为 6.0%) 有显著增加 ($P < 0.01$, 图 5)。

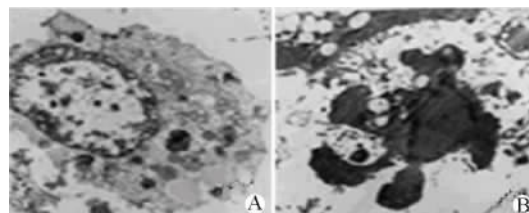


图 3 pCMV-immunocasp-6 转染后 SOSP-9607 细胞形态的电镜观察 ($\times 6\ 000$)

Fig. 3 Electron photograph of SOSP-9607 cells transfected with pCMV-immunocasp-6 ($\times 6\ 000$)

A: Cells 48 h after transfection with pCMV;
B: Cells 48 h after transfection with pCMV-immunocasp-6

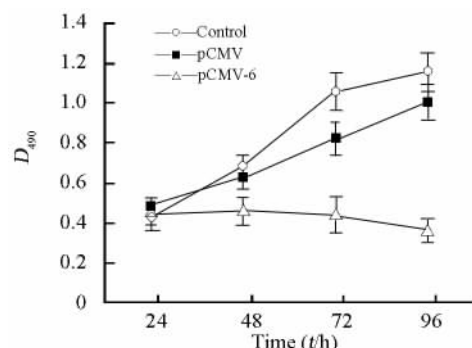


图 4 MTT 法检测重组融合基因转染 SOSP-9607 细胞生长的抑制

Fig. 4 Inhibition of proliferation of fusion gene-transfected osteosarcoma SOSP-9607 cells by MTT assays

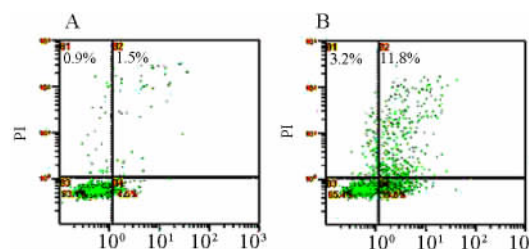


图 5 Annexin V-FITC 检测 immunocasp-6 基因的表达引起的转染细胞的凋亡

Fig. 5 Apoptoses induced by expression of immunocasp-6 genes by Annexin V-FITC detection

A: Cells 48 h after transfection with pCMV; B: Cells 48 h after transfection with pCMV-immunocasp-6

3 讨论

Caspase-6 是细胞凋亡过程中重要的效应蛋白酶,在细胞凋亡通路中居于中心地位。通常它只有经过上游起始 caspase 切割后才被活化,引发细胞凋亡过程,这对维持机体正常生命过程具有重要意义。同时,细胞凋亡与肿瘤的发生、发展密切相关,由癌基因激活而导致的细胞周期失控、细胞凋亡障碍,是许多肿瘤发生的重要机制。近十年来,随着人们对凋亡机制研究的不断深入,对人肿瘤特异性治疗成为一项很有前景的研究^[15-19]。越来越多的研究者试图通过诱导肿瘤细胞凋亡来治疗癌症,如 Jia 等^[20]构建了由 Her 2 抗体和活性 caspase-3 组成的分泌型促凋亡蛋白,并研究了其杀伤肿瘤的效果;如 Yu 等^[21]构建了重组 AIF 融合蛋白对 Her 2 阳性肿瘤具有选择性促凋亡作用。其中作为内源性凋亡的效应蛋白 caspase-6,因其在细胞凋亡过程中的重要作用而倍受关注,人们公认它是一种细胞凋亡信号转导通路中的重要分子,也是哺乳动物细胞凋亡中的执行分子之一。1998 年 Srinivasula 等^[2]将 caspase-6 基因的大小亚基进行重排后,得到一个具有天然 caspase-6 活性的分子,它可以作为 CrmA 和 Bcl-2 作用的下游分子,也能识别并切割 PARP 及 laminA 等底物蛋白。通过对凋亡基因修饰而构建能特异性识别并杀伤肿瘤细胞的效应分子,是肿瘤生物治疗的一种新策略,具有安全、准确、特异性高等优点,曾经被许多研究者所采用。如 Chen 等^[13]构建了以肿瘤细胞膜表面表达的 Her 2 抗原作为靶分子的免疫毒素,选择性地杀伤 Her 2 抗原阳性的肿瘤细胞。他们将一段信号肽、单链抗体 e23sFv 以及绿脓杆菌外毒素 PE40 的转膜结构域(domain II)和效应域(domain III)基因进行融合,使之分泌表达后特异性识别、内化入 Her 2 阳性的肿瘤细胞而对靶细胞进行杀伤。Xu 等^[22]则构建了由 Her 2 抗原的单链抗体 e-23scFv、PE40 的转膜结构域(domain II)以及具有自发活性的人重构型 caspase-6 分子组成的新型肿瘤杀伤效应分子(pCMV-immunocasp-6),并证实该融合蛋白中 caspase-6 能特异地杀伤 Her 2 过表达的乳腺癌细胞。在此基础上,本实验研究了此融合蛋白对 Her 2 过表达骨肉瘤细胞的杀伤活性。结果表明,这种新型分子中 e23sFV 部分仍然保持了其对 Her 2 阳性骨肉瘤细胞的靶向性识别和结合能力,同时与抗体融合后的重构型 caspase-6 的促凋亡作用也不受影响,从而这种新型分子可靶向性识别、结合并促使 Her 2 过表达的骨肉瘤细胞

