

基因调控

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000157

人类小脑症基因1与基因组稳定性

张 冀,袁成福,宋方洲

(重庆医科大学分子医学与肿瘤研究中心,重庆 400016)

【摘 要】人类小脑症基因 1(Microcephalin 1, MCPH1)又叫人端粒酶逆转录酶抑制基因(BRCT-repeat inhibitor of hTERT expression, BRIT1),它编码一个 110 kD 的含有 835 个氨基酸的核结合 DNA 损伤应答蛋白,能与癌症相关基因蛋白(E2F、p53、BRCA1/2 等)、DNA 损伤应答蛋白(ATM、ATR、RAD51 和 Condensin II 等)以及细胞周期调节蛋白(CDK1、cyclins)等多种重要蛋白相互作用,它能参与到细胞周期调控、DNA 损伤修复以及抑制肿瘤发生发展等多种细胞活动中,在维持基因组稳定性方面起重要作用。本文对 MCPH1 的生化结构、维持基因组稳定性以及在人类肿瘤中所发挥的作用做一综述。

【关键词】人类小脑症基因 1;DNA 损伤应答;DNA 修复;肿瘤抑制

【中图分类号】R34

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-10-18

Microcephalin 1 and genomic stability

Zhang Ji, Yuan Chengfu, Song Fangzhou

(Research Center of Molecular Medicine & Cancer, Chongqing Medical University)

【Abstract】Human microcephalin 1(MCPH1), also known as BRCT-repeat inhibitor of hTERT expression(BRIT1), is a chromatin-binding DNA damage response protein containing 835 amino acids with 110 kD molecular weight. It interacts directly with a variety of important proteins including cancer-related gene proteins(E2F, p53, BRCA1/2, etc), DNA damage response proteins(ATM, ATR, RAD51 and Condensin II, etc) and cell-cycle regulators(CDK1, cyclins). MCPH1 is likely to play an important role in the maintenance of genomic stability through its activities in cell-cycle progression, DNA damage repair, and tumor suppressor. In this review, we summarized the biochemistry structure of MCPH1 and its role in maintaining the genomic stability and described the relationship of MCPH1 deficiency with human cancer development.

【Key words】microcephalin 1; DNA damage response; DNA repair; tumor suppressor

原发性小头畸形是由于常染色体隐性遗传而导致脑容量减少的一种常发生于妊娠期的胎儿疾病^[1]。确定的第一个与此疾病相关的基因就是小脑症基因(Microcephalin 1, MCPH1),它编码 Microcephalin 1 蛋白,该基因也被称作人端粒酶逆转录酶抑制基因(BRCT-repeat inhibitor of hTERT expression, BRIT1),它能抑制端粒末端转移酶的表达^[2]。MCPH1 基因突变会引起染色体凝聚从而导致流产或早产生小脑畸形胎儿^[3-4]。MCPH1 蛋白结构中包含了 3 个乳腺癌易感基因 1 羧端结构域(breast cancer carboxy 1 terminal, BRCT)。DNA 损伤能够诱导 MCPH1 表达,它能够调控细胞周期激酶 1(checkpoint kinase 1, ChK1)和乳腺癌易感基因 1(breast cancer 1, BRCA1)的表达^[5]。近年研究发现 MCPH1 在

DNA 损伤应答、DNA 损伤修复、调控细胞周期和肿瘤的抑制中发挥重要作用。由于 MCPH1 中含有 3 个 BRCT 结构域(BRCA1 C-terminus),而 BRCT 结构域存在于多种蛋白中,多数与肿瘤相关的点突变均发生在该结构域中^[6],故近年来 MCPH1 基因的功能已成为继 BRCA1 之后的又一个研究热点。体外实验研究表明,MCPH1 是许多重要的 DNA 损伤应答蛋白结合到 DNA 损伤位点所必须的核结合蛋白^[7]。在敲除 MCPH1 基因的小鼠中发现,MCPH1 在 DNA 同源重组修复和维持基因组稳定性中发挥重要作用。本文就近年来 MCPH1 的研究进展作一综述。

