

# KNDC1促细胞衰老作用的研究进展

方敏<sup>1\*</sup>, 周静<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>延安大学, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院心内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年1月28日; 录用日期: 2022年2月17日; 发布日期: 2022年3月1日

## 摘要

KNDC1被称为激酶非催化C-叶结构域蛋白1, 是新发现的一种神经系统特异性鸟嘌呤核苷酸交换因子, 在细胞的生长、增殖、分化、衰老过程中发挥着重要作用。KNDC1主要存在于小脑颗粒细胞中, 其次在人脐静脉血管内皮细胞中也有相应表达, 目前发现KNDC1与内皮细胞的衰老有关, 过表达KNDC1会促进人脐静脉血管内皮细胞的衰老, 而敲低则会延缓其衰老, 并证明这一作用可能与细胞氧化应激有关。血管内皮细胞是血管的主要组成部分, 血管内皮细胞衰老会导致血管的衰老, 血管是多种心血管疾病的结构基础, 因此研究血管内皮细胞的衰老具有重要意义。本文将就KNDC1参与细胞衰老过程的研究进展作一综述。

## 关键词

细胞衰老, 激酶非催化C-叶结构域蛋白1, 心血管疾病

# Research Progress of KNDC1 Promoting Cell Senescence

Min Fang<sup>1\*</sup>, Jing Zhou<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 17<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 1<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

KNDC1, called the kinase non-catalytic C-Leaf Domain Protein 1, is a newly discovered nervous

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 方敏, 周静. KNDC1 促细胞衰老作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1515-1521.

DOI: 10.12677/acm.2022.123219

system-specific guanine nucleotide exchange factor that plays an important role in the growth, proliferation, differentiation, and aging of cells. KNDC1 is mainly found in cerebellar granulosa cells, and followed in human umbilical vein vascular endothelial cells. At present, it is found that KNDC1 is related to endothelial cell aging. KNDC1 overexpression will promote the aging of vascular endothelial cells in human umbilical vein, while knocking down will slow its aging, which may be related to cell oxidative stress. Vascular endothelial cells are the main parts of blood vessels, the aging of vascular endothelial cells leads to the aging of blood vessels, blood vessels are the structural basis of various cardiovascular diseases, so it is of important significance to study the aging of vascular endothelial cells. This paper reviews the effects of KNDC1 and cell aging.

## Keywords

Cell Senescence, Kinase Non-Catalytic C-Lobe Domain Containing 1, Cardiovascular Diseases

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

细胞衰老是一个热门话题,目前多数学者认为细胞衰老与个体衰老和衰老相关疾病有着密切的关系[1]。随着年龄的增长,人体的各项机能也会逐渐地衰退,其发生衰退的原因可以归咎于细胞的衰老。心血管疾病的结构基础是血管的衰老,血管主要由血管内皮细胞和平滑肌细胞构成,而血管内皮细胞是血管的主要功能细胞,研究证明血管内皮细胞的老化可影响血管的功能,被认为是心血管系统(CVS)的主要高危因素[2][3],其在各种类型高血压、缺血性脑血管病、主动脉夹层、缺血性心肌病等疾病的发生发展过程中有着重要的影响[4],因此研究血管内皮细胞的衰老具有重要的临床意义。

KNDC1 即激酶非催化 C-叶结构域蛋白 1,因其结构特征而得名[5],最主要的特征是包含两个激酶非催化 C-叶结构域(KIND),两个结构域串联连接。KNDC1 作为脑特异性鸟嘌呤核苷酸交换因子,是正常树突细胞生长和运动协调所必须的,现被学者发现其在血管内皮细胞中也有相应的表达,并且具有促细胞衰老的作用[6],目前认为 KNDC1 的促细胞衰老作用可能与 P53-ROS 信号转导通路有关[7],这一发现对心血管疾病的治理提供一个新的途径。目前有关 KNDC1 在细胞衰老方面有了一定的研究,本文就 KNDC1 促细胞衰老作用的研究进展作一综述。

