

新型苯并硫氮杂萘酮类非 ATP 竞争 GSK-3 β 抑制剂的设计、合成和活性评价

黄朝辉¹, 胡海荣², 雷贾毅³, 楚勇^{3*}, 叶德泳³ (1.浙江省宁波市药品检验所, 浙江 宁波 315048; 2.复旦大学生命科学学院, 上海 200433; 3.复旦大学药学院药化教研室, 上海 200032)

摘要: 目的 寻找新型的非 ATP 竞争糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)抑制剂。方法 针对 GSK-3 β 的非 ATP 结合的底物作用位点为靶点, 采用 Autodock 程序对类药性小分子库 Maybridge 进行虚拟筛选寻找新型 GSK-3 β 抑制剂。采用克脑文格尔反应, 环合及 N-烷基化反应制备目标化合物。采用体外酶抑制活性测试目标化合物的活性。结果 化合物 2-(2-咪唑基)-5-苄基-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂萘-4(5H)-酮对 GSK-3 β 具有中等抑制活性(IC₅₀ 47.69 $\pm$ 2.38 μ mol·L⁻¹)。结论 活性化合物的结构与目前报道的其他 GSK-3 β 抑制剂不同, 可望作为新的先导化合物, 值得进一步研究。

关键词: 糖原合成酶激酶-3 β ; 虚拟筛选; 抑制剂; 合成

中图分类号: R914.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)11-0988-05

Design, Synthesis and *in Vitro* Test of Novel Non-ATP Competitive Glycogen Synthase Kinase-3 β (GSK-3 β) Inhibitors

HUANG Zhaohui¹, HU Hairong², LEI Jiayi³, CHU Yong^{3*}, YE Deyong³ (1.Ningbo Institute for Drug Control, Ningbo 315048, China; 2.School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China; 3.School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discover novel non-ATP competitive glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) inhibitors. **METHODS** A virtual screening was conducted by Autodock program, which docked the small drug-like molecules of Maybridge library at the non-ATP binding site of GSK-3 β . The target compounds had been designed based on the virtual screening result and successfully synthesized through Knoevenagel reaction, cyclization and N-alkylation. The inhibition to GSK-3 β was tested by *in vitro* enzymic test. **RESULTS** 5-benzyl-2-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4] thiazepin-4(5H)-one showed moderate inhibition to GSK-3 β *in vitro* (IC₅₀ 47.69 $\pm$ 2.38 μ mol·L⁻¹). **CONCLUSION** The discovered new active compound is structurally different to other inhibitors of GSK-3 β and worthy of further study as a novel lead compound.

KEY WORDS: glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β); virtual screening; inhibitor; synthesis

糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能磷酸化糖原合成酶使其失活^[1-2]。研究表明, GSK-3 β 参与了多种信号通路的调控, 与II型糖尿病^[3]、阿尔茨海默病^[4]、肿瘤^[5]等多种疾病的发生发展有密切联系。当前, 基于GSK-3 β 激酶信号通路开发GSK-3 β 的小分子抑制剂用于治疗复杂性疾病, 如癌症、糖尿病和阿尔茨海默病等已成为一个新的研究热点。

GSK-3 β 有2个重要的活性结合位点。其一为ATP结合位点。由于该位点在所有蛋白激酶中高度保守, 从而导致此类抑制剂大都选择性较差,

可能的不良反应较多, 极大地限制了其最终成药的可能性。目前已有的GSK-3 β 抑制剂绝大多数均为ATP竞争型, 只有少数几个显示出了较好的选择性。其二为GSK-3 β 特有且高度保守的非ATP结合的底物作用位点。该位点是由Arg96、Arg180、Lys205和Tyr216组成的正电性口袋, 作用于该结合位点的抑制剂有望实现高选择性^[6-7]。2002年报道的噻二唑酮类化合物(TDZD)是首类作用于此底物结合区的非ATP竞争抑制剂, 的确显示出了较高的选择性, 其中代表性化合物为TDZD-8, 化学结构见图1^[8]。

作者简介: 黄朝辉, 男, 博士, 主管药师 Tel: (0574)87834153
Tel: (021)51980125 E-mail: cy110@fudan.edu.cn

