

FcγRIIB 缺失加重顺铂诱导小鼠的急性肾损伤^{*}

金筱茜^{1**}, 吴通前^{1,2}, 马 岚¹, 钟 沁², 周 玲², 高 健¹, 袁 锐³,
余 芳^{2,3***}

(1. 贵州医科大学 临床微生物及免疫学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 临床研究中心, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学附院 临床检验中心, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] 目的: 探究 IgG Fc 受体 IIB (FcγRIIB) 对顺铂诱导小鼠急性肾损伤 (AKI) 的影响。方法: 8 ~ 10 周龄雄性野生型 (FcγRIIB^{+/+}) C57BL/6 小鼠、FcγRIIB 基因缺失 (FcγRIIB^{-/-}) 小鼠随机分成 FcγRIIB^{+/+} 对照组、FcγRIIB^{+/+} AKI 模型组、FcγRIIB^{-/-} 对照组及 FcγRIIB^{-/-} AKI 模型组, 模型组按 20 mg/kg 体质量腹腔注射顺铂, 对照组予同等量生理盐水; 注射 72 h 后, 取动脉血检测血清尿素氮 (BUN) 和血清肌酐 (Scr) 水平; ELISA 检测肾组织匀浆因子 TNF-α, IL-6, IL-10 水平, HE 染色观察肾组织学变化。结果: 与 FcγRIIB^{+/+} 对照组及 FcγRIIB^{-/-} 对照组比较, FcγRIIB^{+/+} AKI 模型组及 FcγRIIB^{-/-} AKI 模型组 BUN 和 Scr 含量升高 ($P < 0.01$)、肾组织匀浆 TNF-α 及 IL-6 水平升高 ($P < 0.01$), 在 FcγRIIB^{-/-} AKI 模型组这些改变更为明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); FcγRIIB^{-/-} AKI 模型组肾组织匀浆 IL-10 水平低于 FcγRIIB^{-/-} 对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); FcγRIIB^{-/-} AKI 模型组小鼠较 FcγRIIB^{+/+} AKI 模型组小鼠肾小管坏死症状严重, 其肾小管坏死评分更高 ($P < 0.01$)。结论: 缺乏 FcγRIIB 可加重顺铂诱导 AKI。

[关键词] 免疫球蛋白 Fc 受体; 顺铂; 急性肾损伤; 肿瘤坏死因子-α; 白细胞介素 6; 白细胞介素 10

[中图分类号] R392.32 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)02-0136-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.02.003

FcγRIIB Deficiency Aggravates Cisplatin-induced Acute Kidney Injury in Mice

JIN Xiaoqian¹, WU Tongqian^{1,2}, MA Lan¹, ZHONG Qin², ZHOU Ling², GAO Jian¹, YUAN Rui³, YU Fang^{2,3}

(1. Department of Clinical Microbiology and Immunology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China;

2. Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China;

3. Clinical Laboratory Center, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of FcγRIIB on cisplatin-induced acute kidney injury in a mouse model. **Methods:** The 8 ~ 10 week old male wide type (WT) C57BL/6 and FcγRIIB knock out (FcγRIIB^{-/-}) mice were randomly divided into FcγRIIB^{+/+} control group, FcγRIIB^{+/+} AKI model group, FcγRIIB^{-/-} control group and FcγRIIB^{-/-} AKI model group. Mice in model groups were intraperitoneally administrated with 20 mg/Kg cisplatin for the acute kidney injury (AKI) mouse model induction and the control mice received identical volume of saline instead. After 72 h of injection, the serum levels of urea nitrogen (BUN) and creatinine (Scr) were measured in arterial blood, the levels of TNF-α, IL-6 and IL-10 in renal homogenate were detected by ELISA, and the renal histological changes were observed by HE staining. **Results:** Compared with FcγRIIB^{+/+} control group and FcγRIIB^{-/-} control group, the serum BUN, Scr levels and renal homogenate TNF-α, IL-6 levels increased in FcγRIIB^{+/+} AKI model group and FcγRIIB^{-/-} AKI model group ($P < 0.01$), and the

^{*}[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81560266)