## 2. KNDC1 概述

### 2.1. KNDC1 的结构特征

KNDC1 是一种新型的神经系统特异性鸟嘌呤核苷酸交换因子,被称为激酶非催化 C-叶结构域蛋白 1 [4]。KNDC1 基因位于 10q26.3,长约 65,959 bp,其结构包含两个串联重复的 KIND 结构域,即 KIND1 和 KIND2,分别位于 N 末端和中心部位,同时在 C 末端半编码 Ras 样 GTP 酶(Ras-GEF)和 RasGEF N-端模块(RasGEFN)。KIND 结构域是一种新的蛋白质模块,从催化蛋白激酶折叠作用进化成为具有蛋白相互作用的结构域,包括两个亚结构域,即  $\beta$  折叠形式的 N 叶和较大的螺旋形式的 C 叶,在这些亚结构域之间存在 ATP 的结合位点,具有促进 ATP 的磷酸基团发生转移的作用,并且可以介导蛋白激酶与上游和下游蛋白分子之间的相互作用。目前发现了蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN13),V-KIND(脑特异性 Ras 鸟嘌呤

呤核苷酸交换因子), 肌动蛋白-核因子(Spir-2), 支架蛋白(FRMPD2)这 4 种蛋白质中同样含有激酶非催化结构域。V-KIND 是一种新的蛋白质-蛋白质作用模式, 其特殊之处在于包含了两个串联重复的 KIND 结构域, 而其他三种只有含有 1 个 KIND 结构域[8]。

## 2.2. KNDC1 的分布特征

目前研究者在脊椎动物中检测到 KNDC1 基因, 包括人体的脑、卵巢、肾上腺、子宫内膜、睾丸等组织中均检测出 KNDC1 基因的表达[9]。有学者在人脐静脉内皮细胞中也发现了该基因, 并且通过实验证明 KNDC1 与细胞发生衰老有关[10]。KNDC1 的分布存在特异性, 在人体大脑中分布较多, 尤其是小脑颗粒细胞中表达程度最高, 其主要存在于树突、鸟嘌呤核苷酸交换因子复合物和神经元细胞体中, 并且被认为可能与癌症、细胞周期调控、分化、囊泡运输、细胞形态控制、趋化性和核运输等有关[4]。

## 3. 细胞衰老概述

### 3.1. 细胞衰老的概念

美国生物学家 Leonard Hayflick 首先引入细胞衰老的观念, 首次发现当细胞生长至某个年龄时也会停止生长, 此时细胞周期会进入一种生长停滞状态, 并且这种状态是不可逆的, 他们将此种细胞状态命名为细胞衰老[11][12]。细胞衰老是细胞在应对压力时做出的自我修复过程, 由基因决定, 同时受环境和表观遗传学的调控[13], 既有形态学上的改变, 又在微观分子层面也表现出不同。其重要的形态学特征是细胞体积增大和扁平[14], 在分子水平, 根据细胞在生长中的特征将其大致分为四个时期, 分别为 G1 期、S 期、G2 期和 M 期, 其中 G1-S 期和 G2-M 期是两个主要调控点。研究表明敲除 KNDC1 后 G0/G1 期细胞的百分比较对照组降低, 而 S 期和 G2/M 期细胞的百分比较对照组升高, 这表明敲除 KNDC1 可以促使细胞向 G2-M 期生长, 进而延缓细胞的衰老。

### 3.2. 细胞衰老的调控

在完整的细胞周期中有很多细胞分子的参与, 其中细胞周期蛋白(cyclin)是该过程中重要的调控因子之一, 其在许多分子信号转导通路中有非常重要的作用[15][16]。细胞周期蛋白依赖激酶抑制蛋白(CDI)是细胞周期蛋白的一种调控因子与细胞周期蛋白结合发挥作用, 具有抑制细胞周期蛋白依赖激酶(CDK)的作用。根据分子的不同, CDI 主要有两大家族: KIP 家族和 Ink4 家族, 其中 KIP 家族蛋白包括 p21、p27 等蛋白, 具有降低 cyclin-CDK 复合物的活性的作用; Ink4 家族蛋白主要有 p15 与 p16 等主要抑制细胞周期蛋白依赖激酶的活性而发挥其功能, 这些蛋白在细胞的生长中起着重要的调控作用。许多信号通路参与细胞周期的调控, 阻碍正常细胞的增殖促进细胞的衰老[14][15]。目前发现细胞衰老主要与两条信号通路有关, 分别为 P16Ink4a/Rb 通路和 P19Arf/P53/P21Cip1 通路, 在调控细胞周期的过程中这两条途径相互影响。近来有学者发现另外一种途径 PTEN/P27 信号通路也在细胞生长过程中发挥着重要作用[17]。

