

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.02.020

· 综述 ·

RNA 干扰 DNA 修复提高肿瘤细胞的放疗敏感性

RNA interfere DNA repair improve the radiosensitivity of tumor cells

陈枚, 卢先州 综述; 张树友 审阅 (南华大学附属南华医院 肿瘤科, 湖南 衡阳 421002)

[摘要] 放射性抵抗是目前肿瘤放射治疗中难以解决的一大难点。放射损伤的作用靶点为 DNA, DNA 损伤后, 会启动自身的修复系统进行修复, 能针对自身不同类型的 DNA 损伤启动不同修复机制, DNA 的修复在一定程度上导致了放疗抵抗的发生。近年来, RNA 干扰在肿瘤、病毒性疾病和遗传病等基因治疗研究方面均取得了一定的成果, 早在 1968 年, Alexander 就提出了细胞辐射敏感性取决于其 DNA 链断裂修复能力的概念。相关研究证明, 通过构建表达 dsRNA 或者 siRNA 来干扰 DNA 修复蛋白, 如 Ku 二聚体 (Ku70 和 Ku80)、DNA-PKcs、Ku、ATM、Rad51、BRCA1、P53、XRCC4 等的表达, 联合放疗, 都在不同程度上增加了放疗的敏感性。本文就 RNA 干扰 DNA 修复促进肿瘤细胞放疗敏感性的研究进展作一综述, 并对其应用于肿瘤临床治疗的前景提出展望。

[关键词] RNA 干扰; 肿瘤; 放射治疗; 放射敏感性

[中图分类号] R730.59; R730.55

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)02-0227-04

放射治疗是肿瘤综合治疗的重要手段之一, 60%~70% 的恶性肿瘤患者需要接受放射治疗, 而肿瘤细胞的放射抵抗是放射治疗的难点, 极大地限制了放射治疗的临床应用。如何增强肿瘤细胞的放射敏感性成为了亟待解决的问题, 传统的肿瘤放射增敏剂效果不尽人意, 而 DNA 的自身修复作用在放射抵抗中起了举足轻重的作用, 因此基因治疗联合放疗成为了当前研究的一个热点^[1]。RNA 干扰 (RNA interfere, RNAi) 是通过导入双链 RNA 分子, 诱使细胞内目的基因功能丧失或表现出特定基因缺乏表型, 达到转录后水平基因沉默 (post-transcriptional gene silencing, PTGS) 的过程^[2]。肿瘤是多个基因改变共同作用的结果, 是 RNAi 技术的适应证。本文就 RNAi 技术及其干扰 DNA 修复在肿瘤放射增敏中的应用现状作一综述。

1 RNAi 作用机制及特点

1.1 RNAi 作用机制

RNAi 技术也被称为 RNA 沉默或 PTGS。目前 RNAi 的作用机制尚不十分清楚, 大致分为 3 个阶段: (1) 起始阶段, 不同来源的 dsRNA 进入细胞, 被胞质中的核酸内切酶 Dicer 以 ATP 依赖的方式逐步切割成长约 21-23 bp, 3' 端带有 2 个碱基突出的黏性末端, 5' 端为磷酸基团特定结构的双链小分子干扰 RNA (siRNA); (2) 效应阶段, siRNA 再与体内一些酶结合成一个核酶复合物, 形成 RNA 诱导的沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC), 其

核酸部分起到靶向性的作用, 蛋白部分则起到降解 mRNA 的作用, 从而特异性的抑制靶基因的表达, 导致 PTGS; (3) 级联放大, siRNA 与 mRNA 靶向性结合, 并作为引物, 在 RdRP 作用下再次形成 dsRNA, 被 Dicer 切割后形成新的 siRNA 又可以进入下一轮循环。因此, 可以通过构建表达 dsRNA 或者 siRNA 来实现 RNAi 的功能^[3-7]。

