

FKBP10 基因与疾病关系的研究进展

张裕豪 综述 周宇 审校

广东医科大学附属第一医院消化内科, 广东 湛江 524000

【摘要】 FKBP 脯氨酰异构酶 10 (FK506 binding protein 10, FKBP10) 是编码 FKBP65 的基因, 定位于 17q21.1, 属于 FKBP 型肽基脯氨酰顺反式异构酶家族, 编码一组被称为免疫亲和素的蛋白质。它位于内质网中, 起分子伴侣的作用。许多研究发现, FKBP10 基因与多种疾病密切相关。本文就近年来 FKBP10 基因在疾病中作用的研究进展予以综述。

【关键词】 FKBP 脯氨酰异构酶 10; 消化道肿瘤; 泌尿生殖系统肿瘤; 肺癌; 非肿瘤性疾病

【中图分类号】 R394 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)01-0104-04

Research progress on the relationship between FKBP10 and neoplastic diseases or non-neoplastic Diseases.

ZHANG Yu-hao, ZHOU Yu. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 FKBP10 (FK506 binding protein 10) is a gene encoding FKBP65, which located on 17q21.1, belonging to the FKBP type peptidyl prolyl cis-trans isomerase (PPIase) family, encoding a group of proteins called immuno-avidin. These proteins are mainly localized in the endoplasmic reticulum and act as molecular chaperones. Many studies have found that FKBP10 is closely related to many diseases. This paper reviews the research progress of FKBP10 in the relationship between many tumor diseases and non-tumor diseases in recent years.

【Key words】 FKBP10; Digestive tract tumor; Genitourinary system tumor; Lung cancer; Non-neoplastic disease

FKBP 脯氨酰异构酶 10 (FK506 binding protein 10, FKBP10) 基因因为一种高度保守的蛋白质编码基因, 也称为 OI6、OI11、BRKS1、FKBP65、PPIASE、hFKBP65, 属于 FKBP 型肽基脯氨酰顺反式异构酶家族, 起分子伴侣的作用, 其突变与许多疾病密切相关, 现对 FKBP10 基因与疾病的关系研究进行综述。

1 FKBP10 的结构和功能

FKBP10 (FK506 binding protein 10) 广泛表达于真核细胞和原核细胞的内质网中, 含有内质网定位序列、内质网驻留序列和 C 端 2 个 EF-hand 基序。FKBP10 与其他 FKBP 家族蛋白结构不同的是, 其同时含有 4 个肽基脯氨酰顺/反异构酶 (peptidylprolyl isomerase, PPIase) 结构域, 可与免疫抑制剂 FK506 特异性结合, PPIase 活性可将底物蛋白中脯氨酸残基 N 端顺式构象转化成反式构象, 促进蛋白成熟^[1]。FKBP10 也能促进原弹性蛋白及胶原蛋白成熟、形成正确构象, 并分泌到细胞外基质中^[2]。FKBP10 还可辅助转录因子调控基因表达, 参与蛋白折叠、修饰及转运等, 并广泛参与基因表达、信号转导及肿瘤发生等多种生物过程。

2 FKBP10 与肿瘤性疾病的关系

目前, 在所有发达国家及发展中国家, 肿瘤性疾病仍是导致全球死亡的主要原因。据报道, 2012 年,

全球估计有 1 410 万例新癌症病例和 820 万例癌症死亡。前列腺癌是 87 个国家/地区中男性中最常被诊断出的癌症, 尤其是在北美和南美、北欧、西欧和南欧, 还有大洋洲。肺癌是东欧男性中最常被诊断出的癌症。与大多数地区主要癌症的一致性相反, 非洲和亚洲男性中主要癌症的异质性很高。在非洲, 男性中主要的癌症包括前列腺癌、肺癌、结肠直肠癌、肝脏、食道癌、卡波西肉瘤、白血病、胃癌和非霍奇金淋巴瘤, 而在亚洲, 癌症包括肺癌、嘴唇和口腔癌、肝癌、胃癌、结肠癌和前列腺癌。在女性中, 亚洲最常见的女性癌症包括乳腺癌、宫颈癌、肺癌、肝癌和甲状腺肿瘤。而全球主要肿瘤性疾病如胃癌、大肠癌、前列腺癌、肺癌等占全球总病例和死亡的 60% 以上^[3]。

