研究进展

酸性调宁蛋白的研究进展

雷　蕾,刀　庆,牛成慧,韩雁冰*

(昆明医科大学第一附属医院神经内科,昆明　650032)

【摘要】 酸性调宁蛋白是一种肌动蛋白结合蛋白,它在平滑肌细胞和非肌细胞中均有表达,并且参与树突棘重塑、细胞骨架重组、平滑肌细胞收缩调控、骨骼肌发育调节、胎盘形成与胚胎发育、细胞的信号传导等。酸性调宁蛋白表达的改变与耐药性癫痫、大肠癌、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、卵巢癌的发生进展相关,研究该蛋白表达量的改变有利于这些疾病的诊断及预后的判断。

【关键词】 调宁蛋白;树突棘重塑;细胞骨架重组;平滑肌

【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856(2018) 07-0092-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.07.016

Research progress of acid calponin

LEI Lei, DAO Qing, NIU Chenghui, HAN Yanbing*

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

【Abstract】 Acid calponin is an actin filament-associated regulatory protein expressed in smooth muscle and non-muscle cells. The roles of acid calponin in regulating dendritic spine remodeling, cytoskeletal rearrangement, smooth muscle contraction, skeletal muscle development, placentation processes, embryonic development, and signal transduction have been investigated extensively. These roles indicate that changes in acid calponin expression are related to the occurrence and development of drug-resistant epilepsy, colorectal cancer, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, and ovarian cancer, which are significant for diagnosis and prognosis.

【Key words】 calponin; dendritic spine remodeling; cytoskeletal rearrangement; smooth muscle

调宁蛋白(calponin)是一种表达于平滑肌细胞及非肌细胞(神经元、成纤维细胞、人绒毛膜癌细胞等)中的调节蛋白,它们能与肌动蛋白结合,抑制由肌动蛋白激活的肌球蛋白 ATP 酶的活性,是一个分子量在 $34 \times 10^3 \sim 37 \times 10^3$(292 ~ 330 个氨基酸)的肌动蛋白家族。

1　调宁蛋白概述

Calponin 最早发现于鸡砂囊平滑肌组织中,参与平滑肌的收缩调节[1]。在早期对蛋白结合作用的研究中发现,calponin 能与肌动蛋白(actin)[2]、交联蛋白(cross-links actin)[3]、钙调蛋白(calmodulin)[4]、原肌球蛋白(tropomyosin)[5]、肌球蛋白(myosin)[6]、结蛋白(desmin)[7]、微管蛋白(tubulin)[8]、钙调素结合蛋白(caldesmon)[9]、凝溶胶蛋白(gelsolin)[10]结合,参与细胞增殖、细胞骨架维持等多种功能调节。

目前在脊椎动物中,已分离出 calponin 的三种

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(编号:81660228);云南省科技计划项目(编号:2017FA041);云南省教育厅科学研究基金研究生项目(编号:2016YJS055)。

[作者简介]雷蕾(1993—　),女,硕士研究生,研究方向:癫痫的基础研究。E-mail: tracylei1993@163.com

[通信作者]韩雁冰(1972—　),女,副主任医师,研究方向:癫痫的发病机制和临床防治。E-mail: ynhyb@163.com

异构体。根据其等电点(isoelectric point, pI)的不同,分为碱性调宁蛋白(h1-calponin, pI = 9.4)、中性调宁蛋白(h2-calponin, pI = 7.5)、酸性调宁蛋白(h3-calponin, pI = 5.2)[11]。通过在多种物种中对这三种 calponin 异构体 cDNA 测序发现,h2-calponin 和 h3-calponin 的前 273 个氨基酸残基与 h1-calponin 高度相似,但其羧基末端序列有较大的差异,从而导致三种异构体不同的分子量大小和电荷[12-13]。这三种异构体是其三种同源基因的产物。在人类基因组里,编码 h1-calponin 的 *CNN*1 基因位于染色体 19p13.2-p13.1[14],编码 h2-calponin 的 *CNN*2 基因位于 19p13.3[15],编码 h3-calponin 的 *CNN*3 基因位于 1p22-p21[16]。这三种基因亚型表现出不同的组织及细胞特性。H1-calponin 主要表达于终末分化和非增殖性的平滑肌细胞中,参与平滑肌的收缩调控[17]。H2-calponin 在组织中则有更为广泛的分布,包括平滑肌细胞、表皮角质细胞[18]、成纤维细胞[19]、肺泡细胞、内皮细胞[20]、髓系白细胞[21]。H3-calponin 在平滑肌细胞及非肌细胞中均有发现,被认为在神经元重塑中参与肌动蛋白的调节[22]。

