

PTEN-Long 对肝癌细胞的抑制作用研究

张谢 谭麟 林剑 毛琦洪 李宏

【摘要】目的 探讨第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)基因编码 PTEN 的一种变形体 PTEN-Long 对肝癌细胞的抑制作用。**方法** 细胞质粒转染法转染 PTEN-Long 于人肾上皮 293T 细胞,其溶解产物通过疏水作用和离子交换作用分离纯化 PTEN-Long 蛋白;采用 Western blot 法检测分离纯化的 PTEN-Long 蛋白;以不同浓度 PTEN-Long 蛋白干预肝癌 HepG2、HUH6、FOCUS 细胞,并采用 MTS 法检测细胞存活情况。将 40 只 129S1/SvImJ 小鼠按随机数字表法分为 PTEN-Long 组(腹腔注射 0.2ml PTEN-Long,剂量 4mg/kg 体重,1 次/d)和对照组(腹腔注射 0.2ml 0.9%氯化钠注射液,1 次/d),每组 20 只。小鼠大腿根部接种肝癌 HepG2(两组分别各 10 只)或 HUH6(两组分别各 10 只)细胞混合液,游标卡尺测量计算肿瘤体积。**结果** 分离纯化后 PTEN-Long 蛋白纯度较高,约 80%。与空白对照组比较,5nmol/L 浓度以上的 PTEN-Long 对肝癌 HepG2、HUH6 细胞有明显的抑制作用,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而 PTEN-Long 对肝癌 FOCUS 细胞无明显抑制作用,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。异种移植试验显示,与对照组相比,PTEN-Long 组小鼠肿瘤体积明显较小($P < 0.05$)。**结论** 分离纯化提取的 PTEN-Long 对肝癌细胞起抑制作用,这或为肝癌分子靶向治疗提供新思路。

【关键词】 肝癌 PTEN-Long 抑制

Inhibitory effect of PTEN-Long on hepatocellular carcinoma cells ZHANG Xie, TAN Lin, LIN Jian, et al. Department of Pharmacy, Ningbo Medical Treatment Center Li Huili Hospital, Ningbo 315040, China

【Abstract】Objective To investigate the inhibitory effect of PTEN-Long, a variant of chromosome 10 homologous deletion phosphatase-tensin(PTEN), on hepatocellular carcinoma(HCC) cells. **Methods** Plasmid containing PTEN-Long gene was transfected into human renal epithelial 293T cells, the PTEN-Long protein was isolated from cell lysate, purified by hydrophobic interaction and ion exchange, and verified by Western blot. MTS assay was used to detect the survival of human HCC HepG2, HUH6 and FOCUS cells with different concentrations of PTEN-Long. Forty 129S1/SvImJ mice were randomly divided into PTEN-Long group (intraperitoneal injection of PTEN-Long protein 4mg/kg body weight, once a day) and control group (intraperitoneal injection of same volume of sodium chloride, once a day), with 20 mice in each group. The mice were inoculated with HepG2 ($n=10$ in each group) or HUH6 cell mixture ($n=10$ in each group) at thigh root, and the tumor volume was calculated by Vernier caliper measurement. **Results** The purity of produced PTEN-Long protein was 80%. Compared with the blank control group, PTEN-Long above 5nmol/L had significant inhibitory effects on HepG2 and HUH6 cells ($P < 0.05$); however, had no significant inhibitory effect on FOCUS cells ($P > 0.05$). The xenograft showed that the tumor volume of the PTEN-Long group was significantly smaller than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** PTEN-Long protein can inhibit liver cancer cells, which may provide new ideas for molecular targeted therapy of liver cancer.

