

• 论著 •

# 慢病毒介导 miR-215 过表达对克罗恩病的影响及作用机制

侯静芳 杨 华 赵世民 王进海

**【摘要】** 目的 研究慢病毒介导 miR-215 过表达对克罗恩病(CD)小鼠的影响及其作用机制。方法 48 只 BALB/c 小鼠随机分成空白组(A 组)12 只,模型组 36 只。模型组经 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)造模成功后的 30 只小鼠随机分成 TNBS 组(B 组)、Lenti-Scramble(C 组)、Lenti-miR-215(D 组),每组各 10 只。每日观察小鼠体质量、粪便性状、隐血便血,计算小鼠疾病活动指数(DAI)积分;ELISA 试剂盒检测血清白细胞介素-8(IL-8)、IL-10、髓过氧化物酶(MPO)的水平;HE 染色观察结肠组织病理变化;Real-time PCR 检测结肠组织 miR-215 mRNA 和 Beclin1 mRNA 的水平;Western blotting 检测结肠组织 Beclin1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 IL-1 $\beta$ 蛋白的水平。结果 与 A 组比较,B、C、D 组小鼠 DAI 评分显著升高,miR-215 mRNA 的表达水平显著降低( $P < 0.05$ ),B、C 组 IL-8、MPO、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  表达水平显著升高,IL-10、Beclin1 蛋白表达水平显著降低( $P < 0.05$ )。D 组小鼠 DAI 评分、IL-8、MPO、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  蛋白水平均显著低于 B、C 组( $P < 0.05$ ),而 IL-10、miR-215 mRNA、Beclin1 mRNA、Beclin1 蛋白的表达水平显著高于 B、C 组( $P < 0.05$ )。结论 miR-215 过表达对于 CD 小鼠有一定的保护作用,该作用与 Beclin1 介导的自噬通道有关。

**【关键词】** 克罗恩病;miR-215;Beclin1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.05.009

**Effects and mechanism of lentivirus-mediated over-expression of miR-215 on Crohn's disease** HOU Jingfang. Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China; YANG Hua. Cadre Ward, Department of Senior Digestive Medicine, Xi'an No. 1 Hospital, Xi'an 710002, China; ZHAO Shimin. Department of Digestive Medicine, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an 710016, China; WANG Jinhai. Department of Digestive Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

**【Abstract】 Objective** This paper attempts to investigate the effect of lentivirus mediated miR-215 over-expression on CD mice and its mechanism. **Methods** 48 BALB/c mice were randomly divided into the blank group (Group A with 12 mice) and the model group (36 mice). After successful TNBS modeling, the model group was further randomly divided into the TNBS group (Group B), the lenti-scramble group (Group C), and the lenti-miR-215 group (Group D), 10 in each group. The DAI score was calculated by observing the body weight, fecal characters, and occult blood and stool blood of the mice every day. The serum IL-8, IL-10, and MPO were detected by ELISA. The pathological changes of colon tissues were observed by HE staining. The real-time PCR was performed to detect the miR-215 and Beclin1 mRNA in colon tissues. The Beclin1, TNF- $\alpha$ , and IL-1 proteins in colon tissues were detected by Western blotting. **Results** Compared with Group A, the DAI scores of mice in Groups B,

作者单位:710000 西安交通大学医学部(侯静芳,现就职于西安市第一医院干部病房老年消化内科);710002 西安市第一医院干部病房老年消化内科(杨华);710016 西安市大兴医院消化内科(赵世民);710004 西安交通大学第二附属医院消化内科(王进海)

通信作者:王进海,Email: jinhaiwang@hotmail.com

C, and D were significantly increased, and the expression of miR-215 mRNA was significantly decreased ( $P<0.05$ ). Compared with Group A, the IL-8, MPO, TNF- $\alpha$ , and IL-1 in Groups B and C were significantly increased, while the IL-10 and Beclin1 were significantly decreased ( $P<0.05$ ). The DAI score, IL-8, MPO, TNF- $\alpha$  protein, and IL-1 protein in Group D were significantly lower than those in Group B and C ( $P<0.05$ ), whereas the expressions of IL-10, miR-215 mRNA, Beclin1 mRNA, and Beclin1 protein were significantly higher than those in Groups B and C ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The over-expression of miR-215 has a protective effect on CD mice, which is related to beclin1-mediated autophagy pathway.

