

干细胞因子对糖尿病小鼠结肠Cajal间质细胞的干预效应

徐丽明, 林琳, 汤玉蓉, 张红杰, 李学良

■背景资料

糖尿病胃肠动力障碍的发病机制目前仍不清楚, 临床上缺乏有效的治疗手段。随着对Cajal间质细胞功能的研究日益增多, 人们对该疾病的认识不断深入, Cajal间质细胞有望成为治疗该病新的突破口。

徐丽明, 林琳, 汤玉蓉, 张红杰, 李学良, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

徐丽明, 南京医科大学在读硕士, 主要从事胃肠动力性疾病的

研究。

国家重点基础研究发展计划资助项目, No. 2006CB503908

作者贡献分布: 此课题由林琳设计并主要负责; 研究过程由徐丽明和汤玉蓉合作完成; 研究所用试剂及分析工具由徐丽明提供; 数据分析由徐丽明和汤玉蓉合作完成; 论文撰写由徐丽明完成; 张红杰、李学良协助课题设计并修改论文。

通讯作者: 林琳, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化科, lin9100@yahoo.com.cn

电话: 025-83718836-6920

收稿日期: 2007-12-24 修回日期: 2008-03-12

Effect of stem cell factor on colon interstitial cells of Cajal in murine with diabetes mellitus

Li-Ming Xu, Lin Lin, Yu-Rong Tang, Hong-Jie Zhang, Xue-Liang Li

Li-Ming Xu, Lin Lin, Yu-Rong Tang, Hong-Jie Zhang, Xue-Liang Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the State Key Development Program for Basic Research of China, No. 2006CB503908

Correspondence to: Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. lin9100@yahoo.com.cn

Received: 2007-12-24 Revised: 2008-03-12

Abstract

AIM: To investigate whether exogenous stem cell factor (SCF) can improve the diabetes-associated depletion of interstitial cells of Cajal (ICC) in mice with diabetes mellitus (DM).

METHODS: DM mice were intraperitoneally injected with streptozocin (STZ) to induce an experimental model. Male C57/BL6 mice were randomly divided into control group, DM group and DM + SCF group. The mice in DM + SCF group were given exogenous SCF (0.2 μ g/kg per day, ip) for 6 wk, and the mice in control group and DM group were given the same amount of phosphate buffer (pH = 7.4). All the mice were sacrificed after 6 wk. ICC changes in the distal colon were assessed by immunohistochemistry, transmission electron microscopy and Western

blot, and SCF expression in the distal colon was analyzed by Western blot.

RESULTS: The expression of SCF in the distal colon was significantly reduced in DM group as compared with that in the control group (178.97 ± 13.51 vs 200.25 ± 16.48 , $P < 0.05$), accompanied with the depletion (72 ± 10 vs 102 ± 12 , $P < 0.05$) and microscopic lesions of ICC in the distal colon. The expression of SCF in the distal colon was increased in DM + SCF group (210.14 ± 11.8 , $P < 0.05$), along with the dramatic improvement of ICC quantity (87 ± 10 , $P < 0.05$) and ultrastructure in the distal colon as compared with those in DM group.

CONCLUSION: Exogenous SCF may improve the DM-associated depletion of colon ICC.

Key Words: Diabetes mellitus; Stem cell factor; Interstitial cells of Cajal; Colon; Western blot; Immunohistochemistry

Xu LM, Lin L, Tang YR, Zhang HJ, Li XL. Effect of stem cell factor on colon interstitial cells of Cajal in murine with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(12): 1294-1298

摘要

目的: 探讨外源性干细胞因子(stem cell factor, SCF)能否改善糖尿病(diabetes mellitus, DM)小鼠结肠Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)的异常病变。

方法: DM小鼠一次性ip链脲佐菌素(STZ, 150 mg/kg)造模, 将♂ C57/BL6小鼠分为正常对照组(control组)、糖尿病组(DM组)、糖尿病+外源性SCF组(DM+SCF组); DM+SCF组ip SCF 0.2 μ g/(kg·d), control组和DM组每天ip等量的磷酸盐缓冲液(pH = 7.4), 干预6 wk后处死所有小鼠, 以Western blot检测远端结肠组织中SCF的表达情况, 以免疫组化、透射电镜和Western blot观察远端结肠ICC的变化。

结果: DM小鼠远端结肠组织中SCF水平明显降低(178.97 ± 13.51 vs 200.25 ± 16.48 ,

■同行评议者

关玉盘, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

$P<0.05$), 且伴结肠组织中ICC数量减少(72 ± 10 vs 102 ± 12 , $P<0.05$)、超微结构严重破坏. DM鼠给予外源性SCF干预后, 结肠组织中SCF表达(210.14 ± 11.8)上调($P<0.05$), 且ICC的数量(87 ± 10 , $P<0.05$)和超微结构显著改善.

