

· 综述 ·

DNAJC12基因与疾病关系的研究进展*

王淑楠^{1,2} 沈 明² 张知新^{2,*}

1.首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院 新生儿疾病筛查科(北京 100026)

2.中日友好医院 国际部(北京 100029)

【摘要】DNAJC12基因编码DNAJC12蛋白,后者为热休克蛋白40(DnaJ heat shock protein family, HSP40)家族成员,该家族功能是帮助热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)维持蛋白质稳态。DNAJC12双等位基因突变可导致患者出现血苯丙氨酸浓度升高、智力障碍、帕金森、肌张力异常及精神行为异常等临床表现;DNAJC12基因的表达异常与肿瘤、抑郁症等疾病的发生和进展有关。本文就DNAJC12双等位基因突变及表达异常与疾病关系的最新研究进展进行综述。

【关键词】DNAJC12; 疾病; 高苯丙氨酸血症; 帕金森; 肿瘤; 抑郁症; 进展

【中图分类号】R589.3

【文献标识码】A

【基金项目】北京市自然科学基金面上项目(7212088); 国家自然科学基金面上项目(82070915)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.063

Advance in Research on the Association between DNAJC12 Gene and Diseases*

Wang Shu-nan^{1,2}, Shen Ming², Zhang Zhi-xin^{2,*}.

1.Department of Neonatal Disease Screening, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital/Beijing Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100026, China

2.International Department of China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: DNAJC12 gene encodes DNAJC12 protein. DNAJC12 protein is a member of the heat shock protein (HSP) 40 family, which helps HSP70 maintain protein homeostasis. Biallelic mutations in DNAJC12 can lead to hyperphenylalaninemia, which is mainly manifested as increased blood phenylalanine concentration, mental retardation, Parkinson's disease, dystonia, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, etc. Abnormal expression of DNAJC12 is associated with tumor and depression. This article reviews the relationship between DNAJC12 and disease.

Keywords: DNAJC12; Disease; Hyperphenylalaninemia; Parkinson; Cancer; Depression; Progress

DNAJC12基因(NC_000010.11)位于10q21.3,全长41.5kb,包含5个外显子,在体内广泛表达,在肾上腺、肝脏、脑部表达较多。其编码DNAJC12(DnaJ heat shock protein family member C12)蛋白,后者为DnaJ/HSP40家族III型成员,该家族典型的特征是具有高度保守的J结构域,其作用是帮助热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)维持蛋白质稳态。DNAJC12双等位基因突变可导致血苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)浓度升高、智力障碍、帕金森病、不宁腿综合征等临床表现^[1-15];其表达异常与乳腺癌、直肠癌、肺癌、胃癌、神经胶质瘤、透明细胞肾细胞癌等肿瘤和抑郁症等疾病的发生和进展有关^[16-24]。本文首次就DNAJC12与疾病关系的最新研究进展进行综述。

1 DNAJC12双等位基因突变与疾病

1.1 临床研究进展 2017年,Anikster及其团队首先发现DNAJC12双等位基因突变可导致一组以血苯丙氨酸浓度升高、智力障碍、肌张力异常等为主要临床表现的综合征,至今国内外累计报道54例患者,其中3名为中国患者^[5]。

1.1.1 症状体征 该病症状体征与其他类型高苯丙氨酸血症相似。患者出生时正常,3个月后逐渐出现临床症状,随着年龄增长,智能发育落后明显,可表现为语言、运动、社会交往等单一类型迟缓或全面迟缓^[1-6,9,15];肌张力异常发生率亦相对较高,可表现为肌张力障碍、肌张力增高和肌张力减退,可仅累及四肢,也可累及全身^[1,3,9];患者也可见注意力缺陷多动症、自闭症谱系障碍、焦虑抑郁等精神行为异常^[1-4,15]。仅有1例患者13岁时出现肥胖^[1],其余患者均未描述体格发育及性发育异常。与其他类型高苯丙氨酸血症不同的是,报道中未见患者出现发色肤色浅淡、尿

