

·实验研究 Experimental research·

血管成形术后再狭窄差异基因分析及机制探索

朱虹颖, 王建波

【摘要】 目的 从分子水平探索支架内再狭窄(ISR)的关键基因,以及 ISR 的发病机制。**方法** 通过基因表达综合(GEO)公共数据库获取 GSE46560 数据集,利用 R 语言的 limma 包分析获得 ISR 组与对照之间的差异表达基因(DEG),并对外周血的微阵列数据集进行加权基因相关网络分析(WGCNA),以探索 ISR 相关基因。为了鉴定枢纽基因,对 DEG 与关键模块中的交集基因进行了功能富集分析、通路分析和蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建。通过蛋白质免疫印迹验证靶基因。**结果** ISR 组和对照组共鉴定出 243 个 DEG,其中有 109 个上调,有 134 个下调。WGCNA 蓝色模块包含 2 934 个基因,是 GSE46560 数据集中与 ISR 相关系数最高的模块。筛选 DEG 和 WGCNA 交集基因,有 ITPK1、SMG9。GO 富集和 KEGG 分析表明,基因主要富集于蛋白磷酸化、细胞周期调节和细胞增殖,以及细胞衰老和 TGF- β 信号通路。在 Cytoscape 中,获得 2 个枢纽基因,为 MCM2、RAD52。**结论** ITPK1、MCM2、RAD52 可能是 ISR 发病机制特异性相关基因,为 ISR 的鉴定和治疗提供新的靶点。

【关键词】 支架内再狭窄; 经皮腔内血管成形术; 差异表达基因; 加权基因共表达网络分析

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-09-0875-06

The analysis of the genetic difference in restenosis after angioplasty and the exploration of its mechanisms ZHU Hongying, WANG Jianbo. College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China

Corresponding author: WANG Jianbo, E-mail: jeanbob_wang@163.com

【Abstract】 Objective From the molecular-level to explore the key genes for in-stent restenosis (ISR) and the pathogenesis of ISR. **Methods** The GSE46560 dataset was obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) public database, the differentially expressed genes (DEGs) between ISR group and control group were obtained by using limma package analysis in R language, and weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was performed on the microarray dataset of peripheral blood to explore ISR-related genes. To identify hub genes, the functional enrichment analysis, pathway analysis and protein-protein interaction (PPI) network construction were performed on DEGs with intersecting genes in the key modules. Finally, the target genes were verified by Western blot analysis (WB). **Results** A total of 243 DEGs were identified in the ISR group and control group, of which 109 were up-regulated and 134 were down-regulated. The blue module contained 2 934 genes and was the module with the highest correlation coefficient with ISR in the GSE46560 dataset. The screening of DEGs and WGCNA intersecting genes obtained ITPK1 and SMG9. GO enrichment and KEGG analysis showed that genes were mainly enriched in protein phosphorylation, cell cycle regulation and cell proliferation, as well as cellular senescence and TGF- β signaling pathways. In Cytoscape, 2 hub genes were obtained, which were MCM2 and RAD52. **Conclusion** ITPK1, MCM2 and RAD52 may be the genes that are specifically related to the pathogenesis of ISR, providing new targets for the identification and treatment of ISR. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 875-880)

【Key words】 in-stent restenosis; percutaneous transluminal angioplasty; differentially expressed gene; weighted gene co-expression network analysis

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.09.008

基金项目:上海市第六人民医院院级临床研究重点专项(DYZD201801)

作者单位:201306 上海 上海海洋大学水产与生命学院(朱虹颖);上海交通大学医学院附属第六人民医院放射介入科(王建波)

通信作者:王建波 E-mail: jeanbob_wang@163.com

外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)一般是指外周动脉,特别是下肢动脉进行性狭窄和阻塞,影响周围组织供血,糖尿病、高血压是 PAD 的主要影响因素^[1-3]。为解决这种血管狭窄及闭塞,以球囊扩张和支架植入为主的血管介入是常见的治疗手段^[4-5]。但介入治疗后,通常会带来血管内再狭窄的问题。Tsujimura 等^[6]的研究显示,453 例股腘部病变患者植入 Innova™ 自膨胀镍钛诺支架后再狭窄率为 36%。再狭窄影响血运重建,并可导致不良血管事件发生^[7-8]。