**【Key words】** Crohn's disease; miR-215; Beclin1

克罗恩病(CD)以非特异性的炎性损伤、肉芽肿、结肠局灶性为主要病变特征<sup>[1]</sup>。CD 患者通常有腹痛、腹泻、便血等症状,严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。有研究发现,miR-215 的上调与自噬等信号通路相关<sup>[3]</sup>。自噬参与了 CD 的炎性反应和组织损伤,抑制自噬有助于缓解 CD 症状<sup>[4-5]</sup>。因此推测,miR-215 可能通过调节自噬对 CD 起到缓解作用。本研究通过 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导建立小鼠 CD 模型,探究 miR-215 在 CD 中的作用及对自噬的调控作用。

1 材料

1.1 实验动物

48 只 BALB/c 小鼠,SPF 级,体质量为 (20  $\pm$  2)g,6~8 周龄,由北京军事科学院实验动物中心提供。实验小鼠置于温度为 (21  $\pm$  2) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度为 (55  $\pm$  10)%、12 h/12 h 明暗周期的环境中,保证每只实验小鼠可以自由地接触水源和食物。

1.2 试剂与仪器

试剂:TNSB(美国 Sigma 公司),白细胞介素-8(IL-8)、IL-10、ELISA 试剂盒(南京建成生物工程研究所),基因组 DNA 提取试剂盒(日本 TaKaRa 公司),AMV 逆转录酶试剂盒(日本 TaKaRa 公司),SYBR Green(美国 Amibion 公司),Lenti-miR-215(上海吉玛公司),HE 染色试剂盒(武汉博士德公司),Beclin1 多克隆抗体、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )多克隆抗体、IL-1 $\beta$  多克隆抗体(美国 Santa Cruz 生物技术公司),髓过氧化物酶(MPO)检测试剂盒(南京建成科技有限公司)。

仪器:酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司),水平电泳槽(北京六一仪器厂),电泳仪(北京六一仪器厂),低温高速离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

2 方法

2.1 造模与分组

选取 48 只小鼠,予以禁食不禁水 12 h,乙醚

麻醉,随机分成两组,空白组(A 组)和模型组,A 组 12 只灌肠给予 50%的乙醇溶液 100  $\mu\text{L}$ ,模型组 36 只肛门注入浓度为 2.5%的 TNBS 乙醇溶液 100  $\mu\text{L}$ ,注射完毕后倒提小鼠 30 s 防止液体流出。造模后每日观察小鼠的体质量、排便情况、进食情况以及精神状态<sup>[6]</sup>。3 d 后,空白组随机选取 2 只,模型组随机选取 6 只处死,取结肠组织进行病理学观察,判断 TNBS 诱导的小鼠 CD 模型构建成功与否。将造模成功的 30 只小鼠随机分成 3 组,设为 TNBS 组(B 组)、Lenti-Scramble(C 组)和 Lenti-miR-215(D 组),每组各 10 只。A 组灌肠给予 100  $\mu\text{L}$  生理盐水,B 组灌肠给予 100  $\mu\text{L}$  生理盐水,C 组灌肠给予 100  $\mu\text{L}$  慢病毒载体,D 组灌肠给予 100  $\mu\text{L}$  表达 miR-215 的慢病毒载体。连续灌肠 2 周,每周 2 次。

2.2 小鼠疾病活动度的评价方法

小鼠疾病活动指数(DAI)评估:每日观察小鼠的体质量和粪便,行粪便潜血实验。根据表 1 进行 DAI 评分。DAI=(体质量下降分数+粪便性状分数+便血分数)/3,体质量减失率(%)=(实验前体质量-造模后体质量)/实验前体质量 $\times 100\%$ <sup>[7]</sup>。

表 1 小鼠 DAI 评分

体质量减失率/%	粪便性状	粪便潜血/肉眼便血	计分
0	正常	正常	0
1~4	松散	潜血阳性	1
5~9	松散程度增加	潜血阳性程度增加	2
10~14	稀便	肉眼便血	3
$\geq 15$	稀便程度增加	肉眼便血程度增加	4

