



核糖体蛋白及其在疾病中的作用

钟芳芳, 江海燕, 张俊平

Research progress on ribosomal proteins and their functions in diseases

ZHONG Fangfang, JIANG Haiyan, ZHANG Junping

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202212006>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

药物分子与靶蛋白相互作用的研究进展

Research advance on the interaction of pharmaceutical molecules with target proteins

药学实践与服务. 2019, 37(1): 1-4,31 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.001

炎症小体介导的细胞焦亡在非酒精性脂肪肝病中的作用及机制

The role and mechanism of inflammasome-associated pyroptosis in nonalcoholic fatty liver disease

药学实践与服务. 2020, 38(1): 9-13,41 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201902051

代谢组学在白血病中的研究进展

Research progress of metabolomics in leukemia

药学实践与服务. 2019, 37(5): 385-389,399 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.001

长链非编码RNA人母系表达基因3在肿瘤发生中作用的研究进展

Research progress of lncRNA MEG3 in tumorigenesis

药学实践与服务. 2019, 37(5): 390-393,421 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.002

慢性阻塞性肺疾病治疗药物研究进展

Research progress in drugs for chronic obstructive pulmonary disease therapy

药学实践与服务. 2017, 35(3): 201-204,242 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.003

Th2相关炎症因子在湿疹发病中的作用机制

Mechanism of Th2 related inflammatory factors in the pathogenesis of eczema

药学实践与服务. 2019, 37(1): 9-13 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.003



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

核糖体蛋白及其在疾病中的作用

钟芳芳, 江海燕, 张俊平 (福建中医药大学药学院, 福建 福州 350100)

[摘要] 核糖体蛋白(RP)是核糖体的重要组成部分,在核糖体生物合成和蛋白质翻译中起关键作用。除此之外,核糖体蛋白还具有许多核糖体外功能,如调控基因表达、细胞增殖、分化、凋亡、DNA修复和其他多种细胞过程。RP的功能紊乱与包括血液、代谢、心血管疾病以及肿瘤在内的多种疾病的发生、发展密切相关,是多种疾病潜在的治疗靶点。本文将对RP的研究进展,包括RP的基本功能、核糖体外特性以及与人类疾病的联系进行综述,并探讨其作为生物标记物及在疾病治疗中的潜力。

[关键词] 核糖体蛋白; 疾病; 核糖体外功能

[文章编号] 2097-2024(2023)09-0519-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202212006

Research progress on ribosomal proteins and their functions in diseases

ZHONG Fangfang, JIANG Haiyan, ZHANG Junping (School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350100, China)

[Abstract] Ribosomal proteins (RP) are important components of ribosomes and play key roles in ribosome biogenesis and protein translation. In addition, ribosomal proteins also possess many extra-ribosomal functions, such as regulation of gene expression, cell proliferation, differentiation, apoptosis, DNA repair, and many other cellular processes. The dysfunction of RP is closely related to the occurrence and development of various diseases including blood, metabolism, cardiovascular diseases and tumors, and RP might become potential therapeutic targets for a variety of diseases. The research progress on RP, including the basic functions of RP, extra-ribosomal properties, and the connections with human diseases were reviewed and their potential as biomarkers and therapeutic targets in diseases were discussed in this paper.

[Key words] ribosomal protein; disease; extra-ribosomal function

1 核糖体蛋白和核糖体生物合成

1.1 核糖体蛋白

核糖体蛋白(RP)是指构成核糖体的蛋白质,其与rRNA或核糖体亚基紧密连接,需高浓度盐和强解离剂(如3 mol/L LiCl或4 mol/L 尿素)才能将其分离。目前,已发现的RP有80多种,根据大小亚基的不同,RP可分为核糖体大亚基蛋白(RPL)和核糖体小亚基蛋白(RPS)^[1]。RP主要有两种作用,一是参与核糖体的组装和蛋白质的生物合成,二是具有独立于核糖体的功能,称为核糖体外功能^[2]。

1.2 核糖体蛋白表达与调控

RP是核糖体的重要组成部分,在核糖体生物合成和蛋白质翻译中起关键作用。根据蛋白质的结构特点,RP可分为 α -蛋白质、 β -蛋白质、 $\alpha\beta$ -蛋