2　酸性调宁蛋白的分子生物学特点

H3-calponin 最初发现于大鼠主动脉血管平滑肌中,该蛋白前 273 个氨基酸残基与 h1-calponin 具有高度同源性,但在羧基末端的剩余 57 个残基组成了一个特殊的强酸性质的结构域,与纤维状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin)结合,受钙离子和钙调蛋白的调节[23]。体外实验研究发现,h3-calponin 和 h1-calponin 与 F-actin 竞争性结合。H3-calponin 与 F-actin 之间亲和力较高,两者的解离常数 K_d 值为:$1.6 \times 10^5 (mol/L)^{-1}$,具有浓度依赖性,当 h3-calponin 与肌动蛋白分子摩尔比值为 1∶1 ~ 1∶2时,两种蛋白的结合趋于饱和。与 h1-calponin 能与多种蛋白结合的特性不同,虽然 h3-calponin 与 F-actin 有结合位点,但与结蛋白、原肌球蛋白、钙调蛋白、S100(一种钙结合蛋白)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)囊泡没有较高亲和力,且 h3-calponin 对肌动球蛋白 Mg^{2+}-ATP 酶的活性抑制没有明显作用,这提示 h3-calponin 与 h1-calponin 的生化功能有差异。为探究其耐热性,将 h3-calponin 加热至 95℃ 后置于 0℃ 冰浴中 3 min,再在 70 000 r/min转速下离心 10 min 后,80% 的蛋白聚集成颗粒状变性失活,表明 h3-calponin 不具有热稳定性[24]。H3-calponin 独特的分子生物学特点决定了其独有的生物学作用。

3　酸性调宁蛋白的生物学作用

自上世纪 80 年代 calponin 被发现以来,对其研究涉及各类细胞组织,但 h3-calponin 作为调宁蛋白家族中的一员,迄今是研究最少的。随着对 h3-calponin 研究的深入,对该蛋白生物学作用有更进一步认识。

3.1　酸性调宁蛋白参与树突棘重塑

H3-calponin 在多种细胞组织中均有分布,但主要分布于脑组织中。Trabelsiterzidis 等[25]通过免疫印迹和免疫荧光定位分别在猪、大鼠脑组织和大鼠小脑组织中分别发现分子量约为 36×10^3 ~ 37×10^3 和 35×10^3 ~ 36×10^3 的调宁蛋白样蛋白表达,使用等电聚焦的方法,证实与 Applegate 等[23]报道的蛋白一致,表明 h3-calponin 在脑组织中也有表达。H3-calponin 集中于神经元轴突的生长锥、成熟小脑及皮质细胞的膜下区域,并且在体内神经胶质细胞,如放射状胶质细胞,胶质界膜,Bergmann 胶质细胞,成熟的星形胶质细胞中也富集[26]。在海马超微结构研究中发现,h3-calponin 存在于对称性(抑制性 GABA 能受体)突触的突触后膜,并聚集于非对称性(兴奋性谷氨酸能受体)突触的突触后致密物(post-synaptic density, PSD)中。此外,h3-calponin 沿着树突棘的微管分布,并与之连接,而这些微管参与树突棘形状和大小的改变,提示 h3-calponin 可能在树突棘重塑过程中发挥作用[27]。

