

# 基因芯片检测对*H.pylori*感染的诊断价值及*H.pylori*毒力因子与疾病组织病理的相关性

任海涛, 徐樾巍, 李爱华

## ■背景资料

目前诊断*H.pylori*感染的方法分为侵袭性和非侵袭性两大类, 但对*H.pylori*毒力分型的检测较少, 单独检测CagA和VacA方法复杂, 很难在临床开展。因此很有必要发展新的高质量的, 灵敏度和特异度较高的, 且能够对*H.pylori*进行毒力分型的检测方法, 以更好的指导临床治疗。

任海涛, 徐樾巍, 李爱华, 首都医科大学附属北京儿童医院 北京市 100045

任海涛, 航空工业中心医院 北京市 100012

作者贡献分布: 本文的课题由任海涛与徐樾巍共同设计完成; 临床病例由任海涛收集完成; 研究过程和数据分析由任海涛与徐樾巍共同完成; 试剂盒由徐樾巍提供; 试验部分由李爱华完成。

通讯作者: 徐樾巍, 教授, 100045, 北京市西城区南礼士路56号, 首都医科大学附属北京儿童医院血清室。xxiwei@yahoo.com.cn

收稿日期: 2010-06-09 修回日期: 2010-07-27

接受日期: 2010-08-03 在线出版日期: 2010-09-18

## Diagnostic value of gene chip test for detection of *H.pylori* infection and relationship between *H.pylori* virulence factors and the severity of gastroduodenal lesions

Hai-Tao Ren, Xi-Wei Xu, Ai-Hua Li

Hai-Tao Ren, Xi-Wei Xu, Ai-Hua Li, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China  
Hai-Tao Ren, Aviation Industry Central Hospital, Beijing 100045, China

Correspondence to: Professor Xi-Wei Xu, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, 56 Nanlishi Road, Xicheng District, Beijing 100045, China. xxiwei@Yahoo.com.cn

Received: 2010-06-09 Revised: 2010-07-27

Accepted: 2010-08-03 Published online: 2010-09-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the diagnostic value of gene chip test for detection of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection in children, and to assess the relationship between *H.pylori* virulence factors and the severity of gastroduodenal lesions.

**METHODS:** A total of 30 children with symptoms of the digestive system, such as abdominal pain, vomiting, melena and hematemesis, underwent the <sup>13</sup>C breath test at Beijing Children's Hospital from October 2007 to April 2008. A gene chip test was then performed for positive cases. The sensitivity and specificity of the gene chip test were analyzed. Gastroscopy was performed in patients diagnosed with *H.pylori* infection by both of the above methods. The pathological

changes in gastroduodenal lesions were examined by gastroscopy to assess the relationship between *H.pylori* virulence factors and the severity of *H.pylori*. The results were analyzed by the Kappa test.

**RESULTS:** The gene chip test has a sensitivity of 93.7%, a specificity of 60%, and a rate of missed diagnosis of 6.3%. The coincidence rate between the <sup>13</sup>C breath test and gene chip test is 89.1%, showing a good consistency. *H.pylori* CagA antibody was detected in 96.6% (29/30) of the patients, while the detection rate of VacA antibody is 3.3%. *H.pylori* carrying CagA may have a stronger pathogenicity. The presence of CagA antibody was often related with gastritis, peptic ulcer and Henoch-Schonlein syndrome (abdominal type), while the presence of VacA antibody predicted more severe pathological manifestations.

**CONCLUSION:** The gene chip test has a high specificity and sensitivity in detection of *H.pylori* infection, and is useful for finding the relationship between *H.pylori* virulence factors and the severity of disease.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Gene chip; Virulence factor; Antibody

Ren HT, Xu XW, Li AH. Diagnostic value of gene chip test for detection of *H.pylori* infection and relationship between *H.pylori* virulence factors and the severity of gastroduodenal lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(26): 2826-2830

## 摘要

**目的:** 探讨基因芯片检测对幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染的诊断价值及*H.pylori*致病毒力因子抗体与疾病病理严重程度的关系。

**方法:** 对2007-10/2008-04具有腹痛, 呕吐, 呕血, 黑便等消化系统症状的30例患儿经<sup>13</sup>C呼气试验等方法进行*H.pylori*检测, 对阳性的患儿做血清基因芯片检测, 对基因芯片的检测方

## ■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

法进行敏感性、特异性分析;对两种方法均诊断*H.pylori*感染的病例行胃镜检查,观察镜下病变情况及组织病理改变,评估*H.pylori*毒力因子抗体与胃镜下表现及组织学严重程度的相关性.统计学分析采用诊断一致性分析Kappa检验.