而 FKBP10 可以通过调控基因表达, 使细胞凋亡, 增殖, 血管生成, 应激反应, 蛋白质运输等方式, 影响基因及蛋白的正常表达, 从而参与肿瘤性疾病的形成过程。迄今为止, FKBP10 在肿瘤中的作用越来越受到关注。

2.1 FKBP10 与消化道肿瘤的关系 在胃癌组织中, FKBP10 mRNA 表达显著上调, 其蛋白表达水平也远高于癌旁非胃癌组织, 并可能是通过细胞黏附分子和细胞外基质-受体相互作用的途径, 参与肿瘤的发生、发展过程, 也可能通过干扰信号传导等途径使细

通讯作者: 周宇, 教授, E-mail: ahdg2005@126.com

胞迁移异常,从而促进癌细胞的生成^[4]。P3H4 (prolyl3-hydroxylases 4) 是 FKBP10 最常表达的基因, P3H4 与脯氨酰 3-羟化酶 3 构成内质网(endoplasmic reticulum, ER)复合物的一部分,从而影响胶原赖氨酸的羟化作用,引起胶原蛋白的合成的异常,也可能是促进胃癌的形成的机制之一^[5]。有研究发现,FKBP10 可通过肽酰脯氨酰异构酶-FK506 结合蛋白(PPIase-FKBP)诱导胃上皮细胞的致癌性转化,但其机制尚不清楚^[6]。因此认为,FKBP10 可能为导致胃癌发生的关键靶基因,对研究胃癌提供新的视角,也为胃癌的诊治提供新的策略与途径。有研究发现,结直肠癌组织中 FKBP10 表达明显上调,同时发现,FKBP10 编码的产物 FKBP65 在正常大肠上皮细胞中不表达,但在结直肠癌细胞中表达明显上调^[7]。因此认为,FKBP10 编码的产物 FKBP65 可能为结直肠癌相关的新标记物,但其作用机制尚不明确,需进一步研究。

2.2 FKBP10 与泌尿生殖系统肿瘤的关系 在卵巢癌研究中发现,FKBP10 表达于上皮性卵巢癌中,特别是高级别浆液性癌更为常见,可能与高级别浆液性癌中 17 号染色体的频繁丢失有关。17 号染色体丢失可能是由于 p53 (位于 17p13.1) 和其他 17 号染色体基因(包括位于 17q21.1 处的 FKBP10; 以及位于 17q21.33 处的胶原 I α 1) 的破坏所致,因此认为 FKBP10 基因可能在肿瘤抑制途径中发挥作用^[8]。在肾癌研究中也发现,用小干扰 RNA 敲除 786-O 和 A-704 细胞中的 FKBP10,并评估细胞增殖、细胞周期进程、侵袭和迁移。与配对的非肿瘤组织和正常肾小管细胞相比,肾细胞癌标本和肾细胞癌细胞系中 FKBP10 的表达显著增高。FKBP10 基因敲除后,细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,并降低 786-O 和 A-704 细胞的增殖、侵袭和迁移。此外,热休克蛋白 90 在 FKBP10 敲除后也显著下调。由此可见,FKBP10 过表达可促进肾细胞癌的发生^[1],因此认为,FKBP10 可作为肾细胞癌生物标志物和治疗靶点之一。FKBP10 与前列腺癌也有关。有研究发现,FKBP10 在 ETV1 (E twenty-six variant 1) 过度表达的前列腺癌细胞中表达上调,并发现 FKBP10 可作为含有特异性融合基因重排的前列腺癌(prostate carcinomas, PCA) 分子亚型的诊断标记,是治疗 PCA 可能的新靶点^[9]。