血管损伤后的新内膜增生是引起支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的原因之一^[9-11]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)在机械损伤和炎症的刺激下由收缩型向分泌型分化,成为引起内膜增生的主要成分,导致再狭窄。大量外基质成分及细胞因子,如血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)的合成分泌,促进 VSMC 增殖并向内迁移;同时,炎症细胞,如单核细胞和巨噬细胞粘附并渗入损伤血管壁,刺激细胞外基质重塑,进一步促进内膜增生^[12-14]。因此,抑制 VSMC 过度增殖和迁移有助于预防内膜增生和再狭窄。

基于数据分析工具对相关数据进行挖掘是探索相关疾病关键基因的一种重要手段。通过微阵列技术,监测再狭窄与健康对照之间全基因组表达,鉴定可能参与这种复杂病理状况的上调和下调基因簇,从而得到不同亚组之间的差异表达基因(differentially expressed genes, DEG)^[15]。加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)是一种拓扑网络分析,可以建立基因模块与临床性状之间的联系,用于后续分析和实验^[16]。遗传因素是 ISR 发展过程中的一个重要因素,基于基因表达综合公共数据库(gene expression omnibus, GEO),采用生物信息学分析方法探索 ISR 差异表达基因,有望为 ISR 的发病机制及治疗提供一种新思路。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

A7r5 细胞(大鼠胸主动脉血管平滑肌细胞)购自中国科学院细胞资源数据库(上海),10%血清(Gibco,美国)的 DMEM 培养基,于 37℃、体积分数为 0.05 的 CO₂ 细胞培养箱中培养。

1.2 数据处理

GSE46560 数据集从 GEO 数据库([\[ncbi.nlm.nih.gov/geo\]\(http://ncbi.nlm.nih.gov/geo\)\)中获取。基于 GPL15207 平台,对冠状动脉内支架再狭窄的全血基因表达谱进行分析。应用 R 语言对原始数据进行基因注释,并使用 affy 包进行校准归一化处理。](http://www.</p></div><div data-bbox=)

1.3 差异表达基因分析

通过 R 语言中的 limma 包识别 GSE46560 数据集中 ISR 患者和对照组之间的 DEG,设置筛选条件为 $P < 0.05$,且 $|\log_2FC| > 1$ 。ggplot2 包用于绘制 DEG 的火山图,Pheatmap 包用于构建 DEG 的热图。上调和下调的基因在数据集中按 log2FC 排序。通过 veen 图鉴定 WGCNA 和 DEG 的共同基因(<https://www.omicstudio.cn/tool>)。

1.4 WGCNA 分析

利用 R 语言 WGCNA 包构建基因共表达网络,分析基因网络与生物性状的相关性。使用 Hclust 函数去除 GSE46560 数据集中的异常值,根据选择的软阈值修改相邻矩阵,得到拓扑重叠矩阵(topological overlap matrix, TOM)及其相异度度量(1-TOM)。以 150 为模块最小基因数,生成模块识别的层次聚类树。计算模块特征基因以及模块特征基因与临床特征的相关性,得到各模块的表达谱,绘制热图以可视化。利用 Pearson 相关系数和各模块特征基因与疾病性状 P 值,进一步确定模块与 ISR 之间的相关性。将基因表达谱与模块特征基因(module eigengenes, Mes)的相关性定义为模块成员(module membership, MM),并将外部特征与基因表达谱之间的相关性(绝对值)定义为基因显著性(gene significance, GS),对具有最高 MM 值和最高 GS 值的基因进一步分析。

1.5 功能富集分析

GO 功能分析包括细胞成分(cellular component, CC),分子功能(molecular function, MF),生物途径(biological process, BP)。KEGG 通路富集分析用于系统分析基因产物在细胞中的代谢途径以及这些基因产物的功能。将 GSE46560 中 DEG 与蓝色模块交集基因提交至 NetworkAnalyst3.0^[17],分析其生物学意义及途径,并进行可视化(<https://www.bioinformatics.com.cn>)。