白质和 $\alpha\beta$ -蛋白质^[3]。RP与rRNAs的几个结构域相互作用,形成域间连接,有助于维持核糖体组装的结构完整性^[3]。

所有RP mRNA都具有5'末端寡嘧啶(TOP)片段,因此,调控TOP mRNA的翻译,可影响RP的表达^[4]。研究发现,La蛋白能与TOP mRNA物理结合;microRNA、miR-10a等表观遗传因子能与5'非翻译区结合来促进翻译^[4]。除此之外,许多RP还会经历包括磷酸化、泛素化、甲基化、乙酰化和SUMO化等翻译后修饰^[5],这些翻译后修饰可能受环境因素的影响,也可能是基础性的,它们会赋予RP核糖体外功能。

2 核糖体蛋白的核糖体外功能

RP除了参与核糖体的组装之外,还具有许多核糖体外功能,如调控基因表达、细胞增殖、分化、凋亡、DNA修复和其他多种细胞过程。

2.1 基因表达调控

据报道,RP能调控特定基因的表达,如与病毒

[基金项目] 国家自然科学基金(81770604)

[作者简介] 钟芳芳,硕士研究生,研究方向:药物活性评价与技术,Email:772073174@qq.com

[通信作者] 张俊平,博士生导师,研究方向:药物活性评价与技术,Email:jpzhang08@163.com

蛋白反应,阻碍病毒的转录或翻译过程^[6]。除此之外,RP也能通过反馈机制,调节其自身基因的表达。有研究证明,RPL10a可直接与保守的特定元件结合,在负反馈过程中调节其自身 pre mRNA 的选择性剪接^[7]。除此之外,RPS3、RPL11、RPL7等也具有调控基因表达的作用。

2.2 细胞周期控制

RP可影响细胞周期进程。细胞周期分为间期和有丝分裂期两个阶段,其中间期又分为DNA合成前期(G₁期)、DNA合成期(S期)与DNA合成后期(G₂期)。据报道,RPS3、RPL7、RPL15、RPS9等与细胞周期紊乱密不可分。RPS3在细胞周期的G₂/M期能够与 α -微管蛋白相互作用,其异常会破坏 α -微管蛋白动力学,如RPS3低表达会出现有丝分裂中纺锤体形成异常、子细胞无法完全分离和脱落的现象^[8],从而影响细胞周期进程。

2.3 细胞凋亡的调节

细胞凋亡是细胞抵抗内在和外在压力造成不可修复损伤的主要防御机制之一。RPS29、RPL35a、RPS3等能够调控细胞凋亡。未磷酸化的RPS6可通过肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL),诱导细胞凋亡^[9]。在调节细胞凋亡时,有些RP具有促凋亡的作用,而有一些RP是细胞凋亡的负调节剂。在高危骨髓增生异常综合征患者中,RPL23的表达与CD34+骨髓细胞凋亡呈负相关,其低表达能诱导细胞凋亡,引起G₁/S细胞周期阻滞,抑制SKM-1/K562细胞活力^[10]。

2.4 DNA修复的调节

DNA的任何损伤都会破坏基因组的完整性,这对细胞来说是致命的,因此,DNA损伤修复过程至关重要。据报道,RP如RPS3、RPL3、RPL6、RPS27等可作为DNA损伤调节因子,参与DNA损伤修复过程。RPS3位于氧化性DNA损伤位点,能够与BER、APEX1和8-氧鸟嘌呤DNA糖基化酶(8-oxoguanine DNA glycosylase-1, OGG1)相互作用,增加OGG1糖基化酶的活性,有助于DNA的损伤修复^[11]。

2.5 细胞增殖的调节

细胞增殖是生物体的重要生命特征,RP对细胞增殖的调节作用与癌症发生和进展联系密切。体外研究发现,RPL34是肿瘤细胞增殖所必需的,其能够促进胶质母细胞瘤细胞的存活,加重肿瘤恶性程度^[12]。此外,RPL22的低表达能够激活MDM2-p53信号传导,促进MKN-45细胞的增殖^[13]。许多

