论著

文章编号:1000-5404(2006)06-0494-05

四环素致BALB/c小鼠肝脏毒性的基因表达谱研究

高利宏[1],敖 林[1],胡 冉[1],刘晋祎[1],黄明辉[2],杨梦苏[2],曹 佳[1] ([1]第三军医大学军事预防医学院卫生毒理学教研室,重庆 400038;[2]香港城市大学基因组科技应用研究中心)

提 要:目的 利用毒理基因芯片技术研究四环素肝脏毒性效应的分子机制。**方法** 利用本室构建的小鼠毒理基因芯片和四环素致BALB/c小鼠肝毒性动物模型,观察不同剂量和时相点小鼠肝脏基因表达谱变化,利用Gene Ontology Consortium分析系统并结合层次聚类对差异表达基因进行初步功能分析。**结果** 四环素作用后引发肝脏多种基因表达改变,聚类分析发现高、低剂量四环素作用的表达谱明显差异,高剂量各时相点差异基因聚类分为4类,涉及的分子机制包括能量代谢抑制,蛋白质合成和降解增加,抗氧化体系受损,信号转导基因表达改变促进凋亡发生,以及药物代谢相关酶系基因抑制等。**结论** 毒理基因芯片技术能够为我们在分子水平上提供四环素对小鼠肝脏毒性损伤机制的众多线索,为进一步生物学效应研究奠定基础。

关键词: 四环素;基因表达谱;肝脏

中图法分类号: R322.47;R978.14;R99 **文献标识码:** A

Gene expression profiles of toxicated BALB/c mouse liver exposed to tetracycline

GAO Li-hong[1], AO Lin[1], HU Ran[1], LIU Jin-yi[1], HUANG Ming-hui[2], YANG Meng-su[2], CAO Jia[1] ([1]Department of Hygiene Toxicology, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, [2]Genome Technological Application Institute, City University of Hong Kong)

Abstract: Objective To study the molecular mechanism of the toxic effect for tetracycline acting on liver using toxicological microarray. **Methods** Utilizing the mouse toxicological microarray and animal model of tetracycline injuring BALB/c mouse liver, both of which were established by our department, we observed the gene expression profiles in different dose groups and at different time points after tetracycline treatment, and primarily analysed the function of these differentially expressed genes using Gene Ontology Consortium analysis system and hierarchical method. **Results** Multiple differentially expressed genes were found, and an obvious difference in the profiles was found in those treated with high-dose and low-dose tetracycline. The differentially expressed genes of all time points in high-dose group were divided to four clusters, which respectively related to the molecular mechanism of repressed enegy metabolism, enhanced protein synthesis and degradation, impared system of resisting oxidation, signal transduction genes changing to accelerate apoptosis, repressed genes associated of drug metabolism. **Conclusion** The analysis using toxicological microarray can offer us many clues on molecular level for studying the mechanism of the toxic effect of tetracycline acting on liver.

Key words: tetracycline; gene expression profile; liver

利用基因芯片等高通量手段研究药物对机体产生毒副作用的分子水平机制是毒理/药理基因组学的一项重要研究内容和技术优势。我室在前期化合物高密度基因芯片表达谱的工作基础上,与香港城市大学联合研制了含1 796个涉及肿瘤发生、外来化合物代谢及毒性效应相关基因片段的小鼠毒理基因芯片,以此对几种易引起临床肝损伤的药物的毒副作用机制进行研究。

四环素是一种临床运用较久的广谱抗生素,其主要毒副作用包括致肝脏小滴型脂肪变性。我室前期动物模型研究显示,四环素引起实验组BALB/c小鼠体

基金项目: 国家杰出人才基金资助项目(3012503),国家自然科学基金资助项目(30200354,30271136)
Supported by the National Science Fund for Young Distinguished Scholars (3012503) and the National Natural Science Foundation of China (30200354, 30271136)