1.2 RNAi 技术的作用特点

RNAi 技术具有以下几个特点: (1) 高稳定性, 化学性质稳定; (2) 特异性, 只对同源基因的表达产生抑制作用, 非同源基因不受影响; (3) 高效性, 以少量的 dsRNA 就能产生强烈的效应, 实现目的基因的表达抑制; (4) ATP 依赖性; (5) 浓度依赖性, RNAi 作用在一定范围内与 dsRNA 的浓度呈正比; (6) 沉默作用发生在转录后水平; (7) 遗传、传递性, 经过 dsRNA 处理后的子代仍然发生与亲代相同的 RNAi 现象, 并能在不同细胞甚至生物体间长距离的传递和维持^[8-9]。

2 DNA 损伤修复

放射损伤的作用靶为 DNA, 其损伤类型主要为

[基金项目] 湖南省科技厅基金资助项目 (No. 2011FJ3002)。Project supported by the Foundation of the Hall of Science and Technology of Hunan province (No. 2011FJ3002)

[作者简介] 陈枚 (1986-), 女, 湖南省浏阳市人, 硕士生, 主要从事乳腺癌及普外肿瘤的诊治及相关基因研究。E-mail: 511329882@qq.com

[通信作者] 张树友 (Zhang Shuyou, corresponding author), E-mail: zshuyou2@126.com

DNA 断裂、染色体畸变、基因突变等。细胞 DNA 损伤后, 会自发启动修复系统进行修复^[10], 修复方式主要有直接修复、碱基切除修复、双链断裂修复等^[11]。放射导致的损伤主要是 DNA 双链断裂 (DNA double stranded breaks, DSB), 涉及的途径主要是双链断裂修复^[12], 包括以 DNA 依赖蛋白激酶 (DNA dependent protein kinase, DNA-PK) 为主的非同源性末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ) 修复, 和以共济失调毛细血管扩张症突变 (ataxia capillaries expansion mutations, ATM) 基因为主的同源重组复 (homologous recombination, HR) 修复^[13]。NHEJ 在人类细胞的 DSB 修复中起主要作用^[14], 参与 NHEJ 修复的主要包括 Ku 二聚体、DNA-PK 的催化亚基 (DNA-PK catalytic subunit, DNA-PKcs)、Artemis、XRCC4 等^[15], 其过程可概括为: 当放射引起 DSB 时, Ku80 和 Ku70 亚单位迅速形成异源二聚体, 与受损 DNA 末端结合, 激活 DNA-PKcs, 引导 XRCC4 和 DNA 连接酶 IV 组成复合体, 最后由 DNA 连接酶 IV 定位并连接断裂的 DNA 双链末端, 完成修复^[16]。HR 修复涉及的蛋白主要包括 ATM、Rad51、DNA 连接酶等, 是 DNA 的精确修复方式^[17], 过程为切割加工 DNA 断裂末端, 暴露出单链 DNA 3' 末端, 后者与复制蛋白 A 分子结合起到稳定并保护 DNA 单链的作用。BRCA2 等促进 Rad51 及辅助蛋白与单链 DNA 结合形成核蛋白丝, Rad51 引导核蛋白丝识别同源 DNA 模板并催化 DNA 链的配对、延伸、形成 Holliday 联结, 最后 Holliday 联结经核酸酶和连接酶切割和再连接后解体, 完成双链 DNA 修复。

3 RNA 干扰 DNA 修复在放射增敏中的应用

针对 DNA 损伤修复基因的靶向抑制在理论上可以实现阻碍 DNA 修复, 从而起到放射增敏的效果。以细胞的 DNA 修复关键基因或调控分子为靶点, 运用 RNA 干扰技术进行干预进而增加其放射敏感性的研究越来越多, 也取得了一定的成就。

3.1 RNA 干扰 Ku 蛋白对放射敏感性的影响

Ku 蛋白由两条多肽链组成异源二聚体, 分别称为 Ku70 和 Ku80, 在 DSB 修复中起着辨认、结合和排列 DNA 末端并招募 DNA-PKcs 的作用, 参与 DNA 双链断裂缺口的修复^[18], 与 DNA-PKcs 共同组成 DNA-PK^[19]。Shintani 等^[20]对口腔鳞癌细胞株内 Ku80 的表达水平进行分析, 发现不同放射敏感性的细胞株中 Ku80 的表达水平无明显差异, 而在照射后却明显升高, 增高的量与肿瘤的放疗抵抗性相关。