^{**} 贵州医科大学 2016 级硕士研究生

^{***} 通信作者 E-mail: yu.fang@gmc.edu.cn

网络出版时间: 2019-02-28 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190228.2130.003.html>

changes in FcγRIIB^{-/-} AKI model were more obvious ($P < 0.01$). Renal homogenate IL-10 levels in FcγRIIB^{-/-} AKI model group were lower than those in FcγRIIB^{-/-} control group ($P < 0.01$). Mice in FcγRIIB^{-/-} AKI model group had more severe tubular necrosis symptoms and higher tubular necrosis score than those in FcγRIIB^{+/+} AKI model group ($P < 0.01$). **Conclusion:** FcγRIIB deficiency aggravates cisplatin-induced acute kidney injury in mice.

[**Key words**] immunoglobulin Fc receptor; cisplatin; acute kidney injury; tumor necrosis factor α ; interleukin 6; interleukin 10

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的死亡率较高,会增加慢性肾病风险和住院时间^[1],全球每 5 名住院患者中就有 1 人受到 AKI 影响^[2]。在住院患者中,成人 AKI 相关死亡率为 24%,儿童为 14%^[3];在重症监护病房,AKI 的发生率为 50% ~ 70%,死亡率大于 50%^[2]。有研究表明,炎症机制参与顺铂引起 AKI^[4]。免疫反应中可与 IgA、IgE、IgD、IgM 和 IgG 免疫球蛋白结合的受体统称为 FcRs,属于免疫球蛋白家族的一份子,是细胞膜表面的糖蛋白,可结合抗体,连接固有及适应性免疫反应中细胞(中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞和 B 细胞等)效应区域,帮助细胞识别病原及微生物^[5],并诱导相应效应。FcγR 即 IgG Fc 段受体,人和灵长类动物只有 FcγRI、FcγRII、FcγRIII 三个亚群,而小鼠有 FcγRI (CD64)、FcγRII (CD32)、FcγRIII (CD16)、FcγRIV 四个亚群^[6],因其结构不同而具有不同功能。表达 FcγRIIB 细胞的胞浆区的受体为免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs, ITIM),在发生磷酸化后可抑制 B 淋巴细胞活化及增殖等传递抑制性信号^[7-8],参与一系列炎症疾病(自身免疫反应和感染性疾病)过程^[9]。在肾小球肾炎模型中,老年鼠 FcγRIIB 受体表达较低,症状较中年鼠轻^[10]。炎症组织中炎性细胞表面的 FcγRIIB 表达增高,这有助于在免疫效应阶段增高免疫反应细胞活性阈值以应对炎症反应^[11]。而另一些研究表明,缺乏 FcγRIIB 小鼠在分支杆菌感染时会分泌更多的 IL-12 提高感染抗性^[12]。FcγRIIB 作为唯一抑制性受体,虽然已知其与炎症反应有关,但是它在 AKI 中的作用还不明确,因此本研究通过顺铂诱导 FcγRIIB 野生型小鼠及 FcγRIIB 基因敲除小鼠 AKI,探究 FcγRIIB 在 AKI 中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 野生型(FcγRIIB^{+/+}) C57BL/6

小鼠购自北京华富康生物科技有限公司, FcγRIIB 基因敲除(FcγRIIB^{-/-}) C57BL/6 小鼠由哥德堡大学 MIVAC 医学实验动物中心赠予。所有实验均使用 8 ~ 10 周雄性小鼠,并于特定无病原体的实验室饲养,动物实验方案经贵州医科大学动物保护委员会批准并实施(证号 1503057)。

1.1.2 主要试剂及仪器 顺铂(美国 Sigma 公司),血清肌酐(Scr)试剂盒(南京建成生物有限公司),血清尿素氮(BUN)试剂盒(南京建成生物有限公司),酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(武汉华美),多聚甲醛(美国 Sigma 公司)。组织脱水机(德国莱卡),石蜡包埋机(德国徕卡),手动切片机(德国徕卡),冷冻离心机(美国赛默飞世尔公司),光学显微镜(德国徕卡)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组及给药 随机将 FcγRIIB^{+/+} 小鼠和 FcγRIIB^{-/-} 小鼠分为 FcγRIIB^{+/+} 对照组, FcγRIIB^{+/+} AKI 模型组, FcγRIIB^{-/-} 对照组, FcγRIIB^{-/-} AKI 模型组,每组 5 只小鼠。模型组按照 20 mg/kg 体质量腹腔注射顺铂,对照组腹腔注射等量生理盐水。

