

综述

表观遗传学修饰对轴突再生调控作用的研究进展

The regulatory significance of axon regeneration associated epigenetic mechanism

张伯寅, 高忠文, 顾 锐, 朱庆三

(吉林大学中日联谊医院骨科 130033 长春市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.04.15

中图分类号: R338, Q189 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2018)-04-0378-04

轴突是神经冲动传递过程中结构与功能的基本单位。无论在中枢抑或是周围神经系统损伤后,诱导有效的轴突再生过程是改善神经功能的基础。现已证实,脊髓损伤后轴突能否再生不仅取决于其固有的生长能力,还取决于轴突所处的环境^[1]。神经系统损伤后,神经细胞对轴突再生相关基因的表达动员能力及细胞骨架原料的形成能力是决定轴突固有生长能力的主要内在因素^[2]。此外,损伤后病灶微环境内的抑制或促进介质对轴突再生的导向与干预作用作为轴突再生的外因,也同样扮演着不可忽视的角色。表观遗传学修饰系指在保持核苷酸序列稳定的情况下,基因表达状态发生可遗传变化的调节方式,包含非编码 RNA、组蛋白共价修饰以及 DNA 甲基化修饰等^[3]。近年来,随着基因测序及染色质免疫共沉淀等技术的优化与发展,与轴突再生密切相关的表观修饰靶点被发现,这有望为神经系统损伤的临床治疗提供有力论据。笔者就轴突再生相关的表观调控机制进行综述,旨在为本领域研究提供参考。

1 表观遗传学修饰对轴突再生相关基因表达的调控作用

与神经干/祖细胞等前体阶段相比,成熟神经细胞受损后再生能力较差,这一特点在中枢神经系统中尤为明显。研究发现,对坐骨神经进行预损伤处理(axotomy, Axt)不仅使轴突再生能力显著提高,而且使腰丛背根神经节内诸多转录因子表达上调,这些转录因子的编码基因序列由此被统称为再生相关基因(regeneration associated genes, RAGs)^[4]。然而,当脊髓等中枢神经系统发生损伤后,神经细胞对 RAGs 表达的动员能力较弱,这也成为阻碍轴突再生的主要内部因素。因此,促进损伤后 RAGs 的表达是激活成熟轴突再生能力的关键。近年来, microRNA、组蛋白共价修饰以及 DNA 甲基化等表观遗传修饰对神经损伤后

RAGs 表达的调控作用被逐渐发现,这无疑为损伤后轴突再生研究提供了新靶点^[5]。

1.1 microRNA 对轴突再生的调控

microRNA(miR)是重要的表观遗传调控机制,其通过识别并结合 mRNA 的 3' 端非翻译区(3' untranslated regions, 3'UTR)结构的方式调节蛋白质的转录与翻译过程。在神经系统中,miR 的调控范围涵盖了神经发育、退变及损伤修复等过程,尤其当神经损伤发生后,神经细胞内 miR 表达出现剧烈波动^[6,7]。在这里,诸多 miR 对 RAGs 表达均具有调控作用。尽管在神经修复的自然病程中,miR 的变化对 RAGs 表达及轴突再生的驱动作用较弱,但 miR 发挥的表观修饰作用为轴突再生的上调、下调双向干预实验(gain or loss of function)提供了可靠的分子靶点。

Zou 等^[8]发现,RAGs 分子 1 型 Smad 蛋白(Smad1)在 Axt 建模后出现表达上调,并使受损神经细胞从转录抑制状态转化为活化状态。神经系统中重要的酪氨酸激酶糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthetase kinase, GSK3 β)通过对 Smad1 的 Ser-210 位点进行磷酸化的方式使 Smad1 失活^[9]。Jiang 等^[10]的研究发现,在周围神经系统中,miR-26a 对 GSK3 β /Smad1 信号通路具有调节作用,当神经损伤发生后,miR-26a 通过抑制 GSK3 β 的方式使 Smad1 表达上调,从而促进轴突再生。

miR-132 与轴突亲和力高,沿轴突大量分布。脊髓缺血性损伤发生后,miR-132 表达上调。通过调控其下游靶点 Rasa1,miR-132 可对 Ras 所转导的细胞外信号进行干预,从而调控损伤后的轴突再生过程^[11]。Hu 等^[12]通过寡核苷酸与 siRNA 对 DRG 内 miR-210 进行表达干预实验,发现,miR-210 通过对其靶分子 Eph 受体相互作用蛋白 A3(Eph receptor interacting proteins A3, EphrinA3)进行正向调节的方式对损伤后的轴突再生及神经元凋亡进行调控。miR let-7 在神经系统中广泛分布,抑制 DRG 内 let-7 表达可使神经细胞内 NGF 水平升高,从而促进损伤后轴突再生^[13]。