### 3.3. 细胞衰老的机制

衰老细胞的一个共同特征是不可逆转的细胞周期停滞, 可能与有害刺激或异常增殖有关[18][19]。有关细胞衰老的分子机制, 目前提出了多种学说, 如自由基学说和端粒酶学说等。在细胞生长过程中, 难免会受到例如氧化应激、内质网应激、DNA 损伤等内外各种环境的影响[20][21]。当受到刺激时, 细胞自身会产生过多的活性氧, 会对细胞的结构造成破坏。正常情况下细胞体内活性氧的生成和清除功能处于一种较稳定的状态, 然而当这种平衡被打破时, 机体原有的抗氧化能力就会下降, 并且细胞会产生细胞毒性损伤自身的结构, 从而促进细胞的衰老及机体的衰老[22]。

## 4. KNDC1 促细胞衰老作用

### 4.1. KNDC1 与细胞衰老的相关性

KNDC1 是一种鸟嘌呤核苷酸交换因子, 主要存在于神经组织中[4], 与细胞的增殖和衰老有关。目前发现树突细胞的增殖、人脐静脉血管内皮细胞的衰老及纤维核心蛋白的修饰过程中均有 KNDC1 的参与。KNDC1 具有蛋白磷酸酶的活性, 在大脑颗粒细胞树突的生长中起重要的调节和催化作用, 调控树突的生长。研究发现 KNDC1 对树突状细胞的调节功能主要与 Ras 鸟嘌呤核苷酸交换因子的活性和蛋白丝/苏氨酸激酶的活性有关。在某些神经退行性疾病和精神疾病的治疗方面提供了重要依据。之后发现 KNDC1 在人脐静脉内皮细胞中也有相应的表达, 经实验证实其在细胞衰老过程中起着至关重要的作用, 这一发现为细胞衰老相关疾病的治疗带来了福音, 并引起了学者们的关注。

为研究 KNDC1 与细胞衰老之间的相关性, Zhang 等[6]通过敲除人脐静脉血管内皮细胞中 KNDC1 基因后发现较未敲除时内皮细胞发生衰老的速度减慢, 证明了 KNDC1 与细胞衰老之间存在相关性, 并且发现 KNDC1 对血管生成也有一定的影响, 敲除 KNDC1 基因可以促进内皮毛细管网的形成。在此基础上林雅军[23]等讨论了 KNDC1 基因在人脐静脉血管内皮细胞衰老过程中的作用, 实验结果显示 KNDC1 表达水平随着内皮细胞代龄的增加而增加, 具有定量效应关系。这些研究结果均为 KNDC1 在细胞衰老过程中的发挥重要作用提供了依据。之后有学者通过研究发现 KNDC1 高表达时会加速人脐静脉血管内皮细胞的衰老[6] [7]。

### 4.2. KNDC1 过表达促细胞衰老作用

在证实敲除 KNDC1 可以延缓人脐静脉内皮细胞衰老作用后, KNDC1 过表达是否会促进细胞的衰老, 这一问题引发了一些学者的思考。李开济[24]等开始尝试在原核细胞中使用同源重组的方法构建 KNDC1 腺病毒表达载体(p Adeno X-KNDC1), 将构建成功的载体转染至人脐静脉内皮细胞中, 使其能够高表达 KNDC1。在转染后使用免疫组化技术检测 KNDC1 蛋白的表达水平, 结果表明, 在感染腺病毒表达载体的人脐静脉内皮细胞中检测到高浓度的 KNDC1 蛋白, 其结果具有统计学意义, 表明人脐静脉内皮血管细胞被腺病毒表达载体成功转染。成功转染后进一步使用衰老相关半乳糖苷酶染色技术, 检测细胞的衰老状况, 实验结果发现随着剂量的增加, 衰老细胞的数量明显增多, 该研究结果表明 KNDC1 过表达能够诱导人脐静脉内皮细胞的衰老。在 KNDC1 腺病毒表达载体构建成功并通过实验证明 KNDC1 具有促细胞衰老的作用后, Ji Jinru [25]等通过进行体外实验, 进一步探讨了高表达 KNDC1 促进细胞衰老的分子机制。之前大量研究证实 p53/p-p53 的表达与细胞生长调节密切相关[26] [27], 因此该实验通过检测转染 KNDC1 腺病毒载体的脐静脉内皮细胞中 p53/p-p53 的表达水平、抗氧化酶 SOD 及 GPx 活性, 结果发现 p53 的表达无明显变化, 而磷酸化 p53 的含量显著增加, 抗氧化酶 SOD 及 GPx 活性明显降低。因此细胞内抗氧化剂的产生(SOD 或 Gpx)和刺激细胞中活性氧(ROS)的产生可能是被过度表达的 KNDC1 所抑制, 从而促进细胞的衰老。