作者简介: 高利宏(1971-),男,四川省自贡市人,博士研究生,讲师,主要从事药理基因组学方面的研究。电话:(023)68752295

通讯作者: 曹 佳,电话:(023) 68752271, E-mail:caojia@mail.tmmu.com.cn

收稿日期: 2005-07-20;**修回日期:** 2005-09-26

重下降、血液生化指标和肝脏镜下病理改变[1]。本研究就毒理基因芯片对四环素作用后 BALB/c 小鼠肝脏基因表达谱改变进行的检测报告如下。

1　材料与方法

1.1　动物模型

SPS 级 BALB/c 小鼠 42 只，体质量 20～25 g，全雄性，购自四川省医学科学院实验动物中心，随机分组为 1、3、7 d 的正常对照组和四环素高剂量组，及 3 d 四环素低剂量组，共 7 组，每组 6 只动物，各组分别给予生理盐水（正常对照组），200 mg·kg^{-1}·d^{-1}盐酸四环素（四环素高剂量组）连续 1、3、7 d 和盐酸四环素 50 mg·kg^{-1}·d^{-1}（四环素低剂量组）连续 3 d 腹腔注射给药。

1.2　芯片杂交

小鼠毒理基因芯片由本室与香港城市大学深圳研究院联合构建，各组小鼠肝脏总 RNA 提取按 Roche 公司 Tripure 试剂盒说明进行，组内 RNA 样本等量合并，芯片杂交和数据处理参见本室报道[1]。

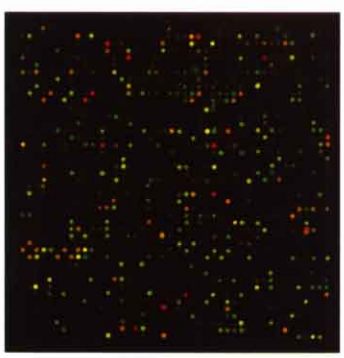
1.3　聚类分析

各组差异表达基因数据经 Log2 转换后，采用 Cluster 软件和 TreeView 软件进行两次层次聚类分析，参加聚类分析的基因其 Ratio 值至少在 1 个时相组表现出 2 倍差异表达，第 1 次聚类对包括高、低剂量的各时相组表达谱进行样本聚类分析，第 2 次聚类仅就高剂量各组差异表达基因进行基因聚类分析。

2　结果

2.1　芯片杂交结果

图 1，2 显示的为四环素高剂量 3 d 组与相应正常对照组芯片杂交扫描信号叠加图和散点图，显示芯片杂交结果背景较低，Cy3/Cy5 双通道信号值分布均匀。两种剂量四环素分别作用后各时相组基因差异表达结果如下：四环素高剂量 1 d 组上调 49 个，下调 68 个；3 d 组上调 30 个，下调 34 个；7 d 组上调 44 个，下调 52 个；低剂量 3 d 组上调 25 个，下调 46 个。对以上各组差异表达基因均按 GeneOntolog（http://www.geneontology.org/）功能分类标准进行了功能检索分类（资料未列）。



Cy3 标记正常对照组（绿色），Cy5 标记四环素组（红色）

图 1　四环素组与正常对照组芯片杂交信号叠加图

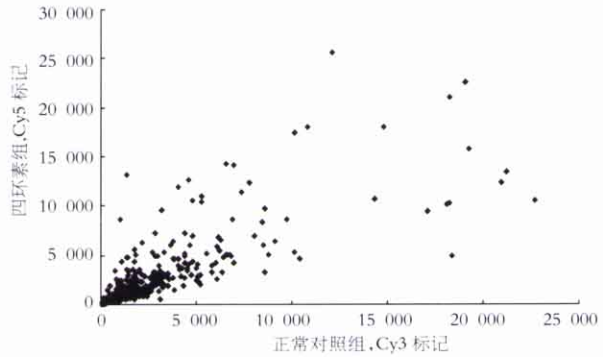


图 2　四环素组与正常对照组芯片杂交信号散点图

2.2　聚类分析结果

图 3 显示高剂量 1、3、7 d 组和低剂量 3 d 组差异表达基因进行样本聚类结果，由图 3 可见高剂量 3 d 组和 7 d 组表达谱模式最为接近，两组与高剂量 1 d 组均有一定差别，而低剂量 3 d 组与高剂量 3 个时相组的表达谱模式差别较大。图 4 显示高剂量 3 个时相组进行基因聚类结果，由图中将所有差异表达基因按表达模式分为 4 类，分别标记为 A 类（早期高表达，后期下降）、B 类（持续高表达）、C 类（早期低表达，后期上调），D 类（持续低表达），基因列表见表 1。