研究证明,RPL23、RPS5、RPS15a等也可影响细胞增殖过程。

2.6 细胞迁移和侵袭的调节

RP在调节细胞迁移和侵袭中发挥着不可或缺的作用。研究表明,RPLP1在肝细胞癌组织中高表达,其下调能显著抑制人肝癌细胞Hep3b细胞的迁移和侵袭^[14]。此外,下调RPL34可明显降低胶质瘤细胞中p-JAK和p-STAT3的水平,其低表达可能是通过诱导JAK/STAT3信号通路的失活,抑制胶质瘤细胞的增殖和迁移^[15]。据报道,RPS27、RPL23、RPS6等RP也可介导细胞的迁移与侵袭。

2.7 细胞转化的调控

据报道,RP的失调与细胞恶性转化有关。在人类急性T淋巴细胞白血病中,RPL22单等位基因的缺失诱导T系祖细胞转化,最终加速胸腺淋巴瘤的发展。除此之外,RPLP1、RPL36a、RPL34也可诱导细胞转化,使疾病进一步恶化^[16]。

2.8 血管生成的调节

血管生成,是从预先存在的脉管系统中形成新血管,与疾病的进展密切相关。许多RP如RPS19、RPL29、RPS6、RPS15a等能够通过调控血管生成来影响疾病的发展。研究表明,RPS15a可通过增强Wnt/ β -catenin诱导的FGF18表达,促进肝细胞肝癌中的血管生成。^[17]体外研究发现,诱导Huh7细胞过表达RPS15a,其能够以旁分泌方式,增加HUVEC的血管生成潜力。体内实验证明,抑制肝细胞肝癌异种移植瘤中RPS15a的表达,能够抑制肿瘤血管生成,进而阻碍肿瘤生长。

3 核糖体蛋白与人类疾病的发病机制

由于RP在蛋白质合成中起着至关重要的作用,而蛋白质是组织的基本构成要素,因此,编码RP的基因异常会影响器官形成、红细胞生成和其他多种生理功能,引起不同器官或系统疾病。

3.1 发育障碍

RP是形成组织或器官所必需的,因此,其能够影响特定组织的发育过程。据报道,RPL23和RPL6是胰腺正常发育所必需的,其突变会导致严重的发育缺陷,引起胚胎致死^[18]。此外,果蝇基因组编码的RPS5旁系同源物RPS5b的缺失会导致雌性不育,从而引起卵室发育停滞、卵黄生成中断和后卵泡细胞增生^[19]。在斑马鱼实验中,研究发现大量敲除RP如RPS19、RPS24、RPL22、RPL11同样会导致发育异常^[20-23]。

3.2 心血管和代谢疾病

一些 RP 与心血管和代谢疾病的发生和发展有关。蛋白质相互作用网络发现, RPL9 和 RPL26 可能是急性心肌梗死(AMI)的关键蛋白。RT-PCR 检测发现, 相较于对照组, AMI 组外周血中 RPL9 和 RPL26 的表达水平均降低, 这与生物信息学分析一致^[24]。S4Y1 在人脐静脉内皮细胞中的过表达能够诱导细胞凋亡, 产生炎症反应并抑制细胞迁移和血管形成, 导致高糖诱导的功能障碍^[25], 因此, S4Y1 可能是治疗糖尿病并发症的潜在治疗靶点。除此之外, 与心血管和代谢疾病密切相关的 RP 还有多种, 如 RPL17、RPL23、RPS6、RPS19、RPS24、RPL23a 等。

3.3 核糖体病

由 RP 或与 Pol I 转录和 rRNA 加工相关的基因突变, 导致核糖体生物合成或功能缺陷, 引发的疾病, 称为核糖体病。核糖体病是一组罕见的遗传性疾病, 包括先天性纯红细胞再生障碍性贫血 (Diamond-Blackfan Anemia, DBA)、散发型先天性无脾 (isolated congenital asplenia, ICA) 和骨髓增生异常综合征的亚型 5q 综合征等。

编码 RP 的基因的突变, 影响核糖体的组装和 rRNA 的加工, 从而引发核糖体病。在 ICA 和 5q 综合征中, RP 基因突变会使得 pre 40S 核糖体亚基组装和 18S rRNA 加工受到影响, 如 RPS14 的单倍体不足是导致 5q 综合征的关键因素, 其下调使 30S pre-rRNA 种类增多, 降低 18S/18SE rRNA 水平, 增加 30S/18SE 比率, 影响 18S pre-rRNA 加工^[26], RPSA 的外显子突变能够影响蛋白质翻译, 进而导致 ICA 等^[27]; RPS19 编码基因的突变是 DBA 中最先发现的, 也是最常见的突变, 而 RPL5、RPS26 和 RPL11 等编码基因的突变, 同样与 DBA 密切相关^[2], 在 DAB 中, RP 基因突变会影响 pre 40S 和 pre 60S 核糖体亚基组装, 以及破坏 pre rRNA 加工。

