

文章编号 1006-8147(2022)01-0001-07

论 著

# 基于生物信息学方法筛选散发性克雅氏病神经炎症相关关键基因

程雅静,刘莹,王菲

(天津医科大学总医院神经内科,天津 300052)

**摘要** 目的:鉴定散发性克雅氏病(SCJD)神经炎症相关的关键基因。方法:用 GEO2R 工具筛选 GSE160208 数据集中的 SCJD 脑组织( $n=27$ )和正常脑组织( $n=20$ )的差异表达基因(DEGs)。用 R 语言的“cluster Profiler”和“DOSE”包对 DEGs 进行富集分析。通过 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建蛋白质相互作用(PPI)网络并筛选关键基因。用 GSE124571 数据集验证关键基因的表达,绘制关键基因的受试者工作特征(ROC)曲线鉴定 hub genes。结果:本研究有 127 个 DEGs,富集分析结果提示 DEGs 与吞噬体、核因子- $\kappa$ B 信号通路和 B 细胞受体信号通路等有关。经过 PPI 网络的构建、hub 基因 RNA 表达的验证和 ROC 曲线的绘制,最终 TLR2、C1QA、ITGAM、C3AR1 在 SCJD 中表达升高( $t=2.12, 3.197, 3.107, 3.284$ , 均  $P<0.05$ ),对 SCJD 有较高的诊断效能(曲线下面积 $>0.9$ ),被筛选为 SCJD hub 基因。结论:TLR2、C1QA、ITGAM、C3AR1 在 SCJD 中有关键作用,可以作为 SCJD 发展过程中神经炎症相关的 hub 基因。

**关键词** 散发性克雅氏病;神经炎症;生物信息学;关键基因

中图分类号 R742.8+9

文献标志码 A

## Identification of hub genes related to neuroinflammation of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by integrated bioinformatics analysis

CHENG Ya-Jing, LIU Ying, WANG Fei

(Department of Neurology, The General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To investigate the key genes related to neuroinflammation of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (SCJD). **Methods:** GEO2R was used to screen the differentially expressed genes (DEGs) between SCJD brain tissue ( $n=27$ ) and normal brain tissue ( $n=20$ ) from the GSE160208 dataset, and functional enrichment analysis of DEGs was performed using "cluster Profiler" and "DOSE" packages in the R language. Then, a protein-protein interaction (PPI) network of the DEGs was established by the STRING database and Cytoscape to screen key genes. The GSE124571 dataset was used to verify the expression of key genes, and ROC curves of key genes were drawn to identify hub genes of SCJD. **Results:** The results of enrichment analysis of 127 DEGs suggest that DEGs were related to phagosome, nuclear factor- $\kappa$ B signal pathway and B cell receptor signal pathway. After constructing of PPI network, verifying of GSE124571 dataset and drawing ROC curves, TLR2, C1QA, ITGAM, and C3AR1 are highly expressed in SCJD ( $t=2.12, 3.197, 3.107, 3.284$ , all  $P<0.05$ ) and had highly diagnostic efficiency for SCJD (area under curve $>0.9$ ), so they were selected as hub genes of SCJD. **Conclusion:** TLR2, C1QA, ITGAM and C3AR1 play key roles in SCJD and can be used as hub genes related to neuroinflammation in the development of SCJD.

**Key words** sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; neuroinflammation; bioinformatics; key genes

散发性克雅氏病(sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, SCJD)是一种快速进展的具有传染性的致命性神经退行性疾病,其特征是大脑中朊病毒蛋白(PrP)的错误折叠和聚集<sup>[1]</sup>。SCJD 是最常见的人类朊病毒病(约占 90%的病例),发病率约为每年 1.5 人/百万人~2.0 人/百万人<sup>[1]</sup>。正如许多研究对朊病毒疾病动物模型

的报道一样,神经炎症是神经退行性疾病发病机制的重要部分<sup>[2]</sup>。对朊病毒疾病模型的研究表明,激活的小胶质细胞表达的基因在炎症、新陈代谢、呼吸应激以及其他功能调节中起主要作用<sup>[3]</sup>。因此,探索神经炎症在 SCJD 中的作用机制有重大的意义。本研究旨在利用生物信息学方法筛选 SCJD 炎症相关的差异基因,并进一步鉴定关键基因,探索 SCJD 发展过程中神经炎症的作用并为该病的诊断和治疗提供新思路。

### 1 对象和方法

1.1 数据的获取及差异表达基因的筛选 通过 GEO (Gene Expression Omnibus) 数据库检索“Spo-

基金项目 国家自然科学基金(81671054,81771135);基因工程教育部重点实验室开放基金(201503);天津市应用基础与前沿技术重点项目(19JCZDJC35600);天津市中青年骨干创新人才培养计划(303078100407)  
作者简介 程雅静(1995-),女,硕士在读,研究方向:神经病学;通信作者:王菲, E-mail: fei wang@tmu.edu.cn。

radic Creutzfeldt–Jakob Disease” 和“Neuroinflammation”, 最终选择与 SCJD 炎症相关的 GSE160208 数据集, 它由与神经炎症相关的 800 个基因在 27 例 SCJD 患者和 20 名正常人的脑组织中的表达数据组成。用 GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>) 的“limma”包筛选 SCJD 和正常脑组织的差异表达基因 (DEGs), 筛选标准为:  $|\text{Log}_2\text{FC}| > 1, \text{adj.}P < 0.05$ 。用 R 语言的“ggplot2”包对 DEGs 进行可视化。若 DEGs 对应的  $\text{Log}_2\text{FC} > 0$ , 则该基因在 SCJD 脑组织中表达升高; 若 DEGs 对应的  $\text{Log}_2\text{FC} < 0$ , 则该 DEGs 在 SCJD 脑组织中表达降低。