此外,在调控轴突再生过程中,miR 还能与表观修饰因子构成调节环路,接受下游分子的反馈调节作用,其中

第一作者简介:男(1986-),主治医师,医学博士,研究方向:脊髓损伤与轴突再生

电话:(0431)89876909 E-mail:dr.boyin@hotmail.com

通讯作者:朱庆三 E-mail:zhuqs@jlu.edu.cn

的典型示例就是 miR-138/1 型 Sirtuin 蛋白 (Sirtuin type 1, SIRT1) 表观调节反馈环。SIRT1 是 NAD 依赖型组蛋白去乙酰化酶, miR-138 通过调控 SIRT1 表达的方式抑制轴突再生。但在 Axt 后, SIRT1 表达立即升高, 并对神经元内 miR-138 发挥抑制作用, 从而诱导轴突再生。可见, 在轴突再生过程中, SIRT1 同时扮演着 miR-138/SIRT1 通路的信号输入与输出分子的双重角色, 并参与构成表观遗传学反馈环路, 从而对轴突再生进行双向调节^[14]。

1.2 组蛋白共价修饰对轴突再生的调控

组蛋白的共价修饰作用又称组蛋白密码, 它通过改变组蛋白及各种转录元件间的相互作用对特定基因的表达进行精准调控, 主要包括乙酰化、甲基化等修饰类型。许多种类的组蛋白共价修饰可通过调控 RAGs 表达的方式调节轴突再生, 这为轴突再生提供了新的调控靶点。

组蛋白乙酰化水平的调节由组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 及组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 共同完成。HAT 将 CoA 中的活性乙酰基团转移给组蛋白 N 端赖氨酸残基, 使其因正电荷增加而具有强疏水性, 进而使染色质松散化, 以促进转录过程。相反, HDAC 则发挥转录抑制作用。Puttagunta 等^[15]发现, P300/CBP 相关因子 (PCAF) 具有 HAT 活性, 周围神经系统进行 Axt 后 PCAF 表达量增高, 使 H3K9 乙酰化水平上升并在 RAGs (如 GAP43、Calanin 等) 的启动子区富集, 提示 PCAF 介导的 H3K9 乙酰化修饰可能对轴突再生具有促进作用; 通过外源性 PCAF 过表达的方式成功诱导轴突在抑制性介质中的再生过程。另有报道指出, 过表达 P300 蛋白能促进卡压后视神经轴突再生, 其机制可能与 p53K373 及 H3K18 乙酰化所介导的 RAGs (Coronin 1b、Sprr1a 等) 的表达上调有关^[15, 16]。细胞分化成熟后, 较低的组蛋白乙酰化水平有利于维持成熟细胞结构与功能的稳定性, 但这通常以牺牲细胞修复能力为代价。Finelli 等^[17]发现, HDAC I 与转录因子 Smad1 共同调控周围神经损伤后细胞内 RAG 的表达水平。此结果表明, 成熟哺乳动物发生神经损伤后, 神经细胞轴突有限的再生能力与组蛋白的低乙酰化水平直接相关, 维持受损细胞的高乙酰化状态将有利于轴突再生。

与乙酰化修饰类似, 组蛋白 N 端甲基化修饰也是基因表达的重要调控位点。组蛋白 H3 二价结构域由具有转录抑制作用的 H3K27me3 与激活作用的 H3K4me3 共同构成, 二者对特定基因位点进行偶联调控^[18]。研究发现, 在 E15 大脑皮层神经细胞中, H3K4me3 在 RAGs (如 gap43、sprr1a、integrin7 及 galanin 等) 启动子区富集, 这种富集现象使组蛋白 H3 二价结构域重塑, 并促进上述 RAGs 的基因表达。而当神经细胞发育成熟后, 上述启动子区域内的 H3K4me3 水平发生下调, 取而代之的是 H3K27me3 的大量募集^[19]。可见, 在成熟神经细胞内 H3K27me3 的高表达状态是导致神经损伤后 RAGs 动员受阻的重要原因。此现象也提示, 调节组蛋白 H3 二价结构域对基因表达调控状态有望作为激活 RAGs 表达及轴突再生的有效手段。

