

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.006

胃癌细胞中 CD44 阳性细胞具有肿瘤干细胞特征

张映城¹, 颜兵², 施俊¹, 张璇¹, 唐继贵¹, 孙昱玮¹, 秦志丰¹ (1. 第二军医大学附属长征医院 中医科, 上海 200003; 2. 解放军总医院海南分院 肿瘤科, 海南 三亚 572000)

[摘要] **目的:** 在原位移植瘤模型上验证 CD44⁺ 胃癌细胞的肿瘤干细胞特性。**方法:** 选取 MKN-45 胃癌细胞株, 通过流式细胞仪分选为 CD44⁺ 和 CD44⁻ 两组, 以未分选的 MKN-45 胃癌细胞为对照。体外部分, 通过 MTT 法和克隆形成实验验证 CD44⁺ 胃癌细胞体外增殖能力, 通过 Transwell 实验验证其侵袭力。体内部分, 将上述细胞通过原位移植法接种至裸鼠, 同等条件下饲养 8 周后处死裸鼠, 检验其成瘤率; 分离肝脏, 检测肝转移瘤数目; H-E 染色观察胃肿瘤和肝转移瘤形态; 通过免疫荧光法检测两处肿瘤 CD44⁺ 细胞数量。**结果:** CD44⁺ 胃癌细胞相比 CD44⁻ 胃癌细胞具有明显增强的细胞增殖力 ($P < 0.01$) 和侵袭力 ($P < 0.01$), 更容易成瘤且更容易发生转移 ($P < 0.05$), 但和 MKN-45 未分选组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不论是在原发肿瘤还是转移瘤中, CD44⁺ 胃癌细胞均能产生 CD44⁻ 细胞, 但后者不能产生 CD44⁺ 细胞。**结论:** CD44⁺ MKN-45 胃癌细胞相比 CD44⁻ 胃癌细胞具备更强的增殖力和侵袭力、更容易成瘤和发生转移, 符合肿瘤干细胞部分特征, 值得进一步研究。

[关键词] 胃癌; 肿瘤干细胞; CD44; 原位移植瘤; 干性

[中图分类号] R735.2; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)04-0492-06

CD44 positive cell in gastric cancer cells possesses the characteristics of cancer stem cell

ZHANG Yingcheng¹, YAN Bing², SHI Jun¹, ZHANG Xuan¹, TANG Jigui¹, SUN Yuwei¹, QIN Zhifeng¹ (1. Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Oncology, Hainan Branch of PLA General Hospital, Sanya 572000, Hainan, China)

[Abstract] **Objective:** To confirm cancer stem cell characteristics of CD44⁺ gastric cancer cell in orthotopic carcinoma xenograft model. **Methods:** MKN-45 gastric cancer line cells were separated into two cell groups, CD44⁺ and CD44⁻, with flow cytometry assay, as well as non-separated MKN-45 gastric cancer cell as control. Proliferation in vitro of CD44⁺ gastric cancer cell was detected by MTT and colony formation assays and its invasion ability in vitro tested by Transwell assay. The above gastric cancer cells were injected into nude mice by orthotopic transplantation method. The transplanted nude mice were killed and detected for their rates of tumor formation after breeding for 8 weeks under the same conditions. Their livers were taken out and counted the number of hepatic metastasis. Shapes of gastric tumor and metastatic tumor in liver were observed with H-E staining. Numbers of the CD44⁺ cell in both the tumors were counted by immunofluorescence assay. **Results:** Compared with CD44⁻ gastric cancer cell, proliferation and invasion abilities of CD44⁺ gastric cancer cell obviously enhanced (all $P < 0.01$), formation of tumor and metastasis more frequently occurred ($P < 0.05$), but compared with non-separated MKN-45 gastric cancer cell there not were any statistic differences ($P > 0.05$). Whether in primary tumor or in metastatic one, CD44⁺ gastric cancer cells could all produce CD44⁻ gastric cancer cells, but the latter could not produce the CD44⁺ cells. **Conclusion:** Compared with CD44⁻ gastric cancer cells, CD44⁺ MKN-45 gastric cancer cells could have more stronger proliferation and invasion abilities, and be more likely to become tumor and metastasis.

