

[文章编号] 1007-385X(2006)03-0191-05

脐带源间充质干细胞对异源性脐带血 T 淋巴细胞激活与增殖的抑制作用

张浪辉^{1,2}, 刘拥军², 吕璐璐¹, 王爱萍², 许贞书¹, 朱雄鹏¹, 陈志哲¹, 韩忠朝²(1. 福建医科大学附属协和医院, 福建省血液病研究所, 福州 350001; 2. 泰达国家干细胞中心, 中国医学科学院血液学研究所, 天津 300020)

[摘要] **目的:** 观察人脐带源间充质干细胞(hUC-MSC)对异源性脐带血 T 淋巴细胞激活与增殖的影响, 探讨其在免疫调控中的作用。**方法:** 建立分离、扩增 hUC-MSC 的方法, 检测其 MHC 表型; 实验分 3 组: (1) 单纯脐带血组(阴性组); (2) 脐带血 + 丝裂原刺激组(对照组); (3) 脐带血 + 丝裂原刺激 + MSC 共培养组(实验组); 流式细胞术检测各组脐带血 T 细胞及其 CD4⁺ 和 CD8⁺ 亚型细胞共培养 8 h 后早期激活标志 CD69 的表达, MTT 法检测各组脐带血 T 细胞共培养 5 d 后增殖情况。**结果:** 成功建立分离、扩增 hUC-MSC 的方法, 免疫表型分析显示 hUC-MSC 不表达 HLA-II 抗原, 低表达 HLA-I 抗原; 流式细胞术检测示在 hUC-MSC 共培养情况下, 经丝裂原刺激后, 脐带血 T 淋巴细胞 CD69 表达与对照组[(22.6 ± 5.2)%]的阳性率相比较, 下降至 (7.8 ± 3.5)% (P < 0.01), 而且这种抑制对不同亚型 T 细胞(CD4⁺/CD8⁺)均起作用; MTT 检测显示在 hUC-MSC 共培养条件下, 丝裂原刺激 T 细胞增殖受到抑制, 抑制的程度与 hUC-MSC 的剂量呈依赖性。**结论:** hUC-MSC 对异源性脐带血 T 淋巴细胞激活和增殖具有抑制作用, 而且这种作用为非选择性的, 呈剂量依赖性。

[关键词] 间充质干细胞; 脐带; T 淋巴细胞; 免疫调控

[中图分类号] R730 **[文献标识码]** A

Mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord inhibit activation and proliferation of allogeneic umbilical cord blood T lymphocytes

ZHANG Lang-hui^{1,2}, LIU Yong-jun², Lü Lu-lu¹, WANG Ai-ping², XU Zhen-shu¹, ZHU Xiong-peng¹, CHEN Zhi-zhe¹, HAN Zhong-chao²(1. Fujian Institute of Hematology, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China; 2. TEDA National Research Center for Stem Cell Engineering & Technology, Institute of Hematology, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300020, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) on the activation and proliferation of allogeneic umbilical cord blood T lymphocytes, so as to study the immunomodulatory capacity of hUC-MSC. **Methods:** hUC-MSCs were isolated, culture-expanded from human umbilical cord after enzyme digestion, and the major histocompatibility (MHC) phenotype features of hUC-MSC were detected. The experiment was divided into 3 groups: (1) Negative group: umbilical cord blood MNCs were cultured alone; (2) Control group: MNCs were cultured with nonspecific mitogenic stimuli; (3) Experimental group: MNCs were co-cultured with hUC-MSC and nonspecific mitogenic stimuli. FCM technique was used to detect the CD69 expression, an indicator of T-cell early activation, on T cells and CD4⁺, CD8⁺ subsets after 8 hours' co-culture. T-lymphocyte proliferation in each group was detected by MTT after 5 days' co-culture. **Results:** We successfully established a simple method to isolate and culture-expand abundant hUC-MSCs from human umbilical cord. The immunophenotypic analysis showed that hUC-MSCs expressed no HLA class II and less HLA class I. hUC-MSC inhibited CD69 expression in PHA and PMA activated T cells from (22.6 ± 5.2)% to (7.8 ± 3.5)% (P < 0.01) after 8 hours' co-culture, which influenced both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell

[基金项目] 国家高新技术发展规划(“863”计划)(2003AA205060); 国家重点基础研究发展项目(“973”计划)(001CB5101); 国家自然科学基金(30570905)

[作者简介] 张浪辉和刘拥军为共同第一作者。张浪辉,男,主治医师,博士生,主要从事造血干细胞移植的基础和临床研究;刘拥军,男,副研究员,主要从事干细胞的基础和开发应用研究。

[通讯作者] 陈志哲, E-mail: zzchen2001@yahoo.com; 韩忠朝, E-mail: tihzh@public.tpt.tj.cn

subsets. MTT showed that hUC-MSC dose-dependently inhibited PHA-induced T-lymphocyte proliferation. **Conclusion:** hUC-MSC has a dose-dependent inhibitory effect on nonspecific mitogenic stimuli-triggered activation and proliferation of allogeneic umbilical cord blood T lymphocytes, and the effect is not selective.

[**Key words**] mesenchymal stem cells, umbilical cord, T lymphocyte, immune regulation.

[Chin J Cancer Biother, 2006, 13(3): 191-195]

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是来源于发育早期中胚层的一类多能干细胞,具有高增殖、多分化潜能特性,可被广泛应用于多系统疾病的治疗^[1-2]。研究表明,骨髓源 MSC 具有低免疫原特性,不仅能较好地被宿主相容,而且还具有一定的免疫降调控功能^[3],在异基因造血干细胞移植中,具有对抗移植物抗宿主作用。骨髓源 MSC 细胞数量及增殖分化潜能随年龄的增大而下降,病毒感染率较高。研究发现, MSC 在人胎儿和出生后多种组织广泛存在,包括骨膜、脂肪、羊水、真皮、牙、骨骼肌、胎肺、胎肝和脐血等。但是,胎儿的应用受到道德伦理和传统观念的限制。因此,寻找新的 MSC 来源成为国内外研究的热点。通过实践探索,本课题组成功地从健康胎儿脐带中分离扩增到脐带源间充质干细胞(human umbilical cord derived mesenchymal stem cell, hUC-MSC),可作为 MSC 的重要替代源^[4]。本研究通过分析 hUC-MSC 的 MHC 免疫表型,检测其对异源性脐带血(unbilical cord blood, UCB) T 淋巴细胞增殖和激活作用的影响,旨在揭示 hUC-MSC 在免疫调控中的作用,为 hUC-MSC 应用于临床,特别在异基因造血干细胞移植中用于移植排斥和移植物抗宿主病的预防和治疗,提高移植存活率提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

胶原酶 II (Gibco™, 美国);胰酶和 EDTA (Sigma 公司, 美国);Ficoll-Hypaque 淋巴细胞分离液(Lymphoprep, Pharmacia, 美国);人 T 细胞富集柱(R&D Systems Inc, 美国);DMEM-LG/DF12 培养基(Sigma, 美国);荧光抗体:mIgG-κ-PE, mIgG-κ-FITC, hCD69-FITC, hCD3-PE, hCD4-PE, hCD8-PE (BD, 美国);PHA, PMA (Sigma, 美国);红细胞裂解液(FACS Lysing Solution; BD, 美国)。

1.2 hUC-MSC 的分离和培养

hUC-MSC 应用双酶消化法消化、分离、扩增所得。健康足月顺产胎儿脐带标本(由天津市妇产中心医院提供)经 PBS 冲洗后剪碎成约 1 mm³ 的小块,先后经 0.1% 胶原酶 II、0.125% 胰酶各消化 30 min, 收集悬浮细胞,接种于含 20% 人 AB 血清、10 ng/ml EGF、100