2.3 FKBP 10 与肺癌的关系 FKBP10 在人类 K-RAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) 阳性和阴性肺癌组织中均表达,但在健康的肺实质中不表达^[10]。也有研究发现,FKBP10 通过其 PPIase 活性在肺癌细胞中与核糖体相互作用,进行蛋白质翻译,加速翻译延伸,尤其是在插入脯氨酸密码子时,从而促进癌细胞生成,而 FKBP10 的下调则可抑制 KRAS 驱动的肺肿瘤形成^[11]。提示 FKBP10 可能成为肺癌的治疗靶点。

2.4 FKBP10 与其他肿瘤性疾病的关系 基于

RNA 干扰技术功能实验研究表明,FKBP10 是参与白血病细胞阿霉素耐药表型获取和维持的新基因之一^[12]。FKBP10 与黑色素瘤发生、发展也有关。研究发现,FKBP10 在中黑色素瘤组织中表达显著上调,但其意义目前尚不清楚^[13]。也有研究发现,FKBP10 正向调节 LH2 (lysyl hydroxylase 2) 介导的胶原关联,在由 LH2 介导的肿瘤细胞中发挥着促癌作用^[14]。FKBP10 在许多肿瘤性疾病中均有表达,但 FKBP10 是作为肿瘤抑制物还是癌基因可能与其在何种组织表达有关。

3 FKBP10 与非肿瘤性疾病的关系

FKBP10 基因的突变、缺失等病变也参与许多非肿瘤性疾病的发生、发展。

3.1 FKBP10 与骨性疾病的关系 有研究发现,FKBP10 是正常骨矿化和碳酸盐/基质比率所必需的。在成骨细胞中,沉默 FKBP10 不会导致骨量的显著变化,但可导致骨的质变,以及端肽位点永久胶原交联键的减少,矿物质颗粒厚度的减少,以及整体骨生物力学强度的降低,从而引起脆性骨病(Osteogenesis imperfecta, OI)^[15]。另外有研究表明,在 OI 患者中,FKBP10 中的致病性 c.831dupC 突变可产生一个翻译移码,从而导致终止密码子和蛋白质的过早截短^[16]。FKBP10 基因突变在 OI 中有致病性变化。Bruck 综合征,是一种隐性疾病,除了骨脆性增加外,还合并有先天性关节挛缩^[17]。研究表明,FKBP10 失活会导致胶原端肽赖氨酸羟化减少,这个生化过程中的缺陷与 Bruck 综合征表型紧密相关^[18]。而 Kuskokwim 综合征是一种常染色体隐性先天性挛缩疾病,受影响的个体通常有先天性大关节挛缩。有研究发现,FKBP10 外显子 5 的一个纯合子的缺失是引起 Kuskokwim 综合征的原因,也将 FKBP10 突变的研究从单纯 OI 和伴有挛缩的 OI (Bruck 综合征) 扩展到以先天性挛缩为主的综合征^[19]。另有研究表明,FKBP10 基因参与骨质疏松性骨折愈合的调控过程,可能在骨质疏松症的骨折修复中发挥关键作用^[20]。由此可见,FKBP10 基因的突变在许多骨性疾病的发生、发展中发挥着重要作用,同时为此类疾病的诊治开启新的探索方向。

3.2 FKBP10 与特发性肺纤维化(IPF)的关系 特发性肺纤维化是最致命的间质性肺疾病,治疗选择很少^[21]。有研究发现,FKBP10 在博莱霉素诱导的肺纤维化和 IPF (idiopathic pulmonary fibrosis) 中过度表达。来自 IPF 或对照组患者的人原代肺成纤维细胞 pHLF (primary human lung fibroblasts) 中,抑制 FKBP10 可使细胞外基质蛋白表达下调和分泌减少,并抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化/激活^[22],同时也可减少胶原蛋白 VI 合成从而影响 pHLF 迁移,在细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 重塑中发挥的重要细胞调节剂的作用^[23]。因此认为,FKBP10 可能为治疗 IPF 提供非常特异和有效的药物新靶点。

