

文章编号 1006-8147(2020)01-0086-05

综述

# NPR2 基因与矮小症关系的研究进展

刘朔综述,郑荣秀审校

(天津医科大学总医院儿科,天津 300052)

**摘要** 随着基因诊断学的发展,矮小症相关基因不断被发现,近年来的研究发现利钠肽 B 型受体(NPR2)基因与矮小症的发病有密切关系,其基因的突变可能导致肢端肢中发育不良、特发性矮小、Léri-Weill 综合征等疾病的发生。深入的了解该基因的结构、蛋白的表达及突变,有利于提高矮小症的遗传诊断水平,对明确矮小症病因及指导临床治疗具有重要意义。

**关键词** 利钠肽 B 型受体基因;肢端肢中发育不良;特发性矮小;Léri-Weill 综合征

**中图分类号** R725.8+R584.2\*1

**文献标志码** A

身高是描述儿童生长发育的重要指标之一,它由多种因素决定,如遗传、环境、内分泌、营养等。生长激素-胰岛素样生长因子轴(growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis, GH-IGF-1 轴)是调节儿童生长发育最为重要的内分泌轴,由垂体合成并分泌的 GH 与生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)结合,刺激肝脏等脏器产生 IGF-1, GH 除自身促生长作用外,大部分通过 IGF-1 介导,作用于软骨板促进软骨的增殖和分化,该轴的各个水平基因发生异常均可引起该轴的缺陷,从而引起矮小<sup>[1-2]</sup>。然而独立于经典的 GH-IGF-1 相关基因以外,近年来发现利钠肽 B 型受体(natriuretic peptide receptor-B gene, NPR2)基因突变在矮小症及软骨内骨生长中具有重要作用<sup>[3]</sup>,以下对此综述。

## 1 NPR2 基因的概念

**1.1 定位及蛋白的表达** NPR2 基因位于 9p13.3, 包括 22 个外显子,全长约 16.5 kb, mRNA 全长约 3 000 bp。NPR2 基因编码利钠肽受体 B 型(natriuretic peptide receptor-B, NPR-B),是由 1 047 个氨基酸组成,两条单体同源二聚体结构的跨膜蛋白,其分子结构功能区域包括:450 个氨基酸组成的细胞外配体结合结构域,20 个氨基酸组成的跨膜功能区,570 个氨基酸组成细胞内结构域,细胞内结构域包括 3 个亚单位:250~260 个氨基酸组成的同源激酶结构域,40 个氨基酸组成的卷曲螺旋区,250 个氨基酸组成的羧基末端鸟苷酸环化酶催化结构域<sup>[4]</sup>。细胞外结构域是 C 型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)的结合位点。CNP 是利钠肽家族成员之一,广泛分布于机体的各个组织,如血管内皮、神

经、肾脏等,尤其是软骨组织,它通过自分泌及旁分泌的方式与 NPR-B 结合作用于骨骼生长板的肥大区,促进骨骼基质的合成并刺激软骨的增殖和分化<sup>[5]</sup>。

**1.2 信号通路** NPR-B 与特异性配体 CNP 结合后,同源激酶结构域构象发生变化,从而激活鸟苷酸环化酶(cGMP)活性,cGMP 水平升高并在胞内不断积累,cGMP 作为第二信使激活胞内靶分子,如依赖 cGMP 的蛋白激酶 I 和 II(cGMP dependent kinase I 和 II, cGK I 和 cGK II)、磷酸二酯酶及环状核苷酸门控离子通道等,cGK II 在 CNP 发挥生物效应中尤其重要,该活化抑制 MAPK 途径,拮抗成纤维细胞生长因子受体 3(FGFR3)信号传导,通过一系列信号转导调节软骨细胞的增殖和分化,最终促进软骨内成骨<sup>[6]</sup>。对于 NPR2 信号通路的调节有多种途径,最近有研究表明 NPR-B 的鸟苷酸环化酶的去磷酸化可以抑制骨骼生长,这种去磷酸化作用是由成纤维细胞生长因子信号途径对 NPR2 信号通路的交联影响<sup>[7]</sup>,另外一项研究证实 NPR2 在其激酶同源结构域(KHD)中的 7 个丝氨酸和苏氨酸残基的磷酸化是 NPR2 介导 cGMP 信号转导的重要调节原件<sup>[8]</sup>,还有内质网介导的糖基化过程可能在鸟苷酸环化酶激活中具有重要作用<sup>[9]</sup>。NPR2 基因突变可以导致信号传导障碍,从而影响 CNP 的生物活性,导致矮小症<sup>[10]</sup>。

