

雷帕霉素对⁶⁰Co辐照小鼠造血系统损伤的保护作用

王振 宋琳 张涵 袁娜 张素萍

【摘要】 目的 探讨雷帕霉素对⁶⁰Co辐照小鼠造血系统损伤的保护作用。方法 6~8周龄C57BL/6J小鼠分为未辐照组与辐照组,每组再分为雷帕霉素预处理组和对照组。雷帕霉素预处理组小鼠给予雷帕霉素4 mg/kg,隔日腹腔注射,共5次,辐照组小鼠于末次注射后第2天接受⁶⁰Co全身照射(5 Gy)。辐照后第0.5、1、2、3、5、7、40、70天取外周血检测白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白含量(HGB)及血小板计数(PLT),辐照后第5天观察小鼠胸骨髓有核细胞数量及内源性脾集落情况。**结果** ①未辐照组:雷帕霉素预处理组WBC和LYM低于对照组(P 值均 <0.01),RBC和HGB高于对照组(P 值均 <0.05),PLT差异无统计学意义;两组小鼠骨髓有核细胞分布无差异。②辐照组:辐照后第0.5~7天雷帕霉素预处理组和对照组小鼠WBC、LYM均降低,两组比较差异无统计学意义,辐照后第40、70天均恢复,雷帕霉素预处理组均高于对照组($P<0.05$);辐照后第3~7天RBC和HGB均降低,但雷帕霉素预处理组均高于单独辐照组($P<0.05$),在辐照后第40、70天两组之间差异无统计学意义;PLT变化无明显规律。辐照后第5天,对照组小鼠骨髓有核细胞显著减少,但雷帕霉素预处理组有核细胞减少程度较对照组轻;雷帕霉素预处理组小鼠内源性脾集落数多于对照组(40.00 ± 12.86 对 13.20 ± 2.31 , $P=0.035$)。**结论** 雷帕霉素预处理可以减轻⁶⁰Co辐照引起的小鼠外周血细胞和骨髓有核细胞的减少,促进造血系统恢复,保护脾造血单位。

【关键词】 雷帕霉素; 小鼠; 造血系统; 血小板计数

Rapamycin decreases irradiation-induced hematopoietic system damage Wang Zhen, Song Lin, Zhang Han, Yuan Na, Zhang Suping*. *Cyrus Tang Hematology Center, Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: Zhang Suping, Email: spzhang@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the protection function of rapamycin in hematopoietic system damage induced by irradiation. **Methods** Six to eight week old C57BL/6J male mice were used for experiment. Mice received 4 mg/kg rapamycin by i.p.injection every other day for 5 times. The day after the last injection, mice were exposed to a dose (5 Gy) of total body irradiation (TBI). Peripheral blood was measured by a complete blood count at 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 40, 70 days after TBI. The hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathologic changes in sternum obtained from mice at day 5 after TBI. CFU-S of spleen was measured by immersing in Tellyesniczky solution for 24 h at day 5 after TBI. **Results** Before TBI, WBC and LYM decreased in rapamycin-treated mice compared with control ($P<0.01$); RBC and HGB increased ($P<0.05$); there was no difference in PLT; HE staining of bone marrow from rapamycin-treated and control mice before irradiation showed no difference in marrow cellularity. After TBI, WBC and LYM decreased significantly, with no difference at 0.5 d to 7 d between rapamycin-treated and control. The counts of WBC and LYM in rapamycin-treated mice restored to normal at 40 d and 70 d. RBC and HGB decreased at irradiation group at 3 d to 7 d, but rapamycin stimulated them to a higher level, both of them tended to normal at 40 d and 70 d. HE staining of bone marrow after 5 day of 5 Gy irradiation, nucleated cells in control decreased significantly, but restored in rapamycin-treated mice. CFU-S results showed the colony number in rapamycin-treated mice was much higher than control mice after 5 Gy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.014

基金项目:国家自然科学基金青年项目(31201073);江苏省自然科学基金青年项目(BK20130333)

作者单位:215123 苏州大学唐仲英血液学研究中心

通信作者:张素萍,Email: spzhang@suda.edu.cn

irradiation, with 40.00 ± 12.86 and 13.20 ± 2.31 ($P=0.035$), respectively. **Conclusion** Administration of rapamycin to mice before irradiation protected the mice from hematopoietic damage induced by irradiation by maintaining the bone marrow nucleated cells, slowing down decrease and promoting the restoration of peripheral blood cells and protecting hematopoietic stem/progenitor cells in spleen.