**结果:**血清学基因芯片毒力因子抗体检测与<sup>13</sup>C呼气试验等检测方法比较,敏感性为93.7%,特异性为60.0%,漏诊率为6.3%,总的符合率89.1%,显示较好的一致性.说明基因芯片检测对*H.pylori*感染的诊断具有一定的价值.*H.pylori*致病因子抗体谱中,抗CagA阳性的患者,对应的疾病有胃炎,消化性溃疡,过敏性紫癜腹型等.抗体谱最常见的是抗CagA阳性的表达,说明与抗原决定簇有关,而对应疾病病理较重时会有抗VacA阳性的表达.

**结论:**基因芯片法检测*H.pylori*感染,具有特异性高,敏感性强的优点;同时能显示5种*H.pylori*毒力因子抗体,对了解*H.pylori*与疾病相关性、与疾病的严重程度关系及其指导用药均具有一定的意义.

**关键词:**幽门螺杆菌;基因芯片;毒力因子;抗体谱

任海涛, 徐桦巍, 李爱华. 基因芯片检测对*H.pylori*感染的诊断价值及*H.pylori*毒力因子与疾病组织病理的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18(26): 2826-2830  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2826.asp>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)与消化性溃疡,慢性胃炎,胃癌及黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤的发生密切相关<sup>[1]</sup>,如何通过有效的方法来诊断*H.pylori*感染,分析*H.pylori*毒力致病因子的情况,从而进一步根除*H.pylori*变得十分迫切和重要.目前诊断*H.pylori*感染的方法分为侵袭性和非侵袭性两大类<sup>[2]</sup>,侵袭性方法分为快速尿素酶法,细菌培养,病理组织切片.非侵袭性方法有血清学与<sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C呼气实验,粪便*H.pylori*多肽抗原检测等<sup>[3]</sup>.无论是侵袭性方法还是非侵袭性方法,均难以同时对*H.pylori*进行毒力分型,单独检测CagA和VacA方法复杂,很难在临床开展.因此,有些学者<sup>[4,5]</sup>认为,很有必要发展新的高质量、灵敏度和特异度较高,且能够对*H.pylori*进行毒力分型的检测方法,以更好地指导临床治疗.基因芯片<sup>[6]</sup>是20世纪90年代发展起来的一项前沿生物

技术,基因芯片又称DNA微阵列,是指按照预定位置固定在固相载体上很小面积内的千万个核酸分子所组成的微阵列.基因芯片技术是将待测样品DNA/RNA通过PCR/RT-PCR扩增,体外转录等技术渗入探针分子后,与位于芯片上的探针分子杂交,再通过扫描系统检测探针分子杂交信号强度,并且以计算机对探针信号进行综合分析,可获得样品大量基因序列即表达信息<sup>[7-9]</sup>.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2007-10/2008-05患儿30例,男17例,女13例,其中年龄最大16岁,年龄最小14 mo,具有腹痛,呕吐,反酸,暖气,呕血,黑便等消化系统症状.其中腹痛24例,呕吐17例,呕血3例,便血3例,泛酸6例,暖气4例.腹痛部位以脐周最多见,共20例,其次分别为中上腹、右上腹、右下腹、全腹.首发症状为皮肤紫癜者2例.所有患者在2 wk内未服用抗生素及抑酸药治疗.所有患者进行血清*H.pylori*现症感染条带或<sup>13</sup>C呼气试验,或病理组织学,或尿素酶快速试验检查等,对2种以上方法*H.pylori*检测阳性的患者做基因芯片检查.其中病理诊断*H.pylori*阳性4例,<sup>13</sup>C呼气试验诊断*H.pylori*阳性3例,血清学诊断*H.pylori*阳性27例.*H.pylori*蛋白检测芯片试剂盒由深圳欣康基因数码科技有限公司生产,批号:080307. Olympus GIF-XP240或GIF-XQ 240小儿电子胃镜.