液汗液鼠臭味等表现;此外,帕金森为部分患者的主要症状^[15],2名患者发病年龄为13岁,其余2名患者分别32岁、51岁,口服左旋多巴可有效缓解该症状^[15]。仅有1例患者出现不宁腿综合征^[14],极少数患者未出现临床症状。

1.1.2 辅助检查 新生儿筛查Phe多在120~360μmol/L之间,极少数患者新生儿筛查Phe<120μmol/L^[3,4],但所有患者最终均出现血苯丙氨酸浓度升高,后续随访中血Phe浓度一般不超过600μmol/L,个别患者高达800μmol/L以上。患者四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)负荷试验为阳性,6名患者(BH4 20mg/kg)8h内血Phe浓度降至120μmol/L以下^[2];1名患者96小时BH4负荷试验Phe下降49%^[9];1名患者行Phe(100mg/kg)-BH4(20mg/kg)联合负荷实验,血Phe 8h下降55%^[3]。Francesco Porta等人将1名DNAJC12基因突变患者与BH4缺乏症患者、PAH缺乏症患者和健康对照者进行对比,发现DNAJC12基因突变患者BH4负荷试验(Phe 100 mg/kg + BH4 20 mg/kg)Phe与Tyr下降速率不同于PTPS缺乏症患者,而与轻度高苯丙氨酸血症患者相似。患者脑脊液高香草酸(homovanillic acid, HVA)、5-羟基吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-nHIAA)均降低,且5-HIAA降低更显著,HVA/HIAA升高,表明中枢神经递质缺乏^[2-4]。此外,患者脑脊液Phe升高,表明中枢Phe蓄积;脑脊液新蝶呤和生物蝶呤可正常或略微升高^[1,3]。仅1例患者13个月时颅脑核磁共振脑外间隙增宽,提示潜在的脑萎缩^[5,25-26],其余患者颅脑影像学未见异常^[1,15]。患者尿蝶呤及血DHPR活性分析正常^[1,5-7,9,27]。DNAJC12基因迄今已报道20余种突变类型,突变在5个外显子和4个内含子均有分布,其中3号、4号外显子分布较多。依据地区不同,热点突变的分布有所不同,详见下表1。

【第一作者】王淑楠,女,医师,主要研究方向:儿童内分泌与遗传代谢病。E-mail: shunan425@163.com

【通讯作者】张知新,女,主任医师、教授,主要研究方向:儿童内分泌与遗传代谢病。E-mail: zhangzhixin032@163.com

表1 DNAJC12基因突变分布

编号	突变位置	突变类型	碱基改变	氨基酸改变	频次/种族	参考文献
1	Exon1	移码突变	c.58_59delGG	p.Gly20Metfs*2	4 /阿富汗	[4]
2		移码突变	c.78+1del	p.?	2/苏丹	[11]
3		无义突变	c.79-2A>G	p.Val27Trpfs*14	2/意大利	[15]
4	Exon2	无义突变	c.85delC	p.Gln29Lysfs*38	2/高加索	[2]
5	Intron2	错义突变	c.158-1G>A	p.Val53AspfsTer15	1/中国	[13]
6		错义突变	c.158-2A>T	p.?	4/阿拉伯 9/土耳其	[1, 9, 12]
7		无义突变	c.182delA	p.Lys61Argfs*6	1/ 中国	[7]
8	Exon3	无义突变	c.187A>T	p.Lys63*	2/ 加拿大	[15]
9		无义突变	c.214C>T	p.Arg72*	4 /不明	[2]
10		错义突变	c.215G>C	p.Arg72Pro	2 /土耳其	[1]
11		移码突变	c.262del	p.Gln88Serfs*6	2/中国	[5]
12	Intron3	错义突变	c.297+5G>T	p.?	1/西班牙	[6]
13		错义突变	c.298-2A>C	p.?	2/西班牙	[6, 10]
14		错义突变	c.306C>G	p.His102Gln	1 /中国	[7]
15	Exon 4	错义突变	c.309G>T	p.Trp103Cys	2/西班牙	[6]
16		缺失突变	c.336delG	p.Met112IlefsTer44	1/中国	[13]
17		缺失突变	c.404del	p.Arg135Lysfs*21	2/土耳其	[9]
18		错义突变	c.502+1G>C	p.?	3/西班牙	[6, 10]
19	Exon5	无义突变	c.524G>A	p.Trp175Ter	41/西班牙	[6, 10]
20	其他	终止密码突变	c.596G>T	p.*199Leuext*42	2 /高加索	[2]
21		缺失突变	c.298-953_503-2589del	p.?	2/ 摩洛哥	
22		缺失突变	c.298-968_503-2603del	p.?	6/摩洛哥	[1]