【Key words】 Rapamycin; Mice; Hematopoietic system; Blood cell count

mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex1)参与蛋白质、脂质合成、糖酵解、能量代谢以及自噬的调节^[1]。雷帕霉素(Rapamycin)是特异的mTORC1的活性抑制剂,可将无细胞因子体外培养的人和鼠来源的造血干细胞阻滞在G₀期而维持造血干细胞的稳态^[2]。这种稳态的维持可以提高脐带血CD34⁺细胞的移植成功率^[3]。mTORC1的活性影响正常造血发育,TSC1 (tuberous sclerosis complex1)缺失激活mTORC1,降低小鼠各项造血指标,而雷帕霉素则可以明显逆转造血能力的下降^[4]。近年来的研究表明,mTORC1活性抑制剂雷帕霉素和依维莫司可明显降低膀胱癌^[5]、非小细胞肺癌^[6]、前列腺癌^[7]细胞的活性和成瘤性。我们之前在研究中也发现雷帕霉素可增强血液系统肿瘤的辐照敏感性^[8]。然而雷帕霉素对正常造血系统及辐照敏感性的影响尚未见报道,因此我们建立了雷帕霉素预处理小鼠模型,探讨雷帕霉素预处理对⁶⁰Co辐照小鼠造血系统损伤的影响。

材料和方法

1. 主要实验试剂和仪器:雷帕霉素购于美国Selleckchem公司;⁶⁰Co γ射线放射源(HFY-YC型)存放于苏州大学辐照中心;SYSMEX KX-21N血细胞分析仪为日本SYSMEX株式会社产品;Sysmex KX/XP稀释液购自济南希森美康医用电子有限公司;石蜡切片机(RM2245型)和正置显微镜(DM2000型)购于德国Leica公司;体视显微镜(SZX16型)为日本Olympus公司产品。

2. 实验动物饲养及分组:6~8周龄C57BL/6J小鼠购于上海斯莱克实验动物有限公司,饲养于苏州大学SPF动物中心,温度20℃,湿度(55±5)%,12h黑暗12h照明。实验鼠分为非辐照组与辐照组,每组再分为雷帕霉素预处理组和对照组。每个处理组小鼠最少3只。本研究得到苏州大学实验动物使用伦理委员会审核批准。

3. 雷帕霉素腹腔注射:雷帕霉素溶于无水乙醇中-20℃保存,实验前按照4 mg/kg用稀释液(无菌水:聚乙二醇:吐温80=8:1:1)稀释。雷帕霉素预

处理组小鼠隔日腹腔注射1次,共5次,对照组同法注射等量稀释液。末次注射后第2天进行⁶⁰Co辐照处理。

4. 小鼠⁶⁰Co辐照:所有小鼠辐照处理均在苏州大学辐照中心进行。辐照前将小鼠置于有机玻璃盒内,距离⁶⁰Co γ射线放射源120 cm,圆周排列放置,剂量率为2 Gy/min,小鼠全身辐照剂量为5 Gy。

5. 小鼠外周血细胞分析:未辐照组及辐照后第0.5、1、2、3、5、7、40、70天各组小鼠摘眼球取外周血20 μl,采用SYSMEX KX-21N血细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白含量(HGB)及血小板计数(PLT)。

6. 雷帕霉素预处理对辐照小鼠胸骨骨髓有核细胞的影响:5 Gy辐照处理后第5天颈椎脱臼处死小鼠,取胸骨并以4%多聚甲醛室温固定24 h,EDTA脱钙液常温脱钙1周,乙醇梯度脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切片厚度3 μm,伊红和苏木素染色,中性树脂封片镜检及拍照分析。

7. 小鼠内源性脾集落(colony forming unit of spleen, CFU-S)的观察:取5 Gy辐照后第5天小鼠脾脏,立即浸没于Tellyesniczky固定液,常温处理24 h后体视显微镜下观察突出于脾脏表面的白色结节状CFU-S。内源性脾集落代表照射后体内存活的造血干/祖细胞水平,一个脾集落代表一个造血干/祖细胞生成的造血单元^[9-10]。

