

ficolins 基因多态性与临床疾病易感性的研究进展

张涛¹, 周宏灏^{1,2}

(1. 重庆医科大学生命科学研究院, 重庆 400016; 2. 中南大学临床药理研究所, 湖南长沙 410078)

摘要: ficolins 是天然免疫中的一种模式识别分子, 最早被作为转化生长因子 β_1 结合蛋白从猪子宫内膜中分离而来。ficolins 与甘露聚糖结合植物凝集素功能相似, 能结合病原微生物的糖类配基, 通过补体途径和调理吞噬作用消灭病原体, 在天然免疫中发挥重要作用。迄今为止, 已发现 M-ficolin, L-ficolin 和 H-ficolin 3 种人类 ficolin 蛋白, 分别由 *FCN1*, *FCN2* 和 *FCN3* 基因编码。随着研究的深入, 越来越多的学者开始关注 *FCN* 基因多态性与疾病易感性之间的关系。大量研究发现, *FCN* 基因多态性与疾病的易感性、严重性及疾病的发生发展密切相关。本文就 *FCN* 基因多态性与相关疾病易感性间的关系进行简述。

关键词: ficolins; 基因多态性; 疾病易感性

中图分类号: R963 文献标志码: A 文章编号: 1000-3002(2013)01-0119-04

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.01.023

人体抵抗外来微生物入侵依靠天然免疫和适应性免疫来完成。补体激活的植物凝集素途径是天然免疫的一种重要的防御机制, 在机体免疫防御和免疫调节中起重要作用。迄今为止, 发现能激活植物凝集素途径的有 2 种蛋白: 甘露聚糖结合植物凝集素和 ficolins^[1]。ficolins 是天然免疫中一类重要分子, 它能结合病原体, 并经甘露聚糖结合植物凝集素途径激活补体系统消灭病原体^[2]。近年来, ficolins 的重要性日渐显著。越来越多的研究显示, 体内不同的 Ficolin 水平可能导致个体对某些疾病的易感性及发病严重程度的差异。*FCN* 是 ficolins 的编码基因, 其单核苷酸多态性与多种疾病的遗传易感性相关。目前国内对 ficolins 的研究仍较少, 本文就 *FCN* 基因多态性与疾病易感性的关系进行综述。

1 ficolins 的种类及其生物学功能

ficolins 最早被证实作为转化生长因子 β_1 结合蛋白从猪子宫内膜中分离而来^[3]。迄今为止, 已发现的人类 ficolins 家族成员有 3 种, 分别为 H-ficolin, L-ficolin 和 M-ficolin。前两者是血清蛋白, 主要存在于血清中; 第 3 种是一种膜相关蛋白, 主要存在于外周血中性粒细胞、单核细胞及肺泡 II 型上皮细胞表面, 血清中含量很低^[4]。L-ficolin 在体内体外能结合糖蛋白、血凝素和神经氨酸酶, 并且能抑制流感病毒^[5]。此外, ficolins 家族成员还具有识别凋亡细胞和调理吞噬等作用, 通过激活补体凝集素途径在天然免疫中发挥重要作用^[6]。

2 ficolins 与疾病

鉴于 ficolins 重要的生物学作用, 与其相关报道日益增

基金项目: 国家自然科学基金(81102511); 重庆市自然科学基金(cstc2011jjA10004); 中国博士后科学基金(2011M500669); 重庆市博士后科研项目特别资助项目(渝 xm201102007)

作者简介: 张涛(1988-), 女, 硕士研究生, 主要从事临床药理学和遗传药理学研究, Tel: (0731) 84805380, E-mail: 1203105341@qq.com; 周宏灏(1939-), 男, 中国工程院院士, 主要从事临床药理学和遗传药理学研究。

