

重要^[12,13]。本研究结合动物水平及细胞水平的观察结果,表明1型糖尿病小鼠线粒体改变对心脏结构及功能产生影响,线粒体结构紊乱,线粒体相关蛋白表达量降低会引起心脏肥大,室壁增厚,心功能减低。

参考文献

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, *et al.* IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Prac*, 2011, 94(3):311-321
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. *JAMA* 2002;287(19):2570-2581
- Yilmaz S, Canpolat U, Aydogdu S, *et al.* Diabetic cardiomyopathy; summary of 41 years[J]. *Korean Circ J*, 2015, 45(4):266-272
- Dobrin JS, Lebeche D. Diabetic cardiomyopathy: signaling defects and therapeutic approaches[J]. *Exp Revi Cardiovas Ther*, 2010, 8(3):373-391
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, *et al.* New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6):595-602
- Patel SK, Wai B, Macisaac RJ, *et al.* The CTGF gene - 945 G/C

- polymorphism is not associated with cardiac or kidney complications in subjects with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11:42
- 熊燕, 方伟进. 线粒体功能障碍在糖尿病及其心肌病中的作用[J]. *中国医师杂志*, 2014, 16(10):1297-1302
- Kang D, Kim SH, Hamasaki N. Mitochondrial transcription factor A (TFAM): roles in maintenance of mtDNA and cellular functions[J]. *Mitochondrion*, 2007, 7(1-2):39-44
- Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(6):361-370
- Sebastiani M, Giordano C, Nediani C, *et al.* Induction of mitochondrial biogenesis is a maladaptive mechanism in mitochondrial cardiomyopathies[J]. *J Am College Cardiol*, 2007, 50(14):1362-1369
- Brown DA, O'Rourke B. Cardiac mitochondria and arrhythmias[J]. *Cardiovas Res*, 2010, 88(2):241-249
- 郭茜, 郭家彬, 李梨, 等. PGC-1 α 与线粒体生成调控在心血管疾病中的作用[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(1):1-5
- 王莹, 常芸. 力竭运动后不同时相大鼠心肌线粒体转录因子A的变化[J]. *中国运动医学杂志*, 2009, 28(1):32-35

(收稿日期:2016-09-03)

(修回日期:2016-09-19)

KDM3A 加重高胰岛素诱导的血管平滑肌细胞损伤

张博方 郭鑫 陈静 江洪

摘要 目的 探究组蛋白去甲基化酶 KDM3A 对高胰岛素条件下平滑肌细胞增殖、迁移功能以及炎症状态的影响。方法从 SD 大鼠胸主动脉分离原代血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs), 之后将 VSMCs 随机分为 3 组: ①正常培养基 + 对照组干扰 siRNA 组; ②高胰岛素刺激 + KDM3A 特异 siRNA 组; ③高胰岛素刺激 + 对照组干扰 siRNA 组。分别用 CCK-8、Transwell 检测细胞的增殖和迁移。RT-PCR 检测白介素 6 (IL-6)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 的 mRNA 的表达水平。蛋白免疫印记法检测 KDM3A 的表达。结果 高胰岛素刺激可以显著促进 VSMCs 的增殖和迁移, 同时上调 KDM3A 的表达, 并提高 IL-6 及 MCP-1 的 mRNA 水平。然而, 使用 siRNA 下调 KDM3A 的表达可以显著减少高胰岛素诱导的 VSMCs 的增殖、迁移及炎症因子的表达。结论 KDM3A 加重高胰岛素诱导的血管平滑肌细胞的损伤。

关键词 KDM3A 平滑肌细胞 胰岛素

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.008

Histone Demethylase KDM3A Aggravates Proliferation, Migration and the Expression of Inflammatory Cytokine of Vascular Smooth Muscle Cells Induced by High Concentrate Insulin. Zhang Bofang, Guo Xin, Chen Jing, *et al.* Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To explore the effect of KDM3A on the proliferation, migration and inflammation state of VSMCs under the circumstance of high concentrate insulin. **Methods** Primary VSMCs were isolated from thoracic aorta of Sprague-Dawley rats. VSMCs

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81570331)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者: 江洪, 电子信箱: hong-jiang@whu.edu.cn

were randomly divided into 3 groups: (1) VSMCs cultured with normal medium + control siRNA group. (2) High concentrate insulin stimulate + control siRNA group. (3) High concentrate insulin stimulate + KDM3A siRNA group. Cellular proliferation and migration were measured by CCK-8, transwell chamber, respectively. The mRNA levels of interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) were measured by RT-PCR. Protein expression levels of KDM3A was evaluated by western blotting analysis. **Results** The proliferation and migration of VSMCs were promoted by the stimulation of high concentrate insulin. At the same time, the protein level of KDM3A and mRNA expression of IL-6 and MCP-1 were increased. However, down-regulate the expression of KDM3A with special siRNA could significantly ameliorate the proliferation, migration and inflammatory cytokine expression of VSMCs induced by high concentrate insulin. **Conclusion** KDM3A aggravates the injury of VSMC induced by high concentrate insulin.