8. 统计学处理:实验数据用Graphpad Prism 5.0统计软件分析。组间比较采用未配对双尾t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 雷帕霉素预处理对小鼠WBC的影响:①未辐照组:雷帕霉素预处理组小鼠WBC低于对照组($P=0.002$)。②辐照组:辐照后第0.5~7天,雷帕霉素预处理组和对照组小鼠WBC均低于未辐照组,但是两个辐照组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);辐照后第40、70天两组小鼠WBC均开始升高,雷帕霉素预处理组高于对照组($P<0.05$),并且两

时间点 WBC 均接近正常水平(未辐照组的对照组),但对照组在辐照后第40天和70天依然低于正常水平,提示辐照前给以雷帕霉素处理对辐照后小鼠 WBC 的恢复有促进作用。详见表1。

2. 雷帕霉素预处理对辐照小鼠外周血 LYM 的影响:①未辐照组:雷帕霉素预处理组小鼠外周血 LYM 低于对照组($P < 0.001$)。②辐照组:辐照后第0.5~7天,小鼠 LYM 与未辐照组比较明显降低;辐照后第40、70天两组小鼠 LYM 均开始升高,雷帕霉素预处理组高于单独辐照组($P < 0.05$),并且接近正常水平,但对照组在辐照后第40天和70天依然低于正常水平,提示辐照前给以雷帕霉素预处理对小鼠辐照后 LYM 的恢复有促进作用。详见表2。

表1 雷帕霉素预处理对⁶⁰Co辐照小鼠白细胞计数的影响($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	雷帕霉素预处理组	对照组	t值	P值
未辐照组	3.06±0.65	5.07±0.27	3.30	0.002
辐照组				
辐照后0.5 d	1.52±0.09	1.42±0.12	0.69	0.501
辐照后1 d	1.22±0.09	0.99±0.09	1.74	0.095
辐照后2 d	1.08±0.10	0.74±0.09	2.31	0.033
辐照后3 d	0.27±0.03	0.27±0.07	0	1.000
辐照后5 d	0.46±0.04	0.39±0.02	1.43	0.162
辐照后7 d	0.35±0.03	0.33±0.02	0.42	0.687
辐照后40 d	4.48±0.33	3.02±0.46	2.43	0.045
辐照后70 d	5.75±0.19	3.98±0.21	6.03	0.001

注:每组小鼠≥3只

表2 雷帕霉素预处理对⁶⁰Co辐照小鼠外周血淋巴细胞计数的影响($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	雷帕霉素预处理组	对照组	t值	P值
未辐照组	2.39±0.52	4.19±0.23	3.55	<0.001
辐照组				
辐照后0.5 d	0.13±0.07	0.12±0.06	0.11	0.914
辐照后1 d	0	0.06±0.03	-	-
辐照后2 d	0.04±0.04	0	-	-
辐照后3 d	0	0	-	-
辐照后5 d	0	0	-	-
辐照后7 d	0	0	-	-
辐照后40 d	3.10±0.33	1.50±0.42	2.86	0.024
辐照后70 d	4.97±0.24	2.88±0.27	5.55	<0.001

注:每组小鼠≥3只; -: 未作分析

3. 雷帕霉素预处理对辐照小鼠 RBC 的影响:

①未辐照组:雷帕霉素预处理组小鼠 RBC 高于对照

组($P < 0.05$)。②辐照组:辐照后第3、5、7天 RBC 开始下降且低于正常水平,雷帕霉素预处理组小鼠 RBC 均高于对照组($P < 0.05$),提示雷帕霉素预处理能减缓辐照引起的 RBC 降低;辐照后第40、70天,雷帕霉素预处理组小鼠 RBC 与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示雷帕霉素预处理不影响辐照小鼠 RBC 的恢复。详见表3。

表3 雷帕霉素预处理对⁶⁰Co辐照小鼠红细胞计数的影响($\times 10^{12}/L, \bar{x} \pm s$)

