

文章编号 1006-8147(2016)04-0277-06

论著

Amotl2 促进肝细胞肝癌血管生成拟态及 EMT 形成

袁华尊¹, 孙保存^{1,2}, 赵秀兰^{1,2}, 张丹芳¹, 刘铁菊¹, 赵楠¹, 董学易¹, 刘芳¹

(1.天津医科大学病理学教研室,天津 300070;2.天津医科大学总医院病理科,天津 300052)

摘要 目的:研究 Amotl2 对肝癌细胞迁移侵袭能力的影响及其在诱导肝癌上皮间充质转化(EMT)及血管生成中的作用。方法:将 Amotl2 过表达质粒和干扰质粒分别转染至肝癌细胞系 HepG2 和 Bel7402 中,Western blot 检测转染前、后 HepG2 和 Bel7402 中 Amotl2、EMT 相关蛋白(E-cadherin、Vimentin)表达变化情况;划痕、侵袭实验检测 Amotl2 对肝癌细胞迁移和侵袭能力的影响;三维培养检测 Amotl2 对 HCC 细胞形成血管样结构的影响。结果:促进 Amotl2 表达后 HepG2 表现出 EMT 样改变,E-cadherin 表达下降、Vimentin 表达上升、细胞迁移侵袭和三维成管的能力增强。抑制 Amotl2 表达后 Bel7402 由间质样表型转变为上皮样表型,E-cadherin 表达上升、Vimentin 表达下降、细胞迁移侵袭和三维成管的能力减弱。结论:Amotl2 可能通过诱导 EMT 促进原发性肝癌的迁移侵袭能力和血管生成拟态的形成。

关键词 肝细胞肝癌; Amotl2; 上皮间充质转化; 血管生成拟态; 迁移; 侵袭

中图分类号 Q7

文献标志码 A

Amotl2 promotes vasculogenic mimicry and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma

YUAN Hua-zun¹, SUN Bao-cun^{1,2}, ZHAO Xiu-lan^{1,2}, ZHANG Dan-fang¹, LIU Tie-ju¹, ZHAO Nan¹, DONG Xue-yi¹, LIU Fang¹

(1. Department of Pathology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Pathology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To examine the expression of Amotl2 in hepatocellular carcinoma(HCC) cells and its effect on the migration and invasion. To evaluate the functions of Amotl2 in inducing epithelial-mesenchymal transition(EMT). **Methods:** A cDNA sequence containing Amotl2 over-expression plasmid was inserted into HepG2 cells to induce exogenous expression of Amotl2 protein while the Amotl2 shRNA sequence plasmid was inserted into Bel7402 to interfere the quantity of Amotl2 protein. The expression of Amotl2, EMT-related protein (E-cadherin, Vimentin) in HepG2 cells and Bel7402 cells were analyzed by Western blot before and after transfection; In wound healing assays, cell motility was assessed by measuring the movement of cells into a scarped and the invasion assay was used to determine the function of invasive potential; Matrigel 3D culture was utilized as a well-established *in vitro* model for investigating vasculogenic mimicry(VM) formation. **Results:** After transfection, the HepG2 cells showed significant changes from epithelial phenotype to interstitial phenotype. Accordingly, up-regulation group presented an E-cadherin expression down-regulated and Vimentin expression up-regulated in HepG2-Amotl2 cells and its motility and invasiveness were enhanced. The transfected Bel7402 cells were converted from interstitial phenotype to epithelial phenotype, which increased E-cadherin expression and decreased Vimentin expression and its motility and invasiveness were inhibited. **Conclusion:** Amotl2 may affect hepatocellular carcinoma migration, invasion and VM formation by regulating the epithelial-mesenchymal transition process.