3.4 癌症

鼠双微蛋白 2(mouse double minute 2, MDM2)/p53 信号通路在细胞生长、增殖以及凋亡过程中发挥关键作用, RP 可通过作用于该信号通路影响癌症的发生与发展。MDM2 是导致 p53 降解的泛素连接酶, 可与包括 RPL15、RPS27a、RPS7、RPL11 等特异性结合。P53 在细胞生长和分裂过程中维持基因组稳定至关重要, 在大多数人类癌症中, 存在 p53 突变或活性丧失。研究发现, RPL15 的低表达能够抑制 MDM2 的泛素化, 使 p53 激活, 从而导致 p53 依赖性细胞的增殖、集落形成、迁移和侵

袭^[28], 最终抑制癌细胞的生长。因此, RP 可通过调控 MDM2/p53 通路, 进而影响癌细胞的生长。此外, RPS27a 的低表达能够削弱 RPS27a 和 RPL11 之间的相互作用, 并以 RPL11 依赖性方式稳定 p53, 抑制细胞活力, 从而导致细胞周期停滞和细胞凋亡^[29]。除了激活 p53 通路外, 一些 RP 还可以通过调节癌基因 c-Myc 或与其他信号通路如 mTOR、NF- κ B、wnt/ β -catenin 和 let-7a 等相互作用影响癌症的发生和发展^[30]。

除上所述, 新生血管可以有效地促进营养和氧气的供应, 并处理肿瘤代谢废物, 对癌细胞的生存同样至关重要。RPL17 是一种血管平滑肌细胞 (VSMC) 生长抑制剂, 能够抑制 VSMC 细胞周期进程和生长, 可能在抑制血管生成中发挥作用^[31], 具有潜在的抗肿瘤作用, 但其机制仍有待阐明。

4 核糖体蛋白在人类疾病诊断和治疗中的潜在价值

RP 参与细胞生长、增殖和代谢, 可作为人类疾病诊断和预后潜在的生物标志物和治疗靶点。

4.1 癌症生物标志物

目前, 许多癌症中均存在 RP 差异表达的现象^[32]。据报道, RPL23a、RPS2、RPL39 等多种 RP 在肝细胞肝癌中表达上调。此外, 目前已发现 RPS8、RPS9、RPS27a 和 RPL23 这四种 RP 基因在鼻咽癌细胞系中表达下调。不仅如此, RP 在肺癌中也起着关键作用, 如 RPL9 在不同类型的肺癌组织中过表达, 尤其在小细胞肺癌中表达最高。除此之外, 在其他癌症中包括结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌等也发现 RP 的异常表达。因此, RP 可作为癌症的生物标志物。

4.2 药物发现和开发的分子靶标

4.2.1 核糖体病的基因治疗和药物治疗

许多 DBA 患者表现出 RPS19 缺陷, 研究发现, EFS-RPS19 可用于 RPS19 缺陷型 DBA 患者的临床基因治疗^[33]。此外, 临床上治疗 DBA 的药物, 如达那唑, 能够抑制垂体促性腺激素, 对 DBA 患者的血红蛋白水平有积极作用, 可用于治疗 DBA。除了达那唑, L-亮氨酸、Sotatercept、TFP 和 EPAG 也已经在进行临床试验中^[34]。对于 5q 综合征患者, 目前主要使用来那度胺, 其能够通过增加 MDM2 Ser^{166/186} 的磷酸化, 使 p53 降解增加, 从而达到治疗的目的^[35]。然而, 长期 p53 失活可能增加各种癌症的患病风险, 因此, 迫切需要寻找其替代方案。

4.2.2 神经系统疾病的治疗

据报道,核糖体蛋白与缺血性脑卒中的发病率密切相关,RPS3、RPS15可能是调控急性缺血性脑卒中的关键调节蛋白^[36]。研究发现,RPS3能够通过E2F1转录因子相互作用,诱导促凋亡蛋白BH3-only、Bim和D p5/HRK的表达,导致神经元凋亡。此外,研究还发现,RP与帕金森病的发展联系密切。LRRK2中的G2019S突变会导致翻译缺陷,而磷酸化的RPS15能够与LRRK2结合,增强神经元5'UTR的mRNA的翻译,缓解哺乳动物大脑中的钙失调^[37]。

