

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.002

· 基础研究 ·

靶向融合肽 IL-4R α -lytic 对原发性渗出性淋巴瘤的抑制作用

郑响¹, 陈小亭², 蔡启良², 魏芳¹ (1. 上海交通大学 生命科学技术学院 盛毓绶细胞与免疫学研究中心, 上海 200240; 2. 复旦大学基础医学院 教育部/卫生部医学分子病毒学重点实验室, 上海 200032)

[摘要] **目的:** 探讨靶向融合肽 IL-4R α -lytic 对卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)阳性原发性渗出性淋巴瘤(PEL)细胞的体内外杀伤作用及其安全性。**方法:** 应用 MTT 法检测 IL-4R α -lytic 对 KSHV 阳性 PEL 细胞 BCBL-1 和 BCP-1 的杀伤能力。通过 FCM 检测 IL-4R α -lytic 诱导 KSHV 阳性 PEL 细胞凋亡的情况。建立 BCBL-1 细胞小鼠移植瘤模型, 连续 3 周(3 次/周)腹腔注射 IL-4R α -lytic 后, 通过活体生物发光成像技术评估 IL-4R α -lytic 对小鼠体内 BCBL-1 细胞移植瘤的抑制效果, 并通过 H-E 染色和全血分析法检测其毒副作用。**结果:** 靶向融合肽 IL-4R α -lytic 在体外对两种 KSHV 阳性 PEL 细胞 BCBL-1 和 BCP-1 均有选择性杀伤作用(均 $P < 0.01$), 并且可以在短时间内发挥杀伤作用(均 $P < 0.01$)。靶向融合肽 IL-4R α -lytic 可诱导 KSHV 阳性 PEL 细胞 BCBL-1 和 BCP-1 凋亡(均 $P < 0.05$)。靶向融合肽 IL-4R α -lytic 显著抑制 BCBL-1 细胞小鼠移植瘤的生长, 与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 并且无明显的器官毒性(均 $P > 0.05$), 同时不会造成体质量异常($P > 0.05$)。**结论:** 靶向融合肽 IL-4R α -lytic 在体内外均显著抑制 KSHV 阳性 PEL 细胞的生长, 且无明显毒副作用, 有望为 PEL 的治疗提供一种新的治疗方案。

[关键词] 原发性渗出性淋巴瘤; 靶向融合肽; 卡波西肉瘤相关疱疹病毒; IL-4R α ; 裂解肽

[中图分类号] R733.4; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)03-0175-06

Inhibitory effect of targeted fusion peptide IL-4R α -lytic on primary effusion lymphoma

ZHENG Xiang¹, CHEN Xiaoting², CAI Qiliang², WEI Fang¹ (1. Sheng Yushou Center of Cell Biology and Immunology, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China; 2. Key Laboratory of Medical Molecular Virology of Ministries of Education and Health, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the *in vitro* and *in vivo* cytotoxicity of fusion peptide IL-4R α -lytic against Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) positive primary effusion lymphoma (PEL) cells and its safety. **Methods:** The cytotoxicity of IL-4R α -lytic against KSHV⁺ PEL cells (BCBL-1 and BCP-1) was measured by MTT assay. The IL-4R α -lytic induced apoptosis of KSHV⁺ PEL cells was analyzed by FCM. A BCBL-1 cell xenograft mice model was constructed. IL-4R α -lytic was intraperitoneally injected for three consecutive weeks (3 times/week), and the inhibitory effect of IL-4R α -lytic on the growth of BCBL-1 cell xenograft in mice was evaluated with *in vivo* bioluminescence imaging technology. Moreover, the toxic side effect was analyzed using H-E staining and whole blood cell analysis. **Results:** Fusion peptide IL-4R α -lytic had a selective cytotoxicity against KSHV⁺ PEL BCBL-1 and BCP-1 cells (all $P < 0.01$) and could rapidly kill KSHV⁺ PEL cells (all $P < 0.01$). IL-4R α -lytic could induce the apoptosis of KSHV⁺ PEL BCBL-1 and BCP-1 cells (all $P < 0.05$). IL-4R α -lytic significantly inhibited the growth of BCBL-1 cell xenograft in mice ($P < 0.05$) without causing obvious organ toxicity (all $P < 0.05$) and abnormal changes in body weight ($P > 0.05$). **Conclusion:** Fusion peptide IL-4R α -lytic can significantly inhibit the growth of KSHV⁺ PEL cells *in vivo* and *in vitro* without obvious toxic side effects, which is expected to provide a novel strategy for the treatment of PEL.