1.1.3 治疗 DNAJC12双等位基因突变患者目前治疗方案有四种：低苯丙氨酸饮食治疗，BH4单药治疗，BH4联合左旋多巴、五羟色胺治疗(三药治疗)，低苯丙氨酸饮食联合三药治疗^[1-7,9]。单纯低苯丙氨酸饮食治疗可以降低患者血苯丙氨酸水平，但不能避免或改善临床症状；三药联合治疗或低苯丙氨酸饮食联合三药治疗可降低患者血phe浓度，可改善部分患者神经系统症状，甚至避免症状发生，但仍有部分患者出现轴向肌张力减退、上肢肌张力障碍和多向眼球震颤、智力发育轻度迟缓等症状，其原因尚不明确。左旋多巴治疗可阻止动眼神经危象，控制或改善帕金森、肌张力异常、易疲劳、运动耐量减低等症状^[1,28]。仅有一例患者服用左旋多巴、五羟色胺后因出现头晕而停药，其余患者未描述不良反应。

1.2 致病机制研究进展 目前对其致病机制的研究聚焦于DNAJC12与HSP70及芳香族氨基酸羟化酶的关系。HSP70是ATP结合蛋白，它通过ATP水解促进构象变化以发挥作用。HSP70自身具有较弱的ATP酶活性，DNAJ蛋白可通过J结构域增强 HSP70的ATP酶活性、刺激ATP水解，从而帮助蛋白折叠和降解、抑制易聚集蛋白聚集、帮助蛋白维持稳态以正常发挥功能^[29-31]，免疫沉淀实验证实了内源性DNAJC12和HSP70蛋白在LNCaP 细胞中相互作用。亲和纯化质谱法数据表明DNAJC12可分别与苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase,TH)、色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)形成复合物，提示DNAJC12与芳香族氨基酸羟化酶蛋白有相互作用^[32]。在HEK293细胞中过表达 PAH、TH、TPH，并用免疫沉淀-质谱法证实了DNAJC12蛋白可分别与之形成复合物^[1,33]，进一步证明了这一点。在分别来源于DNAJC12基因突变患者和健康受试者的成纤维细胞中过表达PAH、TH、TPH2，患者组PAH和TH蛋白WB表达明显低于健康受试者，但TPH2蛋白的表达在两组中未见明显差异，提示DNAJC12对不同的芳香族氨基酸羟化酶的作用可能有所差异^[1]。与正常对照组相比，PAH突变细胞系和小鼠模型中PAH错误折叠、聚集及泛素化水平增加，提示PAH通过泛素-蛋白酶体途径降解^[33]。PAH突变的COS-7细胞中泛素化的PAH及小鼠模型肝脏裂解物中单泛素标记