4.2.3 炎症性疾病的治疗

RPS19能够通过降低MIF活性,激活ERK和NF- κ B信号通路,抑制肾小球新月体形成、肾小球坏死和进行性肾功能障碍,从而阻断肾小球基底膜和肾小球肾炎的发展^[38]。此外,RPS19也能够通过下调TNF- α 和MCP-1的表达,减少F4/80⁺巨噬细胞、中性粒细胞和CD3⁺T细胞在肾脏中的浸润,抑制MIF/CD74/NF- κ B介导的肾脏炎症,从而减轻顺铂诱导的急性肾损伤^[39]。

4.2.4 抑制rRNA合成或调控RP表达用于治疗癌症

pol I调控rDNA转录生成rRNA,是核糖体生物合成的限速步骤,在癌症的进展中起着核心作用。pol I活性异常增加,会破坏核仁的核糖体外功能,使核糖体合成不受控制,导致细胞恶性增殖。因此,pol I是选择性抑制癌细胞生长的极佳靶标。目前已研究出几种Pol I转录抑制剂用于癌症治疗,包括ML-246、CX-3543、CX-5461、BMH-21。CX-5461是第一个完成I期临床试验的pol I抑制剂,其主要通过与起始前复合蛋白SL1竞争rDNA启动子来抑制Pol I转录。BMH-21是最新发现的pol I抑制剂,其通过结合rDNA,抑制转录起始和延伸^[40]。

如前所述,调控RP表达可影响癌细胞的生长。MiR-449a受到PEG10的负调控,并靶向下调RPS2,进而抑制神经母细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭,减缓癌症的发展^[41]。除此之外,靶向调控其他RP如RPS9、RPL23、RPL15a等也可用于癌症的治疗。

4.2.5 调节RP-MDM2-p53途径用于癌症治疗

RP能够调节MDM2-p53通路,参与癌症的发生和发展。最新研究发现,WDR74在黑色素瘤进展和转移中起重要作用,其低表达能够上调RPL5蛋白水平,下调MDM2,使p53免受MDM2诱导的泛素化降解^[42]。此外,与MDM2结合的其他RP

如RPL15、RPS27a、RPS7等,也能够调节RP-MDM2-p53通路,用于癌症的治疗。

5 线粒体核糖体蛋白

线粒体核糖体是一类独特的核糖体,位于线粒体的基质,在调节细胞呼吸中起关键作用。线粒体核糖体蛋白(mitochondrial ribosomal protein, MRP)是构成线粒体核糖体的重要组成部分。线粒体55S核糖体由39S和28S两个亚基组成。39S亚基由16S线粒体rRNA(mitochondrial ribosomal-rRNAs, mt-rRNAs)和50个MRP组成,28S亚基由12S mt-rRNAs和29个MRP组成^[43]。

与胞质RP类似,MRP也具有核糖体外功能,包括细胞增殖、凋亡、迁移和自噬等细胞过程。据报道,MRPS23的低表达能够抑制乳腺癌细胞的增殖,在乳腺癌异种移植大鼠模型中,靶向MRPS23的shRNA能够阻断肿瘤血管生成,抑制肿瘤增殖和转移^[44];MRPL42的低表达能够引起细胞周期阻滞,激活caspase3/7活性,诱导细胞凋亡^[45];MRPL35的低表达能够增加ROS积累,并作用于线粒体,破坏线粒体膜电位,从而诱导细胞凋亡和自噬^[46];在胶质瘤中,MRPS16的过表达能够通过激活PI3K/Akt/Snail信号通路,促进细胞的迁移和侵袭等^[47]。

许多研究报道,MRP与各种疾病的发生和发展相关,可用作多种疾病发展诊断的标志物。研究发现,MRPL39能够通过靶向胃癌中的miR-130发挥抑癌作用,可作为胃癌诊断和预后的生物标志物^[48];MRPS2、MRPL23、MRPS12、MRPL12和MRPS34可能是异硫氰酸苄酯治疗胶质母细胞瘤潜在的生物标志物^[49];最新研究发现MRPL3是急性高山病相关的枢纽基因之一,未来可作为生物标志物和治疗靶点进行疾病诊断和治疗^[50]。然而,目前MRP与各类疾病进展的确切机制研究尚不够深入,因此需进一步进行探索和验证。