[Key words] primary effusion lymphoma (PEL); targeting fusion peptide; Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV); IL-4R α ; lytic peptide

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(3): 175-180. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.002]

原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma, PEL)是一种罕见的霍奇金淋巴瘤,主要表现为腹水、胸腔积液和心包积液等^[1-2]。PEL的恶性程度高,常规化疗药物治疗效果不佳,预后极差,患者中位生存期少于6个月^[3-4],因此亟待研发安全有效的治疗手段。PEL通常与卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi

sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)感染相关^[5-9]。本课题组前期的研究结果^[10-11]显示,处于KSHV感染

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81772166)

[作者简介] 郑响(1995—),男,硕士生,主要从事肿瘤靶向药物筛选研究, E-mail: zhengxiang2018@sjtu.edu.cn

[通信作者] 魏芳, E-mail: fangwei@sjtu.edu.cn

为D型氨基酸)。

1.3 MTT 法检测 IL-4R α -lytic 对 KSHV 阳性 PEL 细胞的杀伤效果

将密度为 5×10^5 个/mL的KSHV相关细胞(包括KSHV阳性PEL细胞BCBL-1、BCP-1和KSHV阴性细胞BJAB)悬液接种于96孔板(50 μ L/孔),然后加入2.5、5、10或20 μ mol/L的IL-4R α -lytic或Lytic溶液(50 μ L/孔),于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂条件下培养2 h后,每孔加入CCK-8试剂10 μ L,通过酶标仪检测450 nm波长处各孔细胞的光密度(D)值,并计算细胞存活率(细胞存活率=实验组 D_{450} /对照组 $D_{450} \times 100\%$)。实验重复3次。

1.4 FCM检测IL-4R α -lytic和Lytic对KSHV阳性PEL细胞凋亡的影响

将密度为 1×10^6 个/mL 的 BCBL-1、BCP-1 和 BJAB 细胞置于 12 孔板中, 分别加入 IL-4R α -lytic 和 Lytic 溶液(终浓度均为 $5 \mu\text{mol/L}$), 同时对对照组加入等体积培养基, 37°C 下处理 2 h。离心、冷染色缓冲液洗涤后, 用 $100 \mu\text{L}$ 结合缓冲液重悬细胞。每管依次加入 $0.5 \mu\text{L}$ Annexin V-APC 和 $1 \mu\text{L}$ PI, 室温下避光 15 min, 加 $400 \mu\text{L}$ 结合缓冲液, 混匀, 上机检测细胞的凋亡情况。实验重复 3 次。

1.5 BCBL-1 细胞小鼠移植瘤模型的建立及观察

将荧光素酶标记的 BCBL-1 细胞经腹腔注射至 NOD/SCID 小鼠体内(注射剂量为 1×10^7 个细胞/只), 建立小鼠异种移植模型。细胞植入后第 9 天, 小鼠腹腔注射荧光素底物(150 mg/kg), 利用活体生物发光成像技术检测小鼠体内肿瘤的生长情况。随后, 将具有相似信号强度的荷瘤小鼠随机分成 PBS 组(对照组)和 IL-4R α -lytic 组(4 只/组), 经腹腔分别注射 PBS 和 IL-4R α -lytic(5 mg/kg), 每周 3 次, 连续 3 周。在药物治疗过程中, 每 2~3 d 称量一次小鼠体质量。3 周后, 再次进行活体光学成像检测移植瘤的大小, 然后经尾静脉取血, 用全自动血液分析仪进行血液分析。第 23 天时处死小鼠, 切取肺、肝和肾组织标本, 经固定、石蜡包埋、H-E 染色后, 在正倒置一体荧光显微镜下观察并拍照。

采用 GraphPad Prism 6 软件对实验数据进行统计分析,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

