·论著·

敲减 *BLM* 基因对肝癌 HuH7 细胞生物学的影响*

黄晏军 吴首余 刘莉

（川北医学院第二临床医学院·首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·南充市中心医院输血科，四川 南充 637000）

【摘要】 目的 探讨 *BLM* 基因表达下调后对肝癌 HuH7 细胞的生物学作用。**方法** 生信分析肝癌癌组织和癌旁组织数据中 *BLM* 基因的表达差异，以及 BLM 表达水平与肝癌患者预后的相关性。利用 *BLM* 基因敲减质粒构建的 *BLM* 基因敲减的细胞株，通过 CCK-8 法检测细胞增殖情况，流式细胞术检测细胞周期与细胞凋亡情况，免疫荧光染色检测 DNA 损伤标记物 γ-H2AX 的含量，免疫印迹法检测细胞内 BRCA1、RAD51 以及 P53 蛋白表达情况。**结果** 生信分析显示 *BLM* 基因在肝癌组织中高表达，BLM 表达水平与肝癌患者预后存在负相关。将 *BLM* 基因敲除质粒转染至 HuH7 细胞，嘌呤霉素筛选并单克隆培养，通过免疫印迹法验证得到 BLM 解旋酶明显降低的细胞株（命名为 BLM-KD 细胞株），该细胞株 BLM 蛋白表达量下降了 57.2%（$P<0.05$），测序结果显示 BLM-KD 细胞目标位点存在碱基改变。与正常组相比，BLM-KD 组的细胞增殖明显放缓，呈时间依赖性（$P<0.001$）。流式细胞术检测结果显示，与对照组相比，BLM-KD 细胞组 G1 期细胞减少（$P<0.001$），G2 期细胞增加（$P<0.05$），凋亡率增加（$P<0.05$）。免疫荧光染色结果显示，与对照组相比，BLM-KD 组细胞 DNA 损伤标记物 γ-H2AX 的含量增加（$P<0.05$）。免疫印迹法结果显示，与正常组比较，BLM-KD 组 BRCA1 蛋白表达降低（$P<0.05$），P53 蛋白表达增加（$P<0.001$），两组 RAD51 蛋白表达比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 敲减 *BLM* 基因可抑制肝癌 HuH7 细胞的增殖能力并促进其凋亡，可能跟 DNA 损伤修复有关，为肝癌的靶向基因治疗提供了依据。

【关键词】 基因敲减；*BLM* 基因；Huh7 细胞；肝癌；DNA 损伤修复

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **DOI**：10.3969/j.issn.1672-3511.2026.04.006

Effects of knockdown of BLM gene on the biology of HuH7 cells in liver cancer

HUANG Yanjun, WU Shouyu, LIU Li

(*Department of Blood Transfusion, The Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Beijing Anzhen Nanchong of Capital Medical University, Nanchong Central Hospital, Nanchong* 637000, *Sichuan, China*)

【Abstract】 Objective To inhibit the expression of BLM gene in the Huh7 hepatocarcinoma cell line by CRISPR/Cas9 technology and explore the biological effect on Huh7 cells after downregulation of BLM gene expression. **Methods** Bioinformatics analysis was conducted to examine the expression differences of the BLM gene in liver cancer tissues and adjacent tissues, as well as the correlation between BLM expression levels and the prognosis of liver cancer patients. The cell proliferation of BLM gene knockdown plasmid was detected by the CCK-8 method, and the cell cycle and apoptosis were detected by flow cytometry. The content of DNA damage marker γ-H2AX was detected by immunoblotting. The effect of expression of BRCA1, RAD51 and P53 proteins in cells was detected by immunoblotting. **Results** Bioinformatics analysis showed that the BLM gene was highly expressed in liver cancer, and the expression level of BLM was negatively correlated with the prognosis of liver cancer patients. The BLM gene knockout plasmid was transfected into Huh7 cells, puromycin was screened and monoclonal cultured. The cell line with significantly reduced BLM helicase (BLM-KD cell line) was verified by western blot, and the expression of BLM protein in this cell line decreased by 57.2% ($P<0.05$), the sequencing results showed that there were base changes at the target sites of BLM-KD cells. Compared with the normal group, cell proliferation in the BLM-KD group was significantly slowed down, showing a time-dependent ($P<0.001$). By flow cytometry, BLM-KD cells were found to have decreased G1 phase cells ($P<0.001$), increased G2