[基金项目] 上海市科委实验动物项目资助(No. 13140901803), 上海市科委中医引导科技项目资助(No. 13401907500), 国家自然科学基金支持项目(No. 81503391)。Project support by Laboratory Animal Program of Science and Technology Commission of Shanghai (No. 13140901803), Chinese Traditional Medicine-induced Scientific Technology Program of Science and Technology Commission of Shanghai (No. 13401907500), and the National Natural Science Foundation of China (No. 81503391)

[作者简介] 张映城(1981-), 女, 浙江省慈溪市人, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤中西医结合防治研究, E-mail: 13651820816@163.com

[通信作者] 秦志丰(QIN ZhiFeng, Corresponding author), E-mail: qinzf@126.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20160711.1034.012.html>

sis, which meet partial characteristics of cancer stem cell. It might be valuable to further investigate.

[**Key words**] gastric cancer; cancer stem cell; CD44; orthotopic transplanted tumor; stem cell characteristics

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(4): 492-497. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.006]

近年来,肿瘤干细胞研究成为临床肿瘤学研究新热点,胃癌作为典型的实体肿瘤之一,也不例外。自 Takaishi 等^[1]于 2009 年首次从 MKN-45、MKN-74 和 NCI-N87 等人胃癌细胞株中报道 CD44⁺ 细胞具备胃癌干细胞特性后,CD44 作为胃癌干细胞的标志物被进一步研究^[2,4]。然而胃癌是一种异质性极大的肿瘤,肠型和弥漫型胃癌的基因表达存在很大差异,临床治疗方法也不尽相同。胃癌的异质性同样体现在肿瘤干细胞研究中,比如尽管 CD44 可能是一种胃癌干细胞标志物,但后续的研究报道发现诸如 CD133^[5]、CD24^[6]、CD54^[7]、CD90^[8] 和 Lgr-5^[9-10]、ABC1 和 ABC2^[11] 等标志物单独或联合 CD44 均可作为潜在的胃癌干细胞标志,但也有部分研究显示 CD44 和 CD133 等并非胃癌干细胞标志^[12],结论并不一致。此外,“裸鼠成瘤实验”作为目前验证肿瘤干细胞的重要手段,也存在诸多弊端,比如不能完全模拟人体内环境、极少发生转移等。为此,本研究在前期课题组构建胃癌原位移植瘤模型的基础上^[13],利用此模型分析 CD44⁺ 胃癌细胞的“干性”特征,为后续进一步研究提供技术和信息。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

人 MKN-45 胃癌细胞株购自中国科学院上海细胞所,CD44 磁珠抗体购自 Miltenyi Biotec 公司,Matrigel 原液购自 BD 公司,无血清 MEM 培养基购自 Hyclone 公司。兔抗人 CD44 单克隆抗体购自 Abcam 公司,45 只雄性 6~8 周龄裸鼠(体质量 18~20 g)购自第二军医大学实验动物中心[许可证号:SCXK(沪)2003-003],荧光显微镜采用 Leica-DM6000B。

1.2 细胞培养与流式细胞术分选

人 MKN-45 胃癌细胞用 RPMI1640 培养液常规培养,采用磁珠法分选,在 4 °C 环境下,制作单细胞悬液,调整细胞浓度后加入 CD44 磁珠抗体,孵育后将分选柱置于分选器的磁场中,将细胞悬液过柱,收集未被磁性标记的细胞,即为 CD44⁻ MKN-45 细胞(简称 CD44⁻);将柱子移出磁场转移至另一个收集管,收集被标记细胞,即为 CD44⁺ MKN-45 细胞(简称 CD44⁺)。