E-mail: huang-zhao@163.com

*通信作者: 楚勇, 博士, 讲师

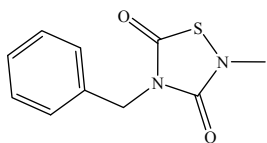


图 1 TDZD-8 的化学结构

Fig 1 The chemical structure of TDZD-8

本实验首先建立了针对 GSK-3 β 激酶晶体结构(PDB code: 1UV5)特定靶点的虚拟筛选模型。以其特有的非 ATP 结合的底物作用区作为作用位点, 选取非 ATP 竞争型抑制剂 TDZD 与此位点作用最密切的 3 个氨基酸 Arg96, Lys205 和 Tyr216 构建基于靶点的筛选模型; 采用 Autodock 3.0.5 程序对 Mybridge 数据库中 5 万个分子分成 15 个结点分别进行对接, 每一化合物产生 20 个构象; 根据结合自由能及簇分析结果, 初步筛选出一定数量的命中化合物。结果发现其中打分较高的前 20 个命中化合物中有 4 个具有相同的分子骨架结构, 均属于 2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮类化合物, 结构见图 2, 其结构与现有 GSK-3 β 抑制剂有较大区别, 可能是一类潜在的新型结构 GSK-3 β 抑制剂。

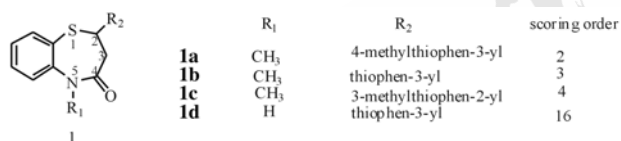


图 2 虚拟筛选命中的苯并硫氮杂草酮类化合物

Fig 2 Hits of dihydrobenzo thiazepineones by virtual screening

这 4 个命中化合物中, 硫氮杂草环的 2 位氢均被噻吩杂环以其 α 位或 β 位取代。而且打分居于第 2, 3, 4 位的分子中的硫氮杂草环的氮原子均有甲基取代(化合物 1a, 1b, 1c)。值得注意的是, 如果该氮原子无取代基(1d), 则其打分排名落到第 16 位。因此, 该氮原子是否有取代基可能对活性或选择性有较大影响。由于所有虚筛命中化合物的氮取代基均为甲基, 因此, 其他取代基对活性或选择性的影响还有待进一步验证。但从对接模型上看, 5 位氮原子周围有较大的疏水性空间, 引入较大的疏水性基团, 如苯环可能更有利于获得高活性。

基于以上考虑, 除了需合成虚拟筛选得到的以上命中化合物进行实际的活性验证外, 还有必要设计和合成更多的 N-取代衍生物, 以考察不同

的取代基对活性可能产生的影响。因此, 选择了甲基, 支链短烃异丙基和具有一定体积和电性的苄基作为 4 位氮的取代基。同时, 基于电子等排原理, 笔者还设计了一系列以呋喃环替代噻吩环的类似物, 以考察不同芳杂环在母环 2 位取代的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

Z-LYTE™ 测试试剂盒(Invitrogen 公司), GSK-3 β (Upstat 公司, 从大肠杆菌中表达并纯化的全长人源重组蛋白)。

1.2 药品与试剂

合成化合物所用试剂和溶剂均为市售分析纯, 如无特殊说明均未经进一步处理; 阳性对照物为 Staurosporine(Sigma 公司); 二甲基亚砜(DMSO, 美国 Amresco 公司)。

1.3 仪器

Synergy HT 型酶标仪(美国 BioTek 公司), Mercury Plus 400 型核磁共振仪(美国 Varian 公司), Agilent 1100 LC-MS (ESI)质谱仪(美国安捷伦公司)。

1.4 化合物虚拟筛选

受体分子准备: 首先选取了 GSK-3 β 晶体结构(PDB 号 1UV5)的非 ATP 结合区中与文献报道的非 ATP 竞争抑制剂 TDZD 作用最密切的 3 个氨基酸 Arg96, Lys205 和 Tyr216 的质心构建筛选靶点。先采用 Swiss PDB Viewer 检查蛋白缺失的残基, 再在 Autodock Tools 中删去水分子和配体小分子, 为受体大分子添加极性氢并加载 KOLLMAN 电荷。所得结构用 AutoDock Tools 转换成 pdbqs 文件, 设定网格大小和网格参数, 用 AutoGrid 模块计算每个网格点与探针原子的作用能。

配体分子: 采用 Autodock Tools 对 Mybridge 数据库中的 5 万个分子预先都去掉所有氢原子, 只加极性氢, 计算 Gasteiger-Hückel 电荷, 存为 pdbq 文件。