1 MCPH1 的基因结构

MCPH1 基因定位于 8p23.1,是多种肿瘤常见的杂合性缺失区域,最初是在筛选人端粒酶逆转录酶阻遏物时被发现,长度为 2 508 bp,包含 14 个外显子,该基因编码的蛋白质由 835 个氨基酸组成,相对分子质量为 110 kD,能够抑制端粒

作者简介:张 冀,Email:zhangjichina@163.com,

研究方向:肿瘤分子生物学。

通信作者:宋方洲,Email:fzsongcq@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:30800410)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000157.html

末端转移酶的表达^[8]。MCPH1 编码的蛋白包含了 3 个乳腺癌易感基因 1 羧端结构域 BRCT, 2 个位于 C-末端, 1 个位于 N-末端, 近 N-末端处有核定位信号^[9-11]。MCPH1 结构域由 85~95 个氨基酸组成, 中心部分是保守的疏水氨基酸, 此结构域普遍存在于 BRCA1、DNA 损伤检查点调控蛋白 1 (mediator of DNA damage checkpoint protein 1, MDC1)、p53 结合蛋白 1 (p53 binding protein1, 53BP1) 等其他涉及 DNA 损伤信号、DNA 修复和抑制肿瘤发生的重要分子中^[12]。迄今已知, p53、RNA 聚合酶 (RNA pol II)、RNA 解旋酶 A (RNA helicase A)、组蛋白乙酰转移酶 (p300)、C-端结合蛋白相互作用蛋白 (CtBP-interacting protein, CtIP) 等多种转录调控相关蛋白^[13-14], 都与 BRCA1 的 BRCT 功能区有直接或间接地相互作用, 而 MCPH1 含有 3 个 BRCT 结构域, 这就提示 MCPH1 可能在维持基因组稳定性中发挥一定的作用。

2 MCPH1 与基因组稳定性

由于生物体内因(遗传与变异)和外因(环境)的影响, 哺乳动物细胞 DNA 会经常受到损伤。为了应对这种不利的变化, 在细胞长期的进化当中也逐步形成了 DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR) 机制来监视和确保细胞基因组的完整性。在细胞中, DNA 损伤应答机制的完整性和高效性是细胞基因组稳定性的重要保证, 同时该机制在人类肿瘤的发生发展过程中也起着重要的作用。DDR 中有 2 个重要的激酶: 一个是共济失调毛细血管扩张症突变蛋白 (ataxia telangiectasia mutated, ATM), 另一个是与 ATM 和酵母 Rad3 基因有较高同源性的被命名为 ATR (ATM-Rad3-related) 的蛋白, 它们可以通过磷酸化来激活细胞周期停滞和 DNA 修复过程中的许多下游蛋白, 甚至可以在 DNA 受到严重损伤不可修复的情况下诱导细胞凋亡^[15-20]。近几年的研究发现, MCPH1 在 DNA 损伤应答通路中发挥着重要作用。

MCPH1 在 DNA 损伤的早期就参与到了 DDR 信号通路中。MCPH1 可以调节 ATM 和 ATR 通路, 这 2 个通路在 DNA 损伤修复中是相对独立的, ATM 主要修复的是 DNA 双链断裂, ATR 主要针对 DNA 单链断裂的修复^[15-20]。用 DNA 损伤试剂处理细胞发现, MCPH1 能够和许多 ATM 通路和 ATR 通路相关蛋白结合, 这些蛋白包括磷酸化的组蛋白 H2AX, MDC1、53BP1、磷酸化 DNA 修复蛋白 (nijmegen breakage syndrome 1, NBS1)、ATM、ATR、细胞周期检控蛋白 Rad17 和磷酸化的复制蛋白 A (replication protein A, RPA) 等^[21-22]。在缺乏 MCPH1 的情况下, 除了磷酸化的 H2AX, 所有的这些蛋白都不能结合到 DNA 损伤位点。MCPH1 的下调可以抑制磷酸化的 ATM 结合到 DNA 双链损伤位点的两端, 多种 ATM 通路的下游蛋白 (着丝粒蛋白 1, 53BP1 and NBS1) 的磷酸化也会受到破坏。MCPH1 的缺乏也会导致紫外诱导的 RPA34 磷酸化的中止, 而且也会降低 RAD17 的磷酸化水平^[21]。这些研究都证明了 MCPH1 在 DDR 通路中发挥重要功能。

