

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.07.018

· 综述 ·

## 少突胶质细胞转录因子2在胶质瘤中作用的研究进展

### Progresses of the research on action of Olig2 in gliomas

张文静 综述; 秦鑫 审阅 (湖北文理学院医学院, 湖北 襄阳 441053)

**[摘要]** 胶质瘤是中枢神经系统最常见的肿瘤,具有发病率、复发率、病死率均较高等特点,临床亟待寻找参与胶质瘤恶性生物学行为的分子标记物,为胶质瘤的诊断、治疗和预后判断提供参考。少突胶质细胞转录因子2 (oligodendrocyte transcription factor 2, Olig2)是胶质细胞特异性转录因子。Olig2几乎在所有胶质瘤中都有表达,参与胶质瘤的发生发展。Olig2维持GSC干性,促进胶质瘤的形成;调节GSC上皮间质转化,促进胶质瘤侵袭;调节GSC表型,促进不同亚型胶质瘤的发生。本文就Olig2在少突胶质瘤诊断及预后判断中的价值,胶质瘤发生发展中的作用机制以及治疗胶质瘤药物的设计和筛选中的应用作一综述。

**[关键词]** 胶质瘤;少突胶质细胞转录因子2;胶质瘤干细胞

**[中图分类号]** R739.41; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)07-0805-04

胶质瘤是中枢神经系统最常见的肿瘤,约占颅内原发性肿瘤的27%,其中46.1%为成胶质细胞瘤(glioblastomas, GBM)<sup>[1]</sup>。手术联合化疗和放疗是目前胶质瘤的主要治疗方法,但疗效不佳,复发率极高。这是因为胶质瘤常常呈浸润性生长,与正常组织分界不清,外科手术难以完全清除。此外,越来越多的研究<sup>[2]</sup>指出,胶质瘤中存在的胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSC)是导致胶质瘤化疗抵抗及复发的根源。胶质瘤分子生物学研究<sup>[3]</sup>提供了一系列对诊断、治疗和预后判断具有实用性的分子标志物,如血小板源性生长因子受体- $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ , PDGFR $\alpha$ )、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)等。少突胶质细胞转录因子2 (oligodendrocyte transcription factor 2, Olig2)属于碱性螺旋-环-螺旋家族<sup>[4]</sup>。人Olig2基因定位于21q22.11染色体,全长4.3 kb,编码由329个氨基酸组成分子质量约为32 kD的蛋白质。Olig2最早在胚胎脊髓神经前体细胞区域表达,在中枢神经系统发育早期维持神经前体细胞的未分化状态和增殖能力;发育后期,Olig2促进神经前体细胞向运动神经元和少突胶质细胞分化<sup>[5]</sup>。成年脑内Olig2在少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)和成熟的少突胶质细胞都有表达。敲除Olig2的少突胶质细胞不影响细胞增殖,但能破坏OPC分化,影响髓鞘的形成和再生<sup>[6]</sup>。近年来,Olig2在胶质瘤中的作用引起了广泛了关注。Olig2几乎在所有的胶质瘤中都有表达,参与胶质瘤的发生发展<sup>[7]</sup>。本文将综述Olig2

在胶质瘤中的研究进展。

### 1 Olig2与胶质瘤分类

采用原位杂交方法最初检测到Olig2基因在少突胶质瘤中高表达,在星型胶质瘤中不表达或表达量较低,由此推断少突胶质瘤可能起源于少突胶质细胞或其前体细胞<sup>[8]</sup>。Olig2被认为可能对少突胶质瘤的诊断具有价值<sup>[9]</sup>。通过扩大胶质瘤样本和改进检测方法,在几乎所有弥漫性胶质瘤、非弥漫性胶质瘤乃至毛细胞型星形细胞瘤中均检测到Olig2表达。单独依赖Olig2还不能准确鉴别少突胶质瘤或判断预后,Olig2联合其他分子标记物可能对临床的鉴别诊断更具有价值<sup>[10]</sup>。Olig2与染色体全部1p和19q发生杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)是纯少突胶质瘤预后较好的指标并对化疗敏感的典型特征,Olig2与胶质纤维酸性蛋白(gliofibrillary acidic protein, GFAP)、p53可同时出现在少突星形胶质瘤或星形胶质瘤中,提示患者预后较差<sup>[11-12]</sup>。Olig2联合IDH、X连锁 $\alpha$ 地中海贫血/智力低下综合征( $\alpha$  thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, ATRX)、PDGFR- $\alpha$ 和1p/19q LOH也为胶质瘤的诊断和治疗