**1.2 功能富集分析** 用 R 语言的“cluster Profiler”和“DOSE”包对 SCJD 的 DEGs 分别进行 KEGG 通路分析和 GO 富集分析, 其中 GO 富集分析涵盖生物学的 3 个方面, 即生物过程 (biological process)、细胞组分 (cellular component)、分子功能 (molecular function)。本研究中  $P < 0.05$  作为筛选条件, 选取排名前十的通路探索 DEGs 的生物学功能。

**1.3 蛋白质互作网络的构建及 hub 基因的筛选** 将 DEGs 导入 STRING 数据库 (<http://string.embl.de/>), 构建 DEGs 蛋白质相互作用网络 (protein–protein interaction, PPI), 用 Cytoscape 软件及 MCODE 插件对 PPI 网络进行分析和可视化, 以 MCODE 评分最高且节点个数最多的模块作为 PPI 网络的枢纽模块, 然后计算该枢纽模块中基因间的 Pearson 相关系数和相关性  $P$  值并鉴定 SCJD 的候选 hub 基因。

**1.4 验证候选 hub 基因在 SCJD 脑组织的表达** 用 SCJD 相关的 GSE124571 数据集验证 15 个基因在人脑组织的 RNA 水平表达情况, 该数据集有 SCJD 和对照脑组织样本各 10 例。采用  $t$  检验和 R 语言的“ggplot2”包对候选 hub 基因的表达进行分析和可视化。

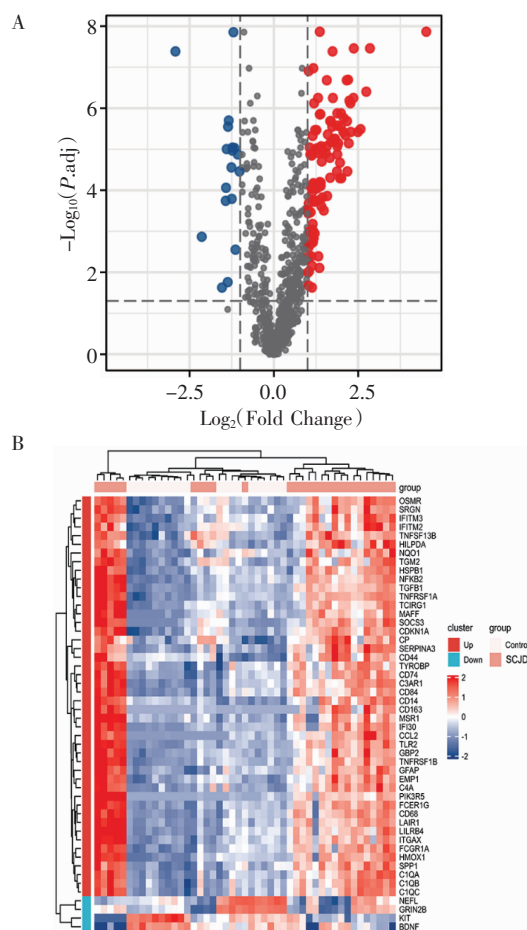
**1.5 构建候选 hub 基因的靶基因–转录因子 (TF) 和靶基因–miRNA 调控网络** 为了探究候选 hub 基因中与转录因子和 miRNA 在 SCJD 中的相互作用, 笔者利用 miRnet 数据库 (<https://www.mirnet.ca/>) 对 14 个候选 hub 基因进行了靶基因–转录因子 (TF) 和靶基因–miRNA 调控网络的构建。

**1.6 绘制候选 hub 基因的 ROC 曲线鉴定关键基因** 用 R 语言的“pROC”和“ggplot2”包分析并可视化候选 hub 基因的受试者工作特征 (ROC) 曲线, 比较候选 hub 基因在 SCJD 中的诊断效能。ROC 曲线的曲线下面积 (AUC) 在 0.5~1。AUC 越接近于 1, 说明诊断效果越好。AUC 在 0.5~0.7 时有较低准确性, AUC 在 0.7~0.9 时有一定准确性, AUC 在 0.9 以上时有较高准确性。本研究中关键基因选取标准

为:  $\text{AUC} > 0.9$ 。最终根据候选 hub 基因的 AUC 鉴定出 SCJD 神经炎症相关的 hub 基因。

## 2 结果

**2.1 DEGs 的筛选** 用 GEO2R 工具来筛选 SCJD 患者的 DEGs, 得到 127 个 DEGs, 包括上调 DEGs 109 个和下调 DEGs 18 个。如图 1A 所示, 红色表示上调 DEGs, 蓝色表示下调 DEGs, 黑色表示非 DEGs。运用 R 语言的“Complex Heatmap”包对 TOP50 DEGs 的表达水平进行可视化 (图 1B)。



