

文章编号:1004-7220(2011)03-0211-06

剪切应力与心肌细胞裂解液联合诱导骨髓间充质干细胞向心肌分化的研究

黄艳, 樊瑜波

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室 北京 100191)

摘要:目的 研究剪切应力与心肌细胞裂解液联合应用对骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)心肌向分化的影响。方法 分离新生乳鼠的心肌细胞并制成心肌细胞裂解液,自成年大鼠骨髓中分离培养 BMSCs,分为对照组(A组)、剪切应力组(B组)、心肌细胞裂解液组(C组)和剪切应力+心肌细胞裂解液组(D组)。用 RT-PCR、免疫细胞化学染色和 Western blotting 检测诱导后 BMSCs 心肌细胞相关因子的表达。结果 B、C、D组均表达心肌细胞相关因子的 mRNA 和蛋白,D组表达明显高于B组或C组。结论 剪切应力与心肌细胞裂解液联合应用可以更好地诱导 BMSCs 分化为心肌样细胞,为科研和临床应用提供种子细胞,有助于生物反应器的合理设计。

关键词: 剪切应力; 心肌细胞裂解液; 骨髓间充质干细胞; 心肌细胞; 分化

中图分类号: Q 66 **文献标志码:** A

Research on cardiomyogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by shear stress combined with lysate of myocardial cells

HUANG Yan, FAN Yu-bo (Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of shear stress combined with lysate of myocardial cells on cardiomyogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs). **Methods** Myocardial cells isolated from neonatal rats were lysed by repeated freezing and defrosting. BMSCs isolated from the marrow of adult rat tibia and femur were randomly assigned to four groups: Group A was BMSCs cultured in complete medium under static state as the control; Group B was BMSCs subjected to laminar shear stress with a parallel plate-type device; Group C was BMSCs induced by lysate of myocardial cells; Group D was BMSCs subjected to shear stress combined with lysate of myocardial cells. The cardiomyogenic differentiation of BMSCs was analyzed by RT-PCR, immunocytochemistry and Western blotting. **Results** Shear stress or/and lysate of myocardial cells treatment induced the expression of cardiomyocyte-related markers at both mRNA and protein levels. A combination of shear stress and lysate of myocardial cells had a stronger effect on the expression of cardiomyocyte-related markers than either treatment alone. **Conclusions** Shear stress combined with lysate of myocardial cells treatment could induce BMSC differentiation into cardiomyocytes, which provided an approach to obtain more committed differentiated cells for research or for clinic, and as reference for the design of appropriate biological reactor.

Key words: Shear stress; Lysate of myocardial cells; Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs); Cardiomyocytes; Differentiation

收稿日期:2011-03-28; 修回日期:2011-04-20

基金项目:国家自然科学基金项目资助(10925208),高等学校博士学科点专项科研基金资助(20091102110031)。

通讯作者:樊瑜波,教授, Tel: (010)82339428; E-mail: yubofan@buaa.edu.cn。

冠心病、风湿性心脏病、心肌病等各种原因造成的心肌损伤发病率与死亡率都很高^[1-2],骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)因具有多向分化潜能、易于分离培养以及不涉及伦理道德等优势,成为近年来兴起并得到快速发展的细胞移植治疗改善心功能的理想种子细胞^[3]。但是仍存在诱导分化效率较低等问题,能否实现对干细胞的分化控制是决定干细胞未来应用的关键^[4]。影响干细胞分化的因素主要包括生物化学因素和物理因素。BMSCs在化学物质5-氮胞苷(5-azacytidine, 5-aza)的诱导下可以向心肌细胞方向分化^[5-6],但是5-aza非特异性的去甲基化作用限制了其临床应用^[7]。近几年研究表明:对于BMSCs向心肌细胞方向分化来说,体内心肌环境或体外“心肌样”环境比单纯的化学物质诱导更为重要^[8]。袁岩等^[9]用心肌细胞裂解液体外模拟心肌微环境,可以诱导BMSCs表达心肌细胞特异性蛋白心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)和连接蛋白43(connexin 43)。而力学因素在细胞的生长、分化、迁移和凋亡中发挥重要的作用^[10]。本实验室利用平行平板流动腔给BMSCs加载1 Pa剪切应力可以促进BMSCs表达心肌细胞相关因子GATA-4、 β -MHC、NKx2.5、MEF2c、cTnT、connexin-43、desmin和 α -sarcomeric actinin^[11]。本研究旨在探讨剪切应力与心肌细胞裂解液联合对BMSCs心肌向分化的影响,为临床应用BMSCs移植治疗心肌损伤性疾病所需种子细胞来源及研制合适的生物反应器提供相应的实验参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 新生1 d和4周雄性Sprague-Dawley大鼠购于北京维通利华实验动物中心。