U/ml 青霉素、100 μg/ml 链霉素的低糖 DMEM-DF12 完全培养液的 75 cm² T 型塑料培养瓶中,置 37℃、5% CO₂、饱和湿度培养箱培养,4~5 d 后全量换液,弃去非贴壁细胞,后每 3~4 天半量换液,观察细胞至 80% 融合时,0.25% 胰酶-1 mmol/L EDTA 消化,按 1:3 传代。

1.3 hUC-MSC MHC 免疫表型分析

分别取第 1、3、6 代 hUC-MSC,常规消化后以藻红蛋白(PE)标记的 HLA-I、HLA-DR 抗体及其相应同型对照标记细胞,流式细胞仪(FACSscan, Becton-Dickinson, 美国)检测。

1.4 脐带血单个核细胞(mononuclear cell, MNC)和 T 淋巴细胞的分离

脐带血采自当日足月顺产胎儿(天津市妇产中心医院提供),按密度梯度经 Ficoll-Hypaque [(1.077 ± 0.001)g/ml] 淋巴细胞分离液分离收获单个核细胞(MNC)。采用人 T 细胞富集柱从脐带血 MNC 中分离 T 淋巴细胞。

1.5 流式细胞术检测 hUC-MSC 对脐带血 T 细胞 CD69 表达的影响

复苏第 2 代 hUC-MSC,按 5 × 10⁵/ml 接种于含 10% 人 AB 血清低糖 DMEM-DF12 完全培养液的 75 cm² T 型培养瓶中,置 37℃、5% CO₂、饱和湿度培养箱培养,当细胞贴壁面积 > 80% (处于对数生长期的第 3 代细胞,细胞约含 1 × 10⁶/瓶)时进行共培养实验。实验分 3 组:(1)单纯 MNC 组(阴性组);(2)MNC + PHA + PMA 刺激组(对照组);(3)MNC + PHA + PMA + MSC 组(实验组)。每 75 cm² 培养瓶接种 1.0 × 10⁷ 个脐带血 MNCs,体系为 10 ml,培养基为含 10% 人 AB 血清的低糖 DMEM-DF12 完全培养基,置于 37℃、5% CO₂、饱和湿度的温箱中预孵育 2 h 后,对照组与实验组加入 PHA(终浓度 2 μg/ml) + PMA(终浓度 100 ng/ml),一并继续孵育 8 h,收集各组悬浮细胞,PBS 洗涤后重悬。按下述方法加入荧光抗体 7 μl,充分混匀(A. mIgG-κ-PE, mIgG-κ-FITC; B. hCD69-FITC, mIgG-κ-PE; C. hCD3-PE, mIgG-κ-FITC; D. hCD3-PE, hCD69-FITC; E. hCD4-PE, hCD69-FITC; F. hCD8-PE, hCD69-FITC),4℃ 避光,孵育 30 min 后分别加入 1 × 红细胞裂解液 500 μl,4℃ 避光孵育 30 min 裂解红细胞,经洗涤后 PBS 400 μl 重悬,流式细胞仪检测。实验设 3 复孔,