凋亡。与通常构建的免疫毒素不同,caspase-6 是不同细胞凋亡途径中共同的末端效应蛋白酶,是细胞凋亡的直接执行者,因此,必将更有效地促进 Her 2 抗原阳性肿瘤细胞死亡而不会杀伤正常细胞。另外,由于 immunocasp-6 分子主要由人源化抗体 e-23scFv 及细胞自身蛋白 caspase-6 构成,免疫原性低,有利于反复利用,从而建立了一种持续、高效、安全、特异的治疗方法,为骨肿瘤的生物治疗提供了一条新途径。

[参考文献]

- [1] Slee EA, Adrain C, Martin SJ, *et al.* Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(10): 7320-7326.
- [2] Srinivasula SM, Ahmad M, Macfarlane M, *et al.* Generation of constitutively active recombinant caspases-3 and -6 by rearrangement of their subunits[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(17): 10107-10110.
- [3] Pegram M, Slamon DJ. Biological rationale for HER2/neu (c-erbB2) as a target for monoclonal antibody therapy[J]. *Semin Oncol*, 2000, 27(5 Suppl 9): 13-19.
- [4] Wang SC, Hung MC. HER2 overexpression and cancer targeting [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(5 Suppl 16): 115-124.
- [5] Rosenblum MG, Horn SA, Cheung LH. A novel recombinant fusion toxin targeting HER2-over-expressing cells and containing human tumor necrosis factor[J]. *Int J Cancer*, 2000, 88(2): 267-273.
- [6] Yin XM. Bid, a BH3-only multi-functional molecule, is at the cross road of life and death[J]. *Gene*, 2006, 369: 7-19.
- [7] Madesh M, Antonsson B, Srinivasula SM, *et al.* Rapid kinetics of tBid-induced cytochrome c and Smac/Diablo release and mitochondrial depolarization[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(7): 5651-5659.
- [8] Gorlick R, Huvos AG, Heller G, *et al.* Expression of HER2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(9): 2781-2788.
- [9] 裘秀春,单乐群,许彦鸣,等.骨肉瘤 HER2 基因表达增加肺转移发生危险度[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(2): 123-124.
- [10] 裘秀春,单乐群,许彦鸣,等. HER2 基因表达与骨肉瘤预后 [J]. *现代肿瘤医学*, 2006, 6(14): 742-744.
- [11] Batra JK, Kasprzyk PG, Bird RE, *et al.* Recombinant anti-erbB2 immunotoxins containing *Pseudomonas* exotoxin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(13): 5867-5871.
- [12] 许彦鸣,于翠娟,贾林涛,等.人重构型 caspase-6 基因对 HeLa 细胞凋亡的诱导作用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2002, 18(3): 231-234.
- [13] Chen SY, Yang AG, Chen JD, *et al.* Potent antitumour activity of a new class of tumour-specific killer cells[J]. *Nature*, 1997, 385(6611): 78-80.
- [14] 杨彤涛,范清宇. 1 株成骨肉瘤细胞系的建立及特性观察[J].

第四军医大学学报, 1998, 19(3): 264.

- [15] Palmer DH, Chen MJ, Kerr DJ. Taking gene therapy into the clinic[J]. J Biomed Biotechnol, 2003, 2003(1): 71-77.
- [16] Agha-Mohamadi S, Lotze MT. Regulatable systems: Applications in gene therapy and replicating viruses[J]. Clin Invest, 2000, 105(9):1177-1183.
- [17] Robson T, Hirst DG. Transcriptional targeting in cancer gene therapy[J]. Biomed Biotechnol, 2003, 2003(2): 110-137.
- [18] Thrush GR, Lark LR, Clinchy BC, *et al.* Immunotoxins: An update[J]. Annu Rev Immunol, 1996, 14: 49-71.
- [19] Yang AG, Chen SY. A new class of antigen-specific killer cells [J]. Nat Biotechnol, 1997, 15(1): 46-51.
- [20] Jia LT, Zhang LH, Yu CJ, *et al.* Specific tumoricidal activity of a

secreted proapoptotic protein consisting of HER2 antibody and constitutively active caspase-3[J]. Cancer Res, 2003, 63(12): 3257-3262.