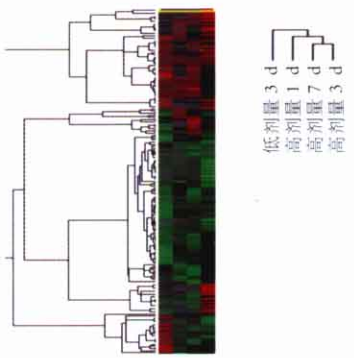
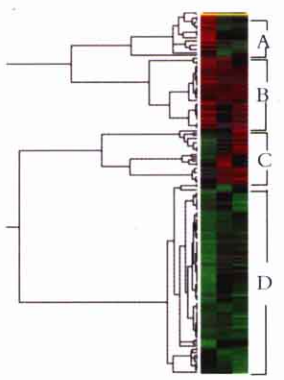


图 3　样本层次聚类结果图



A：早期高表达，后期下降；B：持续高表达；C：早期低表达，后期上调；D：持续低表达

图 4　高剂量组基因聚类结果图

表1 四环素作用后 BALB/c 小鼠肝脏差异表达基因

基因	GenBank ID	a	b	c	d
聚类 A					
Brms1	NM_134155.1	2.74	—	—	—
Cct5	NM_007637.1	2.51	—	—	—
Dnajc3	NM_008929.1	2.19	—	—	0.50
Fga	M64982.1	2.07	—	0.38	0.38
Gstm2	NM_008183.1	2.10	0.45	—	0.27
Hba-α1	NM_008218.1	—	0.12	0.04	—
Ly6e	NM_008529.1	3.28	0.44	—	—
Mt1	BC036990.1	6.31	—	—	2.33
Mt2	XM_150141.2	5.65	—	—	—
Odc	NM_013614.1	3.02	—	—	—
Psmb5	NM_011186.1	2.60	—	—	—
Ran	NM_009391.1	2.85	—	—	—
Scd1	NM_009127	3.13	0.10	—	—
Sqstm1	NM_175843	3.37	—	—	—
Tmsb4x	NM_021278.1	—	0.39	0.49	—
聚类 B					
Pnp	NM_013632	2.64	—	—	—
Arbp	NM_007475.1	2.24	2.50	2.77	—
Ctsl	NM_009984.1	6.73	5.08	4.42	—
Soat1	NM_009230.1	2.27	2.59	2.89	—
Rps18	NM_011296.1	2.48	2.19	2.80	—
App	BC005490.1	2.36	3.67	3.66	—
2210402A09Rik	NM_025963.1	2.05	—	2.70	—
Gstm1	NM_010358.1	2.58	0.31	2.28	0.41
Rpl3	NM_013762.1	2.21	3.67	2.85	—
rps11	NM_013725	3.64	2.50	2.75	—
Rps29	NM_009093.1	2.59	—	2.40	—
Eif3s2	NM_018799.1	2.83	—	2.39	—
Fabp5	NM_010634.1	5.37	—	2.77	—
Rps15a	NM_013680.1	2.95	2.52	2.09	—
0610025G13Rik	NM_023372.1	2.49	—	2.70	—
Lcn2	XM_130697.1	8.12	3.52	2.22	6.63
Rpl23	NM_022891.1	2.78	2.37	2.13	—
Ptdsr	NM_033398.1	—	—	2.68	2.02
Nqo3a2	NM_028057.1	2.84	—	—	2.19
Rps13	NM_026533.1	3.02	—	3.15	2.33
Gas5	BC004622.1	3.50	2.29	2.92	2.47
Rps20	NM_026147.1	3.83	2.42	—	2.87
Map3k12	NM_008509.1	—	2.88	2.94	3.55
LOC216150	—	8.12	3.52	2.22	6.63
Npm1	NM_008722.1	3.28	2.45	2.18	2.17
聚类 C					
Rbm3	NM_016809.1	—	2.53	2.47	—
Lpl	XM_125724.1	—	2.88	2.94	3.55
Apoc2	NM_009695.1	—	2.20	2.74	2.60
Bhmt	BC037004.1	—	2.36	—	3.80
P4hb	XM_126743.1	0.28	—	2.46	—
聚类 D					
Abcd3	BC009119.1	0.40	—	—	—
acaa2	XM_128833.1	0.29	0.47	0.44	—
Acadm	NM_007382.1	0.28	—	—	—
Acat1	NM_144784.1	0.29	—	—	0.42
Apoa1	NM_009692.1	0.41	—	0.41	2.55
Acox1	NM_015729.1	0.38	—	0.25	—
Adfp	NM_007408.1	—	0.24	—	0.40
ADK	NM_134079.1	0.39	—	—	—
ALDH1A1	NM_013467.1	—	0.49	0.24	—
Aldh3a2	NM_007437.1	0.15	0.36	—	0.34