2.3 ELISA 法检测血清 IL-8、IL-10、MPO 的水平

入组小鼠麻醉后下腔静脉取血,室温静置 2 h,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清。采用 ELISA 法检测血清中 IL-8 和 IL-10、MPO 水平,实验操作过程严格按照说明书进行。

2.4 HE 染色检测结肠组织病理改变

将在多聚甲醛中固定过的结肠组织制作成 4 μm 厚的石蜡切片,进行 HE 染色,观察结肠组织病理学改变。

2.5 Real-time PCR 检测结肠组织内 miR-215 mRNA 和 Beclin1 mRNA 的表达

用 Trizol 试剂提取结肠组织内的总 RNA,逆转录合成 cDNA,以 cDNA 为模版进行 PCR 扩增,各基因的引物序列见表 2,反应体系 10 μL,反应条件为 95 ℃ 预变性 10 min,随后 95 ℃ 10 s、60 ℃ 30 s,循环 40 次。采用 2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算结果。

表 2 引物序列	
基因	序列
GAPDH	上游:5'-GCTGCGAAGTGGAACCATC-3'
	下游:5'-CCTCCTTCTGCACACATTTGAA-3'
miR-215	上游:5'-GCTGCGAAGTGGAACCATC-3'
	下游:5'-CGATGACCTATGAATTGACAGAC-3'
Beclin1	上游:5'-ATGCAGGTGAGCTTCGTGTG-3'
	下游:5'-CTGGGCTGTGGTAAGTAATGGA-3'
U6	上游:5'-CTCGCTCGGCAGCACA-3'
	下游:5'-AACGCTCACGAATTGCGT-3'

2.6 Western blotting 检测结肠组织内 Beclin1 蛋白、TNF-α 和 IL-1β 蛋白的表达

使用含 PMSF 的 RIPA 裂解液制备蛋白样品,BCA 试剂盒检测蛋白浓度,上样。60 V 电泳 30 min,80 V 电泳 90 min,横流 200 mA 转膜 100 min。转

膜完毕后 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h,一抗 (1 : 1 000) 4 ℃ 过夜,PBST 洗 3 次,每次 10 min,二抗 (1 : 4 000) 室温孵育 1 h,然后再用 PBST 洗 3 遍,然后加入 ECL 发光液进行曝光显影。

2.7 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,服从正态分布的计量数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 S-N-K 法检验。 $P < 0.05$  时认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠 DAI 评分比较

A 组、B 组、C 组、D 组 DAI 评分分别为 0.25 ± 0.12、3.52 ± 0.55、3.34 ± 0.67、1.55 ± 0.32,四组间相比较,差异具有统计学意义 ( $F = 185.30, P < 0.001$ )。B 组、C 组、D 组 DAI 评分高于 A 组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与 B 组相比,C 组 DAI 评分没有显著性差异 ( $P > 0.05$ ),D 组 DAI 评分显著降低 ( $P < 0.05$ )。与 C 组相比,D 组 DAI 评分显著降低 ( $P < 0.05$ )。

3.2 各组小鼠结肠组织学观察

由图 1 可知,A 组结肠黏膜结构完整,分层清晰,上皮细胞排列紧密,杯状细胞连续分布,腺管结构完整,固有层没有炎性细胞浸润。B 组结肠组织上皮细胞数量减少,腺体缺失,黏膜层破坏严重,炎性细胞大量浸润黏膜固有层。C 组结肠组织表现出与 B 组类似的炎性症状。D 组结肠组织切片与 A 组类似,结肠组织细胞排列紧密,结构完整,层次清晰。