**1.2 方法** 所有入组病例采集静脉血1 mL于干燥管中,分离血清.在芯片的窗口内加洗涤剂4滴,均匀湿润所有膜面,滤液时间90-120 s.血液抽出后,静置40 min,待血块自然收缩,剥离,离心后使用.取待检血清20 μL,迅速加于窗口膜面上,待其渗出后,加洗涤剂6滴(分2次加入,每次3滴).血清滤液时间90-160 s.将显色剂6滴(约300 μL)一次加入窗口膜面内,待渗入后,加洗涤液5滴. Cut-off值是生物芯片阅读仪进行结果分析的主要依据,每批产品有其特定的数值,测定前必须将该值输入阅读仪,设定Cut-off值.本次试验的Cut-off值如下:抗-CagA: 3, 抗-VacA: 6, 抗-尿素酶(urease, Ure): 6, 抗-热休克蛋白60(heat shock protein 60, Hsp60): 45, 抗-RdxA: 45. 本文采用慢性胃炎的组织学诊断分级标准,有5种组织学变化要分级(*H.pylori*, 慢性炎症, 活动性, 萎缩和肠化),分为无(0), 轻度(+), 中度(++)和重度(+++)4级. 分级方法用下述标准,与悉尼系统的直观模

## ■创新盘点

本文主要探讨基因芯片诊断*H.pylori*感染的方法,同时分析*H.pylori*毒力因子与疾病及病理的相关性.

## ■应用要点

基因芯片属于非侵入性检查方法,对患者危害小,能分析出多种 *H.pylori* 致病毒力因子,但注意作校正,防止假阴性,假阳性的发生。

拟评分法(visual analogue scale)并用,病理检查要观察每块活检标本的组织学变化。

**统计学处理** 本研究采用诊断试验的一致性检验Kappa检验。

## 2 结果

**2.1 基因芯片对幽门螺杆菌的诊断价值** 基因芯片法与对照组比较见表1。做诊断试验的一致性检验-Kappa检验。敏感性 $Se = a/a+c = 93.7\%$ , 特异度检验 $Sp = d/b+d = 60.0\%$ , 漏诊率为 $B = 1-c/a+c = 6.3\%$ , 总的符合率 $= a+d/a+b+c+d = 89.1\%$ , Kappa检验 $= 0.891 \geq 0.75$ , 说明已取得较好的一致性。

**2.2 毒力因子抗体谱的结果与胃镜下病变情况及病理组织学严重程度相关性** 患者上消化系黏膜出现不同程度的充血、水肿、点片状出血、糜烂、花斑样改变及浅溃疡。病变以胃窦部为多见,约24例,多表现为点片状出血合并多发性糜烂灶,花斑样及颗粒样改变并可有溃疡出现。十二指肠球部溃疡有2例(表2)。

胃镜下黏膜病变特点: 29例胃镜下均存在上消化系黏膜受损,占总数的96.6%,黏膜均表现为不同程度充血、水肿,并在此基础上其中3例患儿黏膜表现为散在出血点及点片状出血斑; 3例表现为条片状出血斑及散在小糜烂灶; 3例可见溃疡,周围黏膜明显充血、水肿; 9例表现颗粒样变性,16例花斑样变性,2例有食管胃底静脉曲张。

胃镜检查发现胃窦部病变发生率最高,达24例,胃角及十二指肠次之,食管2例。其中病变最严重者为胃窦部,其黏膜病变多表现为明显充血、水肿、多发性大片状出血斑及颗粒样变性,并可见不规则溃疡形成。

所有两种以上方法诊断*H.pylori*阳性的病例都出现抗体谱毒力因子的改变,试验发现5种组织学变化中以*H.pylori*慢性炎症,活动性病变的毒力因子改变为主,其中最多见的是抗-CagA阳性的表达,其次为抗-RdxA阳性,抗-Ure阳性的表达,同时说明黏膜组织在毒力因子作用下会出现不同程度的组织变化(表3)。

## 3 讨论

*H.pylori*是消化系疾病的致病菌,1994年世界卫生组织已将其定为I类致癌因子<sup>[11-13]</sup>,充分说明他对人类健康的影响。*H.pylori*本身是一个复合抗原,所含的CagA、VacA、Ure、Hsp60和硝基