1.1.2 主要试剂 DMEM粉剂(Gibco,美国);percoll分离液(Pharmacia,瑞典);胎牛血清(MDgenics,美国);胰蛋白酶(Sigma,美国);总RNA提取试剂(Invitrogen,美国);RT-PCR引物(上海生工,中国);RT-PCR试剂盒(Promega,美国);山羊抗大鼠cTnT单克隆抗体(Santa Cruz,美国);辣根过氧化物酶标记的兔抗山羊多克隆抗体(中杉金桥,中国);DAB浓缩显色液(Sigma,美国);苏木精(Sigma,美国);

总蛋白测定试剂盒(Pierce Technology,美国);化学发光剂(普利莱,中国)。

1.1.3 主要设备 CO₂培养箱(Thermo,美国);相差倒置显微镜(Olympus,日本);台式离心机(Hermle,德国);-70℃冰箱(Thermo,美国);平行平板流动腔(本实验室自制);蠕动泵(Cole-Parmer,美国);高速冷冻离心机(Eppendorf,德国);紫外及可见分光光度计(Thermo,美国);PCR仪(Eppendorf,德国);凝胶电泳系统(君意东方,中国);凝胶成像系统(天能,中国);普通光及荧光显微镜(Olympus,日本);超声细胞粉碎仪(宁波新芝,中国);蛋白电泳和转移系统(Bio-Rad,美国)。

1.2 方法

1.2.1 BMSCs的分离培养 将4周大鼠颈椎脱臼法处死后取股骨和胫骨,去除软组织并切除两端,用DMEM培养液冲洗骨髓腔,200目筛过滤冲洗液收集于离心管中,于1 000 r/min离心5 min,弃上清,重悬于DMEM培养基,沿着管壁缓慢滴加到预置等体积percoll分离液(1.073 g/mL)的离心管中,2 500 r/min离心20 min,吸取云雾状白膜状的交界处细胞于另一离心管中,用DMEM培养基洗涤2次后加入含10%血清的DMEM,接种于培养瓶中,置于37℃,含5% CO₂的培养箱中培养。24 h后首次换液,以后每3 d换液1次。当细胞接近90%铺满瓶底时,用0.25%的胰蛋白酶消化传代。2~4代细胞用于后续实验。

1.2.2 心肌细胞裂解液的制备 将新生1 d大鼠断颈处死,迅速取出其心尖组织并于冰上剪碎,用0.25%的胰蛋白酶消化收集含细胞的上清,移入含10%血清的DMEM,反复消化、收集多次,于800 r/min离心3次,每次5 min,弃上清,重悬于含10%血清的DMEM培养基,接种于培养瓶,置于37℃、5% CO₂的培养箱。经1~2 h的差速贴壁,将培养瓶中上清移入另一新的培养瓶,加入含10%血清的DMEM,置于37℃、5% CO₂培养箱中培养,次日换液。将生长良好的心肌细胞制成 1×10^6 /mL的细胞悬液,迅速置于-70℃冰箱中,约4~5 h后取出融化,用吸管反复吹打细胞悬液,如此反复3次后将细胞裂解液于2 000 r/min离心10 min,将上清用0.45 μ m的滤器过滤后备用。

1.2.3 不同方法诱导BMSCs心肌向分化 将2~4

代 BMSCs 以 $1.5 \times 10^4/\text{cm}^2$ 的种植密度接种于载玻片上,待细胞贴壁后分为 4 组:对照组(A 组)、剪切应力组(B 组)、心肌细胞裂解液组(C 组)和剪切应力 + 心肌细胞裂解液组(D 组)。

对照组(A 组):在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中静态培养。剪切应力组(B 组):加载 1 Pa 的流体剪切力,作用 24 h 后在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中静态培养。