Key words hepatocellular carcinoma; Amotl2; epithelial-mesenchymal transition; vasculogenic mimicry; migration; invasion

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种全球范围内最常见的恶性肿瘤之一。中国作为乙肝大国,HBV 感染人数众多、肝癌发病率高也已成为严重威胁我国人民健康和生命的疾病。其发病隐匿,根治性切除机会少。造成这种局面的主要原因是 HCC 的高侵袭性和肝内和(或)肝外转移^[1]。研究发现,上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)参与多种肿瘤的浸润转移^[2-3]。因此,

研究肝癌中 EMT 的发生将有助于揭示肝癌迁移侵袭的相关机制。Trojanovsky 等^[4-5]为了通过酵母双杂交技术研究血管生成抑制素结合蛋白,在人类胎盘 cDNA 文库的筛查中发现了一种膜相关蛋白,这种蛋白质具有调节细胞移动的作用,故取名为“移动素(motin)”,通过与血管生成抑制素结合,来抑制内皮细胞迁移及管状结构形成。随后研究又发现,Angiomotin 样蛋白分子 2 (Amotl2)是与血动蛋白(Amot)结构相似并且是 Amot 家族中的一员。目前国内少有关于研究 Amotl2 在肝细胞肝癌中的表达及有关 Amotl2 与肝细胞癌的迁移、侵袭能力的相关报道。1999 年 Maniotis 等在研究高度恶性黑色素瘤

基金项目 国家自然科学基金重点项目基金资助(81230050),国家自然科学基金面上项目基金资助(81572872)

作者简介 袁华尊(1988-),男,硕士在读,研究方向:肿瘤病理学;通信作者:孙保存, E-mail: sunbaocun@aliyun.com。

时提出一种不依赖内皮细胞的全新肿瘤内血液供应模式,该血液通道内没有内皮细胞参与,而全部由肿瘤细胞通过塑型改变衬覆于拟态血管壁的内侧。本实验室也曾通过特殊的组织化学染色和免疫组化相结合的双重染色方法证实了 HCC 中血管生成拟态(VM)的存在。本研究采用 3D 培养实验观察 Amotl2 的激活是否可以在体外实验中促进 VM 的形成,旨在为肝癌的诊断、治疗提供新的思路和有效途径。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 人肝癌细胞株 HepG2、Bel7402 均购自美国 ATCC。

1.1.2 实验试剂 DMEM、RPMI-1640 购自美国 Neuronbc 公司,Opti-MEM 购自 ThermoFisher 公司。胎牛血清购自 Thermo 公司。Amotl2 过表达质粒和干扰质粒均购自 GeneCopoeia, Inc. (catalog no. EX-W0534-Lv201 & HSH012721-I)。Lenti-Pac HIV 表达包装试剂盒购自 GeneCopoeia 公司。Transwell 小室购自美国 FALCON 公司。兔抗人 Amotl2 多克隆抗体购自美国 LifeSpan 公司。鼠抗人 E-cadherin 单克隆抗体、兔抗人 Vimentin 多克隆抗体均采购自美国 Abcam 公司。兔抗人 GAPDH 多克隆抗体、山羊抗兔 IgG 抗体和山羊抗鼠 IgG 抗体均采购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞培养 本实验所用全部细胞按常规细胞培养模式进行培养, HepG2 培养基为 DMEM+10%胎牛血清(FBS)+1%双抗(100 U/mL 青霉素、100 U/mL 链霉素); Bel7402 培养基为 RPMI-1640+10%胎牛血清+1%双抗。培养条件为 37℃, 5% CO₂ 恒湿环境。

1.2.2 质粒病毒包装与细胞转染 将 $1.3\sim 1.5\times 10^6$ 个包装病毒用 293T 细胞铺到 10 cm 的培养皿中培养: 培养基为 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM), 添加 10%灭活血清(56℃ 30 min 灭活)和 1%双抗(100 U/mL 青霉素、100 U/mL 链霉素), 37℃、5% CO₂ 恒湿环境培养 48 h, 视情况换液。在 6 孔板中铺人肝癌细胞系 HepG2 和 Bel7402: 培养基分别为 DMEM 和 Roswell Park Memorial Institute-1640 (RPMI-1640), 添加 5% 胎牛血清(FBS)。37℃、5% CO₂ 恒湿环境培养 48 h, 使其转染前细胞汇合度达 70%~80%。在 1.5 mL EP 管中, 将 2.5 μg 过表达质粒或干扰质粒和 5.0 μL Lenti-Pac HIV mix 溶于 200 μL Opti-MEM。在另一个 EP 管内, 将 15 μL