组别	雷帕霉素预处理组	对照组	t值	P值
未辐照组	10.12±0.28	9.12±0.21	2.25	0.029
辐照组				
辐照后0.5 d	10.99±0.36	10.27±0.07	1.95	0.067
辐照后1 d	9.46±0.20	9.72±0.19	0.93	0.362
辐照后2 d	10.07±0.19	9.15±0.56	1.78	0.091
辐照后3 d	9.37±0.12	8.00±0.17	6.48	0.003
辐照后5 d	7.70±0.21	7.01±0.13	2.60	0.013
辐照后7 d	9.22±0.18	7.92±0.25	4.26	0.002
辐照后40 d	8.25±0.78	7.96±0.33	0.37	0.724
辐照后70 d	8.78±0.25	8.96±0.11	0.76	0.461

注:每组小鼠≥3只

4. 雷帕霉素预处理对辐照小鼠 HGB 的影响:

①未辐照组:雷帕霉素预处理组 HGB 高于对照组($P < 0.001$)。②辐照组:辐照后骨髓造血受抑制,辐照后第3、5、7天 HGB 开始下降并低于正常水平,而雷帕霉素预处理组 HGB 高于对照组($P < 0.01$),提示雷帕霉素预处理能减轻辐照引起的小鼠 HGB 降低。辐照后第40天,雷帕霉素预处理组 HGB 高于对照组($P < 0.05$),第70天与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示雷帕霉素预处理对辐照小鼠 HGB 恢复有一定的影响。详见表4。

5. 雷帕霉素预处理对辐照小鼠 PLT 的影响:

①未辐照组:雷帕霉素预处理与对照组小鼠 PLT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。②辐照组:辐照后第2天雷帕霉素预处理组小鼠 PLT 低于对照组($P < 0.001$),辐照后第5、7天高于对照组($P < 0.05$),提示雷帕霉素预处理对于辐照后短期内(第0.5~7天) PLT 变化作用无规律;辐照后第40、70天小鼠 PLT 计数与对照组差异无统计学意义,提示雷帕霉素预处理对辐照小鼠血小板的恢复无明显影响(表5)。

6. 雷帕霉素预处理对小鼠胸骨骨髓有核细胞的影响:①未辐照组:雷帕霉素预处理组与对照组小鼠胸骨骨髓腔内有核细胞聚集形成造血微环境,

表 4 雷帕霉素预处理对⁶⁰Co 辐照小鼠血红蛋白含量的影响 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	雷帕霉素预处理组	对照组	t 值	P 值
未辐照组	155.00±4.30	134.20±2.80	3.54	<0.001
辐照组				
辐照后 0.5 d	170.60±5.30	157.40±1.10	2.44	0.025
辐照后 1 d	142.10±2.90	143.50±2.20	0.39	0.702
辐照后 2 d	144.80±2.40	144.20±2.20	0.18	0.861
辐照后 3 d	141.70±2.60	118.30±2.00	7.07	0.002
辐照后 5 d	117.70±3.00	105.40±1.80	3.14	0.003
辐照后 7 d	141.20±1.80	120.80±4.60	4.09	0.002
辐照后 40 d	163.30±16.50	118.00±7.60	2.92	0.027
辐照后 70 d	131.30±2.50	127.80±1.20	1.23	0.237

注: 每组小鼠≥3 只

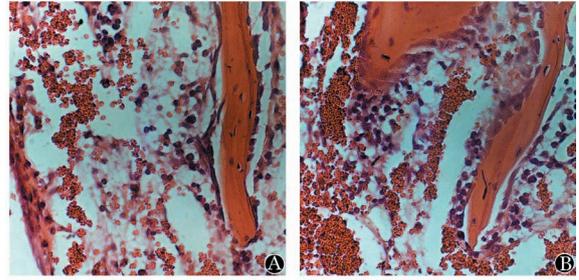
表 5 雷帕霉素预处理对⁶⁰Co 辐照后小鼠血小板计数的影响 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)

组别	雷帕霉素预处理组	对照组	t 值	P 值
未辐照组	993.50±28.44	1 035.00±32.20	0.64	0.528
辐照组				
辐照后 0.5 d	933.60±26.63	938.90±27.44	0.14	0.891
辐照后 1 d	874.30±39.66	898.60±21.13	0.54	0.594
辐照后 2 d	816.30±21.18	1 064.00±12.58	7.85	<0.001
辐照后 3 d	942.00±47.50	861.30±70.01	0.95	0.394
辐照后 5 d	780.90±31.14	653.10±15.58	3.28	0.002
辐照后 7 d	332.50±48.83	197.20±15.19	2.65	0.025
辐照后 40 d	749.00±43.98	722.50±36.50	0.35	0.742
辐照后 70 d	918.80±19.74	840.50±32.45	2.17	0.051