1.6 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建和枢纽基因鉴定

PPI 网络作为生物信息学的主要方法,可以综合分析生物体内多种蛋白质的关系和功能。使用 string 数据库(String, version 11.5, <http://string-db.org/>),设置最低交互分数为 0.400,对 DEG 与 WGCNA 交互

数据预测 PPI 网络, 并通过 Cytoscape 软件对其进行优化。CytoHubba 是 Cytoscape 的一个插件, 选择 5 种算法 (MCC、EPC、Closeness、Betweenness、BottleNeck) 对每个节点基因进行评分, 每种算法的前 10 个枢纽基因用于选枢纽基因。MCODE 插件用于基因网络聚类分析, 以映射关键模块, 选择得分最高的一组, 识别重要相互作用基因。

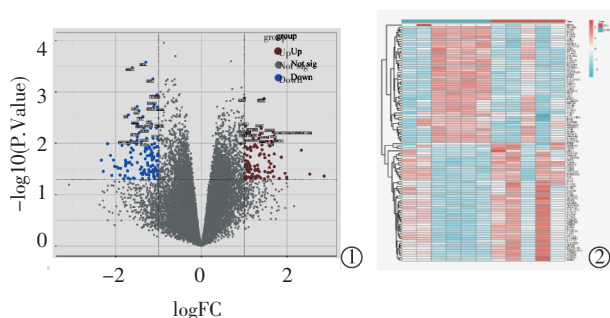
1.7 蛋白质免疫印迹分析

将 VSMC 在 6 孔板中培养至 80% 汇合, 饥饿 24 h 后, 用 PDGF-BB 处理。处理 24 h 后, 使用 RIPA 裂解液提取细胞总蛋白, 利用 BCA 蛋白质浓度测定试剂盒 (Beyotime 生物技术有限公司, 上海) 测定蛋白质浓度。通过 SDS-PAGE 电泳分离总蛋白, 转印至 PVDF 膜, 用 5% 的脱脂奶粉封闭 1 h。孵育 ITPK1、MCM2、RAD52 (1:1 000, Abclonal)、GAPDH (1:20 000, Proteintech) 4℃ 过夜, TBST 清洗后, 室温下孵育二抗 (1:1 000, Beyotime, Rabbit) 1 h。使用高敏型化学发光素试剂盒可视化蛋白条带。

2 结果

2.1 差异表达基因筛选

运用 R 中的 limma 包对 GSE46560 数据集进行分析, 在 GSE46560 中筛选出了 243 个 DEG ($P < 0.05$, $|\log_2FC| > 1$), 其中包括 109 个表达上调基因, 134 个表达下调基因。DEG 的结果可视化火山图 (图 1①), 前 100 个 DEG 显示在热图中 (图 1②)。



①GSE46560 数据集差异表达基因的火山图, 红色: 上调; 绿色: 下调; 灰色: 差异不显著; ②GSE46560 数据集差异表达基因的热图, 红色: 高表达; 蓝色: 低表达

图 1 差异表达基因

2.2 WGCNA 表达网络和性状模块基因分析

对 GSE46560 数据集数据进行标准化处理后进行样本聚类分析, 无异常值。当 $R^2 > 0.8$ 时, 软阈值选择为 13 (图 2①)。设置最小模块为 150 时, 通过平均层次聚类 and 动态树裁剪构建了 12 个基因共表

达模块。grey 模块代表未分类在其他模块中的基因, blue 模块与 ISR 具有高度相关性 ($r=0.63$, $P=0.039$) (图 2③)。通过检查基因模块与临床特征之间的相关性, 确定了与 ISR 最相关的基因模块。将获得的 DEG 基因与 blue 模块的基因取交集, 鉴定出 108 个差异基因 (图 2④)。