6 结语

RP是构成核糖体的重要成分,除了参与核糖体的组装之外,还具有核糖体外功能。RP能够调控基因表达、细胞周期、增殖、凋亡、迁移、侵袭、转化以及血管生成,进而影响疾病的进展。RP的生物合成及核糖体外功能的执行是极其复杂的过程,随着人们对RP与疾病的深入研究,现已揭示RP在许多疾病中的作用,并成为潜在的治疗靶标,因此,深入研究RP在疾病发生和发展中的作用机制,靶向RP调控其核糖体外功能,有望改善疾病的

预后。目前,临床上已有药物通过调控 RP 的表达控制疾病的进展,但存在副作用较大、无法根治等问题,因此,减少药物的副作用,提高药物的疗效,是未来开发临床药物的目标。

【参考文献】

- [1] PEDERSON T. The ribosome: A structural biology triumph offering new horizons[J]. *Faseb j*, 2019, 33(4): 4655-4656.
- [2] KANG J, BRAJANOVSKI N, CHAN K T, et al. Ribosomal proteins and human diseases: Molecular mechanisms and targeted therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 323.
- [3] NISSEN P, HANSEN J, BAN N, et al. The structural basis of ribosome activity in peptide bond synthesis[J]. *Science*, 2000, 289(5481): 920-930.
- [4] PETIBON C, MALIK GHULAM M, CATALA M, et al. Regulation of ribosomal protein genes: An ordered anarchy[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2021, 12(3): e1632.
- [5] DALLA VENEZIA N, VINCENT A, MARCEL V, et al. Emerging role of eukaryote ribosomes in translational control[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1226.
- [6] ROFEAL M, EL-MALEK F A. Ribosomal proteins as a possible tool for blocking sars-cov 2 virus replication for a potential prospective treatment[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 143: 109904.
- [7] TAKEI S, TOGO-OHNO M, SUZUKI Y, et al. Evolutionarily conserved autoregulation of alternative pre-mrna splicing by ribosomal protein L10a[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(12): 5585-5596.
- [8] KIM J, KIM Y S. Effect of HIV-1 Tat on the formation of the mitotic spindle by interaction with ribosomal protein S3[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8680.
- [9] YI Y W, YOU K S, PARK J S, et al. Ribosomal protein S6: a potential therapeutic target against cancer?[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 48.
- [10] QI Y K, LI X, CHANG C K, et al. Ribosomal protein L23 negatively regulates cellular apoptosis via the RPL23/Miz-1/c-Myc circuit in higher-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2323.
- [11] OGAWA L M, BASERGA S J. Crosstalk between the nucleolus and the DNA damage response[J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(3): 443-455.
- [12] DU C W, WANG T N, JIA J N, et al. Suppression of RPL34 inhibits tumor cell proliferation and promotes apoptosis in glioblastoma[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194(8): 3494-3506.
- [13] SUN Z Q, QIU Z G, WANG Z K, et al. Silencing ribosomal protein L22 promotes proliferation and migration, and inhibits apoptosis of gastric cancer cells by regulating the murine double minute 2-protein 53 (mdm2-p53) signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e928375.
- [14] XIE C J, CAO K, PENG D X, et al. RPLP1 is highly expressed in hepatocellular carcinoma tissues and promotes proliferation, invasion and migration of human hepatocellular carcinoma Hep3b cells[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1): 752.
- [15] JI P G, WANG L, LIU J H, et al. Knockdown of rpl34 inhibits the proliferation and migration of glioma cells through the inactivation of jak/stat3 signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3259-3267.
- [16] MICALIZZI D S, EBRIGHT R Y, HABER D A, et al. Translational regulation of cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(3): 517-524.
- [17] GUO P Y, WANG Y, DAI C X, et al. Ribosomal protein S15a promotes tumor angiogenesis via enhancing Wnt/ β -catenin-induced fgf18 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(9): 1220-1236.
- [18] NI C, BUSZCZAK M. Ribosome biogenesis and function in development and disease[J]. *Development*, 2023, 8(1): 15.
- [19] JANG S, LEE J, MATHEWS J, et al. The drosophila ribosome protein S5 paralog RpS5b promotes germ cell and follicle cell differentiation during oogenesis[J]. *Development*, 2021, 148(19): dev199511.
- [20] DANILOVA N, WILKES M, BIBIKOVA E, et al. Innate immune system activation in zebrafish and cellular models of Diamond Blackfan anemia[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5165.
- [21] DANILOVA N, BIBIKOVA E, COVEY T M, et al. The role of the DNA damage response in zebrafish and cellular models of Diamond Blackfan anemia[J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(7): 895-905.
- [22] SONG B, ZHANG Q, ZHANG Z, et al. Systematic transcriptome analysis of the zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia induced by RPS24 deficiency[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 759.
- [23] ANTUNES A T, GOOS Y J, PEREBOOM T C, et al. Ribosomal protein mutations result in constitutive p53 protein degradation through impairment of the akt pathway[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(7): e1005326.
- [24] XUE J Q, CHEN L, CHENG H, et al. The identification and validation of hub genes associated with acute myocardial infarction using weighted gene Co-expression network analysis[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(1): 30.
- [25] CHEN Y, CHEN Y H, TANG C H, et al. RPS4Y1 promotes high glucose-induced endothelial cell apoptosis and inflammation by activation of the p38 MAPK signaling[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 4523-4534.
- [26] LEE J H, LIST A, SALLMAN D A. Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes with deletion 5q[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(3): 203-209.
- [27] BOLZE A, BOISSON B, BOSCH B, et al. Incomplete penetrance for isolated congenital asplenia in humans with mutations in translated and untranslated rpsa exons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(34): E8007-e8016.
- [28] SHI R, LIU Z R. RPL15 promotes hepatocellular carcinoma progression via regulation of RPs-MDM2-p53 signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 150.
- [29] LI H Y, ZHANG H, HUANG G M, et al. Loss of RPS27a expression regulates the cell cycle, apoptosis, and proliferation via the RPL11-MDM2-p53 pathway in lung adenocarcinoma cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 33.
- [30] ORŠOLIĆ I, BURSAC S, JURADA D, et al. Cancer-associated mutations in the ribosomal protein L5 gene dysregulate the HDM2/p53-mediated ribosome biogenesis checkpoint[J]. *Oncogene*, 2020, 39(17): 3443-3457.

