乳腺癌中 KIF4A 基因表达的临床意义及基因富集分析

王亚男　王艺臻　董学君

摘　要　目的　探讨驱动蛋白超家族 4A(kinesin family member 4A,KIF4A)在乳腺癌中的表达及与临床病理特征、预后的关系。**方法**　利用 GEO 数据库的 GSE3494 公共数据集和 TCGA 数据库的乳腺癌样本及其临床资料,采用 χ^2 检验进行 KIF4A 与临床病理特征的相关性分析,*Kaplan－Meier* 法进行生存分析。通过基因富集分析预测乳腺癌中高表达 KIF4A 所富集的基因集。**结果**　KIF4A 在不同 Elston 组织学分级和 TNM 分期的乳腺癌肿瘤样本中表达差异有统计学意义($P=0.000$)。GSE3494 和 TCGA 数据库中 KIF4A 与 ER 水平、PR 水平均显著相关($P=0.000$);与年龄仅 TCGA 数据库分析结果差异有统计学意义($P=0.000$)。此外,GSE3494 数据集中,KIF4A 与肿瘤大小、淋巴结浸润均显著相关($P=0.000$);TCGA 数据库中,KIF4A 仅与 T 分期显著相关($P=0.000$),与 N 分期($P=0.081$)、M 分期($P=0.372$)均不相关。KIF4A 高表达的乳腺癌患者预后较差,其疾病特异生存期($P=0.001$)和总体生存率($P=0.005$)均远低于 KIF4A 低表达患者,且富集了与细胞分裂、细胞周期调控、DNA 复制及 DNA 损伤修复有关的基因集。**结论**　KIF4A 与乳腺癌多个临床病理指标相关,可作为潜在的乳腺癌预后标志物和治疗靶标进一步研究。

关键词　乳腺癌　KIF4A　GEO 数据库　TCGA 数据库

中图分类号　R73　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.017

Expression and Clinical Significances of Kinesin Family Member 4A in Breast Cancer with Gene Sets Enrichment Analysis.

Wang Yanan, Wang Yizhen, Dong Xuejun. School of Laboratory Medicine and Life Science of Whenzhou Medical University, Zhejiang 325035, China

Abstract　Objective　To explore the expression of KIF4A gene in breast cancer and clarify its relationship between clinicopathological features and prognosis. **Methods**　The expression data of the breast cancer samples accompanied with clinical information in GEO dataset(GSE3494) and TCGA dataset were collected. Chi－square test was performed to find the correlation of KIF4A expression with clinicopathologic characteristics and *Kaplan－Meier* method was used for survival analysis. GSEA was conducted to predict the gene sets regulated by KIF4A in breast cancer. **Results**　The differential expression of KIF4A was significant in different Elston histologic grades and TNM stages ($P=0.000$). KIF4A expression was significantly associated with ER status and PR status ($P=0.000$) weather in GSE3494 or TCGA dataset. It was related with age only in TCGA ($P=0.000$). Besides, KIF4A was significantly associated with tumor size and lymph node status ($P=0.000$) in GSE3494 data set, and in TCGA dataset, KIF4A was significantly related with T stage($P=0.000$) instead of N stage ($P=0.081$) and M stage ($P=0.372$). Higher expression of KIF4A showed a poor prognosis in breast cancer with the poor disease－specific survival ($P=0.001$) and overall survival ($P=0.005$). It also regulated gene sets related to cell division, cell cycle, DNA replication and DNA damage repair. **Conclusion**　The expression of KIF4A is related to multiple clinicopathological features and indicates a poor prognosis. It may be used as a potential prognostic marker for breast cancer.