通讯作者: 周宏灏, E-mail: hhzhou2003@163.com, Tel: (0731) 84805380

多。人们发现, 体内不同的 ficolins 水平可能导致个体对某些疾病的易感性及发病严重程度的差异。Atkinson 等^[7]最早发现, 反复呼吸道感染患儿的 L-ficolin 血清浓度比健康人低, 而 Cedzynski 等^[8]发现, 在哮喘或过敏性鼻炎的患儿同样拥有较低的 L-ficolin 血清水平, 推测 L-Ficolin 的相对不足可能增加肺部微生物感染的机会。另外有报道称, ficolins 血清浓度与先兆子痫有关。先兆子痫是孕产期严重并发症之一, 与正常孕妇相比, 先兆子痫患者血清中 L-ficolin 和 H-ficolin 浓度偏低, 而在胎盘中浓度却较高^[9]。

发热和中性粒细胞减少(fever and neutropenia, FN) 是癌症化疗患者常见的严重并发症。Schlapbach 等^[10]发现, 低 H-ficolin 血清浓度会增加癌症儿童患 FN 的风险。另外有研究表明, H-ficolin 与增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR) 相关^[11]。PDR 是糖尿病最常见的眼部微血管并发症, 而 PDR 患者的玻璃体和血清中 H-ficolin 浓度增加, 提示 H-ficolin 有可能是 PDR 新的治疗靶点。国内一项最新研究发现, 丙肝患者血清中 H-ficolin 表达高于健康对照者, 而肝硬化、肝癌患者血清 H-ficolin 水平低于健康对照者; 正常肝细胞高表达 H-ficolin, 当肝细胞硬化甚至癌变后, H-ficolin 表达却下降或不表达。认为 H-ficolin 表达与丙型肝炎病程迁延、肝细胞硬化或癌变具有一定相关性^[12]。

此外, 最近 Ameye 等^[13]发现, 体内 M-ficolin 水平与肿瘤化疗引起的严重感染相关。未发生严重感染的化疗患者 M-ficolin 血清浓度中位数为 $0.47 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 而在严重感染患者中为 $0.27 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 推测低 M-ficolin 血清浓度可能增加化疗引起严重感染的概率。谢易等^[14]检测到到乙肝病毒携带者的外周血单个核细胞的 M-ficolin 表达升高, 而乙肝患者外周血单个核细胞的 M-ficolin 表达降低, 认为 M-ficolin 在乙肝的发生发展过程中可能扮演重要角色。

3 *FCN* 基因多态性与临床疾病的关系

3 种人类 ficolins 蛋白 M-ficolin, L-ficolin 和 H-ficolin 分别由 *FCN1*, *FCN2* 和 *FCN3* 基因编码^[15]。*FCN1* 和 *FCN2* 位于第 9 号染色体上, 它们编码的 M-ficolin 和 L-ficolin

氨基酸序列有 80% 的同源性, *FCN3* 位于第 1 号染色体上, 其编码的 H-ficolin 与 M-ficolin 和 L-ficolin 有 48% 氨基酸同源^[16]。近年对 *FCN* 基因研究的日益增多, 人们发现 *FCN* 基因多态性可能影响 ficolins 血清浓度、结构和功能。随着研究的深入, 大量研究证实, *FCN* 基因多态性和疾病的易感性、严重性和疾病的发生发展密切相关。

3.1 *FCN1*

FCN1 启动子区有 19 个突变位点, 编码区有 26 个突变位点。4 个外显子突变将引起非同义氨基酸替换 (Gly43Asp, Arg93Gln, Trp279Stop, Gly303Ser)^[17]。2007 年, Vander cruysen 等^[18]通过检测 338 例比利时风湿性关节炎患者和 595 例健康志愿者, 发现 *FCN1* 启动子区 -1981G > A (rs2989727) 和第 9 外显子 7919 A > G (rs1071583) 突变位点与类风湿性关节炎的易感性有关。*FCN1* -1981G > A 突变位点的 A 等位基因和 7919 A > G 位点的 G 等位基因型频率在患者中增加。研究还发现, rs2989727 和 rs1071583 两个位点具有连锁性, 而这两个位点的连锁突变, 可能增加人群患类风湿性关节炎的风险。