- [21] Yu CJ, Jia LT, Meng YL, *et al.* Selective proapoptotic activity of a secreted recombinant antibody/AIF fusion protein in carcinomas overexpressing HER2[J]. Gene Ther, 2005, 13(4): 313-320.
- [22] Xu YM, Wang LF, Jia LT, *et al.* A caspase-6 and anti-human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) antibody chimeric molecule suppresses the growth of HER2-overexpressing tumors[J]. J Immunol, 2004, 173(1): 61-67.

[收稿日期] 2007 - 01 - 06

[修回日期] 2007 - 01 - 19

[本文编辑] 韩 丹

· 科技动态 ·

前列腺素 E2 通过 Gs-Axin- β -Catenin 信号途径促进结肠癌细胞生长

近年来的研究表明,环氧酶-2(COX-2)及其分泌的炎症代谢产物前列腺素 E2(PGE2)在结肠癌细胞生长中发挥重要作用。非甾体类抗炎药(NSAIDs)通过抑制 COX-2 和减少 PGE2 的产生,能够减缓人体以及 APCmin 肠内成瘤小鼠中结肠癌肿瘤的生长。

作者研究发现 PGE2 能显著促进结肠癌细胞的生长,但并不依赖于生长因子受体 EGFR,而是通过肿瘤细胞生长调节信号 β -Catenin 途径。 β -Catenin 是 Wnt 通路的关键转录因子。正常生理情况下 β -Catenin 由 APC、Axin、GSK-3 等蛋白介导泛素化降解。结肠癌细胞中 β -Catenin 高度活化,通过启动 β -Catenin/TCFs/LEF 转录因子复合体的转录,调节细胞增殖和分化。

实验结果发现,PGE2 能够增强 β -Catenin 信号转录因子 TCF/LEF 的转录活性,主要是通过激动 G 蛋白耦联受体——EP2。EP2 的作用在于一方面通过 G 蛋白 β_γ 亚基激活磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)进而激活 AKT,活化的 AKT 能够抑制 GSK-3 从而抑制 β -Catenin 降解;另一方面,G 蛋白 s 亚基能够直接与 Axin 蛋白中 G 蛋白信号调节域(RGS)结合。免疫共沉淀及胞外蛋白结合试验结果显示,G 蛋白 α_s 亚基的活化形式 $G\alpha_s(QL)$ 能特异地结合 Axin 蛋白 RGS 功能域,并能促进 GSK-3 与 Axin 蛋白复合物的解离。PEG2 的这些作用均增加了 β -Catenin 的稳定与入核,进而激活 LEF 增强 β -Catenin 依赖的细胞生长信号,促进结肠癌细胞的生长。

COX-2 及其介导的炎症反应促进结肠癌细胞生长的作用一直为人们所关注。该研究为 COX-2 在结肠癌中的作用机制研究提供了新的线索,也为 NSAIDs 在治疗结肠癌的临床应用提供了新的思路。

[杨鹏远 摘译, 安华章 审阅. Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, *et al.* Science, 2005, 310(5753): 1504-1510.]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》,全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定,正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示(pH 用正体除外),例如 m (质量)、 t (时间)、 c (浓度)、 V (体积)、 p (压力)、 F (力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示,例如 kg(千克)、m(米)、h(小时)、mol/L(摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的浓度或质量浓度时,一般使用 L(升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时,不能写成 mg/kg/d 的形式,应写成 mg/(kg · d)或 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 的形式。(5)单位符号常见书写错误:长度单位符号 A[·](埃)已不用,应写作 0.1 nm;时间单位“小时”符号为 h(不是 hr)、“秒”符号为 s(不是 sec);转速单位符号为 r/min(不是 rpm);量浓度单位符号为 mol/L(不是 M、N,也不是 mol/mm³);力的单位“牛顿”符号为 N(不是 dyn(达因)、kgf(千克力),换算 1 dyn = 10⁻⁵ N);热量单位“焦耳”符号为 J(不是 cal(卡)、kcal(千卡),换算 1 cal = 4.187 J);放射性活度单位符号为 Bq(不是 Ci(居里),换算 1 Ci = 3.7 × 10¹⁰ Bq)。

(本刊编辑部)