1.2.2 观测指标 注射 72 h 后,收集各组小鼠腋动脉血,分离血清检测血清 Scr 和 BUN;之后吸入麻醉处死小鼠,取双侧肾脏;左肾后按照试剂盒说明,冰上电动研磨成组织匀浆,ELISA 法检测 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 表达水平。分离小鼠右肾,用 4% 多聚甲醛水溶液固定,石蜡包埋,切片 3 μm 厚,苏木素-伊红(HE)染色,光学显微镜下观察肾组织;肾损伤以肾小管上皮肿胀、刷状缘脱落、空泡变性为基础,采用半定量评分法,每张切片(200 \times)取相同组织结构部位随机 10 个视野,0 分表示损伤面积 < 10%,1、2、3 和 4 分则分别表示损伤面积为 10% ~ <25%、25% ~ <50%、50% ~ <75%、 $\geq 75\%$;评分后计算其平均值,评估肾小管坏死(ATN)程度^[13]。

1.3 统计学方法

使用 GraphPad Prism6 软件分析数据,计量数

据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两个独立样本组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

实验期间,模型组小鼠活动减少,精神萎靡,进食减少,体毛光泽欠佳,对照组小鼠活动良好,精神以及进食正常。

2.2 血清 Scr 和 BUN

与 $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ 对照组及 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ 对照组比较, $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ AKI 模型组及 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ AKI 模型组小鼠 Scr 和 BUN 明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 与 $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ AKI 模型组比较, $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ AKI 模型组小鼠 Scr 和 BUN 显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

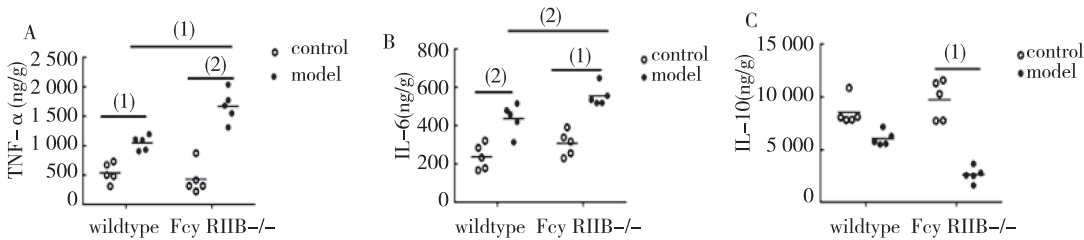
表 1 各组小鼠血清 Scr 及 BUN 水平 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)
Tab. 1 Serun levels of Scr, BUN in each group

组别	血清	
	Scr	BUN
$Fc\gamma RIIB^{+/+}$ 对照组	6.698 ± 0.429	183.3 ± 14.9
$Fc\gamma RIIB^{+/+}$ AKI 模型组	2.415 ± 0.2342 ⁽¹⁾	402.6 ± 36.8 ⁽¹⁾
$Fc\gamma RIIB^{-/-}$ 对照组	7.353 ± 0.275	176.7 ± 16.0
$Fc\gamma RIIB^{-/-}$ AKI 模型组	33.180 ± 2.678 ⁽²⁾⁽³⁾	495.0 ± 37.0 ⁽²⁾⁽³⁾

⁽¹⁾ 与 $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ 对照组比较, $P < 0.01$; ⁽²⁾ 与 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ 对照组比较, $P < 0.01$; ⁽³⁾ 与 $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ AKI 模型组比较, $P < 0.01$

2.3 肾脏组织匀浆 TNF-α、IL-6 及 IL-10 表达水平

与 $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ 对照组及 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ 对照组比较, $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ AKI 模型组及 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ AKI 模型组肾脏组织匀浆 TNF-α 及 IL-6 含量均升高 ($P < 0.05$), $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ AKI 模型组增加更为明显,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 而 IL-10 含量降低,在 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ AKI 模型组降低更为明显,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 1。