囊性纤维化是一种基因疾病, 主要影响患者的呼吸道和消化系统。近 90% 的囊性纤维化患者会在生命中某段时间内发生肺铜绿假单胞杆菌 (PSA) 定植, 导致肺衰竭最终导致死亡。不同囊性纤维化患者发生肺 PSA 定植的时间并不一致^[19]。Haerynck 等^[20]研究发现, *FCN1* 和 *FCN2* 基因多态性与囊性纤维化患者早期发生 PSA 定植有关。早期发生肺 PSA 定植的患者具有更低的 *FCN1* rs2989727 位点 G 等位基因型和 rs1071583 突变位点的 A 等位基因型的频率, 而 *FCN2* -64A > C (rs7865453) 位点的突变型杂合子 (AC) 和 +6424G > T (rs7851696) 位点的突变型杂合子 (GT) 可能增加囊性纤维化患者早期发生肺 PSA 定植的风险。

3.2 *FCN2*

FCN2 位于 9q34 染色体, 突变位点较多。目前已发现启动子区有 14 个突变位点, 其中 -986, -602, -4 位点的多态性可能引起 L-ficolin 血清浓度的变化^[21], 当 -986/-602/-4 位点为 G/G/A 单倍型时, L-ficolin 血清浓度偏低。此外 *FCN2* 编码区 22 个位点具有多态性, 其中第 8 外显子上 +6359 位碱基 C > T 突变和 +6424 为 G > T 突变, 将引起 Thr236Met 和 Ala258Ser 两个位点的非同义氨基酸替换, 并影响 L-ficolin 与糖配基结合能力。Thr236Met 野生型与糖配基结合能力强于突变型, 而 Ala258Ser 突变型与糖配基结合力则更强^[22]。

Messias-Reason 等^[23]研究发现, *FCN2* 基因多态性与慢性风湿性心脏病 (chronic rheumatic heart disease, CRHD) 相关。溶酿脓链球菌是 CRHD 的病原菌, 而该菌可被 L-ficolin 识别并通过凝集素途径予以消灭。研究发现, 决定 L-ficolin 低浓度的 *FCN2* 启动子 -986, -602, -4 位碱基 G/G/A 单倍型与风湿性疾病高度相关, 而且这种单倍型个体更容易出现在 CRHD 群体中。白塞综合征为常见的风湿性疾病之一, 与 HLA-B51 强关联^[24]。一项有关日本人群的研究发现, *FCN2* 启动子区的 -557 和 -64 突变位点各基因型在 HLA-B51 阳性与 HLA-B51 阴性的白塞综合征患者中的频率有统计学差异, 提示 L-ficolin 可能在 HLA-B51 阳性的白塞综合征患者的天然免疫中扮演重要角色^[25]。

此外, *FCN2* 基因多态性还可能影响腹膜透析患者感染腹膜炎的概率。持续性非卧床腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) 是常用的一种肾替代疗法, 而腹膜炎是 CAPD 的主要并发症, 也是导致腹膜透析失败重要原因。Meijvis 等^[26]研究报道, 与未发生腹膜炎的 CAPD 患者相比, *FCN2* +6359 C > T 突变型在患腹膜炎的 CAPD 患者中显著增加, 认为 TT 突变型纯合子能增加 CAPD 患者患腹膜炎的概率, 这也许与其突变位点可降低 L-ficolin 与病原微生物的结合能力有关。另有研究发现, 肾供体的 *FCN2* 基因多态性还可影响肾移植的结果。Eikmans 等^[27]通过检测大量的基因, 发现当供体为 *FCN2* +6424G > T 突变型时, 可降低严重排斥和移植失败的概率。

FCN2 与疾病易感性的关联不仅受单个核苷酸改变的影响, 多篇文献报道 *FCN2* -98, -602, -4 和 +6424 这 4 个碱基位点的单倍型还与疾病易感性相关。研究发现这 4 个碱基位点的 GGAG 单倍型是血吸虫病的保护性因素^[28]。而 Hoang 等^[29]研究发现, 与乙型肝炎患者相比, 健康对照组有更高的 AGGG 单倍型频率。认为 AGGG 单倍型是乙型肝炎的保护性因素, 而 AAAG 单倍型患者血液中有更高的病毒载量。另外还有研究发现, 4 个位点的 AGAG 单倍型频率在麻风患者中显著降低^[30]。