1.3 MTT 法及克隆形成试验体外分析不同细胞的

增殖能力

用常规 MTT 法验证 MKN-45 组、CD44⁻ 组和 CD44⁺ 组细胞增殖能力。将分选的细胞稀释调整浓度后分别接种至 96 孔培养板(5 × 10⁴ 个/孔),每组细胞接种 96 个复孔,在接种后第 1~7 天,按 MTT 试剂盒说明书操作,用酶标仪测量各孔 450 nm 波长处光密度(D)值。

在 MTT 试验基础上,调整细胞浓度后接种至 96 孔培养板中,每种细胞设 10 个复孔,每 2 d 换液,拍照并记录形成的克隆集落数。

1.4 Transwell 侵袭试验检测不同细胞的侵袭能力

制备细胞悬液,融化的 Matrigel 胶加至上室,预冷的无血清 MEM 培养基接种细胞至小室内,培养 48 h 后加 4% 甲醛固定,加入 0.5% 结晶紫溶液,染色后显微镜下观察,选取上、中、下、左、右 5 个视野中的细胞拍照计数。

1.5 动物分组及原位移植

将 45 只动物随机分为 3 组,每组 15 只,SPF 条件下饲养。原位移植法参考我科既往方法^[13]:将分选后重悬的细胞混悬液调整密度(1 × 10⁵/ml)后使用微量注射器灌胃移植至胃小弯侧,每周测量体重 1 次,8 周后处死动物,无菌条件下取胃和肝,剥离胃肿瘤,测量并计算瘤体质量/胃质量比值,显微镜下观察肝转移灶数量。

1.6 免疫荧光法检测胃移植瘤和肝转移瘤中 CD44⁺ 细胞含量

取胃移植瘤和肝转移瘤,制作常规病理切片,H-E 染色,光学显微镜观察肿瘤一般特性。免疫荧光法观察胃移植瘤和肝转移瘤组织中 CD44⁺ 细胞含量,常规处理切片后滴加兔抗人 CD44 单克隆抗体(1:100),湿孵过夜后滴加二抗,DAPI 稀释后封片,拍照。

1.7 统计学处理

用 SPSS20.0 统计软件分析,计数数据以百分率表示,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,率的比较用卡方检验法,正态分布计量资料用多个样本均数方差分析(One way-ANOVA),非正态分布计量资料用秩和检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MKN-45 胃癌细胞株富含 CD44⁺ 细胞