表1 基因芯片法与对照组的比较  $n(\%)$

基因芯片法	对照组		合计
	阳性	阴性	
阳性	30(93.7)	2(6.3)	32(100)
阴性	2(40.0)	3(60.0)	5(100)
合计	32(86.4)	5(13.6)	37(100)

还原酶(nitroreductase, RdxA)在不同阶段刺激机体免疫系统,从而产生各种针对不同抗原决定簇的抗体,在体液中组成了特殊的*H.pylori*抗体谱。大量研究表明:*H.pylori*致病的多样性与Ure,黏附因子,应激反应蛋白,脂多糖, VacA, CagA等毒力因子相关<sup>[13]</sup>。所以通过有效的方法诊断并且分析毒力致病因子情况变化非常重要。

基因芯片诊断技术<sup>[10,14]</sup>是一种新发展的医学检验技术,他以方阵形式固定于支持膜上,待检标本中的特异性抗体(IgG)与抗原发生反应后,便在膜上形成抗原抗体免疫复合物,再用胶体金标志物(显色剂)与该免疫复合物结合,最终形成肉眼可见的红色斑点。借助芯片阅读仪对待检标本的抗体做定性分析。

*H.pylori*阳性致病毒力因子抗体谱中,抗-CagA阳性的表达相对应的疾病情况最为广泛。有慢性胃炎、胃溃疡、过敏性紫癜腹型、慢性胃炎合并消化系出血等疾病。抗VacA阳性多见于慢性胃炎,多与感染分型有关。患儿临床症状较重,胃镜表现胃窦黏膜充血水肿,呈明显颗粒样改变,病理显示*H.pylori*相关性慢性胃炎(重度),淋巴细胞浸润, GIMSA染色*H.pylori*(+)。有文献报道:把*H.pylori*感染分为I型感染和II型感染,便于临床分型及根据分型诊断及治疗<sup>[15]</sup>。

从组织病理学角度看,消化系疾病与*H.pylori*感染具有密切的关系,*H.pylori*感染与*H.pylori*相关的毒力因子有关,毒力因子对黏膜的损害间接说明*H.pylori*阳性的病例都出现抗体谱毒力因子的改变,最多见的是抗-CagA阳性的表达,其次为抗-RdxA阳性,抗-Ure阳性的表达,同时说明黏膜组织在毒力因子作用下会出现不同程度的组织变化。萎缩和肠化因病例有限未发现,需进一步探讨。本文资料还显示了小儿慢性胃炎病理类型以慢性浅表性为主,炎症程度主要是轻度至中度,表明小儿胃黏膜病变较成人轻<sup>[16,17]</sup>。同时发现*H.pylori*阳性率与炎症程度,炎症活动性等相关。在*H.pylori*阳性的小儿黏膜病理主要以中性粒细胞浸润,淋巴滤泡增生为

■同行评价  
本文选题一般, 有一定的研究价值。

表 2 毒力因子抗体与对应的胃镜下黏膜病变情况 *n*(%)

	抗CagA+	抗VacA+	抗RdxA+	抗-Ure+	抗Hsp60+	合计( <i>n</i> )
花斑样改变	5(20.8)	0(0.0)	4(30.8)	5(31.3)	2(33.3)	16
黏膜充血水肿	10(41.7)	1(50.0)	5(38.4)	9(56.3)	3(50)	29
颗粒样变	3(12.5)	0(0.0)	4(30.8)	1(6.2)	1(16.7)	9
溃疡改变	3(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3
出血样变	3(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3
食管静脉曲张	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(6.2)	0(0.0)	2
合计( <i>n</i> )	24	2	13	16	6	

表 3 病理组织学分级与毒力因子的对照分析 (*n*)

	分级	抗CagA+	抗VacA+	抗RdxA+	抗-Ure+	抗Hsp60+
<i>H.pylori</i>	0	0	0	0	0	0
	+	1	0	1	2	0
	++	3	0	1	2	1
	+++	0	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	0	0	0	0
	+	2	0	1	0	1
	++	3	0	1	1	1
	+++	5	1	3	1	1
活动性	0	0	0	0	0	0
	+	3	0	3	0	1
	++	8	1	9	2	3
	+++	5	1	4	1	1