对接时将 Mybridge 数据库中的 5 万个分子分成 15 个结点分别进行对接研究, 每一化合物产生 20 个构象, 根据结合自由能及簇分析结果, 筛选出一定数量的候选化合物, 计算采用 Autodock 3.0.5 分子对接软件。

对接采用 Lamarckian 遗传算法, 并用 Solis and Wets 局部搜寻算法进行能量优化。修改 Lamarckian 算法 3 个参数 maximum number of

energy evaluations, maximum number of generations 和 docking runs 分别为 1 500 000, 370 000 和 20。

以上所用参数除特别指明外均采用默认参数。

1.5 合成

目标化合物的合成路线见图 3。呋喃甲醛或噻吩甲醛与丙二酸在碱催化下, 发生克脑文格反应生成烯酸^[9]; 然后与邻氨基苯硫酚在高温下缩合脱水并进一步进行环加成反应, 生成 2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮^[10]; 再在 NaH 作用下与相应卤代烃进行 *N*-烷基化反应即生成相应的目标化合物^[11]。最终合成了 6 个氮取代的 2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮类衍生物。

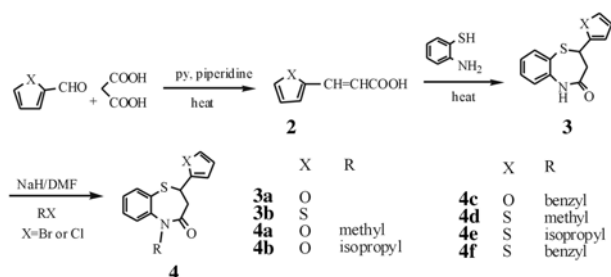


图 3 目标化合物合成

Fig 3 Synthesis of target compounds

1.5.1 3-(2-呋喃基)丙烯酸(2a)的制备 丙二酸 20.8 g(0.2 mol)、糠醛 16.6 mL(0.2 mol)、吡啶 10 mL(0.12 mol)和哌啶 10 滴加入干燥圆底烧瓶中, 油浴 110 °C 左右搅拌回流 2 h。反应完毕, 加水析出沉淀, 收集固体使之尽量溶解于氨水。减压抽滤, 水洗, 滤液合并, 盐酸酸化, 析出沉淀, 冰浴冷却 1 h 后过滤, 滤渣水洗至中性, 50%的乙醇/水溶液重结晶, 得无色晶体(1a) 18.9 g (收率 69%)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)δ: 6.32(d, *J*=16.04 Hz, 1H), 6.49~6.50(dd, *J*=1.96, 3.52 Hz, 1H), 6.68(d, *J*=3.13 Hz, 1H), 7.52(d, *J*=15.56 Hz, 1H), δ7.52(d, *J*=1.96 Hz, 1H)。MS(-ESI): 137.1(M-H)⁻, 275.0(2M-H)⁻。

1.5.2 2-(2-呋喃基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮(3a)的制备 化合物(2a)14.7 g(0.106 mol)、邻氨基苯硫酚 13.32 g (0.106 mol)、适量分子筛加入干燥的圆底烧瓶, 油浴 190 °C 反应 1.5 h。反应完毕, 加入 80 mL 乙腈, 过滤。滤液冷却静置析出固体, 抽滤, 滤渣用少量乙腈洗涤, 得目标化合物(3a)15.6 g, 类白色粉末, 收率 60%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.82~2.93(m, 2H), 4.93(m, 1H), 6.16 (d, *J*=3.13 Hz, 1H), 6.30(m,

1H), 7.15~7.59(m, 5H), 8.19(br s, 1H)。MS(+ESI): 246.1(M+H)⁺, 491.2(2M+H)⁺, 513.1(2M+Na)⁺。

1.5.3 5-甲基-2-(2-呋喃基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮(4a)的制备 向 8 mL 重蒸干燥 DMF 中加入化合物(3a)0.49 g(2 mmol)和 60%的 NaH 0.6 g(6 mmol), 室温搅拌 0.5 h 后, 将碘甲烷 0.249 mL(4 mmol)溶到 6 mL 重蒸干燥的 DMF 中, 冰水浴冷却下滴加到反应液中, 室温密闭搅拌 16 h。反应液用盐酸酸化, 收集析出固体, 水洗至中性, 甲醇重结晶得淡褐色晶体 67 mg, 收率 13%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 2.76~2.85(m, 2H), 3.39(s, 3H), 4.85(m, 1H), 6.00(d, *J*=1.84 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 7.20~7.53(m, 5H)。MS(+ESI): 260.0(M+H)⁺, 541.2(2M+Na)⁺。