- 究进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(9): 181-183, 185.
- [3] 吴谕锋, 朱泽宇, 陈靖南, 等. 冰片药理作用及冰片酯的研究进展[J]. *药学研究*, 2020, 39(4): 217-224.
- [4] 滕毅, 杨海玲. 冰片在药代动力学方面的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(4): 469-475.
- [5] 汪汝沛, 戚进, 余伯阳. 冰片含量测定方法研究进展[J]. *药学进展*, 2010, 34(8): 359-364.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 中国医药科技出版社, 2020: 152-153.
- [7] 韩柱, 崔波, 陆菁, 等. 清肠栓质量标准研究[J]. *中成药*, 2016, 38(8): 1749-1753.
- [8] 于天源, 周昕, 徐俐伟. 清肠栓中没食子酸、靛蓝和靛玉红含量测定[J]. *河南中医*, 2019, 39(3): 453-458.
- [9] 刘斌, 李祥兰, 王晓晓, 等. 气相色谱法同时测定复方丹参片中樟脑残留量及冰片含量[J]. *中国药业*, 2019, 28(16): 32-34.
- [10] 王艳伟, 李桂本, 代雪平. 气相色谱法测定活血消痛酊中樟脑、薄荷脑、龙脑和异龙脑的含量[J]. *西北药学杂志*, 2019, 34(5): 612-614.
- [11] 庞静, 王学涛, 王健, 等. GC法测定牛黄上清丸中冰片的含量[J]. *食品与药品*, 2019, 21(3): 187-190.
- [12] 王伟, 刘星雨, 金辉辉, 等. GC同时测定麝香通心滴丸中龙脑、异龙脑和麝香酮的含量[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(11): 1328-1332.
- [13] 郭玉岩, 李春成, 王力勋, 等. GC法测定复方洋金花软膏中冰片的含量[J]. *化学工程师*, 2020, 34(6): 27-30.
- [14] 范斌, 柏冬, 刘泓, 等. 气相色谱法测定艾奇康胶囊中龙脑的含量[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(6): 15-17.
- [收稿日期] 2022-08-31 [修回日期] 2023-03-15
[本文编辑] 崔俐俊