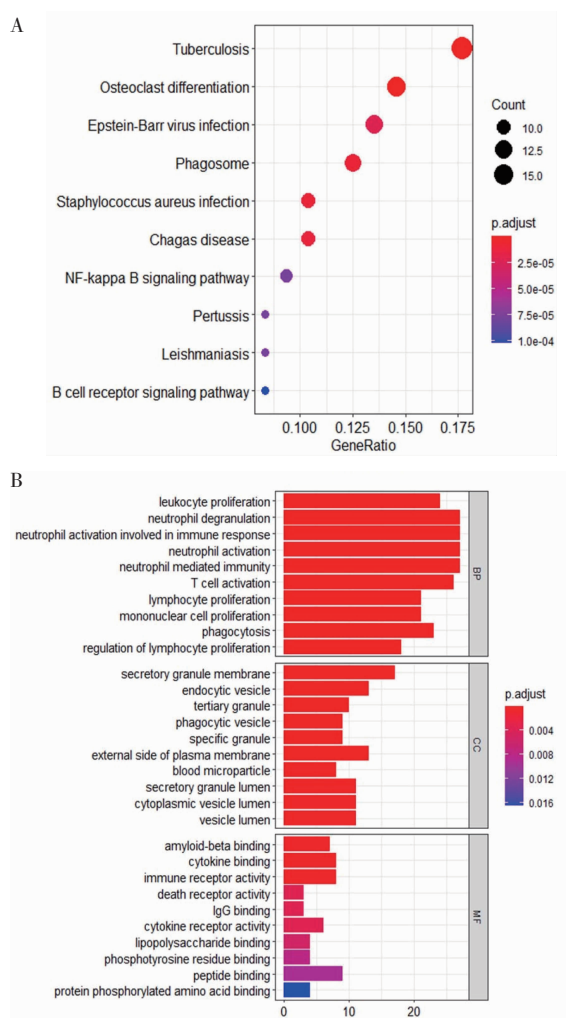
注: A: SCJD 差异基因火山图; 红色: 上调基因; 蓝色: 下调基因; 黑色: 非差异基因; B: SCJD TOP50 差异基因热图

图 1 差异基因的可视化分析

Fig 1 Visual analysis of differentially expressed genes

**2.2 功能富集分析结果** 为了探索 DEGs 的生物学功能, 对 127 个 DEGs 进行 KEGG 通路分析后, 得到的生物学信号通路为 Tuberculosis (结核病)、Osteoclast differentiation (破骨细胞分化)、Phagosome (吞噬体)、Staphylococcus aureus infection (金黄色葡萄球菌感染)、NF- $\kappa$ B signaling pathway (NF- $\kappa$ B 信号通路) 和 B cell receptor signaling pathway (B 细胞受体信号通路) 等 (图 2A)。此外, 对 127 个 DEGs 进行 GO 分析后, 发现这些基因主要富集在与炎症细

胞的激活和炎症有关的生物学功能,包括:在 BP 中主要富集在 leukocyte proliferation (白细胞增殖)、neutrophil degranulation (中性粒细胞脱颗粒)和 neutrophil activation involved in immune response (中性粒细胞激活参与免疫反应)等;CC 分析表明,这些基因产物在细胞中的位置主要富集在 secretory granule membrane (分泌颗粒膜)、endocytic vesicle (内吞泡)和 phagocytic vesicle (吞噬小泡)等;在 MF 分析中,这些基因主要富集在 amyloid-beta binding (淀粉样  $\beta$  蛋白结合)、immune receptor activity (免疫受体活性)和 IgG binding (IgG 结合)等的作用(图 2B)。