结论: 外源性SCF对糖尿病相关的结肠ICC异常病变有一定改善或逆转作用.

关键词: 糖尿病; 干细胞因子; Cajal间质细胞; 结肠; 免疫印迹; 免疫组化

徐丽明, 林琳, 汤玉蓉, 张红杰, 李学良. 干细胞因子对糖尿病小鼠结肠Cajal间质细胞的干预效应. 世界华人消化杂志 2008; 16(12): 1294-1298
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1294.asp>

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者中, 胃肠动力障碍的发病率为25%-76%^[1-2], 结肠动力障碍是DM常见并发症之一, 临床上可有便秘与腹泻等症状, 其中便秘在1型DM患者中发病率很高^[3], 也是2型DM最常见的胃肠道症状^[4], 严重影响患者的生活质量与血糖控制. Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是胃肠道起搏细胞, 且介导神经递质的产生和作用^[5-6], 其数量和结构改变可能是DM结肠动力障碍重要原因^[7-9]. ICC特异性表达的酪氨酸激酶受体c-Kit, 其配体干细胞因子^[10](stem cell factor, SCF)已被证实对ICC具有重要调控作用^[11-12]. 本研究将初步探讨外源性SCF对DM小鼠结肠ICC的作用或影响.

1 材料和方法

1.1 材料 4-6 wk ♂ C57/BL6小鼠(上海斯莱克公司), 链脲佐菌素(streptozocin, STZ, Sigma, USA), SCF抗体(R&D, UK), c-Kit抗体(Santa Cruz, USA), 二抗(Santa Cruz, USA), philips EM-400透射电镜等.

1.2 方法

1.2.1 建立DM小鼠模型、分组及干预: DM小鼠予一次性ip STZ(150 mg/kg)造模^[13-14], 72 h后及1 wk后尾静脉采血, 两次血糖均 ≥ 12 mmol/L者为DM小鼠模型建立, 不符合条件者予以剔除. 所有实验小鼠分为正常对照组(control组, $n = 6$)、糖尿病组(DM组, $n = 6$)和糖尿病+外源性SCF干预组(DM+SCF组, $n = 6$). 干预(共6 wk): DM+SCF组给予SCF ip[0.2 μ g/(kg·d)], control组和DM组每天ip等量的磷酸盐缓冲液(pH = 7.4),

6 wk结束后, 停止干预3 d后处死各组小鼠. 取小鼠距肛门1 cm左右的远端结肠组织约2 cm.

1.2.2 结肠组织SCF及c-Kit的表达(Western blot法): 取约0.5 g远端结肠研磨提取蛋白, BCA法测定蛋白浓度. 按50 μ g蛋白/泳道加样, 恒流40 mA电泳, 恒压100 V转膜2 h, 50 mL/L牛奶封闭1.5 h. 检测SCF时, 加入SCF一抗(1:500), 37℃孵育1 h, 4℃过夜, 加入二抗(1:2000), 37℃孵育2 h, 曝光、显影. 检测c-Kit时, 一抗浓度为1:200, 二抗浓度为1:1500, 其余条件同前.

1.2.3 结肠组织c-Kit的表达(免疫组化, SP法): 取远端结肠约0.5 cm, 常规固定、包埋、切片, 脱蜡至水、抗原修复. 加c-Kit一抗(1:100)50 μ L, 37℃孵育1 h后4℃过夜, 加生物素标记的二抗及链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶各50 μ L, 室温孵育各15 min, DAB显色, 复染、脱水、封片. 结果判断: 显微镜下胞质出现棕黄色片状或颗粒状物为阳性.

1.2.4 ICC超微结构观察(电镜): 取远端结肠约0.5 cm, 放入戊二醛固定, 经前固定、后固定、块染、脱水、浸渍后包埋、聚合, 半薄切片定位观察, 确定组织分层后, LKB-II超薄切片机切片, 染色后透射电镜观察.

统计学处理 所有数据录入SPSS10.0软件包分析, 以mean \pm SD表示, 采用方差分析和成组t检验, $P<0.05$ 为有统计学差异.