【Key words】 Liver cancer PTEN-Long Inhibition

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.15.2018-3079

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2016DTA009);浙江省公益技术应用研究计划项目(2017C35002);宁波市科技项目(2013C51009)

作者单位:315040 宁波市医疗中心李惠利医院药剂科(张谢),普外科(毛琦洪、李宏);宁波市第一医院普外科(谭麟);宁波大学医学院附属医院普外科(林剑)

通信作者:李宏, E-mail: lancet2017@163.com

我国 HBV 携带者约 9 000 万,每年新发肝癌病例约 32 万,占全球 55%;60 岁以下男性肝癌发病率和死亡率居恶性肿瘤首位,肝癌患者 5 年生存率不足 10%,形势不容乐观^[1-2]。目前,手术是肝癌首选的治疗方法,但是手术治疗主要针对早期肝癌患者;对于晚期及术后复发患者,探寻新的治疗方法使其延长生存时间、提高生活质量已十分迫切。2013 年 Hopkins 等^[3]发现了第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)基因编

码 PTEN 的一种变形体,命名为 PTEN-Long,其与 PTEN 高度同源。PTEN-Long 在 PTEN 的 N 端增加了 173 个氨基酸,且在进化上高度保守,是新发现的一个具有磷酸酶活性的抑癌蛋白^[2-5]。PTEN-Long 的存在依赖于 PTEN 的表达,且表达水平和 PTEN 成正比^[6]。本研究拟从 PTEN-Long 表达水平较高的人肾上皮 293T 细胞溶解产物中分离纯化 PTEN-Long,观察其对肝癌细胞的抑制作用,以及对肝癌移植小鼠的肿瘤抑制作用,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料和仪器

1.1.1 实验动物 129S1/SvImJ 小鼠 40 只,SPF 级,体重 18~22g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,在宁波大学动物实验中心分笼饲养。

1.1.2 主要材料 人肾上皮 293T 细胞及肝癌 HepG2、HUH6、FOCUS 细胞(中国科学院上海细胞库),DMEM 培养基(美国 Gibco 公司,批号:10569010),FBS(美国 Gibco 公司,批号:10091130),PTEN(138G6)抗体(美国 Cell Signaling 公司,批号:9559),鼠抗兔二抗(美国 Santa Cruz 公司,批号:sc-2358),BCA 蛋白测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:P0012),单溶液细胞增殖检测试剂盒(MTS 法,美国 Promega 公司,批号:G3580),脂质体 2000 转染试剂盒(美国 Invitrogen 公司,批号:11668);pcDNA3.1-PTEN-Long 质粒由美国纽约斯隆癌症中心赠送。

1.1.3 主要仪器 高速冷冻离心机(micro21R 型,美国 Thermo Fisher 公司),超纯水(Direct-Q3 型,美国 Millipore 公司),酶标仪(680 型,美国 Bio-Rad 公司),细胞培养箱(BB15 型,美国 Thermo Fisher 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 293T 细胞和肝癌 HepG2、HUH6、FOCUS 细胞用含 10% FBS、双抗(50mg/ml 青霉素+50mg/ml 链霉素)的高糖 DMEM 培养基,在 37℃、5% CO₂ 及饱和湿度条件下培养,取对数生长期细胞进行实验。2×10⁵ 个细胞/3ml 接种于直径 100mm 培养皿中,待其贴壁长到全皿的 80%~90%时收集细胞。

1.2.2 细胞转染 按照脂质体 2000 转染试剂盒说明书将 pcDNA3.1-PTEN-Long 质粒转染进入 293T 细胞。转染前 1d,细胞铺板于直径 100mm 培养皿中,使其转染密度约为 90%。转染试剂用 Opti-MEM 无血清培养基稀释,细胞也用 Opti-MEM 无血清培养基孵育。转染 6h 后,转染培养基换成完全培养基(包含 10%FBS 和 50mg/ml