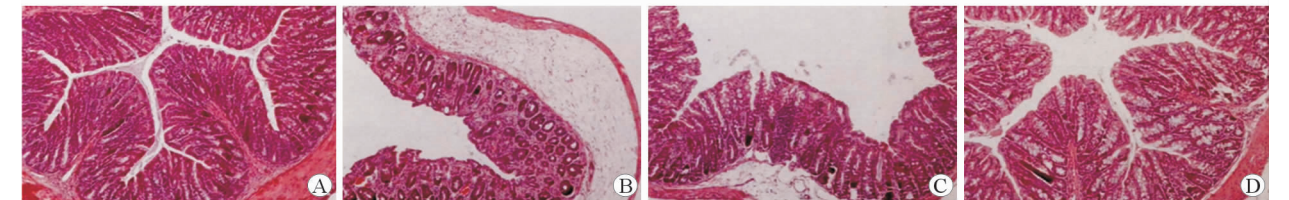


图 1 各组小鼠结肠组织学观察 HE ×200 A 空白组的结肠组织 B TNBS 组的结肠组织 C Lenti-Scramble 组的结肠组织 D Lenti-miR-215 组的结肠组织

3.3 各组小鼠结肠组织 IL-8、IL-10 和 MPO 水平比较

A 组、B 组、C 组、D 组结肠组织 IL-8、IL-10 和 MPO 水平比较,差异均具有统计学意义 ( $F = 25.64、7.25、21.14, P < 0.001$ )。与 A 组相比,B 组、C 组结肠组织 IL-8、MPO 水平均升高而 IL-10 水平降低,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与 B 组相比,C 组结肠组织 IL-8、MPO、IL-10 水平的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),D 组结肠组织 IL-8、MPO 水平均显著降低,IL-10 水平显著升高,差异

有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与 C 组相比,D 组结肠组织 IL-8、MPO 水平显著降低而 IL-10 水平显著升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

3.4 各组小鼠结肠组织 miR-215 mRNA 和 Beclin1 mRNA 表达水平的比较

A 组、B 组、C 组、D 组结肠组织 miR-215 和 Beclin1 mRNA 表达水平比较,差异均具有统计学意义 ( $F = 39.73、7.25、21.14, P < 0.001$ )。与 A 组相比,B 组、C 组、D 组结肠组织 miR-215 mRNA 表

达水平降低,B组、C组 Beclin1 mRNA 表达水平降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。与 B 组相比,C 组结肠组织 miR-215、Beclin1 mRNA 表达水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),D 组结肠组织 miR-

215、Beclin1 mRNA 表达水平均显著升高( $P<0.05$ )。与 C 组相比,D 组结肠组织 miR-215、Beclin1 mRNA 表达水平均显著升高( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 各组小鼠结肠组织 IL-8、IL-10 和 MPO 水平的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	IL-8/ng · L <sup>-1</sup>	IL-10/ng · L <sup>-1</sup>	MPO/U · mg <sup>-1</sup>
A 组	10	156.12 ± 35.67	313.86 ± 30.45	6.45 ± 2.46
B 组	10	300.76 ± 50.38 <sup>a</sup>	233.46 ± 52.45 <sup>a</sup>	15.54 ± 1.76 <sup>a</sup>
C 组	10	296.58 ± 43.66 <sup>a</sup>	243.56 ± 41.14 <sup>a</sup>	13.78 ± 3.62 <sup>a</sup>
D 组	10	188.86 ± 53.34 <sup>bc</sup>	289.88 ± 51.31 <sup>bc</sup>	8.96 ± 3.35 <sup>abc</sup>

注:与 A 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 B 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 C 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

表 4 各组小鼠结肠组织 miR-215 mRNA 和 Beclin1 mRNA 表达水平的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	miR-215 mRNA	Beclin1 mRNA
A 组	10	2.15 ± 0.16	7.33 ± 0.57
B 组	10	1.46 ± 0.11 <sup>a</sup>	3.45 ± 0.66 <sup>a</sup>
C 组	10	1.52 ± 0.13 <sup>a</sup>	3.67 ± 0.87 <sup>a</sup>
D 组	10	1.87 ± 0.09 <sup>abc</sup>	6.56 ± 0.69 <sup>bc</sup>

注:与 A 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 B 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 C 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

