

辣椒素受体基因多态性与肠易激综合征的相关性

张志强, 王沁, 王毕娟

■背景资料

由于生活节奏的加快, 以及社会环境因素的改变等诸多因素的影响, IBS的发病率有逐渐上升的趋势, 因严重影响人们的生活质量而日益受到重视, 但其发病原因及发病机制目前还不清楚。

张志强, 王沁, 王毕娟, 兰州大学第一医院消化科 甘肃省兰州市 73000

张志强, 兰州大学硕士在读, 主要从事肠易激综合征的分子机制研究。

作者贡献分布: 张志强与王沁对此文所作贡献均等; 此课题由张志强及王沁共同设计; 研究过程由张志强、王沁及王毕娟操作完成; 研究所用试剂、实验室由王沁提供; 数据分析由张志强与王沁共同完成; 本文写作由张志强、王沁及王毕娟共同完成。

通讯作者: 王沁, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 730000, 甘肃省兰州市, 兰州大学第一医院消化科. chenqp@lzu.edu.cn

电话: 0931-8625200-6205

收稿日期: 2009-10-19 修回日期: 2009-11-07

接受日期: 2009-11-09 在线出版日期: 2009-12-08

Relationship between TRPV1 gene polymorphism and irritable bowel syndrome

Zhi-Qiang Zhang, Qin Wang, Bi-Juan Wang

Zhi-Qiang Zhang, Qin Wang, Bi-Juan Wang, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Professor Qin Wang, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. chenqp@lzu.edu.cn

Received: 2009-10-19 Revised: 2009-11-07

Accepted: 2009-11-09 Published online: 2009-12-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) gene polymorphism and irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS: Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and direct sequence analysis were used to comparatively analyze the polymorphism of the TRPV1 gene in patients with IBS ($n = 73$) fulfilling the Rome III criteria and healthy controls ($n = 65$).

RESULTS: A total of three genotypes were detected in IBS patients and healthy controls: CC, CT and TT. The frequencies of CC genotype and C allele in IBS patients were significantly higher than those in healthy controls (genotype: $\chi^2 = 6.858$, $P = 0.032$; allele: $\chi^2 = 4.174$, $P = 0.041$). A significant difference was found in TRPV1 gene polymorphism between IBS and healthy controls

($P < 0.05$).

CONCLUSION: The TRPV1 gene polymorphism is associated with the development of IBS. The presence of CC genotype and C allele probably increases the susceptibility of individuals to IBS. TRPV1 may be a novel therapeutic target for IBS.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Transient receptor potential vanilloid 1; Restriction fragment length polymorphism

Zhang ZQ, Wang Q, Wang BJ. Relationship between TRPV1 gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(34): 3514-3518

摘要

目的: 探讨辣椒素受体(transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)基因多态性与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的相关性。

方法: 以罗马Ⅲ诊断标准纳入病例73例, 正常对照65例, 采用聚合酶链反应限制性酶切片段多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)方法对研究对象进行TRPV1的基因型和等位基因分析, 并对突变的纯合基因型进行直接测序。

结果: 测出3种TRPV1基因型: CC型、CT型、TT型。IBS组CC基因型的频率明显高于对照组(25 vs 10, $\chi^2 = 6.858$, $P = 0.032$), 等位基因C的频率IBS组明显高于正常对照组(93 vs 67, $\chi^2 = 4.174$, $P = 0.041$), IBS组与对照组之间有统计学差异($P < 0.05$), TT基因型的测序结果与预期相符合。

结论: TRPV1基因多态性可能影响个体对IBS的遗传易感性以及IBS患者的内脏高敏感性, 表现为CC基因型及等位基因C的个体对IBS易感, 他有望成为IBS治疗的一个靶点。