基金项目：南充市 2022 年市校科技战略合作专项（22SXQT0114）

引用本文：黄晏军，吴首余，刘莉. 敲减 *BLM* 基因对肝癌 HuH7 细胞生物学的影响[J]. 西部医学，2026，38(4)：503-508. DOI：10.3969/j.issn.1672-3511.2026.04.006

phase cells ($P<0.05$), and increased apoptosis rate ($P<0.05$) compared with control group. Immunofluorescence staining revealed that the content of the DNA damage marker γ-H2AX increased compared with the control group ($P<0.05$). Immunoblotting showed that BRCA1 expression was attenuated ($P<0.05$), RAD51 expression was attenuated ($P>0.05$), and P53 expression was enhanced ($P<0.001$). **Conclusion** Knockdown of the BLM gene can inhibit the proliferation ability of liver cancer Huh7 cells and promote its apoptosis, which may be related to DNA damage repair and provides a basis for targeted gene therapy for liver cancer.

【Key words】 Gene knockdown; BLM gene; Huh7 cells; Liver cancer; DNA damage repair

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)发病率逐年增加,过去三十年中发生率从 1.5/10 万上升至 4.9/10 万[1-2]。目前,HCC 的主要临床治疗仍然是手术切除、移植和消融[3-4]。与 HCC 治疗有关的细胞生物学研究具有很大的发展空间,作为 RECQ 家族的重要组成部分,BLM 解旋酶参与细胞代谢过程,例如 DNA 复制和重组修复,并且在维持端粒和染色体的稳定性方面起着重要作用。由于许多文献报道了恶性肿瘤与 *BLM* 基因的高表达有关,因此近年来已经逐渐进行了有关 Bloom 解旋蛋白酶敲低的研究:Xiang 等[5]发现在 SRA01/04 细胞和大鼠晶状体中敲低 *BLM* 基因后,细胞活力和凋亡发生了变化;Feng 等[6]通过 siRNA 干扰敲减了膀胱癌细胞的 *BLM* 基因,发现可以抑制膀胱癌细胞的增殖,促进了膀胱癌细胞的凋亡,并提高了膀胱癌细胞对顺铂的敏感性;Lan 等[7]学者发现,在体外抑制胰腺癌细胞中 *BLM* 基因的表达将抑制胰腺癌细胞的增殖,侵袭和迁移,并且还将增强其对化学疗法药物的敏感性;曹秋婷[8]研究还发现,在结直肠癌细胞中敲低 Bloom 解旋酶可以阻滞肿瘤细胞的细胞周期,从而在化学疗法药物诱导下引起凋亡,并最终改善体内外肿瘤细胞的化疗耐药性。本研究采用 CRISPR/Cas9 技术在人类肝癌 HuH7 细胞中敲减 *BLM* 基因并构建敲减 *BLM* 基因的人肝癌 HuH7 细胞株,并探索敲减 *BLM* 基因后对肝癌 HuH7 细胞生物学的影响。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂 肝癌 HuH7 细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司,CCK-8 检测试剂盒购自上海雅酶公司,细胞周期检测试剂盒、Annexin V-FITC/PI 双染凋亡检测试剂盒购自南京凯基公司,BRCA1、RAD51、P53 蛋白以及 β-actin 购自华安生物公司,BLM 抗体购自博奥森公司,辣根过氧化物酶标记的二抗、RIPA 裂解液购自上海碧云天公司,*BLM* 基因敲除质粒(pLenti-BLM-sgRNA)购自碧云天生物技术公司。

1.2 生信分析 *BLM* 基因在肝癌癌组织的表达 打开基因表达谱数据库(GEPIA)网址(http://gepia.cancer-pku.cn/),搜索 *BLM* 基因,选择 Expression DIY 栏目,选择肝癌(LIHC),分析并导出结果。打开 Survival 栏目,选择 Overall Survival,癌组织种类选择肝癌(LIHC),分析并导出结果。