2 结果

2.1 远端结肠组织中SCF和c-Kit蛋白表达(Western blot) 干预6 wk后, DM组远端结肠中SCF和c-Kit蛋白分别较正常对照组显著降低(178.97 ± 13.51 vs 200.25 ± 16.48 , 146.24 ± 16.64 vs 196.73 ± 8.48 , $P<0.05$), DM+SCF组较DM组显著增加(210.14 ± 11.8 vs 178.97 ± 13.51 , 169.36 ± 15.8 vs 146.24 ± 16.64 , $P<0.05$). DM+SCF组与正常对照组中SCF蛋白表达无统计学差异($P>0.05$), 而c-Kit蛋白有统计学差异 ($P<0.05$, 图1-2).

2.2 远端结肠组织中c-Kit表达(免疫组化) 干预6 wk后, DM组远端结肠c-Kit阳性细胞数较正常对照组明显减少(72 ± 10 vs 102 ± 12 /5个高倍镜视野, $P<0.05$), DM+SCF组较DM组显著增加(87 ± 10 vs 72 ± 10 /5个高倍镜视野, $P<0.05$), 但尚未达到正常对照组水平(87 ± 10 vs 102 ± 12 /5个高倍镜视野, $P<0.05$, 图3).

2.3 电镜结果 正常对照组小鼠远端结肠中ICC核膜完整, 胞质内富含细胞器, 如内质网、线粒

■研发前沿

近来, 干细胞因子在Cajal间质细胞以及胃肠动力障碍中的病理生理机制成为研究热点.

■创新盘点

本研究首次在体内实验应用外源性干细胞因子对结肠Cajal间质细胞进行干预, 结果验证了干预的有效性及其对糖尿病小鼠Cajal间质细胞产生的显著影响.

■应用要点

本研究结果可能为临床治疗糖尿病结肠功能障碍提供新的理论依据。

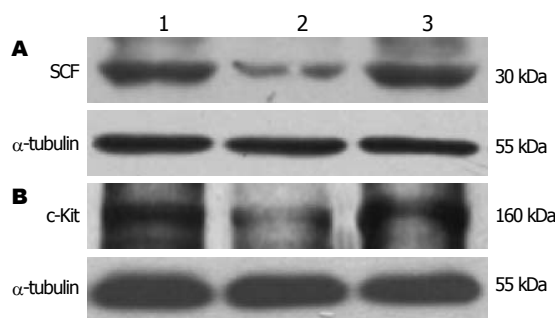


图1 Western blot检测远端结肠SCF和c-Kit蛋白表达。A: SCF; B: c-Kit。1: 正常组; 2: DM组; 3: DM+SCF组。

体等, 细胞器结构清晰, 发育良好; ICC与周围的ICC、神经纤维以及平滑肌细胞间形成紧密连接。DM组小鼠远端结肠ICC出现基膜溶解, 细胞器破坏、数量减少, 内质网扩张, 线粒体肿胀甚至空泡样变性; ICC与周围细胞之间的紧密连接也被破坏。DM+SCF组结肠ICC的结构病变较DM组有所改善(图4)。

3 讨论

DM结肠动力障碍的病理生理特点是: 结肠张力和收缩力低下、蠕动减慢、排空延迟^[15], 其机制尚不完全清楚, 肠道ICC病变是重要原因之一^[7], 临床缺乏有效的治疗手段。ICC是分布在胃肠神经末梢与平滑肌细胞之间的一类特殊细胞群, 他不仅是胃肠道起搏细胞, 产生并传导慢波, 还参与神经信号的传递, 控制胃肠平滑肌运动^[6,16]。研究证实ICC网络病变可导致胃肠起搏功能紊乱及电兴奋传导障碍, 胃肠平滑肌发生多种电节律紊乱(如慢波不规则或消失、收缩减弱或不能产生有效的推进性收缩), 临床上出现多种胃肠动力障碍症状; ICC的特异性标志是表达酪氨酸激酶受体c-Kit(CD117), 其胞外部分为SCF受体区, 胞内部分为酪氨酸激酶区, 很多研究已证明, 胃肠道ICC数量及结构的异常与多种胃肠疾病有关, 包括DM胃肠动力障碍、假性肠梗阻、先天性巨结肠、慢传输型便秘、食管失弛缓等^[17-21]。目前, 引起DM相关的ICC异常改变的病理生理学机制尚不清楚, 认为可能与胰岛素信号减弱、SCF减少或高糖等因素有关。本实验结果发现DM 6 wk的小鼠远端结肠中ICC数量明显减少、ICC超微结构严重破坏, 与文献报道一致^[9]。

SCF是一种重要的多功能生长因子, 是c-Kit受体的天然配体, SCF与Kit结合组成Kit-SCF信号系统, 活化了酪氨酸激酶, 导致一系列磷酸化过程。Kit-SCF信号系统参与了机体所有Kit阳性