图 3① 显示了蓝色模块的散点图, 表明 WGCNA 蓝色模块的基因与再狭窄呈现出显著相关性 ($cor=0.37$, $P=6.8e-96$), 以 $MM > 0.85$, $GS > 0.85$ 为筛选标准, 筛选蓝色模块中性状模块基因。与 DEG 基因交互后, 得到 ITPK1 重叠基因。选择 400 个基因绘制网络热图 (图 3②), 颜色深浅显示模块基因之间相互作用程度。对颜色模块进行聚类分析, brown、green、yellow、blue、greenyellow 模块之间具有强相关性, 再狭窄与这些模块之间均显示出相关性 (图 3③)。

2.3 差异基因功能富集分析

通过 NetworkAnalyst 对 108 个基因进行功能富集分析。其生物学过程主要与蛋白磷酸化、细胞周期停滞、伤口愈合、信号转导负调节、细胞增殖等有关。对于细胞成分, DEG 主要富集于核质、转录因子复合物、细胞器腔、胞质等。分子功能分析发现, 前 10 条包括 5 个蛋白质相关条目 (图 4①)。进一步 KEGG 通路分析显示, 交集基因在细胞周期、细胞衰老、HTLV-I 感染、TGF- β 信号通路以及 Fc ϵ RI 信号通路等显著富集 (图 4②)。

2.4 PPI 相互作用网络和中心基因

通过 string 数据库在重叠的 108 个基因之间构建 PPI 网络, 将独立于相互作用网络的蛋白质删除, 保留与其他蛋白质存在更多相互作用的蛋白, 使用 Cytoscape 软件对 PPI 网络进行可视化 (图 5①)。在 CytoHubba 中, 使用 5 种算法 MCC、EPC、Closeness、Betweenness、BottleNeck 识别 PPI 中的 hub 基因, 选择每种算法排序的前 10 个基因进行交互测试, 得到 4 个 hub 基因 (MCM2、RAD52、APOA1、CARM1) (图 5②)。基于交互对数和交互强度, 使用 MCODE 进行聚类以构建子网络。

2.5 实验验证

MCODE 得分最高的中心基因与 CytoHubba 筛选出的基因相交产生 2 个关键基因: MCM2、RAD52 (图 5③)。ITPK1 在蓝色模块中与再狭窄性状高度相关, 且与此模块显著相关。MCM2、RAD52 在 GSE46560 中上调, ITPK1 显示为下调。为确认这 3 个基因的表达水平, 用 PDGF-BB 处理 VSMC 后,