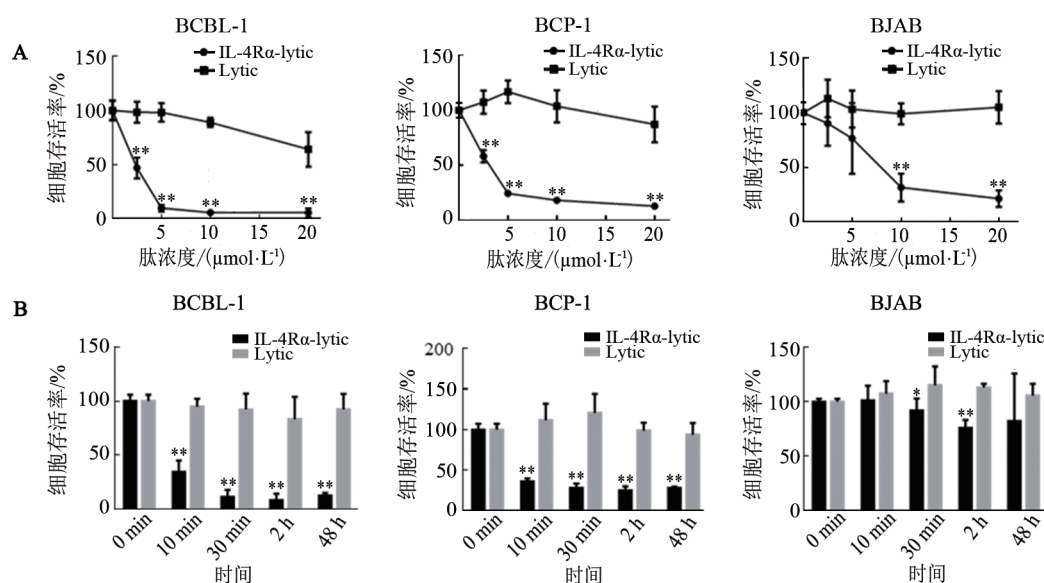
2.1 IL-4R α -lytic 选择性杀伤 KSHV 阳性 PEL 细胞

经 IL-4R α -lytic 处理 2 h 后, MTT 法检测结果 (图 1A) 显示, 与 Lytic 组比较, IL-4R α -lytic 组

KSHV 阳性细胞 BCBL-1、BCP-1 和 KSHV 阴性细胞 BJAB 存活率均呈现剂量依赖性梯度降低(均 $P < 0.01$)。其中, 5 $\mu\text{mol/L}$ 的 IL-4R α -lytic 可以杀伤 60% 以上的 BCBL-1、BCP-1 细胞, 而对 BJAB 细胞的杀伤力较弱。IL-4R α -lytic 杀伤 BCBL-1、BCP-1 和 BJAB 细胞的 IC_{50} 分别为 2.37、2.81 和 7.97 $\mu\text{mol/L}$, 而 Lytic 杀伤 BCBL-1、BCP-1 细胞的 IC_{50} 分别为 26.05 和 21.67 $\mu\text{mol/L}$ 。Lytic 杀伤 BCBL-1、BCP-1 细胞的 IC_{50} 分别是 IL-4R α -lytic 的 11.0 和 7.7 倍。在观察浓度中未检测到 Lytic 处理

对 BJAB 细胞的明显杀伤作用。

随后, 检测了 IL-4R α -lytic 不同处理时间的杀伤效果, 结果(图 1B)显示, 5 $\mu\text{mol/L}$ 的 IL-4R α -lytic 可在 10 min 内诱导 60% 以上的 KSHV 阳性 PEL 细胞 BCBL-1 和 BCP-1 死亡(均 $P < 0.01$), 而 5 $\mu\text{mol/L}$ 的 Lytic 处理相同时间未造成明显的细胞死亡。这一杀伤水平未随着时间增加而增强, 提示 IL-4R α -lytic 对 KSHV 阳性 PEL 细胞的杀伤主要是通过 IL-4R α -lytic 穿膜而导致的快速杀伤。



与 Lytic 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

A: 不同浓度 IL-4R α -lytic 或 Lytic 对 PEL 细胞的杀伤率; B: 不同处理时间 IL-4R α -lytic 或 Lytic 对 PEL 细胞的杀伤率