青霉素+50mg/ml 链霉素)。细胞转染 48h 后,提取蛋白。

1.2.3 PTEN-Long 分离纯化 将转染 pcDNA3.1-PTEN-Long 质粒后的 293T 细胞用 1~2ml PBS 洗涤 3 次,加入 3ml 0.25%胰酶-EDTA 进行消化,血清终止消化;将细胞液移到 15ml 无菌离心管中,1 000r/min 离心 3min;然后重新悬浮在含 1%聚乙二醇辛基苯基醚(Triton X-100)的细胞裂解液中。悬浮液经 Dounce 型组织碾磨器碾磨数次后置于冰上孵育 30min,使细胞充分裂解;裂解液离心 10min(15 000r/min),弃去上清液。将沉淀重新悬浮在含 0.5mol/L NaCl 的细胞裂解液中碾磨数次,后置于冰上孵育 30min;裂解液离心 10min(15 000r/min),留取上清液。在上清液中加入 40%的硫酸铵溶液直至 PTEN-Long 沉淀,沉淀后的 PTEN-Long 离心 10min(15 000r/min),与未沉淀杂蛋白分离。沉淀中的 PTEN-Long 用细胞裂解液重新溶解,分别经疏水柱(HIC)、阳离子交换柱(SP)、阴离子交换柱(Q)分离纯化,得到纯化的 PTEN-Long 蛋白。

1.2.4 PTEN-Long 蛋白表达检测 经分离纯化的 PTEN-Long 蛋白用 Western blot 法检测表达纯度。按蛋白裂解液说明书提取蛋白,BCA 法测定总蛋白浓度,蛋白变性后行 SDS-PAGE 电泳,湿转到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,加入 3% BSA 封闭液,室温下孵育 2h,加入 PTEN(1:300),4℃封闭过夜,弃一抗,Tris-HCl 缓冲液+吐温(TBST)洗 3 遍。加入 1:10 000 的二抗,室温孵育 2h 后,弃二抗,TBST 洗 3 遍,增强化学荧光发光法显影,曝光。

1.2.5 肝癌 HepG2、HUH6、FOCUS 细胞存活情况检测 采用 MTS 法。分别将 HepG2、HUH6、FOCUS 细胞悬液以每孔 100μl[含(5~8)×10³ 个细胞/ml]接种于 96 孔板中,并加入终浓度为 0.3125、0.625、1.25、2.5、5、10、20、40nmol/L 的 PTEN-Long(100μl/孔),并设空白对照组,均设置 3 个复孔。每孔加入 MTS 液 10μl,孵育 4h 后测定 490nm 吸光度值,以此反映 PTEN-Long 对细胞存活的影响。

1.2.6 动物模型建立与分组 将 40 只小鼠按随机数字表法分成 PTEN-Long 组和对照组,每组 20 只。消毒小鼠大腿根部皮肤,并在消毒部位接种 0.2ml 含细胞数 5×10⁵ 个的肝癌 HepG2(两组分别各 10 只)或 HUH6(两组分别各 10 只)细胞悬液。对照组小鼠腹腔注射 0.9%氯化钠注射液 0.2ml,1 次/d;PTEN-Long 组小鼠腹腔注射 PTEN-Long(剂量 4mg/kg 体重,溶于 0.2ml 0.9%氯化钠注射液中),1 次/d。用游标卡尺测量各组小鼠肿瘤长径和短径,计算肿瘤体积,肿瘤体积=1/2ab²(a、b 分别表

示长径、短径)。

1.3 观察指标 (1)PTEN-Long 分离纯化结果;(2)PTEN-Long 对肝癌 HepG2、HUH6、FOCUS 细胞的抑制作用;(3)比较 PTEN-Long 组与对照组小鼠肿瘤体积。

1.4 统计学处理 应用 GraphPad 5.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTEN-Long 分离纯化结果 Western blot 法检测分离纯化后的 PTEN-Long 蛋白(图 1),纯化后 PTEN-Long 蛋白纯度较高,约 80%。