在氯化锂-匹罗卡品致痫大鼠模型中,谷氨酸能神经网络发生重组,表现为颗粒细胞轴突的异常出芽,新生突触形成,树突棘重塑。Ferhat 等[28]在此模型中发现,当大鼠呈癫痫持续状态时,海马齿状回颗粒细胞的树突大量减少,3 d 后其树突棘开始再生,并在 15 d 后达到稳定。树突棘的再生可能是由原有颗粒细胞中新的树突棘形成和/或癫痫诱导下新生颗粒细胞树突棘发育而成。该团队发现 h3-calponin 的表达水平是在树突棘密度增加的时期上升,猜测 h3-calponin 参与新的树突棘形成。而在癫痫急性期,h3-calponin 的表达水平在树突棘内有迅速的升高,并且其升高发生在树突棘形态及齿状颗粒细胞密度的重塑过程中,表明 h3-calponin 参与树突棘的重塑。在随后研究中,Rami 等[22]发现在体外培养的海马神经元中,h3-calponin 不仅存在于树

突棘中，也存在于树突轴中，并且过表达的 h3-calponin 通过调整肌动蛋白细胞骨架的重组和动力学改变，来调节树突棘的形态学以及密度，使树突棘棘突延长，树突棘密度增加。

物理因素刺激下，h3-calponin 的表达水平也会发生变化。在声波振动（40 Hz）的干预下，过表达的 h3-calponin，通过调节离子型谷氨酸受体，使钙离子浓度上升，最终诱导树突棘的重塑发生[29]。

3.2　酸性调宁蛋白参与细胞骨架重组

H3-calponin 通过调节肌动蛋白细胞骨架重组，影响细胞增殖、粘附、迁移、分化、吞噬和融合。Calponin 中的 CLR（calponin-like repeat）三拷贝串联重复序列构成了两个独立的肌动蛋白结合位点（actin-binding site, ABS）。其中，ABS1 能在体外与 F-actin 结合，ABS2 能与不含双 CH 结构域形成的 F-actin 结合域（F-actin-binding domain, ABD）的蛋白质相结合。Calponin 能与肌动蛋白细胞骨架相结合基于 ABS1、ABS2 和羧基末端序列的特性。H3-calponin 主要与 F-actin 相互作用抑制肌动蛋白在肌球蛋白上滑动，从而调节细胞骨架重组。Shibukawa 等[30]发现在滋养层细胞融合过程中，h3-calponin 羧基末端的 S293/296 位点发生磷酸化，触发 h3-calponin 羧基末端的磷酸化，高度磷酸化的 h3-calponin 促进肌动球蛋白的收缩，促使细胞骨架重组。此外，h3-calponin 作为 μ-钙蛋白酶（μ-calpain）水解产物，能被 μ-calpain 水解，提示 h3-calponin 参与由 μ-calpain 调节的肌动蛋白细胞骨架的重组过程[31]。

3.3　酸性调宁蛋白参与平滑肌细胞收缩调控

在平滑肌细胞中，肌动蛋白纤维组成的微丝参与肌肉的收缩[32]。Daimon 等[33]在皮肤伤口愈合过程中发现，成纤维细胞增殖分化为肌成纤维细胞，h3-calponin 在此类细胞增殖期表达，并参与 α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin, α-SMA）形成应力纤维。该团队同时利用慢病毒转染，使成纤维细胞细胞中 *CNN*3 基因下调，结果发现 *CNN*3 基因缺陷的成纤维细胞不能形成强有力的应力纤维，从反面验证 h3-calponin 在肌动蛋白纤维的形成过程中发挥作用。

3.4　酸性调宁蛋白参与骨骼肌发育调节

H3-calponin 在骨骼肌发育中起重要作用。Liang 等[34]基于对猪骨骼肌中 microRNA 和 mRNA 配对分析发现，*CNN*3 基因受 miR-1 的调控。进一步通过实时定量 PCR（real-time PCR）证实在骨骼肌发育过程中，h3-calponin 在 mRNA 上的表达水平与 miR-1 呈显著的负相关。这些结果表明，h3-calponin 参与骨骼肌发育调节，并且 *CNN*3 是与生长发育相关联的基因。