注: 每组小鼠≥3 只

成熟红细胞少量出现并分布于有核细胞团块间隙, 两处理组骨髓细胞分布无差异。②辐照组: 雷帕霉素预处理组和对照组小鼠胸骨骨髓有核细胞均明显减少、红细胞显著增多, 有核细胞稀疏散在分布于骨髓腔, 但雷帕霉素预处理组有核细胞和红细胞残留量明显多于单独辐照组, 并且有核细胞分布较集中(图 1), 提示雷帕霉素预处理可减轻辐照所致小鼠骨髓有核细胞数的减少。

7. 雷帕霉素预处理对辐照后小鼠脾造血能力的影响: 未辐照组: 雷帕霉素预处理组和对照组小鼠脾脏表面均未见白色 CFU-S 斑点。辐照组: 雷帕霉素预处理组 5 Gy 全身辐照处理第 5 天小鼠脾脏 CFU-S 计数(40.00±12.86)高于对照组(13.20±2.31) (P=0.035)(图 2), 表明雷帕霉素预处理组小鼠辐照后存活的造血干/祖细胞多于对照组。



A: 辐照对照组; B: 雷帕霉素预处理辐照组

图 1 雷帕霉素预处理对⁶⁰Co 辐照小鼠胸骨骨髓有核细胞的影响 (HE 染色, $\times 400$)



图 2 ⁶⁰Co 辐照后第 5 天对照组(A)和雷帕霉素预处理组(B)小鼠内源性脾集落(白色斑点)的比较

讨 论

辐照可以引起造血细胞的基因组损伤、自由基产生、线粒体异常, 使造血细胞衰老, 诱发骨髓抑制现象、白血病等造血系统疾病^[11-15]。mTORC1 参与基因组损伤修复, 调节线粒体活性, 调节代谢抑制自由基的产生^[16-18], 并且发现许多白血病的发生与 mTORC1 活性升高有关, 其抑制剂雷帕霉素可以有效降低白血病相关细胞的活性^[19]。

本研究探索雷帕霉素对于正常小鼠⁶⁰Co γ 射线照射后对造血系统是否有保护作用, 分析了辐照后小鼠短期和长期的外周血细胞计数变化, 骨髓切片检测了辐照后骨髓有核细胞的变化, 脾集落计数检测体内存活的造血干/祖细胞水平。未辐照小鼠雷帕霉素组 WBC、LYM 降低, RBC、HGB 升高, 符合雷帕霉素作为免疫抑制剂的作用。辐照后不同时间点的外周血分析显示, WBC 和 LYM 受辐照影响较明显, 辐照后外周血 WBC 和淋巴细胞数显著降低, 辐照后短期(<7 d)两种细胞的减少在两组之间没有显著差异, 可能是辐照后外周血中的白细胞和淋巴细胞的数量已低至无法检测的水平。辐照后 40 天, WBC 和 LYM 开始恢复, 但是单独辐照组仍低于未辐照组水平, 雷帕霉素预处理组在辐照后 70 d 已恢复至正常水平, 说明雷帕霉素对造血系统起到保护作用, 使造血系统的长期恢复能力增强。辐照后 3 d 开始单独辐照组小鼠 RBC 和 HGB 低于未辐照组小

鼠,但是雷帕霉素预处理组明显高于单独辐照组,辐照后期RBC和HGB在两组中均恢复至正常水平,说明辐照对于红系的影响可能是短期的。血小板的变化并未出现WBC、LYM、HGB类似的现象。

骨髓切片结果显示,雷帕霉素预处理可明显抑制辐照所致的骨髓有核细胞数的减少,在一定程度上缓解辐照引起的造血抑制。CFU-S是机体受到照射后,体内存活的造血干/祖细胞在脾中增殖、分化,最后生成大小不等的脾集落,代表照射后体内存活的造血干/祖细胞的水平。本实验结果显示雷帕霉素预处理能增加辐照小鼠CFU-S的数量,提示雷帕霉素降低辐照引起的造血干/祖细胞的损伤,使得造血干/祖细胞的存活率增加。