心肌细胞裂解液组(C 组):在培养体系中加入 4 倍于 BMSCs 数量的心肌细胞裂解液。

剪切应力 + 心肌细胞裂解液组(D 组):加载 1 Pa 的流体剪切力,作用 24 h 后在含 4 倍于 BMSCs 数量的心肌细胞裂解液的培养体系中静态培养。

1.2.4 GATA-4、 β -MHC、NKx2.5 和 MEF-2c mRNA 的 RT-PCR 检测方法 培养 7 d 后取出上述 4 组玻片,采用 TRIzol 试剂提取总 RNA,经分光光度计进行 A260 及 A280 定量后,参照 Promega 试剂盒操作说明书进行 RT-PCR。PCR 反应条件为 94 °C 预变性 5 min,循环 30 次,循环条件为 94 °C、30 s,58 °C、60 s,72 °C、60 s,循环结束时 72 °C 延伸 10 min。取 PCR 产物 10 μL ,经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,紫外光下观察,经凝胶成像系统照相。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Tab.1 Primer sequences

基因	引物序列
GATA4	上游引物 5'-CTG TCA TCT CAC TAT GGG CA-3'
	下游引物 5'-CCA AGT CCG AGC AGG AAT TT-3'
β -MHC	上游引物 5'-TGG CAC CGT GGA CTA CAA TA-3'
	下游引物 5'-TAC AGG TGC ATC AGC TCC AG-3'
NKx-2.5	上游引物 5'-CAG TGG AGC TGG ACA AAG CC-3'
	下游引物 5'-TAG CGA CGG TTC TGG AAC CA-3'
MEF-2c	上游引物 5'-AGC AAG AAT ACG ATG CCA TC-3'
	下游引物 5'-GAA GGG GTG GTG GTA CGG TC-3'
GAPDH	上游引物 5'-ACC ACA GTC CAT GCC AT CAC-3'
	下游引物 5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA-3'

1.2.5 TnT 的免疫细胞化学染色方法 培养 14 d 后取出上述 4 组玻片,用 4% 多聚甲醛固定 30 min,0.1% Triton X-100 处理 10 min,1% 牛血清白蛋白封闭 30 min。加入 1:100 稀释的山羊抗大鼠 cTnT

单克隆抗体,室温孵育 120 min,加入 1:100 稀释的辣根过氧化物酶标记的兔抗山羊多克隆抗体,室温孵育 90 min。将 DAB 浓缩显色液稀释后滴加于玻片显色。苏木精复染 3 min,盐酸酒精分色 30 s。脱水,透明,封片,于显微镜下观察并成像。

1.2.6 TnT 表达的 Western blotting 检测方法 培养 14 d 后取出上述 4 组玻片,提取蛋白质,BCA 法测定蛋白质含量。电泳,转膜,5% 脱脂奶粉封闭 30 min。加入 1:1000 稀释的山羊抗大鼠 cTnT 单克隆抗体,4 °C 孵育过夜。加入 1:1000 稀释的辣根过氧化物酶标记的兔抗山羊多克隆抗体,室温孵育 60 min。加化学发光剂,曝光 1 min,显影 30 s,定影 5 min。扫描,记录结果。

1.2.7 统计分析 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSCs 的鉴定

研究组已证实分离培养的细胞具有典型的 BMSCs 生物学特性:形态成纤维细胞状,表达 CD29、CD44、CD90、CD105、CD106 和 CD166,不表达 CD34、CD45 和 HLA-DR,有很强的扩增潜能和向成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞分化潜能,详见文献 [11]。

2.2 体外培养心肌细胞的形态学特征

倒置显微镜下观察刚分离的心肌细胞呈球形;4 h 后开始贴壁生长;24 h 时完全贴壁,呈梭形,偶见单个细胞搏动;3 d 后大多数细胞有节律的自发收缩,搏动频率 20 ~ 120 次/min,在细胞密度较大的部位可见多个细胞以同一频率搏动,以 80 次/min 多见。

2.3 BMSCs 受到流体剪切力后的的形态学特点

B 组和 D 组 BMSCs 加载 1 Pa 的流体剪切力作用 24 h 后,细胞沿流动腔长轴方向伸长,细胞排列平行于力的方向(见图 1)。

2.4 诱导后 BMSCs 的 RT-PCR 鉴定

未诱导的 A 组 BMSCs 不表达或弱表达 GATA-4、 β -MHC、NKx2.5 和 MEF-2c,而 B、C 和 D 组中均表达 GATA-4、 β -MHC、NKx2.5 和 MEF-2c ($P < 0.05$),但各组表达量不同。其中 GATA-4、 β -MHC 和 NKx2.5 的表达类似,B 组和 C 组表达无显著性

差异($P > 0.05$), D组表达比B组或C组明显增多($P < 0.05$)。MEF-2c的表达B、C和D组无显著性差异($P > 0.05$)(见图2)。