3.3 FKBP10 与肝纤维硬化的关系 肝硬化是肝细胞广泛坏死基础上产生肝脏纤维组织弥漫性增生,形成结节、假小叶,进而使肝脏正常结构和血供遭到破坏。而肝纤维化是慢性肝脏疾病发展的过程中,肝细胞被反复破坏后再生,胶原、糖蛋白、蛋白多糖等细胞外基质在肝脏中的弥漫性过度沉积与异常分布。如果肝纤维化长期持续就会发展成肝硬化。有研究报道,FKBP10 是体内肝纤维化中新的纤维生成介质,FKBP10 沉默可显著降低 Colla1mRNA 水平,可将胶原蛋白沉积降低至 64%,从而推测 FKBP10 沉默会改变 ECM 的数量或交联,从而改变机械感测,有助于减少肝纤维化的发生^[24]。因此,FKBP10 可能是减少肝纤维化发生从而进一步治疗肝硬化的新的治疗靶点。

3.4 FKBP110 与朊病毒疾病的关系 朊病毒疾病是一种致命的神经退行性疾病,目前仍无有效的治疗方法。由于细胞朊蛋白(prion protein c, PrPC)是繁殖传染性瘙痒形式的蛋白质所必需的,因此一种治疗策略是降低 PrPC 的表达。已有研究表明,宿主 PrPC 的表达是朊病毒疾病发展的先决条件^[25]。有研究发现,抑制 FKBP10 可有效地减少 PrPSc (prion protein sc)在细胞模型中的传播。因此认为,FKBP10 可能是治疗朊病毒疾病的潜在治疗靶点^[26]。

3.5 FKBP10 与其他非肿瘤性疾病的关系 增生性瘢痕(hypertrophic scarring, HS)是瘢痕形成的一种致病形式,至今未有公认的治疗方法。其分子机制与成纤维细胞的异常增殖和转化以及 ECM 的过度产生有关^[27]。而 FKBP10 是调节成纤维细胞 α -sma 表达和胶原成熟的分子伴侣。研究表明,FKBP10 在人和小鼠增生性瘢痕组织中表达上调,而 FKBP10 基因的敲除可以在体内减少 HS 的形成。FKBP10 的 siRNA 可抑制成纤维细胞的活性,降低 α -sma 和 ECM 成分的表达,减弱 β -1 的表达和信号转导通路的激活。由此可见,FKBP10 在 HS 的形成中起关键作用,可能成为治疗增生性瘢痕的新靶点^[28]。有研究表明,FKBP10 也参与细菌感染过程,可作为一种新的抗感染药物靶点,这可能会在未来的药物开发和基础研究中产生有益的协同效应^[29]。FKBP10 可能与女性自然绝经时间的变异有关,但目前尚无确切的定论^[30]。

4 结语

目前各种肿瘤性疾病和非肿瘤性疾病的发生机制都极其复杂,部分疾病病因及有效的诊治方法尚未十分明确。FKBP10 作为一种新兴的生物标志物,通过在不同组织中的表达上调、下调、缺失和突变等变异引起多种疾病的发生、发展。它在多种疾病中具有相对特异性表达的优势,可作为分子水平上的诊断、预测疾病严重性及评估预后的指标,为疾病防治提供新策略和途径。然而,目前对 FKBP10 的研究并未足够完善,使其从临床研究走向临床应用仍是一项艰巨的任务。