分析其原因, 可能是放射损伤后自身 Ku 蛋白可以高效修复这种 DNA 损伤, 从而造成肿瘤细胞对射线抵抗。有学者推断, 抑制 Ku 蛋白使其功能丧失导致细胞损伤修复能力的降低, 可使肿瘤细胞对放射的敏感性增高。Ayene 等^[21]通过针对 Ku70-3 和 Ku70-4 两个靶序列化学合成 siRNA 后分别转染至宫颈癌 HeLa 细胞及人结肠癌细胞, 观察其对 Ku70 的抑制效果, 并进一步观察这些细胞受照射后的存活情况, 发现 Ku70 与放射敏感性有直接关系, 抑制 Ku70 的表达使其放射敏感性有明显提高。庄亮等^[22]通过设计合成了 2 对靶向抑制和 1 对无关阴性对照的 siRNA 的 DNA 序列, 合成时在每对编码 siRNA 的 DNA 链中间加入 9 个碱基的核苷酸作为茎环, 末尾插入终止序列, 插入质粒载体 pGenesil, 稳定转染入 HeLa 细胞, 获得了 Ku80 表达抑制的细胞模型, 使 Ku80 蛋白抑制率分别达到 89.3% 和 96.4%, 提高了 HeLa 细胞对 X 线的敏感性, 使其在 D10 剂量时的放射增敏比 (sensitization enhancement ratio, SER) 分别为 1.315 和 1.365。张妍等^[23]选择了 298~318 nt、1 061~1 081 nt、1 680~1 700 nt, 3 个靶位点进行了 Ku70 基因的 siRNA 设计, 筛选出抑制效果最为明显的 Ku70-siRNA, 转换为 shRNA 构建成 Ku70 的 RNA 干扰载体, 转染 HeLa 细胞后使其对射线照射的放射敏感性显著增高 ($P < 0.001$)。而 Vandersickel V 等^[24]利用慢病毒载体转染 MCF10A 细胞干扰 Ku70 的表达, 观察其对 γ 射线的敏感性的变化, 同样发现干扰 Ku70 能增强细胞的放疗敏感性。可见, 越来越多体内实验的证实 Ku 蛋白可作为放疗增敏的一个靶点。

3.2 RNA 干扰 DNA-PKcs 对放射敏感性的影响

DNA-PKcs 也称为 DNA 活化蛋白酶, 属 PI3K 家族, 其在放射损伤的非同源重组修复中具有重要的作用^[25]。研究^[26]表明, DNA-PKcs 的表达增加可能是子宫颈癌抗辐射的原因之一。相反, 低表达 DNA-PKcs 的头颈部肿瘤对放疗更敏感^[27], 低表达 DNA-PKcs 的胶质母细胞瘤术后放疗后患者的总生存期延长^[28]。在对前列腺癌^[29]、肺癌^[30]、子宫颈癌和胶质母细胞瘤^[31]等的研究中也证实, 低表达 DNA-PKcs 能够增加肿瘤细胞对放射的敏感性。综上所述, DNA-PKcs 的表达与肿瘤细胞的放射敏感性呈负性相关。Ishii-Ohba 等^[32]发现, DNA-PKcs 基因的 c-末端发生突变的重症免疫缺陷小鼠细胞对 DSB 的修复能力很差, 并且对放射线非常敏感。王春刚^[33]等构建以 DNA-PKcs 基因 mRNA 为靶序列的干扰质粒, 稳定转染人胰腺癌细胞 BxPC-3 细胞后,