Key words KDM3A; VSMCs; insulin

糖尿病已经日益成为威胁公共健康的代谢紊乱疾病,其特殊的微血管及大血管并发症导致患者住院率和病死率的上升^[1]。临床及实验数据都表明糖尿病是心血管疾病特别是冠心病的巨大危险因素,糖尿病合并冠心病的患者血管管腔狭窄程度及斑块负担都更为严重^[2,3]。并且,经皮冠状动脉介入术后糖尿病患者再狭窄的风险也更高^[4]。因此,这类患者的预后较差,长期存活率较低^[5]。目前,严格控制危险因素联合强化降糖的传统糖尿病血管并发症疗法并不十分有效^[6]。近些年来一些大型的临床试验证实即使血糖得到良好的控制,糖尿病的心血管并发症仍将不可逆地发展。因此,需要进一步了解糖尿病合并冠心病发病机制和新的干预靶点。

大量的研究表明血管平滑肌细胞(VSMCs)在血管闭塞性疾病的发病机制中发挥重要的作用^[7-9]。在正常状态下,VSMCs位于血管中膜,缺少分化和迁移能力,从而表现为一种已分化的表型。但是,在一些异常的外界因素刺激下,VSMCs表现为去分化的表型^[9]。VSMCs由血管中膜向血管内膜的迁移被认为是动脉粥样硬化血管内膜增厚以及冠状动脉介入治疗后再狭窄的关键一步^[7,10]。2型糖尿病患者中,除血糖升高外,还存在其他的代谢紊乱,如高胰岛素血症。研究者已经证明,在动物模型中,超过生理浓度的胰岛素可以诱发动脉粥样硬化疾病的发生,并且,VSMCs的增殖迁移能力显著提高。高胰岛素也可以引起炎症因子的表达增多,进而诱发VSMCs的增殖和迁移。

赖氨酸特异性的去甲基化酶3A[lysine(k)-specific demethylase 3A,KDM3A],是一种含有锌指结构域的蛋白并且具有组蛋白去甲基化酶的活性。KDM3A已经被证实参与调节细胞的增殖、衰老、代谢、肿瘤发生、炎症反应已经其他多种重要的生物过程^[11-13]。但是其在糖尿病心血管并发症的研究中尚不充分。笔者之前的研究表明,在2型糖尿病SD大

鼠的血管和心脏组织中发现KDM3A的表达上升,抑制其表达可以缓解高糖所造成的血管损伤和VSMCs功能紊乱^[14]。因此笔者推测KDM3A可能会加重糖尿病的心血管并发症,由于前期的研究主要集中在高糖,而KDM3A在高胰岛素所造成的VSMCs功能紊乱中的作用尚不清楚,因此,本研究探讨KDM3A对高胰岛素条件下平滑肌细胞增殖、迁移功能以及炎症状态的影响。

材料与方法

1. 原代VSMCs的培养及实验设计:组织贴壁法从雄性SD大鼠(150~180g)的胸主动脉分离原代血管平滑肌细胞。使用含有10%血清,1%双抗的DMEM培养基在37℃、95%空气,5%CO₂的环境下培养细胞。形态学以及 α -actin免疫活性做平滑肌细胞鉴定^[15]。实验采用3~5代的平滑肌细胞。平滑肌细胞分为3组:(1)正常培养基+对照siRNA组(N+C-siRNA组),使用含有对照siRNA的慢病毒转染平滑肌细胞72h后,在正常的培养基中继续培养5天。(2)高胰岛素刺激+KDM3A siRNA组(HI+K-siRNA组),使用含有KDM3A特异性siRNA的慢病毒转染平滑肌细胞72h后,在含有100nmol/L胰岛素的培养基中继续培养5天。(3)高胰岛素刺激+对照siRNA组(HI+C-siRNA组),使用含有对照siRNA的慢病毒转染平滑肌细胞72h后,在含有100nmol/L胰岛素的培养基中继续培养5天。