EndoFectinLenti 溶于 200 μL Opti-MEM, 边将后者吸出并悬空缓慢滴入前者混合液中边漩涡震荡。室温静置 25 min 后, 将 DNA-EndoFectin 慢病毒混合液加入 293T 细胞皿内, 37℃、5% CO₂ 孵箱培养过夜(8~14 h)。用 10 mL 含 2%~5%灭活血清和 1%双抗的 DMEM 培养基更换 293T 中的培养基, 并加入 20 μL TiterBoost 37℃、5% CO₂ 孵箱培养。转染 48 h 后, 收集病毒液至 50 mL 离心管, 500×g 离心 10 min。用 0.45 μm 的滤器过滤病毒液。取出 HepG2 和 Bel7402 细胞, 将 6 孔板内的培养基吸出, 并在每孔内加入 2 mL 病毒液。同时加入 10 μL (1 μg/μL) polybrane 使其终浓度达到 5~8 μg/mL。37℃、5% CO₂ 孵箱培养 8 h 后弃去病毒液, 改用含 10% FBS 的 DMEM 和 RPMI-1640 完全培养基培养。转染 48~96 h 后进行转染效果评价。

1.2.3 Western blot 法检测 用细胞裂解液裂解细胞, 提取其总蛋白, 在 10%聚丙烯酰胺凝胶中电泳。PVDF 膜转膜 1.5 h, 5%脱脂奶粉室温封闭 1 h, 根据实验需要分别加入 Amotl2(1:800)、E-cadherin(1:100)、Vimentin(1:500)或 β-actin(1:2 000)一抗, 4℃孵育过夜, 次日恢复室温后 TBST 洗膜 3 次, 再与相应山羊抗兔 IgG 二抗室温孵育 2 h, TBST 漂洗 3 次后加入发光液显影、定影、照相。

1.2.4 细胞划痕实验 将细胞接种于 6 孔板, 细胞密度适合时, 用 100 μL 移液枪头对其表面进行划痕, PBS 冲洗掉游离细胞后, 加入完全培养基, 此时记为 0 h, 随机取 5 个视野, 在 40 倍倒置显微镜下观察细胞从划痕向中央迁移的趋势, 分别于 0、24、48 h 拍照测量划痕距离, 并计算迁移率。重复试验 3 次。

1.2.5 细胞侵袭实验 冰上将 24 孔 8 μm 孔径 Transwell 小室包被 Matrigel 胶 30 μL (0.25 μg/μL), 37℃孵育 2 h 备用; 细胞传代扩增、转染后消化, 以 2×10^5 个/mL 密度接种到胶上; 在 24 孔板内加入含 20%胎牛血清的培养基作趋化, 500 μL/孔; 37℃、5% CO₂ 孵箱内孵育 48 h 后取出 Transwell 小室, 4%冷甲醇固定 3~5 min, 结晶紫染色 5 min; PBS 冲洗数次; 用棉签拭去微孔滤膜上的 Matrigel 胶和未穿过膜的细胞; 相差显微镜下, 计算均值分析穿透能力。实验重复 3 次。

1.2.6 三维培养 细胞转染后, 消化并以培养基重悬至细胞浓度为 10^6 个/mL。将细胞悬液和等倍的 Matrigel 冰上混匀后, 37℃、5% CO₂ 孵箱内静置直至胶聚合。胶上层添加条件培养基, 37℃、5% CO₂ 恒湿环境中培养 2~10 d, 定期采用相差显微镜照相。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件包进行

分析,计量资料采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Amotl2 在 HCC 细胞系中的表达 在 HepG2 细胞中建立 Amotl2 上调模型,在 Bel7402 中建立下调模型,为了检测 Amotl2 在 HCC 中的本底表达水平,本实验选择了 5 个 HCC 细胞系(97H、97L、SMMC7721、Bel7402、HepG2),根据 Western blot 的实验结果,发现高分化的 HepG2 细胞的 Amotl2 表达水平较低,而低分化的 Bel7402 细胞的 Amotl2 表达水平相对较高(图 1)。在向 HepG2 细胞转染 Amotl2 cDNA 后,HepG2 细胞中的 Amotl2 的表达水平增高;在向 Bel7402 细胞转染 Amotl2-shRNA 后,Bel7402 细胞中 Amotl2 的表达水平降低(图 2)。