1.5.4 5-异丙基-2-(2-呋喃基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮(4b)的制备 参照化合物(4a)的制备方法。产物经硅胶柱层析(石油醚: 丙酮=20: 1)得淡黄色黏稠油状物, 静置过夜, 凝固成淡黄色短针状晶体, 收率 11%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.05(d, *J*=7.03 Hz, 3H), 1.45(d, *J*=7.03 Hz, 3H), 2.60(m, 1H), 2.74(m, 1H), 4.81(m, 1H), 4.90(m, 1H), 5.92(d, *J*=3.05 Hz, 1H), 6.24(dd, *J*=1.83, 3.05 Hz, 1H), 7.24~7.53(m, 5H)。MS(+ESI): 288.1(M+H)⁺, 575.2(2M+H)⁺。

1.5.5 5-苄基-2-(2-呋喃基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮(4c)的制备 参照化合物(4a)的制备方法。室温密闭搅拌 1 h。反应液用盐酸酸化, 收集析出的固体, 水洗至中性, 甲醇重结晶得纯品(4c), 收率 42%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 2.81~2.92(m, 2H), 4.89(m, 1H), 5.01(d, *J*=15.26 Hz, 1H), 5.17(d, *J*=15.26 Hz, 1H), 5.99(d, *J*=2.35 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 7.14~7.47(m, 10H)。MS(+ESI): 336.1(M+H)⁺。

1.5.6 3-(2-噻吩基)丙烯酸(2b)的制备 参照化合物(2a)的制备, 收率 70%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 6.24(d, *J*=15.65 Hz, 1H), 7.08(m, 1H), 7.30(d, *J*=3.91 Hz, 1H), 7.43(d, *J*=5.09 Hz, 1H), 7.88(d, *J*=15.65 Hz, 1H)。MS(-ESI): 153.1(M-H)⁻。

1.5.7 2-(2-噻吩基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮(3b)的制备 参照化合物(3a)的制备方法。类白色粉末, 收率 66%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 2.81~2.97(m, 2H), 5.16(m, 1H), 6.91~6.94(m, 1H), 6.96(d, 1H), 7.14~7.67(m, 5H), 7.62(s,

1H)。MS(+ESI): 262.0(M+H), 523.0(2M+H)⁺。

1.5.8 5-甲基-2-(2-噻吩基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮(4d)的制备 参照化合物(4a)的制备方法,收率 60%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 2.72~2.93(m, 2H), 3.40(s, 3H), 5.10(m, 1H), 6.84(s, 1H), 6.90(s, 1H), 7.16~7.65(m, 5H)。MS(+ESI): 276.0(M+H)⁺。

1.5.9 5-异丙基-2-(2-噻吩基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮(4e)的制备 参照化合物(4a)的制备方法。经硅胶柱层析(石油醚:丙酮=20:1)得淡黄色黏稠油状物,静置凝固成淡黄色针状晶体,收率 50%。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.05(d, 3H), 1.45(d, 3H), 2.57~2.63(t, 1H), 2.86(m, 1H), 4.90(m, 1H), 5.06(dd, *J*=5.48, 12.52 Hz, 1H), 6.79(d, *J*=3.13 Hz, 1H), 6.88(dd, *J*=3.52, 5.09 Hz, 1H), 7.14~7.64(m, 5H)。MS(+ESI): 304.1(M+H)⁺, 326.0(M+Na)⁺, 607.2(2M+H)⁺, 629.0(2M+Na)⁺。

1.5.10 5-苄基-2-(2-噻吩基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫氮杂草-4(5H)-酮(4f)的制备 参照化合物(4a)的制备方法,收率 26%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.79~2.85(m, 1H), 3.00(m, 1H), 5.12~5.17(m, 1H), 4.99~5.21(m, 2H), 5.99(d, *J*=3.52 Hz, 1H), 6.88~6.90(m, 1H), 7.15~7.58(m, 10H)。MS(+ESI): 352(M+H)⁺, 703.2(2M+H)⁺。

1.6 体外酶抑制活性测试

采用荧光法检测各目标化合物体外对 GSK-3β 的抑制活性。使用 Invitrogen 公司的 Z-LYTETM 测试试剂盒, GSK-3β 采用从大肠杆菌中表达并纯化的全长人源重组蛋白,阳性对照物为 Staurosporine。