**1.3 组织细胞特异性** 在脑、肾上腺、肾脏、子宫、卵巢、肺、软骨等组织中均发现了 NPR-B mRNA 的表达。研究发现 NPR-B 是大脑中主要的利钠肽受体,在皮质、垂体、小脑中可检测到 NPR-B mRNA,在整个神经轴上检测 NPR-B mRNA,发现在边缘皮质、海马、新皮质、杏仁核、嗅球高度表达<sup>[11]</sup>。另一项研究在整个下丘脑和神经垂体中发现了高水平的 NPR-B mRNA<sup>[12]</sup>。细胞水平中,NPR-B 蛋白存在于软骨细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞等细胞,其

基金项目 国家重点研发计划重大项目资助(2016YFC1305301)

作者简介 刘朔(1992-),男,硕士在读,研究方向:儿科;通信作者:郑荣秀, E-mail: rzhen@tmu.edu.cn。

中成纤维细胞中 NPR-B 蛋白浓度相对较高<sup>[13]</sup>。

## 2 NPR2 基因与矮小症

2.1 NPR2 基因与 M 型肢端肢中发育不良 肢端肢中发育不良(Acromesomelic Dysplasia,AMD)是一种常染色体隐性遗传的骨发育不良疾病,M 型肢端肢中发育不良 (Acromesomelic Dysplasia Maroteaux type,AMDM)是其中一种类型。AMDM 的身材矮小是不成比例,主要为四肢的中端和远端的骨发育不良,同时中轴骨发育也受到影响,椎体成楔形造成背侧短于腹侧,AMDM 涉及中轴骨,这一点区别于其他类型的 AMD<sup>[5]</sup>。1998 年 Kant 等<sup>[14]</sup>将 AMDM 的基因定位于 9p13.3,2004 年 Bartels 等<sup>[15]</sup>在 AMDM 患者中发现 NPR2 基因的突变。2006 年 Olney 等<sup>[16]</sup>的动物实验支持 NPR2 基因的纯合突变和复杂杂合突变导致 AMDM 的发生。NPR2 基因的纯合突变和复杂杂合突变阻断了 CNP-NPRB 信号通路,从而导致骨骼发育不良,即 AMDM 的发生。

随着基因检测技术的发展及 AMDM 的认识加深,不断地有 NPR2 基因的新发突变被检测到,如 2015 年 Irfanullah 等<sup>[17]</sup>在 3 个患有 AMDM 疾病的巴基斯坦裔家族中发现了 2 个新的错义突变体(p.Arg601Ser; p.Arg749Trp)。2016 年 Srivastava 等<sup>[18]</sup>在 4 个不同印度家族中检测到了 4 个纯合突变。这些包括 3 个新的突变,包括 1 个缺失移码突变(p.Cys586Ter),1 个无义突变 (p.Arg479Ter),1 个错义突变 (p.Val187Asp) 和 1 个已经报道的错义突变 (p.Tyr338Cys)。2018 年 Lin 等<sup>[19]</sup>报道了 1 例台湾的 AMDM 患者,同时在核苷酸 2 635 处检测到一个新的错义纯合突变(C-to-T),导致密码子 879 处的脯氨酸至丝氨酸取代(p.P879S)。Ain 等<sup>[20]</sup>在 4 个不同家族中发现了 5 种的变异,这些研究拓宽了 AMDM 患者 NPR2 突变的基因谱。AMDM 的 NPR2 基因突变见表 1<sup>[15,17-19,21]</sup>。