1.3 DNA 甲基化对轴突再生的调控

DNA 甲基化修饰是指在 DNA 甲基转移酶 (DNMTs) 的催化下, DNA 内胞嘧啶选择性地结合活性甲基基团并形成 5-甲基胞嘧啶 (5mC) 的生理过程。周围神经损伤使 DRG 内 DNMT3b 表达量显著提高, 提示神经损伤可能影响神经细胞的甲基化状态。

研究发现, 脊髓损伤后叶酸结合蛋白的表达量上调, 使神经细胞摄取叶酸能力增加; 外源性叶酸的摄入不仅使病灶内 DNMT3a 及 3b 的表达量升高, 而且 DNA 甲基化水平也随之增加, 并促进损伤后轴突的再生能力^[20]。Lindner 等^[21]发现, 建立啮齿类动物大脑缺血模型后, 脑实质内 DNMT1 表达量立即升高并使 DNA 甲基化水平升高; 而对 DNMT1 进行敲除, 不仅能促进神经细胞突触形成, 而且对缺血组织内神经细胞具有保护作用。尽管同为 DNMT 家族, 但 DNMT3 与 DNMT1 却发挥着截然不同的生物学作用。从功能上看, DNMT3 是 DNA 从头甲基化作用的关键酶, 它使原本未发生甲基化的 DNA 区域被写入甲基化修饰, 而 DNMT1 的作用则是维持 DNA 甲基化水平。二者在轴突再生过程中调控靶基因的差异可能是造成上述结果的原因, 即 DNMT1 的失活可能对 RAGs 的表达具有促进作用。甲基化 CpG 结合蛋白 (MeCP2) 能与 DNA 的 CpG 岛特异性结合, 为 DNA 进行甲基化修饰提供“舞台”^[22]。研究发现, MeCP2 突变后调控轴突连接及导向的 Sema3F/Nnp2 信号通路传递受阻, 导致神经元的结构和功能异常, 表现为神经元体积减小、轴突的萌发及生长障碍^[22, 23]。

DNA 去甲基化酶是擦除 DNA 甲基化标记的重要手段, 它与 DNMTs 共同维持 DNA 甲基化水平的动态稳定。转位蛋白 3 (Ten-eleven translocation, TET3) 具有双加氧酶活性, 能对 DNA 中 5mC 进行逐级氧化, 使 DNA 甲基化水平降低。研究发现, 在视神经发育, 尤其是轴突生长的过程中, TET3 氧化产物 5hmC 的表达量持续升高, 提示 DNA 的去甲基化状态利于轴突形成^[24]。此外, Axt 神经元内 TET3 表达升高, 进而使核内 DNA 甲基化水平降低, 诱导 RAGs 的表达并促进轴突再生^[25]。生长抑制和 DNA 损伤诱导蛋白 45 (growth arrest and DNA damage inducible 45, GADD45) 具有 DNA 去甲基化活性, 是诱导 DNA 损伤后修复的重要蛋白。研究表明, GADD45 表达量在周围神经系统损伤后立即升高, 而且神经细胞内, GADD45 分布区域与 c-Jun 等 RAGs 发生重叠。这提示 GADD45 介导的去甲基化作用可能对 RAGs 的表达具有调节作用^[21]。

2 表观遗传学修饰对轴突再生微环境的调控作用

轴突再生过程对其所处的微环境极为敏感。以脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 为例, SCI 继发性损伤使大量神经胶质细胞发生活化, 这不仅引发病灶内神经抑制性介质 (如 Nogo、Omgp 及 MAG 等髓磷脂抑制物) 的大量释放, 而且导致了胶质瘢痕的堆积, 最后在脊髓内形成轴突再生难以逾越的理化屏障^[26]。近年来, 组蛋白修饰及 miR 等表观