Key words　Breast cancer; KIF4A; GEO dataset; TCGA dataset

乳腺癌在女性恶性肿瘤发生率最高,全世界每年约 521900 例因乳腺癌死亡[1];其中,中国 2015 年恶性肿瘤新发病例达 4292000 例,15% 左右为乳腺癌[2]。临床上,因乳腺癌的高度异质性,不同类型的乳腺癌具有不同的生物学特征,其治疗策略也完全不同[3]。KIF4A 是染色体驱动蛋白超家族 4(kinesin family member 4,KIF4)的一员,在细胞间期定位于细胞核,主要参与有丝分裂过程中染色质的分离、纺锤体的形成和胞质分离等生物学过程,并在肺癌、卵巢癌和口腔鳞状细胞癌等多种肿瘤中异常表达[4~10]。研究发现,KIF4A 表达与乳腺癌化疗过程中出现的多柔比星、他莫昔芬耐药现象相关[11,12]。但目前仍缺少乳腺癌组织中 KIF4A 表达及与临床病理特征、预后相关性的大样本研究。本研究通过分析 GEO

基金项目:浙江省医药卫生平台计划项目(2015DTA018);浙江省公益技术研究计划项目(LGF18H200006);浙江省医药卫生研发培育项目(2018TY073)

作者单位:325035　温州医科大学检验医学院生命科学学院

通讯作者:董学君,教授,硕士生导师,电子信箱:dxj9666@163.com

(gene expression omnibus, GEO)与 TCGA(the cancer genome atlas, TCGA)数据库中的乳腺癌样本及其附带的临床病例资料，探索 KIF4A 与乳腺癌临床病理特征的相关性及其在预后中的评价作用，通过基因富集分析(gene sets enrichment analysis, GSEA)进一步预测在乳腺癌细胞中可能受 KIF4A 调控的基因集，为研究 KIF4A 在乳腺癌发生、发展中的作用机制提供新的理论基础。

材料与方法

1. 数据收集和预处理：通过 GEO 数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)和 TCGA 数据库(https://cancergenome.nih.gov/)下载乳腺癌样本的基因表达原始数据和临床资料。GSE3494 所属平台信息为 GPL96([HG-U133A] Affymetrix Human Genome U133A Array)。使用 R 软件(3.4.0)通过 RMA(robust multichip averaging)算法对原始数据进行背景校正、标准化及 log2 转化，采用 KNN(K-Nearest Neighbor)算法对预处理后数据的缺失值进行补充。

2. 临床病理特征及预后相关性研究：GSE3494 共含有 251 例乳腺癌样本，且附带临床信息均可进一步分析；TCGA 共下载 1102 例乳腺癌样本，排除缺少临床信息、组织类型不明确或特殊组织类型、目的基因表达值缺乏及男性乳腺癌病例，共可纳入 990 例乳腺癌样本进行回顾性分析和生存分析。GSE3494 的 KIF4A 相对表达量以探针信号强度(intensity)标准化后的 log2 intensity 值衡量。TCGA 的 KIF4A 相对表达量以 FPKM-UQ 标准化后的 log2 FPKM-UQ 衡量。以中位值为 cut-off 值，分为高表达组与低表达组，分别采用 χ^2 检验和 *Kaplan-Meier* 法分析 GSE3494 和 TCGA 数据库中 KIF4A 表达与临床病理特征及与乳腺癌生存的相关性。

3. 基因集富集分析：选择 MsigDB 数据库的基因集(c5.all.v6.0.symbols.gmt[Gene ontology])作为参照基因集，按缺省加权富集统计(default weighted enrichment statistic)的方法，将随机组合次数设置为 1000 次。使用 GSEA 2.2.4 版本对 GSE3494 进行 GSEA 分析，预测高表达 KIF4A 富集的基因集。

4. 统计学方法：采用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行统计分析。不同 Elston 组织学分级或 TNM 分期中 KIF4A 相对表达量的比较采用 *ANOVA* 检验；临床病理特征相关性分析采用 χ^2 检验；生存期分析采用 *Kaplan-Meier* 法和 *Log-rank*(*Mantel-Cox*)法，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。在 GSEA 分析中，$P<0.05$ 且错误发现率(false discovery rates, FDR)<0.25 的基因集为显著富集基因集。