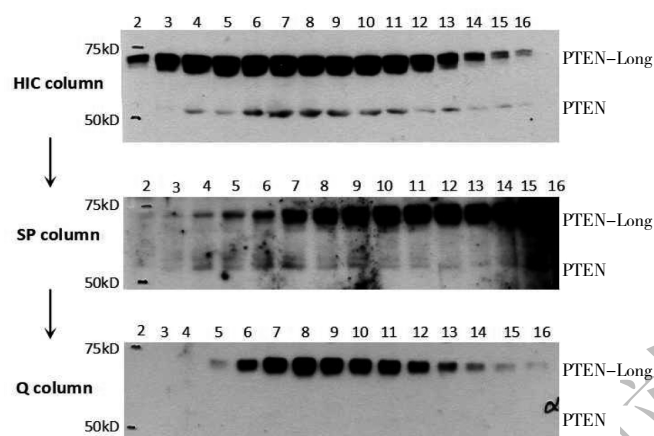


图 1 PTEN-Long 分离纯化结果电泳图

2.2 PTEN-Long 对肝癌 HepG2、HUH6、FOCUS 细胞抑制作用观察结果 与空白对照组比较,5nmol/L 浓度以上的 PTEN-Long 对肝癌 HepG2、HUH6 细胞有明显的抑制作用,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而 PTEN-Long 对肝癌 FOCUS 细胞无明显抑制作用,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。且 PTEN-Long 对肝癌 HepG2、HUH6 细胞的半抑制浓度分别为 12、26nmol/L(图 2)。

2.3 PTEN-Long 组与对照组小鼠肿瘤体积比较 与对照组相比,从 14d 开始,PTEN-Long 组肝癌 HepG2 细胞移植小鼠肿瘤体积明显较小(图 3),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与对照组相比,从 12d 开始,PTEN-Long 组肝癌 HUH6 细胞移植小鼠肿瘤体积明显变小(图 4),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

最新统计数据显示,全球肝癌 5 年生存率为 5%~30%,而我国大陆地区肝癌 5 年生存率仅从 2000 至

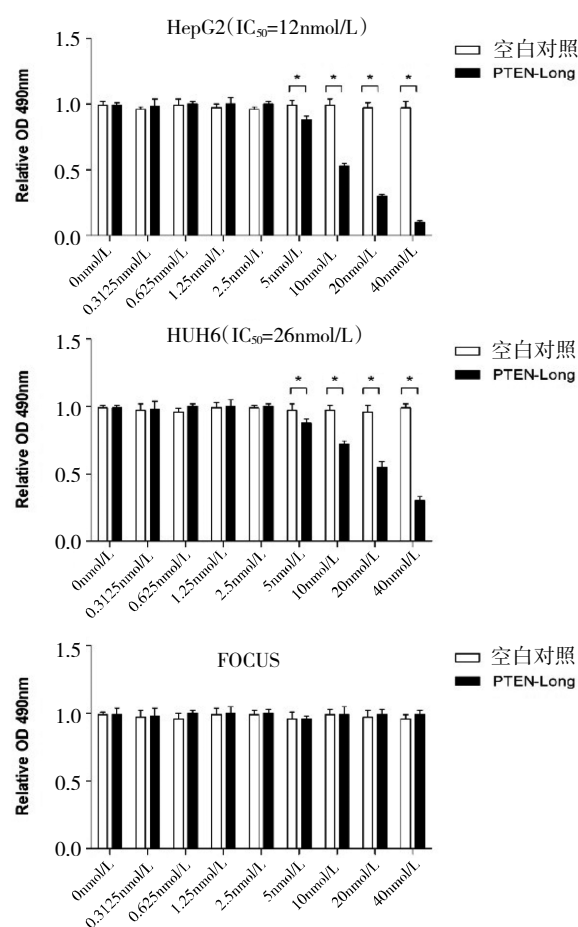


图 2 PTEN-Long 对肝癌 HepG2、HUH6、FOCUS 细胞抑制作用比较(* $P < 0.05$)

2004 年时的 11.7%上升到 2010 至 2014 年的 14.1%,生存率仍不乐观^[7]。故深入研究肝癌发生、发展的分子机制,寻求新的肝癌靶向治疗药物,对于延缓疾病进程、降低病死率有着重要的临床意义。