调控机制对脊髓损伤后微环境发挥的调节作用被逐渐发现。

Shin^[27]发现,抑制 HDAC6 可抵消 CSPG 与 MAG 所具有的轴突抑制作用,从而促进轴突在抑制环境中的再生过程。相反,在多聚赖氨酸等正常介质中,HDAC6 失活对轴突生长却无明显作用^[27,28]。提示 HDAC6 对损伤后轴突再生具有调控作用,而对轴突生长则无明显作用。研究发现,HDAC I 选择性抑制剂丙戊酸(valproic acid,VA)不仅能促进 SCI 后胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor,GDNF)和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)表达,而且可以中和髓磷脂抑制因子 Nogo-A 对轴突再生的抑制作用^[29]。miR-133b 水平在 SCI 后的数小时内迅速攀升,并对 RhoA 表达具有抑制作用,作为髓磷脂抑制信号入胞的效应分子,RhoA 的失活导致胞内 PI3K/AKT 及 MEK/ERK 通路的传导受阻,从而促进轴突的再生过程^[30]。

SCI 后髓内的胶质瘢痕在神经损伤后的病理修复过程中扮演着双重角色,一方面,瘢痕的产生对脊髓炎症反应具有局限作用,并借此保护脊髓组织的完整性;而另一方面,胶质瘢痕的过度分泌则对轴突再生产生隔离效应,阻碍轴突直接通过病损区域形成神经传导回路。星形胶质细胞(AS)是 SCI 继发损伤后胶质瘢痕的主要来源,SCI 后脊髓内 AS 发生增殖的同时,病灶内 miR-145 的表达量出现下降;而对 AS 进行 miR-145 过表达则可使 SCI 后 AS 迁移活化过程受阻,并影响胶质瘢痕的分泌功能^[31]。引外,Su 等^[32]发现,SCI 后病灶内 AS 具备重新编程的能力,通过 Sox2 转染可使 AS 被转化为双皮质素(doublecortin,DCX)阳性的神经母细胞,而且这些 DCX 阳性细胞在 VA 的体外诱导下出现 NeuN 阳性及轴突等成熟神经细胞的表型。因此,与彻底抑制 SCI 继发损伤及 AS 活化相比,通过表观遗传修饰介导的转录后调节精准调控 AS 的分泌功能更有利于重塑脊髓功能。

3 展望

神经损伤发生后,促进轴突再生是重塑神经功能的基础。尽管近年来针对轴突再生机制进行了大量研究,但诱导有效轴突再生仍难以实现。现已证实,无论是轴突自身再生能力动员方面,还是改善伤后微环境方面,表观遗传修饰均发挥着重要的调控作用,这些研究结果为神经损伤的临床研究提供了可靠的理论依据。随着化学合成及药载技术的发展,目前已有多种以表观调控机制为基础的脂质体或反义核苷酸类药物启动了临床试验工作,例如,Santaris 公司基于 miR-122 的反义核苷酸链研发的抗 HVC 药 SPC3649 以及 Quark 和 Pfizer 联合研制的以新生血管形成受体 RTP801 为靶点的反义核苷酸 PF-655 等,这些药物的安全性、机体耐受性以及治疗效果等已在前期临床试验中被充分证实。这无疑预示着 miR 等表观修饰靶点在轴突再生方面也同样拥有着广阔的应用前景^[33-35]。