磁珠分选发现 MKN-45 胃癌细胞株 CD44⁺ 细胞的

含量超过 95%, 这可能与该细胞株纯化来源于低分化 腺癌肝转移灶有关, 和既往报道结果较为一致(图 1)。

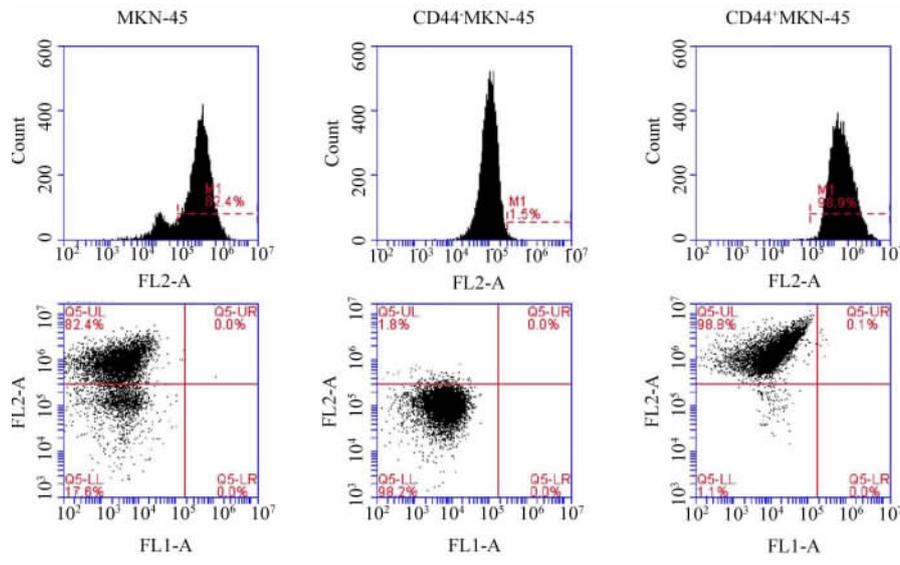


图 1 磁珠法分选 CD44 标志的胃癌干细胞

Fig. 1 Separation of gastric cancer stem cells marked with CD44 molecule using megnanetic beads

2.2 CD44⁺ 胃癌细胞比 CD44⁻ 胃癌细胞具有更强的增殖及侵袭能力

MTT 试验结果可见, CD44⁺ 胃癌细胞比 CD44⁻ 胃癌细胞具备更强的细胞增殖能力(图 2A)。从培养第 3 天开始, 两者差异具有明显的统计学意义 ($P < 0.05$), 但 CD44⁻ 细胞和未分选细胞之间未显示显著差异 ($P > 0.05$)。3 组细胞同等条件下培养 1 周后克隆集落形成数(图 2B), CD44⁺ 细胞显著高于 CD44⁻ 细胞 ($P < 0.01$), 但和 MKN-45 细胞间无显著差异 ($P > 0.05$)。

Transwell 侵袭试验表明, CD44⁺ 细胞比 CD44⁻ 细胞具备更强的侵袭能力[穿膜细胞数: (56 ± 4.6) vs (22 ± 6.2)个, $P < 0.01$], 而其和未分选细胞 [(50 ± 5.3)个]间无显著差异 ($P > 0.05$) (图 3)。

2.3 CD44⁺ 胃癌细胞具备更强的成瘤能力和转移能力

原位移植实验发现 3 组细胞均可成瘤, 但 CD44⁺ 细胞成瘤率显著高于 CD44⁻ 细胞, 分别为 80% 和 13% ($P < 0.01$), 但和未分选组无明显差异 (80% 和 67%, $P > 0.05$) (图 4A、B)。而且, MKN-45、CD44⁻、CD44⁺ 胃癌细胞接种组移植瘤的瘤体质量/胃质量比值 (0.45 ± 0.15 vs 0.22 ± 0.10 vs 0.51 ± 0.23) 和肝转移灶数量 (6.0 ± 2.3 vs 2.0 ± 1.0 vs 7.0 ± 1.6) 显示类似成瘤率的差异, 提示 CD44⁺ 胃癌细胞具备更强的增殖和侵袭能力(图 4C、D)。胃移植瘤组织 H-E 染色镜检发现, CD44⁺ 细胞接种组肿瘤细胞具备更多的恶性特征(染色深、核/质比

图 2 比较三组细胞之间的增殖和克隆集落形成能力

Fig. 2 Comparison of cell proliferation and colone-froming abilities among three groups of the gastric carcinoma cells

A: Comparison of cell proliferation ability;

B: Comparison of colone-froming ability

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs CD44⁻ MKN-45

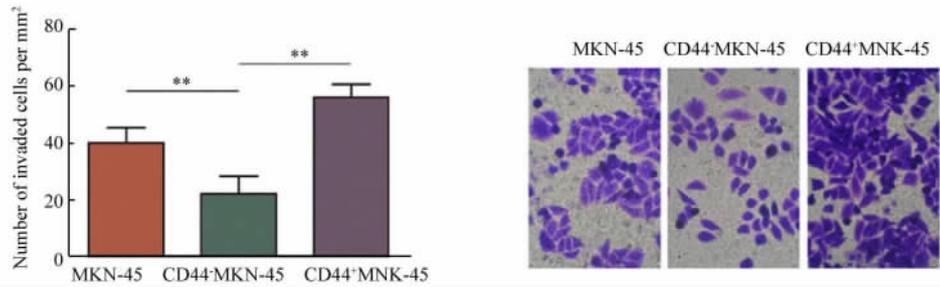


图3 比较三组细胞之间的侵袭力

Fig. 3 Comparison of invasive abilities among three groups of the gastric carcinoma cells
** $P < 0.01$ vs CD44⁻ MKN-45