的PAH可与DNAJC12蛋白免疫共沉淀，提示了DNAJC12在PAH泛素-蛋白酶体降解途径中发挥作用。

2 DNAJC12基因表达异常与疾病

2.1 DNAJC12基因表达异常与肿瘤 研究表明，DNAJC12表达异常与乳腺癌、直肠癌、肺癌、胃癌、神经胶质瘤、透明细胞肾细胞癌的发生和进展有关。DNAJC12可能通过雌激素受体(estrogen receptor, ESR)在乳腺癌的发生与发展中发挥一定作用^[21]。DNAJC12启动子区域具有潜在的ESR1结合位点，ESR1沉默的 MCF-7 细胞中DNAJC12的mRNA水平降低，而在ESR1过表达时，DNAJC12蛋白表达增加；DNAJC12可以提高ERBB4的表达。以上研究结果表明 DNAJC12的表达可以受 ESR1 的调节，且可以调节ERBB4的表达。HSP70s在癌症发展中发挥重要作用，并且通常在癌细胞中以异常高水平表达。HSC70的羧基末端序列(carboxyl terminus of HSC70-interacting protein, CHIP)在 MCF-7 细胞中的过表达可降低内源性ESR1的蛋白水平，进而减弱ESR1介导的基因表达^[34]。此外，在非应激LNCaP细胞中，DNAJC12 通常与HSC70结合。因此可以推测，如果乳腺癌细胞中DNAJC12与HSC70的相互作用与LNCaP细胞中的相互作用相同，则DNAJC12与HSC70结合，利用HSC70的CHIP结构来抑制ESR1蛋白的表达，从而抑制ESR1介导的基因转录。DNAJC12的过表达与直肠癌患者的生存期有关^[19]。Hong-Lin He等人对来自于172名直肠癌患者治疗前的肿瘤标本进行了DNAJC12表达进行了检测，发现DNAJC12的高表达与晚期治疗前后肿瘤状态显著相关，与总生存期(overall survival,OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和无局部复发生存期(local recurrence freesurvival, LRFS)的预后不良相关。在多因素分析中，DNAJC12过表达是较短 OS、DFS和LRFS的独立预测指标。DNAJC12可能促进肺癌的增殖、侵袭、迁移和存活，这可能部分由β-连环蛋白介导^[22]。Yun Li等人的研究表明，与非癌肺组织相比，肺癌组织中的 DNAJC12表达水平显著上调。在A549和NCI-H1975肺癌细胞中DNAJC12 的敲低抑制了肺癌细胞的增殖分化和迁移侵袭，诱导了肺癌细胞的凋亡。信号通路分析显示，

DNAJC12表达的敲低抑制了p65 NF- κ B的磷酸化,下调了其表达水平并抑制了随后的 β -连环蛋白激活,下调了波形蛋白的表达水平。挽救实验表明, β -连环蛋白的过表达可逆转DNAJC12敲低对肺癌细胞增殖和侵袭的影响。然而,DNAJC12调节 β -连环蛋白表达和激活的生物学机制仍有待进一步研究确定。DNAJC12表达增加与胃癌的侵袭性表型有关^[20]。Yasuo Uno等人对来自四名转移性胃癌患者的组织进行全局表达谱分析,对15个胃细胞系和262对手术切除的胃组织进行mRNA表达分析。使用小干扰RNA评估候选基因对胃癌细胞增殖、侵袭、粘附和迁移的作用。结果表明在临床样本中,胃癌组织中的DNAJC12 mRNA水平高于正常邻近组织,且DNAJC12表达较高的患者总生存期显著缩短。胃癌组织中DNAJC12的高表达与淋巴受累、浸润性生长类型、淋巴结转移和晚期显著相关,并在多变量分析中被确定为总生存期的独立预后因素。在14个胃癌细胞系中,12个样本检测到DNAJC12表达增加。考虑到DNAJC12是HSP70的辅因子,DNAJC12表达与胃癌细胞增殖和侵袭活性显著相关的数据可能归因于对HSP70肿瘤功能的干扰。此外,DNAJC12的异常表达与神经胶质瘤和透明细胞肾细胞癌也有关^[18,35]。Hong Sun等人DNAJC12在内的9个热休克蛋白与神经胶质瘤患者的生存时间有关,是人脑胶质瘤的预后标志物。DNAJC12高表达的患者比低表达的患者存活时间更长。在透明细胞肾细胞癌中,JARID1C被证明可抑制肿瘤生长,而在肿瘤抑制因子(von Hippel-Lindau,VHL)阴性RCC细胞中,JARID1C可抑制DNAJC12的表达,表明DNAJC12有可能在透明肾细胞癌的发病机制中发挥作用。

2.2 DNAJC12基因表达异常与其他疾病 Takashi Hirata及其团队对日本人群中10名自杀者和13名非自杀者尸检结果标明,自杀者前额叶皮质DNAJC12基因表达明显降低,提示DNAJC12可能与抑郁症的发病有关^[36]。Suresh Vatakuti等人使用离体人类精密切割肝切片中的基因表达谱对已知的肝毒物在人类中的毒性表型进行分类,最终得出一组标志物列表,其中包括DNAJC12^[37]。