（续表1）

基因	GenBank ID	a	b	c	d
Aldh9a1	NM_019993.1	0.34	—	—	—
Aldo2	NM_144903.1	0.37	—	—	—
Arf4	NM_007479.1	—	—	0.39	—
BC021614	NM_144869	—	0.29	0.39	0.29
Cai	NM_009787.1	0.35	—	—	—
Cas1	NM_009804.1	0.18	0.43	0.31	—
Ccng1	NM_009831.1	0.38	—	—	—
Ces3	NM_053200.1	0.26	—	0.20	—
Cpt1a	XM_129113.1	0.27	—	—	—
Ech1	NM_016772.1	0.38	0.50	0.49	—
Egfr	X78987.1	0.24	0.34	0.37	0.28
Eno1	NM_023119.1	0.31	—	—	—
Ephx2	NM_007940.1	0.18	—	0.28	—
Fn1	XM_129845.2	0.29	0.36	0.39	0.25
Furin	NM_011046	0.49	—	—	0.28
Gfra1	BC011532.1	0.42	—	—	0.28
Glud	NM_008133.1	0.33	—	0.50	—
Gstp2	NM_013541.1	—	0.28	0.33	0.37
H2-Bf	NM_008198	0.14	0.39	0.36	0.34
Hadh2	NM_016763.1	0.37	—	—	—
Hmgcl	NM_008254.1	0.31	—	—	—
Hmgcs2	BC014714.1	0.13	—	0.48	0.48
Hrsp12	NM_008287.1	0.30	0.45	0.49	0.41
Hsp84-1	NM_008302.1	0.24	—	—	0.43
Hsp86-1	NM_010480.1	0.38	0.43	—	0.31
Igtp	NM_018738.1	—	0.31	—	0.25
Irak1	NM_008363.1	0.43	0.34	—	0.31
Ldh1	NM_010699.1	0.27	0.33	—	0.43
Maob	NM_013198.1	0.37	—	—	—
Mgst1	BC009155.1	0.42	0.38	0.42	0.46
Mttp	NM_008642.1	0.18	0.48	0.49	0.40
Ndr2	NM_013864.1	0.29	—	0.46	—
Oaz1	NM_008753.1	—	0.37	—	—
Pcx	NM_008797.1	0.33	0.40	0.50	0.25
Phyh	NM_010726.1	0.30	—	0.38	—
Postn	NM_015784	—	—	0.38	—
Prkcn	BC037012.1	0.35	—	—	—
Scp2	BC018384.1	0.34	0.49	0.35	—
Selenbp1	NM_009150.2	—	—	—	0.48
Serpina1e	NM_009247.1	0.39	—	0.28	—
Tia1	NM_011585.1	0.50	0.47	—	0.28
Tpmt	NM_016785.1	0.36	—	—	—
Tra1	NM_011631.1	0.41	—	—	0.43
Ttr	NM_013697.1	0.46	0.38	0.47	—
Ugt1a1	NM_130407.1	0.40	—	0.31	—
仅在低剂量组内表达的差异基因					
A730082K24Rik	—	—	—	—	0.23
1110011F09Rik	NM_029576.1	—	—	—	0.30
Arhgap5	NM_009706.1	—	—	—	0.30
Akt1	NM_009652.1	—	—	—	0.38
Zfp162	NM_011750.1	—	—	—	0.40
Sdbcag84	NM_025516.1	—	—	—	2.51