图 1 MTT 法检测不同浓度 IL-4R α -lytic 或 Lytic 对 PEL 细胞的杀伤作用

2.2 IL-4R α -lytic 可诱导 KSHV 阳性 PEL 细胞凋亡

用 5 $\mu\text{mol/L}$ 的 IL-4R α -lytic 处理 2 h 后, FCM 检测结果(图 2)显示, 与对照组和 Lytic 组比较, IL-4R α -lytic 组 KSHV 阳性 BCBL-1 和 BCP-1 细胞凋亡率均显著升高(均 $P < 0.05$), 而 KSHV 阴性 BJAB 细胞凋亡率未见明显变化。说明, IL-4R α -lytic 可在体外选择性诱导 KSHV 阳性 PEL 细胞凋亡而杀伤肿瘤细胞。

2.3 IL-4R α -lytic 显著抑制 BCBL-1 细胞小鼠移植瘤的生长

鉴于 IL-4R α -lytic 体外对 BCBL-1 细胞的强杀伤活性, 进一步观察了 IL-4R α -lytic 对 BCBL-1 细胞小鼠移植瘤生长的作用及其安全性。结果如图 3 所示, 治疗前 IL-4R α -lytic 组与 PBS 组的平均荧光强度无显著性差异($P > 0.05$), 治疗 3 周后 PBS 组移植瘤生长迅速, 而在 IL-4R α -lytic 组 BCBL-1 细胞移植瘤的生长速率明显减缓($P < 0.05$), 甚至有 1 只小鼠观察到肿瘤负荷降低。

肺、肝、肾组织切片的 H-E 染色结果(图 4A)显

示, IL-4R α -lytic 组未见明显转移灶, 同时组织细胞形态正常, 表明 IL-4R α -lytic 对于肺、肝、肾无明显器官毒性。IL-4R α -lytic 组与 PBS 组小鼠体重质量比较差异无统计学意义($P > 0.05$, 图 4B)。此外, 血常规检测结果(表 1)显示, IL-4R α -lytic 组小鼠的白细胞总数(WBC)、红细胞总数(RBC)、血红蛋白浓度(HGB)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)、红细胞平均体积(MCV)、小型白细胞占白细胞总数百分比(W-SCR)、中型白细胞占白细胞总数百分比(W-MCR)、大型白细胞占白细胞总数百分比(W-LCR)等指标与 PBS 组小鼠比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