4 参考文献

- Hur EM, Saijilafu, Zhou FQ. Growing the growth cone: re-modeling the cytoskeleton to promote axon regeneration [J]. Trends Neurosci, 2012, 35(3): 164-174.
- 叶超群, 孙天胜, 刘智. 脊髓损伤后轴突再生的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2007, 17(9): 715-718.
- Weng YL, Joseph J, An R, et al. Epigenetic regulation of axonal regenerative capacity[J]. Epigenomics, 2016, 8(10): 1429-1442.
- Stam FJ, Macgillavry HD, Armstrong NJ, et al. Identification of candidate transcriptional modulators involved in successful regeneration after nerve injury[J]. Eur J Neurosci, 2007, 25(12): 3629-3637.
- Fagoe ND, van Heest J, Verhaagen J. Spinal cord injury and the neuron-intrinsic regeneration-associated gene program [J]. Neuromolecular Med, 2014, 16(4): 799-813.
- Li P, Teng ZQ, Liu CM. Extrinsic and intrinsic regulation of axon regeneration by micromRNAs after spinal cord injury [J]. Neural Plast, 2016, 2016: 1279051.
- Mónica Y, Manuel ND, Esteban FJ, et al. MicroRNA dysregulation in the spinal cord following traumatic injury [J]. Plos One, 2012, 7(4): e34534.
- Zou H, Ho C, Wong K, et al. Axotomy-induced smad1 activation promotes axonal growth in adult sensory neurons [J]. J Neurosci, 2009, 29(22): 7116-7123.
- Aragón E, Goerner N, Zaromytidou AI, et al. A Smad action turnover switch operated by WW domain readers of a phosphoserine code[J]. Genes Dev, 2011, 25(12): 1275-1288.
- Jiang JJ, Liu CM, Zhang BY, et al. MicroRNA-26a supports mammalian axon regeneration in vivo by suppressing GSK3β expression[J]. Cell Death Dis, 2015, 6: e1865.
- Hancock ML, Preitner N, Quan J, et al. MicroRNA-132 is enriched in developing axons, locally regulates Rasa1 mRNA, and promotes axon extension[J]. J Neurosci, 2014, 34(1): 66-78.
- Hu YW, Jiang JJ, Yan-Gao, et al. MicroRNA-210 promotes sensory axon regeneration of adult mice in vivo and in vitro [J]. Neurosci Lett, 2016, 622: 61-66.
- Li S, Wang X, Gu Y, et al. Let-7 microRNAs regenerate peripheral nerve regeneration by targeting nerve growth factor [J]. Mol Ther, 2015, 23(3): 423-433.
- Liu CM, Wang RY, Saijilafu, et al. MicroRNA-138 and SIRT1 form a mutual negative feedback loop to regulate mammalian axon regeneration[J]. Genes Dev, 2013, 27(13): 1473-1483.
- Puttagunta R, Tedeschi A, Sória MG, et al. PCAF-dependent epigenetic changes promote axonal regeneration in the central nervous system[J]. Nat Commun, 2014, 5(40): 3527.
- Gaub P, Joshi Y, Wuttke A, et al. The histone acetyltransferase p300 promotes intrinsic axonal regeneration[J]. Brain, 2011, 134(7): 2134-2148.
- Finelli MJ, Wong JK, Zou H. Epigenetic regulation of sensory axon regeneration after spinal cord injury [J]. J Neuroscience, 2013, 33(50): 19664-19676.
- Swigut T, Wysocka J. H3K27 demethylases, at long last[J]. Cell, 2007, 131(1): 29-32.
- Venkatesh I, Simpson MT, Coley DM, et al. Epigenetic profiling reveals a developmental decrease in promoter accessibility during cortical maturation in vivo[J]. Neuroepigenetics, 2016, 8: 19-26.

手术治疗骶骨发育不全合并脊柱骨盆分离 1 例报告

Surgical treatment of the sacral agenesis combined with spondylopelvic dissociation: a case report

张海平, 郝定均, 郭 华, 何思敏, 惠 华

(西安交通大学医学院附属红会医院脊柱椎间盘与畸形病区 710054 陕西省西安市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.04.16

中图分类号: R682 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2018)-04-0381-04

骶骨发育不全是一种罕见的先天性疾病, 影像学表现为骶骨畸形, 临床主要表现为脊柱骨盆不稳或明显的脊柱骨盆分离, 骶骨缺损侧侧骨盆出现漂浮, 同时可伴有脊柱旋转侧凸畸形, 行走困难或跛行。手术治疗旨在阻止畸形继续发展, 改善患者行走功能。但是由于发育不全骶骨与髂骨的缺损处较大, 骨皮质大量缺乏, 植骨量需求较大, 很难达到坚强融合, 手术易失败而致畸形继续加重。目前文献报道的关于融合脊柱骨盆治疗骶骨发育不全的技