3.5　酸性调宁蛋白参与胎盘形成与胚胎发育

细胞融合对胎盘发育和成熟至关重要。蛋白组学研究显示 h3-calponin 在人和小鼠胎盘组织中均有表达，并调节胎盘中滋养层细胞融合。在下调 *CNN*3 基因表达后，反而促发肌动蛋白细胞骨架重组和合胞体的形成，提示 h3-calponin 在滋养层细胞融合过程中起负性调节的作用[30]。在人类胎盘形成过程中，胎儿的滋养层细胞分化为侵袭型和非侵袭型，h3-calponin 在低氧条件下，通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK）和细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2）诱导滋养层细胞发生侵袭[35]。Flemming 等[36]通过运用基因靶向技术分别敲除小鼠 *CNN*1、*CNN*2、*CNN*3 基因，发现敲除了 *CNN*3 基因的小鼠由于中枢神经系统发育缺陷在胚胎期和新生期即出现很高的死亡率，表明 h3-calponin 在胚胎形成期起关键性作用。

3.6　酸性调宁蛋白参与细胞信号转导

细胞信号转导是指，通过细胞膜或细胞内的受体在细胞通过时感受到信息分子的刺激，由细胞内信号转导系统转换，从而影响细胞生物学功能的过程。在成纤维细胞迁移过程中，h3-calponin 通过调节细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2）介导的 l-钙调素结合蛋白的磷酸化，参与其迁移过程[37-38]。MEKK1 是丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路中的重要成员，MEKK1 介导的 h3-calponin 发生磷酸化，增加细胞外基质的粘附性及细胞表明张力，增强细胞的收缩力[39]。

4　酸性调宁蛋白的临床应用

H3-calponin 的表达变化与多种疾病的发生进展相关，可辅助临床上多种疾病的诊断及其预后的判断。Han 等[40]通过基因芯片扫描发现，耐药性癫痫患者脑内的 *CNN*3 基因的表达明显上调。对耐药性癫痫患者脑组织以及颞叶癫痫大鼠脑组织中的 h3-calponin 进行检测，其表达水平较正常组有明显

的升高,提示 h3-calponin 在脑内的表达与癫痫活动程度密切相关。该团队同时对不同发作程度癫痫患者脑脊液中 h3-calponin 进行检测发现,反复癫痫发作患者的脑脊液中,h3-calponin 的表达水平明显升高,提示脑脊液中的 h3-calponin 水平能够作为一种潜在的与癫痫发作相关的生物标记物,并利于癫痫和耐药性癫痫的鉴别诊断。Nakarai 等[41]在大肠癌患者术后组织标本中检测到 h3-calponin 的表达上调显著,并且更具有特异性和稳定性,认为 h3-calponin 的表达水平可作为大肠癌淋巴结转移的检测指标,可作为大肠癌淋巴结早期转移的诊断标志。在对 *CNN*3 基因与疾病关系的检测中发现,黏膜相关淋巴组织淋巴瘤中 *CNN*3 基因发生重排[42],而在卵巢癌中,*CNN*3 的表达与该疾病进程相关[43]。虽然需要进一步的研究以明确 *CNN*3 的有效性,但以 *CNN*3 为诊断或治疗靶点的临床方法具有很大实施潜力。

5 小结及展望

自 calponin 发现以来已有三十余年,作为肌动蛋白相关调节蛋白,它在参与平滑肌收缩和非肌细胞活动方面被研究的颇为广泛。H3-calponin 虽是 calponin 家族最“年轻”的成员,但随着对 h3-calponin 的进一步认识发现,它不仅仅在调控神经元可塑性中起主要作用。对这三种基因的起源研究显示 *CNN*3 相对于另外两种基因更古老,提示 h3-calponin 可能更能代表 calponin 蛋白的本质,值得未来更深入的研究。

参考文献:

[1] Wu KC, Jin JP. Calponin in non-muscle cells [J]. Cell Biochem Biophys, 2008, 52(3): 139-148.

[2] Takahashi K, Hiwada K, Kokubu T. Isolation and characterization of a 34,000-dalton calmodulin- and F-actin-binding protein from chicken gizzard smooth muscle [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1986, 141(1): 20-26.

[3] Leinweber B, Tang JX, Stafford WF, et al. Calponin interaction with α-actinin-actin: evidence for a structural role for calponin [J]. Biophys J, 1999, 77(6): 3208-3217.