## 2.2 NPR2 基因与特发性矮小 特发性矮小

表 1 在 AMDM 中报道的 NPR2 基因突变

突变	cDNA	蛋白	结果	编号
Missense	c.343T>G	p.Trp115Gly	Aminoacid substitution	15
Missense	c.94C>A	p.Pro32Thr	Aminoacid substitution	15
Missense	c.528T>A	p.Asp176Glu	Aminoacid substitution	15
Missense	c.1162C>T	p.Arg388*	Aminoacid substitution	15
Nonsense	c.844C>T	p.Gln282*	PTC	15
Missense	c.890C>T	p.Thr297Met	Aminoacid substitution	15
Missense	c.1013A>G	p.Tyr338Cys	Aminoacid substitution	15
Nonsense	c.1111C>T	p.Arg371*	PTC	15
Deletion	c.1314_1315delCT	p.Pro438fs*441	FS and PTC	15
Missense	c.1225G>A	p.Ala409Thr	Aminoacid substitution	15
Missense	c.1238GrA	p.Gly413Glu	Aminoacid substitution	15
Deletion	c.1294delC	p.Pro432fs*476	FS and PTC	15
Nonsense	c.1498C>T	p.Gln500*	Aminoacid substitution	15
Splice-site	c.1887-2T>A	p.Gly630fs*	FS and PTC	15
Missense	c.2123A>G	p.Tyr708Cys	Aminoacid substitution	15
Deletion-Insertion	c.2304_2307delTTGGinsCTGATGGA	p.Trp769*	FS and PTC	15
Missense	c.2326C>T	p.Arg776Trp	Aminoacid substitution	15
Missense	c.2869C>T	p.Arg957Cys	Aminoacid substitution	15
Missense	c.2876G >C	p.Gly959Ala	Aminoacid substitution	15
Deletion	c.3059delG	p.Arg1020fs*1025	FS and PTC	15
Missense	c.94C>A	p.Pro32Thr	Aminoacid substitution	15
Missense	c.1972C>T	p.Leu658Phe	Aminoacid substitution	15
Missense	c.2720C>T	p.Thr907Met	Aminoacid substitution	21
splice site	c.2986 +2 T>G	NA	Ex 20 skipping	21
Missense	c.1801C>A	p.Arg601Ser	Aminoacid substitution	17
Missense	c.2245C>T	p.Arg749Trp	Aminoacid substitution	17
Deletion-fameshift	delC	p.Cys586Ter	NA	18
Nonsense	c.1435 C>T	p.Arg479Ter	NA	18
Missense	c.560T>A	p.Val187Asp	NA	18
Missense	c.897 C> A	p.P89S	NA	19

NA Not available

(idiopathic short stature, ISS)是一种病因不清,机制未明的排除性诊断。当一个矮小患者通过相关检查除外慢性系统性疾病、骨骼或内分泌异常、染色体异常等疾病后可归为 ISS,又称非内分泌性矮小、正常身材矮小、非生长激素依赖性身材矮小。

近年来一些研究在 ISS 人群中发现 NPR2 基因的杂合突变。Vasques 等<sup>[22]</sup>一项研究表明在 47 例患有 ISS 的巴西患者中 NPR2 杂合性突变率达 6%。日本的 1 项研究则在 101 例独立的矮小患者中检测 NPR2 基因,有 2%患者发生了杂合突变<sup>[23]</sup>。Wang 等<sup>[24]</sup>报道了在 13.6%家族性矮小病例中发现了 NPR2 功能缺失型变异,表明这种变异将为家族性 ISS 患者提供一种常见的解释。然而,在 2017 年 Hattori 等<sup>[25]</sup>为无矮小同源盒基因 (short stature homeobox-containing gene, SHOX gene) 突变的 86 例特发性矮小患者做基因筛选,并未发现 NPR2 基因的致病性

突变。需要进一步的研究来确定 ISS 患者中 NPR2 基因突变的确切突变频率及其相关作用机制。ISS 的 NPR2 基因突变见表 2<sup>[22-23,29]</sup>。