关键词: 肠易激综合征; 辣椒素受体; 限制性酶切片断多态性

张志强, 王沁, 王毕娟. 辣椒素受体基因多态性与肠易激综合征

■同行评议者

田宇彬, 教授, 青岛大学医学院附属医院消化内科

的相关性. 世界华人消化杂志 2009; 17(34): 3514-3518
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3514.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠道疾病,人群中发病率为5%-20%。腹痛及腹部不适为其主要症状,严重影响患者的生活质量^[1-2]。由于受到遗传、炎症、心理等多方面因素共同作用的影响,导致胃肠道功能的易激性改变,表现为引起内脏性疼痛或不适的伤害性刺激的阈值降低,即内脏高敏感性(visceral hyperalgesia, VHL),但确切发病机制目前还不太清楚。辣椒素受体(transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)广泛分布于中枢、外周神经和胃肠道,可以感受热、化学、炎症、机械等伤害性刺激,当TRPV1被激活后,可引起细胞Ca²⁺内流、细胞去极化、钙离子基因相关肽及P物质的释放增加,P物质是重要的神经递质,可以介导VHL的形成。有研究表明TRPV1在VHL的发生中起着重要作用^[3],并且在IBS的肠道黏膜表达明显高于正常患者^[4]。但也有研究表明辣椒素及其类似物姜辣素对5-HT₃和P物质激动剂等在水貂呕吐模型和大鼠异嗜模型的止吐作用,作用机制可能与NK1受体(P物质的受体之一)、5-HT₃受体及信号转导系统调节有关。Abdel *et al*在豚鼠回肠平滑肌的体外试验证明,姜辣素对5-HT₃受体有抑制作用^[5];国内、外多项研究表明,遗传学因素在IBS发病中起着重要作用,对遗传起着决定性因素的基因(如:基因多态性)是研究的热点之一:5-HT及其转运体基因、胆囊收缩素、IL-10等基因多态性与IBS存在相关性^[6-12]。TRPV1基因位于人类17p13染色体,第12外显子有多态性位点(rs_8065080),可以发生C-T错义突变或变异,表现为编码氨基酸的不同。但此位点的多态性是否与IBS有关的报道目前还不多。因此,探索TRPV1基因多态性与IBS的相关性有重要临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-09/2009-05到兰州大学第一医院就诊的IBS患者73例,其中男32例,女41例,平均年龄30.1±2.07岁,全部患者均符合罗马III诊断标准^[13-14]。详细询问患者病史,进行全面体格检查,电子结肠镜、X线气钡双重对比造影、超声以及血、尿、粪、血生化等相关检

查排除肠道肿瘤、炎症性肠病、慢性胰腺炎、肠道感染、结肠憩室等因素引起的器质性疾病;吸收不良综合征、甲状腺疾病、糖尿病、药物不良反应引起的便秘或腹泻症状、功能性腹痛、功能性便秘、功能性腹泻等疾病的患者不被纳入。以兰州大学第一医院体检中心经全面体检结果为正常的健康志愿者65例为正常对照,其中男30例,女35例,平均年龄30.2±1.29岁。全部受试者均停用可影响胃肠功能的药物1 wk以上;人淋巴细胞分离液(分离密度为1.077 kg/L)购于天津灏洋生物公司;蛋白酶K购于BBI公司;PCR(Taq)扩增试剂盒(SK2502-N)购于上海生工生物工程公司;限制性内切酶*Tai* I 购于MBI公司(ER-1141);琼脂糖购于BBI公司;DNA Marker(TaKaRa DL500 bp)购于宝生物(大连)有限公司;国产分析纯和实验耗材由兰州大学第一医院中心实验室提供。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及血液基因组DNA的抽提: 采空腹静脉血2 mL, EDTA抗凝,用人淋巴细胞分离液分离单个核细胞于1.5 mL的离心管中,用苯酚-氯仿法提取血液基因组DNA。

1.2.2 引物设计: 参考SNP数据库信息(rs_8065080),用Primer Premier 5.0软件设计引物, Oligo 6.90软件对引物进行评价,引物序列为: 上游引物: 5'-TGT CCT CTG TCC ACC CTC-3'; 下游引物: 5'-GTT CTC AAG ACG CAT CCC-3',由上海生工生物工程公司合成,引物用缓冲液配成100 μmol/L贮存液, -20℃低温保存,使用前稀释成10 μmol/L。

1.2.3 PCR扩增目的基因: 用PCR扩增试剂盒按如下方法配制反应体系: ddH₂O 14 μL、5× Buffer 5 μL、dNTP 2.5 μL、MgCl₂ 1.5 μL、Taq 酶0.3 μL、模板DNA 1 μL, 上、下游引物各1 μL, 总反应体系25 μL, 按下列程序进行PCR扩增: 94℃预变性5 min、94℃变性30 s、57℃退火30 s、72℃延伸45 s、35个循环, 72℃再延伸5 min; 取5 μL PCR产物用2%琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙啶染色, 以DNA Marker(DL500 bp)为参照, 在凝胶成像系统下观察扩增的目的基因, 片段长度为305 bp。