a，b，c，d 分别表示与正常对照组比较的四环素高剂量1，3，7 d 组和低剂量3 d 组 Ratio 值

3 讨论

本研究利用小鼠毒理基因芯片观察了两种剂量四环素作用后BALB/c小鼠肝脏基因表达谱变化，并进行了聚类分析。在对各时相组的样本聚类中我们看到（图3），高剂量3个时相组和低剂量组表达谱存在明显差别，前期动物模型指标中我们也已观察到高剂量四环素造成更严重的肝脏损伤，两种剂量组表达谱呈现的差别提示了在分子水平可能存在的剂量效应关系，也证明聚类分析结果与动物模型指标的一致性。在高剂量组内，聚类显示3 d组和7 d组更为接近，而均与1 d组有明显差别，Waring等[2]认为化合物作用3 d以内的肝脏基因表达谱变化主要是包括早期反应基因在内的毒性效应基因，而后期变化基因主要与次级炎症反应、组织再生、纤维化等相关。

因高剂量组毒性效应更为明显，为更清晰地分析四环素对小鼠肝毒性作用机制，我们对高剂量3个时相组差异表达基因进行了基因聚类。图4显示早期下调基因数量明显多与上调基因，提示四环素对小鼠肝脏的毒性损伤可能涉及对多种基因功能的抑制。根据各基因geneontology功能检索与分析，并结合其在低剂量组中的表达状态，我们分类介绍如下。

3.1 脂肪代谢和糖代谢相关基因

肝脏是机体调节脂肪代谢和糖代谢的重要器官，动物模型体重指标统计发现高剂量四环素作用后3 d组和7 d组小鼠体重有明显下降，表明其能量代谢负平衡[1]。芯片结果聚类显示，与脂肪酸β氧化及α氧化相关的多个基因（如cpt1a、acadm、acaa2、phyh等）持续下调，基本分布于D类，同时在该类还发现与脂肪转运相关的基因（如mttp、scp2、ApoA1、ApoE、abcd3）等。四环素引起肝脏脂肪变性可能和脂肪代谢相关基因的改变密切相关。糖代谢相关差异基因多数表达下调，主要分布D类，其中糖酵解和糖异生的关键酶乳酸脱氢酶1（ldh1）、丙酮酸羧化酶（pcx）在高低剂量多时相组中均下调。以上提示四环素对肝脏多种能量代谢相关基因表达抑制，可能是造成小鼠体质量下降的重要原因。

3.2 蛋白质代谢相关基因

本研究中蛋白质生物合成相关的基因大多上调，1 d组最为显著，聚类主要分布在A、B类中，同时在低剂量组中也呈现多个上调，其中以编码核糖体蛋白的基因最为多见，包括rpl3、rpl7、rpl8、rpl18、rpl20等，以及转录启动因子eif3s2、酸性核糖体磷酸化蛋白P0（arpb）等。另还发现多胺合成限速酶鸟氨酸脱羧酶基因（odc1）上调，多胺是调节细胞生长的重要物质，在生长旺盛的组织中，多胺含量升高，促进蛋白质和核酸合成。以上现象表明在四环素致肝脏损伤后（尤其初期）有旺盛的蛋白质合成发生。同时值得注意的是，与蛋白质降解相关的组织蛋白酶L（ctsl）在高剂量各时相组非常显著地升高，伴随编码主要组织相容性复合体Ⅱ补体成分B的h2-bf也非常显著地下调。研究表明，MHC Ⅱ相关保守区有调控CTSL在炎症反应中的定位和活性的作用[3]，ctsl和h2-bf的显著差异改变与四环素致肝脏镜下广泛空泡变性的病理变化是否存在密切联系值得进一步研究。