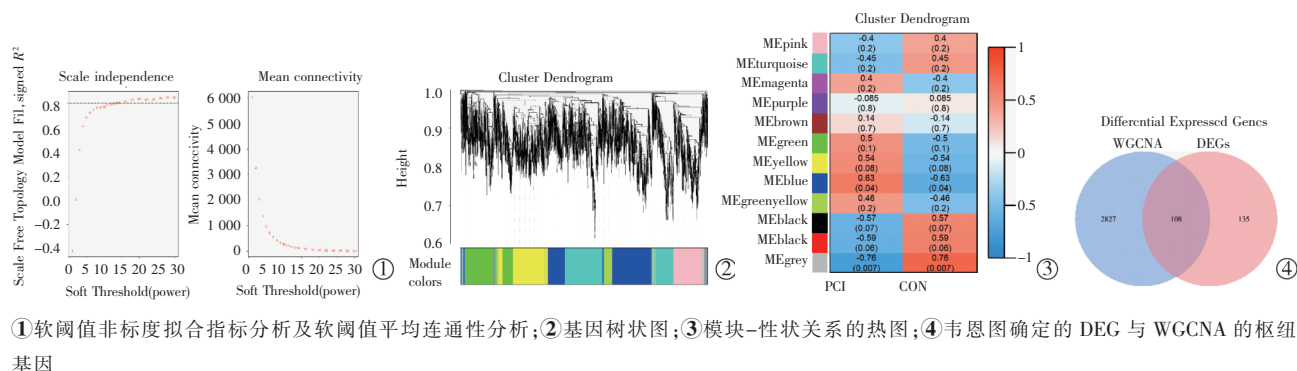
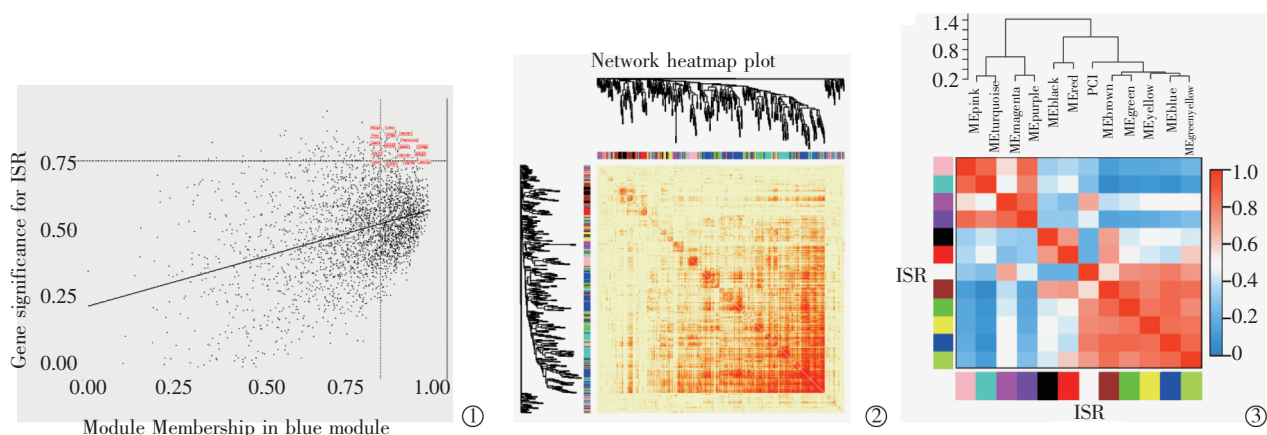
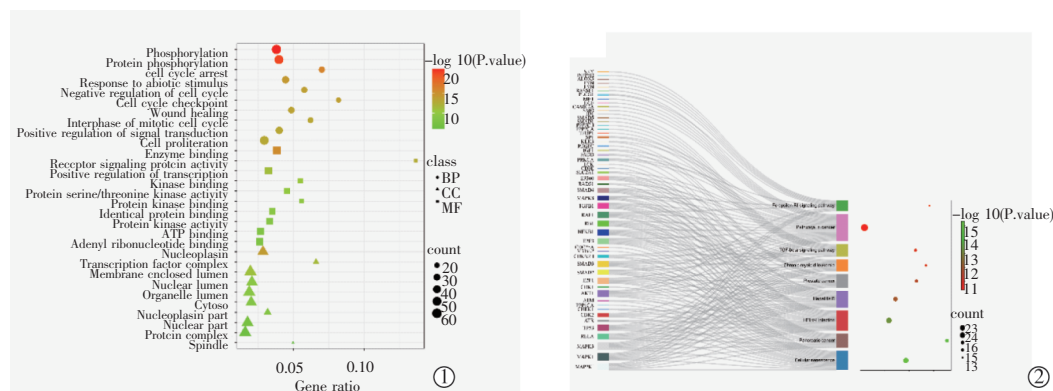