在鸡细胞中, MCPH1 可以在 ATM 和 BRCA1 缺陷的细胞形成电离辐射诱导的免疫荧光点, 但是在 H2AX 缺陷细胞中并没有出现^[23]。此外, 在 MDC1 或 H2AX 缺陷的鼠胚细胞中发现, 在 DNA 受到损伤后, MCPH1 点状结构的形成依赖于 H2AX 的磷酸化而不依赖于 MDC1 的磷酸化^[24]。以上研究证明 MCPH1 在 DNA 损伤早期即发挥了重要作用。

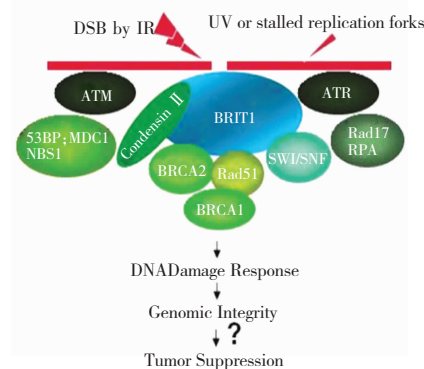


图 1 MCPH1 在 DNA 损伤应答中作用^[25]

Fig.1 Role of MCPH1 in DNA damage response

MCPH1 在 DNA 损伤应答多个层面上发挥重要的功能。在通过细胞周期检查点过程中, MCPH1 能够和多种 (包括 ATM、NBS1 和 ATR) 细胞损伤应答蛋白结合到 DNA 损伤位点上, 除此之外, MCPH1 也可以通过与染色质变构因子复合物 (switch/sucrose non fermentable, SWI/SNF) 或者 II 型凝缩蛋白 (Condensin II) 相互作用来修饰染色体结构。MCPH1 还可以与 RAD51 和 BRCA2 作用直接参与到 DNA 修复过程中

现在已经证实 MCPH1 能够调控 BRCA1 和 ChK1 的表达, 电离辐射处理细胞后, 细胞 S 期和 G2/M 期的细胞周期检查点的激活也需要 MCPH1 的参与^[26]。在缺少 MCPH1 的情况下, BRCA1 和 ChK1 的表达会明显减少, NBS1 不能够被磷酸化, 而且会导致 S 期和 G2/M 期的细胞周期检查点丢失^[27-28]。除了能够控制 ChK1 和 BRCA1 的表达外, MCPH1 还会以 ATR 依赖和 ATR 非依赖的方式阻止细胞过早地进入有丝分裂^[29]。染色质重组是 DNA 修复基本机制之一^[30-31]。最近的一项研究发现, 在 DNA 的修复过程中, MCPH1 参与了 ATP 依赖的 SWI/SNF 的调节。在 DNA 受到损伤的情况下, MCPH1 表达会上调, 并且与 SWI/SNF 的亲合力增加, 这种变化能够维持染色质的松弛且能促进如 RAD51 这些修复蛋白结合到 DNA 损伤位点, MCPH1 也能提高例如 ATM、ATR、NBS1、MDC1、53BP1 和 RPA 这些 DNA 修复应答蛋白的活性^[32]。而且 MCPH1 也可以作为连接染色质重塑和 DNA 损伤修复的关键分子^[25]。在确定与 MCPH1 相关的蛋白中发现, MCPH1 可以与 Condensin II 复合体结合, 现已证实染色质浓缩过程中, Condensin II 复合体参与了这一过程, 这 2 种蛋白的相互作用对于 MCPH1 介导的同源重组是必须的^[33]。总之, 以上研究提示 MCPH1 可以通过调节染色质结构参与到了 DNA 修复过程中。