2. 小干扰RNA的构建和病毒转染:含有KDM3A基因特异性的siRNA及对照siRNA的慢病毒委托上海吉凯公司构建,笔者之前的研究表明在MOI值为40时,慢病毒具有最佳的感染效率^[14]。当细胞融合达到40%~50%时量的KDM3A特异性或对照siRNA分别转染相应的组别。12h后,弃去含有慢病毒的无血清培养基,换为正常的培养基。转染后72h,在荧光显微镜下观察细胞的转染效率。

3. 细胞增殖的检测:用胰蛋白酶将培养好的各组

细胞消化,接种于 96 孔板中,调整每孔的细胞数目为细胞数目为 6×10^3 个,加入 200 μ l 相应的培养基后继续培养 24h。培养结束后在各个孔中加入 20 μ l CCK-8 试剂(日本 Dojindo Laboratories 公司)并继续培养 4h。使用酶标仪(美国 Bio-Rad 公司)在 450nm 波长检测各组的 A 值。

4. 细胞迁移的检测:使用 Transwell 小室(美国 Corning 公司)检测 VSMCs 的迁移。将 VSMCs 消化,调整细胞数目为 10^5 ,加入上室中,并加入 200 μ l 无血清培养基,在下室中加入 600 μ l 含有 10% 血清的培养基培养 12h。将小室膜的上表面未能迁移的细胞用棉签轻轻擦去,将迁移到膜下表面的细胞用甲醛固定 30min,之后,结晶紫避光染色 30min。在 200 倍显微镜下至少随机选取 3 个视野观察计数迁移的细胞数目。

5. 实时定量聚合酶链反应测定:使用实时定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测 VSMCs 中 IL-6 和 MCP-1 的 mRNA 表达,real-time PCR 温度条件:95 $^{\circ}$ C 2min;变性、退火、延伸各为 95 $^{\circ}$ C 10s、60 $^{\circ}$ C 10s、72 $^{\circ}$ C 45s,重复 40 个循环。 β -actin 的 mRNA 表达作为内参。本次试验中的引物序列如下 MCP-1,上游引物:5'-GTCGGCTGGAGAACTACAAGA-3',下游引物:5'-GTGCTGAAGTCCTTAGGGTTG-3';IL-6,上游引物:5'-GTTGCCTTCTTGGGACTGATG-3',下游引物:5'-TACTGGTCTGTTGTGGGTGGT-3';GAPDH,上游引物:5'-ACAGCAA-CAGGGTGGTGGAC-3',下游引物:5'-TTT-GAGGGTGCAGCGAACTT-3'。

6. 免疫印迹技术检测 KDM3A 的表达:特异性 siRNA 对 KDM3A 蛋白表达的下调作用使用 Western blot 法检测。使用裂解液(碧云天生物技术研究所)将 VSMCs 裂解,离心取上清提取总蛋白。使用 BCA 试剂盒(碧云天生物技术研究所)检测蛋白浓度,采用 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,然后转移至硝酸纤维素膜上,5% 脱脂牛奶封闭,KDM3A(美国 Abcam 公司)、GAPDH(美国 Abcam 公司)相对应的抗体 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,之后用相应二抗室温继续孵育 1h,蛋白的表达,Image Lab 软件分析目标蛋白的灰度值,以 GAPDH 为内参标化 KDM3A 蛋白的相对表达量。

7. 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 16.0 软件包分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析或 Welch 检验,组间两两比较采用 Dunnett T3 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 慢病毒的转染效率及 siRNA 对 KDM3A 蛋白表达的下调作用:在荧光显微镜下观察慢病毒的转染效率,如图 1A 所示,被慢病毒转染的 VSMCs 发出强烈的绿色荧光,在本研究中,慢病毒在 MOI = 40 时的转染效率接近 90%。Western blot 法检测结果显示,在正常情况下 KDM3A 蛋白的表达水平较低,而高胰岛素刺激可以显著上调其表达($P < 0.05$,图 1B)。在两组高胰岛素刺激组中,特异性的 siRNA 明显减少 KDM3A 的表达($P < 0.05$)。