不同脐带来源的 hUC-MSC 重复实验 3 次。

1.6 MTT 法检测 hUC-MSC 对脐带血 T 细胞增殖影响

接种 2.5×10^4 个第 2 代 hUC-MSC 细胞于 96 孔板中, 同 1.5 培养方法, 得第 3 代对数生长期 hUC-MSC (约 5.0×10^4), 经 ^{137}Cs 30 Gy 照射后作为共培养铺层细胞。实验分 3 组: (1) 单纯 T 细胞组 (阴性组); (2) T 细胞 + PHA 刺激组 (对照组); (3) T 细胞 + PHA + MSC 组 (实验组), 设 3 个浓度梯度的脐带血 T 淋巴细胞, 每孔分别接种 5.0×10^4 、 1.0×10^5 、 2.0×10^5 个脐带血 T 细胞, 体系为 $100 \mu\text{l}$, 培养基为含 10% 人 AB 血清的低糖 DMEM-DF12 完全培养液, 置于 37°C 、5% CO_2 、饱和湿度的温箱中预孵育 2 h 后, 对照组与实验组加入 PHA (终浓度 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$), 继续孵育 5 d 后收集各孔悬浮细胞, 洗涤后, $100 \mu\text{l}$ 完全培养液重悬, 移至另一 96 孔板中 (设 $100 \mu\text{l}$ 培养液空白对照孔), 加入 MTT ($5 \text{ mg}/\text{ml}$) $10 \mu\text{l}$ 孵育 4 h 后弃上清, 加入 DMSO $100 \mu\text{l}$, 振荡 10 min, 充分溶解后上酶标仪 (BIO-RAD Model 3500, 美国) 测 D 值。观察增殖抑制率 (inhibitory rate of proliferation, IRP), $\text{IRP} = (1 - \text{实验组增殖指数} / \text{对照组增$

殖指数) $\times 100\%$, 其中增殖指数 (proliferation index, PI) = (实验组或对照组 D 值 - 空白对照 D 值) / (阴性组 D 值 - 空白对照 D 值)。实验设 3 复孔, 不同脐带来源的 hUC-MSC 重复 3 次。

1.7 统计学处理

SPSS 11.5 统计软件处理数据, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 hUC-MSC 的形态学特性

分离的原代 hUC-MSC 培养 3 ~ 5 d, 倒置显微镜可见贴壁细胞呈梭形、多角形, 6 ~ 10 d 以后增长速度加快, 可见成纤维样细胞克隆形成, 此后进一步增长成为形态相对均一的梭形细胞, 呈平行排列生长或旋涡状生长, 于第 2 ~ 3 周可形成 $> 80\%$ 融合贴壁细胞层。胰酶消化后按 1:3 比例传代, 细胞经 2 ~ 4 d 培养即可贴壁扩增面积 $> 80\%$ 。经传代扩增 4 周可收获接近 1×10^{10} 个 hUC-MSCs (图 1)。