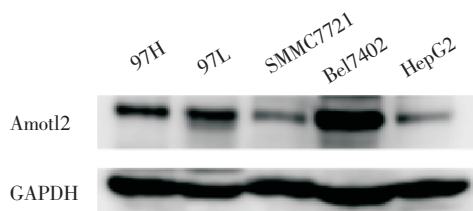


图 1 Amotl2 在 5 种 HCC 细胞系中的表达水平

Fig 1 Amotl2 expression in cell lines

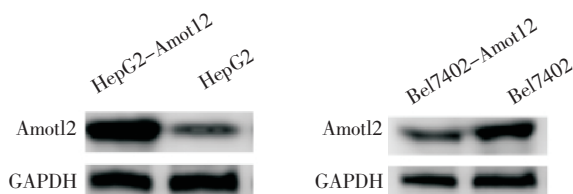
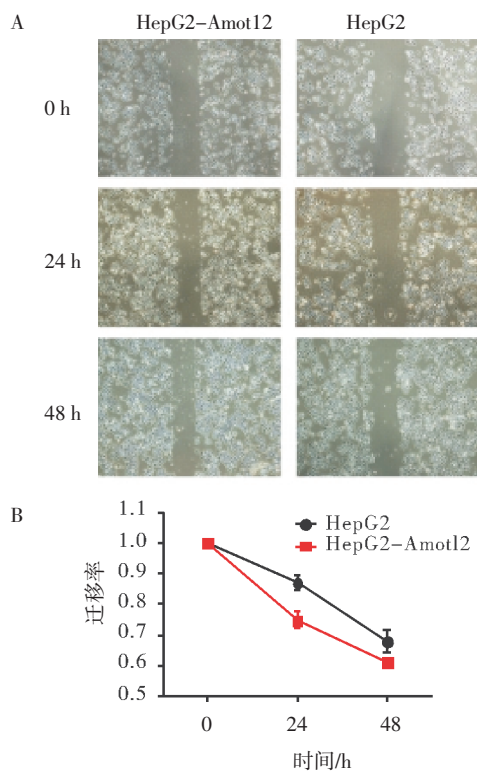


图 2 HepG2 细胞转染 Amotl2 cDNA, Bel7402 细胞转染 Amotl2-shRNA

Fig 2 Ectopic introduction of Amotl2 with up-regulation in HepG2 cells and shRNA knockdown in Bel7402

2.2 Amotl2 对 HCC 细胞迁移运动能力的影响 对上调 Amotl2 的转染后 HepG2 和下调 Amotl2 的转染后 Bel7402 分析表明:HepG2 细胞过表达 Amotl2 后,与未转染组相比,在 24、48 h 时间点,其细胞迁移能力增强,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(图 3);Bel7402 细胞降表达 Amotl2 后,与未转染组相比,在 24、48 h 时间点,其细胞迁移能力减弱,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(图 4)。

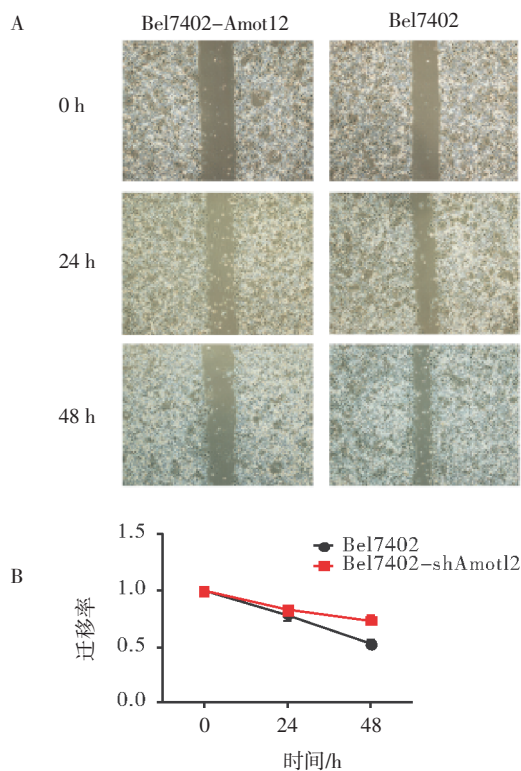
2.3 Amotl2 对 HCC 细胞侵袭能力的影响 利用 Transwell 进行细胞侵袭能力的评价。结果显示:HepG2 细胞上调 Amotl2 表达后,与对照组相比,穿透滤膜的细胞数增多(图 5);Bel7402 细胞下调 Amotl2 表达后,与对照组相比,穿透滤膜的细胞数减少(图 6)。统计结果显示 Amotl2 可以提高 HCC 细胞的侵袭能力,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。