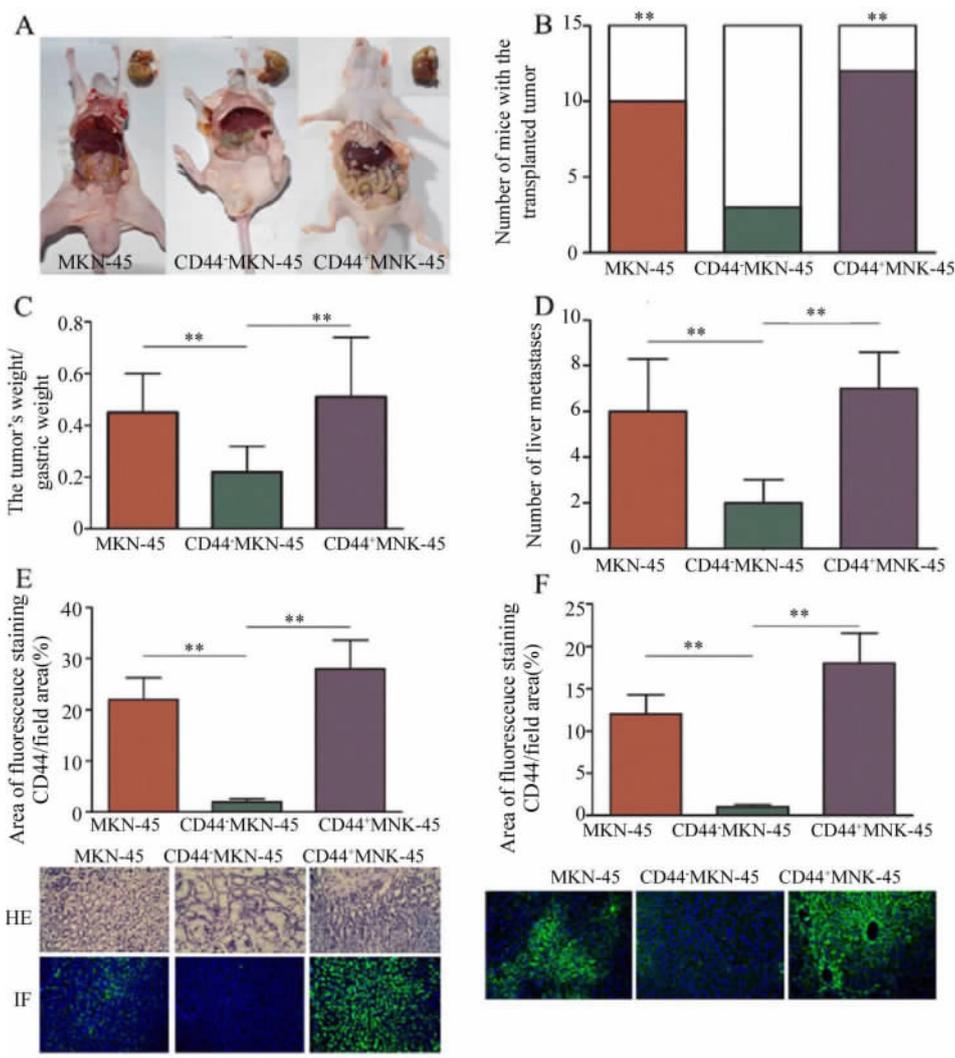


图4 体内实验验证三组细胞的成瘤能力、肝转移能力以及产生子代细胞的潜能

Fig. 4 Potential abilities of tumor formation, liver metastasis and producing the daughter cells among three groups of the gastric carcinoma cells in the experiments *in vivo*