图 2 WGCNA 的结果



①GS 和 MM 的分布在蓝色模块中以散点图的形式表示;②热图可视化网络中 400 个随机选择的基因以描绘 TOM;③特征基因树状图和热图的组合

图 3 基于 GSE46560 数据集构建的共表达网络



①GO 富集的 BP、CC、MF 的前 10 个术语;②10 条显著富集的 KEGG 途径

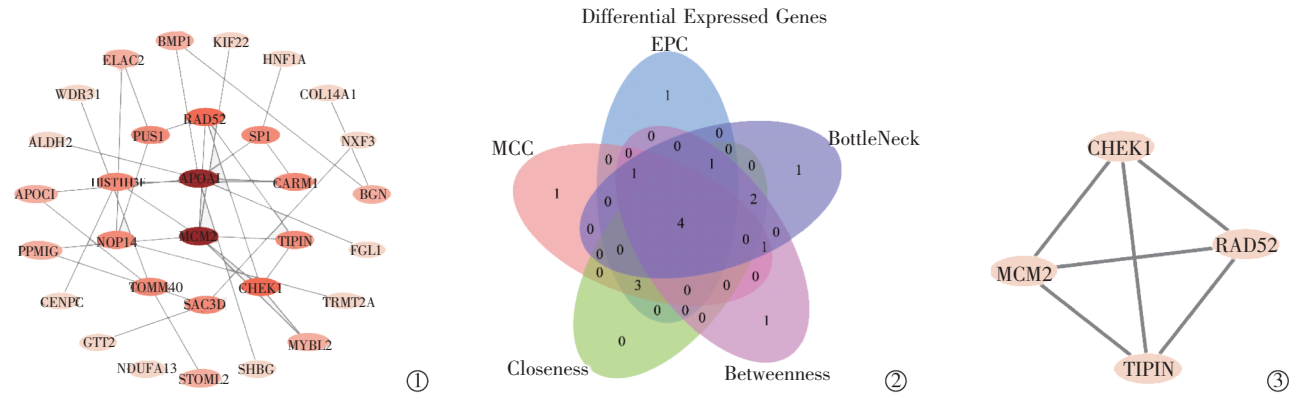
图 4 GO 和 KEGG 的功能和通路分析

提取总蛋白结果显示,ITPK1、MCM2 和 RAD52 基因与预测结果一致(图 6)。这 3 个基因的异常表达可能与 ISR 的发病机制和进展相关。

3 讨论

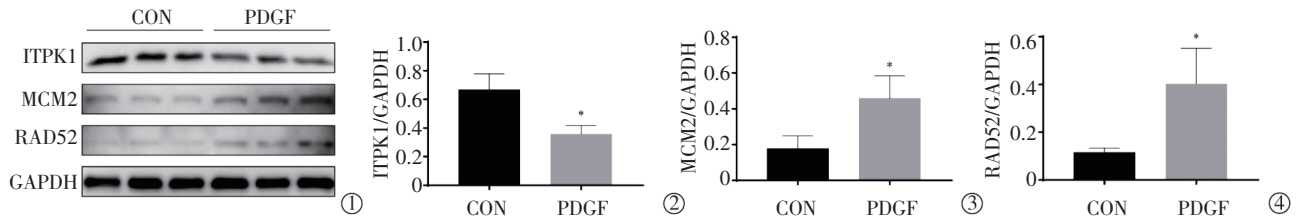
血管损伤后引起的内膜增生是血管再狭窄的原因之一,其中涉及到炎症、局部血栓的形成以及血管重塑等。由于血管损伤后产生大量 PDGF 及血

管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等生长因子,促进 VSMC 增殖。因此,实验中选择 PDGF-BB 作为建立细胞模型激动剂。Wang 等^[9]研究的一种外层含有 VEGF 质粒,内层为紫杉醇的纳米颗粒支架,通过顺序释放 VEGF 基因和紫杉醇,不仅抑制 VSMC 增殖,也促进早期内皮愈合,抑制 ISR 产生。表明通过标志基因表达可以在分子水平预防再狭窄。



①蛋白质-蛋白质相互作用网络示意图,连接到节点的线段越多,此节点的程度就越大;从粉色到红色的颜色越深,程度越大;②韦恩图表示 EPC、MCC、Closeness、Betweenness、BottleNeck 5 种算法获取的关键基因;③MCODE 插件筛选的基因

图 5 PPI 网络构建与关键基因筛选



①ITPK1、MCM2 和 RAD52 基因表达水平;②③④组间定量分析 ITPK1、MCM2 和 RAD52 蛋白表达水平。*表示与对照组相比, $P<0.01$

图 6 相关基因表达水平

本研究中,在 ISR 患者和健康对照组之间筛选出 243 个差异表达基因,其中包括 109 个上调基因和 134 个下调基因。随后,WGCNA 显示蓝色模块与 ISR 的分子机制有关。在蓝色模块的 2 935 个基因中,108 个基因为与 DEG 的交集基因。进一步设置 $MM>0.85$, $GS>0.85$,筛选出 ITPK1 基因。