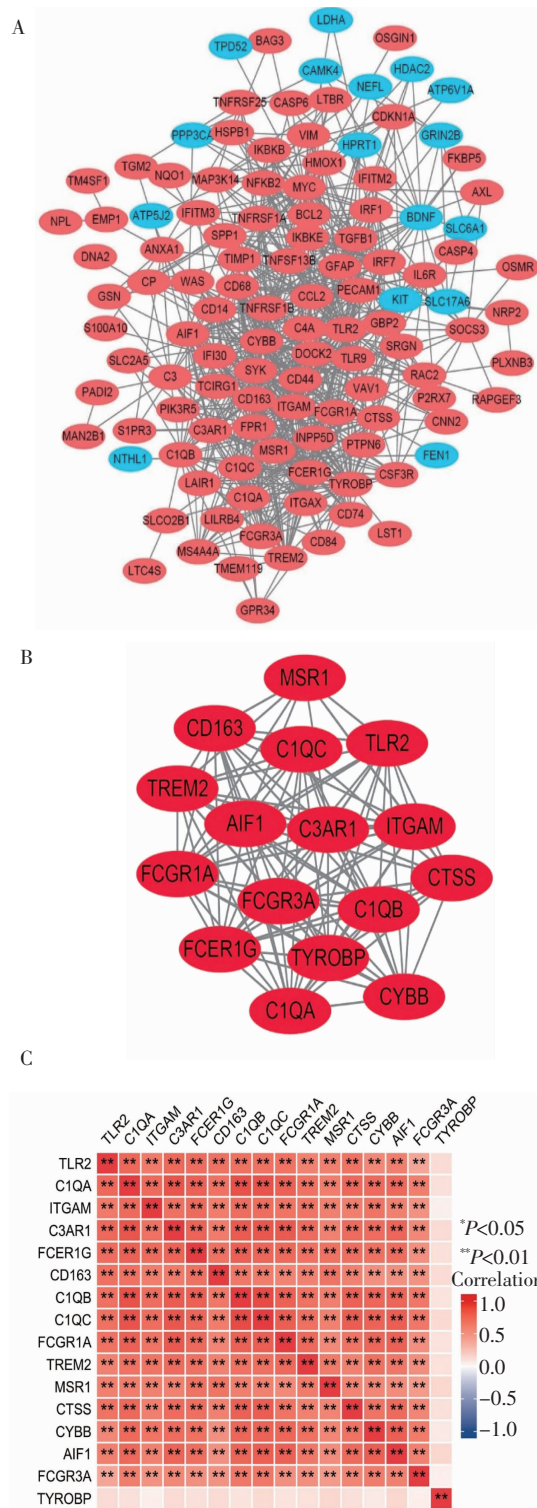
注:A: KEGG 通路富集分析;B: 差异基因 GO 富集分析

图 2 差异基因功能富集分析

Fig 2 Functional enrichment analysis of differentially expressed genes

**2.3 蛋白质互作网络的构建及候选 hub 基因的筛选** 如图 3A 所示,该 PPI 网络包括 116 个节点和 727 条边。然后,用 Cytotype 的 MCODE 插件进一步分析,结果显示在 PPI 网络中鉴定出包括 16 个节点的枢纽模块(图 3B)。计算该枢纽模块中基因间的 Pearson 相关系数和相关性  $P$  值后,结果提示 TYROBP

与其他 15 个基因的 Pearson 相关系数  $r < 0.5$ , 且  $P > 0.05$ (图 3C)。因此, TYROBP 不能作为该 PPI 网络的候选 hub 基因,其他 15 个基因可作为 SCJD 的候选 hub 基因待进一步分析。



注:A: SCJD 差异基因蛋白质相互作用网络;B: SCJD 枢纽模块;