由于 MCPH1 在 DNA 损伤应答中的多种作用,本课题组推断 MCPH1 的缺陷可以导致基因组的不稳定。在人类肿瘤细胞中确实发现了这个现象,在 siRNA 干扰 MCPH1 之后,细胞会发生染色质畸变^[25]。在敲除 MCPH1 的小鼠中也表现出了基因组的不稳定性。而且相对于野生型阴性对照组,敲除 MCPH1 的小鼠对辐射更加敏感,存活期更短。从敲除 MCPH1 的小鼠中分离出来的小鼠胚胎成纤维细胞也表现出对辐射的敏感,细胞中也检测出了染色体的损伤。另外,从中分离的 T 细胞相对于野生型在辐射的刺激下也出现更多的染色体畸变^[26],以上研究都表明 MCPH1 在维持基因组稳定性中起重要作用。

3 MCPH1 的缺失与肿瘤发展的关系

MCPH1 基因定位于人染色体 8p23.1,该区域在许多类型的肿瘤如乳腺癌、卵巢癌中都常常出现杂合性的缺失。最近在多种人类肿瘤和肿瘤细胞系中都发现了 MCPH1 的表达下调,例如乳腺癌^[35]、卵巢癌^[36]、口腔癌^[37]和慢性粒细胞白血病^[28]。使用高密度阵列比较基因组杂交技术发现在 87 例晚期上皮性卵巢癌样本中有 35 例(40%)表现出了 MCPH1 的低表达,公共数据库中的基因芯片数据分析还显示,相对于正常的卵巢组织,卵巢癌中的 MCPH1 mRNA 表达水平显著下降,而且在 54 个乳腺癌细胞系中有 39 个(72%)都表现了 MCPH1 基因的低表达^[21]。最近研究发现,乳腺组织中 MCPH1 基因的异常表达与乳腺肿瘤的发生相关^[35]。因此,在人类肿瘤中 MCPH1 的异常表达表明 MCPH1 可能是新的肿瘤抑制基因^[37]。

敲除 MCPH1 的小鼠表现出了基因组的不稳定性^[34]。MCPH1 基因敲除小鼠虽然在 1 年半的时间里没有任何肿瘤出现,但是其 P53 基因的突变增加,从而增加了小鼠的肿瘤易感性,尤其是当用低剂量的辐射处理正常和实验组的乳腺组织发现,敲除 MCPH1 基因的小鼠更容易被诱导出乳腺肿瘤^[34]。在鸡淋巴瘤细胞 DT40 中,MCPH1 能够抑制中心体的扩增,而中心体扩增是恶性肿瘤的主要特征之一^[38]。所以,MCPH1 的缺失或者低表达与肿瘤发生发展的关系是值得进一步研究的领域。

4 结 语

从发现 MCPH1 至今,人们对它的认识已从单纯的抑制端粒逆转录酶活性扩展到能够参与多种细胞功能调节、维持基因组稳定等方面。在 DNA 受损的情况下,MCPH1 可以通过协调 DNA 损伤应答机制中的 ATR 和 ATM 通路来应对多种 DNA 损伤,同时监视细胞周期,从而维持基因组的稳定性。一旦 MCPH1 突变失活,会导致 S 期和 G2/M 期的细胞周期检查点丢失,这样会造成损伤的 DNA 进入子代细胞,从而引起子代细胞基因组的不稳定,这种不稳定增加了其他肿瘤相关

基因突变的可能性,最终导致肿瘤的发生。MCPH1 如何通过调节下游蛋白来维持基因组的稳定性还需要进一步的研究来阐明。MCPH1 在多种肿瘤中的低表达提示了其可能是一个新的抑癌基因,并且对肿瘤的诊断、治疗和预后产生重要的影响^[15]。最近多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose-polymerase,PARP)抑制剂(PARP inhibitors)已经被证实能够高效地杀伤 BRCA1/2 缺陷的细胞^[39-43],BRCT 是 BRCA1/2 的功能结构域,而 MCPH1 已被证实含有 BRCT 结构域,故临床上用 PARP 抑制剂联合其他抗肿瘤药物治疗 MCPH1 缺陷型肿瘤是值得研究的一个新课题。