1.2.4 限制性片段长度多态性分析(restriction fragment length polymorphism, RFLP): 配制酶切反应体系: 灭菌双蒸水18 μL, 10× Buffer R 2 μL, PCR产物10 μL, 限制性内切酶*Tai* I 2 μL, 反应总体系为32 μL, 65℃水浴16 h(酶切过夜), 3%琼脂

■研究前沿

基因多态性与IBS的关系是当前研究的热点,亟待解决的问题是遗传易感性是否与其他相关因素共同在肠易激综合征的发病中发挥作用。

■ 相关报道

Akar *et al* 研究发现 TRPV1 在 IBS 患者肠道的表达明显高于正常对照者, Caterina *et al* 发现体外培养的 TRPV1 基因敲除小鼠对各种有害刺激的反应都明显削弱。

表 1 TRPV1 基因型及等位基因分布 $n(\%)$

分组	基因型			等位基因	
	CC	CT	TT	C	T
IBS 组	25(34.2) ^a	43(58.9)	5(6.9)	93(63.7) ^c	53(36.3)
对照组	10(15.4)	47(72.3)	8(12.3)	67(51.5)	63(48.5)
合计	35(25.4)	90(65.2)	13(9.4)	160(58.0)	116(42.0)

$\chi^2 = 6.858$, ^a $P = 0.032$ vs 对照组基因型; $\chi^2 = 4.174$, ^c $P = 0.041$ vs 对照组等位基因。

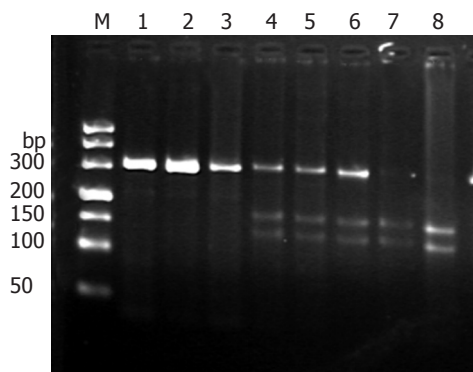


图 1 PCR 结果及限制性酶切电泳图。M: Marker; 1-2: PCR 产物, 大小为 305 bp; 3: TT 基因型; 4-6: CT 基因型; 7-8: CC 基因型。

糖凝胶电泳, 凝胶成像系统下观察, 判断基因型。

1.2.5 DNA 测序分析: 取突变型的 PCR 产物每个样本 50 μ L, 送交上海美季生物公司, PCR 产物经纯化后, 在 ABI-3730XL 测序仪上用双脱氧法进行双向测序分析, 测序结果在 NCBI 网站进行 BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>) 比对分析^[15]。

统计学处理 基因型及等位基因用频数及百分率(%)表示, 运用 SPSS11.0 统计学软件采用 $R \times C$ 表 χ^2 检验对数据进行统计学处理。以 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 PCR 产物酶切基因分型的琼脂糖凝胶电泳结果 检测出 3 种 TRPV1 基因型, 2 条 DNA 链均存在酶切位点为 CC 型(169 bp、136 bp), 只有一条链存在酶切位点为 CT 型(305 bp、169 bp、136 bp), 酶切位点消失则为 TT 型(305 bp)(图 1)。各基因型以及等位基因的频率及百分率分布见表 1。

2.2 PCR 产物直接测序及其 BLAST 比对结果 测序结果(图 2)与 NCBI 数据库进行 BLAST 比对结果 TT 基因型的测序结果与 NCBI 比对发现在 -116 位为 T, 与预期的结果相符合。

2.3 基因分型的相关数据统计 与对照组相比, 基

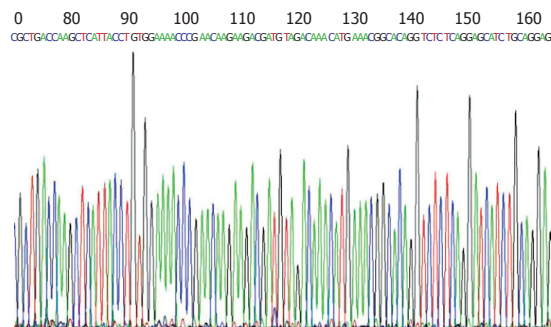


图 2 PCR 产物测序结果图。116 位等位基因为 T。

因型及等位基因差异有统计学意义($\chi^2 = 6.858$, 4.174 , $P = 0.032$, 0.041), 表现为 CC 基因型及 C 等位基因的个体更易患 IBS。