表 5 各组小鼠结肠组织 Beclin1、TNF-α 和 IL-1β 蛋白表达水平的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	Beclin1	TNF-α	IL-1β
A 组	10	0.42 ± 0.12	0.16 ± 0.14	0.16 ± 0.07
B 组	10	0.20 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.69 ± 0.13 <sup>a</sup>	0.71 ± 0.16 <sup>a</sup>
C 组	10	0.17 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.75 ± 0.15 <sup>a</sup>	0.76 ± 0.23 <sup>a</sup>
D 组	10	0.33 ± 0.06 <sup>bc</sup>	0.40 ± 0.09 <sup>abc</sup>	0.41 ± 0.17 <sup>abc</sup>

注:与 A 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 B 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 C 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

3.5 各组小鼠结肠组织 Beclin1 蛋白、TNF-α 蛋白和 IL-1β 蛋白表达水平的比较

A 组、B 组、C 组、D 组结肠组织 Beclin1 蛋白、TNF-α 蛋白和 IL-1β 蛋白表达水平比较,差异均具有统计学意义( $F=11.36、26.73、21.14,P<0.001$ )。与 A 组相比,B 组、C 组结肠组织 Beclin1 蛋白表达水平降低,TNF-α、IL-1β 蛋白表达水平均升高,D 组 TNF-α、IL-1β 蛋白表达水平升高,差异均有统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。与 B 组相比,C 组结肠组织 Beclin1、TNF-α、IL-1β 蛋白表达水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),D 组结肠组织 Beclin1 蛋白表达水平显著升高,同时 TNF-α、IL-1β 蛋白表达水平显著降低( $P<0.05$ )。与 C 组相比,D 组结肠组织 Beclin1 蛋白表达水平显著升高,TNF-α、IL-1β 蛋白表达水平显著降低( $P<0.05$ )。见表 5、图 2。

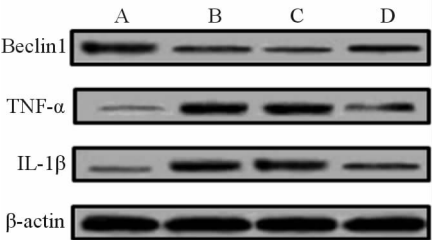


图 2 各组小鼠结肠组织 Beclin1 蛋白、TNF-α 蛋白和 IL-1β 蛋白的表达

4 讨论

炎症性肠病( IBD)包括溃疡性结肠炎( UC)和 CD 两种类型。CD 是一种慢性的胃肠道肉芽肿炎性反应,其发病率在发达国家较高,在中国则呈逐年升高趋势<sup>[8-9]</sup>。有研究表明,miR-215 可能是预测 CD 的生物学标志物<sup>[10]</sup>,但是 miR-215 在 CD 中的作用机制仍待探究。

为了研究 miR-215 对 CD 的影响,本实验首先采用 TNBS 建立小鼠 CD 模型。小鼠 DAI 评分结果显示,与 A 组相比,B 组小鼠 DAI 评分显著升高,结肠组织 HE 染色显示上皮细胞数量减少,腺体缺失,黏膜层破坏严重,炎性细胞大量浸润黏膜固有层,促炎因子 IL-1β、IL-8 和 TNF-α 水平显著升高,而抗炎因子 IL-10 水平显著降低,表明 CD 模型构建成功。通过比较正常小鼠和 CD 小鼠结肠组织中 miR-215 的水平,发现 CD 小鼠中 miR-215 的表达水平显著降低,表明 miR-215 可能参与 CD 的发展。为了进一步研究 miR-215 对 CD 的影响,本实验通过灌肠给予 CD 小鼠表达 miR-215 的腺病毒载体后,发现 miR-215 的高表达可以显著降低小鼠的 DAI 评分,并且显著改善结肠组织的病理学改变,同时会使促炎因子 IL-1β、IL-8 和 TNF-α 水平显著降低,抗炎因子 IL-10 水平显著升高,表明 miR-215