3.3 *FCN3*

FCN3 突变位点相对于 *FCN1* 和 *FCN2* 较少, 仅发现少数突变, 且频率较低。最近的研究发现, 在其第 5 外显子上有一罕见的 *FCN3* 基因多态性, 这个因基因移码突变而形成的 delC +1637 (rs28357092) 多态性越来越受到重视。研究表明, 这种移码突变可引起人体内 H-ficolin 的几乎完全缺乏^[31]。野生型纯合子人群 H-ficolin 血清浓度中位值为 27.5 mg·L⁻¹, 而杂合子人群血清浓度中位值为 14.1 mg·L⁻¹, 几乎降低了 50%, 而突变纯合子的 H-ficolin 血清浓度几乎检测不到。Munthe-Fog 等^[31]在 1282 例受试者中检测到 1 个纯合子, 这名 32 岁的中年男子一生中反复发生细菌感染, 包括下呼吸道感染、溶酿脓性链球菌感染导致的脑脓肿、细菌性肺炎等。研究认为这可能与 *FCN3* delC +1637 (rs28357092) 的纯合子突变有关, 突变导致其体内 H-ficolin 血清浓度降低, 从而影响其正常免疫功能。

另外有研究称, *FCN3/CD164L2* 与中国人原发性高血压相关^[32]。*FCN3* 编码的 H-ficolin 是补体途径的主要识别分子, 能激活补体成分 3, 而后者是高血压的危险因子。报道称, rs2504778 突变位点与高血压相关。rs2504778 突变位于 *FCN3* 的上游, 是 CD164L2 的内含子, 研究者认为, 目前尚未证实 CD164L2 与高血压相关, 推测该突变位点很可能通过影响 *FCN3* 的转录而影响高血压。

4 问题与展望

ficolins 作为一种新的能激活补体系统的蛋白质, 是补体活化植物凝集素途径的重大发现。血清中的 ficolins 能识别并结合特异的病原微生物, 并作为免疫遗传基因参与调节有关疾病的发生和发展。虽然近年来国内外关于 *FCN* 与相关疾病易感性的研究取得了较大的进展, 但 *FCN* 基因多态性与疾病易感性的研究尚处于起步阶段, 有待今后的进一步研究和深入。总之, 明确某些特殊的 *FCN* 基因型与临床疾病

易感性的关系,一方面有助于了解疾病的易感基因与保护基因,从而进一步应用于疾病的诊断和预后判断,另一方面有助于阐明疾病的发病机制,并可能为疾病的诊断、治疗提供新的思路与方法。

参考文献:

- [1] Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, **21**:547-578.
- [2] Matsushita M, Fujita T. Ficolins and the lectin complement pathway[J]. *Immunol Rev*, 2001, **180**:78-85.
- [3] Matsushita M, Fujita T. The role of ficolins in innate immunity[J]. *Immunobiology*, 2002, **205**(4-5):490-497.
- [4] Munthe-Fog L, Hummelshøj T, Ma YJ, Hansen BE, Koch C, Madsen HO, et al. Characterization of a polymorphism in the coding sequence of FCN3 resulting in a Ficolin-3 (Hakata antigen) deficiency state[J]. *Mol Immunol*, 2008, **45**(9):2660-2666.
- [5] Ma YG, Cho MY, Zhao M, Park JW, Matsushita M, Fujita T, et al. Human mannose-binding lectin and L-ficolin function as specific pattern recognition proteins in the lectin activation pathway of complement[J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**(24):25307-25312.
- [6] Garlatti V, Belloy N, Martin L, Lacroix M, Matsushita M, Endo Y, et al. Structural insights into the innate immune recognition specificities of L- and H-ficolins[J]. *EMBO J*, 2007, **26**(2):623-633.
- [7] Atkinson AP, Cedzynski M, Szmraj J, St Swierzko A, Bak-Romaniszyn L, Banasik M, et al. L-ficolin in children with recurrent respiratory infections[J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, **138**(3):517-520.
- [8] Cedzynski M, Atkinson AP, St Swierzko A, MacDonald SL, Szala A, Zeman K, et al. L-ficolin (ficolin-2) insufficiency is associated with combined allergic and infectious respiratory disease in children[J]. *Mol Immunol*, 2009, **47**(2-3):415-419.
- [9] Wang CC, Yim KW, Poon TC, Choy KW, Chu CY, Lui WT, et al. Innate immune response by ficolin binding in apoptotic placenta is associated with the clinical syndrome of preeclampsia[J]. *Clin Chem*, 2007, **53**(1):42-52.
- [10] Schlapbach LJ, Aebi C, Hansen AG, Hirt A, Jensenius JC, Ammann RA. H-ficolin serum concentration and susceptibility to fever and neutropenia in paediatric cancer patients[J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, **157**(1):83-89.
- [11] Zheng B, Li T, Chen H, Xu X, Zheng Z. Correlation between ficolin-3 and vascular endothelial growth factor-to-pigment epithelium-derived factor ratio in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, **152**(6):1039-1043.
- [12] Lei DS. Relationship between H-ficolin and HCV infection in the course of liver disease[J]. *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong* [华中科技大学学报(医学版)], 2012, **41**(3):345-347.
- [13] Ameye L, Paesmans M, Thiel S, Jensenius JC, Aoun M. M-ficolin levels are associated with the occurrence of severe infections in patients with haematological cancer undergoing chemotherapy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, **167**(2):303-308.
- [14] Xie Y, Cou P, Wang YB. The expression of M-ficolin in the peripheral blood mononuclear cell of ASC and the hepatitis B patients[J]. *J Xianning Univ (Med Sci)*, [咸宁学院学报(医学版)], 2010, **24**(2):111-114.
- [15] Garred P, Honoré C, Ma YJ, Rørvig S, Cowland J, Borregaard N, et al. The genetics of ficolins[J]. *J Innate Immun*, 2010, **2**(1):3-16.
- [16] Matsushita M, Hamasaki N. Structure and function of the Ficolin family[J]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 2000, **45**(5):664-670.
- [17] Hummelshøj T, Munthe-Fog L, Madsen HO, Garred P. Functional SNPs in the human ficolin (FCN) genes reveal distinct geographical patterns[J]. *Mol Immunol*, 2008, **45**(9):2508-2520.
- [18] Vander Cruyssen B, Nuytinck L, Boullart L, Elewaut D, Waegeman W, Van Thielen M, et al. Polymorphisms in the ficolin 1 gene (FCN1) are associated with susceptibility to the development of rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, **46**(12):1792-1795.
- [19] Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Pediatr*, 1990, **116**(5):714-719.
- [20] Haerynck F, Van Steen K, Cattaert T, Loeys B, Van Daele S, Schelstraete P, et al. Polymorphisms in the lectin pathway genes as a possible cause of early chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients[J]. *Hum Immunol*, 2012, **73**(11):1175-1183.
- [21] Munthe-Fog L, Hummelshøj T, Hansen BE, Koch C, Madsen HO, Skjødt K, et al. The impact of FCN2 polymorphisms and haplotypes on the Ficolin-2 serum levels[J]. *Scand J Immunol*, 2007, **65**(4):383-392.
- [22] Hummelshøj T, Munthe-Fog L, Madsen HO, Fujita T, Matsushita M, Garred P. Polymorphisms in the FCN2 gene determine serum variation and function of Ficolin-2[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, **14**(12):1651-1658.
- [23] Messias-Reason IJ, Schafranski MD, Kreamsner PG, Kun JF. Ficolin 2 (FCN2) functional polymorphisms and the risk of rheumatic fever and rheumatic heart disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, **157**(3):395-399.
- [24] Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, et al. HLA-B*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B*5101 with Japanese patients with Behçet's disease[J]. *Tissue Antigens*, 2001, **58**(3):181-184.
- [25] Chen X, Katoh Y, Nakamura K, Oyama N, Kaneko F, Endo Y, et al. Single nucleotide polymorphisms of Ficolin 2 gene in Behçet's disease[J]. *J Dermatol Sci*, 2006, **43**(3):201-205.
- [26] Meijvis SC, Herpers BL, Endeman H, de Jong B, van Hannen E, van Velzen-Blad H, et al. Mannose-binding lectin (MBL2) and ficolin-2 (FCN2) polymorphisms in patients on peritoneal dialysis with staphylococcal peritonitis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, **26**(3):1042-1045.
- [27] Eikmans M, de Canck I, van der Pol P, Baan CC, Haasnoot GW, Mallat MJ, et al. The functional polymorphism Ala258Ser in the innate receptor gene ficolin-2 in the donor predicts improved renal transplant outcome[J]. *Transplantation*, 2012, **94**(5):478-485.
- [28] Ouf EA, Ojuronbe O, Akindele AA, Sina-Agbaje OR, Van Tong H, Adeyeba AO, et al. Ficolin-2 levels and FCN2 genetic polymorphisms as a susceptibility factor in schistosomiasis[J]. *J Infect Dis*, 2012, **206**(4):562-570.
- [29] Hoang TV, Toan NL, Song le H, Ouf EA, Bock CT, Kreamsner PG, et al. Ficolin-2 levels and FCN2 haplotypes influence hepatitis B infection outcome in Vietnamese patients[J]. *PLoS One*, 2011, **6**(11):e28113.
- [30] de Messias-Reason I, Kreamsner PG, Kun JF. Functional haplotypes that produce normal ficolin-2 levels protect against clinical leprosy[J]. *J Infect Dis*, 2009, **199**(6):801-804.
- [31] Munthe-Fog L, Hummelshøj T, Honoré C, Madsen HO, Permin H, Garred P. Immunodeficiency associated with FCN3 mutation and ficolin-3 deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2009, **360**(25):2637-2644.
- [32] Lu J, Li M, Zhang R, Hu C, Wang C, Jiang F, et al. A common genetic variant of FCN3/CD164L2 is associated with essential hypertension in a Chinese population[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2012, **34**(5):377-382.