PTEN 基因在人类很多癌症中发生突变或缺失,且几乎一半的肝癌患者存在 PTEN 基因的缺失^[8-9]。HBV 感染的肝癌患者 PTEN 蛋白水平明显升高,但 AKT 下调,提示 PTEN 参与了 HBV 中不受控制的或增加的蛋白表达^[10]。PTEN 低表达的肝癌患者术后疾病无进展时间与总生存率明显下降,且肿瘤体积更大,甲胎蛋白(AFP)水平更高,这说明 PTEN 与肝癌的发展和预后有明显的临床相关性^[11]。因此,临床对 PTEN 用于癌症治疗抱有期望,认为通过间接增加 PTEN 在细胞内的表达,或是利用腺病毒等载体将 PTEN 的 cDNA 重新引入有 PTEN 基因缺陷的患者体内,可抑制肿瘤的发生、发展^[12-13]。

2013 年发现的一种新 PTEN 变体 PTEN-Long,已被鉴定为从 PTEN mRNA 的 5'UTR 中的另一翻译起始

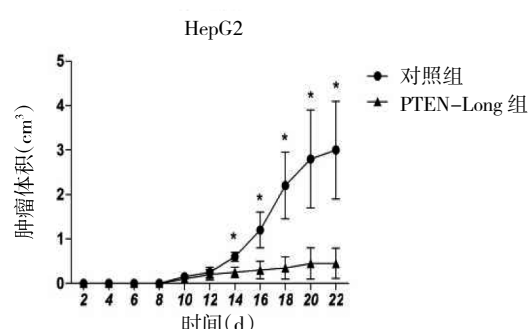
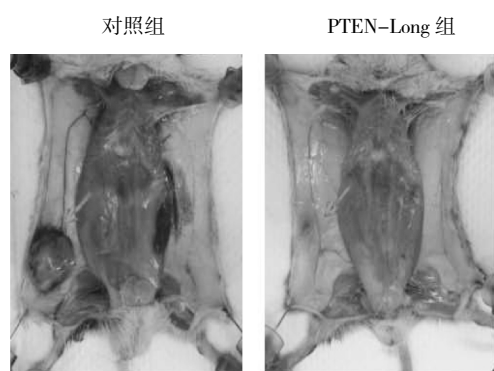


图3 PTEN-Long 组与对照组小鼠(移植 HepG2 细胞)肿瘤体积比较(* $P<0.05$)

密码子(CUG)翻译,在 N 端包含比 PTEN 额外的 173 个氨基酸,而在 N 端多出来的结构能够协助 PTEN-Long 进入细胞,从而发挥作用^[2,6,14]。本课题组前期研究发现,PTEN-Long 可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,抑制肿瘤的发生^[15]。有研究显示,与 PTEN 相比,PTEN-Long 以外源蛋白形式发挥抗病毒作用,且 PTEN-Long 增强了 I 型 IFN 和促炎症细胞因子的反应,提示 PTEN-Long 与 PTEN 相比可能具有更多的额外功能^[16]。

本研究通过从经质粒转染的人肾上皮 293T 细胞溶解产物中分离纯化 PTEN-Long,用其干预各类肝癌细胞,发现 PTEN-Long 能明显抑制肝癌细胞生长;且异种移植试验显示,PTEN-Long 可以抑制肝癌细胞成瘤。这提示 PTEN-Long 对肝癌细胞起抑制作用,这或为肝癌分子靶向治疗提供新思路。

4 参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90. DOI: 10.3322/caac.20107.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5):E359-386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [3] Hopkins BD, Fine B, Steinbach N, et al. A secreted PTEN phos-