确实与 CD 存在密切的联系。

Beclin1 也称 Atg6,是哺乳动物中首个被发现的可以调节自噬的基因,是启动自噬发生的一个重要开关<sup>[11]</sup>。有研究发现,Atg16L1 基因敲除会导致肠道炎症反应和肠道上皮细胞发生损伤,自噬基因 Atg2A 突变也可能与 CD 的发生有关<sup>[12-15]</sup>。本研究发现 miR-215 过表达可以使小鼠结肠组织 Beclin1 的 mRNA 和蛋白的表达水平显著升高,表明过表达 miR-215 可能是通过 Beclin1 介导的自噬通路发挥改善 CD 的作用的。Paul 等<sup>[16]</sup>发现,自噬可以减少 IL-1 $\beta$  等促炎因子的释放。本研究结果发现,miR-215 过表达可以使 CD 小鼠 Beclin1 mRNA 及其蛋白水平升高,增加结肠组织自噬的同时,降低促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的表达水平,并升高抗炎因子 IL-10 的表达水平,表明自噬水平的升高可以减少相关促炎因子的释放,升高抗炎因子的水平,从而减轻 CD 过程中的炎症损伤程度。

综上所述,miR-215 的过表达对于 TNBS 诱导的 CD 具有保护作用,而且该作用与 Beclin1 介导的自噬通路有关。

# 参 考 文 献

- 1 Bhaskar N, Narasimhulu CA, Keewan E, et al. Proinflammatory properties of peroxidized fat may contribute to the etiology of Crohn's Disease[J]. J Med Food, 2019, 22(3): 366-376.
- 2 程滢瑞, 吴霜, 杨柏霖. 克罗恩病发病机制的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(36): 4089-4092.
- 3 Shahzad MMK, Felder M, Ludwig K, et al. Trans10, cis12 conjugated linoleic acid inhibits proliferation and migration of ovarian cancer cells by inducing ER stress, autophagy, and modulation of Src[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0189524.
- 4 Dalmasso G, Nguyen HTT, Fais T, et al. Crohn's disease-associated adherent-invasive escherichia coli manipulate host autophagy by impairing SUMOylation[J]. Cells, 2019, 8(1). pii: E35.
- 5 Iida T, Onodera K, Nakase H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. World J

Gastroenterol, 2017, 23(11): 1944-1953.

- 6 Chen DF, Gong BD, Xie Q, et al. MicroRNA155 is induced in activated CD4<sup>+</sup> T cells of TNBS-induced colitis in mice[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(7): 854-861.
- 7 Radi ZA, Heuvelman DM, Masferrer JL, et al. Pharmacologic evaluation of sulfasalazine, FTY720, and anti-IL-12/23p40 in a TNBS-induced Crohn's disease model[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(8): 2283-2291.
- 8 李晓婷, 刘云, 任建安, 等. 克罗恩病患者健康相关生活质量及其影响因素调查[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(1): 70-75.
- 9 Barnes EL, Kochar B, Jessup HR, et al. The incidence and definition of crohn's disease of the pouch: a systematic review and meta-analysis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(9): 1474-1480.
- 10 Peck BC, Weiser M, Lee SE, et al. MicroRNAs classify different disease behavior phenotypes of crohn's disease and may have prognostic utility[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(9): 2178-2187.
- 11 Qiao J, Zhang D, Wang Y, et al. Identification of Atg8 as a marker of autophagy and a functional autophagy-related protein in aedes albopictus[J]. PeerJ, 2018, 6: e5988.
- 12 Conway KL, Kuballa P, Song JH, et al. Atg16l1 is required for autophagy in intestinal epithelial cells and protection of mice from salmonella infection[J]. Gastroenterology, 2013, 145(6): 1347-1357.
- 13 Lévy J, Cacheux W, Bara MA, et al. Intestinal inhibition of Atg7 prevents tumour initiation through a microbiome-influenced immune response and suppresses tumour growth[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(8): 1062-1073.
- 14 Wang Y, Cao JJ, Wang KX, et al. BZR1 mediates brassinosteroid-induced autophagy and nitrogen starvation tolerance in tomato[J]. Plant Physiol, 2018, 14(4): 234-245.
- 15 Capela C, Dossou AD, Silva-Gomes R, et al. Genetic variation in autophagy-related genes influences the risk and phenotype of buruli ulcer[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(4): e0004671.
- 16 Paul S, Kashyap AK, Jia W, et al. Selective autophagy of the adaptor protein Bcl10 modulates T cell receptor activation of NF- $\kappa$ B[J]. Immunity, 2012, 36(6): 947-958.

(收稿日期:2019-04-29)

(本文编辑:周骏)