结　果

1. KIF4A 在乳腺癌样本中的表达：根据样本所带临床资料，按 Elston 组织学分级将乳腺癌肿瘤样本分为 3 组，其中Ⅰ级 67 例、Ⅱ级 128 例、Ⅲ级 54 例；按 TNM 分期将乳腺癌样本分为 4 组，其中Ⅰ期 169 例、Ⅱ期 563 例、Ⅲ期 222 例、Ⅳ期 17 例。分析不同分级或分期乳腺癌肿瘤样本的 KIF4A 相对表达量，结果发现，KIF4A 表达随 Elston 组织学分级增加而升高，且组间比较差异有统计学意义($P=0.000$)，提示 KIF4A 的表达可能与乳腺癌的进展有关(图 1A)；KIF4A 在不同 TNM 分期之间比较差异有统计学意义($P=0.000$)，但事后检验显示，仅Ⅰ期与Ⅱ期之间比较差异有统计学意义($P=0.000$)，其余差异均无统计学意义($P>0.05$)，可能由样本量分布不均，Ⅳ期样本量仅 17 例导致(图 1B)。

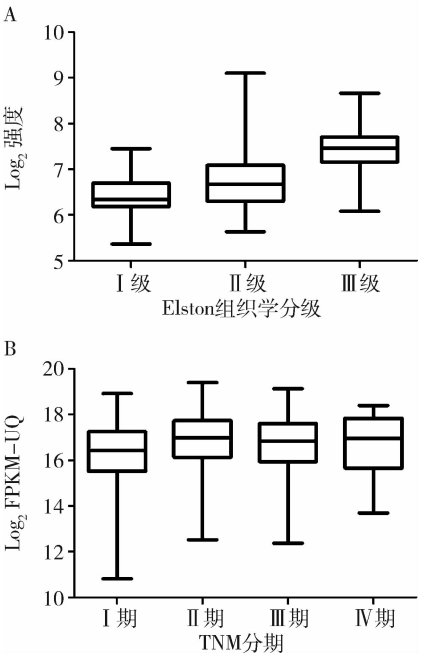


图 1　不同乳腺癌样本中 KIF4A 的表达

A. GSE3494 数据集中不同 Elston 组织学分级；B. TCGA 数据库中不同 TNM 分期

2. KIF4A 与乳腺癌临床病理特征的回顾性分析：本研究利用 GSE3494 数据集(表 1)和 TCGA 数据库(表 2)样本附带的临床资料进一步探讨 KIF4A 表达与乳腺癌临床病理指标的相关性。结果显示，在两个数据库中均有临床资料的病理指标中，KIF4A 与 ER 水平($P=0.000$)、PR 水平($P=0.000$)显著相关；年龄仅TCGA数据库分析结果有意义($P=0.000$)，

表 1　KIF4A 与乳腺癌患者(GSE3494)的临床病理指标的相关性

病理指标	患者数目	KIF4A		χ^2	P
		低表达	高表达		
年龄(岁)					
<60	104	49	55	0.512	0.474
≥60	147	76	71		
P53 突变					
是	58	7	51	42.956	0.000
否	193	118	75		
ER 水平					
阳性	213	118	95	19.421	0.000
阴性	34	5	29		
PR 水平					
阳性	190	112	78	26.163	0.000
阴性	61	13	48		
Elston 组织学分级					
Ⅰ	67	52	15	67.484	0.000
Ⅱ	128	69	59		
Ⅲ	54	2	52		
肿瘤直径(cm)					
≥ 2	139	53	86	16.974	0.000
<2	112	72	40		
淋巴结浸润					
是	84	28	56	14.295	0.000
否	158	93	65		

表 2　KIF4A 与乳腺癌患者(TCGA)的临床病理指标的相关性

病理指标	患者数目	KIF4A		χ^2	P
		低表达	高表达		
年龄(岁)					
<60	530	230	300	20.23	0.000
≥60	459	265	194		
HER2 水平					
阳性	149	59	90	8.36	0.015
阴性	509	270	239		
界定不清	178	90	88		
ER 水平					
阳性	725	438	287	126.60	0.000
阴性	221	38	183		
PR 水平					
阳性	632	394	238	109.80	0.000
阴性	311	81	230		
TNM 分期					
Ⅰ	169	109	60	18.67	0.000
Ⅱ	563	258	305		
Ⅲ	222	110	112		
Ⅳ	17	7	10		
T 分期					
T_1	260	165	95	28.86	0.000
T_2	573	253	320		
T_3	120	63	57		
T_4	34	13	21		
N 分期					
N_0	463	239	224	6.74	0.081
N_1	330	161	169		
N_2	112	45	67		
N_3	69	40	29		
M 分期					
M_0	816	385	431	0.80	0.372
M_1	19	7	12		