1.3 *BLM* 基因敲除质粒转染 HuH7 细胞,筛选 *BLM* 基因敲减细胞 培养肝癌 HuH7 细胞,Lipo 8000 TM 转染试剂转染 *BLM* 基因敲除质粒,嘌呤霉素筛选稳定转染的细胞,用计数板对细胞进行计数,配制单个细胞的细胞悬浮液,并转移到 96 孔板上,并每天观察。当细胞数量合适时,逐渐转移到 48、24、12、6 孔板;收集足够的细胞以鉴定 BLM 蛋白表达含量。收集足量的细胞提取细胞基因组送有康生物公司扩增并测序。质粒结构 BLM-sgRNA 序列:TGTTCCTCAAAATAATCTAC。BLM 正向引物序列 5′-CACAGTTGGAACAATGCCTG-3′,BLM 反向引物序列 5′-TGAGACACATTCTCACCTGG-3′。

1.4 CCK-8 法检测 *BLM* 基因敲减对细胞增殖的影响 分别对正常组细胞和 BLM 敲低组细胞进行计数,96 孔板每孔接种 1×10^4 个细胞,每组设 5 个复孔。继续培养细胞 24、48、72 h 后,每孔加入 10 μL 的 CCK-8 溶液,在 37 ℃下孵育 4 h,使用酶标仪测定吸光度(OD)值,重复 3 次,并绘制细胞增殖曲线。

1.5 流式细胞法检测 *BLM* 基因敲减对细胞周期的影响 分别对正常组细胞和 BLM 敲低组细胞进行计数,6 孔板每孔接种 1×10^6 个细胞,培养 48 h。预冷的 PBS 洗涤,离心收集细胞,使用 75% 乙醇固定过夜,预冷的 PBS 重新悬浮细胞,离心收集细胞,加入 10 μL PI,避光孵育 30 min 进行细胞周期分析。

1.6 流式细胞术法检测 *BLM* 基因敲减对细胞凋亡的影响 分别对正常组细胞和 BLM 敲低组细胞进行计数,6 孔板每孔接种 1×10^6 个细胞,培养 48 h。收集各组细胞,用 200 μL Binding Buffer 重悬细胞,先加入 5 μL Annexin V-FITC 染色液避光染色 15 min 后,再加入 10 μL PI 染色液避光染色 15 min,染色后立即用流式细胞仪检测各组的凋亡情况并计算总凋亡率。

1.7 免疫荧光染色检测 *BLM* 基因敲减细胞中 DNA 损伤标记物 γ-H2AX 的含量 分别对正常组细胞和 BLM 敲低组细胞进行计数,6 孔板每孔接种 1×10^6 个细胞,培养 48 h。收集并固定细胞,再进行荧光染色,染色后立即用荧光显微镜观测并使用 Image J 软件计

算分析平均荧光强度。

1.8　免疫印迹法检测 *BLM* 基因敲减细胞中相关蛋白表达水平　分别对正常组细胞和 BLM 敲低组细胞进行计数，6 孔板每孔接种 1×10^6 个细胞，培养 48 h。收集并用 PBS 洗涤细胞 2 次，提取细胞蛋白。应用免疫印迹法检测 BRCA1、RAD51、P53 蛋白表达水平，重复 3 次，并用 Image J 软件分析相关检测蛋白的相对表达量。

1.9　统计学分析　采用 SPSS 统计软件进行数据分析处理，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用 t 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　*BLM* 基因在肝癌癌组织高表达　为了探讨 *BLM* 基因与肝癌临床的相关性，从数据库 GEPIA 中获取并分析肝癌癌组织和癌旁组织数据中 *BLM* 基因的表达差异，以及 BLM 表达水平与肝癌患者预后的相关性。结果显示，*BLM* 基因在肝癌组织中的表达水平显著高于癌旁正常组织（图 1A），与肝癌患者预后相关性显示，BLM 表达量与患者的总生存率总体上存在负相关（图 1B）。