A. 划痕实验;B. HepG2-Amotl2 细胞与 HepG2 细胞 0、24、48 h 迁移率分析($P < 0.05$)

图 3 过表达 Amotl2 对 HepG2 细胞迁移能力的影响

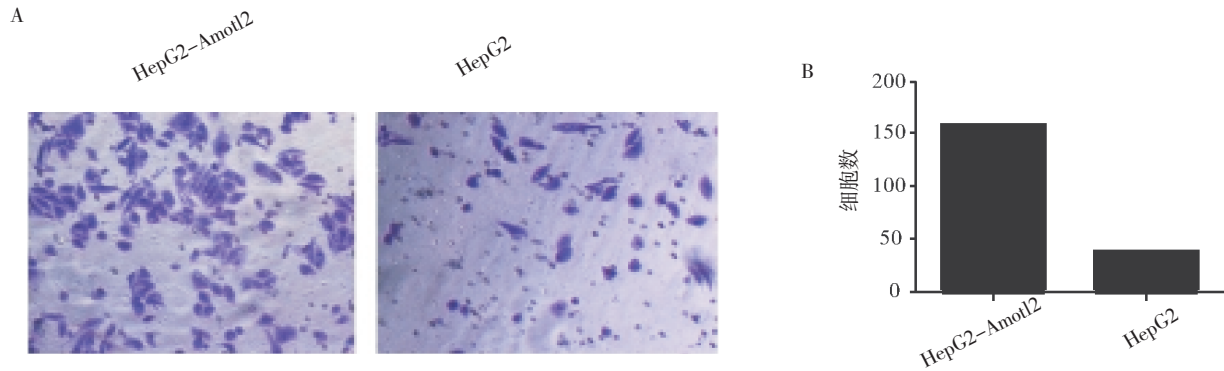
Fig 3 Effects of Amotl2 on the migration capacity of HepG2 cells



A. 划痕实验;B. Bel7402-shAmotl2 细胞与 Bel7402 细胞 0、24、48 h 迁移率分析($P < 0.05$)

图 4 干扰 Amotl2 表达对 Bel7402 细胞迁移能力的影响

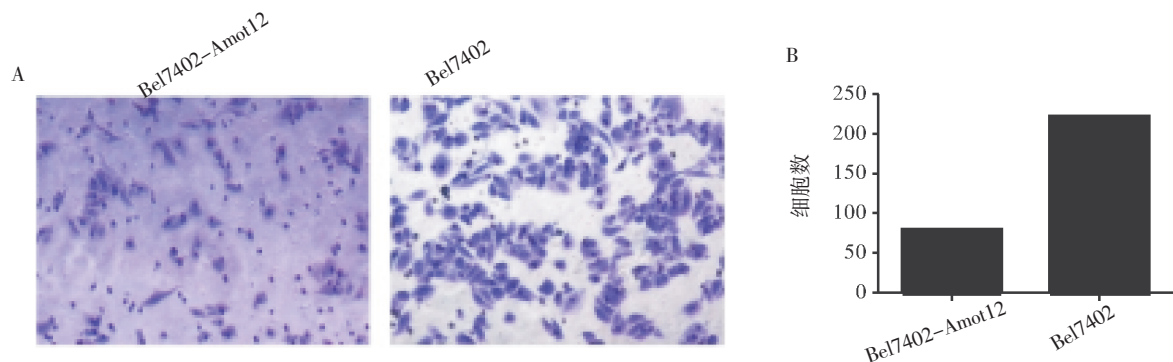
Fig 4 Effects of Amotl2-shRNA on the migration capacity of Bel7402 cells