GSE3494 显示 KIF4A 与年龄无关($P = 0.474$)。此外,GSE3494 数据集分析结果显示 KIF4A 与肿瘤直径($P = 0.000$)和淋巴结转移显著相关($P = 0.000$);而 TCGA 数据库的 TNM 分期中,KIF4A 仅与 T 分期显著相关($P = 0.000$),与 N 分期($P = 0.081$)、M 分期比较差异均无统计学意义($P = 0.372$)。

3. KIF4A 表达与乳腺癌患者预后的相关性:本研究利用 GSE3494 数据集(251 例)和 TCGA(990 例)中有随访资料的乳腺癌患者及对应的 KIF4A 相对表达量进行生存分析。GSE3494 数据集生存分析结果为 $Log-Rank = 11.53$, $P = 0.000$(图 2A);TCGA 数据库为 $Log-Rank = 7.86$, $P = 0.005$(图 2B),均提示 KIF4A 高表达的乳腺癌患者预后不佳,KIF4A 可作为潜在的乳腺癌预后评价指标进一步研究。

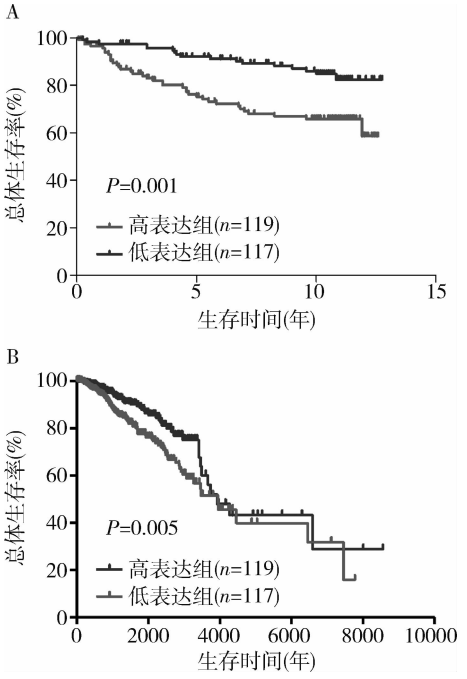


图 2　*Kaplan – Meier* 法分析 KIF4A 表达水平与乳腺癌预后的关系

A. GSE3494 数据集;B. TCGA 数据库

4. KIF4A 高表达的功能基因富集:明确 KIF4A 与乳腺癌多个病理指标及预后相关后,本研究进一步对 KIF4A 促进乳腺癌发生的可能机制进行初步探究。选用 MsigDB 数据库中的基因集(c5. all. v6.0. symbols. gmt[Gene ontology])作为参照基因集,通过 GSEA 分析软件预测高表达 KIF4A 对乳腺癌各类生物学功能基因集的富集情况。KIF4A 高表达的肿瘤样本富集了与 DNA 复制(图 3A)、细胞分裂(图 3B)、DNA 损伤修复(图 3C)、细胞周期调控(图 3 中 D、E、