3 讨论

IBS 是最常见的功能性胃肠病, 随着人们生活水平的提高、饮食结构改变以及心理、社会、遗传等因素的影响, IBS 发病率呈上升趋势, 已成为近年来导致消化系统疾病谱变化的主要因素^[16]。

VHL 是 IBS 的重要发病机制, 表现为引起内脏性疼痛或不适的伤害性刺激的阈值降低, 严重影响人们的生活质量, 腹痛成为患者来医院求诊的重要原因之一。但 VHL 的机制目前还不清楚, 可能是由于: (1) 内脏机械性感受器的敏感性改变, VHL 的初级反应部位可能在肠壁的机械性受体, 由肠壁初级传入神经将内脏感觉信息传入中枢; (2) 感觉神经传入异常, 脊髓背角神经元兴奋性升高, 导致伤害性刺激在传入过程中被放大, 脊髓水平的异常改变对 VHL 形成和维持有重要的作用; (3) 中枢对疼痛的阈值降低^[17]。

TRPV1 是 TRP 家族的一类糖蛋白, 由 6 个跨膜蛋白组成的非选择性阳离子通道, 在人体由 839 个氨基酸组成, 相对分子质量为 95 kDa, 广泛分布于脊髓背根及迷走神经的中、小神经元上以及一些非神经组织中如膀胱上皮、肝、胃肠道、肥大细胞等^[3,16]。TRPV1 可以感受瞬时感受

器电位. 当被辣椒素类物质等伤害性刺激激活后, 可引降钙素基因相关肽及P物质的释放, 后者是重要的神经递质, 参与内脏高敏感性的形成. Akar *et al*用免疫组织化学方法对23例IBS患者及22例正常对照的肠黏膜细胞进行研究, 结果发现IBS患者的肠道内TRPV1感觉神经元平均值是正常人的3.5倍, TRPV1高表达与IBS具有相关性, TRPV1是IBS发生的病理生理学机制之一^[4]. 用基因敲除技术在VHL动物模型中也得出相似的结论^[18]. Caterina *et al*成功地培育出敲除VR1基因的小鼠, 体外培养的TRPV1阴性小鼠的初级感觉神经细胞对各种有害刺激的反应都严重削弱^[19], 因此, TRPV1对伤害性刺激的传递起关键作用, 对VHL的发生是必不可少的. 但也有研究表明辣椒素及其类似物姜辣素对5-HT3和P物质激动剂等在水貂呕吐模型和大鼠异嗜模型的止吐作用, 作用机制可能与NK1受体(P物质的受体之一)、5-HT3受体及信号转导系统调节有关; Abdel *et al*在豚鼠回肠平滑肌的体外试验证明, 姜辣素对5-HT3受体有抑制作用^[5], 辣椒素类物质可能存在剂量-效应关系的双向调节作用.

IBS患者存在家族聚集现象以及对双生子的研究说明这遗传因素在IBS发病机制中可能起着重要的作用^[4-6]. 国内外多项研究表明, 5-HT及其转运体基因、胆囊收缩素、IL-10等基因的多态性与IBS有关^[8-12]. TRPV1基因位于17P13染色体^[3]. TRPV1基因第12外显子存在多态性位点, 可以发生C-T变异或突变(rs_8065080), 在蛋白水平上表现为编码的氨基酸不同, 使其编码的氨基酸由异亮氨酸(Ile)变成缬氨酸(Val)^[20], 影响TRPV1的一级结构及空间构型, 使其表现的性质发生改变, 但该位点多态性是否与IBS的发病有关的报道目前还不多见.

当TRPV1等位基因表现为C时, DNA链存在*Tai* I 限制性酶切位点, 当发生突变时则该酶切位点消失, 不能被限制性内切酶切开, 因此, 本试验通过PCR-RFLP方法对该位点进行观察, 结果发现CC基因型的个体对IBS更易感($\chi^2 = 6.858$, $P = 0.032$), C等位基因是IBS发病的一个危险因素($\chi^2 = 4.174$, $P = 0.041$), 而表现为CT, TT基因型的个体2组未见有明显差别. 限制性内切酶可以特异性的识别酶切序列, 同时通过基因测序的方法也印证了试验的可行性和可靠性, 在研究对象入选标准上我们采用了最新的罗马III诊断标准, 保证了试验结果的同质性, 有利于

试验的可重复性. 因此, 我们可以得出结论, 当个体的基因型表现为纯合的CC型, 或等位基因表现为C时, TRPV1基因所表达受体蛋白可能与IBS的VHL有关, TRPV1有望成为治疗IBS的一个作用靶点.