[4] Takahashi K, Hiwada K, Kokubu T. Vascular smooth muscle calponin. A novel troponin T-like protein [J]. Hypertension, 1988, 11(6 Pt 2): 620-626.

[5] Childs TJ, Watson MH, Novy RE, et al. Calponin and tropomyosin interactions [J]. Biochim Biophys Acta, 1992, 1121(1-2): 41-46.

[6] Lin Y, Ye LH, Ishikawa R, et al. Stimulatory effect of calponin on myosin ATPase activity [J]. J Biochem, 1993, 113(6): 643-645.

[7] Mabuchi K, Li B, Ip W, et al. Association of calponin with desmin intermediate filaments [J]. J Biol Chem, 1997, 272(36): 22662-22666.

[8] Fujii T, Koizumi Y. Identification of the binding region of basic calponin on α and β tubulins [J]. J Biochem, 1999, 125(5): 869-875.

[9] Graceffa P, Adam LP, Morgan KG. Strong interaction between caldesmon and calponin [J]. J Biol Chem, 1996, 271(48): 30336-30339.

[10] Ferjani I, Fattoum A, Maciver SK, et al. A direct interaction with calponin inhibits the actin-nucleating activity of gelsolin [J]. Biochem J, 2006, 396(3): 461-468.

[11] Strasser P, Gimona M, Moessler H, et al. Mammalian calponin. Identification and expression of genetic variants [J]. FEBS Lett, 1993, 330(1): 13-18.

[12] Hossain MM, Smith PG, Wu K, et al. Cytoskeletal tension regulates both expression and degradation of h2-calponin in lung alveolar cells [J]. Biochemistry, 2006, 45(51): 15670-15683.

[13] 王书美, 张连峰. 碱性调宁蛋白的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(1): 57-60.

[14] Miano JM, Krahe R, Garcia E, et al. Expression, genomic structure and high resolution mapping to 19p13.2 of the human smooth muscle cell calponin gene [J]. Gene, 1997, 197(1-2): 215-224.

[15] Masuda H, Tanaka K, Takagi M, et al. Molecular cloning and characterization of human non-smooth muscle calponin [J]. J Biochem, 1996, 120(2): 415-424.

[16] Maguchi M, Nishida W, Kohara K, et al. Molecular cloning and gene mapping of human basic and acidic calponins [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 217(1): 238-244.

[17] Draeger A, Gimona M, Stuckert A, et al. Calponin developmental isoforms and a low molecular weight variant [J]. FEBS Lett, 1991, 291(1): 24-28.

[18] Hossain MM, Hwang DY, Huang QQ, et al. Developmentally regulated expression of calponin isoforms and the effect of h2-calponin on cell proliferation [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 284(1): C156-C167.

[19] Hossain MM, Crish JF, Eckert RL, et al. H2-calponin is regulated by mechanical tension and modifies the function of actin cytoskeleton [J]. J Biol Chem, 2005, 280(51): 42442-42453.

[20] Tang J, Hu G, Hanai J, et al. A critical role for calponin 2 in vascular development [J]. J Biol Chem, 2006, 281(10): 6664-6672.

[21] Huang QQ, Hossain MM, Wu K, et al. Role of h2-calponin in regulating macrophage motility and phagocytosis [J]. J Biol Chem, 2008, 283(38): 25887-25899.

[22] Rami G, Caillard O, Medina I, et al. Change in the shape and density of dendritic spines caused by overexpression of acidic

calponin in cultured hippocampal neurons [J]. Hippocampus, 2006, 16(2): 183 – 197.

[23] Applegate D, Feng W, Green RS, et al. Cloning and expression of a novel acidic calponin isoform from rat aortic vascular smooth muscle [J]. J Biol Chem, 1994, 269(14): 10683 – 10690.

[24] Fujii T, Yabe S, Nakamura K, et al. Functional analysis of rat acidic calponin [J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(5): 573 – 579.