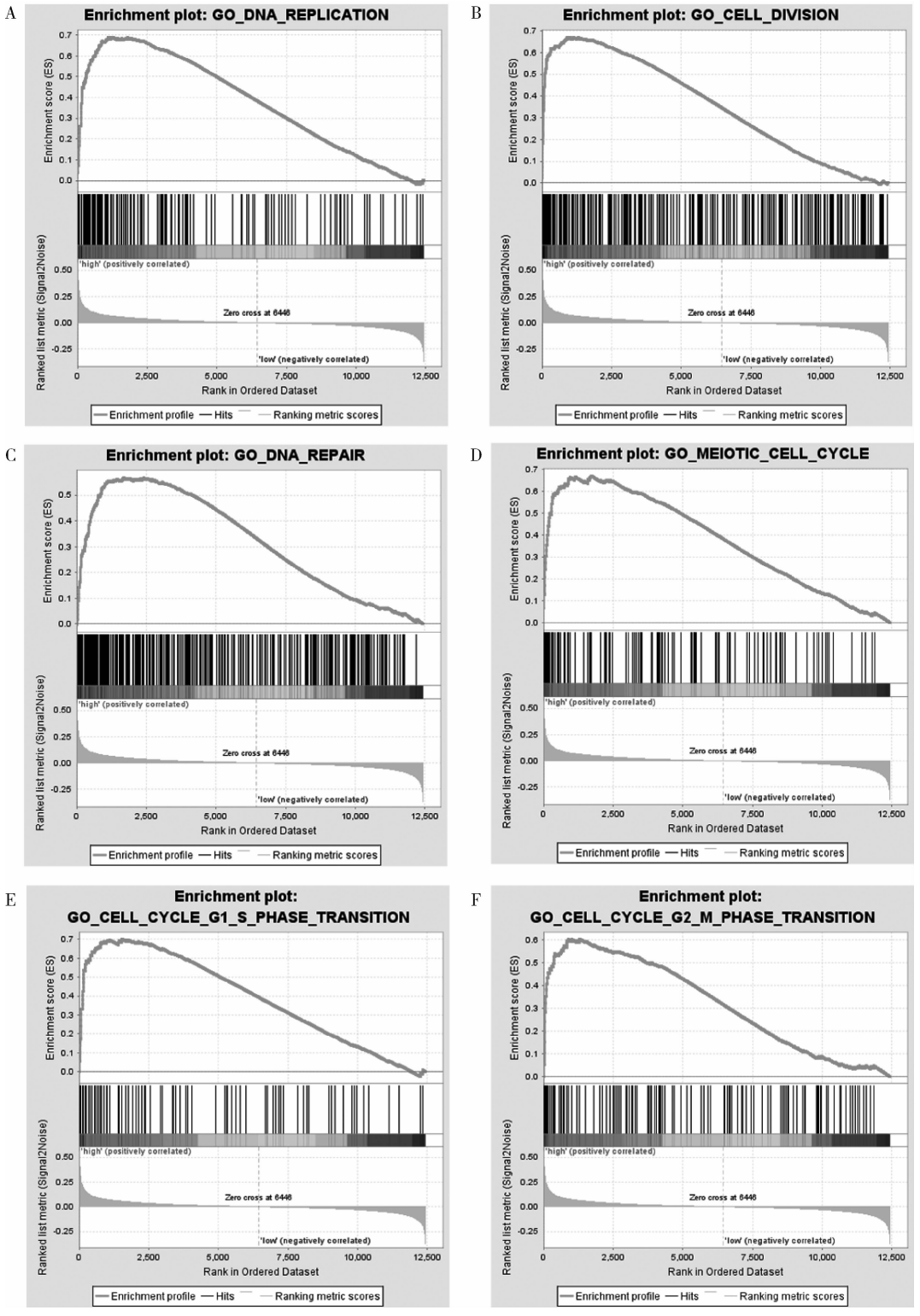


图 3　GSEA 分析 KIF4A 高表达的乳腺癌样本富集基因集

A. DNA 复制（$P=0.000$；FDR <0.001；ES $=0.690$）；B. 细胞分裂（$P=0.000$；FDR <0.001；ES $=0.671$）；C. DNA 损伤修复（$P=0.000$；FDR <0.001；ES $=0.569$）；D. 核成熟细胞周期（$P=0.000$；FDR <0.001；ES $=0.671$）；E. 细胞周期 G_1 期至 S 期调控（$P=0.000$；FDR <0.001；ES $=0.702$）；F. 细胞周期 G_2 期至 M 期调控（$P=0.000$；FDR <0.001；ES $=0.605$）