实验方法如下:①配制最终实验所需浓度的 1.33 倍的 GSK-3β 缓冲液。用水稀释最终实验所需浓度的 5 倍的酶缓冲液至 1.33 倍。②配制最终实验所需浓度的 4 倍的待测化合物溶液。用 4% DMSO 水溶液配制待测化合物溶液浓度为最终实验所需浓度的 4 倍。③配制酶/肽混合物。用最终实验所需浓度的 1.33 倍的 GSK-3β 缓冲液稀释使酶浓度为实验测得最佳浓度的 2 倍浓度, Z'-LYTETM Ser/Thr 9 肽浓度为 4 μmol·L⁻¹。④将 2 μL Z'-LYTETM Ser/Thr 9 磷酸化肽加到 498 μL 最终实验所需浓度的 1.33 倍的酶缓冲液,混合均匀。⑤用最终实验所需浓度的 1.33 倍的酶缓冲液将 10 mmol·L⁻¹ ATP 稀释至实验浓度的 4 倍。⑥

按照说明书的流程,正确加入各种试剂,最后加入 ATP,得 10 μL 的反应体系,室温孵化 1 h。⑦各孔中分别加入 5 μL Development 溶液,得 15 μL 的反应体系,室温孵化 1 h。⑧各孔中加入 5 μL 终止液,然后检测荧光。

1.7 数据处理

待测化合物的激酶抑制活性用抑制磷酸化百分比来表示。按非线性方程计算每孔的磷酸化百分比:磷酸化百分比=1-[(每孔发射系数×*F*_{100%})-*C*_{100%}]/[(*C*_{0%}-*C*_{100%})+每孔发射系数×(*F*_{100%}-*F*_{0%})]。其中,每孔发射系数为酶标板每孔中香豆素发射信号(445 nm)除以荧光素发射信号(520 nm)的比值;*C*_{100%}为 100%磷酸化对照孔中香豆素发射信号的平均值;*C*_{0%}为 0%磷酸化对照孔中香豆素发射信号的平均值;*F*_{100%}为 100%磷酸化对照孔中荧光素发射信号的平均值;*F*_{0%}为 0%磷酸化对照孔中荧光素发射信号的平均值。

2 结果

2.1 化合物抑制率

化合物在终浓度为 40 μg·mL⁻¹ 时对 GSK-3β 的抑制率,结果见表 1。

表 1 化合物终浓度为 40 μg·mL⁻¹ 的抑制率

Tab 1 Inhibition rate of compounds in 40 μg·mL⁻¹

化合物	抑制率/%	化合物	抑制率/%
Staurosporine	109.96±1.65	4d	-29.48±0.22
4a	-13.10±12.10	4e	-13.39±13.76
4b	-8.42±9.01	4f	38.08±6.71
4c	59.91±6.44		

2.2 化合物 4c 的半数抑制浓度(IC₅₀)

抑制率>50%的化合物(4c)进一步测试其半数抑制浓度(IC₅₀)值,得到更精确的活性数据,其 IC₅₀ 值为(47.69±2.38)μmol·L⁻¹。

3 讨论

此类活性化合物的结构与在研的 GSK-3β 抑制剂有明显区别,也不同于已有的糖尿病治疗药物。以此作为先导化合物进行进一步的改造和优化,可能发现具有更高活性和选择性的新型非 ATP 竞争 GSK-3β 抑制剂,从而为进一步研制相关的原创新型药物,如抗糖尿病药物,阿尔茨海默病治疗药物等做出有益探索。