(¹) $P < 0.01$, (²) $P < 0.05$

图 1 各组小鼠肾脏组织匀浆 TNF-α、IL-6 和 IL-10 表达水平

Fig. 1 Levels of TNF-α, IL-6 and IL-10 in kidney homogenate

2.4 肾脏组织学改变

HE 染色可见, $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ AKI 模型组及 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ AKI 模型组小鼠肾小管上皮肿胀、刷状缘脱落,炎性细胞浸润,肾小球形态大致正常; $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ AKI 模型组小鼠较 $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ AKI 模型组小鼠肾小管坏死症状更严重。 $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ 对照组及 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ 对照组小鼠肾脏组织结构形态大致正常。与 $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ 对照组及 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ 对照组相比, AKI 组 ATN 评分明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ AKI 模型组小鼠较 $Fc\gamma RIIB^{+/+}$ AKI 模型组小鼠 ATN 分值更高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 2。

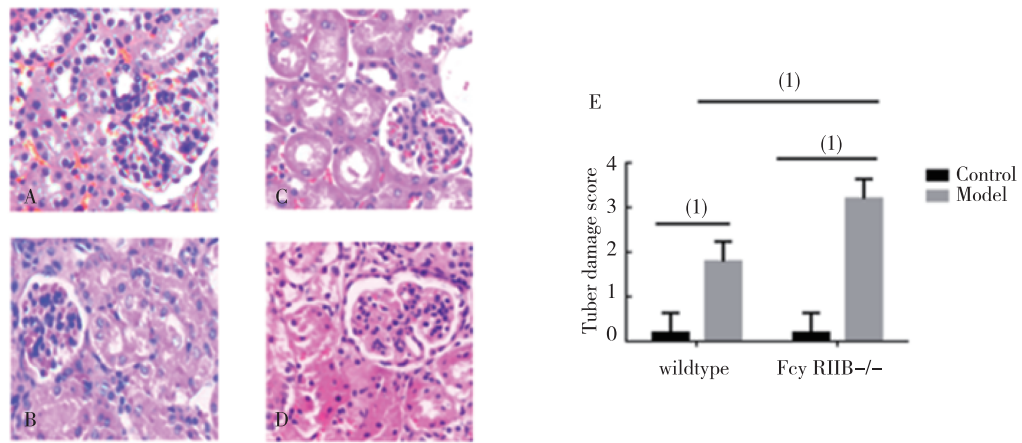
3 讨论

肾功能可通过血肌酐、血尿素氮水平及组织病理学反映。本实验模型组小鼠血清 Scr 及 BUN 明

显升高,病理组织明显改变,说明 AKI 模型成功。实验结果显示 $Fc\gamma RIIB^{-/-}$ 模型组小鼠血清 BUN 及 Scr,肾脏病理损伤以及组织炎性因子高于野生型小鼠,说明 $Fc\gamma RIIB$ 在顺铂诱导的 AKI 中可能抑制病情的发展。

顺铂肾毒性的特点是可激活促炎细胞因子。细胞因子 TNF-α 在顺铂诱导肾损伤中发挥重要作用,抑制 TNF-α 释放或活性可减轻顺铂肾毒性,这与 TNF-α 可能导致肾上皮细胞损伤有关^[14]。顺铂诱导 AKI 随肾脏 IL-6 产生增多而加重^[15]。顺铂诱导的肾损伤包括肾小管细胞 DNA 碎裂,肿瘤抑制蛋白 P53、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 以及白介素 6 (IL-6) 水平升高^[16]。因此肾脏炎症以及炎症因子的表达在 AKI 中起至关重要的角色。

$Fc\gamma RIIB$ 是人类和小鼠体内唯一的抑制性受体,通过胞质区域中含有的基于酪氨酸免疫抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif,