F）有关的基因集，此外还富集了与有丝分裂调控、染色体重组调控、纺锤体形成调节相关的基因集。因此，笔者推测 KIF4A 可能通过调节乳腺癌细胞的分裂及 DNA 损伤修复，从而影响乳腺癌的增殖和耐药

等表型。

讨　论

KIF4A 位于人类染色体 Xq13.1，编码的蛋白质由 1232 个氨基酸残基组成，全长约 140kb[13]。KIF4A 表达异常易形成纺锤体分离异常和子细胞非整倍体，非整倍体细胞的遗传物质常存在增加或缺损，与癌症的发生密切相关[14-16]。Taniwaki 等[8]通过基因筛选发现 KIF4A 在大多数肺癌中高表达，且是影响非小细胞肺癌预后的一个独立危险因素，该研究用 siRNA（small interfering RNA）干扰 KIF4A 在肺癌细胞中的表达，结果显示细胞生长受抑制，而诱导肺癌细胞 KIF4A 高表达则会增强肺癌细胞侵袭性，提示高表达 KIF4A 可促进肺癌的发生、发展。Colak 等[17]通过跨物种比较基因组分析，探索乳腺癌在年轻女性中更具侵略性、预后更差的原因，得到 16 个伴随基因组变化的基因，包括表达上调的 KIF4A。虽然以上研究提示 KIF4A 异常表达与癌症发生、发展密切相关，但目前仍缺少 KIF4A 表达与乳腺癌病理特征、患者预后的相关研究。

本研究分析的数据来源与 GEO 数据库中的 GSE3494 数据集和 TCGA 数据库，分别具有 251 例和 990 例乳腺癌样本，并附带临床资料。GSE3494 分析结果发现 KIF4A 表达随 Elston 组织学分级增加而升高，且组间差异有统计学意义（$P=0.000$）；而 TCGA 数据分析发现 KIF4A 在不同 TNM 分期之间也具有显著性差异（$P=0.000$），但仅Ⅰ期与Ⅱ期间差异有统计学意义（$P=0.001$），可能由样本量分布不均，Ⅳ期样本量仅 17 例导致。KIF4A 与乳腺癌临床病理特征的回顾性分析发现 KIF4A 与多项临床病理指标显著相关。KIF4A 在 GSE3494 和 TCGA 数据库中与 ER 水平、PR 水平均显著相关（$P=0.000$）；与年龄仅 TCGA 数据库分析结果差异有统计学意义（$P=0.000$），而 GSE3494 显示 KIF4A 与年龄无关（$P=0.474$），可能 TCGA 具有 990 例乳腺癌样本，而 GSE3494 仅 251 例相关。此外，GSE3494 数据集中，KIF4A 与肿瘤大小、淋巴结浸润均显著相关（$P=0.000$）；TCGA 数据库中，KIF4A 仅与 T 分期显著相关（$P=0.000$），与 N 分期（$P=0.081$）、M 分期（$P=0.372$）均无相关。本研究 *Kaplan-Meier* 生存分析结果显示，KIF4A 高表达的乳腺癌患者预后较差，其疾病特异生存期（$P=0.000$）和总体生存率（$P=0.005$）均远低于 KIF4A 低表达患者，提示 KIF4A 可作为乳腺癌临床预后评估的指标。