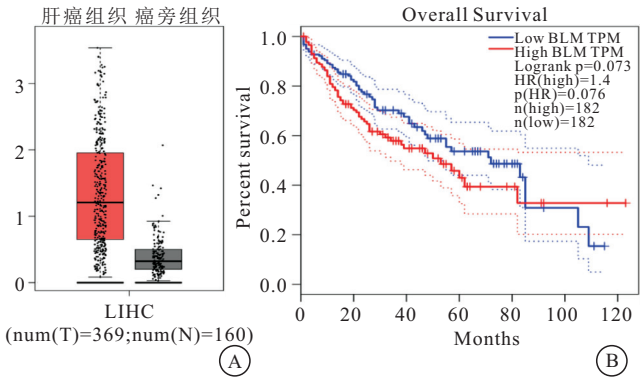

图 1　BLM 在肝癌中的表达情况及与预后相关性分析

Figure 1　BLM expression in liver cancer and its correlation with prognosis

注：A. BLM 基因在肝癌组织与癌旁组织中的表达水平；B. BLM 表达量与肝癌患者的总生存率关系。

2.2　免疫印迹法检测 *BLM* 基因敲减细胞内 BLM 蛋白的表达　Image J 软件分析 BLM 蛋白的相对表达量结果显示，与正常组相比，BLM-KD 组细胞 BLM 蛋白表达量降低，BLM 蛋白表达量下降了 57.2%（$P<0.05$），见图 2。将上述细胞命名为 BLM-KD 细胞。为验证 BLM-KD 细胞在目标点位基因序列情况，提取正常组细胞和 BLM-KD 细胞基因组送有康生物公司扩增并测序外送公司测序，已知 BLM-sgRNA 序列 TGTTCCTCAAAATAATCTAC。测序结果显示正常组细胞在目标位点 DNA 序列无改变，如红框显示（图 3A）。BLM-KD 细胞在预定位置测序显示未发现 BLM-sgRNA 序列，且出现了测序套峰（图 3B）。表明在预定位置发生碱基改变，分析原因可能是该单克隆细胞不纯或者敲除质粒只作用了细胞同源染色体其中的一条，同时进一步解释了 BLM-KD 细胞为什么还存在 BLM 表达。

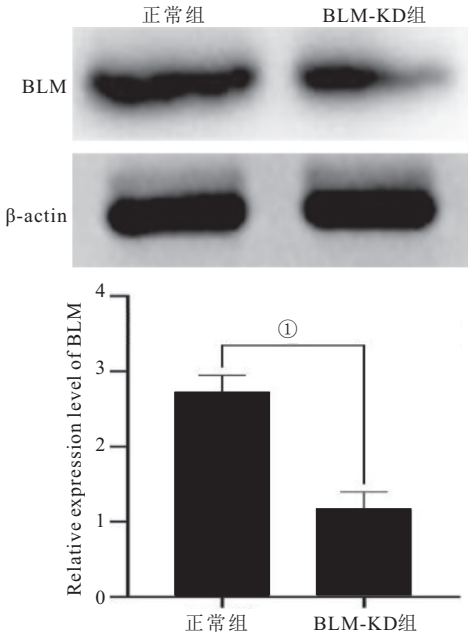

图 2　免疫印迹法检测 BLM-KD 细胞蛋白表达水平结果

Figure 2　Results of Western blotting for protein expression levels in BLM-KD cells

注：组间比较，①$P<0.05$。

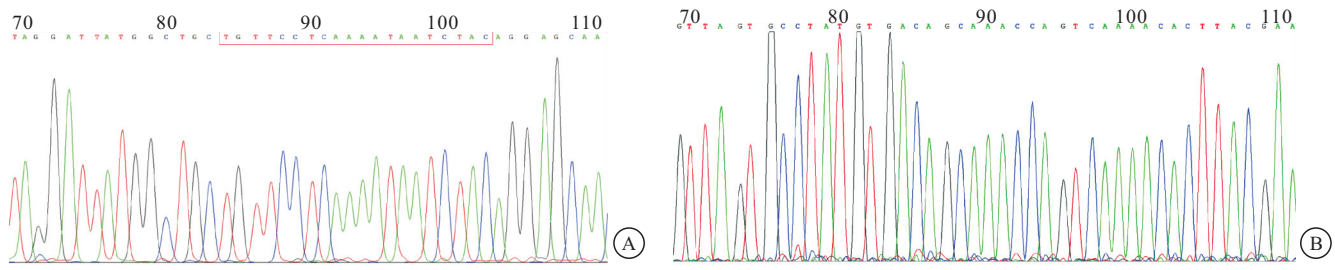

图 3　正常组细胞和 BLM-KD 细胞基因组目标位点测序结果

Figure 3　Sequencing results of genomic target sites in normal and BLM-KD cells

注：A. 正常组细胞基因组目标位点测序结果；B. BLM-KD 组细胞基因组目标位点测序结果。

2.3　*BLM* 基因敲减对细胞增殖的影响　正常组细胞和 BLM-KD 组细胞培养 24、48、72 h 后，应用 CCK-8 法检测细胞的增殖情况。结果显示，与正常组相比，BLM-KD 组细胞各个时间点细胞增殖率都降低，而且随着时间的增加，BLM-KD 组的细胞增殖率逐渐降低，两组 24、48 h细胞增殖率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），两组 72 h 细胞增殖率比较差异有统计学意义（$P<0.005$），呈时间依赖性，见图 4。表明 *BLM* 基因敲减可以降低细胞增殖，影响细胞的生长。