DNA-PKcs 蛋白表达抑制率达 83%,在接受射线照射后转染组的放射敏感性显著高于对照组, SER 为 1.4。庄亮等^[34]也发现,抑制 DNA-PKcs 的表达可以促进 HeLa 细胞的放射敏感性。阿扎德等^[35]通过实验同样得出抑制 DNA-PK 会加速照射后癌细胞的死亡,利用 siRNA 敲除 DNA-PKcs 后极大地提高了细胞的照射敏感性。

3.3 RNA 干扰 ATM 对放射敏感性的影响

ATM 基因参与 DNA 损伤修复^[36],在 HR 修复中,ATM 直接或间接磷酸化 HR 修复复合体中的 Rad51 酪氨酸残基,促进同源重组复合物的形成,从而调控 DNA 损伤的修复。有研究^[37-38]表明,ATM 蛋白表达量可能与放射敏感性呈负相关,如果有选择地加重肿瘤细胞的 DNA 损伤,抑制其修复,引起 DNA 双链断裂修复障碍及细胞周期关卡消失,从而出现非正常细胞凋亡,即可达到放疗增敏的目的。冯俊等^[39]通过反义 ATM 多核苷酸抑制 ATM 表达,增强了喉鳞状细胞癌对放射治疗的敏感性。Zou 等^[40]通过设计并合成的 ATM 反义寡核苷酸使 ATM 的表达降低,细胞照射后的生长抑制率约为单独细胞照射的 1 倍,明显增强了头颈鳞癌细胞对放射线的增敏性。同样,区永聪^[41]则根据靶基因设计并合成 miRNA oligo 序列,构建了 miRNA 质粒,将其转染 HepG2 细胞后通过 γ H2AX 检测,发现沉默 ATM 后的细胞损伤更严重。

此外,除 DNA-PKcs、Ku70/80、ATM 等主要 DNA 放射损伤修复基因和蛋白外,还存在大量与 DNA 修复相关的基因和因子能够影响细胞的放射敏感性。Rad51 是参与同源重组的关键蛋白,Collis 等^[42]将抑制 Rad51 的核酶转染进 LNCaP 细胞,结果 Rad51 蛋白表达降低了 20%~50%,同时使前列腺癌细胞对线的敏感性增加了 40%~70%。Artemis 是目前研究最热门的 NHEJ 修复分子,刘海^[43]发现肿瘤细胞内高水平的 Artemis 表达与其放射抗拒存在一定的相关性,靶向抑制 Artemis 能够增强肿瘤对放射的敏感性且利于降低周围组织损伤。Zhou 等^[44]利用 RNA 干扰 A549 细胞 E3 泛素连接酶 RNF8 的表达,发现 RNF8 表达下调而放射敏感性增加,且与 DNA 修复受损相关。庄亮^[43]还通过运用 RNA 干扰技术多靶点同时抑制 Ku80 和 DNA-PKcs,发现在抑制 Ku80 基础上再抑制 DNA-PKcs 可导致细胞的放射敏感性显著升高,具有协同作用。

4 展 望

通过 RNAi 技术干扰 DNA 修复影响肿瘤细胞

的放射增敏研究取得了一定的效果,且越来越多的相关 DNA 修复基因及蛋白被发现,但应用于临床仍有大量的问题亟待解决。首先,目前进行的大多是单个基因的干预研究,而肿瘤是多基因病,期待能够多靶点抑制 DNA 修复,以最大限度增加放射治疗的敏感性。其次,基因导入系统尚不完善,病毒载体系统存在着较高的生物安全性问题,而非病毒载体系统的靶向性及导入效率均不甚理想。最后,基因治疗是否存在潜在的长期不良反应目前并无公论。期望随着放射增敏剂及 RNA 干扰技术的进一步研究,将 RNAi 技术早日投入肿瘤治疗的临床应用当中。

[参 考 文 献]