2.3 NPR2 基因与 Léri-Weill 综合征 Léri-Weill 综合征(LWD)是以前臂和四肢匀称性短小为特征的矮小性疾病。患者的双侧桡骨均缩短并呈弓形凸出,远侧尺骨呈半脱位,即马德龙畸形,是由 Léri 和 Weill 于 1929 年首先报道。既往的研究表明约 60% 的 LWD 患者可检测到 SHOX 或其增强子的突变,剩余的约 40%LWD 的分子机制尚不清楚<sup>[26-28]</sup>。

Hisado-Oliva 等<sup>[29]</sup>做了一项研究,他们在 173 例疑似 LWD 患者中对 NPR2 基因进行筛选,同时这些患者已经确定无 SHOX 或其增强子的突变,结果显示约 3%患者检测到了 NPR2 基因突变,提示在 SHOX 阴性的 LWD 患者中 NPR2 基因检测应该被推广。LWD 的 NPR2 基因突变见表 3<sup>[29]</sup>。

表 2 在 ISS 中报道的 NPR2 基因失去功能型杂合突变列表

cDNA	蛋白	外显子	范围	编号
c.226T>C	p.S76P	1	ligand binding	22
c.328C>T	p.R110C	1	ligand binding	23
c.788G>C	p.R263P	2	ligand binding	22
c.1249C>G	p.Q417E	6	ligand binding	23
c.491C>G	p.Ala164Gly	1	ligand binding	29
c.1636A>T	p.Asn546Tyr	10	kinase homology	29
c.2455C>T	p.R819C	16	between kinase homology and guanylyl cyclase domains	22

表 3 在 LWD 中报道的 NPR2 基因突变列表

cDNA	蛋白	外显子	范围	编号
c.766G> T	p.Asp256Tyr	2	ligand binding	29
c.1262C> T	p.Thr421Met	6	ligand binding	29
c.1636A> T	p.Asn546Thr	10	kinase homology	29
c.1641 1643del	p.Val548del	10	kinase homology	29
c.2455C> T*	p.Arg819Cys	16	NA	29
c.2972A> G	P.Glu991Gly	20	guanylyl cyclase	29
c.3058C> T	p.Arg1020Trp	21	guanylyl cyclase	29

NA Not available

### 3 治疗相关

1985 年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA) 批准重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)应用于生长激素缺乏的患儿,2003 年批准应用于 ISS 患儿。rhGH 治疗矮身材可以增加身高增长速率、调节骨矿代谢、改善最终成年身高,其安全性也有保障<sup>[30-31]</sup>。最近一项病例报告报道了 1 例 7 岁矮身材的女孩,该女孩和其母亲均检测出 NPR2 基因的突变,临床表现为身材矮小、轻度的骨骼发育不良但无马德龙畸

形,父亲和 2 个年幼的弟弟妹妹却无矮小等表现,该患儿在 7.75 岁开始应用 rhGH 治疗,年生长速度从第 1 年后的 4.4 cm/年,增长到 9.3 cm/年,在第 2 年结束时达到 10.5 cm/年,证明 rhGH 治疗 NPR2 基因突变引起的矮小是有作用的<sup>[32]</sup>。另外也有人尝试用促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子等治疗,但是疗效不确定。对于伴有骨骼发育问题的矮小,如 AMDM、LWD 类,外科介入治疗是目前最好的手段<sup>[33]</sup>。

NPR2 基因不仅仅有失去功能型的基因突变,还有获得功能型的突变,一些研究报道在过度生长的患者中检测到 NPR2 基因获得功能型的杂合突变,表型呈现身材高大、脊柱侧弯、长手长脚、宽大的脚趾、踝外翻畸形等<sup>[34-36]</sup>。通过研究过度生长的患者获得功能型 NPR2 基因突变,未来或许可以应用基因编辑的手段对矮小症患者 NPR2 基因进行特定的修改,使其获得促进身高增长的部分功能,或者直接将正确的基因替代靶细胞突变的基因从而达到改善身高目的。