A: Transplanted gastric tumor and liver metastasis in nude mice;

B: Number of mice with the transplanted gastric tumor, ** $P < 0.01$ vs CD44⁻ MKN-45 group;

C: Ratio of the transplanted tumor's weight and gastric weight, ** $P < 0.01$ vs CD44⁻ MKN-45 group;

D: Number of the liver metastases, ** $P < 0.01$ vs CD44⁻ MKN-45 group;

E: Percentage of fluorescent staining CD44 of the gastric transplantation tumor in view field area, ** $P < 0.01$ vs CD44⁻ MKN-45 group;

F: Percentage of fluorescent staining CD44 in view field area of the liver metastases, ** $P < 0.01$ vs CD44⁻ MKN-45 group

大、结构更为紊乱等), 而且胃移植瘤(图4E)和肝转移灶(图4F)中均富含 CD44⁺ 细胞, MKN-45 接种组、CD44⁻ 接种组和 CD44⁺ 接种组分别为 (22 ± 4.3)%、(2.0 ± 0.6)%、(28 ± 5.6)% 和 (12 ± 2.3)%、(1.0 ± 0.3)%、(18 ± 3.6)%。CD44⁺ 细胞接种组和 CD44⁻ 细胞接种组差异具备显著的统计学意义 ($P < 0.01$), 但和未分选的 MKN-45 细胞接种组比较无显著性差异 ($P > 0.05$), 提示 CD44⁺ 细胞可产生类似子代, 但 CD44⁻ 细胞不能产生 CD44⁺ 子代。

3 讨论

CD44 是胃肠道肿瘤干细胞广谱标志物, 同样是胃癌干细胞的常用标志^[14]。本研究体外实验发现 CD44⁺ MKN-45 细胞的细胞增殖、侵袭能力比 CD44⁻ MKN-45 细胞具有明显优势, 体内实验提示 CD44⁺ 细胞具备更强的成瘤能力和肝转移能力, 符合目前对肿瘤干细胞的定义^[14], 证实 CD44 可作为胃癌干细胞的重要标志物之一。文献复习发现, 常用的人胃癌细胞株中, 如 AGS、NCI-N87、MKN-28、MKN-45、MKN-74 和 KATO-III 等, MKN-45 胃癌细胞株较为特殊, 该株细胞组织学来源于低分化腺癌肝转移灶, 具有高表达 CD44 和高致瘤性。既往以 CD44 未标志分选结果显示其 CD44 表达量高达 94%^[1], 而我们采用磁珠分选的结果, 和既往报道基本一致。

众所周知, CD44 是一类细胞粘附分子, 具有介导细胞侵袭转移的功能, 和细胞的恶性表型有关。既往胃癌研究中发现 CD44 和远处转移及复发有关, 是不良预后因素^[15]。Takaishi 等于 2009 年首次报道 CD44⁺ 细胞具备胃癌干细胞特性^[1], CD44 作为胃癌干细胞的标志物被进一步研究^[24]。然而, 其他学者的研究报告并不完全支持 CD44 单独作为胃癌干细胞标志, 部分研究显示正常肠道干细胞标志物如 Bmi-1 和 Lgr-5 等也可能属于 CD44⁺ 细胞亚群。Wu 等^[9]对胃癌干细胞标志研究发现 Lgr-5 和 Bmi-1、CD26、CD44 及 ALDH 共表达; Nishikawa 等^[16]报道 ALDH 作为肠道肿瘤干细胞标志物之一, 在胃癌干细胞中和 CD44 共表达。SOX2、OCT4 和 nanog 等正常干细胞基因在 CD44⁺ MKN-45 胃癌细胞株中也存在共表达现象^[2, 17-18]。这些研究在一定程度上证实了 CD44 作为胃癌干细胞的标志, 但同时也提示 CD44 并非唯一标志, 有待进一步探索。