实验结果表明, IL-4R α -lytic 可显著抑制 BCBL-1 细胞小鼠移植瘤的生长, 且无明显的毒副作用。

3 讨论

PEL 恶性程度高、预后较差、长期生存者少, 目前主要采用 CHOP 方案化疗和逆转录病毒治疗法联用

进行治疗。但是,常规治疗所用药物在杀伤肿瘤细胞的同时也会对正常细胞产生杀伤,同时肿瘤细胞的耐药性也影响着治疗效果。此外,PEL 不常见,临

床研究多局限于个案报道,可用的特效药物少,因此研发新型的毒副作用小的靶向治疗药物并探究其作用机制对于治疗 PEL 意义重大。

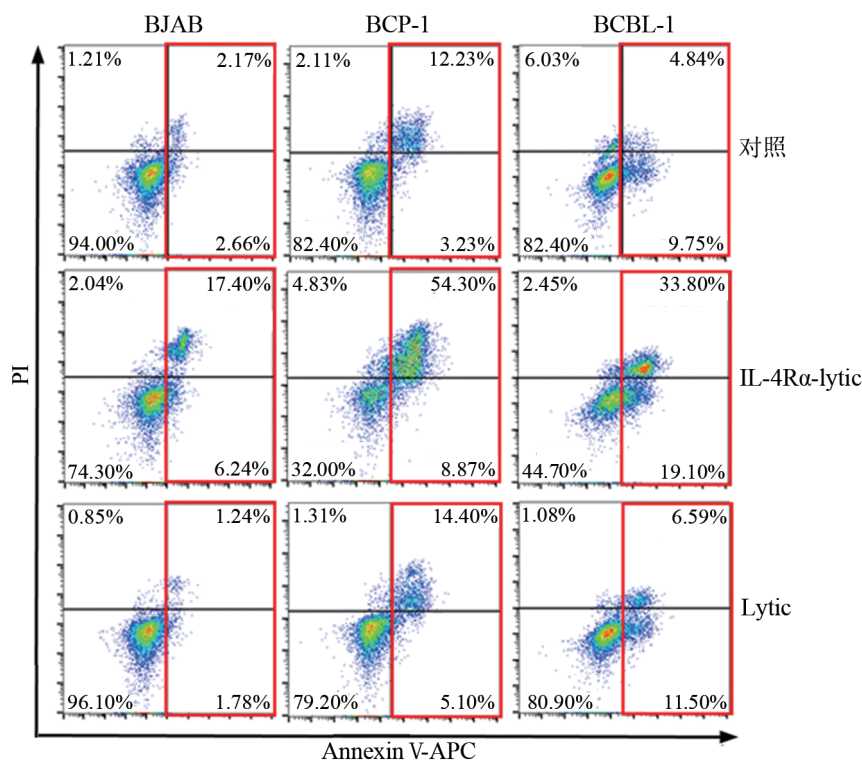
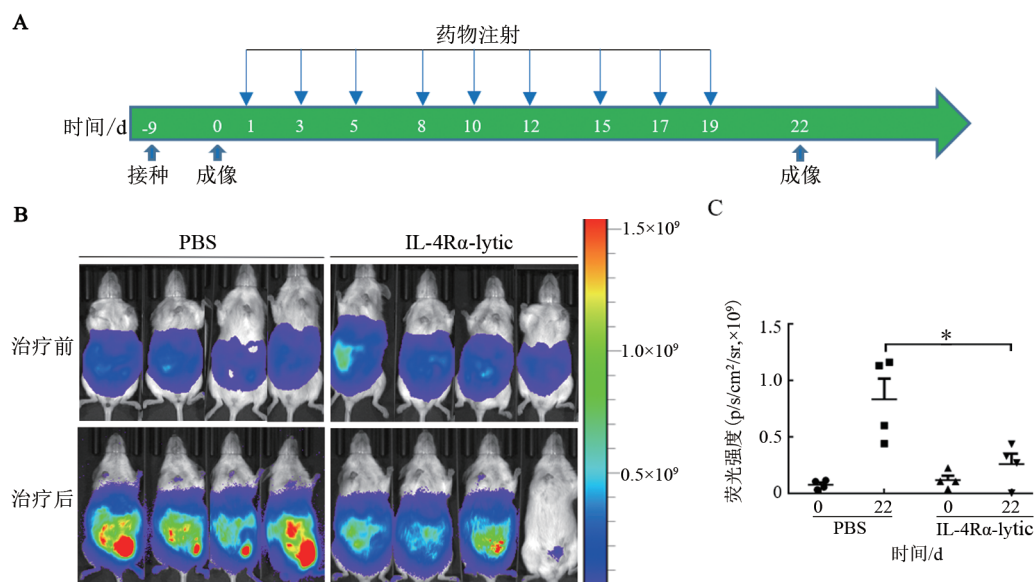


图2 IL-4Ra-lytic 处理促进 KSHV 阳性 PEL 细胞凋亡



与 PBS 组比较, * $P < 0.05$

A: BCBL-1 细胞小鼠移植瘤模型的建立及药物处理流程; B: PBS 和 IL-4Ra-lytic 处理前后活体成像结果;