另外,由于 CNP/NPR-B 系统在软骨细胞的增



殖分化中起到重要作用,CNP可能是一种有前景的治疗药物,CNP类似物药物的研发及临床研究将有助于揭示其在骨骼发育不良和其他身材矮小中促生长作用的具体机制。

#### 4 结语

矮小症是儿童内分泌疾病最为常见的一种,其病因复杂多样,NPR2 基因突变在矮小症中占有一定比例,成为矮小症分子诊断的一部分,为临床的诊断与治疗提供依据。当然独立于 GH-IGF-1 轴以外还有诸多的矮小症相关基因,如矮小同源盒基因 (SHOX)、C 型利钠肽基因 (NPPC)、成纤维生长因子受体 3 基因 (FGFR3)、蛋白聚糖基因 (ACAN) 等<sup>[37-38]</sup>。矮小症患者有时是多基因共同作用,这就造成了其遗传学病因的复杂性,但随着基因检测相关技术的发展,会更加深入的了解矮小的背后原因,研发更多有效的药物,最后希望更多的矮小症患者,尤其是病因未明的,能通过基因学检测明确病因,进而给予更加合理、有效的治疗。

#### 参考文献:

- [1] Blum W F, Alherbish A, Alsagheir A, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(6):R212
- [2] Teran E, Chesner J, Rapaport R. Growth and growth hormone: An overview[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2016, 28:3
- [3] Vasques G A, Arnhold I J P, Jorge A A L. Role of the Natriuretic Peptide System in Normal Growth and Growth Disorders[J]. *Horm Res in Paediatr*, 2014,82(4):222
- [4] Potter L R, Abbey-Hosch S, Dickey D M. Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(1):47
- [5] Khan S, Basit S, Khan M A, et al. Genetics of human isolated acromesomelic dysplasia[J]. *Eur J Med Genet*, 2016,59(4):198
- [6] 郑丕媚. C 型利钠肽和长骨生长[J]. *国际儿科学杂志*,2010(5):446
- [7] Shuhaibar L C, Robinson J W, Vigone G, et al. Dephosphorylation of the NPR2 guanylyl cyclase contributes to inhibition of bone growth by fibroblast growth factor[J]. *Elife*, 2017, 6:pii: e31343. doi: 10.7554/eLife.31343
- [8] Schmidt H, Dickey D M, Dumoulin A, et al. Regulation of the Natriuretic Peptide Receptor 2 (Npr2) by Phosphorylation of Juxtamembrane Serine and Threonine Residues Is Essential for Bifurcation of Sensory Axons[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(45):9768
- [9] Dickey D M, Edmund A B, Otto N M, et al. Catalytically Active Guanylyl Cyclase B Requires Endoplasmic Reticulum-mediated Glycosylation, and Mutations That Inhibit This Process Cause Dwarfism[J]. *J Biol Chem*, 2016,291(21):11385
- [10] 刘杰, 王伟. C 型钠尿肽及其受体 B 对软骨内骨生长作用的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2009(2):176
- [11] Herman J P, Dolgas C M, Rucker D, et al. Localization of natriuretic peptide-activated guanylate cyclase mRNAs in the rat brain[J]. *J Comp Neurol*, 1996, 369(2):165
- [12] Langub M J, Dolgas C M, Watson R J, et al. The C-type natriuretic peptide receptor is the predominant natriuretic peptide receptor mRNA expressed in rat hypothalamus[J]. *J Neuroendocrinol*, 1995, 7(4):305
- [13] Potter L R, Abbey-Hosch S, Dickey D M. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(1):47
- [14] Kant S G, Polinkovsky A, Mundlos S, et al. Acromesomelic dysplasia Maroteaux type maps to human chromosome 9[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 63(1):155
- [15] Bartels C F, Bukulmez H, Padayatti P, et al. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(1):27
- [16] Olney R C. C-type natriuretic peptide in growth: a new paradigm[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2006, 16 (Suppl A): S6
- [17] Irfanullah, Umair M, Khan S, et al. Homozygous sequence variants in the NPR2 gene underlying Acromesomelic dysplasia Maroteaux type (AMDM) in consanguineous families[J]. *Ann Hum Genet*, 2015, 79(4):238
- [18] Srivastava P, Tuteja M, Dalal A, et al. Novel mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B gene in four Indian families with acromesomelic dysplasia, type Maroteaux[J]. *J Genet*, 2016, 95(4):905
- [19] Lin W, Wang C, Tsai F. Identification of one novel homozygous mutation in the NPR2 gene in a patient from Taiwan with acromesomelic dysplasia Maroteaux type[J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59(3):322
- [20] Ain N U, Iqbal M, Valta H, et al. Novel variants in natriuretic peptide receptor 2 in unrelated patients with acromesomelic dysplasia type Maroteaux[J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(9):103554. doi: 10.1016/j.ejmg. 2018.10.006
- [21] Khan S, Ali R H, Abbasi S, et al. Novel mutations in natriuretic peptide receptor-2 gene underlie acromesomelic dysplasia, type maroteaux[J]. *BMC Med Genet*, 2012, 13:44
- [22] Vasques G A, Amano N, Docko A J, et al. Heterozygous Mutations in Natriuretic Peptide Receptor-B (NPR2) Gene as a Cause of Short Stature in Patients Initially Classified as Idiopathic Short Stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10):E1636
- [23] Amano N, Mukai T, Ito Y, et al. Identification and Functional Characterization of Two Novel NPR2 Mutations in Japanese Patients With Short Stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4):E713
- [24] Wang S R, Jacobsen C M, Carmichael H, et al. Heterozygous Mutations in Natriuretic Peptide Receptor-B (NPR2) Gene as a Cause of Short Stature[J]. *Human Mutation*, 2015, 36(4):474
- [25] Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, et al. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature[J]. *Endocr J*, 2017, 64(10):947
- [26] Huber C, Rosilio M, Munnich A, et al. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature[J]. *J Med Genet*, 2006, 43(9):735
- [27] Benito-Sanz S, Del B D, Aza-Carmona M, et al. PAR1 deletions downstream of SHOX are the most frequent defect in a Spanish