C: SCJD 枢纽模块中基因间的 Pearson 相关系数和相关性  $P$  值

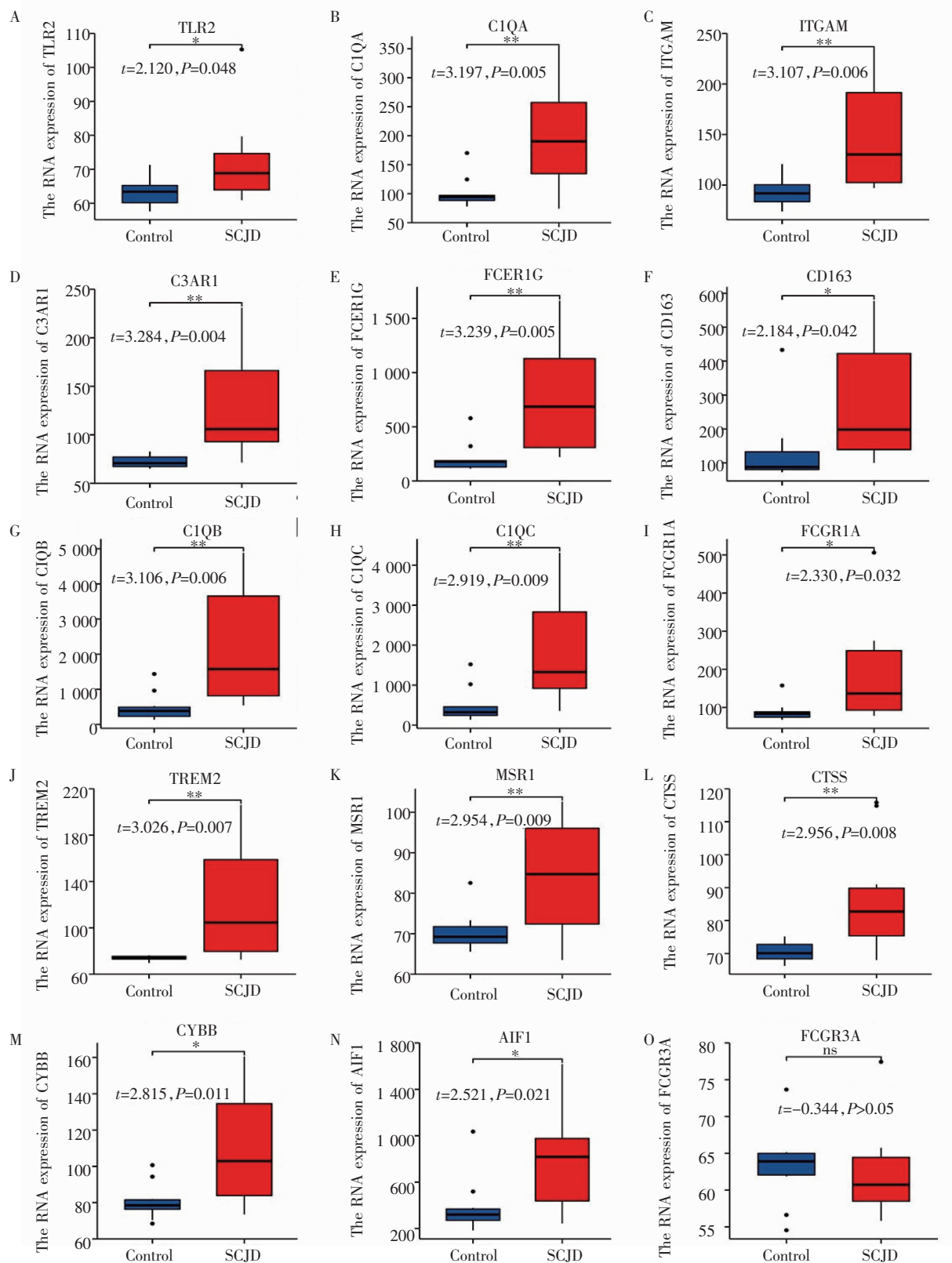
图 3 SCJD 差异基因蛋白质相互作用网络和筛选枢纽基因

Fig 3 Protein-protein interaction network of DEGs of SCJD and screening hub genes



2.4 候选 hub 基因在 SCJD 脑组织中的表达 如图 4 所示,15 个候选 hub 基因中的 14 个基因(TLR2、C1QA、ITGAM、C3AR1、FCER1G、CD163、C1QB、C1QC、FCGR1A、TREM2、MSR1、CTSS、CYBB、AIF1)(图 4A~

4N)在 SCJD 脑组织中表达上调且有统计学意义(均  $P<0.05$ ,  $t$  检验),而 FCGR3A 在 SCJD 脑组织中的表达无统计学意义(图 4O)。因此,这 14 个基因可作为 SCJD 的候选 hub 基因待进一步分析。



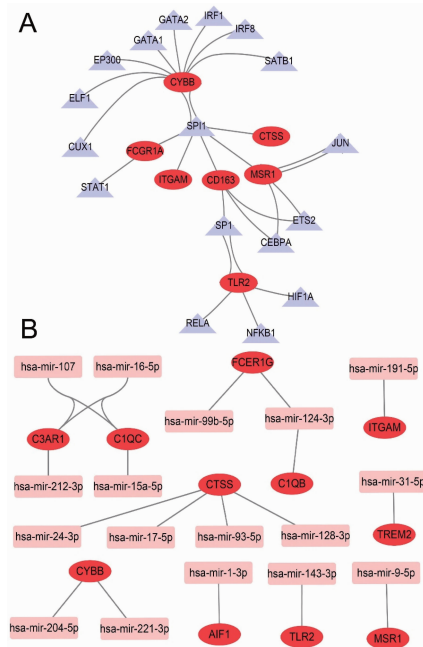
注: Control: 正常人脑组织; SCJD: SCJD 患者脑组织; 与 Control 组相比, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

图 4 15 个 SCJD 候选 Hub 基因在与 SCJD 相关的 GSE124571 数据集的脑组织样本中的表达

Fig 4 The expression of fifteen candidate hub genes of SCJD in brain tissue samples from GSE124571 dataset related to SCJD

2.5 候选 hub 基因的靶基因- TF 和靶基因-miRNA 调控网络 如图 5A 所示,在 TF 靶调控网络中,有 TF 的靶基因是 TLR2、ITGAM、CD163、FCGR1A、MSR1、CTSS 和 CYBB。CYBB 与 SPI1 等 8 个 TF 相互作用;CD163 与 SPI1、SP1 等 4 个 TF 相互作用;TLR2 与 SP1 等 3 个 TF 相互作用。如图 5B 所示,在 miRNA 靶调控网络中,有 miRNA 的靶基因是 TLR2、ITGAM、C3AR1、FCER1G、C1QB、C1QC、TREM2、MSR1、CTSS、CYBB 和 AIF1。C3AR1 和 QKI 均与 has-mir-107 和 has-mir-16-5p 相互作用;C1QB 和 FCER1G 均与 has-mir-124-3p 相互作用。

2.6 hub 基因的鉴定 用 ROC 曲线的 AUC 值比较 14 个候选 hub 基因在 SCJD 中诊断效能。TLR2、C1QA、ITGAM、C3AR1 对 SCJD 的诊断有较高的准确性 ( $AUC > 0.9$ , 图 6A~6D); FCER1G、CD163、C1QB、C1QC、FCGR1A、TREM2、MSR1、CTSS、CYBB、AIF1 对 SCJD 的诊断有一定的准确性 ( $0.9 > AUC > 0.7$ , 图 6E~6N)。TLR2、C1QA、ITGAM、C3AR1 为 SCJD 的神经炎症过程中的 hub 基因。



注:A: 14 个 hub 基因的靶基因- TF 调控网络;B: 14 个 hub 基因的靶基因-miRNA 调控网络

图 5 14 个 hub 基因的靶基因- TF 和靶基因-miRNA 调控网络

Fig 5 TF-target gene and miRNA-target gene regulatory network of fourteen hub genes