C: PBS 和 IL-4Ra-lytic 处理前后平均荧光强度的变化

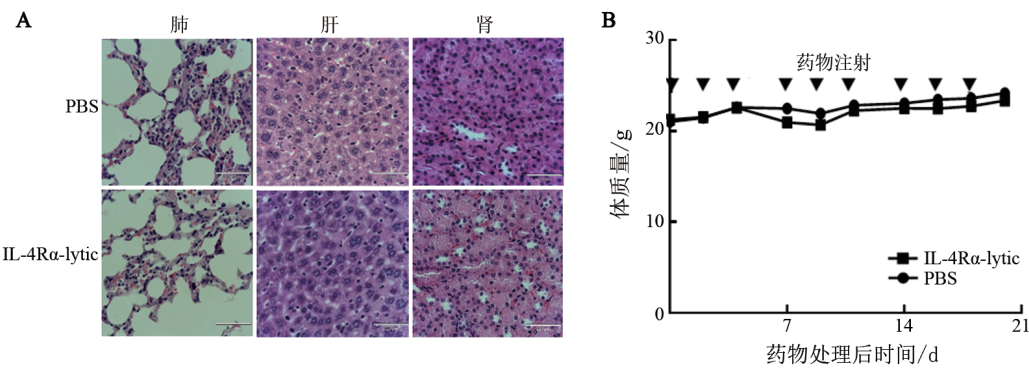
图3 IL-4Ra-lytic 抑制 BCBL-1 细胞小鼠移植瘤的生长

小分子短肽因其具有良好的肿瘤穿透能力、无耐药性问题、易于合成修饰和低免疫原性^[17-21]等优

点,逐渐成为肿瘤治疗的热点。本研究所使用的细胞裂解肽 Lytic 是由 17 个氨基酸组成的短肽,带正电

荷,而肿瘤细胞表面负电性的磷脂酰丝氨酸水平略高于正常细胞,因此该裂解肽 Lytic 对于肿瘤细胞的杀伤略强于正常细胞。同时,由于裂解肽含有 D 型氨基酸,能有效防止其被蛋白水解酶水解,从而延长作用时间^[21]。将能靶向 IL-4Rα 的靶向肽与 Lytic 结合,可选择性杀伤 PEL 细胞,同时减少对正常细胞的杀伤。靶向融合肽 IL-4Rα-lytic 杀伤 BJAB 细胞的 IC₅₀ 分别是杀伤 BCBL-1、BCP-1 细胞的 3.4 和 2.8 倍,同时裂解肽 Lytic 杀伤 BCBL-1、BCP-1 细胞的 IC₅₀ 分别是 IL-4Rα-lytic 的 11.0 和 7.7 倍。这说明,相比较于

KSHV 阴性细胞,IL-4Rα-lytic 对 KSHV 潜伏感染的 PEL 细胞有选择性杀伤作用。为分析其杀伤机制,本研究进行了短时间的杀伤活性以及促凋亡能力的测定,快速的杀伤及促凋亡提示靶向融合肽 IL-4Rα-lytic 通过穿膜和诱导凋亡两种方式来达到杀伤 PEL 细胞的目的。小鼠移植瘤实验结果表明,IL-4Rα-lytic 经由腹腔注射能显著抑制 BCBL-1 细胞移植瘤的生长,同时对于肺、肝、肾等器官均无明显毒副作用,各项血液检测指标正常,提示 IL-4Rα-lytic 的安全性较高。



A: PBS 和 IL-4Rα-lytic 处理后小鼠肺、肝、肾组织的 H-E 染色结果(标尺 220 μm);

B: PBS 和 IL-4Rα-lytic 处理后小鼠体重变化情况

图4 IL-4Rα-lytic 在小鼠体内的安全性检测

表1 IL-4Rα-lytic 对 NOD/SCID 小鼠血液指标的影响(n=4)

血液指标	PBS	IL-4Rα-lytic	P
WBC/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	5.48	4.35	0.1112
RBC/(10 ¹² 个·L ⁻¹)	10.47	10.45	0.9467
HGB/(g·L ⁻¹)	55.75	151.75	0.1619
MCH/pg	14.88	14.53	0.0671
MCV/fL	52.65	51.13	0.3671
W-SCR/%	38.63	43.00	0.4836
W-MCR/%	20.45	20.15	0.8985
W-LCR/%	40.93	36.85	0.5009

总之,本研究提供了一种针对 PEL 的特异性强、安全性高的靶向融合肽 IL-4Rα-lytic,为进一步的动物实验和 PEL 的治疗提供了新的思路 and 实验基础。

[参 考 文 献]

[1] CHEN Y B, RAHEMTULLAH A, HOCHBERG E. Primary effusion lymphoma[J]. *Oncologist*, 2007, 12(5): 569-576. DOI: 10.1634/theoncologist.12-5-569.

[2] SHIMADA K, HAYAKAWA F, KIYOI H. Biology and management of primary effusion lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(18): 1879-1888. DOI:10.1182/blood-2018-03-791426.

[3] HU Z H, PAN Z G, CHEN W N, *et al.* Primary effusion lymphoma:

a clinicopathological study of 70 cases[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 878[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7922633/>. DOI:10.3390/cancers13040878.

[4] GATHERS D A, GALLOWAY E, KELEMEN K, *et al.* Primary effusion lymphoma: a clinicopathologic perspective[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 722[2022-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8833393/>. DOI:10.3390/cancers14030722.

[5] BAIS C, SANTOMASSO B, COSO O, *et al.* G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator[J]. *Nature*, 1998, 391(6662): 86-89. DOI:10.1038/34193.