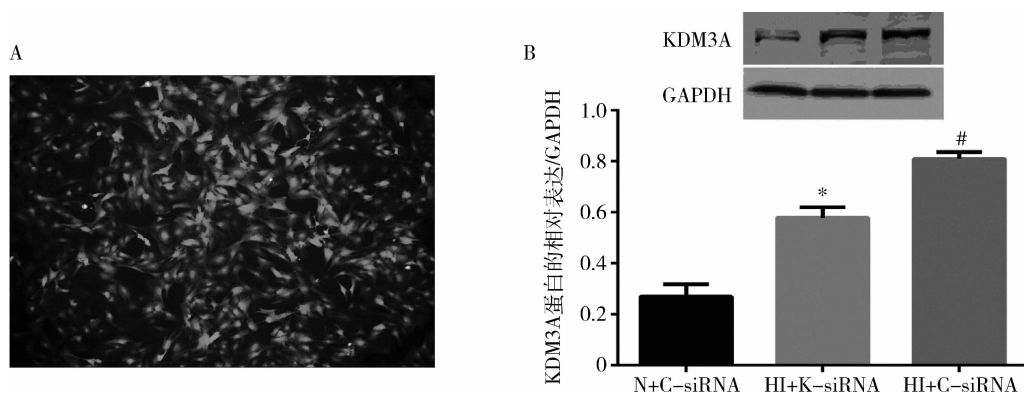


图1 慢病毒的转染效率($n = 3$)

A. 慢病毒转染效率; B. 特异性 siRNA 显著下调高胰岛素所引起的 KDM3A 表达的升高;与 HI + C - siRNA 组比较,

* $P < 0.05$; 与 N + C - siRNA 组比较, # $P < 0.05$

2. 高浓度的胰岛素显著促进 VSMCs 的增殖,下调 KDM3A 的表达可以显著降低高胰岛素诱导的

VSMCs 增殖:CCK-8 试剂盒检测 VSMCs 的增殖,高胰岛素刺激 + 对照 siRNA 组在 450nm 时的 A 值相对

于正常培养基 + 对照 siRNA 组增加了大约 2 倍,然而高胰岛素刺激 + KDM3A siRNA 组相对于高胰岛素刺激 + 对照 siRNA 组的 *A* 值下降了 45%, 这些数据表

明,高浓度的胰岛素可以促进 VSMCs 的增殖,然而, KDM3A 的表达下调可以缓解这一作用(图 2A)。

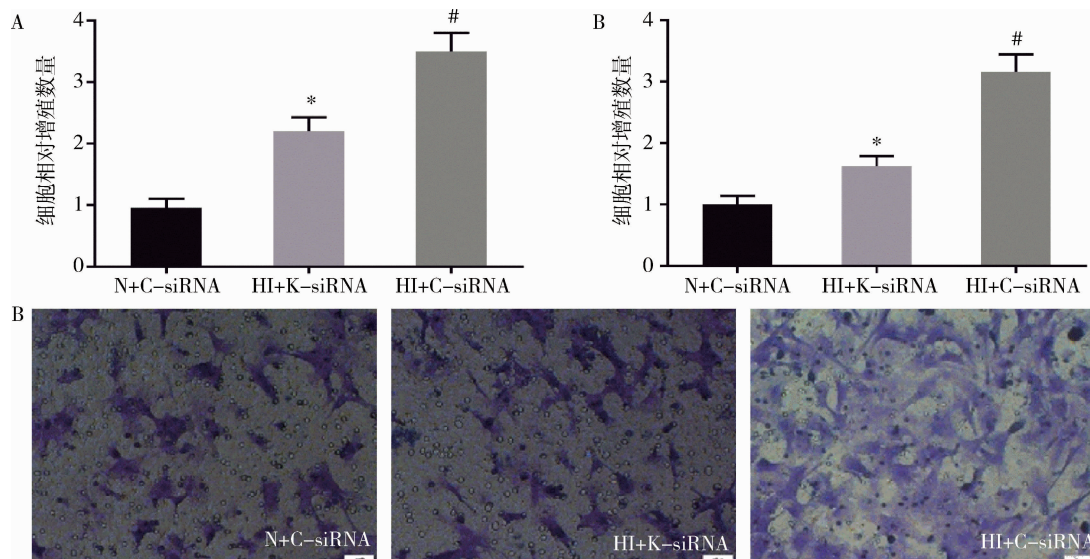


图 2 KDM3A 对 VSMCs 增殖及迁移的影响 ($n = 3$)

A. 高浓度的胰岛素促进 VSMCs 的增殖,而下调 KDM3A 的表达可以抑制高胰岛素引起的增殖效应;B. 高浓度的胰岛素促进 VSMCs 的迁移,而下调 KDM3A 的表达可以抑制高胰岛素引起的迁移效应;与 HI + C - siRNA 组比较, * $P < 0.05$; 与 N + C - siRNA 组比较, # $P < 0.05$