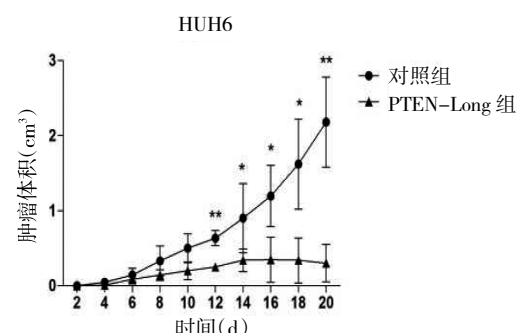
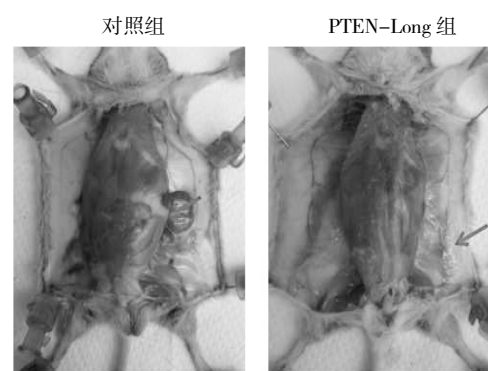


图4 PTEN-Long 组与对照组小鼠(移植 HUH6 细胞)肿瘤体积比较(* $P<0.05$)

- phatase that enters cells to alter signaling and survival[J]. Science, 2013, 341(6144):399-402. DOI: 10.1126/science.1234907.
- [4] Hopkins BD, Parsons RE. Molecular pathways: intercellular PTEN and the potential of PTEN restoration therapy[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(21):5379-5383. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2661.
- [5] Lavictoire SJ, Gont A, Julian LM, et al. Engineering PTEN-L for Cell-Mediated Delivery[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2017, 9: 12-22. DOI: 10.1016/j.omtm.2017.11.006.
- [6] Zhang X, Yin B, Zhu F, et al. A PTEN translational isoform has PTEN-like activity[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(5):524-532. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.10.03.
- [7] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125):1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [8] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer[J]. Science, 1997, 275(5308):1943-1947.
- [9] Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, et al. Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas [J]. J Clin Invest, 2004, 113(12): 1774-1783.
- [10] Golob-Schwarzl N, Krassnig S, Toeglhofer AM, et al. New liver cancer biomarkers: PI3K/AKT/mTOR pathway members and eukaryotic translation initiation factors[J]. Eur J Cancer, 2017, 83:

(下转第 1583 页)