2.4　*BLM* 基因敲减对细胞周期的影响　正常组细胞和 BLM-KD 组细胞培养 48 h 后，应用流式细胞仪检测细胞周期。结果显示，与正常组相比，BLM-KD 组细胞 G1 期细胞比例显著减少（$P<0.001$），G2 期细胞比例显著增加（$P<0.05$），两组 S 期细胞比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见图 5。

2.5　*BLM*基因敲减对细胞凋亡的影响　正常组细胞和 BLM-KD 组细胞培养 48 h 后，应用流式细胞仪检测细胞的凋亡率。结果显示，BLM-KD 细胞与正常组相比，总凋亡率（总凋亡率＝早期凋亡率＋晚期凋亡率）明显增加（$P<0.05$），见图 6。表明 *BLM* 基因敲减可以促进细胞的凋亡。

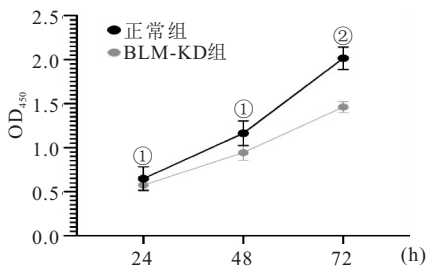

图 4　CCK-8 法检测 *BLM* 基因敲减对细胞增殖的影响

Figure 4　The effect of *BLM* gene knockdown on cell proliferation by CCK-8 method

注：组间比较，①$P>0.05$，②$P<0.05$。

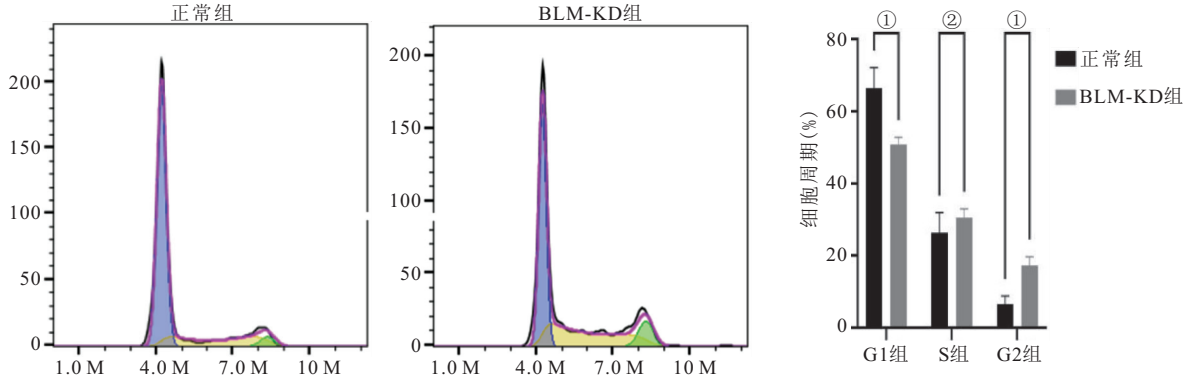

图 5　流式细胞术法检测 *BLM* 基因敲减对细胞周期的影响

Figure 5　The effect of *BLM* gene knockdown on the cell cycle by flow cytometry method