p53 基因最初发现是一种癌基因, 与肿瘤细胞的生长有关, 因此近些年成为许多学者研究的热门基因。研究发现 P53 蛋白与细胞周期停滞、诱导凋亡、促进分化功能以及细胞衰老有关。研究表明, p53-ROS 通路在细胞衰老过程中发挥着重要作用, 活性氧可能是衰老相关的应激因素之一, 而 p53 可以调节机体能量代谢和氧化应激来发挥其作用[28] [29]。Ji Jinru [20]等在实验过程中发现增加 p-p53 水平会导致活性氧的先生增加, 并且具有的剂量依赖性, 表明 p53 具有促进细胞氧化的活性, 这一作用可能与细胞处于应激状态下的发生的氧化应激反应有关。进一步的实验证明增加活性氧 ROS 也可以激活 p53 的活性。因此, 基于这些研究结果, 表明 KNDC1 过表达促细胞衰老作用的分子机制可能与 p53-ROS 信号通路的启

动有关。

### 4.3. 敲低 KNDC1 延缓细胞衰老的作用

之前研究者们对 KNDC1 在促进神经元树突细胞的生长作用及其机制方面进行了大量研究, 发现 KNDC1 在神经元树突细胞的生长过程中起负性调控作用, 并证明 KNDC1 的负向调节作用可能与 KIND2 结构域有关, KIND2 结构域通过将树突微管细胞骨架相关的 MAP2 (树突状微管相关蛋白)与 V-KIND RasGEF (Ras 途径的激活剂)结合来发挥负调控作用。那么 KNDC1 在细胞衰老过程中是如何发挥作用的, 引起了学者的思考。因此 Zhang [6]等探究了 KNDC1 基因敲低对人脐静脉血管内皮细胞衰老的影响及其机制, 将人脐静脉内皮细胞(HUVECs)作为生物衰老模型, 在体外进行传代培养, 检测不同分裂时期细胞的衰老相关的标志物(SA- $\beta$ -gal), 判断细胞的衰老情况。实验结果显示随着细胞分裂次数的不断增加, 人脐静脉内皮细胞中 SA- $\beta$ -gal 的活性也相应增加, 表明衰老细胞的数目也相应增加。同时, 检测 KNDC1 在人脐静脉内皮细胞中的转录和表达, 发现在衰老细胞中 KNDC1 的表达水平和衰老标志物的水平呈现一致表现, 因此推测人脐静脉内皮细胞的衰老可能与 KNDC1 转录和表达的逐渐增加有关。有了这一结果的支持, 在前面研究的基础上通过转染 siRNA 下调 KNDC1 基因在人脐静脉血管内皮细胞中的表达, 发现处于 G0/G1 期细胞的比例较 S 期和 G2/M 期细胞明显降低, 同时衰老相关标志物的水平也显著降低, 基于研究结果表明敲除 KNDC1 基因可以延缓人脐静脉内皮细胞的衰老, 促进人脐静脉血管内皮细胞的活性和功能, 并可以部分逆转细胞衰老和 G0/G1 期细胞周期阻滞。通过进一步发现敲除 KNDC1 基因延缓细胞衰老作用主要与细胞外调节激酶(ERK)信号通路有关, 并可能通过抑制 p53-p21-p16 转导级联反应而发挥这一作用。孙靖玉[30]等利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术敲除人脐静脉内皮细胞的 KNDC1 基因, 并观察其抗衰老能力, 得出了相同的结果。结果发现敲除 KNDC1 基因后人脐静脉衰老细胞中衰老细胞的数量显著降低, 活性氧的水平也显著降低, 而细胞增殖能力明显增强。这些实验结果证实了 KNDC1 与细胞衰老过程中起着关键作用, 并且 KNDC1 基因的敲除可能通过某些信号转导途径延缓细胞的衰老, 促进细胞的增殖, 这将为治疗衰老相关疾病开辟一条新的途径。