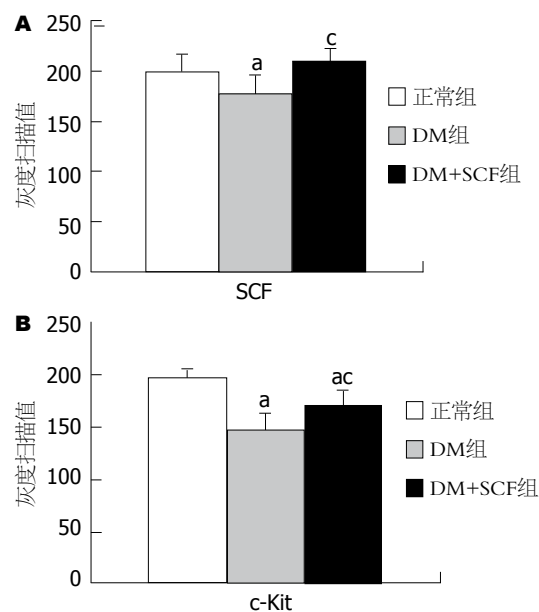


图2 Western blot灰度扫描值。A: SCF; B: c-Kit。* $P < 0.05$ vs 正常组; * $P < 0.05$ vs DM组。

细胞的发育、分化、增殖等过程^[22-23], 同样也与ICC的增殖、分化和表型维持密切相关^[11,24]。小鼠SCF由10号染色体的steel(SI)位点编码, 该编码序列缺失的成年(出生后20 d)SI/SI^d小鼠SCF合成严重受损, 胃肠道ICC难以识别^[25]。Ward通过抑制3-磷脂酰醇激酶(PI3-K), 观察对新生及成年(出生后30 d)BALB/c小鼠空肠ICC的影响, 发现抑制PI3-K途径后新生小鼠和成年小鼠空肠ICC均减少, 认为PI3-K途径是SCF-Kit信号途径可能的作用环节^[26]。本实验中, DM小鼠远端结肠组织中SCF表达明显下调, 同时结肠ICC数量减少、超微结构被破坏; 而DM小鼠予以外源性SCF干预后, 结肠组织中SCF水平上调, 同时ICC数量及超微结构得到明显改善, 虽然未完全恢复到正常水平, 但该结果提示外源性SCF可以改善或逆转DM相关的结肠ICC病变; 异常的ICC未能完全恢复, 是否与干预时间、给药途径、剂量和/或信号通路等有关, 尚待验证。

SCF以两种形式存在, 即可溶性干细胞因子(soluble stem cell factor, s-SCF)(分子量约24 kDa)和膜结合型干细胞因子(membrane-bound stem cell factor, m-SCF)(分子量约27 kDa), 两者都有生物学活性。Rich *et al*^[27]对BALB/c小鼠空肠ICC体外实验研究发现m-SCF对ICC有更大作用; 本实验采用的外源性SCF为重组小鼠SCF(分子量约18 kDa), 对DM小鼠干预6 wk后, 测得结肠组织中SCF分子量约30 kDa, 提示m-SCF表达增高, 同时使DM相关的结肠ICC



图 3 远端结肠c-Kit阳性细胞(×400). A: 正常组; B: DM组; C: DM+SCF组.

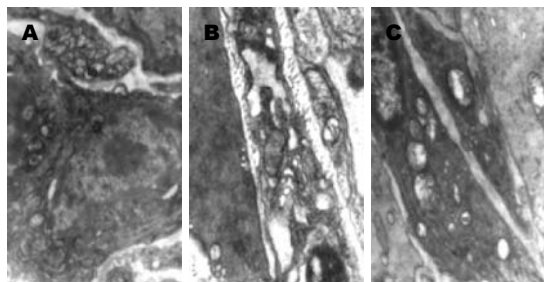


图 4 电镜结果. A: 正常组; B: DM组; C: DM+SCF组.

病变得以改善, 提示外源性SCF可能为临床治疗DM胃肠动力障碍提供新的理论依据.