3. 高浓度胰岛素显著促进 VSMCs 的迁移,下调 KDM3A 的表达明显抑制 VSMCs 的迁移:如图 2B 所示,同 CCK - 8 的结果相似,高胰岛素刺激 + 对照 siRNA 组中 VSMCs 的迁移数目相对于正常培养基 + 对照 siRNA 组明显增加 ($P < 0.05$),而使用特异性的 siRNA 下调 KDM3A 的蛋白表达后,高胰岛素刺激 + KDM3A siRNA 组相对于高胰岛素刺激 + 对照 siRNA 组小室膜下表面上的细胞明显减少 ($P < 0.05$)。

4. 下调 KDM3A 的表达可以显著抑制高胰岛素诱导的炎症反应:RT - PCR 的结果显示,高浓度的胰岛素显著诱导 IL - 6 和 MCP - 1 mRNA 的表达 ($P < 0.05$),下调 KDM3A 的表达后,高胰岛素刺激 + KDM3A siRNA 组相对于高胰岛素刺激 + 对照 siRNA 组 IL - 6 和 MCP - 1 mRNA 的表达显著下降 ($P < 0.05$),表明抑制 KDM3A 的表达可以缓解高胰岛素引起的炎症反应(图 3)。

讨 论

糖尿病的心血管并发症是其最严重的临床表现,相对于糖尿病本身,其威胁生命的心血管并发症更值得重视^[16]。糖尿病是一种合并高糖血症、高胰岛素血症、高脂血症的代谢紊乱疾病^[15]。离体以及在体的实验都表明高浓度的胰岛素会直接或间接引起心血管系统的损伤^[17]。研究表明高胰岛素会增加

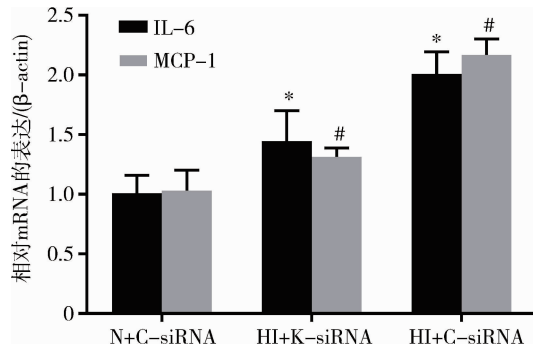


图 3 KDM3A 对炎症反应的影响 ($n = 3$)

高浓度的胰岛素促进 IL - 6, MCP - 1 mRNA 的表达,而下调 KDM3A 的表达可以抑制高胰岛素引起的 IL - 6, MCP - 1 mRNA 的表达;与 HI + C - siRNA 组比较, * $P < 0.05$; 与 N + C - siRNA 组比较, # $P < 0.05$

VSMCs 的炎症反应和减少细胞的存活率,并且促进细胞的增殖和迁移^[18,19]。并且,另外一些研究者还发现,高胰岛素可以促进低密度脂蛋白与平滑肌细胞的结合。更为重要的是,在高胰岛素条件下,VSMCs 可能会发生表型转换^[18]。因此,扭转在高胰岛素条件下 VSMCs 功能的紊乱,可能会成为治疗血管闭塞性疾病的有效措施。

KDM3A 作为一种组蛋白去甲基化酶的生物化学特征已经被充分认识,然而它的生理意义人们尚未完

全知晓^[20]。目前关于 KDM3A 的研究主要集中于肿瘤, KDM3A 被证实可以加重不同肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭及血管形成, 并且, KDM3A 表达的升高被认为是肿瘤患者不良预后的标志^[11-13]。然而, 鲜有关于其在糖尿病心血管并发症中的研究。本课题组前期研究表明在糖尿病球囊损伤模型大鼠中, 其血管中 KDM3A 的表达显著升高, 且下调其表达可以有效抑制血管重塑。在离体实验中, 笔者发现高糖刺激 VSMCs 可以显著上调 KDM3A 的表达并伴随其增殖、迁移的增强。下调 KDM3A 可以显著缓解上述现象^[14]。因此, 笔者认为 KDM3A 有可能加重糖尿病的心血管损伤。本研究结果表明, 下调 KDM3A 的表达可以显著抑制高胰岛素引起的 VSMCs 的增殖、迁移及 IL-6、MCP-1 的表达, 因此, 笔者认为 KDM3A 有可能成为缓解高胰岛素造成的血管损伤的一个潜在干预靶点。VSMCs 的增殖、迁移以及炎症反应与多条通路有关, 如 MAPK、PI₃K 等。此外, KDM3A 作为一组组蛋白去甲基化酶, 可以对组蛋白进行翻译后修饰, 而这种修饰能进一步激活一些信号分子的基因转录。因此, 笔者猜想 KDM3A 可以通过对组蛋白修饰进而激活相关信号分子的转录, 从而引起 VSMCs 功能的紊乱。