## 5. 总结与展望

综上所述, KNDC1 作为新发现的一种基因, 目前国内外相关研究较少, 研究发现其在细胞生长过程中发挥着重要作用, 并发现 KNDC1 能够促进人脐静脉内皮细胞的衰老, 这一作用可能与 p53-ROS 正反馈环有关。许多研究结果证明多种心血管疾病都与细胞衰老有关, 因此, 研究 KNDC1 促进细胞衰老作用及其分子机制具有重要的意义, 这将为心血管疾病例如高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌纤维化的治疗提供了新的靶点, 有望成为未来的研究热点, 但关于 KNDC1 在细胞衰老过程中的作用和机制方面尚未完全阐明, 期待进一步的研究结果。

## 基金项目

延安市科学技术研究发展计划项目(2017KS-03)。

## 参考文献

- [1] Zhao, X., Liu, X.M., Zhang, A.P., Chen, H., Huo, Q., Li, W., *et al.* (2018) The Correlation of Copy Number Variations with Longevity in a Genome-Wide Association Study of Han Chinese. *Aging*, **10**, 1206-1222. <https://doi.org/10.18632/aging.101461>
- [2] North, B.J. and Sinclair, D.A. (2012) The Intersection between Aging and Cardio-Vascular Disease. *Circulation Research*, **110**, 1097-1108. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.246876>
- [3] Shiwakoti, S., Adhikari, D., Lee, J.P., Kang, K.W., Lee, I.S., Kim, H.J. and Oak, M.H. (2020) Prevention of Fine