- cohort of Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) probands[J]. Hum Mutat, 2006, 27(10):1062
- [28] Chen J, Wildhardt G, Zhong Z, et al. Enhancer deletions of the SHOX gene as a frequent cause of short stature: the essential role of a 250 kb downstream regulatory domain[J]. J Med Genet, 2009, 46(12):834
- [29] Hisado-Oliva A, Garre-Vázquez A I, Santaolalla-Caballero F, et al. Heterozygous NPR2 Mutations Cause Disproportionate Short Stature, Similar to Léri-Weill Dyschondrosteosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8):E1133
- [30] Im M, Kim Y D, Han H S. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature and idiopathic growth hormone deficiency[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 22(2): 119
- [31] Sotos J F, Tokar N J. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2014, 2014(1):15
- [32] Jacob M, Menon S, Botti C, et al. Heterozygous NPR2 Mutation in Two Family Members with Short Stature and Skeletal Dysplasia[J]. Case Rep Endocrinol, 2018, 2018:7658496
- [33] 李海丰, 俞光荣. 软骨发育不全 [J]. 国外医学 (骨科学分册), 2003, 24(3):167
- [34] Miura K, Namba N, Fujiwara M, et al. An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene[J]. PLoS One, 2012, 7(8):e42180
- [35] Hannema S E, van Duyvenvoorde H A, Premsler T, et al. An activating mutation in the kinase homology domain of the natriuretic peptide receptor-2 causes extremely tall stature without skeletal deformities[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12):E1988
- [36] Miura K, Kim O H, Lee H R, et al. Overgrowth syndrome associated with a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(1):156
- [37] Kang M J. Novel genetic cause of idiopathic short stature [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 22(3):153
- [38] Shima H, Ishii A, Wada Y, et al. SOX2 nonsense mutation in a patient clinically diagnosed with non-syndromic hypogonadotropic hypogonadism[J]. Endocr J, 2017, 64(8):813

(2019-02-22 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 $1\text{ g/mL}$ ,则 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 相当于 $1\text{ ppm}$ ;如果溶液密度不是 $1\text{ g/mL}$ ,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 $\text{cm}^3/\text{m}^3$ 、 $\text{mL}/\text{m}^3$ ),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 $\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $\text{g}/\text{m}^3$ ),换算关系是: $C=22.4 X/M$ ,式中: $X$ 为污染物以 $\text{mg}/\text{m}^3$ 表示的浓度值; $C$ 为污染物以 $\text{ppm}$ 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)