综上所述, 在高胰岛素的环境下, KDM3A 表达的增加可以加重 VSMCs 的损伤和功能紊乱, 而下调其表达可以抑制高胰岛素诱导的 VSMCs 增殖、迁移及炎症反应。然而, 其潜在的分子机制仍需要开展进一步的研究。

参考文献

- Wegner M, Neddermann D, Piorunski - Stolzmann M, *et al.* Role of epigenetic mechanisms in the development of chronic complications of diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105(2):164-175
- van der Leeuw J, Beulens JW, van Dieren S, *et al.* Novel biomarkers to improve the prediction of cardiovascular event risk in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6):e0003048
- Ndrepepa G, Collieran R, Lutert A, *et al.* Prognostic value of gamma - glutamyl transferase in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(15):1127-1132
- Minha S, Bental T, Assali A, *et al.* A comparative analysis of major clinical outcomes using drug - eluting stents versus bare metal stents in diabetic versus nondiabetic patients[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 78(5):710-717
- Myers GR, Weintraub WS. Coronary artery disease: revascularization strategies for patients with CAD and diabetes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(7):364-366
- Beckman J A, Paneni F, Cosentino F, *et al.* Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(31):2444-2452
- Sun HJ, Zhao MX, Ren XS, *et al.* Salusin - beta promotes vascular smooth muscle cell migration and intimal hyperplasia after vascular injury via ROS/NFkappaB/MMP-9 pathway[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(18):1045-1057
- Xu Z, Han Y, Liu J, *et al.* MiR-135b-5p and MiR-499a-3p promote cell proliferation and migration in atherosclerosis by directly targeting MEF2C[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:12276
- Chen J, Zhang J, Xu L, *et al.* Inhibition of neointimal hyperplasia in the rat carotid artery injury model by a HMGB1 inhibitor[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(2):332-339
- Wu G, Cai J, Han Y, *et al.* LincRNA - p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity[J]. *Circulation*, 2014, 130(17):1452-1465
- Tateishi K, Okada Y, Kallin E M, *et al.* Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance[J]. *Nature*, 2009, 458(7239):757-761
- Osawa T, Tsuchida R, Muramatsu M, *et al.* Inhibition of histone demethylase JMJD1A improves anti - angiogenic therapy and reduces tumor - associated macrophages[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10):3019-3028
- Parrish JK, Sechler M, Winn R A, *et al.* The histone demethylase KDM3A is a microRNA - 22 - regulated tumor promoter in Ewing Sarcoma[J]. *Oncogene*, 2015, 34(2):257-262
- Chen J, Lin X, Jing Z, *et al.* GW24 - e2386 Down - regulation of histone demethylase KDM3A attenuates balloon injury - induced neointimal hyperplasia in diabetic rats through modulation of epigenetic histone lysine 9 di - methylation[J]. *Heart Aug*, 2013, 99:A9-A10
- Qi H, Jing Z, Xiaolin W, *et al.* Histone demethylase JMJD2A inhibition attenuates neointimal hyperplasia in the carotid arteries of balloon - injured diabetic rats via transcriptional silencing: inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(2):719-734
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1):137-188
- Wang X, Yu C, Zhang B, *et al.* The injurious effects of hyperinsulinism on blood vessels[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69(2):213-218
- Shiny A, Regin B, Mohan V, *et al.* Coordinated augmentation of NFAT and NOD signaling mediates proliferative VSMC phenotype switch under hyperinsulinemia [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246:257-266
- Martinez - Hervas S, Vinue A, Nunez L, *et al.* Insulin resistance aggravates atherosclerosis by reducing vascular smooth muscle cell survival and increasing CX3CL1/CX3CR1 axis [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(2):324-336
- Yamane K, Toumazou C, Tsukada Y, *et al.* JHDM2A, a JmJC - containing H3K9 demethylase, facilitates transcription activation by androgen receptor[J]. *Cell*, 2006, 125(3):483-495

(收稿日期:2016-07-28)

(修回日期:2016-07-30)