研究发现,ITPK1 在神经管发育中起作用,与神经管缺陷有关,可在哺乳动物中形成更高磷酸化形式肌醇(IP6)的限速酶^[18-19]。其产生的高度磷酸化的肌醇磷酸盐对于 MLKL 介导的坏死性凋亡起重要作用;此外,ITPK1 通过干扰 TNFRSF1A 相关死亡结构域的激活来修饰 TNF- α 诱导的细胞凋亡^[20-21]。ITPK1 的乙酰化降低其酶活性和蛋白质稳定性,并抑制肌醇信号通路中较高磷酸化形式的肌醇多磷酸盐的合成,这种乙酰化可以被哺乳动物 SIRT1 逆转^[22]。SIRT1 与 VSMC 增殖密切相关。肌醇磷酸途径中 IP4 调节质膜 Ca^{2+} -Cl⁻ 通道,而 Ca^{2+} 通道是控制动脉张力和病理血管重塑的重要膜蛋白,与动脉粥样硬化斑块和再狭窄有关^[23-25]。

GO 富集显示,基因富集于蛋白磷酸化、细胞周期调节和细胞增殖。这些基因的 KEGG 分析主要是细胞周期、细胞衰老、胰腺癌、HTLV-I 感染和 TGF- β 信号通路。在 Cytoscape 中,获得 2 个枢纽基因,即

MCM2、RAD52。

既往研究表明,MCM2、RAD52 参与 DNA 复制和修复。MCM2 是 DNA 复制起始的关键调节因子,随着细胞周期进展,MCM 与 Cdc45、GINS 形成 CMG 复合物,招募复制相关因子如 PCNA 和 DNA 聚合酶,以启动 DNA 复制^[26-27]。RAD52 参与双股断裂修复。通过促进互补单链 DNA 的退火和刺激 RAD51 重组酶,在基因重组和 DNA 修复中起核心作用^[28]。Bang 等^[29]的研究显示,上调的 RAD52 通过抑制碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF),诱导内皮细胞增殖、迁移,从而影响血管生成。本研究表明,MCM2、RAD52 可能参与 ISR 的发生和发展,MCM2、RAD52 可能通过影响 DNA 复制,引起细胞过度增殖,最终导致 ISR 发生。

通过对 ISR 患者数据集进行分析,能够更好地识别候选生物标志物和治疗靶点,有助于全面地了解 ISR。使用蛋白质免疫印迹实验验证,获得了与生物信息学分析一致的结果。然而,本实验仍有一些不足,仅使用 A7r5 大鼠胸主动脉细胞作了初步的验证,尚未在动物水平进行相应验证;此外,大鼠源细胞验证不能完全代表人体情况,且 ITPK1、MCM2 和 RAD52 具体作用机制仍有待进一步探索。

综上所述,通过整合 DEG 和 WGCNA 的结果,筛选出 3 个基因:ITPK1、MCM2 和 RAD52。这些基因在细胞增殖、细胞周期途径中显著富集。蛋白质免疫印迹实验验证,ITPK1、MCM2 和 RAD52 可能是 ISR 发生发展的关键基因。