主, 而腺体萎缩, 肠化较成人少见<sup>[3,18,19]</sup>。

通过对两种以上方法诊断*H.pylori*阳性的患者, 对其做血清基因芯片对比, 同时观察胃镜下表现及组织学严重程度的相关性, 观察基因芯片诊断*H.pylori*感染的可靠性。发现基因芯片毒力因子抗体检测与<sup>13</sup>C呼气试验等检测方法的比较结果为: 敏感性为93.7%, 特异性为60.0%, 漏诊率为6.3%, 总的符合率89.1%, 显示较好的一致性。

试验证明, 基因芯片法检测*H.pylori*感染, 具有特异性高, 敏感性强的优点; 同时能显示出5种*H.pylori*毒力因子特异性抗体, 对了解*H.pylori*与疾病的相关性、疾病严重程度的关系及其指导用药均具有一定意义。

#### 4 参考文献

- 1 陈旻湖, 彭铁力. 幽门螺杆菌的传播途径. 临床消化病杂志 2006; 18: 68-70
- 2 邹全明, 郭刚. 人幽门螺杆菌基因组研究概述. 国外医学·临床生物化学与检验学分册 2002; 23: 65-66
- 3 Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19
- 4 闫伟, 曹建彪. 胃幽门螺杆菌检测技术进展. 世界华人

- 消化杂志 2009; 17: 1527-1533
- 5 Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 63-96
- 6 Ladeira MS, Rodrigues MA, Salvadori DM, Neto PP, Achilles P, Lerco MM, Rodrigues PA, Gonçalves I Jr, Queiroz DM, Freire-Maia DV. Relationships between *cagA*, *vacA*, and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* and DNA damage in the gastric mucosa. *Environ Mol Mutagen* 2004; 44: 91-98
- 7 Gasbarrini A, Anti M, Franceschi F, Armuzzi A, Cotichini R, Ojetti V, Candelli M, Lippi ME, Paolucci M, Cicconi V, Cammarota G, Danese S, Silveri NG, Catananti C, Pola P, Stroffolini T, Gasbarrini G. Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among healthcare workers at a teaching hospital in Rome: the Catholic University Epidemiological Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 185-189
- 8 Hornsby MJ, Huff JL, Kays RJ, Canfield DR, Bevins CL, Solnick JV. *Helicobacter pylori* induces an antimicrobial response in rhesus macaques in a *cag* pathogenicity island-dependent manner. *Gastroenterology* 2008; 134: 1049-1057
- 9 Argent RH, Thomas RJ, Letley DP, Rittig MG, Hardie KR, Atherton JC. Functional association between the *Helicobacter pylori* virulence factors *VacA* and *CagA*. *J Med Microbiol* 2008; 57: 145-150
- 10 Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, Logan RF, Hawkey CJ. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding.

- Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 497-506
- 11 Rosenstock S, Jørgensen T, Bonnevie O, Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut* 2003; 52: 186-193
  - 12 周平, 范学工, 邓世林, 李铁刚, 刘平. 医务人员幽门螺杆菌感染的血清流行病学调查. 湖南医科大学学报 2000; 25: 341
  - 13 Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 14648-14653
  - 14 刘晓君, 杜雅菊, 沈滨. 幽门螺杆菌 *cagA* 基因与胃上皮细胞凋亡、增生的关系. 世界华人消化杂志 2005; 13: 246-249
  - 15 Falsafi T, Favaedi R, Mahjoub F, Najafi M. Application of stool-PCR test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 484-488
  - 16 汤宏峰, 叶华英, 吴秀英, 欧弼悠, 陈肖肖, 朱敏仙. 354例小儿胃粘膜标本病理组织学研究. 中国实用儿科杂志 1994; 9: 301
  - 17 沈小明, 许春娣, 陈舜年. 532例小儿胃十二指肠疾病的临床与病理特点. 临床儿科杂志 1999; 17: 133
  - 18 Kusters JG, Gerriets MM, Van Strijp JA, Vandenbroucke-Grauls CM. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect Immun* 1997; 65: 3672-3679
  - 19 Russo A, Maconi G, Spinelli P, Felice GD, Eboli M, Andreola S, Ravagnani F, Settesoldi D, Ferrari D, Lombardo C, Bertario L. Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in *H. pylori*-positive subjects. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1402-1408

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, V<sub>max</sub>不能写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*ln*-(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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *Vd*, *T*<sub>1/2</sub> *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.