KIF4A 在细胞有丝分裂和 DNA 损伤修复中起着关键的作用。Mazumdar 等[4]通过 siRNA 干扰 KIF4A，抑制其表达，结果发现 80% 缺少 KIF4A 的细胞形成了非整倍体，其中 53% 丢失了至少 1 条染色体，而 25% 增加了 1 条或多条染色体。Kurasawa 等[18]研究发现 KIF4A 协同细胞质分裂调控蛋白 1（protein regulator of cytokinesis 1，PRC1）控制纺锤体形成、着丝粒微管动力和染色体排列。Wu 等[19]研究发现，KIF4A 通过调节 BRCA2/Rad51 实现其在 DNA 损伤修复中的作用。此外，化疗耐药现象随着乳腺癌化疗药物使用的增加日益严重，而化疗耐药发生的原因可能与 DNA 异常修复有关。Wang 等[11]研究发现，乳腺癌细胞中聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1（poly ADP-ribose polymerase-1，PARP-1）活性上调可由多柔比星诱导，且依赖于 KIF4A 蛋白低表达，该研究发现多柔比星联合 PARP-1 抑制剂可以显著增加乳腺癌细胞凋亡数。本研究 GSEA 分析结果显示，KIF4A 高表达的乳腺癌样本富集了与细胞分裂、DNA 复制、细胞周期调控和 DNA 损伤修复相关的基因，提示 KIF4A 可能通过调节乳腺癌细胞的分裂及 DNA 损伤修复，影响乳腺癌的增殖和耐药等表型，从而促进乳腺癌的发生、发展。

综上所述，本研究通过分析 GEO 数据库中的 GSE3494 数据集和 TCGA 数据库，发现 KIF4A 与乳腺癌多个病理指标相关，可作为潜在的乳腺癌预后标志物和治疗靶标进一步研究。GSEA 分析为接下来 KIF4A 在乳腺癌中的临床和基础研究提供了新的线索和理论依据，并对课题的可行性进行了初步探索。但 GEO 和 TCGA 数据库提供的仅为 mRNA 水平的数据，若要深入探讨 KIF4A 对乳腺癌发生、发展的作用及机制，仍需开展进一步实验予以验证。

参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132

3 Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, *et al*. Clinical management of breast cancer heterogeneity[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(7): 381-394

4 Mazumdar M, Sundareshan S, Misteli T. Human chromokinesin KIF4A functions in chromosome condensation and segregation[J]. Journal of Cell Biology, 2004, 166(5): 613-620

5 Wandke C, Barisic M, Sigl R, *et al*. Human chromokinesins promote chromosome congression and spindle microtubule dynamics during mitosis[J]. J Cell Biol, 2012, 198(5): 847-863

6 Bastos RN, Gandhi SR, Baron RD, *et al*. Aurora B suppresses microtubule dynamics and limits central spindle size by locally activating KIF4A[J]. J Cell Biol, 2013, 202(4): 605 – 621

7 Hu CK, Coughlin M, Field CM, *et al*. KIF4 regulates midzone length during cytokinesis[J]. Curr Biol, 2011, 21(10): 815 – 824

8 Taniwaki M, Takano A, Ishikawa N, *et al*. Activation of KIF4A as a prognostic biomarker and therapeutic target for lung cancer[J]. Clini Cancer Res, 2007, 13(22): 6624 – 6631

9 Mazumdar M, Lee JH, Sengupta K, *et al*. Tumor formation via loss of a molecular motor protein[J]. Curr Biol, 2006, 16(15): 1559 – 1564

10 Minakawa Y, Kasamatsu A, Koike H, *et al*. Kinesin family member 4A: a potential predictor for progression of human oral cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(12)

11 Wang H, Lu C, Li Q, *et al*. The role of Kif4A in doxorubicin – induced apoptosis in breast cancer cells[J]. Mol Cells, 2014, 37(11): 812 – 818

12 Zou JX, Duan Z, Wang J, *et al*. Kinesin family deregulation coordinated by bromodomain protein ANCCA and histone methyltransferase MLL for breast cancer cell growth, survival, and tamoxifen resistance[J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(4): 539 – 549

13 Ha MJ, Yoon J, Moon E, *et al*. Assignment of the kinesin family member 4 genes (KIF4A and KIF4B) to human chromosome bands Xq13.1 and 5q33.1 by in situ hybridization[J]. Cytogenet Cell Genet, 2000, 88(1 – 2): 41 – 42

14 Castillo A, Morse HC, 3rd, Godfrey VL, *et al*. Overexpression of Eg5 causes genomic instability and tumor formation in mice[J]. Cancer Res, 2007, 67(21): 10138 – 10147