综上所述,雷帕霉素预处理可在一定程度上减轻⁶⁰Co全身照射所致的小鼠造血系统损伤,使白细胞、淋巴细胞的恢复能力增强。但是本研究结果和结论仅限于小鼠动物实验,在人类以及临床意义还有待于探索,雷帕霉素在小鼠中的保护作用机制也有待进一步研究。

参考文献

- [1] Hirao A, Hoshii T. Mechanistic / mammalian target protein of rapamycin signaling in hematopoietic stem cells and leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(8):977-982.
- [2] Huang J, Nguyen-McCarty M, Hexner EO, et al. Maintenance of hematopoietic stem cell through regulation Wnt and mTOR pathways[J]. *Nat Med*, 2012, 18(12):1778-1785.
- [3] Rohrabough SL, Campbell TB, Hangoc G, et al. Ex vivo rapamycin treatment of human cord blood CD34⁺ cells enhances their engraftment of NSG mice [J]. *Blood cells Mol Dis*, 2011, 46(4): 318-320.
- [4] Chen C, Liu Y, Liu R, et al. TSC-mTOR maintains quiescence and function of hematopoietic stem cells by repressing mitochondrial biogenesis and reactive oxygen species[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(10): 2397-2408.
- [5] Nassim R, Mansure JJ, Chevalier S, et al. Combining mTOR inhibition with radiation improves antitumor activity in bladder cancer cells in vitro and in vivo: a novel strategy for treatment [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65257.
- [6] Kim KW, Moretti L, Mitchell LR, et al. Combined Bcl-2/mammalian target of rapamycin inhibition leads to enhanced radiosensitization via induction of apoptosis and autophagy in non-small cell lung tumor xenograft model [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 6096-6105.
- [7] Cao C, Subhawong T, Alber JM, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin or apoptotic pathway induces autophagy radiosensitizes PTEN null prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(50): 10040-10047.
- [8] Wang Z, Xu F, Yuan N, et al. Rapamycin inhibits Pre-B acute lymphoblastic leukemia cells by downregulating DNA and RNA polymerases [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(8): 940-947.
- [9] Jones RJ, Wagner JE, Celano P, et al. Separation of pluripotent haematopoietic stem cells from spleen colony-forming cells [J]. *Nature*, 1990, 347(6289):188-189.
- [10] Chen T, Burke KA, Zhan Y, et al. IL-12 facilitates both the recovery of endogenous hematopoiesis and the engraftment of stem cells after ionizing radiation [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(2): 203-213.
- [11] Clutton SM, Townsend KM, Walker C, et al. Radiation-induced genomic instability and persisting oxidative stress in primary bone marrow cultures [J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17(8): 1633-1639.
- [12] Wang Y, Liu L, Pazhanisamy SK, et al. Total body irradiation causes residual bone marrow injury by induction of persistent oxidative stress in murine hematopoietic stem cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(2): 348-356.
- [13] Kim GJ, Fiskum GM, Morgan WF. A role for mitochondrial dysfunction in perpetuating radiation-induced genomic instability [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(21): 10377-10383.
- [14] Wang Y, Schulte BA, LaRue AC, et al. Total body irradiation selectively induces murine hematopoietic stem cell senescence [J]. *Blood*, 2006, 107(1): 358-366.
- [15] Ban N, Kai M. Implication of replicative stress-related stem cell ageing in radiation-induced murine leukaemia [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(2): 363-371.
- [16] Bandhakavi S, Kim YM, Ro SH, et al. Quantitative nuclear proteomics identifies mTOR regulation of DNA damage response [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(2): 403-414.
- [17] Ramanathan A, Schreiber SL. Direct control of mitochondrial function by mTOR [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(52):22229-22232.
- [18] Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism [J]. *Cell*, 2006, 124(3): 471-484.
- [19] Récher C, Beyne-Rauzy O, Demur C, et al. Antileukemic activity of rapamycin in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2005, 105(6): 2527-2534.

(收稿日期:2014-10-10)

(本文编辑:徐茂强)