参考文献

- [1] Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, et al. Society for vascular surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication[J]. J Vasc Surg, 2015, 61: 2S-41S.
- [2] 张 婷,张 岚,叶 猛,等. 日历系统在中重度外周动脉疾病患者腔内治疗后步行锻炼中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:1154-1158.
- [3] 骆雷鸣. 外周动脉疾病的研究进展与前景[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20:449-453.
- [4] Santulli G. microRNAs distinctively regulate vascular smooth muscle and endothelial cells: functional implications in angiogenesis, atherosclerosis, and In-Stent restenosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 887: 53-77.
- [5] Kyaw H, Johal G, Gedela M, et al. Is coronary brachytherapy staging a comeback for the treatment of in-stent restenosis? [J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23: 156.
- [6] Tsujimura T, Takahara M, Iida O, et al. One-year clinical outcomes following implantation of Innova™ self-expanding nitinol stents in patients with peripheral artery diseases presenting femoropopliteal artery lesions[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26: 847-855.
- [7] Giustino G, Colombo A, Camaj A, et al. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80: 348-372.
- [8] Zhang DM, Chen S. In-stent restenosis and a drug-coated balloon: insights from a clinical therapeutic strategy on coronary artery diseases[J]. Cardiol Res Pract, 2020, 2020: 8104939.
- [9] Wang M, Zhang W, Zhang L, et al. Roles of microRNAs in peripheral artery in-stent restenosis after endovascular treatment [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9935671.
- [10] Gori T. Vascular wall reactions to coronary stents - clinical implications for stent failure[J]. Life (Basel), 2021, 11: 63.
- [11] Gori T. Restenosis after coronary stent implantation: cellular mechanisms and potential of endothelial progenitor cells (A Short Guide for the Interventional Cardiologist) [J]. Cells, 2022, 11: 2094.
- [12] Jakubiak GK, Pawlas N, Cieslar G, et al. Pathogenesis and clinical significance of in-stent restenosis in patients with diabetes [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18: 11970.
- [13] Kawai KJ, Virmani R, Finn AV. In-stent restenosis [J]. Interv Cardiol Clin, 2022, 11: 429-443.
- [14] Alfonso F, Coughlan JJ, Giacoppo D, et al. Management of in-stent restenosis [J]. EuroIntervention, 2022, 18: e103-e123.
- [15] Wu D, Hu Q, Wang Y, et al. Identification of HMOX1 as a critical ferroptosis-related gene in atherosclerosis [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 833642.
- [16] Wen Z, Wu L, Wang L, et al. Comprehensive genetic analysis of tuberculosis and identification of candidate biomarkers [J]. Front Genet, 2022, 13: 832739.
- [17] Zhou G, Soufan O, Ewald J, et al. NetworkAnalyst 3.0: a visual analytics platform for comprehensive gene expression profiling and meta-analysis [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47: W234-W241.
- [18] Wilson MP, Hugge C, Bielinska M, et al. Neural tube defects in mice with reduced levels of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106: 9831-9835.
- [19] Guan Z, Liang Y, Zhu Z, et al. Genetic effects of ITPK1 polymorphisms on the risk of neural tube defects: a population-based study [J]. Reprod Sci, 2023, 30: 1585-1593.
- [20] Dovey CM, Diep J, Clarke BP, et al. MLKL requires the inositol phosphate code to execute necroptosis [J]. Mol Cell, 2018, 70: 936-948.
- [21] Sun Y, Mochizuki Y, Majerus PW. Inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase inhibits tumor necrosis factor-induced apoptosis [J]. J Biol Chem, 2003, 278: 43645-43653.
- [22] Zhang C, Majerus PW, Wilson MP. Regulation of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase (ITPK1) by reversible lysine acetylation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109: 2290-2295.
- [23] Chamberlain PP, Qian X, Stiles AR, et al. Integration of inositol phosphate signaling pathways via human ITPK1 [J]. J Biol Chem, 2007, 282: 28117-28125.
- [24] Ganapathi SB, Wei SG, Zaremba A, et al. Functional regulation of CIC-3 in the migration of vascular smooth muscle cells [J]. Hypertension, 2013, 61: 174-179.
- [25] Siemelink MA, van der Laan SW, Haitjema S, et al. Smoking is associated to DNA methylation in atherosclerotic carotid lesions [J]. Circ Genom Precis Med, 2018, 11: e002030.
- [26] Sun Y, Cheng Z, Liu S. MCM2 in human cancer: functions, mechanisms, and clinical significance [J]. Mol Med, 2022, 28: 128.
- [27] Yoshimura A, Sutani T, Shirahige K. Functional control of Eco1 through the MCM complex in sister chromatid cohesion [J]. Gene, 2021, 784: 145584.
- [28] Bi B, Rybalchenko N, Golub EI, et al. Human and yeast Rad52 proteins promote DNA strand exchange [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101: 9568-9572.
- [29] Bang JY, Kim KS, Kim EY, et al. Anti-angiogenic effects of the water extract of HangAmDan (WEHAD), a Korean traditional medicine [J]. Sci China Life Sci, 2011, 54: 248-254.

(收稿日期:2023-01-30)

(本文编辑:新 宇)