15 Wordeman L. How kinesin motor proteins drive mitotic spindle function: Lessons from molecular assays[J]. Semin Cell Dev Biol, 2010, 21(3): 260 – 268

16 Oki E, Hisamatsu Y, Ando K, *et al*. Clinical aspect and molecular mechanism of DNA aneuploidy in gastric cancers[J]. J Gastroenterol, 2012, 47(4): 351 – 358

17 Colak D, Nofal A, AlBakheet A, *et al*. Age – specific gene expression signatures for breast tumors and cross – species conserved potential cancer progression markers in young women[J]. PLoS One, 2013, 8(5):347

18 Kurasawa Y, Earnshaw WC, Mochizuki Y, *et al*. Essential roles of KIF4 and its binding partner PRC1 in organized central spindle midzone formation[J]. EMBO J, 2004, 23(16): 3237 – 3248

19 Wu G, Zhou L, Khidr L, *et al*. A novel role of the chromokinesin Kif4A in DNA damage response[J]. Cell Cycle, 2008, 7(13): 2013 – 2020

(收稿日期:2017 – 10 – 21)
(修回日期:2017 – 11 – 15)

(上接第 38 页)

4 Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy[J]. Semin Nephrol, 2010, 30(6): 570 – 581

5 王国明, 李爽, 范宁, 等. 人参皂苷 K 对顺铂所致小鼠急性肾损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 44 – 46

6 Moriyama MT, Tanaka T, Morita N, *et al*. Renal protective effects of erythropoietin on ischemic reperfusion injury[J]. Cell Transplant, 2010, 19(6): 713 – 721

7 Pallet N, Bouvier N, Legendre C, *et al*. Antiapoptotic properties of recombinant human erythropoietin protects against tubular cyclosporine toxicity[J]. Pharmacol Res, 2010, 61(1): 71 – 75

8 Bahlmann FH, Fliser D. Erythropoietin and renoprotection[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2009, 18(1): 15 – 20

9 Nakazawa J, Isshiki K, Sugimoto T, *et al*. Renoprotective effects of asialoerythropoietin in diabetic mice against ischaemia – reperfusion – induced acute kidney injury[J]. Nephrology,2010,15(1):93 – 101

10 Yuan R, Maeda Y, Li W, *et al*. Erythropoietin: a potent inducer of peripheral immuno/inflammatory modulation in autoimmune EAE[J]. PLoS One, 2008, 3(4): 1924

11 Brines M, Patel NS, Villa P, *et al*. Nonerythropoietic, tissue – protective peptides derived from the tertiary structure of erythropoietin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(31): 10925 – 10930

12 Toshie O, Tokihiko S, Keiichi K. Asialoerythropoietin has strong renoprotective effects against ischemia – reperfusion injury in a murine model[J]. Transplant, 2007, 84(4): 504 – 510

13 赵天, 杨橙, 胡林昆, 等. 促红细胞生成素衍生肽的制备和鉴定及对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国临床医学, 2011, 18(1): 25 – 28

14 王锋, 柴璐, 范亚平, 等. 促红细胞生成素衍生肽治疗顺铂所致急性肾损伤的使用方法探讨[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(17): 2781 – 2783

15 Patel NS, Kerr – Peterson HL, Brines M, *et al*. Delayed administration of pyroglutamate helix B surface peptide (pHBSP), a novel nonerythropoietic analog of erythropoietin, attenuates acute kidney injury[J]. Mol Med, 2013, 18: 719 – 727

16 Kong D, Zhuo L, Gao C,*et al*. Erythropoietin protects against cisplatin – induced nephrotoxicity by attenuating endoplasmic reticulum stress – induced apoptosis[J]. J Nephrol, 2013, 26(1): 219 – 217

17 Rjiba – Touati K, Boussema IA, Belarbia A, *et al*. Protective effect of recombinant human erythropoietin against cisplatin – induced oxidative stress and nephrotoxicity in rat kidney[J]. Int J Toxicol, 2013, 30(5): 510 – 517

(收稿日期:2017 – 07 – 18)
(修回日期:2017 – 11 – 20)