3 总结与展望

DNAJC12双等位基因突变可导致血苯丙氨酸浓度升高、智力障碍等临床表现;DNAJC12基因表达异常与乳腺癌、直肠癌、肺癌、胃癌、神经胶质瘤、透明细胞肾细胞癌的等多种肿瘤的发生和进展有关。但其与疾病关系的机制仍不清楚,需要进一步研究。

参考文献

- [1]Anikster Y,Haack T B,Vilboux T,et al.Biallelic mutations in DNAJC12 cause hyperphenylalaninemia,dystonia,and intellectual disability[J].Am J Hum Genet,2017,100(2):257-266.
- [2]van Spronsen F J,Himmelreich N,Rufenacht V,et al.Heterogeneous clinical spectrum of DNAJC12-deficient hyperphenylalaninemia:from attention deficit to severe dystonia and intellectual disability[J].J Med Genet,2017.
- [3]de Sain-Van D V M,Kuper W,Kuijper M A,et al.Beneficial effect of BH(4) treatment in a 15-year-Old Boy with Biallelic Mutations in DNAJC12[J].JIMD Rep,2018,42:99-103.
- [4]Veenma D,Cordeiro D,Sondheimer N,et al.DNAJC12-associated developmental delay,movement disorder,and mild hyperphenylalaninemia identified by whole-exome sequencing re-analysis[J].Eur J Hum Genet,2018,26(12):1867-1870.
- [5]Feng Y,Liu S,Tang C,et al.Identification of an inherited pathogenic DNAJC12 variant in a patient with hyperphenylalaninemia[J].Clin Chim Acta,2019,490:172-175.
- [6]Gallego D,Leal F,Gamez A,et al.Pathogenic variants of DNAJC12 and evaluation of the encoded cochaperone as a genetic modifier of hyperphenylalaninemia[J].Hum Mutat,2020,41(7):1329-1338.
- [7]Li M,Yang Q,Yi S,et al.Two novel mutations in DNAJC12 identified by whole-exome sequencing in a patient with mild hyperphenylalaninemia[J].Mol Genet Genomic Med,2020,8(8):e1303.
- [8]Porta F,Ponzone A,Spada M.Phenylalanine and tyrosine metabolism in DNAJC12 deficiency:A comparison between inherited hyperphenylalaninemias and healthy subjects[J].Eur J Paediatr Neurol,2020,28:77-80.
- [9]Ciki K,Yildiz Y,Yucel Y D,et al.DNACJ12 deficiency in patients with unexplained hyperphenylalaninemia:two new patients and a novel variant[J].Metab Brain Dis,2021,36(6):1405-1410.
- [10]Martin-Rivada A,Palomino P L,Ruiz-Sala P,et al.Diagnosis of inborn

- errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region[J].JIMD Rep,2022,63(2):146-161.
- [11]Wong R,Mohammad S,Parayil S B,et al.Developmental delay and non-phenylketonuria (PKU) hyperphenylalaninemia in DNAJC12 deficiency:case and approach[J].Brain Dev,2023.
- [12]Gunes D,Senturk L.A rare cause of hyperphenylalaninemia:four cases from a single family with DNAJC12 deficiency[J].J Pediatr Endocrinol Metab,2023.
- [13]Wang L,Ma D,Sun Y,et al.Identification of two novel DNAJC12 gene variants in a patient with mild hyperphenylalaninemia[J].Gene,2023,869:147397.
- [14]Porta F,Neirotti A,Spada M.Restless legs syndrome in DNAJC12 deficiency[J].Neurol Sci,2023,44(6):2167-2172.
- [15]Straniero L,Guella I,Cilia R,et al.DNAJC12 and dopa-responsive nonprogressive parkinsonism[J].Ann Neurol,2017,82(4):640-646.
- [16]De Bessa S A,Salaorni S,Patrao D F,et al.JDP1 (DNAJC12/Hsp40) expression in breast cancer and its association with estrogen receptor status[J].Int J Mol Med,2006,17(2):363-367.
- [17]Euhus D,Bu D,Xie X J,et al.Tamoxifen downregulates ets oncogene family members ETV4 and ETV5 in benign breast tissue:implications for durable risk reduction[J].Cancer Prev Res (Phila),2011,4(11):1852-1862.
- [18]Niu X,Zhang T,Liao L,et al.The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein regulates gene expression and tumor growth through histone demethylase JARID1C[J].Oncogene,2012,31(6):776-786.
- [19]He H L,Lee Y E,Chen H P,et al.Overexpression of DNAJC12 predicts poor response to neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with rectal cancer[J].Exp Mol Pathol,2015,98(3):338-345.
- [20]Uno Y,Kanda M,Miwa T,et al.Increased expression of DNAJC12 is associated with aggressive phenotype of gastric cancer[J].Ann Surg Oncol,2019,26(3):836-844.
- [21]Lin M,Wang Y N,Ye Y,et al.DNAJC12 as a mediator between ESR1 and ERBB4 in breast carcinoma cells[J].Front Oncol,2021,11:582277.
- [22]Li Y,Li M,Jin F,et al.DNAJC12 promotes lung cancer growth by regulating the activation of beta-catenin[J].Int J Mol Med,2021,47(6).
- [23]Wang J,Huang H,Liu F.DNAJC12 activated by HNF1A enhances aerobic glycolysis and drug resistance in non-small cell lung cancer[J].Ann Transl Med,2022,10(8):492.
- [24]Sun Q,Lv Y,Sun W.Inhibition of DNAJC12 inhibited tumorigenesis of rectal cancer via downregulating HSPA4 expression[J].Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:1027895.
- [25]周坤生,朱先清,张安山,等.MRI对脑瘫患儿的诊断价值及意义[J].中国CT和MRI杂志,2016,14(01):37-39.
- [26]周莉萍,孙玉涛,王卓.脑部MRI联合CT在首发精神分裂症诊断中的应用价值研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(05):10-12.
- [27]陈雪静,韩婷,马艳茹,等.小儿尿液中的新蝶呤及生物蝶呤检测方法优化[J].罕少疾病杂志,2023,30(02):95-97.
- [28]张社卿,郑惠民,丁素菊,等.多巴敏感性肌张力障碍1例诊治分析[J].罕少疾病杂志,2003(06):56-57.
- [29]Blau N,Martinez A,Hoffmann G F,et al.DNAJC12 deficiency:a new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemias[J].Mol Genet Metab,2018,123(1):1-5.
- [30]Bouchereau J,Huttlin E L,Guarani V,et al.DNAJC12:a molecular chaperone involved in proteostasis,PKU,biogenic amines metabolism and beyond?[J].Mol Genet Metab,2018,123(3):285-286.
- [31]Roosen D A,Blauwendraat C,Cookson M R,et al.DNAJC proteins and pathways to parkinsonism[J].FEBS J,2019,286(16):3080-3094.
- [32]Huttlin E L,Ting L,Bruckner R J,et al.The BioPlex network:a systematic exploration of the human interactome[J].Cell,2015,162(2):425-440.
- [33]Jung-Kc K,Himmelreich N,Prestegard K S,et al.Phenylalanine hydroxylase variants interact with the co-chaperone DNAJC12[J].Hum Mutat,2019,40(4):483-494.
- [34]Fan M,Park A,Nephew K P.CH1P (carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein) promotes basal and geldanamycin-induced degradation of estrogen receptor- α [J].Mol Endocrinol,2005,19(12):2901-2914.
- [35]Sun H,Zou H Y,Cai X Y,et al.Network analyses of the differential expression of heat shock proteins in glioma[J].DNA Cell Biol,2020,39(7):1228-1242.
- [36]Hirata T,Otsuka I,Okazaki S,et al.Major depressive disorder-associated SIRT1 locus affects the risk for suicide in women after middle age[J].Psychiatry Res,2019,278:141-145.
- [37]Vatakuti S,Pennings J L,Gore E,et al.Classification of cholestatic and necrotic hepatotoxicants using transcriptomics on human precision-cut liver slices[J].Chem Res Toxicol,2016,29(3):342-351.

(收稿日期:2023-06-25)

(校对编辑:姚丽娜)