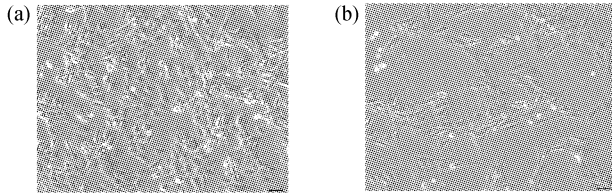


图1 剪切应力对BMSCs形态影响 (a) BMSCs静态培养24 h, (b) BMSCs受1 Pa的流体剪切力作用24 h后。从左至右为培养基流动方向(标尺:100 μm)

Fig.1 Morphological changes of BMSCs induced by shear stress

(a) BMSCs were cultured under static conditions for 24 h, (b) BMSCs were exposed to 1 Pa shear stress for 24 h (Scale bar: 100 μm)

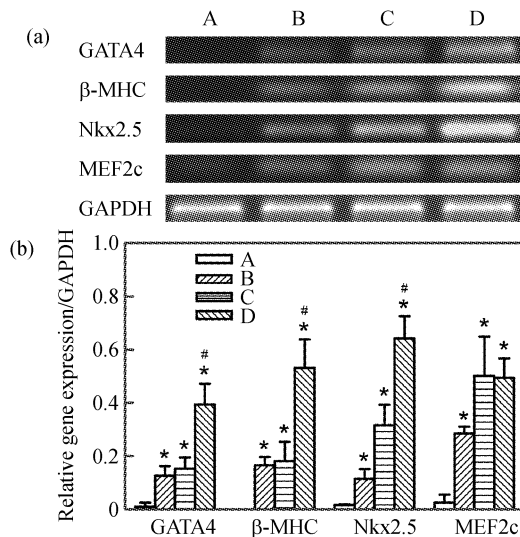


图2 剪切应力或/和心肌细胞裂解液对BMSCs GATA-4、 β -MHC、NKx2.5和MEF-2c mRNA表达的影响 (a) RT-PCR琼脂糖凝胶电泳结果, (b) mRNA相对光密度值(GATA-4, β -MHC, NKx2.5或MEF-2c mRNA/GAPDH mRNA)(B、C、D组与A组比较, * $P < 0.05$; D组与B、C组比较, # $P < 0.05$)

Fig.2 Effect of shear stress or/and lysate of myocardial cells on GATA4, β -MHC, NKx2.5 and MEF2c mRNA expression in BMSCs (a) Agarose gel electrophoresis of the RT-PCR products using specific primers for GATA-4, β -MHC, NKx2.5, MEF-2c or GAPDH, (b) GATA-4, β -MHC, NKx2.5 or MEF-2c mRNA expression levels normalized to GAPDH (* $P < 0.05$, Group B, C or D compared with Group A; # $P < 0.05$, Group D compared with Group B or C)

2.5 诱导后BMSCs的免疫细胞化学染色鉴定

未诱导的A组中未发现cTnT阳性细胞,而B、C和D组中均可见cTnT阳性细胞,且D组阳性细胞较B组或C组明显增多(见图3)。

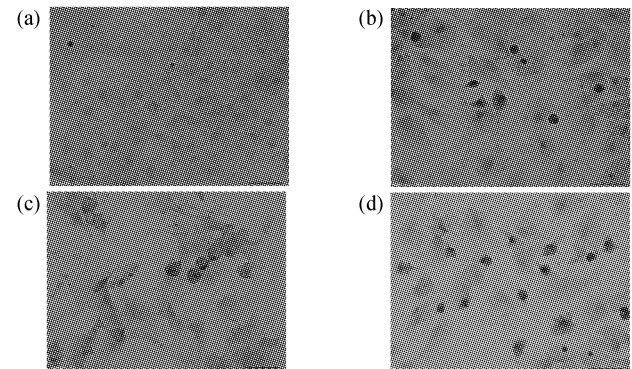


图3 剪切应力或/和心肌细胞裂解液对cTnT蛋白表达的影响(免疫细胞化学染色) (a)对照组, (b)剪切应力组, (c)心肌细胞裂解液组, (d)剪切应力+心肌细胞裂解液组(标尺:200 μm)

Fig.3 Effect of shear stress or/and lysate of myocardial cells on cTnT protein expression in BMSCs (Immunocytochemical staining)

(a) BMSCs treated with regular complete medium, (b) BMSCs treated with shear stress, (c) BMSCs treated with lysate of myocardial cells, (d) BMSCs treated with shear stress and lysate of myocardial cells (Scale bar: 200 μm)