目前研究发现 CD44 具有标准型 (CD44s) 和变异型 (CD44v) 两种。既往研究显示不同 CD44v 在胃癌中具有不同意义, 如 Müller 等^[20]报道,

CD44v5、CD44v6^[19] 和 Setälä 等报道 CD44v3 在胃癌中不具判别预后意义。但是, Kurozumi 等^[21]报道 CD44v6 和胃癌淋巴转移有关; Hirata 等^[22]报道 CD44v9 和复发有关; Yamaguchi 等^[23]报道 CD44v8-10 和胃癌, 尤其是弥漫性腹膜转移密切相关。近年来在胃肠道肿瘤干细胞研究中, 已趋向于对 CD44v 的研究, 如在肠癌中, 既往研究显示 CD44 可作为一种潜在的肿瘤标志物, 但目前发现 CD44v6 作为肿瘤标志物更为准确^[24]。目前对胃癌尚无此类研究, 值得未来在这方面作进一步探索。

肿瘤干细胞的发现对未临床肿瘤防治具有重要意义, 尽管目前在技术手段上尚不能十分精确分选“真正的”肿瘤干细胞, 但随着研究技术、方法的进步, 在此方面定会有所突破。以 CD44 为代表的肿瘤干细胞分离、鉴定和研究将会为未来提高临床胃癌疗效提供新途径。

[参考文献]

- [1] TAKAISHI S, OKUMURA T, TU S, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44 [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(5):1006-1020. DOI: org/10.1002/stem.30.
- [2] GOLESTANEH AF, ATASHI A, LANGROUDI L, et al. miRNAs expressed differently in cancer stem cells and cancer cells of human gastric cancer cell line MKN-45 [J]. *Cell Biochem Funct*, 2012, 30(5):411-418. DOI: org/10.1002/cbf.2815.
- [3] ZHOU W, SUN M, WANG D L, et al. Silencing of Reg IV by shRNA causes the loss of stemness properties of cancer stem cells in MKN45 gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(6):2685-2690. DOI: 10.3892/or.2013.2745.
- [4] CHEN W, ZHANG X, CHU C, et al. Identification of CD44⁺ cancer stem cells in human gastric cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(124):949-954. DOI: 10.5754/hge12881.
- [5] LEE HJ, CHOI YS, KIM SJ, et al. CD44 and CD133 as cancer stem cell markers for gastric cancer [J]. *J Gastric Cancer*, 2010, 10(3):99-105. DOI: org/10.5230/jgc.2010.10.3.99.
- [6] ZHANG C, LI C, HE F, et al. Identification of CD44⁺ CD24⁺ gastric cancer stem cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(11):1679-1686. DOI: org/10.1007/s00432-011-1038-5.
- [7] CHEN T, YANG K, YU J, et al. Identification and expansion of cancer stem cells in tumor tissues and peripheral blood derived from gastric adenocarcinoma patients [J]. *Cell Res*, 2012, 22(1):248-258. DOI: org/10.1038/cr.2011.109.
- [8] XUE Z, YAN H, LI J, et al. Identification of cancer stem cells in vincristine preconditioned SGC7901 gastric cancer cell line [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(1):302-312. DOI: org/10.1002/jcb.23356.
- [9] WU C, XIE Y, GAO F, et al. Lgr5 expression as stem cell marker in human gastric gland and its relatedness with other putative cancer stem cell markers [J]. *Gene*, 2013, 525(1):18-25. DOI: org/10.1016/j.gene.2013.04.067.