- [1] Awada A, Mano M, Hendlisz A, et al. New anticancer agents and therapeutic strategies in development for solid cancers: A clinical perspective [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2004, 4(1): 53-60.
- [2] Ashihara E, Kawata E, Maekawa T. Future prospect of RNA interference for cancer therapies [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(3): 345-360.
- [3] Holoch D, Moazed D. RNAi in fission yeast finds new targets and new ways of targeting at the nuclear periphery [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(8): 741-745.
- [4] Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4): 642-655.
- [5] Masiero M, Nardo G, Indraccolo S, et al. RNA interference: Implications for cancer treatment [J]. *Mol Aspects Med*, 2007, 28(1): 143-166.
- [6] Rual JF, Klitgord N, Achaz G. Novel insights into RNAi off-target effects using *C. elegans* paralogs [J]. *BMC Genomics*, 2007, 8: 106.
- [7] Manjunath N, Dykxhoorn DM. Advances in synthetic siRNA delivery [J]. *Discov Med*, 2010, 9(48): 418-430.
- [8] Hannon GJ. RNA interference [J]. *Nature*, 2002, 418(6894): 244-251.
- [9] Chen J, Xie J. Progress on RNAi-based molecular medicines [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 3971-3980.
- [10] Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, et al. Genetic polymorphisms and esophageal cancer risk [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(8): 1643-1658.
- [11] Ding J, Miao ZH, Meng LH et al. Emerging cancer therapeutic opportunities target DNA-repair systems [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(6): 338-344.
- [12] Jeggo PA. Risks from low dose/dose rate radiation: What an understanding of DNA damage response mechanisms can tell us [J]. *Health Phys*, 2009, 97(5): 416-425.
- [13] Köcher S, Rieckmann T, Rohaly G, et al. Radiation-induced double-strand breaks require ATM but not artemis for homologous recombination during S-phase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(17): 8336-8347.
- [14] Datta K, Purkayastha S, Neumann RD, et al. An in vitro DNA double-strand break repair assay based on end-joining of defined du-