注：组间比较，①$P<0.05$，②$P>0.05$。

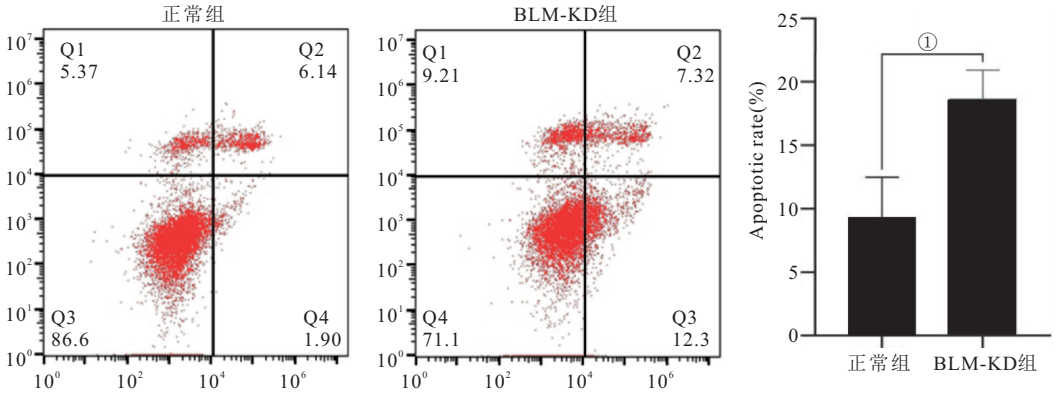

图 6　流式细胞术法检测 *BLM* 基因敲减对细胞凋亡的影响

Figure 6　The effect of BLM gene knockdown on cell apoptosis by flow cytometry method

注：组间比较，①$P<0.05$。

2.6　*BLM* 基因敲减对细胞中 DNA 损伤标记物 γ-H2AX 含量的影响　正常组细胞和 BLM-KD 组细胞培养 48 h 后，应用进行荧光染色，染色后立即用荧光显微镜检测各组的 γ-H2AX 的含量，重复 3 次，并计算分析平均荧光强度。结果显示，与正常组相比，BLM-KD 组细胞中 DNA 损伤标记物 γ-H2AX 的含

量明显增加($P<0.05$)，见图 7。

2.7　*BLM* 基因敲减对细胞中 BRCA1 蛋白、RAD51 蛋白、P53 蛋白表达的影响　正常组细胞和 BLM-KD 组细胞培养 48 h 后，应用免疫印迹法检测 BLM-KD 细胞内相关蛋白表达情况。结果显示，与正常组相比，BLM-KD 细胞 BRCA1 降低($P<0.05$)，P53 蛋白表达组升高($P<0.05$)，两组 RAD51 蛋白表达比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 8。

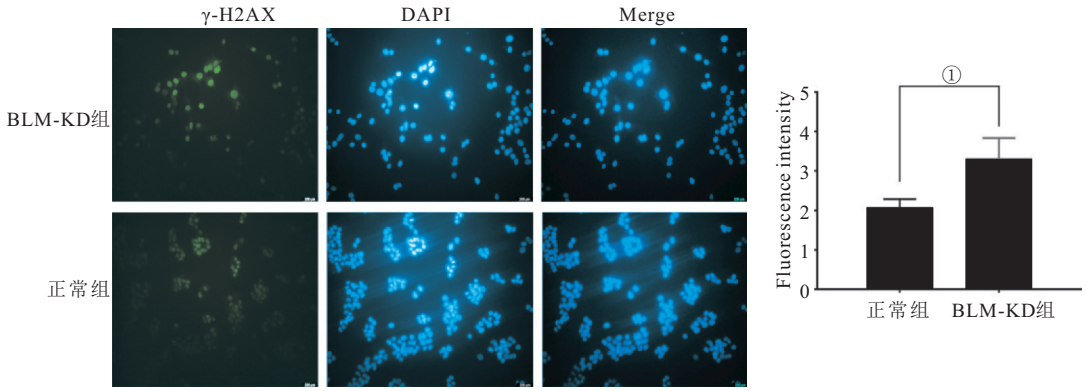

图 7　免疫荧光染色检测 DNA 损伤标记物 γ-H2AX 的含量

Figure 7　The content of the DNA damage marker γ-H2AX was detected by immunofluorescence staining