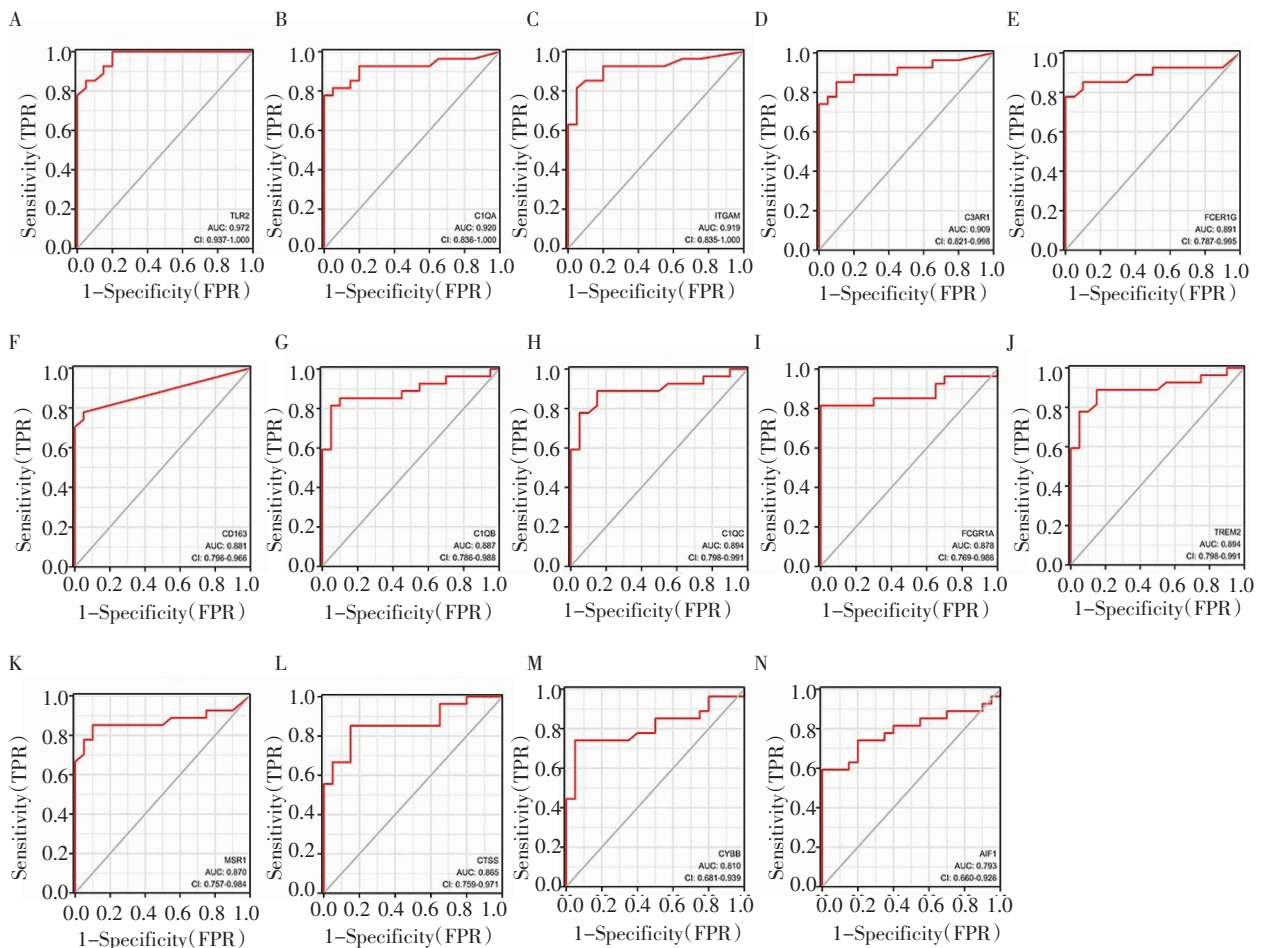


图 6 14 个 SCJD 枢纽基因的受试者工作特征曲线

Fig 6 Receiver operating characteristic curves of fourteen hub genes of SCJD

### 3 讨论

据有关研究报道,免疫系统反应、新陈代谢、发育生物学和囊泡介导的转运等生物学过程参与了克雅氏病的发病<sup>[4]</sup>。然而,关于人类 SCJD 发病过程中神经炎症相关机制的研究报道较少,具体机制尚未清楚。因此,探究神经炎症在 SCJD 发病过程中的作用机制具有重要的意义。本研究通过生物信息学分析方法鉴定出 TLR2、C1QA、ITGAM、C3AR1 为 SCJD 神经炎症过程中的 hub 基因,为 SCJD 神经炎症发展过程中的机制研究提供了新思路。

研究报道,朊病毒感染会刺激模式识别受体(PRR)相关分子和信号通路,包括 Toll 样受体(TLRs)、干扰素调节因子(IRFs)和一些细胞因子<sup>[5]</sup>。此外,在 SCJD 中,星形胶质细胞介导的吞噬作用和 PrP-铁蛋白聚集体的自噬可以保护细胞免受毒性,因此吞噬体在 SCJD 发病过程中对神经元有保护作用<sup>[6]</sup>。一项研究显示在 SCJD 和 SCJD MM1 小鼠中炎症相关的 NF- $\kappa$ B/IKK 和 JAK/STAT 细胞信号通路被激活<sup>[7]</sup>。然而,在本研究中,KEGG 通路分析结果提示 SCJD 神经炎症的发生与细菌和病毒的感染、吞噬体、NF- $\kappa$ B 信号通路和 B 细胞受体信号通路等有关。GO 分析结果提示 SCJD 的发生与炎症细胞的激活和炎症反应有关。由此可知,细菌和病毒的感染以及相关的免疫反应生物学过程在 SCJD 发展过程中有重要作用,但这些通路在 SCJD 中的具体机制仍需要进一步研究。