术创伤较大, 涉及腰椎固定而丧失其活动度, 感染发生率较高, 并有骨不连等并发症发生^[1-6]。我们通过简单的髂骨-骶骨-髂骨固定手术成功治疗 1 例骶骨发育不全合并脊柱骨盆分离患者, 报告如下。

患者女, 12 岁, 间断性腰骶部疼痛不适 2 年, 加重伴行走不稳半年。2 年前患者于当地医院行腰椎及骨盆正侧位 X 线片检查, 诊断为“骶骨畸形”。近半年来坐立后出现腰部疼痛逐渐加重, 行走时步态不稳, 走路摇摆, 腰部出现倾斜。以“骶骨发育不全合并脊柱骨盆分离”于 2011 年 12 月 14 日收入院。父母均体健, 母亲否认孕期糖尿病及既往糖尿病病史。体格检查: 步态不稳, 走路摇摆, 骨盆不对称, 左侧髂棘高于右侧, 脊柱腰段向左侧旋转侧凸, 平卧时双肩基本等高, 双下肢对称等长等粗, C7 棘突铅垂线偏离臀

第一作者简介: 男(1981-), 在读博士, 研究方向: 脊柱退行性疾病与畸形

电话: (029)62818382 E-mail: zhp502@163.com

通讯作者: 郝定均 E-mail: haodingjundr@163.com

20. Iskandar BJ, Rizk E, Meier B, et al. Folate regulation of axonal regeneration in the rodent central nervous system through DNA methylation[J]. J Clin Invest, 2010, 120(5): 1603-1616.
21. Lindner R, Puttagunta R, Di GS. Epigenetic regulation of axon outgrowth and regeneration in CNS injury: the first steps forward[J]. Neurotherapeutics, 2013, 10(4): 771-781.
22. Degano AL, Pasterkamp RJ, Ronnett GV. MeCP2 deficiency disrupts axonal guidance, fasciculation, and targeting by altering Semaphorin 3F function[J]. Mol Cell Neurosci, 2009, 42(3): 243-254.
23. Wang IT, Reyes AR, Zhou Z. Neuronal morphology in MeCP2 mouse models is intrinsically variable and depends on age, cell type, and MECP2 mutation[J]. Neurobiol Dis, 2013, 58(10): 3-12.
24. Perera A, Eisen D, Wagner M, et al. TET3 is recruited by REST for context-specific hydroxymethylation and induction of gene expression[J]. Cell Reports, 2015, 11(2): 283-294.
25. Weng YL, An R, Cassin J, et al. An intrinsic epigenetic barrier for functional axon regeneration[J]. Neuron, 2017, 94(2): 337-346.
26. 岑景盛, 万勇, 邓宇斌. 脊髓损伤基因治疗的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2012, 22(12): 1117-1120.
27. Shin JE, Cho Y. Epigenetic regulation of axon regeneration after neural injury [J]. Mol Cells, 2017, 40(1): 10-16.
28. Riveccio MA, Brochier C, Willis DE, et al. HDAC6 is a

target for protection and regeneration following injury in the nervous system[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(46): 19599-19604.

29. Lv L, Han X, Sun Y, et al. Valproic acid improves locomotion in vivo after SCI and axonal growth of neurons in vitro [J]. Exp Neurol, 2012, 233(2): 783-790.
30. Lu XC, Zheng JY, Tang LJ, et al. MiR-133b Promotes neurite outgrowth by targeting RhoA expression [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(1): 246-258.
31. Wang CY, Yang SH, Tzeng SF. MicroRNA-145 as one negative regulator of astrogliosis[J]. Glia, 2015, 63(2): 194-205.
32. Su Z, Niu W, Liu M L, et al. In vivo conversion of astrocytes to neurons in the injured adult spinal cord[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3338.
33. Zhang Y, Wang Z, Gemeinhart RA. Progress in MicroRNA delivery[J]. J Control Release, 2013, 172(3): 962-974.
34. 吴鸿雁, 陆继业, 张嗣晓, 等. 细胞外基质应用于脊髓损伤修复的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26(5): 462-465.
35. Burnett JC, Rossi JJ. RNA-based therapeutics: current progress and future prospects[J]. Chem Biol, 2012, 19(1): 60-71.

(收稿日期: 2018-01-01 修回日期: 2018-01-28)

(本文编辑 卢庆霞)