

- length [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 69216-69224.
- [25] Wikgren M, Karlsson T, Söderlund H, et al. Shorter telomere length is linked to brain atrophy and white matter hyperintensities [J]. *Age Ageing*, 2014, 43(2): 212-217.
- [26] Choi KM, Thomas RJ, Yoon DW, et al. Interaction between Obstructive Sleep Apnea and Shortened Telomere Length on Brain White Matter Abnormality [J]. *Sleep*, 2016, 39(9): 1639-1645.
- [27] Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of Relevance to vascular cognitive impairment [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6): 001140.
- [28] Vannorsdall TD, Waldstein SR, Kraut M, et al. White matter abnormalities and cognition in a community sample [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2009, 24(3): 209-217.
- [29] Antonelli Incalzi R, Marra C, Salvigni BL, et al. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? [J]. *J Sleep Res*, 2004, 13(1): 79-86.
- [30] Wu M. The Multi-Faceted Relationship between White Matter Lesions and Late-Life Depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(12): 1322-1325.
- [31] Demain A, Westby GW, Fernandez-Vidal S, et al. High-level gait and balance disorders in the elderly: a midbrain disease? [J]. *J Neurol*, 2014, 261(1): 196-206.
- [32] Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment [J]. *Am J Respir Critical Care Med*, 2011, 183(10): 1419-1426.
- [33] Chen Q, Lin RJ, Hong X, et al. Treatment and prevention of inflammatory responses and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome using Chinese herbal medicines [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1572-1578.
- [34] Holcombe A, Ammann E, Espeland MA, et al. Chronic Use of Aspirin and Total White Matter Lesion Volume: Results from the Women's Health Initiative Memory Study of Magnetic Resonance Imaging Study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26: 2128-2136.

主要促进调解超家族蛋白 2A 维持血脑屏障功能的研究进展

陈萌萌¹, 王素兰¹ 综述 黄胜和², 王世富¹ 审校

1. 山东大学齐鲁儿童医院儿童实验诊断中心, 山东省济南市 250022

2. 美国南加州大学洛杉矶儿童医院 Saban 研究所, 美国加利福尼亚州 90027

摘要: 一直以来作为大脑中的含量最为丰富“脑黄金”——二十二碳六烯酸(DHA)是如何进入大脑发挥作用的是个未解之谜, 主要促进调解超家族蛋白 2A 的发现被证实是首个确定的可以抑制脑微血管内皮细胞跨膜胞吞转运的分子, 同时也是 DHA 进入血脑屏障的主要受体, 对该分子如何维持血脑屏障功能的深入研究, 将对临床神经系统疾病的致病机制、诊断、临床治疗和预后监测等方面具有重要意义。

关键词: 主要促进调解超家族蛋白 2A; 血脑屏障; 功能

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.023

主要促进调解超家族蛋白 2A (major facilitator superfamily domain-containing protein 2a, Mfsd2a) 是目前为止第一个确定的可以抑制脑微血管内皮细

胞跨膜胞吞转运的分子, 同时 Mfsd2a 亦被证实是二十二碳六烯酸(DHA)进入血脑屏障的主要受体, Mfsd2a 被剔除的小鼠表现为脑中 DHA 水平降

基金项目: 美国公共卫生服务项目(R21NS083967); 国家留学基金委项目(20140937006); 国家自然科学基金项目(81370740); 济南市科学计划(201221039); 济南市卫生科技发展计划(2014-41)

收稿日期: 2017-09-11; **修回日期:** 2018-01-02

作者简介: 陈萌萌(1988-), 女, 本科, 主管技师, 主要从事实验室诊断工作。

通信作者: 王世富(1979-), 男, 硕士, 微生物室组长, 国家公派访问学者, 主要从事神经系统感染和脑科学的研究。E-mail: wshfu709@163.com。

低、神经元数量减少、脑的大小和功能均降低。目前对 Mfsd2a 维持血脑屏障功能的研究极少, Mfsd2a 在临床神经系统疾病(包括感染、脑肿瘤、阿尔茨海默病)的研究国内尚刚刚起步, 本文将主要对 Mfsd2a 维持血脑屏障功能的研究进展做一综述, 以探讨 Mfsd2a 在神经系统疾病的研究和临床应用价值。

1 血脑屏障的功能

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是指脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障^[1]。BBB 是由无窗孔的脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cell, BMEC)及其细胞间紧密连接(tight junctions, Tjs)、基膜(毛细血管基底膜)及嵌入其中的周细胞、胶质细胞等共同组成细胞复合体^[2]。其中 BMEC 和 Tjs 是 BBB 的主要形态学基础;基膜主要由纤维蛋白和 IV 型胶原组成,能防止由压力改变引起的血管变形^[3];星形细胞(astrocyte)的足突组成坚韧的胶质膜,覆盖了毛细血管周围大部分表面,维持 BBB 的完整性^[4]。三者共同组成紧密连接的网状结构,控制血液与中枢神经系统的物质交换^[1, 2, 5]。机体内 BBB 这种特殊结构能阻挡病原生物和其他大分子物质由血液循环进入脑组织,只允许一些选择性的分子从血液进入到脑脊液中,将毒素和病原体阻断在外^[6]。BBB 若受到破坏,使本不能透过 BBB 大分子物质(内毒素和炎症因子)自由进出大脑,最终导致脑功能紊乱或丧失^[7, 8]。为什么新生儿的 BBB 不完整?哪些分子在 BBB 的成熟过程中起着重要的作用?作为大脑中的含量最为丰富“脑黄金”——DHA 是通过何种途径进入大脑发挥作用的?这些一直是未解之谜^[9]。