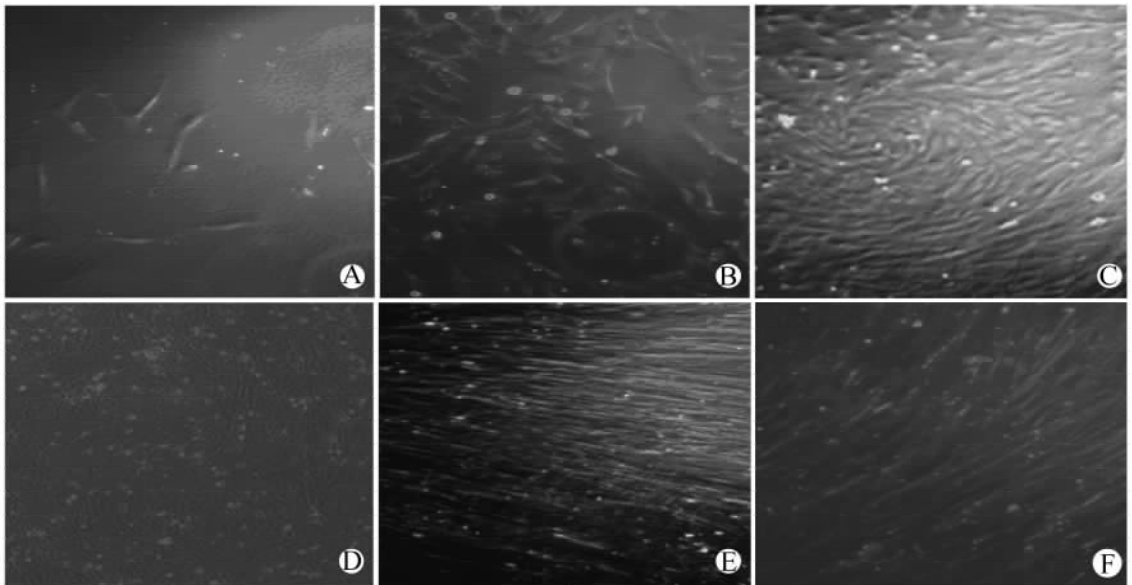


图 1 培养后不同时间的 hUC-MSC 的形态学观察 (A、B、C、E、F, $\times 100$; D, $\times 40$)

Fig. 1 Morphology of hUC-MSC at different culturing times (A, B, C, E, F $\times 100$; D $\times 40$)

A: Cells were scattered and attached (at 72 h); B: Proliferated as fibroblastic cells (at 5 d); C: Developed into the colony-forming unit of fibroblast like cells (at 9 d); D and E: Fibroblast like cells were inoculated together as culturing time gone on (D at 12 d, E at 15 d); F: The morphology of passage 3 hUC-MSCs (at 3 d)

2.2 hUC-MSC 的 MHC 免疫表型

流式细胞仪检测第 1、3、6 代 hUC-MSC 组织相容性免疫表型, 结果显示 hUC-MSC 不表达 HLA- II 抗原, 不表达或低表达 HLA- I 抗原 (图 2)。

2.3 hUC-MSC 对脐带血 T 细胞 CD69 表达的影响

流式细胞仪双色荧光标记检测结果表明, 单纯 MNC 组 T 细胞 ($\text{CD}3^+$) 表达 CD69 阳性率为 (5.6 ± 2.3)%; MNC + PHA + PMA 刺激组 CD69 表达率提高

至(22.6 ± 5.2)%, 而 MNC + PHA + PMA + MSC 组在 hUC-MSC 共培养条件下, CD69 的表达率下降至(7.8 ± 3.5)% ($P < 0.01$)。进一步研究 hUC-MSC 对不同亚型 T 细胞 (CD4⁺/CD8⁺) 激活的影响, 表明 CD4⁺ 与 CD8⁺ T 细胞在 hUC-MSC 共培养条件下其 CD69 的表达均受到了抑制, 与对照组比较分别从(17.6 ± 4.2)% 和(72.6 ± 5.8)% 下降至(8.2 ± 3.4)% 和(51.6 ± 6.7)% ($P < 0.01, P < 0.05$) (表 1)。

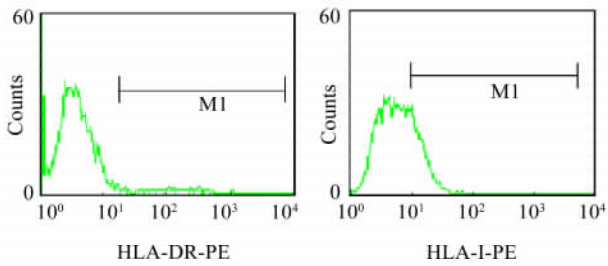


图 2 hUC-MSC 的组织相容性免疫表型分析

Fig. 2 HLA immunophenotype of hUC-MSC

hUC-MSCs were stained with human monoclonal phycoerythrin (PE)-labeled antibodies anti-HLA-I, HLA-DR.

Mouse IgG₁-PE was used as isotype control

表 1 hUC-MSC 对非特异性丝裂原激活下 T 淋巴细胞及其亚型 CD69 表达的抑制作用

Tab. 1 hUC-MSCs inhibit CD69 expression on T cells and subsets induced by nonspecific mitogenic stimuli

Groups	CD69 expression (%)		
	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
MNC	5.6 ± 2.3	3.7 ± 2.1	33.2 ± 7.3
MNC + PHA + PMA	22.6 ± 5.2	17.6 ± 4.2	72.6 ± 5.8
MNC + PHA + PMA + MSC	7.8 ± 3.5**	8.2 ± 3.4**	51.6 ± 6.7**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs MNC + PHA + PMA group.