**[基金项目]** 湖北省教育厅科学技术研究资助项目(Q20162604)。Project supported by the Science and Technology Research Foundation of Hubei Provincial Education Department (No. Q20162604)

**[作者简介]** 张文静(19-),女,博士,主要从事肿瘤药理学研究,E-mail: wenjingz\_97@163.com

**[通信作者]** 秦鑫(QIN Xin, corresponding author),博士,副教授,主要从事肿瘤生物学的研究,E-mail: 543755712@qq.com

提供有效的参考<sup>[13]</sup>。此外, Olig2 与 IDH 还有助于为一些罕见的 GBM, 如胶质肉瘤、小细胞型 GBM 等提供诊断依据<sup>[14]</sup>。因此, Olig2 作为胶质瘤的一种分子标志物, 对辅助胶质瘤的分类和诊断具有重要意义。

## 2 Olig2 在胶质瘤中的作用机制

### 2.1 Olig2 维持 GSC 干性, 促进胶质瘤的形成

2002 年, Ignatova 等<sup>[15]</sup>首次在 GBM 中分离出具有干细胞特性的肿瘤细胞。随后, 大量研究<sup>[16]</sup>指出胶质瘤中的 GSC 是导致其生长、侵袭和化疗抵抗, 以及复发的根源。GSC 具有类似神经干细胞或限制性神经前体细胞的特性, 推测它们可能具有共同的分子标志物或调控机制<sup>[17]</sup>。Olig2 从转录水平上直接抑制 p21<sup>WAF1/CIP1</sup> (简称 p21, 细胞周期抑制因子), 解除其对 GSC 增殖的限制, 促进胶质瘤的形成; 敲除 Olig2 能有效清除 GSC, 抑制裸鼠模型人脑胶质瘤原位移植瘤形成<sup>[18]</sup>。通过在已分化的 GBM 细胞系中重新表达 Olig2, 肿瘤细胞逆向分化为 GSC<sup>[19]</sup>。通过对比分析 3 个不同研究小组的人 GSC 和已分化胶质瘤细胞株基因芯片结果, Olig2 基因在 GSC 中表达水平高于已分化胶质瘤细胞, 对维持干性非常重要。进一步在 18 例 GBM 患者样本中也验证了 Olig2 在 GSC 中的表达水平显著增加<sup>[20]</sup>。以 Olig2-性别决定区 Y 框蛋白 2 (sex determining region Y-box 2, SOX2)-E 盒结合锌指蛋白 1 (zinc finger binding E box protein 1, ZEB1) 3 个关键转录因子形成的核心调控网络维持 GSC 的干性, 在胶质瘤的形成中具有协同作用<sup>[21]</sup>。Olig2 可能是 GSC 更优的分子标志物。

在中枢神经系统发育阶段, Olig2 蛋白 N-端 3 个丝氨酸残基 (S10, S13, S14) 磷酸化修饰 (p-Olig2) 具有很强的促有丝分裂活性, 维持 OPC 的自我更新能力, 但在成熟的少突胶质细胞中很少出现<sup>[22]</sup>。在 GSC 中, p-Olig2 也加速了 GSC 的有丝分裂, 赋予 GSC 更强的致瘤性。其机制可能是 p-Olig2 拮抗 p53 及其乙酰化修饰, 进而抑制 p21<sup>WAF1/CIP1</sup> 基因的表达有关<sup>[22]</sup>。基于 Olig2-p53 的拮抗作用也解释了即使 p53 基因正常, 但仍然有一部分恶性胶质瘤对化疗产生抵抗<sup>[23]</sup>。正常 p53 蛋白的乙酰化能激活下游多种促凋亡相关靶基因的表达, 从而引起肿瘤细胞对化疗带来基因毒性生物反应。然而, 表达 Olig2 的肿瘤细胞拮抗 p53 基因功能后, 肿瘤细胞对化疗的基因毒性不敏感。