A. 侵袭实验($\times 100$); B. 48 h 单个视野下 HepG2-Amotl2 和 HepG2 细胞穿透滤膜细胞数统计结果

图5 过表达 Amotl2 对 HepG2 细胞侵袭能力的影响

Fig 5 Effects of Amotl2 on the invasion capacity of HepG2 cells



A. 侵袭实验($\times 100$); B. 48 h 单个视野下 Bel7402-shAmotl2 和 Bel7402 细胞穿透滤膜细胞数统计结果

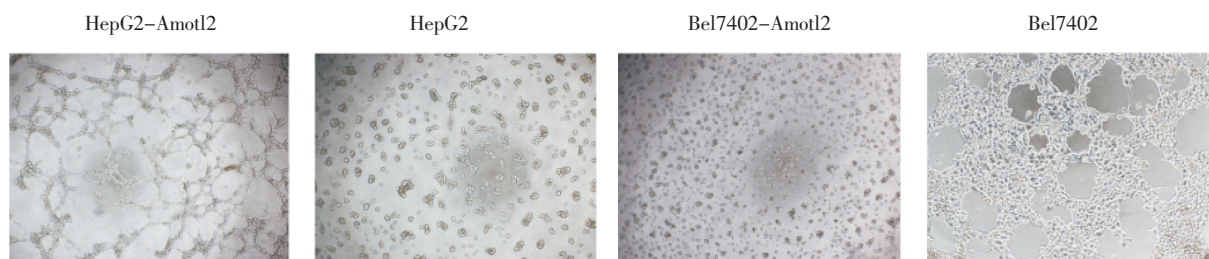
图6 干扰 Amotl2 表达对 Bel7402 细胞侵袭能力的影响

Fig 6 Effects of Amotl2-shRNA on the invasion capacity of Bel7402 cells

2.4 三维培养下 Amotl2 促进 HCC 细胞形成血管样结构 采用 3D 培养实验评价 VM 的形成, 解释 Amotl2 是否对 HCC 细胞形态的改变起作用。结果表明, 转染 Amotl2 后, HepG2-Amotl2 在 3D Matrigel 基质中形成了典型的管道样结构, 而对照组中的 HepG2 观察不到管道样结构 (图 7); 同样的, Bel7402 在 3D Matrigel 基质中形成了典型的管道样结构, 而在干扰组中, Bel7402-shAmotl2 管道化形成能力明显减弱, 细胞呈现出聚集样克隆灶, 其间无连接 (图 7)。这些结果提示: Amotl2 的激活可以在体

外实验中促进 VM 的形成。

2.5 转染后细胞中 E-cadherin、Vimentin 的表达变化 为了检测 HepG2-Amotl2 和 Bel7402-shAmotl2 转染后 EMT 相关分子改变, 我们通过 Western blot 检测了 E-cadherin 和 Vimentin 的表达。结果显示, 过表达 Amotl2 可以使 HepG2 细胞 E-cadherin 的表达下调, Vimentin 的表达上调 (图 8)。干扰 Bel7402 的 Amotl2 表达可以使 Bel7402 细胞 E-cadherin 的表达上调, Vimentin 的表达下调 (图 9)。说明 Amotl2 能够通过调控上皮表型 (E-cadherin) 和间质表型



A. 转染 Amotl2 后, HepG2-Amotl2 在 3D Matrigel 基质中形成了典型的管道样结构; B. 转染 Amotl2-shRNA 后, Bel7402-shRNA 在 3D Matrigel 基质中的管道样结构消失

图7 Amotl2 对 HCC 细胞管状结构形成能力的影响

Fig 7 The effect of Amotl2 on vasculogenic mimicry *in vitro*

(Vimentin)的表达参与 EMT。

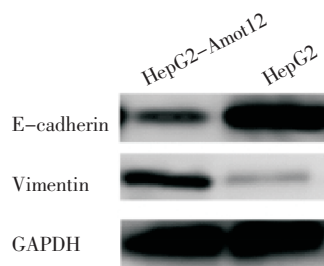


图8 Western blot 检测 Amotl2 转染前后 HepG2 细胞中 EMT 相关蛋白的表达变化

Fig 8 Changes in EMT-related protein expression in HepG2 cells were detected by Western blot after Amotl2 transfection

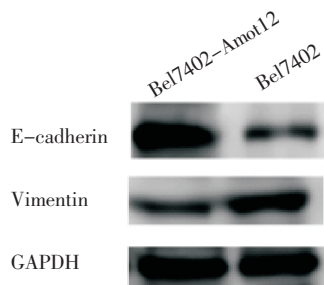


图9 Western blot 检测 Amotl2-shRNA 转染前后 Bel7402 细胞 EMT 相关蛋白的表达变化

Fig 9 Changes in EMT-related protein expression in Bel7402 cells were detected by Western blot after Amotl2 knockdown