[25] Trabelsiterzidis H, Fattoum A, Represa A, et al. Expression of an acidic isoform of calponin in rat brain: Western blots on one- or two-dimensional gels and immunolocalization in cultured cells [J]. Biochem J, 1995, 306(Pt 1): 211 – 215.

[26] Plantier M, Fattoum A, Menn B, et al. Acidic calponin immunoreactivity in postnatal rat brain and cultures: subcellular localization in growth cones, under the plasma membrane and along actin and glial filaments [J]. Eur J Neurosci, 1999, 11(8): 2801 – 2812.

[27] Agassandian C, Plantier M, Fattoum A, et al. Subcellular distribution of calponin and caldesmon in rat hippocampus [J]. Brain Res, 2000, 887(2): 444 – 449.

[28] Ferhat L, Esclapez M, Represa A, et al. Increased levels of acidic calponin during dendritic spine plasticity after pilocarpine-induced seizures [J]. Hippocampus, 2003, 13(7): 845 – 858.

[29] Kim HJ, Kim JH, Song YJ, et al. Overexpressed calponin3 by subsonic vibration induces neural differentiation of hUC-MSCs by regulating the ionotropic glutamate receptor [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2015, 177(1): 48 – 62.

[30] Shibukawa Y, Yamazaki N, Kumasawa K, et al. Calponin 3 regulates actin cytoskeleton rearrangement in trophoblastic cell fusion [J]. Mol Biol Cell, 2010, 21(22): 3973 – 3984.

[31] Yoshimoto R, Hori M, Ozaki H, et al. Proteolysis of acidic calponin by μ-calpain [J]. J Biochem, 2000, 128(6): 1045 – 1049.

[32] Zaidel-Bar R, Zhenhuan G, Luxenburg C. The contractome—a systems view of actomyosin contractility in non-muscle cells [J]. J Cell Sci, 2015, 128(12): 2209 – 2217.

[33] Daimon E, Shibukawa Y, Wada Y. Calponin 3 regulates stress fiber formation in dermal fibroblasts during wound healing [J]. Arch Dermatol Res, 2013, 305(7): 571 – 584.

[34] Liang R, Zhao S, Wang R. CNN3 is regulated by microRNA-1 during muscle development in pigs [J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(4): 377 – 385.

[35] Appel S, Ankerne J, Appel J, et al. CNN3 regulates trophoblast invasion and is upregulated by hypoxia in BeWo cells [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e103216.

[36] Flemming A, Huang QQ, Jin JP, et al. A conditional knockout mouse model reveals that calponin-3 is dispensable for early B cell development [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0128385.

[37] Appel S, Allen PG, Vetterkind S, et al. h3/Acidic calponin: an actin-binding protein that controls extracellular signal-regulated kinase 1/2 activity in nonmuscle cells [J]. Mol Biol Cell, 2010, 21(8): 1409 – 1422.

[38] Hirata H, Gupta M, Vedula SR, et al. Actomyosin bundles serve as a tension sensor and a platform for ERK activation [J]. EMBO Rep, 2015, 16(2): 250 – 257.

[39] Hirata H, Ku WC, Yip AK, et al. MEKK1-dependent phosphorylation of calponin-3 tunes cell contractility [J]. J Cell Sci, 2016, 129(19): 3574 – 3582.

[40] Han Y, Yin H, Xu Y, et al. Increased expression of calponin-3 in epileptic patients and experimental rats [J]. Exp Neurol, 2012, 233(1): 430 – 437.

[41] Nakarai C, Osawa K, Akiyama M, et al. Expression of AKR1C3 and CNN3 as markers for detection of lymph node metastases in colorectal cancer [J]. Clin Exp Med, 2015, 15(3): 333 – 341.

[42] Urzúa U, Roby KF, Gangi LM, et al. Transcriptomic analysis of an *in vitro* murine model of ovarian carcinoma: functional similarity to the human disease and identification of prospective tumoral markers and targets [J]. J Cell Physiol, 2006, 206(3): 594 – 602.

[43] Vinatzer U, Gollinger M, Müllauer L, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: novel translocations including rearrangements of ODZ2, JMJD2C, and CNN3 [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(20): 6426 – 6431.

〔收稿日期〕2017 – 12 – 13