### 2.2 Olig2 调节 GSC 上皮间质转化, 促进胶质瘤侵袭

成年脑内 OPC 除了具有增殖和分化潜能外, 当

大脑损伤后, OPC 能迁移至受损部位修复髓鞘的损伤和再髓鞘化。Olig2 作为 OPC 特异性的分子标志物, 在调节 OPC 的增殖、分化和迁移中具有重要作用<sup>[24]</sup>。由此推测, 在胶质瘤中, 肿瘤细胞利用 OPC 中 Olig2 基因调节模式, 可能对肿瘤侵袭转移也具有作用。对 GBM 患者的样本分析发现在肿瘤中心和肿瘤边缘区域 Olig2 高表达<sup>[25]</sup>。上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 是启动恶性实体瘤浸润转移的关键环节。有文献<sup>[26]</sup>报道, GSC 中 Olig2 与 ZEB1 存在正反馈调节作用: ZEB1 上调 Olig2 的水平, 而 p-Olig2 又能在转录水平增强 ZEB1 的表达, 促进胶质瘤细胞间质转化, 获得侵袭能力。Singh 等<sup>[27]</sup>发现在 GSC 中 Olig2 可促进转化生长因子  $\beta 2$  (transforming growth factor  $\beta 2$ , TGF- $\beta 2$ ) 启动子区域组蛋白 H3K27 乙酰化, 增强 TGF- $\beta 2$  的转录, 促进肿瘤的侵袭转移; 在 GSC 移植瘤模型中, Olig2 蛋白丝氨酸磷酸化位点突变体失去被磷酸化激活的功能后, 肿瘤细胞更易向正常脑组织侵袭, 并且具有 EMT 转录因子 Snail/slug 高表达的特点。Olig2 可能调节 GSC EMT 相关转录因子表达来促进 EMT 过程, 增强肿瘤的侵袭性。进一步建立更好的模型考察 Olig2 对 GSC EMT 调节机制可能为抗胶质瘤的转移提供新视角。

### 2.3 Olig2 调节 GSC 表型, 促进不同亚型胶质瘤的发生

随着 GSC 研究的深入, 根据基因表达特点 GSC 分成不同的表型, 包括前神经元 (proneural, PN), 间充质 (mesenchymal, MES) 和经典 (classical, CL) 表型<sup>[28-29]</sup>。Olig2 在调节不同表型的 GSC 中发挥重要作用。表达 Olig2 的 PN 表型 GSC, PDGFR $\alpha$  水平增多; p-Olig2 驱动 GSC 向 CL 表型转变, p-Olig2 增加 EGFR 表达水平, 具有星形细胞的特点; 而 Olig2 表达缺失将引起 GSC 向更具有侵袭性的 MES 表型转变, MES 标志物 CD44 增多<sup>[30-31]</sup>。然而, Lu 等学者<sup>[32]</sup>提出不同的观点, 认为 Olig2 维持 PDGFR $\alpha$  表达阳性的 PN 表型 GSC 特征, Olig2 缺失引起 PDGFR $\alpha$  水平降低, EGFR 水平增加, 促进 GSC 向 CL 表型转变, 也使肿瘤细胞对 EGFR 抑制剂更加敏感。尽管 Olig2 对 GSC 表型可塑性调节机制还存在争议, Olig2 无疑是研究 GSC 良好的分子靶点。Olig2 是否还与其他癌基因或抑癌基因发生协同作用参与 GSC 生物学调节? GSC 微环境是否也影响 Olig2 对 GSC 表型的决定? 阐明 Olig2 在 GSC 生物学中的作用将对胶质瘤更准确的分型和治疗具有重要意义。

## 3 靶向 Olig2 在胶质瘤网络分析和药物设计中的应用

在靶向Olig2转录因子作为GBM治疗潜在靶点的研究中,开发了一种计算策略,可以通过对小分子药物3D分子结构数据库筛选,发现药物SKOG102能迅速减慢人GBM在小鼠模型中的生长速度<sup>[33]</sup>。Tsigelny等<sup>[34]</sup>利用生物信息学方法试图阐明Olig2在胶质瘤发生发展中的基因调控网络。这些发现对Olig2参与胶质瘤的分子生物学机制研究是非常有价值的参考依据,涉及Olig2在胶质瘤中重要的基因模块还有待后续实验验证。最近,针对Olig2丝氨酸磷酸化位点(S10、S13和S14)修饰相关激酶的研究取得重要进展。研究<sup>[35]</sup>表明,Olig2能受到包括糖原合成激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)、酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)和周期素依赖激酶1/2(cyclin-dependent kinase 1/2, CDK1/2)的精确调控,进而发生有序的位点特异性丝氨酸位点磷酸化修饰,获得促进胶质瘤形成的作用。靶向这些蛋白激酶的小分子抑制剂的研发将为胶质瘤的治疗提供新策略。

#### 4 结 语

Olig2在胶质瘤,特别是GSC的调节机制和功能中发挥重要作用。然而许多问题还有待进一步研究及探索。胶质瘤具有高度异质性,表达多种不同的生物标志物,Olig2联合其他分子标志物在胶质瘤异质性中的生物学机制还有待研究。胶质瘤、GSC存在于复杂的肿瘤微环境中,微环境是否也影响Olig2生物学功能?胶质瘤中GSC仅占少数,Olig2在已分化胶质瘤细胞中的作用机制也是需要探讨的问题。