3.3 抗氧化相关基因

众多资料显示，外源性药物或毒物损伤易引起肝细胞内脂质过氧化（LPO）的发生，损害线粒体功能，最终导致细胞肿胀、变性、坏死。四环素抑制肝脏脂肪酸氧化代谢和转运是促进LPO发生的重要因素。在我们的芯片结果中，还发现包括超氧化物歧化酶1（sod1）、谷胱甘肽硫转移酶2（gstp2）、微粒体谷胱甘肽转移酶1（mgst1）、过氧化氢酶1（cas1）等抗氧化基因显著下调，分布于D群。提示四环素可显著抑制肝细胞内抗氧化作用，导致细胞损伤。但是我们也注意到，编码两种金属硫蛋白的基因mt1和mt2却有非常显著的升高。金属硫蛋白主要在肝脏合成，含丰富巯基，具有非常高的清除O_2·自由基和·OH自由基的能力，应激是调控金属硫蛋白表达的一个重要因素[4]，该基因的高表达可能是其他抗氧化酶受到抑制的同时，肝细胞对过氧化损伤的另一种抵抗性反应。

3.4 促凋亡和抗凋亡相关信号转导基因

四环素对细胞信号传导的影响趋势表现为促进细胞凋亡的发生。根据聚类结果和功能分析，多个抗凋亡相关信号转导基因显著下调，聚类分布于D类，并且在低剂量组也多表现为下调，如表皮生长因子受体（egfr）、白介素1受体相关激酶1（irak1）、细胞毒素相关RNA结合蛋白1（tia1）、超氧化物歧化酶1（sod1）等的下调，分别可以对MAKP信号传导级联激活途径、核因子KappaB途径产生抑制和增加巨噬细胞TNF-α过度表达，从而促进凋亡[5,6]；另外下调的还有分泌型聚集素（clu），文献报道是一种具有细胞保护功能的蛋白质，具有对抗前列腺癌细胞凋亡的作用[7]；多个热休克蛋白（hsp60、hspa8、Hsp84-1、Hsp86-1）表达下调，热休克蛋白在信号传导、细胞增殖、免疫反应和抗凋亡方面有广泛的作用。同时，与促凋亡相关的多个信号转导基因表达上调，如聚类分布于B类的MAPK家族成员map3k12、β淀粉样前体蛋白（app）、磷脂酰丝氨酸受体（ptdsr）等，涉及的相关机制包括JNK信号通路的激活促进凋亡的发生、促进钙离子内流增加并诱发

组织内 LPO、选择性介导磷脂酰丝氨酸依赖的凋亡细胞的吞噬降解、促进 TGF-β 的释放等[8]。

3.5 药物代谢相关酶类基因

外来化合物的体内生物转化过程主要在肝脏进行,肝细胞含大量与药物代谢相关的酶系。本实验中,我们观察到涉及编码Ⅰ、Ⅱ相生物转化不同反应酶系的多种基因发生差异改变,以下调为主,多分布 A 类。其中Ⅰ相酶系的典型的有主要存在于微粒体内的羧酸酯酶 3(ces3),具有水解脂肪族和芳香族酯类功能;细胞色素 P450 氧化还原酶(por,)及细胞色素 C 氧化酶 7b(cox7b),催化脂溶性化合物接受氧原子转化为羟基化合物和环氧化物的过程;主要分布于胞浆和过氧化物酶体的环氧化物水解酶 2(ephx2),催化环氧化物和芳烃氧化物的水解;属于醇脱氢酶系的醇脱氢酶 1(Adh1),醛脱氢酶系中的醛脱氢酶 3A2、1a1、9a1(aldh3a2、aldh1a1、aldh9a1),催化醇类氧化为醛再生成酸;催化酸性卤化键水解的脯氨酰-4 羟化酶(p4hb)在 1 d 组下调,7 d 组上调。Ⅱ相酶系典型的有内质网内膜的尿苷二磷酸-葡糖醛酰转移酶 1a1(ugt1a1),催化众多药物、类固醇及外源性物质的葡萄糖醛酸化反应;分布于胞液的谷胱甘肽 S-转移酶 2(gspt2),催化谷胱甘肽与卤化化合物和环氧化物的结合 。以上现象提示小鼠肝脏药物代谢功能受损,进而可能对四环素生物转化延缓,造成四环素毒性的进一步蓄积。