总之, TRPV1基因多态性可能影响个体对IBS的易感性以及IBS患者的VHL. 但由于本试验研究的样本量还不够大, 患者年龄分布偏小, 有待于进行大样本, 广范围的研究, 为探索IBS的分子生物学机制提供试验依据.

4 参考文献

- 1 Maxion-Bergemann S, Thielecke F, Abel F, Bergemann R. Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 21-37
- 2 姚健敏, 陈淑洁, 孙蕾民. 浙江省肠易激综合征的流行病学和患者生活质量研究. *中华内科学杂志* 2003; 42: 34-37
- 3 陈敏, 张陆勇, 严明. 辣椒素受体研究进展. *中国临床药理学与治疗学* 2006; 11: 126-130
- 4 Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008; 57: 923-929
- 5 赵德雪, 杨志宏, 李明, 薛敏, 岳旺. 生姜对呕吐模型水貂止吐作用的研究. *中国药事* 2006; 20: 601-604
- 6 Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121: 799-804
- 7 Saito YA, Zimmerman JM, Harmsen WS, De Andrade M, Locke GR 3rd, Petersen GM, Talley NJ. Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 790-797
- 8 Wang BM, Jiang XZ, Yang YL, Liu WT, Cao XC, Zhao XZ. [A study of interleukin-10 gene polymorphism in irritable bowel syndrome] *Zhonghua Neike Zazhi* 2006; 45: 289-292
- 9 Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbs M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukes GE, Purvis I, Hicks GA. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004; 53: 1452-1458
- 10 Saito YA, Locke GR 3rd, Zimmerman JM, Holtmann G, Slusser JP, de Andrade M, Petersen GM, Talley NJ. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNBeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 465-470
- 11 Li Y, Nie Y, Xie J, Tang W, Liang P, Sha W, Yang H, Zhou Y. The association of serotonin transporter genetic polymorphisms and irritable bowel syndrome and its influence on tegaserod treatment in Chinese patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2942-2949
- 12 Cremonini F, Camilleri M, McKinzie S, Carlson P, Camilleri CE, Burton D, Thomforde G, Urrutia R, Zinsmeister AR. Effect of CCK-1 antagonist, dexloxiglumide, in female patients with irritable

■应用要点

本文进一步明确了IBS发病的分子学机制, 对IBS的基因诊断、个体化治疗以及临床新药的筛选等有一定意义.

■同行评价

本文探索TRPV1基因多态性与IBS的相关性有重要临床意义,对研究低毒、广谱、多靶点治疗IBS天然新药,促进中医药的科技进步有理论与应用价值。

- bowel syndrome: a pharmacodynamic and pharmacogenomic study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 652-663
- 13 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007, 长沙). *中华消化杂志* 2008; 28: 38-41
- 14 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491
- 15 丁六松, 张宇伟. BLAST序列比对与生物医学文献检索. *情报杂志* 2003; 22: 74-75
- 16 张琴, 谭婷婷, 彭燕. 辣椒素对内脏痛觉过敏的影响及其机制. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3884-3889
- 17 虞阳, 邹多武. 5-羟色胺4受体激动剂(替加色罗)临床应用进展. *中华消化杂志* 2006; 26: 215-216
- 18 Jones RC 3rd, Xu L, Gebhart GF. The mechanosensitivity of mouse colon afferent fibers and their sensitization by inflammatory mediators require transient receptor potential vanilloid 1 and acid-sensing ion channel 3. *J Neurosci* 2005; 25: 10981-10989
- 19 Ro JY, Lee JS, Zhang Y. Activation of TRPV1 and TRPA1 leads to muscle nociception and mechanical hyperalgesia. *Pain* 2009; 144: 270-277
- 20 Kim H, Neubert JK, San Miguel A, Xu K, Krishnaraju RK, Iadarola MJ, Goldman D, Dionne RA. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 2004; 109: 488-496

编辑 李军亮 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》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 cm \times 6 cm \times 4 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 \cdot 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. (科学编辑: 李军亮 2009-12-08)