注:A 为 FcγRIIB^{+/+} 对照组,B 为 FcγRIIB^{+/+} AKI 模型组, C 为 FcγRIIB^{-/-} 对照组, D 为 FcγRIIB^{-/-} AKI 模型组;E 为 ATN 评分,⁽¹⁾*P* < 0.01

图 2 各组小鼠肾脏组织学(HE, ×200)

Fig.2 Kidney injury condition of mice in each group

ITIM)传递抑制信号^[17-18]。研究表明,在真菌感染 FcγRIIB^{-/-} 小鼠体内血清炎性因子 TNF-α 和 IL-6 水平高于野生型小鼠,以对抗 FcγRIIB^{-/-} 小鼠体内更高的载菌量^[19]。这与本研究中,顺铂诱导的肾损伤,组织匀浆促炎因子 TNF-α 和 IL-6 升高相一致,而抗炎性细胞因子 IL-10 呈现下降趋势,而且在 FcγRIIB^{-/-} 小鼠中下降趋势更明显。白细胞介素-10(IL-10)是一种具有抗炎特性的细胞因子,通过限制病原体的免疫反应从而防止对宿主的损害,在炎性及感染过程中发挥核心作用^[20]。橘皮素可通过下调 TNF-α 以及上调 IL-10 减轻顺铂毒性^[21]。在真菌感染小鼠体内,血清 IL-10 水平下降^[19]。FcγRIIB 通过 ITIM 传导抑制信号时,可形成 SH2 识别结构域,继而招募包含 SH2 的肌醇磷酸酶(SHIP)等分子,在通过 PI3K 将 3,4,5 磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)水解为 4,5 磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)^[22],此脱磷酸过程可抑制 PIP3 聚集含有 PH(pleckstrin homology)结构域蛋白,比如磷脂酶 Cγ(PLCγ),可使其聚集到细胞膜,引起膜离子通道改变,减少钙离子内流,从而抑制相关激酶参与的细胞活化效应,加强吞噬作用、减少细胞因子或抗体的产生等^[8]。因此 FcγRIIB^{-/-} 小鼠对炎症诱导表现出更高反应性,组织病理损伤更严重,高水平促炎因子和低水平抑炎因子加重 AKI 的进程。

综上所述,本实验通过顺铂诱导建立 AKI 模型,观察到 FcγRIIB 可能对 AKI 病程起保护作用,这为临床治疗 AKI 提供了新的靶点,但是 FcγRIIB

参与 AKI 过程涉及的细胞或者效应蛋白分子,以及在人类中是否同样具有抑制顺铂诱导 AKI 病程的作用,仍需要进一步研究。

4 参考文献

[1] YANG L. Acute kidney injury in western countries[J]. Kidney Dis (Basel), 2016, 2(3):95-102.

[2] SUSANTITAPHONG P, CRUZ D N, CERDA J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(9):1482-1493.

[3] LU L H, OH D J, DURSUN B, et al. Increased macrophage infiltration and fractalkine expression in cisplatin-induced acute renal failure in mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 324(1):111-117.

[4] HRJAH R. Immune cells in experimental acute kidney injury[J]. Nature Reviews, 2014, 57(1):42-63.

[5] MRAPJ B. Fc receptors and their interactions with immunoglobulins[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 1996, 62(1):181-220.

[6] KO H J, LEE D M. Arthritis critically dependent on innate immune system players[J]. Immunity, 2002, 35(1):157-168.

[7] MDHAPM H. Molecular basis of Fc receptor function[J]. Immunol, 1994, 3(1):78-86.

[8] DENG G M, KYTTARIS V C, TSOKOS G C. Targeting Syk in autoimmune rheumatic diseases[J]. Front Immunol, 2016, 7:78.

[9] NIMMERJAHN F, RAVETCH J V. Fcγ receptors: old friends and new family members[J]. Immunity, 2016, 44(1):1-13.