3 讨论

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,严重威胁人民的生命和健康。全世界每年新发病例约七十万^[1],根治性切除机会少,术后复发率高,迁移和侵袭是肝癌复发的主要因素。肿瘤迁移侵袭涉及多种调控机制,其中重要的机制之一就是 EMT。EMT 是指上皮细胞失去细胞极性和细胞间连接,转变为具有间质细胞形态和特性细胞从而获得浸润和迁移能力的过程。EMT 是驱动肿瘤转移的关键过程^[14],其主要特征为上皮表型(E-cadherin)的丧失及间质表型(Vimentin)的获得^[6]。即通过内皮标记物 E-cadherin 的丢失、间质标记物 Vimentin 表达的增强来增强迁移和侵袭的能力^[15]。上皮细胞由于有角蛋白丝和膜相关特殊链接紧密相邻。相比上皮而言,间叶细胞相对分布松散,并与周围的基质合作产生生长因子。EMT 过程的实现需要以下几个步骤^[16]:细胞间粘附的丧失、细胞外基质的降解、细胞骨架的塑形。这种表型的改变就使肿瘤细胞摆脱细胞间的粘附,表现出更强的侵袭能力。EMT 也会促使一些参与细胞外基质、基底膜降解和破坏的溶解酶的产生,从而破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,便于细胞从原发肿瘤分离脱落,从而发生侵袭转移。相关

证据表明 EMT 在肝癌细胞的播散过程中发挥着重要的作用。

EMT 的发生受许多细胞因子及微环境的调控,其中 Amotl2 促进恶性肿瘤的发生与发展可能与其失去细胞间紧密连接并通过 EMT 向远处播散有关^[11-13]。Amotl2 是表达于细胞表面的血管生成相关蛋白^[7],是血管生成的正向调节因子^[8-9],也可以干扰基底细胞的极性促进肿瘤的侵袭^[10]。本研究将 Amotl2 质粒转染入肝癌细胞 HepG2 中,诱导外源性 Amotl2 过表达。经形态学检测,过表达 Amotl2 后的 HepG2 细胞的形态发生了明显变化,呈典型的 EMT 形态学改变。研究还表明,Amotl2 在肝细胞肝癌中不仅可以促进转移和侵袭,还可以促使 HepG2-Amotl2 细胞 E-cadherin 的表达下调,Vimentin 的表达上调。类似的情况也在 Bel7402 细胞系中得到了验证。

Maniotis 于 1999 年在恶性黑色素瘤中首先报道了新的能够输送血液的类似血管的管腔样结构,这种特殊的微循环模式和传统的血管模式不同的是,围成该管道的细胞并不是血管内皮细胞而是肿瘤细胞,这一现象被称为 VM。现如今更多的研究证实了在许多恶性度较高的肿瘤组织如肺癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、尤文氏肉瘤等中同样存在 VM 现象。本研究发现:转染 Amotl2 后,HepG2-Amotl2 在 3D Matrigel 基质中形成了典型的管道样结构,而控制组中的 HepG2 观察不到管道样结构;同样的,Bel7402 在 3D Matrigel 基质中形成了典型的管道样结构,而在干扰组中,Bel7402-shAmotl2 管道化形成能力明显减弱,细胞呈现出聚集样克隆灶,其间无连接。这些结果提示:Amotl2 的激活可以在体外实验中促进 VM 的形成。

综上所述,本研究认为 Amotl2 诱导了肝癌细胞 EMT 的发生并由此促进了肝癌的侵袭迁移,这可能为肝癌的诊断、治疗提供新的思路。但是 Amotl2 在肝癌中促进肿瘤侵袭迁移的内在机制很复杂,诱导 EMT 可能只是其中的某一个环节,因此 Amotl2 在肝癌细胞迁移侵袭过程中的其他作用机制,还有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Flores A, Marrero J A. Emerging trends in hepatocellular carcinoma: focus on diagnosis and therapeutics[J]. Clin Med Insights Oncol, 2014, 8:71
- [2] Sun K, Zeng T, Huang D, et al. MicroRNA-431 inhibits migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting the ZEB1-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. FEBS Open Bio, 2015, 5:900
- [3] Makker A, Goel M M. Tumor progression, metastasis, and modulators