(上接第 523 页)

- [31] SMOLOCK E M, KORSHUNOV V A, GLAZKO G, et al. Ribosomal protein L17, Rpl17, is an inhibitor of vascular smooth muscle growth and carotid intima formation[J]. *Circulation*, 2012, 126(20): 2418-2427.
- [32] EL KHOURY W, NASR Z. Deregulation of ribosomal proteins in human cancers[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(12): BSR20211577.
- [33] LIU Y, DAHL M, DEBNATH S, et al. Successful gene therapy of Diamond-Blackfan anemia in a mouse model and human CD34(+) cord blood hematopoietic stem cells using a clinically applicable lentiviral vector[J]. *Haematologica*, 2022, 107(2): 446-456.
- [34] ORGEBIN E, LAMOUREUX F, ISIDOR B, et al. Ribosomopathies: new therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2080.
- [35] PARK I, PHAN T M, FANG J. Novel molecular mechanism of lenalidomide in myeloid malignancies independent of deletion of chromosome 5q[J]. *Cancers*, 2021, 13(20): 5084.
- [36] WU Z K, WEI W Y, FAN H Z, et al. Integrated analysis of competitive endogenous RNA networks in acute ischemic stroke[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 833545.
- [37] KIM J W, YIN X L, MARTIN I, et al. Dysregulated mRNA translation in the G2019S LRRK2 and LRRK2 knock-out mouse brains[J]. *eNeuro*, 2021, 8(6): ENEURO. 0310-EN-NEURO. 0321. 2021.
- [38] LV J, HUANG X R, KLUG J, et al. Ribosomal protein s19 is a novel therapeutic agent in inflammatory kidney disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(10): 627-637.
- [39] KONG Y Z, CHEN Q Y, LAN H Y. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a stress molecule in renal inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4908.
- [40] JACOBS R Q, HUFFINES A K, LAIHO M, et al. The small-molecule BMH-21 directly inhibits transcription elongation and DNA occupancy of rna polymerase i *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(1): 101450.
- [41] ZHANG J, LIU W, JI P, et al. Silencing of long chain noncoding RNA paternally expressed gene (PEG10) inhibits the progression of neuroblastoma by regulating microRNA-449a (miR-449a)/ribosomal protein s2 (RPS2) axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6309-6322.
- [42] LI Y M, ZHOU Y, LI B F, et al. WDR74 modulates melanoma tumorigenesis and metastasis through the RPL5-MDM2-p53 pathway[J]. *Oncogene*, 2020, 39(13): 2741-2755.
- [43] PECORARO A, PAGANO M, RUSSO G, et al. Ribosome biogenesis and cancer: overview on ribosomal proteins[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5496.
- [44] GAO Y, LI F Y, ZHOU H, et al. Down-regulation of MRPS23 inhibits rat breast cancer proliferation and metastasis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 71772-71781.
- [45] HAO C Y, DUAN H B, LI H, et al. Knockdown of mrpl42 suppresses glioma cell proliferation by inducing cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20171456.
- [46] ZHANG L, LU P, YAN L, et al. MRPL35 is up-regulated in colorectal cancer and regulates colorectal cancer cell growth and apoptosis[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(5): 1105-1120.
- [47] WANG Z, LI J J, LONG X B, et al. MRPS16 facilitates tumor progression via the PI3K/AKT/Snail signaling axis[J]. *J Cancer*, 2020, 11(8): 2032-2043.
- [48] YU M J, ZHAO N, SHEN H B, et al. Long noncoding RNA MRPL39 inhibits gastric cancer proliferation and progression by directly targeting miR-130[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(11): 656-663.
- [49] TANG N Y, CHUEH F S, YU C C, et al. Benzyl isothiocyanate alters the gene expression with cell cycle regulation and cell death in human brain glioblastoma GBM 8401 cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4): 2089-2096.
- [50] CHANG Y, HE J G, TANG J Q, et al. Investigation of the gene co-expression network and hub genes associated with acute mountain sickness[J]. *Hereditas*, 2020, 157(1): 13.
- [收稿日期] 2022-12-02 [修回日期] 2023-04-07
[本文编辑] 李睿旻