- plex oligonucleotides [J]. *Meth Mol Biol*, 2012, 920: 485-500.
- [15] Lieber MR, Gu J, Lu H, et al. Nonhomologous DNA end joining (NHEJ) and chromosomal translocations humans [J]. *Subcell Biochem*, 2010, 50: 279-296.
- [16] Ochi T, Sibanda BL, Wu Q, et al. Structural biology of DNA repair: Spatial organisation of the multicomponent complexes of non-homologous end joining [J]. *J Nucleic Acids*, 2010, 2010: 621695.
- [17] Mimori T, Akizuki M, Yamagata H, et al. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap [J]. *J Clin Invest*, 1981, 61(3): 611-620.
- [18] Suwaki N, Klare K, Tarsounas M. RAD51 paralogs: Roles in DNA damage signalling, recombinational repair and tumorigenesis [J]. *Semin Cell Dev Biol*. 2011, 22(8): 898-905.
- [19] Oksenyshyn V, Kumar V, Liu XF, et al. Unctional redundancy between the XLF and DNA-PKcs DNA repair factors in V(D)J recombination and nonhomologous DNA end joining [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(6): 2234-2239.
- [20] Shintani S, Mihara M, Li C, et al. Up-regulation of DNA dependent protein kinase correlates with radiation resistance in oral squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(10): 894-900.
- [21] Ayene IS, Ford LP, Koch CJ. Ku protein targeting by Ku70 small interfering RNA enhance human cancer cell response to topoisomerase II inhibitor and gamma radiation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(4): 529-536.
- [22] 庄亮, 于世英, 黄晓园, 等. Ku80 表达抑制细胞模型的建立及其功能检测 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2007, 27(5): 447-450.
- [23] 张妍, 尹元. RNA 干扰 Ku70 基因对宫颈癌 Hela 细胞放射敏感性影响的实验研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(12): 1916-1920.
- [24] Vandersickel V, Mancini M, Marras E, et al. Lentivirus-mediated RNA interference of Ku70 to enhance radiosensitivity of human mammary epithelial cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 2010, 86(2): 114-124.
- [25] Helmink BA, Sleckman BP. The response to and repair of RAG-mediated DNA double-strand breaks [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 175-202.
- [26] Beskaw C, Skikumieni J, Holgersson A, et al. Radioresistant cervical cancer shows upregulation of the NHEJ proteins DNA-PKcs, Ku70 and Ku86 [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(5): 816-821.
- [27] Lee SW, Cho KJ, Park JH, et al. Expressions of Ku 70 and DNA-PKcs as prognostic indicators of local control in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(5): 1451-1457.
- [28] Kase M, Vardia M, Lipping A, et al. Impact of PARP-1 and DNA-PK expression on survival in patients with glioblastoma multiforme [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(1): 127-131.
- [29] Bouchaert P, Guerif S, Debiais C, et al. DNA-PKcs expression predicts response to radiotherapy in prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(5): 1179-1185.
- [30] 岑伟健, 潘焱, 李伟雄, 等. 不同放射敏感性肺癌细胞株中 DNA-PKcs 蛋白表达情况比较 [J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(11): 2241-2243.
- [31] Zhuang W, Li B, Long L, et al. Knockdown of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit radiosensitizes glioma-initiating cells by inducing autophagy [J]. *Brain Res*, 2011, 1371: 7-15.
- [32] Ishii-Ohba H, Kobayashi S, Nishimura M, et al. Existence of a threshold-like dose for gamma-ray induction of thymic lymphomas and no susceptibility to radiation-induced solid tumors in SCID mice [J]. *Mutat Res*, 2007, 619(1/2): 124-133.
- [33] 王春刚, 韩玲, 张晓青, 等. RNA 干扰抑制胰腺癌细胞 DNA-PKcs 基因表达对放射敏感性的影响 [J]. *胰腺病学*, 2006, 2: 88-91.
- [34] 庄亮, 于世英, 黄晓园, 等. DNA-PKcs, Ku80 及 ATM 备选宫颈癌放疗增敏靶点的体外研究 [J]. *癌症*, 2007, 26(7): 724-729.
- [35] Azad A, Jackson S, Cullinane C, et al. Inhibition of DNA-dependent protein kinase induces accelerated senescence in irradiated human cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12): 1696-1707.
- [36] Lin CS, Wang YC, Huang JL, et al. Autophagy and reactive oxygen species modulate cytotoxicity induced by suppression of ATM kinase activity in head and neck cancer cells [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(11): 1152-1158.
- [37] Liu S, Opiyo SO, Manthey K, et al. Distinct roles for DNA-PK, ATM and ATR in RPA phosphorylation and checkpoint activation in response to replication stress [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(21): 10780-10794.
- [38] Parsons JL, Khoronenkova SV, Dianova II, et al. Phosphorylation of PNKP by ATM prevents its proteasomal degradation and enhances resistance to oxidative stress [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(22): 11404-11415.
- [39] 冯俊, 李丽, 邹建, 等. 下调 ATM 表达对喉鳞状细胞癌放射敏感性影响的体内研究 [J]. *山西医科大学学报*, 2013, 44(2): 127-129.
- [40] Zou J, Qiao X, Ye H, et al. Antisense inhibition of ATM gene enhances the radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma in mice [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27: 56.
- [41] 区永聪. miRNA 沉默 ATM 基因对 HepG2 在电离辐射后 DNA 的损伤及修复的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [42] Collis SJ, Tighe A, Scott SD, et al. Ribozyme minigene-mediated RAD51 down-regulation increases radiosensitivity of human prostate cancer cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(7): 1534-1538.
- [43] 刘海. 靶向抑制 DNA 修复基因 Artemis 增强肿瘤细胞放射敏感性的研究 [D]. 杭州: 浙江大学医学院, 2011.
- [44] Zhou H, Mu X, Chen J, et al. RNAi silencing targeting RNF8 enhances radiosensitivity of a non-small cell lung cancer cell line A549 [J]. *Int J Radiat Biol*, 2013, 89(9): 708-715.
- [43] 庄亮. DNA-PK 作为放疗增敏靶点的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学同济医学院, 2007.

[收稿日期] 2013 - 12 - 30 [修回日期] 2014 - 02 - 05

[本文编辑] 黄静怡