#### [参 考 文 献]

- [1] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, (7): 485-509. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.07.003.
- [2] LUDWIG K, KORNBLUM H I. Molecular markers in glioma[J]. J Neurooncol, 2017, 2017 [2017-05-29]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11060-017-2379-y>. DOI:10.1007/s11060-017-2379-y.
- [3] BRENNAN C W, VERHAAK R G W, MCKENNA A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma[J]. Cell, 2013, 155(2): 462-477. DOI:10.1016/j.cell.2013.09.034.
- [4] LU Q R, YUK D, ALBERTA J A, et al. Sonic hedgehog-regulated oligodendrocyte lineage genes encoding bHLH proteins in the mammalian central nervous system[J]. Neuron, 2000, 25(2):317-329. PMID: 10719888.
- [5] MEIJER D H, KANE M F, MEHTA S, et al. Separated at birth? The functional and molecular divergence of OLIG1 and OLIG2[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(12):819-831. DOI: 10.1038/nrn3386.
- [6] FANCY S P, ZHAO C, FRANKLIN R J. Increased expression of Nkx2.2 and Olig2 identifies reactive oligodendrocyte progenitor cells responding to demyelination in the adult CNS[J]. Mol Cell Neurosci, 2004, 27(3):247-254. DOI: 10.1016/j.mcn.2004.06.015.
- [7] LIGON K L, ALBERTA J A, KHO A T, et al. The oligodendroglial lineage marker OLIG2 is universally expressed in diffuse gliomas[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2004, 63(5):499-509. DOI:10.1093/jnen/63.5.499.
- [8] MARIE Y, SANSON M, MOKHTARI K, et al. OLIG2 as a specific marker of oligodendroglial tumour cells[J]. Lancet, 2001, 358(9278):298-300. DOI:10.1016/S0140-6736(01)05499-X.
- [9] LU Q R, PARK J K, NOLL E, et al. Oligodendrocyte lineage genes (OLIG) as molecular markers for human glial brain tumors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(19):10851-10856. DOI: 10.1073/pnas.181340798.
- [10] AGUIRRE-CRUZ L, MOKHTARI K, HOANG-XUAN K, et al. Analysis of the bHLH transcription factors Olig1 and Olig2 in brain tumors[J]. J Neurooncol, 2004, 67(3):265-271. DOI:10.1023/b:neon.0000024190.56750.81.
- [11] MOKHTARI K, PARIS S, AGUIRRE-CRUZ L, et al. Olig2 expression, GFAP, p53 and 1p loss analysis contribute to glioma subclassification[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2005, 31(1):62-69. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2004.00612.x.
- [12] DURAND K S, GUILLAUMEAU A, WEINBRECK N, et al. 1p19q LOH patterns and expression of p53 and Olig2 in gliomas: relation with histological types and prognosis[J]. Mod Pathol, 2010, 23(4): 619-628. DOI:10.1038/modpathol.2009.185.
- [13] ODIA Y, VARMA H, TSANKOVA N M. Biphasic IDH1 phenotype in a diffusely infiltrating glioma: implications for pathogenesis, treatment and prognosis[J]. Clin Neuropathol, 2015, 34(5):282-287. DOI:10.5414/NP300832.
- [14] JOSEPH N M, PHILLIPS J, DAHIYA S, et al. Diagnostic implications of IDH1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants[J]. Mod Pathol, 2013, 26(3):315-326. DOI:10.1038/modpathol.2012.173.
- [15] IGNATOVA T N, KUKEKOV V G, LAYWELL E D, et al. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro[J]. Glia, 2002, 39(3):193-206. DOI:10.1002/glia.10094.
- [16] SAMPETREAN O, SAYA H. Characteristics of glioma stem cells[J]. Brain Tumor Pathol, 2013, 30(4):209-214. DOI:10.1007/s10014-013-0141-5.
- [17] 郑克彬, 焦保华. 胶质瘤干细胞及相关的信号转导通路[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(1):107-110. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.01.020
- [18] LIGON K L, HUILLARD E, MEHTA S, et al. Olig2-regulated lineage-restricted pathway controls replication competence in neural stem cells and malignant glioma[J]. Neuron, 2007, 53(4):503-517. DOI:10.1016/j.neuron.2007.01.009.
- [19] SUVA M L, RHEINBAY E, GILLESPIE S M, et al. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells[J]. Cell, 2014, 157(3):580-594. DOI:10.1016/j.cell.2014.02.030.
- [20] TREPANT A L, BOUCHART C, RORIVE S, et al. Identification of