- [10] ZHI QM, CHEN XH, JI J, et al. Salinomycin can effectively kill ALDH high stem-like cells on gastric cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2011, 65(7): 509-515. DOI: org/10.1016/j.biopha.2011.06.006.
- [11] JIANG Y, HE Y, LI H, et al. Expressions of putative cancer stem cell markers ABCB1, ABCG2, and CD133 are correlated with the degree of differentiation of gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2012, 15(4): 440-450. DOI: org/10.1007/s10120-012-0140-y.
- [12] ROCCO A, LIGUORI E, PIROZZI G, et al. CD133 and CD44 cell surface markers do not identify cancer stem cells in primary human gastric tumors [J]. J Cell Physiol, 2012, 227(6): 2686-2693. DOI: org/10.1002/jcp.23013.
- [13] SHI J, WEI PK, ZHANG S, et al. OB glue paste technique for establishing nude mouse human gastric cancer orthotopic transplantation models [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(30): 4800-4804. DOI: org/10.3748/wjg.14.4800.
- [14] JORDAN C T, GUZMAN M L, NOBLE M. Cancer stem cells [J]. N Engl J Med, 2006, 355(12): 1253-1261. DOI: 10.1056/NEJMra061808.
- [15] MAYER B, JAUCH KW, GÜNTHER U, et al. De-novo expression of CD44 and survival in gastric cancer [J]. Lancet, 1993, 342(8878): 1019-1022. DOI: org/10.1016/0140-6736(93)92879-X.
- [16] NISHIKAWA S, KONNO M, HAMABE A, et al. Aldehyde dehydrogenase-high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy [J]. Int J Oncol, 2013, 42(4): 1437-1442. DOI: 10.3892/ijo.2013.1837.
- [17] LIU J, WANG L, MA L, et al. Significantly increased expression of OCT4 and ABCG2 in spheroid body-forming cells of the human gastric cancer MKN-45 cell line [J]. Oncol Lett, 2013, 6(4): 891-896. DOI: 10.3892/ol.2013.1506.
- [18] LIU J, MA L, XU J, et al. Spheroid body-forming cells in the human gastric cancer cell line MKN-45 possess cancer stem cell properties [J]. Int J Oncol, 2013, 42(2): 453-459. DOI: 10.3892/ijo.2012.1720.
- [19] MÜLLER W, SCHNEIDERS A, HEIDER K H, et al. Expression and prognostic value of the CD44 splicing variants v5 and v6 in gastric cancer [J]. J Pathol, 1997, 183(2): 222-227. DOI: org/10.1002/(SICI)1096-9896(199710)183:2 < 222::AID-PATH923 >3.0.CO;2-C.
- [20] SETÄLÄ L, LIPPONEN P, TAMMI R, et al. Expression of CD44 and its variant isoform v3 has no prognostic value in gastric cancer [J]. Histopathology, 2001, 38(1): 13-20. DOI: org/10.1046/j.1365-2559.2001.01038.x.
- [21] KUROZUMI K, NISHIDA T, NAKAO K, et al. Expression of CD44 variant 6 and lymphatic invasion; importance to lymph node metastasis in gastric cancer [J]. World J Surg, 1998, 22(8): 853-858. DOI: 10.1007/s002689900481.
- [22] HIRATA K, SUZUKI H, IMAEDA H, et al. CD44 variant 9 expression in primary early gastric cancer as a predictive marker for recurrence [J]. Br J Cancer, 2013, 109(2): 379-386. DOI: org/10.1038/bjc.2013.314.
- [23] YAMAGUCHI A, SAITO M, GIO T, et al. Expression of CD44 variant exons 8-10 in gastric cancer [J]. Jpn J Cancer Res, 1995, 86(12): 1166-1171. DOI: org/10.1111/j.1349-7006.1995.tb03310.x.
- [24] TODARO M, GAGGIANESI M, CATALANO V, et al. CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis [J]. Cell Stem Cell, 2014, 14(3): 342-356. DOI: org/10.1016/j.stem.2014.01.009.
- [收稿日期] 2015 - 12 - 03 [修回日期] 2016 - 03 - 30
[本文编辑] 宋关鸿

· 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 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 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)