- of epithelial-mesenchymal transition in endometrioid endometrial carcinoma: an update[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016,23(2):R85
- [4] Troyanovsky B, Levchenko T, Mansson G, et al. Angiomotin: an angiotensin binding protein that regulates endothelial cell migration and tube formation[J]. *J Cell Biol*, 2001,152(6):1247
- [5] Bratt A, Wilson W J, Troyanovsky B, et al. Angiomotin belongs to a novel protein family with conserved coiled-coil and PDZ binding domains[J]. *Gene*, 2002,298(1):69
- [6] Fei F, Zhang D, Yang Z, et al. The number of polyploid giant cancer cells and epithelial-mesenchymal transition-related proteins are associated with invasion and metastasis in human breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015,34(1):158
- [7] Huang H, Lu F I, Jia S, et al. Amotl2 is essential for cell movements in zebrafish embryo and regulates c-Src translocation[J]. *Development*, 2007, 134(5):979
- [8] Wang Y, Li Z, Xu P, et al. Angiomotin-like2 gene (amotl2) is required for migration and proliferation of endothelial cells during angiogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2011,286(47):41095
- [9] Jiang W G, Watkins G, Douglas-Jones A, et al. Angiomotin and angiomotin like proteins, their expression and correlation with angiogenesis and clinical outcome in human breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2006,6:16
- [10] Mojallal M, Zheng Y, Hultin S, et al. Amotl2 disrupts apical-basal cell polarity and promotes tumour invasion[J]. *Nat Commun*, 2014,5:4557
- [11] Wang W, Huang J, Chen J. Angiomotin-like proteins associate with and negatively regulate YAP1[J]. *J Biol Chem*, 2011,286(6):4364
- [12] Chan S W, Lim C J, Guo F, et al. Actin-binding and cell proliferation activities of angiomotin family members are regulated by Hippo pathway-mediated phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(52):37296
- [13] Ozawa M, Kobayashi W. Cadherin cytoplasmic domains inhibit the cell surface localization of endogenous E-cadherin, blocking desmosome and tight junction formation and inducing cell dissociation[J]. *PLoS One*, 2014,9(8):105313
- [14] Kraljevic Pavelic S, Sedic M, Bosnjak H, et al. Metastasis: new perspectives on an old problem[J]. *Mol Cancer*, 2011,10:22
- [15] Liu T, Zhang X, Shang M, et al. Dysregulated expression of Slug, vimentin, and E-cadherin correlates with poor clinical outcome in patients with basal-like breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2013,107(2):188
- [16] Voulgari A, Pintzas A. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009,1796(2):75

(2016-01-22 收稿)

医学论文中被误用为单位符号的“ppm、ppb、ppt”英文缩写的换算

在医学论文中,“ppm、ppb、ppt”这类英文缩写常常被作者作为单位符号使用,而“ppm、ppb、ppt”不是量纲一的量的单位的专门名称,也不是数学符号,更不是单位符号,只是表示数量份额的英文名词缩写(英文全称分别为 parts per million、parts per billion、parts per trillion)。在实际研究中,仪器测量的数值可能会以“ppm、ppb、ppt”形式给出结果,作者在撰写文章进行数据描述时则需对“ppm、ppb、ppt”进行换算。

对溶液而言,换算前需了解体积比还是质量比。 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 是质量-体积比,如果溶液的密度是 1 g/mL ,则 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 相当于 1 ppm ;如果溶液密度不是 1 g/mL ,则需要进行换算。

对大气中的污染物而言,常用体积浓度和质量-体积浓度来表示其在大气中的含量。体积浓度是用每立方米大气中含有污染物的体积数来表示(如 cm^3/m^3 、 mL/m^3),换算关系是: $1\text{ ppm}=1\text{ cm}^3/\text{m}^3=10^{-6}$, $1\text{ ppb}=10^{-9}$, $1\text{ ppt}=10^{-12}$;质量-体积浓度是用每立方米大气中污染物的质量数来表示(如 mg/m^3 、 g/m^3),换算关系是: $C=22.4\text{ X}/M$,式中:X为污染物以 mg/m^3 表示的浓度值;C为污染物以ppm表示的浓度值;M为污染物的分子质量。

在土壤、动植物、固体废弃物中“ppm、ppb、ppt”与质量含量的换算关系为: $1\text{ ppm}=1\text{ mg/kg}=1\text{ 000 }\mu\text{g/kg}$; $1\text{ ppb}=1\text{ }\mu\text{g/kg}=10^{-3}\text{ mg/kg}$; $1\text{ ppt}=1\text{ ng/kg}=10^{-6}\text{ mg/kg}$ 。

(编辑部)