2.6 诱导后BMSCs的Western blotting鉴定

未诱导的A组BMSCs不表达cTnT,而B、C和D组中均表达cTnT,且D组表达比B组或C组明显增多($P < 0.05$)(见图4)。

3 讨论

体外培养获得的BMSCs具有多向分化潜能,具有广泛的科研和临床应用价值,探讨BMSCs体外培养最佳组合条件一直是国内外研究的热点。影响BMSCs向心肌细胞方向分化的因素是多方面的,本研究表明剪切应力或/和心肌细胞裂解液可以很好地诱导BMSCs分化为心肌样细胞,这可以从心肌相关性因子mRNA和蛋白的表达得到证实。

在本实验中,通过反复冻融裂解所得到的心肌细胞裂解液可以诱导BMSCs向心肌细胞方向分化,说明心肌细胞所提供的一些可溶性物质是可以起到诱导分化的作用,这与袁岩等^[9]的实验结果相同。Li等^[12]发现,BMSCs与心肌细胞的直接接触与非直

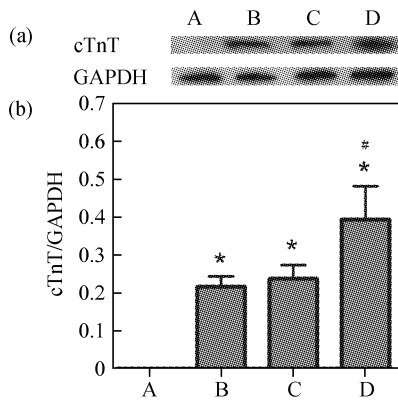


图4 剪切应力或/和心肌细胞裂解液对 cTnT 蛋白表达的影响
(a) Western Blotting 蛋白电泳结果, (b) cTnT 相对光密度值(cTnT/GAPDH) (B、C、D 组与 A 组比较, * $P < 0.05$; D 组与 B、C 组比较, # $P < 0.05$)

Fig.4 Effect of shear stress or/and lysate of myocardial cells on cTnT protein expression in BMSCs (a) Western blotting of cTnT and GAPDH, (b) cTnT protein expression levels normalized to GAPDH (* $P < 0.05$, Group B, C or D compared with Group A; # $P < 0.05$, Group D compared with Group B or C)

接触均可分化为心肌样细胞,只是距离心肌细胞较近的 BMSCs 在形态上的变化更为明显,其原因可能是因为心肌细胞分泌的细胞因子,主要集中在心肌细胞周围,所以相邻的 BMSCs 向心肌样细胞分化才更为完全^[8]。因此 BMSCs 与心肌细胞的直接接触也许并非诱导 BMSCs 心肌向分化的必需条件。

干细胞是一种对力比较敏感的细胞,应力对干细胞的作用近年来成为一个热点。初步研究表明剪切应力、牵张应变和压应力等力学因素可以影响干细胞的增殖、骨架和多向分化^[13-16]。其中由于液体流动产生的剪切应力在胚胎发育和器官形成的过程中起重要的作用,如斑马鱼胚胎功能性心脏的形成^[17],又如新生心肌细胞的活化和成熟^[18]。在本实验中,经过 1 Pa 的剪切应力和心肌细胞裂解液联合作用 BMSCs 后, GATA-4、 β -MHC、NKx2.5 mRNA 和 cTnT 蛋白的表达均高于流体剪切力或心肌细胞裂解液单独作用的表达。MEF-2c mRNA 的表达联合作用组和单独作用组无显著性差异,原因可能是各组表达都比较高。剪切应力影响 BMSCs 分化的机制尚不十分清楚,有待进一步的研究。机械力刺激细胞后,通过一定的途径,将细胞外力学信号转导至细胞内,从而启动或调节相关的基因和蛋白质的

表达与分布^[19]。探讨力学信号的转导机制是进一步认识生命活动规律的一个重要研究领域^[20]。

本实验证实了剪切应力与心肌细胞裂解液联合应用可以更好地诱导 BMSCs 分化为心肌样细胞,有助于将来利用适当的机械力学结合三维支架、各种因子等使 BMSCs 快速、大量向所需要的方向分化,为科研和临床应用提供种子细胞,有助于生物反应器的合理设计。

参考文献:

- [1] Shepler SA, Patel AN. Cardiac cell therapy: A treatment option for cardiomyopathy [J]. Crit Care Nurs Q, 2007, 30(1): 74-80.
- [2] 姜宗来. 心血管生物力学研究的新进展[J]. 医用生物力学, 2010, 25(5): 313-315.
Jiang ZL. Recent advances in cardiovascular biomechanics [J]. J Med Biomech, 2010, 25(5): 313-315.
- [3] Rebelatto CK, Aguiar AM, Senegaglia AC, et al. Expression of cardiac function genes in adult stem cells is increased by treatment with nitric oxide agents [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 378(3): 456-461.
- [4] Martin-Rendon E, Sweeney D, Lu F, et al. 5-Azacytidine-treated human mesenchymal stem/progenitor cells derived from umbilical cord, cord blood and bone marrow do not generate cardiomyocytes in vitro at high frequencies [J]. Vox Sang, 2008, 95(5): 137-148.
- [5] Antonitsis P, Ioannidou-Papagiannaki E, Kaidoglou A, et al. In vitro cardiomyogenic differentiation of adult human bone marrow mesenchymal stem cells. The role of 5-azacytidine [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2007, 6(5): 593-597.
- [6] Burlacu A, Rosca AM, Maniu H, et al. Promoting effect of 5-azacytidine on the myogenic differentiation of bone marrow stromal cells [J]. Eur J Cell Biol, 2008, 87(3): 173-184.
- [7] Shim WS, Jiang S, Wong P, et al. Ex vivo differentiation of human adult bone marrow stem cells into cardiomyocyte-like cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 324(2): 481-488.
- [8] 关春艳, 高航. 骨髓基质干细胞向心肌细胞分化的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(6): 1050-1053.
- [9] 袁岩, 陈连凤, 张抒扬, 等. 心肌细胞裂解液对骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化诱导作用的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(2): 170-173.
- [10] Park JS, Huang NF, Kurpinski KT, et al. Mechanobiology of mesenchymal stem cells and their use in cardiovascular

- repair [J]. *Front Biosci*, 2007, 12: 5098-5116.
- [11] Huang Y, Jia X, Bai K, *et al.* Effect of fluid shear stress on cardiomyogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Arch Med Res*, 2010, 41(7): 497-505.
- [12] Li XH, Yu XY, Lin QX, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into functional cardiac phenotypes by cardiac microenvironment [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(2): 295-303.
- [13] Riddle RC, Taylor AF, Genetos DC, *et al.* MAP kinase and calcium signaling mediate fluid flow-induced human mesenchymal stem cell proliferation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(3): 776-784.
- [14] Kasper G, Dankert N, Tuischer J, *et al.* Mesenchymal stem cells regulate angiogenesis according to their mechanical environment [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(4): 903-910.
- [15] 黄先亮,刘肖珩,曾焱,等.力-化学耦合作用在血管内皮细胞迁移中的作用及其力学生物学机制[J].*医用生物力学*, 2010,25(5): 321-327.
- Huang XL, Liu XH, Zeng Y, *et al.* Mechanical-chemical interaction and its mechanobiological mechanism on the migration of endothelial cells [J]. *J Med Biomech*, 2010,25(5): 321-327.
- [16] Kim SH, Choi YR, Park MS, *et al.* ERK 1/2 activation in enhanced osteogenesis of human mesenchymal stem cells in poly(lactic-glycolic acid) by cyclic hydrostatic pressure [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2007, 80(4): 826-836.
- [17] Hove JR, Koster RW, Forouhar AS, *et al.* Intracardiac fluid forces are an essential epigenetic factor for embryonic cardiogenesis [J]. *Nature*, 2003, 421(6919): 172-177.
- [18] Kong CR, Bursac N, Tung L. Mechano-electrical excitation by fluid jets in monolayers of cultured cardiac myocytes [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98(6): 2328-2336.
- [19] Vogel V, Sheetz MP. Cell fate regulation by coupling mechanical cycles to biochemical signaling pathways [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(1): 38-46.
- [20] Mammoto A, Ingber DE. Cytoskeletal control of growth and cell fate switching [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(6): 864-870.

· 致读者 ·

关于文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位实行国务院1984年12月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》，并以单位符号表示，具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》。注意单位名称与单位符号不可混用。如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ；组合单位符号中表示相除的斜线多于1条时，应采用负数幂的形式表示，如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式；组合单位中斜线和负数幂亦不可混用，如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不常用的法定计量单位时加注与旧制单位的换算系数，下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O ，但文中首次出现使用括号加注 ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。正文中时间的计量单位表达，凡表示时间的具体数据时，数据后的计量单位应采用 d 、 h 、 min 、 s ，而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字，如吸光度（旧称光密度）的符号 A ，“ A ”为斜体。

本刊编辑部
2011-06-20