REFERENCES

[1] EMBI N, RYLATT D, COHEN P. Glycogen synthase

- kinase-3 from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein kinase and phosphorylase kinase [J]. *Eur J Biochem*, 1980, 107(2): 519-527.
- [2] WOODGETT J R, COHEN P. Multisite phosphorylation of glycogen synthase. Molecular basis for the substrate specificity of glycogen synthase kinase-3 and casein kinase-II (glycogen synthase kinase-5) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1984, 788(3): 339-347.
- [3] ELDAR-FINKELMAN H. Glycogen synthase kinase 3: an emerging therapeutic target [J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(3): 126-132.
- [4] BALARAMAN Y, LIMAYE A R, LEVEY A I. Glycogen synthase kinase 3 beta and Alzheimer's disease: pathophysiological and therapeutic significance [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(11): 1226-1235.
- [5] TAKAHASHI-YANAGA F, SASAGURI T. Drug development targeting the glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β)-mediated signal transduction pathway: inhibitors of the Wnt/ β -catenin signaling pathway as novel anticancer drugs [J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 109(2): 179-183.
- [6] DAJANI R, FRASER E, ROE S M. Crystal structure of glycogen synthase kinase 3 beta: structural basis for phosphate-primed substrate specificity and autoinhibition [J]. *Cell*, 2001, 105(6): 721-732.
- [7] TER HAAR E, COLL J T, AUSTEN D A. Structure of GSK 3 β reveals a primed phosphorylation mechanism [J]. *Nat Struct Biol*, 2001, 8(7): 593-596.
- [8] MARTINEZ A, ALONSO M, CASTRO A. First non-ATP competitive glycogen synthase kinase 3 beta(GSK-3 β) inhibitors: thiadiazolidinones(TDZD) as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(6): 1292-1299.
- [9] NEW J S, CHRISTOPHER W L, YEVICH J P. The thieno[3,2-c]pyridine and furo[3,2-c]pyridine rings: new pharmacophores with potential antipsychotic activity [J]. *J Med Chem*, 1989, 32(6): 1147-1156.
- [10] LANCELOT J C L, BERTRAND, SATURNINO. A novel synthesis of 2,3-dihydro[1,5]benzothiazepin-4(5H)-ones [J]. *Org Pre Proced Int*, 1992, 24(2): 204-208.
- [11] LVAI A, DUDDECK H. Oxazepines and Thiazepines [J]. *Pharmazie*, 1983, 38: 827.

收稿日期: 2011-12-19

本刊计量单位及符号的使用说明

计量单位一律采用以国际单位制单位为基础的“中华人民共和国法定计量单位”(简称“法定单位”)。请参阅《量和单位》(北京: 中国标准出版社)。

量名称、量符号应规范使用、书写。量名称有全称与简称之分(如“物质的量浓度”多简称“浓度”或“物质浓度”等),二者可等效使用,且多使用简称。量符号均应使用斜体,如 m (质量), t (时间), V (体积), n (物质的量)。某些常用量及其符号,如比重(sp gr, sg)、原子量(AW, aw)、分子量(MW, mw)等,因其不符合有关规定或易与有关符号产生混淆或误解宜停用,应改用“相对密度”(d)、相对原子质量(Ar)、相对分子质量(Mr)等。

单位名称也有简称与全称之分,两者可等效使用,数字后带单位者,均用单位符号表示。单位符号前的数字避免使用分数。数字与单位符号间应留一个字符空隙。当数值过大或过小时,应改用适当词头符号如 M, p 或以 10^n , 10^{-n} 的形式表示,但应遵守有效数字及数字修约规则。单位、词头符号及阿拉伯数字一律采用正体。

组合单位中不宜使用斜线,更不宜将斜线、负指数幂或汉字混用表示相除。如常用法定单位为“ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ”,不能再表示为“ $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ ”,“ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}/\text{d}$ ”,“每日 mg/kg ”或“每千克 mg/d ”等。

药物、试剂浓度及各类生化指标使用法定单位的基本原则是:①当其 Mr 或 Ar 已准确测得时(如各类电解质、维生素、糖类及其代谢产物、脂类及其代谢产物、非蛋白类含氮物质等),均应采用“物质的量浓度”,分别以 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 等为法定单位表示。②当为混合物(如总蛋白、总脂、各类免疫球蛋白等)或其 Mr 或 Ar 尚未准确测得时,可采用“质量浓度”,分别以 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 等为法定单位表示。③习以%, ‰, 比例数(如 1:1 000)等相对数表示结果者可继续使用;但当表示变动范围时,范围号(~)前后两数值中的%, ‰或 10^n , 10^{-n} 均应同时写出不能省略前者只写后者,如 3.0%~5.0%(不能写成 3~5%),“(4.0~5.5) $\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$ ”(不能写成 4.5~5.5 $\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$)等。④习用的各类百分浓度(v/v, w/v, w/w)及其单位 g/dl(g%), mg/dl(mg%), ml%(vol%); 当量浓度(N)及其单位 N(Eq/L), mEq/L, $\mu\text{Eq}/\text{L}$; 克分子浓度及其单位 M, mM, μM ; 以及表示微量物质含量的 ppm, ppbm, ppb 等均应停用。年龄和体重均须用实际测得的平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,按体重计算的药物剂量应以“ $\text{g}(\text{mg})\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ”表示。