2.4 hUC-MSC 对脐带血 T 细胞增殖的抑制作用

T 细胞在 PHA 刺激下成聚簇/克隆性增殖。在倒置显微镜下观察, hUC-MSC 共培养条件下的 T 细胞聚簇/克隆较对照组缩小, 数量减少。MTT 检测提示在 hUC-MSC 共培养条件下, 丝裂原刺激 T 细胞增殖受到抑制, 增殖指数降低, 差别有显著意义 ($P < 0.01$)。通过比较不同浓度梯度下的 T 细胞增殖抑制情况可以发现在 T 细胞与 hUC-MSC 比值为 4:1、2:1 和 1:1 时的增殖抑制率由(29.76 ± 1.31)% 增加至为(40.87 ± 2.19)% 和(52.44 ± 2.63)% , 说明 hUC-MSC 对 T 细胞的增殖抑制作用具有剂量依赖性(表 2)。

3 讨论

造血干细胞(HSC)移植治疗缺乏合适供者, 而选

择配型不完全相合的供者进行移植就意味着要承担更高风险的移植排斥和移植物抗宿主病(GVHD)。大量的临床实践证实, 即使为主要组织相容性配型完全相合的移植, 急慢性 GVHD 的发生仍然是导致移植失败的主要原因。因此寻找更为有效的策略来解决因移植引发的免疫相关反应, 成为大家所关注的焦点。

表 2 hUC-MSC 对 PHA 刺激下 T 淋巴细胞增殖的剂量依赖性抑制作用

Tab. 2 Dose-dependent inhibitory effect of hUC-MSCs on T-lymphocyte proliferation induced by PHA

Index	T: M = 4:1	T: M = 2:1	T: M = 1:1
PI			
T + PHA	2.01 ± 0.07	3.06 ± 0.26	4.12 ± 0.29
T + PHA + MSC	1.40 ± 0.04**	1.81 ± 0.13**	1.97 ± 0.18**
IRP (%)	29.76 ± 1.31	40.87 ± 2.19	52.44 ± 2.63

T: T cell; M: hUC-MSC; PI: Proliferation index; IRP: Inhibitory rate of proliferation; ** $P < 0.01$ vs T + PHA group.

Frassoni^[5]和 Chung^[6]先后把异源性小鼠 MSC 共移植治疗应用于 MHC 配型相合和不完全相合小鼠转基因造血干细胞移植中, 发现 MSC 可以有效减少移植排斥和移植物抗宿主反应的发生。Kim^[7]在对人脐带血造血干细胞移植 NOD/SCID 小鼠动物模型的研究中, 发现异源性的人骨髓 MSC 的共移植可以有效克服双份脐血移植所带来的“单供者优势现象”(single-donor predominance), 这可理解为异源人 MSC 有效地抑制了发生在双份脐血间的“移植物抗移植物反应”。这些研究提示 MSC 具有免疫调节的功能。本实验室成功地建立了经二步酶解从胎儿脐带血分离并经体外培养扩增获得 hUC-MSC 的方法^[4,8]。研究表明经该方法分离扩增的 hUC-MSC 具有高增殖潜能特性, 通过体外扩增可获得临床治疗量的 hUC-MSCs。经免疫表型分析发现这些细胞不表达 HLA-II 类抗原, 低表达 HLA-I 类抗原, 提示其具有低免疫原性的特点, 能较好地与宿主相容。