细胞膜上表达的 TLR2 在 TLR 家族的 10 个功能成员中占有特殊的地位,它可以检测多种微生物物种的病原体相关分子模式(PAMP),从而能够感知最广泛的 PAMP。一项研究报道,TLR2 是 A $\beta$  触发神经炎症激活的主要受体,抑制小胶质细胞中 TLR2 的表达对阿尔茨海默病(AD)的发病有益;在 AD 淀粉样前体转基因小鼠中,TLR2 的缺失能将小胶质细胞的 M1 型炎症激活转变为 M2 型炎症激活,这种转变可以改善神经元的功能<sup>[8]</sup>;此外,TLR2 在帕金森病<sup>[9]</sup>和多发性硬化<sup>[10]</sup>等神经系统疾病中有重要的作用,这些发现表明 TLR2 在神经退行性疾病的炎症激活过程中有重要的作用。本研究发现 TLR2 在 SCJD 中表达上调,且对 SCJD 有较高的诊断效能,因此,TLR2 可能是 SCJD 发病过程中神经炎症相关的关键基因。

补体蛋白 C1QA 是组成 C1Q 的重要部分,C1Q 是经典补体激活途径的亚单位复合体 C1 的识别成分。研究报道,补体蛋白的表达在神经元损伤后、衰老期间和 AD 等神经退行性疾病的早期上调,随着损伤的增加,补体蛋白的过度表达介导的突触消除

与神经元变性<sup>[11]</sup>与各种衰老和神经疾病小鼠模型的认知丧失以及精神分裂症等有关<sup>[12]</sup>。C1QA 不仅在精神分裂症的高炎症患者的脑中高表达<sup>[13]</sup>,还与家族性淀粉样多发性神经病的晚期发病有关<sup>[14]</sup>。本研究发现 C1QA 在 SCJD 患者脑组织中表达上调且对 SCJD 有较高的诊断效能。因此,认为 C1QA 的高表达与 SCJD 的神经炎症有较大的相关性。

ITGAM(CD11b)是整联蛋白受体 CD11b/CD18 的  $\alpha$  链,在先天免疫细胞(巨噬细胞和中性粒细胞)的表面高度表达,与系统性红斑狼疮及其并发症的易感性密切相关<sup>[15]</sup>。据报道,小胶质细胞中的 CD11b 对  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )诱导的神经毒性至关重要,因为 CD11b 的敲除可显著减弱 A $\beta$  诱导的小胶质细胞激活、超氧化物的产生和体内、体外神经变性<sup>[16]</sup>。ITGAM 调节与缺血性脑损伤相关的分子,如纤维蛋白原、TNF、IL6、ITGB2、NF- $\kappa$ B、STAT3、MAPK3 和 MAPK1 有关,此外,ITGAM 在大鼠大脑中段阻塞模型中表达上调<sup>[17]</sup>。本研究发现 ITGAM 在 SCJD 患者的脑组织中表达上调且对 SCJD 有较高的诊断效能。因此,认为 ITGAM 的高表达与 SCJD 的炎症反应相关,并且可能也参与了 SCJD 患者脑组织中神经毒性的发生。

C3AR1 是趋化和炎症肽过敏毒素 C3a 的受体,位于补体系统的末端,调节趋化性和信号转导。C3AR1 在 AD 的 PS19 小鼠模型中的缺失可减轻 tau 病变、神经炎症、突触缺陷和神经变性<sup>[18]</sup>,其选择性靶向有望调节炎症而不会对吞噬、清除(C3b)和膜攻击复合物(C5b/MAC)等其他关键补体过程产生不利影响<sup>[19]</sup>。在 tau 转基因小鼠模型中,通过内皮细胞增强 C3a/C3aR 信号通路表达会促进血管炎症和 BBB 功能障碍,并导致小鼠衰老和神经退行性疾病神经炎症<sup>[20]</sup>。此外,C3AR1 可作为肌萎缩侧索硬化的潜在生物标志物<sup>[21]</sup>。本研究发现 C3AR1 在 SCJD 患者的脑组织中表达上调且对 SCJD 有较高的诊断效能。尽管 C3AR1 与 SCJD 相关的报道较少,但 C3AR1 的上调会导致神经退行性疾病的神经炎症,提示 C3AR1 在 SCJD 中有重要的作用。因此,认为 C3AR1 的高表达与 SCJD 发病过程中的神经炎症反应有很大的相关性,C3AR1 在 SCJD 中的具体作用机制需要进一步研究。

综上所述,本研究基于生物信息学分析筛选出 SCJD 炎症相关的 4 个 hub 基因,提示 TLR2、C1QA、ITGAM、C3AR1 可能为 SCJD 的早期诊断提供新思路,其作用有待进一步探究。本文为探索 SCJD 神经炎症相关发展的分子机制、诊断和治疗提供了理论依据。