参 考 文 献

- [1] Mahmood S,Ahmad W,Hassan MJ.Autosomal recessive primary microcephaly(MCPH):clinical manifestations,genetic heterogeneity and mutation continuum[J].Orphanet J Rare Dis,2011,6:39.
- [2] Shi L,Li M,Su B.MCPH1/BRIT1 represses transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene[J].Gene,2012,495(1):1-9.
- [3] Shi L,Li M,Lin Q,et al.Functional divergence of the brain-size regulating gene MCPH1 during primate evolution and the origin of humans[J].BMC Biol,2013,11:62.
- [4] Hosseini MM,Tonekaboni SH,Papari E,et al.A novel mutation in MCPH1 gene in an Iranian family with primary microcephaly[J].J Pak Med Assoc,2012,62(11):1244-1247.
- [5] Xu X,Lee J,Stern DF.Microcephalin is a DNA damage response protein involved in regulation of CHK1 and BRCA1[J].J Biol Chem,2004,279(33):34091-34094.
- [6] Ghani-Kakhki M,Robinson PN,Morlot S.Two missense mutations in the primary autosomal recessive microcephaly gene MCPH1 disrupt the function of the highly conserved N-terminal BRCT domain of microcephalin[J].Mol Syndromol,2012,3(1):6-13.
- [7] Leung JW,Leitch A,Wood JL,et al.SET nuclear oncogene associates with microcephalin MCPH1 and regulates chromosome condensation[J].J Biol Chem,2011,286(24):21393-21400.
- [8] Shi L,Li M,Su B.MCPH1/BRIT1 represses transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene[J].Gene,2012 495(1):1-9.
- [9] Lin SY,Rai R,Li K,et al.BRIT1/MCPH1 is a DNA damage responsive protein that regulates the Bcr1-Chk1 pathway,implicating checkpoint dysfunction in microcephaly[J].Proc Natl Acad Sci USA,2005,102(42):15105-15109.
- [10] O'Driscoll M,Jackson AP,Jeggo PA.Microcephalin;a causal link-between impaired damage response signalling and microcephaly[J].Cell Cycle,2006,5(20):2339-2344.
- [11] Trimborn M,Schindler D,Neitzel H,et al.Misregulated chromosome condensation in MCPH1 primary microcephaly is mediated bycondensin II[J].Cell Cycle,2006,5(3):322-326.
- [12] Rai R,Dai H,Multani AS,et al.BRIT1 regulates early DNA damage response,chromosomal integrity,and cancer[J].Cancer Cell,2006,10(2):145-157.
- [13] Zhang B,Wang E,Dai H,et al.BRIT1 regulates p53 stability and functions as a tumor suppressor in breast cancer[J].Carcinogenesis,2013,34(10):2271-2280.