本研究通过体外 MTT 检测发现, 在 hUC-MSC 与 T 细胞共培养条件下, 丝裂原对 T 细胞增殖的刺激效应受到抑制, 进一步比较不同浓度梯度下的 T 细胞增殖情况发现, 这种抑制作用具有剂量依赖性。目前对 MSC 产生免疫调节作用机制的认识还不甚清楚, Di Nicola^[9]报道 MSC 在体外可以抑制非特异性丝裂原以及混合淋巴细胞培养引起的 T 细胞增殖, 这种抑制作用是通过分泌 TGF-β、HGF 等可溶性细胞因子实现的。Krampera^[10]研究发现 TCR 共刺激信号抗原特异

性激活 T 细胞的反应同样也可以被 MSC 所抑制, 并且认为这种抑制作用有赖于细胞与细胞间的直接相互作用实现。目前一般把 CD69 作为 T 细胞早期激活的重要标志^[11]。通过流式细胞仪双色荧光检测 hUC-MSc 对 PHA 刺激下 T(CD3⁺)细胞 CD69 表达的影响发现, hUC-MSc 下调了 CD69 的表达, 说明 hUC-MSc 对 T 细胞的激活具有抑制作用。进一步观察 hUC-MSc 对不同亚型 T 细胞(CD4⁺/CD8⁺)激活的影响, 发现 hUC-MSc 对两类 T 细胞的激活均有抑制作用。由此, 本研究认为 hUC-MSc 对 T 细胞的抑制是不具有选择性的。从 hUC-MSc 影响 T 细胞 CD69 表达的事实中, 推测 hUC-MSc 对 T 细胞的免疫调节作用是通过影响 T 细胞表面抗原表达的变化进而经由细胞信号传导通路的内传来实现的。

总之, 本研究结果表明 hUC-MSc 对异源性脐带血 T 淋巴细胞激活和增殖具有抑制作用, 而且这种作用为非选择性的, 呈剂量依赖性。有鉴于此, 在异基因造血干细胞移植中采用 hUC-MSc 的共移植治疗不失为一种预防和治疗移植排斥和移植物抗宿主病、提高移植存活率的有效方法, 当然更确切的疗效有待于进一步的临床试验研究加以证实。

[参 考 文 献]

[1] Koc ON, Day J, Nieder M, *et al.* Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30 (4): 215-222.

[2] Chen SL, Fang WW, Ye F, *et al.* Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94 (1): 92-95.

[3] Baksh D, Song L, Tuan RS, *et al.* Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2004, 8 (3): 301-316.

[4] Sarugaser R, Lickorish D, Baksh D, *et al.* Human umbilical cord perivascular (HUCPV) cells: A source of mesenchymal progenitors [J]. *Stem Cells*, 2005, 23 (2): 220-229.

[5] Koc ON, Day J, Nieder M, *et al.* Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and hurler syndrome (MPS-IH) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30 (4): 215-222.

[6] Chung NG, Jeong DC, Park SJ, *et al.* Cotransplantation of marrow stromal cells may prevent lethal graft-versus-host disease in major histocompatibility complex mismatched murine hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2004, 80 (4): 370-376.

[7] Kim DW, Chung YJ, Kim TG, *et al.* Cotransplantation of third-party mesenchymal stromal cells can alleviate single-donor predominance and increase engraftment from double cord transplantation [J]. *Blood*, 2004, 103 (5): 1941-1948.

[8] Romanov YA, Svintsitskaya VA, Smirnov VN. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord [J]. *Stem Cells*, 2003, 21 (1): 105-110.

[9] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, *et al.* Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli [J]. *Blood*, 2002, 99 (10): 3838-3843.

[10] Krampera M, Glennie S, Dyson J, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide [J]. *Blood*, 2003, 101 (9): 3722-3729.

[11] Ziegler SF, Ramsdell F, Alderson MR. The activation antigen CD69 [J]. *Stem Cells* Dayt, 1994, 12 (5): 456-465.

[收稿日期] 2006 - 04 - 17

[修回日期] 2006 - 06 - 06

[本文编辑] 韩 丹

· 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 · kg⁻¹ · 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)