注：组间比较，①$P<0.05$。

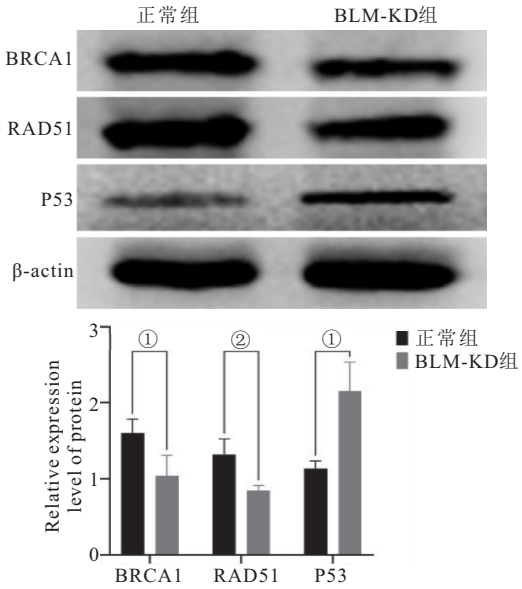

图 8　免疫印迹法检测细胞中 BRCA1、RAD51、P53 蛋白表达情况

Figure 8　The expression levels of BRCA1, RAD51 and P53 proteins in the cells

注：组间比较，①$P<0.05$，②$P>0.05$。

3　讨论

肝癌是世界第五大癌症，年平均增加患者 0.34%，已成为全球重要的公共卫生问题[9]。目前，手术，化学疗法和放射疗法仍被用作国内外的主要治疗方法。近年来，细胞生物治疗逐渐被广泛用于新的肝癌和肝硬化，并开拓了一些新的研究方向[10]。BLM 蛋白水平的高表达与肿瘤的发生密切相关，因此抑制 BLM 解旋酶的表达成为了新的热点。BLM 解旋酶高表达在诸多文献有过报道。如恶性胶质瘤中 BLM mRNA 水平上调，BLM 高表达的患者细胞质定位增加，生存率低，LN18 和 LN229 胶质瘤细胞中 BLM 的缺乏导致了转录组学的改变、细胞增殖的减少和细胞对化疗的反应的改变[11]。有研究发现抑制 BLM 与 DNA 损伤剂联合使用可能对骨髓瘤治疗有意义，特别是对那些 BLM 高表达的患者[12]。BLM 和 BRCA1-BARD1 缺失的细胞具有较高水平的染色体断裂，进而导致细胞死亡[13]。BLM 解旋酶抑制剂 AO/854 和顺铂联合增强了前列腺癌 PC3 细胞系的抗增殖能力，显著增加 CDDP 诱导的 PC3 凋亡和 DNA 损伤[14]。下调 BLM 解旋酶表达可以增强前列腺癌细胞对丝裂霉素 C 的敏感性，也可以增强化疗药物吡柔比星和顺铂对膀胱癌细胞的敏感性[15-16]。以上表明 BLM 解旋酶可能参与了肿瘤的发展，为抑制肿瘤的研究提供一个潜在的目标。

DNA 损伤普遍存在于真核细胞中，紫外线照射、电离辐射以及化学制剂等各种因素均能导致 DNA 损伤，其中最严重的是 DNA 双链断裂。发生 DNA 双链断裂后可引起细胞凋亡、细胞周期阻滞，此时胞内 DNA 损伤修复应答开始发挥作用[17]。BLM 解旋酶作为 RecQ 家族中的一个重要组成成员，在同源重组修复中起关键作用，确保基因组的维持。BLM 氨基酸与 RAD54 相互作用，增强其染色质重塑活性[18]。BLM 解旋酶的突变导致 Bloom 综合征，这是一种罕见的常染色体隐性遗传病，其特征是姐妹染色单体交换增加，易患多种癌症。Bloom 综合征的病理源于 BLM-TOP3A-RMI1-RMI2 复合物活性受损，该复合物抑制交叉重组以防止潜在有害的基因组重排[19]。Bloom 解旋酶与凝缩蛋白 II 相互作用，有助于 BLM

与新生 DNA 和基因组稳定性的关联，破坏 Bloom 解旋酶—凝缩蛋白 II 相互作用降低了复制速度，增加了分叉失速和姐妹染色单体交换，延迟了修复[20]。

本研究将基因敲除质粒转染至 HuH7 细胞，嘌呤霉素筛选并单克隆培养，通过免疫印迹法验证得到 BLM 解旋酶敲减细胞株（BLM-KD 细胞株），与正常组相比，BLM-KD 组的细胞增殖明显放缓，呈时间依赖性。通过流式细胞术法发现，与对照组相比，BLM-KD 细胞组 G1 期细胞减少，G2 期细胞增加，凋亡率增加。通过免疫荧光染色发现，BLM-KD 细胞与对照组相比，DNA 损伤标记物 γ-H2AX 的含量增加。免疫印迹法显示 BRCA1、RAD51 表达减弱，P53 表达增强。

4 结论

CRISPR/Cas9 技术敲减肝癌 HuH7 细胞 *BLM* 基因后，细胞增殖减慢，细胞凋亡增加，可能跟 DNA 损伤修复机制有关，进而为后续肝癌的研究提供了实验基础。

【参考文献】

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, *et al*. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598-1606.