综合本研究观察结果,利用毒理芯片高通量特性所检测的表达谱变化为我们提供了分析四环素对小鼠肝脏毒性损伤机制的众多线索,对于以上差异表达显著的基因,值得通过进一步实验深入研究其所代表的生物学意义。

参考文献:

[1] 敖 林,曹 佳,黄明辉,等. 佛波酯对 BALB/c 3T3 细胞转化早期基因表达的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2005, 39(2): 99-102.

[2] WARING J F, JOLLY R A, CIURLIONIS R, *et al*. Clustering of hepatotoxins based on mechanism of toxicity using gene expression profiles [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2001, 175(1): 28-42.

[3] FIEBIGER E, MAEHR R, VILLADANGOS J, *et al*. Invariant chain controls the activity of extracellular cathepsin L[J]. J Exp Med, 2002, 196(9): 1263-1269.

[4] MEHTA A, FLORA S J. Possible role of metal redistribution, hepatotoxicity and oxidative stress in chelating agents induced hepatic and renal metallothionein in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2001, 39 (10): 1029-1038.

[5] WOODWORTH C D, MICHAEL E, MARKER D, *et al*. Inhibition of the epidermal growth factor receptor increases expression of genes that stimulate inflammation, apoptosis, and cell attachment[J]. Mol Cancer Ther, 2005, 4 (4): 650-658.

[6] CHEN Q M, TU V C. Apoptosis and heart failure: mechanisms and therapeutic implications[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2002, 2(1): 43-57.

[7] TROUGAKOS I P, SO A, JANSEN B, *et al*. Silencing expression of the clusterin/apolipoprotein j gene in human cancer cells using small interfering RNA induces spontaneous apoptosis, reduced growth ability, and cell sensitization to genotoxic and oxidative stress [J]. Cancer Res, 2004, 64(5): 1834-1842.

[8] NISHINA H, NAKAGAWA K, AZUMA N, *et al*. Activation mechanism and physiological roles of stress-activated protein kinase/c-Jun NH2-terminal kinase in mammalian cells[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2003, 17(4): 295-302.

(编辑 周 芳)

关于数字的用法

在各种出版物上数字的用法总的原则是:凡是可以使用阿拉伯数字,而且又很得体的地方均应使用阿拉伯数字。以下两种情况必须使用阿拉伯数字:

1 公历世纪、年代、年、月、日和时刻 例如:公元前 5 世纪、20 世纪 90 年代、1995 年 6 月 8 日 14 时 30 分。

表示年份要写全称,1995 年不能写成 95 年或'95 年;1953-1958 年不能写成 1953-58 年。年月日可以写成 1995-06-08。时刻用":"分隔的形式。如:13 时 45 分 8 秒可以写成 13:45:08。

2 计数和计量(整数、小数、分数、百分数、均数)包括序数、编号 4 位和 4 位以上的数字采用三位分节法,不用"千分撇",节与节之间留半个阿拉伯数字的空隙(如 2 431 改为 2 431)。年份、部分代号、仪器型号等非计量数字不用分节,也不加千分撇。尾数"0"多,5 位以上的数字,可以用"万""亿"表示,但不得以十、百、千、百万、十亿等汉字表示,例如 3 579 000 可写成 357.9 万但不能写成 3 百 57 万千或 357 万 9 千。

本刊编辑部