4 参考文献

- 1 Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 98: 378-384
- 2 Icks A, Haastert B, Rathmann W, Wareham N. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1067-1069; author reply 1069
- 3 Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, Melton LJ 3rd. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2808-2816
- 4 Ko GT, Chan WB, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 670-674
- 5 Kito Y, Ward SM, Sanders KM. Pacemaker potentials generated by interstitial cells of Cajal in the murine intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C710-C720
- 6 Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Intimate relationship between interstitial cells of cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine. *Cell Tissue Res* 1999; 295: 247-256
- 7 Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Vanderwinden JM, Takakura R, Kinoshita K, Miyagawa J, Chen H, Miyazaki Y, Kiyohara T, Shinomura Y, Matsuzawa Y. Deficiency of KIT-positive cells in the colon of patients with diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 666-670
- 8 Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 102-108
- 9 Long QL, Fang DC, Shi HT, Luo YH. Gastro-electric

- dysrhythm and lack of gastric interstitial cells of cajal. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1227-1230
- 10 Wu JJ, Rothman TP, Gershon MD. Development of the interstitial cell of Cajal: origin, kit dependence and neuronal and nonneuronal sources of kit ligand. *J Neurosci Res* 2000; 59: 384-401
- 11 Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *J Physiol* 2006; 576: 721-726
- 12 Torihashi S, Nishi K, Tokutomi Y, Nishi T, Ward S, Sanders KM. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology* 1999; 117: 140-148
- 13 Kitayama J, Faraci FM, Gunnett CA, Heistad DD. Impairment of dilator responses of cerebral arterioles during diabetes mellitus: role of inducible NO synthase. *Stroke* 2006; 37: 2129-2133
- 14 Yu X, Tesiram YA, Towner RA, Abbott A, Patterson E, Huang S, Garrett MW, Chandrasekaran S, Matsuzaki S, Szweda LI, Gordon BE, Kem DC. Early myocardial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice: a study using in vivo magnetic resonance imaging (MRI). *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 6
- 15 Jung HK, Kim DY, Moon IH, Hong YS. Colonic transit time in diabetic patients--comparison with healthy subjects and the effect of autonomic neuropathy. *Yonsei Med J* 2003; 44: 265-272
- 16 Ito-Dufros Y, Funakoshi Y, Uehara A, Oishi K. In vitro development of gut-like tissue demonstrating rhythmic contractions from embryonic mouse intestinal cells. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 288-300
- 17 He CL, Soffer EE, Ferris CD, Walsh RM, Szurszewski JH, Farrugia G. Loss of interstitial cells of cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology* 2001; 121: 427-434
- 18 Streutker CJ, Huizinga JD, Campbell F, Ho J, Riddell RH. Loss of CD117 (c-kit)- and CD34-positive ICC and associated CD34-positive fibroblasts defines a subpopulation of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 228-235
- 19 Taguchi T, Suita S, Masumoto K, Nagasaki A. An abnormal distribution of C-kit positive cells in the normoganglionic segment can predict a poor clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15: 153-158
- 20 Wedel T, Bottner M, Krammer HJ. The enteric nervous system and interstitial cells of Cajal. Changes in chronic constipation in adults. *Pathologie* 2007; 28: 143-148
- 21 Watanabe Y, Ando H, Seo T, Katsuno S, Marui Y, Ono Y, Torihashi S. Attenuated nitrergic inhibitory neurotransmission to interstitial cells of Cajal in

■名词解释

c-Kit蛋白: 是已发现的Cajal间质细胞表面特异性标志物, 即酪氨酸激酶受体, 检测其含量可作为消化系Cajal间质细胞的定量指标, 干细胞因子是c-Kit的天然配基.

■同行评价

本课题设计及研究方法合理, 结果与结论相符, 讨论条理清晰, 具有一定的科学性和可靠性, 也具有科研和临床实用价值.

- the lower esophageal sphincter with esophageal achalasia in children. *Pediatr Int* 2002; 44: 145-148
- 22 Li J, Goodyer CG, Fellows F, Wang R. Stem cell factor/c-Kit interactions regulate human islet-epithelial cluster proliferation and differentiation. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 961-972
- 23 Bashamboo A, Taylor AH, Samuel K, Panthier JJ, Whetton AD, Forrester LM. The survival of differentiating embryonic stem cells is dependent on the SCF-KIT pathway. *J Cell Sci* 2006; 119: 3039-3046
- 24 Horvath VJ, Vittal H, Lorincz A, Chen H, Almeida-Porada G, Redelman D, Ordog T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2006; 130: 759-770
- 25 Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Harney SC, Sanders KM. Impaired development of interstitial cells and intestinal electrical rhythmicity in steel mutants. *Am J Physiol* 1995; 269: C1577-C1585
- 26 Ward SM, Brennan MF, Jackson VM, Sanders KM. Role of PI3-kinase in the development of interstitial cells and pacemaking in murine gastrointestinal smooth muscle. *J Physiol* 1999; 516 (Pt 3): 835-846
- 27 Rich A, Miller SM, Gibbons SJ, Malysz J, Szurszewski JH, Farrugia G. Local presentation of Steel factor increases expression of c-kit immuno-reactive interstitial cells of Cajal in culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G313-G320

编辑 程剑侠 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 2008-04-28)