[6] DAI L, TRILLO-TINOCO J, BAI L H, *et al.* Systematic analysis of a xenograft mice model for KSHV⁺ primary effusion lymphoma (PEL)[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90349[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3938717/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0090349.

[7] MESRI E A, CAVALLIN L E, ASHLOCK B M, *et al.* Molecular studies and therapeutic targeting of Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV/HHV-8) oncogenesis[J]. *Immunol Res*, 2013, 57(1/2/3): 159-165. DOI:10.1007/s12026-013-8458-z.

[8] ISHIKAWA C, TANAKA J, KATANO H, *et al.* Hippuristanol reduces the viability of primary effusion lymphoma cells both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Mar Drugs*, 2013, 11(9): 3410-3424. DOI: 10.3390/md11093410.

[9] BHATT A P, BHENDE P M, SIN S H, *et al.* Dual inhibition of PI3K and mTOR inhibits autocrine and paracrine proliferative loops in

- PI3K/Akt/mTOR-addicted lymphomas[J/OL]. *Blood*, 2010, 115(22): 4455-4463[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2881502/>. DOI:10.1182/blood-2009-10-251082.
- [10] WANG C, ZHU C X, WEI F, *et al.* Nuclear localization and cleavage of STAT6 is induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus for viral latency[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(1): e1006124[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5242515/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1006124.
- [11] WANG C, ZHU C X, WEI F, *et al.* Constitutive activation of interleukin-13/STAT6 contributes to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related primary effusion lymphoma cell proliferation and survival[J/OL]. *J Virol*, 2015, 89(20): 10416-10426[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4580153/>. DOI:10.1128/JVI.01525-15.
- [12] HUSAIN S R, GILL P, KREITMAN R J, *et al.* Interleukin-4 receptor expression on AIDS-associated Kaposi's sarcoma cells and their targeting by a chimeric protein comprised of circularly permuted interleukin-4 and *Pseudomonas* exotoxin[J/OL]. *Mol Med*, 1997, 3(5): 327-338[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2230073/>.
- [13] HUSAIN S R, KREITMAN R J, PASTAN I, *et al.* Interleukin-4 receptor-directed cytotoxic therapy of AIDS-associated Kaposi's sarcoma tumors in xenograft model[J]. *Nat Med*, 1999, 5(7): 817-822. DOI:10.1038/10541.
- [14] PAPO N, SHAI Y. New lytic peptides based on the D, L-amphipathic helix motif preferentially kill tumor cells compared to normal cells[J]. *Biochemistry*, 2003, 42(31): 9346-9354. DOI: 10.1021/bi027212o.
- [15] KOHNO M, HORIBE T, HARAMOTO M, *et al.* A novel hybrid peptide targeting EGFR-expressing cancers[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(5): 773-783. DOI:10.1016/j.ejca.2010.10.021.
- [16] YANG L Y, HORIBE T, KOHNO M, *et al.* Targeting interleukin-4 receptor α with fusion peptide for effective cancer therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(1): 235-243. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-11-0363.
- [17] 陈香君, 李黎, 何树梅, 等. 新型LL-37杂合肽对乳腺癌MCF-7细胞的抗肿瘤活性的研究[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(6): 609-614. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.06.003.
- [18] KIKUCHI O, OHASHI S, HORIBE T, *et al.* Novel EGFR-targeted strategy with fusion peptide against oesophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22452[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4796678/>. DOI:10.1038/srep22452.
- [19] THUNDIMADATHIL J. Cancer treatment using peptides: current therapies and future prospects[J/OL]. *J Amino Acids*, 2012, 2012: 967347[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539351/>. DOI:10.1155/2012/967347.
- [20] MOUSAVIZADEH A, JABBARI A, AKRAMI M, *et al.* Cell targeting peptides as smart ligands for targeting of therapeutic or diagnostic agents: a systematic review[J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 158: 507-517[2021-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738290/>. DOI:10.1016/j.colsurfb.2017.07.012.
- [21] 杨婷婷, 战仕胜, 王雅蓉, 等. 抗菌肽merekidin作用于人肺腺癌A549细胞株的磷酸化蛋白质组学分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(2): 115-122. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.02.003.

[收稿日期] 2021-12-27

[修回日期] 2022-03-15

[本文编辑] 党瑞山