- Dust-Induced Vascular Senescence by *Humulus lupulus* Extract and Its Major Bioactive Compounds. *Antioxidants*, **9**, Article No. 1243. <https://doi.org/10.3390/antiox9121243>
- [4] Ding, Y.N., Tang, X., Chen, H.Z., Chen, H.-Z. and Liu, D.-P. (2018) Epigenetic Regulation of Vascular Aging and Age-Related Vascular Diseases. In: Wang, Z., Ed., *Aging and Aging-Related Diseases*, Vol. 1086, Springer, Singapore, 55-75. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8_4)
- [5] Hayashi, K., Furuya, A., Sakamaki, Y., Akagi, T., Shinoda, Y., Sadakata, T., et al. (2017) The Brain-Specific RasGEF Very-KIND Is Required for Normal Dendritic Growth in Cerebellar Granule Cells and Proper Motor Coordination. *PLoS ONE*, **12**, e0173175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173175>
- [6] Carracedo, J., Buendía, P., Merino, A., Soriano, S., Esquivias, E., Martín-Malo, A., et al. (2013) Cellular Senescence Determines Endothelial Cell Damage Induced by Uremia. *Experimental Gerontology*, **48**, 766-773. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.04.004>
- [7] 姬劲锐, 镐振选, 刘静, 韩文杰, 刘恒亮. 激酶非催化的 C-叶域蛋白质 1 对人脐静脉内皮细胞衰老作用的影响及机制[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(2): 156-161.
- [8] Huang, J., Furuya, A. and Hayashi, K. (2011) Interaction between Very-KIND Ras Guanine Exchange Factor and Microtubule-Associated Protein 2, and Its Role in Dendrite Growth—Structure and Function of the Second Kinase Non-catalytic C-Lobe Domain. *The FEBS Journal*, **278**, 1651-1661. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08085.x>
- [9] Mees, A., Rock, R., Ciccarelli, F.D., Leberfinger, C.B., Borawski, J.M., Bork, P., et al. (2005) Very-KIND Is a Novel Nervous System Specific Guanine Nucleotide Exchange Factor for Ras GTPases. *Gene Expression Patterns*, **6**, 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.modgep.2005.04.015>
- [10] Zhang, C., Zhen, Y.-Z., Lin, Y.-J., Liu, J., Wei, J., Xu, R., et al. (2014) KNDC1 Knockdown Protects Human Umbilical Vein Endothelial Cells from Senescence. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 82-88. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2201>
- [11] Campisi, J. (2013) Aging, Cellular Senescence, and Cancer. *Annual Review of Physiology*, **75**, 685-705. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>
- [12] D'Aquila, P., Rose, G., Panno, M.L., Passarino, G. and Bellizzi, D. (2012) SIRT3 Gene Expression: A Link between Inherited Mitochondrial DNA Variants and Oxidative Stress. *Gene*, **497**, 323-329. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.01.042>
- [13] Tian, X.L. and Li, Y. (2014) Endothelial Cell Senescence and Age-Related Vascular Diseases. *Journal of Genetics and Genomics*, **41**, 485-495. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2014.08.001>
- [14] Biran, A., Zada, L., Abou Karam, P., Vadai, E., Roitman, L., Ovadya, Y., et al. (2017) Quantitative Identification of Senescent Cells in Aging and Disease. *Aging Cell*, **16**, 661-671. <https://doi.org/10.1111/acel.12592>
- [15] Cicenas, J., Kalyan, K., Sorokinas, A., Jatulyte, A., Valiunas, D., Kaupinis, A., et al. (2014) Highlights of the Latest Advances in Research on CDK Inhibitors. *Cancers*, **6**, 2224-2242. <https://doi.org/10.3390/cancers6042224>
- [16] Cicenas, J. and Valius, M. (2011) The CDK Inhibitors in Cancer Research and Therapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **137**, Article No. 1409. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1039-4>
- [17] Yoon, M.K., Mitra, D.M., Ou, L. and Kriwacki, R.W. (2012) Cell Cycle Regulation by the Intrinsically Disordered Proteins p21 and p27. *Biochemical Society Transactions*, **40**, 981-988. <https://doi.org/10.1042/BST20120092>
- [18] Gorgoulis, V., Adams, P.D., Alimonti, A., Bennett, D.C., Bischof, O., Bishop, C., et al. (2019) Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*, **179**, 813-827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
- [19] 苑莉莉. 细胞周期及信号通路与细胞衰老关系的研究进展[J]. 实用老年医学, 2018, 32(12): 1109-1111.
- [20] Dawes, I.W. and Perrone, G.G. (2020) Stress and Ageing in Yeast. *FEMS Yeast Research*, **20**, Article No. foz085. <https://doi.org/10.1093/femsyr/foz085>
- [21] Wei, W. and Ji, S. (2018) Cellular Senescence: Molecular Mechanisms and Pathogenicity. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 9121-9135. <https://doi.org/10.1002/jcp.26956>
- [22] 才真, 王春革. 天然药物抗氧化、抗衰老的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(16): 2994-2995.
- [23] 林雅军, 魏洁, 徐蓉, 柳江, 胡刚. 含激酶非催化的 C-叶域蛋白质 1 在血管内皮细胞衰老过程中的作用及机制[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(11): 2032.
- [24] 李开济, 郝晓方, 章广玲, 魏静波, 魏洁, 林雅军, 等. 重组人 KNDC1 腺病毒表达载体的构建及其促 HUVEC 衰老作用[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(11): 1447-1452.
- [25] Ji, J., Hao, Z., Liu, H., Liu, Y., Liu, J., Lin, B., Ma, C. and Lin, Y. (2018) Effect of KNDC1 Overexpression on the Senescence of Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 7037-7044. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8775>

- 
- [26] Tazawa, H., Kagawa, S. and Fujiwara, T. (2013) Advances in Adenovirus-Mediated p53 Cancer Gene Therapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **13**, 1569-1583. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.845662>
- [27] Lukin, D.J., Carvajal, L.A., Liu, W.J., Resnick-Silverman, L. and Manfredi, J.J. (2015) p53 Promotes Cell Survival Due to the Reversibility of Its Cell-Cycle Checkpoints. *Molecular Cancer Research*, **13**, 16-28. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0177>
- [28] Kondoh, H., Lleonart, M.E., Gil, J., Wang, J., Degan, P., Peters, G., *et al.* (2005) Glycolytic Enzymes Can Modulate Cellular Life Span. *Cancer Researc*, **65**, 177-185.
- [29] Bensaad, K. and Vousden, K.H. (2007) p53: New Roles in Metabolism. *Trends in Cell Biology*, **17**, 286-291. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2007.04.004>
- [30] 孙靖玉, 姚赫, 胡刚, 魏洁, 郭君, 张鑫, 林雅军. CRISPR/Cas9 介导下敲除 KNDC1 的人脐静脉内皮细胞具有抗衰老能力[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(9): 1175-1181.