[3] 丁厚伟，盛华，张平，等. 基于网络药理学探究水飞蓟宾对肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭及铁死亡的影响[J]. 药学前沿，2025，29(12)：1990-1999.

[4] 曾慧岚，陈敏山. 2021 年肝癌治疗进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2022，8(1)：72-77.

[5] XIANG J, KANG L H, GAO H B, *et al*. BLM can regulate cataract progression by influencing cell vitality and apoptosis[J]. Exp Eye Res, 2019, 178: 99-107.

[6] FENG S J, QIAN X S, FENG D L, *et al*. Downregulation of BLM RecQ helicase inhibits proliferation, promotes the apoptosis and enhances the sensitivity of bladder cancer cells to cisplatin[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(4). 313. DOI:10.3892/mmr.2022.12829.

[7] LAN C, YAMASHITA Y I, HAYASHI H, *et al*. High expression of bloom syndrome helicase is a key factor for poor prognosis and advanced malignancy in patients with pancreatic cancer: a retrospective study[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(6): 3551-3564.

[8] 曹秋婷，韩竞春，张晓飞. 沉默解旋酶 BLM 基因对结直肠癌细胞伊立替康化疗敏感性的影响及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版)，2022，48(3)：657-667.

[9] LIU Z Q, JIANG Y F, YUAN H B, *et al*. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention[J]. J Hepatol, 2019, 70(4): 674-683.

[10] 刘凯，王立峰，王福生，等. 肝硬化与肝癌临床细胞治疗进展与展望[J]. 中华肝脏病杂志，2019，27(11)：822-826.

[11] WOJNICKI K, KACZMARCZYK A, WOJTAS B, *et al*. BLM helicase overexpressed in human gliomas contributes to diverse responses of human glioma cells to chemotherapy[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 157.

[12] OVEJERO S, VIZITEU E, DUTRIEUX L, *et al*. The BLM helicase is a new therapeutic target in multiple myeloma involved in replication stress survival and drug resistance[J]. Front Immunol, 2022, 13: 983181.

[13] TSUKADA K, JONES S E, BANNISTER J, *et al*. BLM and BRCA1-BARD1 coordinate complementary mechanisms of joint DNA molecule resolution[J]. Mol Cell, 2024, 84(4): 640-658.

[14] MA X Y, TIAN F, XIAO Y P, *et al*. Synergistic effects of bloom helicase (BLM) inhibitor AO/854 with cisplatin in prostate cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 24962.

[15] 吴萍，许厚强，赵佳福，等. 敲减 BLM 解旋酶表达增强前列腺癌 PC3 细胞对丝裂霉素 C 的敏感性[J]. 中国生物化学与分子生物学报，2017，33(2)：190-197.

[16] 冯大林，钱小松，封素娟，等. 下调 DNA 解旋酶 BLM 对膀胱癌细胞化疗药物敏感性的研究[J]. 临床泌尿外科杂志，2017，32(7)：545-548.

[17] YOUSEF M I, HUSSIEN H M. Cisplatin-inducedrenal toxicity via tumor necrosis factor-α, interleukin 6, tumor suppressor P53, DNA damage, xanthine oxidase, histological changes, oxidative stress and nitric oxide in rats: protective effect of ginseng[J]. Food Chem Toxicol, 2015, 78: 17-25.

[18] KAUR E, AGRAWAL R, ARUN R, *et al*. Small molecules that disrupt RAD54-BLM interaction hamper tumor proliferation in colon cancer chemoresistance models[J]. J Clin Invest, 2024, 134(8): e161941.

[19] HO J J, CHENG E, WONG C J, *et al*. The BLM-TOP3A-RMI1-RMI2 proximity map reveals that RAD54L2 suppresses sister chromatid exchanges[J]. EMBO Rep, 2025, 26(5): 1290-1314.

[20] RODEMOYER B, KARIYAWASAM G, SUBRAMANIAN V, *et al*. Condensin II interacts with BLM helicase in S phase to maintain genome stability[J]. Commun Biol, 2025, 8(1): 492.

（收稿日期：2025-06-06；修回日期：2026-03-11；编辑：黎仕娟）