参考文献

- [1] GE YK, XU A, ZHANG M, et al. FK506 binding protein 10 is over-expressed and promotes renal cell carcinoma [J]. Urol Int, 2017, 98 (2): 169-176.
- [2] COSS MC, WINTERSTEIN D, SOWDER RC 2ND, et al. Molecular cloning, DNA sequence analysis, and biochemical characterization of a novel 65-kDa FK506-binding protein (FKBP65) [J]. J Biol Chem, 1995, 270(49): 29336-29341.
- [3] TORRE LA, SIEGEL RL, WARD EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends--an update [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25: 16-27.
- [4] LIANG L, ZHAO K, ZHU JH, et al. Comprehensive evaluation of FKBP10 expression and its prognostic potential in gastric cancer [J]. Oncol Rep, 2019, 42(2): 615-628.
- [5] HEARD ME, BESIO R, WEIS M, et al. Sc65-null mice provide evidence for a novel endoplasmic reticulum complex regulating collagen lysyl hydroxylation [J]. PLoS Genet, 2016, 12(4): e1006002.
- [6] ZHU YM, GONG Y, LI A, et al. Differential proteomic analysis reveals protein networks and pathways that may contribute to *Helicobacter pylori* FKBP-type PPIase-associated gastric diseases [J]. Proteomics Clin Appl, 2018, 12(3): e1700127.
- [7] OLESEN SH, CHRISTENSEN LL, SØRENSEN FB, et al. Human FK506 binding protein 65 is associated with colorectal cancer [J]. Mol Cell Proteomics, 2005, 4(4): 534-544.
- [8] QUINN MC, WOJNAROWICZ PM, PICKETT A, et al. FKBP10/FKBP65 expression in high-grade ovarian serous carcinoma and its association with patient outcome [J]. Int J Oncol, 2013, 42(3): 912-920.
- [9] PAULO P, RIBEIRO FR, SANTOS J, et al. Molecular subtyping of primary prostate cancer reveals specific and shared target genes of different ETS rearrangements [J]. Neoplasia, 2012, 14(7): 600-611.
- [10] RAMADORI G, KONSTANTINIDOU G, VENKATESWARAN N, et al. Diet-induced unresolved ER stress hinders KRAS-driven lung tumorigenesis [J]. Cell Metab, 2015, 21(1): 117-125.
- [11] RAMADORI G, IORIS RM, VILLANYI Z, et al. FKBP10 regulates protein translation to sustain lung cancer growth [J]. Cell Rep, 2020, 30(11): 3851-3863.e6.
- [12] SUN Z, DONG J, ZHANG S, et al. Identification of chemoresistance-related cell-surface glycoproteins in leukemia cells and functional validation of candidate glycoproteins [J]. J Proteome Res, 2014, 13(3): 1593-1601.
- [13] Hagedorn M, Siegfried G, Hooks Katarzyna B, et al. Integration of zebrafish fin regeneration genes with expression data of human tumors insilico uncovers potential novel melanoma markers [J]. Oncotarget, 2016, 7(44): 71567-71579.
- [14] CHEN Y, TERAJIMA M, BANERJEE P, et al. FKBP65-dependent peptidyl-prolyl isomerase activity potentiates the lysyl hydroxylase 2-driven collagen cross-link switch [J]. Sci Rep, 2017, 7: 46021.
- [15] LIETMAN CD, LIM J, GRAFE I, et al. Fkbp10 deletion in osteoblasts leads to qualitative defects in bone [J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(6): 1354-1367.
- [16] BARBIRATO C, TRANCOZO M, REBOUÇAS M RGO, et al. Analysis of FKBP10, SERPINH1, and SERPINF1 genes in patients with osteogenesis imperfecta [J]. Genet Mol Res, 2016, 15(3). doi: 10.4238/gmr.15038665.
- [17] KELLEY BP, MALFAIT F, BONAFE L, et al. Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(3): 666-672.
- [18] BARNES AM, CABRAL WA, WEIS M, et al. Absence of FKBP10 in recessive type XI osteogenesis imperfecta leads to diminished col-

急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI预后影响因素的研究进展

李雪¹, 陈燕宏³ 综述 赵中江^{1,2}, 邓哲^{1,3} 审校

1. 广东医科大学, 广东 湛江 524000;

2. 深圳市第二人民医院门诊部, 广东 深圳 518035;