- 2006,24(1):19-28.
- [10] KANEKO Y, CHO T, SATO Y, et al. Attenuated macrophage infiltration in glomeruli of aged mice resulting in ameliorated kidney injury in nephrotoxic serum nephritis [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018,73(9):1178-1186.
- [11] GUILLIAMS M, BRUHNS P, SAEYS Y, et al. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014,14(2):94-108.
- [12] PAUL J, MAGLIONE J X, CASADEVALL A, et al. Fcγ receptors regulate immune activation and susceptibility during *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Immunology*, 2015,65(1):118-147.
- [13] SHU B, FENG Y, GUI Y, et al. Blockade of CD38 diminishes lipopolysaccharide-induced macrophage classical activation and acute kidney injury involving NF-κB signaling suppression [J]. *Cell Signal*, 2018,42:249-258.
- [14] RAMESH G, REEVES W B. TNF-α mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity [J]. *J Clin Invest*, 2002,110(6):835-842.
- [15] SAHU B D, MAHESH K J, SISTLA R, et al. Prevents cisplatin-induced acute kidney injury by up-regulating antioxidant defenses and down-regulating the MAPKs and NF-κB pathways [J]. *PLoS One*, 2015,10(7):76-98.
- [16] YOUSEF M I, HUSSEIN H M. Cisplatin-induced renal toxicity via tumor necrosis factor-α, interleukin 6, tumor suppressor P53, DNA damage, xanthine oxidase, histological changes, oxidative stress and nitric oxide in rats: protective effect of ginseng [J]. *Food Chem Toxicol*, 2015,78:17-25.
- [17] NIMMERJAHN F, RAVETCH J V. Fcγ receptors as regulators of immune responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008,8(1):34-47.
- [18] KARSTEN C M, PANDEY M K, FIGGE J, et al. Anti-inflammatory activity of IgG1 mediated by Fc galactosylation and association of FcγRIIb and dectin-1 [J]. *Nat Med*, 2012,18(9):1401-1406.
- [19] SURAWUT S, ONDEE T, Taratunmarat S, et al. The role of macrophages in the susceptibility of Fcγ receptor IIb deficient mice to *Cryptococcus neoformans* [J]. *Sci Rep*, 2017,7:40006.
- [20] SARAIVA M, OGARRA A. The regulation of IL-10 production by immune cells [J]. *Immunol*, 2010,10(3):170-181.
- [21] OMAR H A, MOHAMED W R, ARAB H H, et al. Tangeretin alleviates cisplatin-induced acute hepatic injury in rats: targeting MAPKs and apoptosis [J]. *PLoS One*, 2016,11(3):56-78.
- [22] SU J, ZHOU H, LIU X, et al. oxLDL antibody inhibits MCP-1 release in monocytes/macrophages by regulating Ca²⁺/K⁺ channel flow [J]. *J Cell Mol Med*, 2017,21(5):929-940.
- (2018-11-05 收稿,2019-01-25 修回)
中文编辑:周 凌;英文编辑:周 凌
-
- (上接第 129 页)
- [14] CHEN Q Z, LI Y, SHAO Y. TGF-β1/PTEN/PI3K signaling plays a critical role in the anti-proliferation effect of tetrandrine in human colon cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(3):1011-1021.
- [15] ZHANG Z, LIU T, YU M. The plant alkaloid tetrandrine inhibits metastasis via autophagy-dependent Wnt/β-catenin and metastatic tumor antigen 1 signaling in human liver cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018,37(1):7.
- [16] 乔贵宾. Rad51 在同源重组中作用及其与肿瘤关系的研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010,17(4):306-310.
- [17] 张永娟,沈佐君. BLM 基因的研究进展 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2012,4(4):262-266.
- [18] 罗远琼. BRCA1 基因在细胞增殖、凋亡和 DNA 损伤修复中的作用 [J]. *环境卫生学杂志*, 2003,30(6):342-347.
- [19] JUNG Y S, CHUN H Y, YOON M H. Elevated estrogen receptor-α in VHL-deficient condition induces microtubule organizing center amplification via disruption of BRCA1/RAD51 interaction [J]. *Neoplasia*, 2014, 16(12):288-292.
- [20] 孔阳阳,徐畅,刘强. BTR 复合物在 DNA 损伤修复中的研究进展 [J]. *生命科学*, 2017,29(5):421-426.
- (2018-12-03 收稿,2019-02-10 修回)
中文编辑:周 凌;英文编辑:赵 毅