- OLIG2 as the most specific glioblastoma stem cell marker starting from comparative analysis of data from similar DNA chip microarray platforms [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):1943-1953. DOI:10.1007/s13277-014-2800-5.
- [21] SINGH D K, KOLLIPARA R K, VEMIREDDY V, et al. Oncogenes activate an autonomous transcriptional regulatory circuit that drives glioblastoma[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(4):961-976. DOI:10.1016/j.celrep.2016.12.064.
- [22] SUN Y, MEIJER D H, ALBERTA J A, et al. Phosphorylation state of Olig2 regulates proliferation of neural progenitors[J]. *Neuron*, 2011, 69(5):906-917. DOI:10.1016/j.neuron.2011.02.005.
- [23] MEHTA S, HUILLARD E, KESARI S, et al. The central nervous system-restricted transcription factor Olig2 opposes p53 responses to genotoxic damage in neural progenitors and malignant glioma[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3):359-371. DOI:10.1016/j.ccr.2011.01.035.
- [24] YU Y, CHEN Y, KIM B, et al. Olig2 targets chromatin remodelers to enhancers to initiate oligodendrocyte differentiation[J]. *Cell*, 2013, 152(1/2):248-261. DOI:10.1016/j.cell.2012.12.006.
- [25] VENERE M, HORBINSKI C, CRISH J F, et al. The mitotic kinesin KIF11 is a driver of invasion, proliferation, and self-renewal in glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(304):304ra143. DOI:10.1126/scitranslmed.aac6762.
- [26] SIEBZEHRUB F A, SILVER D J, TUGERTIMUR B, et al. The ZEB1 pathway links glioblastoma initiation, invasion and chemoresistance[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(8):1196-1212. DOI:10.1002/emmm.201302827.
- [27] SINGH S K, FIORELLI R, KUPP R, et al. Post-translational modifications of olig2 regulate glioma invasion through the TGF- $\beta$  pathway[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(4):950-966. DOI:10.1016/j.celrep.2016.06.045.
- [28] MARZIALI G, SIGNORE M, BUCCARELLI M, et al. Metabolic/ proteomic signature defines two glioblastoma subtypes with different clinical outcome[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21557. DOI: 10.1038/srep21557.
- [29] LICHTI C F, WILDBURGER N C, SHAVKUNOV A S, et al. The proteomic landscape of glioma stem-like cells[J/OL]. *Eupa Open Proteomics*, 2015, 8(C):85-93[2017-05-29]. <https://doi.org/10.1016/j.euprot.2015.06.008>. DOI:10.1016/j.euprot.2015.06.008.
- [30] KUPP R, SHTAYER L, TIEN A C, et al. Lineage-restricted OLIG2-RTK signaling governs the molecular subtype of glioma stem-like cells[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(11):2838-2845. DOI:10.1016/j.celrep.2016.08.040.
- [31] BROWN D V, FILIZ G, DANIEL P M, et al. Expression of CD133 and CD44 in glioblastoma stem cells correlates with cell proliferation, phenotype stability and intra-tumor heterogeneity[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0172791[2017-05-29]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172791>. DOI:10.1371/journal.pone.0172791.
- [32] LU F, CHEN Y, ZHAO C, et al. Olig2-dependent reciprocal shift in PDGF and EGF receptor signaling regulates tumor phenotype and mitotic growth in malignant glioma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(5):669-683. DOI:10.1016/j.ccell.2016.03.027.
- [33] TSIGELNY I F, MUKTHAVARAM R, KOUZNETSOVA V L, et al. Multiple spatially related pharmacophores define small molecule inhibitors of OLIG2 in glioblastoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14):22370-22384. DOI: 10.18632/oncotarget.5633.
- [34] TSIGELNY I F, KOUZNETSOVA V L, LIAN N, et al. Molecular mechanisms of OLIG2 transcription factor in brain cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33):53074-53101. DOI:10.18632/oncotarget.10628
- [35] ZHOU J, TIEN A C, ALBERTA J A, et al. A Sequentially priming phosphorylation cascade activates the gliomagenic transcription factor Olig2[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(13):3167-3177. DOI:10.1016/j.celrep.2017.03.003.

[收稿日期] 2017-01-05

[修回日期] 2017-06-05

[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量浓度或质量浓度时,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<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>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/mm<sup>3</sup>);力的单位“牛顿”符号为N[不是dyn(达因)、kgf(千克力),换算1 dyn=10<sup>-5</sup>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=3.7×10<sup>10</sup>Bq]。

(本刊编辑部)