3. 深圳大学附属第一医院(深圳市第二人民医院)急诊科, 广东 深圳 518035

【摘要】 ST段抬高型心肌梗死(STEMI)是常见急性心肌梗死分型, 发病率及死亡率高。目前急性期的ST段抬高型心肌梗死的救治原则是在最短的血流灌注时间内迅速恢复冠状动脉的有效血流和灌注, 直接进行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)为STEMI急性期的首选治疗方案, 其能及时地开放与梗死相关的罪犯动脉, 有效恢复血流, 且创伤较小、患者康复快。然而, STEMI患者在接受直接PCI治疗后, 仍有部分患者预后不佳。其中“吸烟者悖论”对STEMI患者预后影响仍有较大争议, 而许多研究已经证实远隔缺血处理(RIC)的积极作用。本文主要根据近年来国内外关于公认或仍有争议的STEMI患者行直接PCI的预后影响因素的研究进展做一综述。

【关键词】 急性ST段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 吸烟者悖论; 远隔缺血处理; 预后

【中图分类号】 R542.2² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)01-0107-05

Research progress on the influencing factors of direct PCI prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. LI Xue¹, CHEN Yan-hong³, ZHAO Zhong-jiang^{1,2}, DENG Zhe^{1,3}. 1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA; 2. Department of Outpatient, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong, CHINA; 3. Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University/Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong, CHINA

【Abstract】 ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is the common classification of acute myocardial infarction with high morbidity and mortality. The current treatment principle of ST-segment elevation myocardial infarction in the acute phase is to quickly restore the effective blood flow and perfusion of the coronary arteries in the shortest blood perfusion time. Direct percutaneous coronary intervention (PCI) is the prior measure for the acute phase of STEMI, which can reopen the culprit arteries in time, restore blood flow effectively and has less injury with faster recovery. However, after receiving direct PCI treatment, some patients with STEMI still have poor prognosis. The influ-

通讯作者: 赵中江, E-mail: 168968180@qq.com

- lagen cross-linking and reduced collagen deposition in extracellular matrix [J]. Hum Mutat, 2012, 33(11): 1589-1598.
- [19] BARNES AM, DUNCAN G, WEIS M, et al. Kuskokwim syndrome, a recessive congenital contracture disorder, extends the phenotype of FKBP10 mutations [J]. Hum Mutat, 2013, 34(9): 1279-1288.
- [20] GAO F, XU F, WU D, et al. Identification of novel genes associated with fracture healing in osteoporosis induced by Krm2 overexpression or Lrp5 deficiency [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(6): 3969-3976.
- [21] KIM DS, COLLARD HR, KING TE JR. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(4): 285-292.
- [22] STAAB-WEIJNITZ CA, FERNANDEZ IE, KNÜPPEL L, et al. FK506-binding protein 10, a potential novel drug target for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(4): 455-467.
- [23] KNÜPPEL L, HEINZELMANN K, LINDNER M, et al. FK506-binding protein 10 (FKBP10) regulates lung fibroblast migration via collagen VI synthesis [J]. Respir Res, 2018, 19(1): 67.
- [24] VOLLMANN EH, CAO L, AMATUCCI A, et al. Identification of novel fibrosis modifiers by *in vivo* siRNA silencing [J]. Mol Ther Nu-
- cleic Acids, 2017, 7: 314-323.
- [25] MALLUCCI G, DICKINSON A, LINEHAN J, et al. Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis [J]. Science, 2003, 302(5646): 871-874.
- [26] STOCKI P, SAWICKI M, MAYS CE, et al. Inhibition of the FKBP family of peptidyl prolyl isomerases induces abortive translocation and degradation of the cellular prion protein [J]. Mol Biol Cell, 2016, 27(5): 757-767.
- [27] LIU C. Inhibition of mechanical stress-induced hypertrophic scar inflammation by emodin [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(6): 4087-4092.
- [28] LIANG X, CHAI B, DUAN R, et al. Inhibition of FKBP10 attenuates hypertrophic scarring through suppressing fibroblast activity and extracellular matrix deposition [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(11): 2326-2335.
- [29] ÜNAL CM, STEINERT M. FKBP in bacterial infections [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850(10): 2096-2102.
- [30] VOORHUIS M, ONLAND-MORET NC, VAN DER SCHOUW YT, et al. Human studies on genetics of the age at natural menopause: a systematic review [J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(4): 364-377.

(收稿日期: 2020-07-12)