- substitutes[J]. Clin Oral Implants Res, 2015, 26(5): 606–614. DOI: 10.1111/clr.12395.
- [2] Le BQ, Nurcombe V, Cool MK, et al. The Components of Bone and What They Can Teach Us about Regeneration[J]. Materials, 2017, 11(1):14. DOI:10.3390/ma11010014.
- [3] Noori A, Ashrafi SJ, Vaez-Ghaemi R, et al. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 4937–4961. DOI:10.2147/ijn.s124671.
- [4] Albala DM. Fibrin sealants in clinical practice[J]. Cardiovasc Surg, 2003, 11(Suppl 1): 5–11. DOI:10.1016/S0967-2109(03)00065-6.
- [5] Janmey PA, Winer JP, Weisel JW. Fibrin gels and their clinical and bioengineering applications[J]. J R Soc Interface, 2009, 6(30):1–10. DOI:10.1098/rsif.2008.0327.
- [6] Breen A, O'Brien T, Pandit A. Fibrin as a delivery system for therapeutic drugs and biomolecules[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2009, 15(2): 201–214. DOI:10.1089/ten.teb.2008.0527.
- [7] Yamada Y, Boo JS, Ozawa R, et al. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2003, 31(1): 27–33. DOI:10.1016/S1010-5182(02)00143-9.
- [8] Patel VV, Zhao L, Wong P, et al. Controlling bone morphogenetic protein diffusion and bone morphogenetic protein-stimulated bone growth using fibrin glue[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(11): 1201–1206. DOI:10.1097/01.brs.0000217650.90861.99.
- [9] 吴国明, 周辉. 纤维蛋白胶在骨科中的应用及前景展望[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(3): 269–271. DOI:10.3969/j.issn.1673-6613.2010.03.037.
- [10] Xiu J, Fan J, Li J, et al. Different Angiogenic Abilities of Self-Setting Calcium Phosphate Cement Scaffolds Consisting of Different Proportions of Fibrin Glue[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(3): 1–9. DOI:10.1155/2014/785146.
- [11] Xu HH, Quinn JB, Takagi S, et al. Strong and macroporous calcium phosphate cement: Effects of porosity and fiber reinforcement on mechanical properties[J]. J Biomed Mater Res, 2001, 57(3): 457–466. DOI:10.1002/1097-4636(20011205)57:3<457::AID-JBM1189>3.0.CO;2-X.
- [12] Juhan-Vague I, Hans M. From fibrinogen to fibrin and its dissolution[J]. Bull Acad Natl Med, 2003, 187(1): 69–84.
- [13] Abiraman S, Varma HK, Umashankar PR, et al. Fibrin glue as an osteoinductive protein in a mouse model[J]. Biomaterials, 2002, 23(14): 3023–3031.
- [14] Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003, 95(5): 521–528. DOI:10.1067/moe.2003.152.
- [15] Abiraman S, Varma HK, Umashankar PR, et al. Fibrin glue as an osteoinductive protein in a mouse model[J]. Biomaterials, 2002, 23(14): 3023–3031. DOI:10.1016/s0142-9612(02)00064-9.
- [16] 田刚, 徐晓刚, 周中华. Bio-oss 结合纤维蛋白胶修复犬下颌骨缺损[J]. 第二军医大学学报, 2007, 6: 620–623. DOI:10.3321/j.issn:0258-879X.2007.06.009.
- [17] Carmagnola D, Berglundh T, Lindhe J. The effect of a fibrin glue on the integration of Bio-Oss with bone tissue. A experimental study in labrador dogs[J]. J Clin Periodontol, 2002, 29(5): 377–383. DOI:10.1034/j.1600-051X.2002.290501.x.
- [18] Bosch P, Braun F, Eschberger J, et al. [The action of high-concentrated fibrin on bone healing (author's transl)][J]. Arch Orthop Unfallchir, 1977, 89(3): 259–273. DOI:10.1007/BF00416954.
- [19] Arnaud E, Morieux C, Wybier M, et al. Potentiation of transforming growth factor (TGF- β 1) by natural coral and fibrin in a rabbit cranioplasty model[J]. Calcif Tissue Int, 1994, 54(6): 493–498. DOI:10.1007/BF00334331.

(收稿日期: 2019-03-23)

(本文编辑: 李媚)

(上接第 1578 页)

56–70. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.003.

[11] Luo X, Liao R, Hanley KL, et al. Dual Shp2 and Pten Deficiencies Promote Non-alcoholic Steatohepatitis and Genesis of Liver Tumor-Initiating Cells[J]. Cell Rep, 2016, 17(11):2979–2993. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.11.048.

[12] Liang H, He S, Yang J, et al. PTEN α , a PTEN isoform translated through alternative initiation, regulates mitochondrial function and energy metabolism[J]. Cell Metab, 2014, 19(5):836–848. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.023.

[13] Liu Z, Ke F, Duan C, et al. Mannan-conjugated adenovirus enhanced gene therapy effects on murine hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo[J]. Bioconjug Chem, 2013, 24(8): 1387–1397.

[14] Zhang H, Zhou X, Xu C, et al. Synergistic tumor suppression by adenovirus-mediated ING4/PTEN double gene therapy for gastric cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2016, 23(1):13–23. DOI: 10.1038/cgt.2015.59.

[15] Wang H, Zhang P, Lin C, et al. Relevance and therapeutic possibility of PTEN-long in renal cell carcinoma[J]. PLoS One, 2015, 10(2):e114250. DOI:10.1371/journal.pone.0114250. eCollection 2015.

[16] Cao Y, Wang H, Yang L, et al. PTEN-L promotes type I interferon responses and antiviral immunity[J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15(1):48–57. DOI: 10.1038/cmi.2017.102.

(收稿日期: 2018-12-11)

(本文编辑: 李媚)

•1583•