Progress of genetic polymorphism in ficolins and disease susceptibility

ZHANG Tao¹, ZHOU Hong-hao^{1,2}

(1. School of Life Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha 410000, China)

Abstract: Ficolins are pattern-recognition molecules, which were originally identified as transforming growth factor β_1 -binding proteins on porcine uterus membranes. The human ficolins, similar to the mannan-binding lectin, can bind to N-acetylglucosamine (GlcNAc) on the microbial cells and appear to be of major importance for innate immunity and tissue homeostasis. Three ficolin genes have been identified in humans: *FCN1*, *FCN2* and *FCN3*, which encode M-ficolin, L-ficolin and H-ficolin respectively. Recently, the role of the ficolins gene in disease has been emphasized. This review focuses on the recently discovered genetic polymorphism in *FCN* and the susceptibility of relative diseases.

Key words: ficolins; genetic polymorphism; disease susceptibility

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (81102511); Natural Science Foundation of Chongqing City (cstc2011jjA1004); Chinese Postdoctoral Science Foundation (2011M500669); and Chongqing Postdoctoral Research Project Funded by the Special Projects (YU xm201102007)

Corresponding author: ZHOU Hong-hao, E-mail: hhzhou2003@163.com, Tel: (0731)84805380

(收稿日期: 2012-10-29 接受日期: 2012-12-17)

(本文编辑: 齐春会)

文献类型标志符号含义及统计表的书写原则

1. 文献类型标志如下:普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB。会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集;汇编包括多著者或个人著者的论文集,也可标注为 M。

电子文献载体类型标志如下:磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL。

2. 统计表内不应空格,若使用符号表示“未测”或“未做”,可用“…”或“ND”表示;如果表示“未测到”或数值小于有效数字,可用“-”或“0.0”“0.00”(据有效数字位数而定)。