## 参考文献:

- [1] HERMANN P,APPLEBY B,BRANDEL J P,et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Lancet Neurol*,2021,20(3):235-246.
- [2] CARROLL J A,CHESEBRO B. Neuroinflammation,microglia,and cell-association during prion disease[J]. *Viruses*,2019,11(1):65.
- [3] AGUZZI A,ZHU C. Microglia in prion diseases[J]. *J Clin Invest*,2017,127(9):3230-3239.
- [4] BARTOLETTI-STELLA A,CORRADO P,MOMETTO N,et al. Analysis of RNA expression profiles identifies dysregulated vesicle trafficking pathways in Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Mol Neurobiol*,2019,56(7):5009-5024.
- [5] KANG S G,KIM C,CORTEZ L M,et al. Toll-like receptor-mediated immune response inhibits prion propagation[J]. *Glia*,2016,64(6):937-951.
- [6] DAS D,LUO X,SINGH A,et al. Paradoxical role of prion protein aggregates in redox-iron induced toxicity[J]. *PLoS One*,2010,5(7):e11420.
- [7] LLORENS F,LOPEZ-GONZALEZ I,THUNE K,et al. Subtype and regional-specific neuroinflammation in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Front Aging Neurosci*,2014,6:198.
- [8] LIU S,LIU Y,HAO W,et al. TLR2 is a primary receptor for Alzheimer's amyloid beta peptide to trigger neuroinflammatory activation[J]. *J Immunol*,2012,188(3):1098-1107.
- [9] MA X,WANG Y,YIN H,et al. Down-regulated long non-coding RNA RMST ameliorates dopaminergic neuron damage in Parkinson's disease rats via regulation of TLR/NF-kappaB signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*,2021,174:22-30.
- [10] LI Z,LIU Y,JIA A,et al. Cerebrospinal fluid cells immune landscape in multiple sclerosis[J]. *J Transl Med*,2021,19(1):125.
- [11] VEERHUIS R,NIELSEN H M,TENNER A J. Complement in the brain[J]. *Mol Immunol*,2011,48(14):1592-1603.
- [12] ALAWIEH A,LANGLEY E F,WEBER S,et al. Identifying the role of complement in triggering neuroinflammation after traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*,2018,38(10):2519-2532.
- [13] VASEK M J,GARBER C,DORSEY D,et al. A complement-microglial axis drives synapse loss during virus-induced memory impairment[J]. *Nature*,2016,534(7608):538-543.
- [14] GREWAL R P,MORGAN T E,FINCH C E. C1qB and clusterin mRNA increase in association with neurodegeneration in sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurosci Lett*,1999,271(1):65-67.
- [15] KHAN S Q,KHAN I,GUPTA V. CD11b activity modulates pathogenesis of lupus nephritis[J]. *Front Med(Lausanne)*,2018,5:52.
- [16] ZHANG D,HU X,QIAN L,et al. Microglial MAC1 receptor and PI3K are essential in mediating beta-amyloid peptide-induced microglial activation and subsequent neurotoxicity[J]. *J Neuroinflammation*,2011,8(1):3.
- [17] ZHU X,LIU X,LIU Y,et al. Uncovering the potential differentially expressed miRNAs and mRNAs in ischemic stroke based on integrated analysis in the gene expression omnibus database[J]. *Eur Neurol*,2020,83(4):404-414.
- [18] XU H,JIA J. Immune-related hub genes and the competitive endogenous RNA network in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*,2020,77(3):1255-1265.
- [19] TAJMIM A,CUEVAS-OCAMPO A K,SIDDIQUE A B,et al. (-)-Oleocanthol nutraceuticals for Alzheimer's disease amyloid pathology: novel oral formulations,therapeutic,and molecular insights in 5xFAD transgenic mice model[J]. *Nutrients*,2021,13(5):1702.
- [20] PROPSON N E,ROY E R,LITVINCHUK A,et al. Endothelial C3a receptor mediates vascular inflammation and blood-brain barrier permeability during aging[J]. *J Clin Invest*,2021,131(1):e140966.
- [21] XIE Y,LUO X,HE H,et al. Novel insight into the role of immune dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis based on bioinformatic analysis[J]. *Front Neurosci*,2021,15:657465.

(2021-06-16 收稿)

·读者·作者·编者·

## 《天津医科大学学报》关于“ppm、ppb、ppt”英文缩写的使用换算说明

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,但“ppm、ppb、ppt”既不是数学符号,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  $\mu\text{g/mL}$  是质量-体积比,如果溶液的密度是 1  $\text{g/mL}$ ,则 1  $\mu\text{g/mL}$  相当于 1 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 ppm=1  $\text{cm}^3/\text{m}^3=10^{-6}$ ,1 ppb=10<sup>-9</sup>,1 ppt=10<sup>-12</sup>;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 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 ppm=1  $\text{mg}/\text{kg}=1\,000\, \mu\text{g}/\text{kg}$ ,1 ppb=1  $\mu\text{g}/\text{kg}=10^{-3}\, \text{mg}/\text{kg}$ ,1 ppt=1  $\text{ng}/\text{kg}=10^{-6}\, \text{mg}/\text{kg}$ 。

本刊编辑部