- [14] Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2; different roles in a common pathway of genome protection[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12(1): 68–78.
- [15] Bhattacharya N, Mukherjee N, Singh RK. Frequent alterations of MCPH1 and ATM are associated with primary breast carcinoma; clinical and prognostic implications[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(3): 424–432.
- [16] Chaumeil J, Micsinai M, Ntziachristos P, et al. The RAG2 C-terminus and ATM protect genome integrity by controlling antigen receptor gene cleavage[J]. *Nat Commun*, 2013(4): 2231.
- [17] Zou L, Elledge SJ. Sensing DNA damage through ATR IP recognition of RPA–ssDNA complexes[J]. *Science*, 2003, 300(5625): 1542–1548.
- [18] Regal JA, Festerling TA, Buis JM, et al. Disease-associated MRE11 mutants impact ATM/ATR DNA damage signaling by distinct mechanisms[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(25): 5146–5159.
- [19] Rdeek J, Coates J, Jackson SP. Conserved modes of recruitment of ATM, ATR and DNA-PKcs to sites of DNA damage[J]. *Nature*, 2005, 434(7033): 605–611.
- [20] Jazayed A, Falck J, Lukas C, et al. ATM and cell cycle dependent regulation of ATR in response to DNA double-strand breaks[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(1): 37–45.
- [21] Rai R, Dai H, Multani AS, et al. BRIT1 regulates early DNA damage response, chromosomal integrity, and cancer[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(2): 145–157.
- [22] Shao Z, Li F, Sy SM, et al. Specific recognition of phosphorylated tail of H2AX by the tandem BRCT domains of MCPH1 revealed by complex structure[J]. *J Struct Biol*, 2012, 177(2): 459–468.
- [23] Jeffers LJ, Coull BJ, Stack SJ, et al. Distinct BRCT domains in Mcph1/Brit1 mediate ionizing radiation-induced focus formation and centrosomal localization[J]. *Oncogene*, 2008, 27(1): 139–144.
- [24] Wood JL, Singh N, Mer G, et al. MCPH1 functions in an H2AX-dependent but MDC1-independent pathway in response to DNA damage[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(48): 35416–35423.
- [25] Lin SY, Liang YL, Li K, et al. Multiple roles of BRIT1/MCPH1 in DNA damage response, DNA Repair, and cancer suppression[J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(3): 295–301.
- [26] Gavvovidis I, Pöhlmann C, Marchal JA, et al. MCPH1 patient cells exhibit delayed release from DNA damage-induced G2/M checkpoint arrest[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(24): 4893–4899.
- [27] Lin SY, Rai R, Li K, et al. BRIT1/MCPH1 is a DNA damage responsive protein that regulates the Brca1–Chk1 pathway, implicating checkpoint dysfunction in microcephaly[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(42): 15105–15109.
- [28] Giallongo C, Tibullo D, La Cava P, et al. BRIT1/MCPH1 expression in chronic myeloid leukemia and its regulation of the G2/M checkpoint[J]. *Acta Haematol*, 2011, 126(4): 205–210.
- [29] Alderton GK, Galbiati L, Griffith E, et al. Regulation of mitotic entry by microcephalin and its overlap with ATR signaling[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(7): 725–733.
- [30] Liu B, Yip RK, Zhou Z. Chromatin remodeling, DNA damage repair and aging[J]. *Curr Genomics*, 2012, 13(7): 533–547.
- [31] Singh N, Basnet H, Wiltshire TD, et al. Dual recognition of phosphoserine and phosphotyrosine in histone variant H2A.X by DNA damage response protein MCPH1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(36): 14381–14386.
- [32] Peng G, Yim EK, Dai H, et al. BRIT1/MCPH1 links chromatin remodelling to DNA damage response[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(7): 865–872.
- [33] Yamashita D, Shintomi K, Ono T, et al. MCPH1 regulates chromosome condensation and shaping as a composite modulator of condensin II[J]. *J Cell Biol*, 2011, 194(6): 841–854.
- [34] Liang Y, Gao H, Lin SY, et al. BRIT1/MCPH1 is essential for mitotic and meiotic recombination DNA repair and maintaining genomic stability in mice[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(1): e1000826.
- [35] Jo YH, Kim HO, Lee J, et al. MCPH1 protein expression and polymorphisms are associated with risk of breast cancer[J]. *Gene*, 2013, 517(2): 184–190.
- [36] Brüning-Richardson A, Bond J, Alsiary R, et al. ASPM and microcephalin expression in epithelial ovarian cancer correlates with tumor grade and survival[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(10): 1602–1610.
- [37] Venkatesh T, Nagashri MN, Swamy SS, et al. Primary microcephaly gene MCPH1 shows signatures of tumor suppressors and is regulated by miR-27a in oral squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e54643.
- [38] Brown JA, Bourke E, Liptrot C, et al. MCPH1/BRIT1 limits ionizing radiation-induced centrosome amplification[J]. *Oncogene*, 2010, 29(40): 5537–5544.
- [39] Basu B, Sandhu SK, de Bono JS. PARP inhibitors; mechanism of action and their potential role in the prevention and treatment of cancer[J]. *Drugs*, 2012, 72(12): 1579–1590.
- [40] McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 8109–8115.
- [41] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 917–921.
- [42] Balmaña J, Domchek SM, Tutt A, Garber JE. Stumbling blocks on the path to personalized medicine in breast cancer; the case of PARP inhibitors for BRCA1/2-associated cancers[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(1): 29–34.
- [43] 黄河, 曹阳, 吴英理, 等. PARP 抑制剂联合化疗药物治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *肿瘤*, 2013, 33(4): 372–377.

(责任编辑: 冉明会)