2 Mfsd2a

Mfsd2a 是哺乳动物主要促进因子超级家族的一个成员,以前被认为是“孤儿运输因子”,含有 12 个 α -螺旋的跨膜区结构(transmembrane domains, TMDs)的碳水化合物运载体,每个 α -螺旋至少含有 17 种氨基酸作为他们的 TMDs^[10], Mfsd2a 位于人类染色体 1p34,小鼠 Mfsd2a 基因位于鼠类染色体 4D2.2,其在演变过程中相对保守, Mfsd2a 编码形成一个 59 kDa 的 MFSD2A 跨膜蛋白,并特异性的表达于大脑的血管内皮细胞中,其在大脑的内皮细胞表达量是肺内皮细胞的 78.8 倍。目前证实

有两个 Mfsd2 蛋白质: Mfsd2a 和 Mfsd2b,这两个蛋白的序列和结构与细菌渗透酶和同向转运蛋白极其相似, Mfsd2a 基因长 14.3 kb,由 14 个外显子和 13 个内含子,而 Mfsd2b 基因由 13 个外显子和 12 个内含子, Mfsd2a 包含一个 Mfsd2b 没有的基因——内含子 9,这种基因组结构上的相似性表明 Mfsd2a 和 Mfsd2b 源于一个共同的祖先基因。通过对 Mfsd2a/b 和不同细菌的 Na^+ /蜜二糖同向转运(melibiose symporter, MelB)的比对发现,其与念珠藻属的藻青菌和大肠杆菌分别有 47% 和 43% 的同源性^[11]。通过对 Mfsd2a 序列和结构域的分析表明,这种蛋白质参与了 Na^+ /MelB 和其他相关细菌的碳水化合物转运蛋白/透性酶,这表明 Mfsd2a 亦是主要促进因子超级家族的一个成员,故命名为 Mfsd2a,以区别于 Mfsd2b^[12]。

共聚焦显微镜证明 Mfsd2a 定位在内质网上, Mfsd2a 在许多组织和饥饿诱导的肝脏和褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)中高表达^[13]。Mfsd2a 在 BAT 和肝脏中以振荡表达方式存在,其在细胞中的表达量从 0 am 开始稳步上升,12 am 达到顶峰,然后迅速周期性的下降,基本上成正态分布,表明 Mfsd2a 是一个昼夜节律的振荡表达模式^[14],新生儿及儿童体温中枢发育未完善,体温调节能力差, Mfsd2a 与之是否有关联值得进一步研究。有研究证实 Mfsd2a 表达方式与饥饿因素引起的肝脏的变化有关,它同时与抗生素运输^[15]以及人类胎盘细胞的融合有关, Mfsd2a 在肝脏只有低水平表达,但它在小鼠中的整个大脑是高度表达的,小鼠缺乏 Mfsd2a 虽然表现为肝脏代谢正常,但在肝脏受损时, Mfsd2a 可以促进肝脏的再生^[16]。DHA 在大脑中的目标仍是未知,也不清楚 DHA 是通过何种形式跨越完全覆盖大脑的周细胞。此外, Ben-Zvi 等^[17]和 Nguyen 等^[18]的研究还表明 Mfsd2a 抑制内皮细胞的跨膜转运,这种跨膜结构运输着血浆中蛋白质的转运。

2.1 Mfsd2a 是 BBB 发育和功能的一个重要调控因子

BBB 对维持中枢神经系统正常生理状态具有重要的生物学意义,但对于以脑为方向的治疗药物却是一个障碍。现在约 98% 的小分子药物和 100% 的大分子药物及抗体都不能通过 BBB,仅有不到 1% 的药物靶向这一屏障^[7]。Ben-Zvi 等^[17]发现 Mfsd2a 似乎影响了不太受到关注的第二种屏障

跨越机制:胞吞转运用作用(transcytosis)。在这一过程中一些物质借助囊泡转运通过屏障细胞^[19]。来自哈佛的研究小组在小鼠中鉴别出了一个叫做Mfsd2a的基因,其可能是限制BBB通透性的原因。BBB在缺失Mfsd2a^{-/-}的小鼠中会变得有泄漏,这可能是跨细胞的小泡运输量增加所造成的后果。研究成年生物BBB“泄漏”的研究人员通常是将染料直接注入到血管中,但难以判断泄漏是由于BBB不成熟或是操作染料所引起^[20]。这种创新的注射技术为我们提供了明确的证据^[21]。Ben-Zvi等^[17]证实胚胎发育过程中BBB开始起作用,同时确定了BBB在小鼠体内形成的时间为胚胎15.5 d,研究人员通过与来自外周血管和脑血管的内皮细胞对比,筛选出了Mfsd2a基因。现研究人员已将BBB退化与几种脑疾病联系到一起,提高Mfsd2a有可能使得医生能够缓解阿尔茨海默病^[22]、肌萎缩侧索硬化症(ALS)和多发性硬化症一类的疾病。Ungaro等^[23]证实Mfsd2a通过囊泡的跨膜转运来降低颅内出血造成的BBB的损伤,这为BBB损伤的监测具有重要的意义。

除在证实Mfsd2a脑血管BMEC中的开启作用,Ben-Zvi等^[17]还证实了Mfsd2a还在胎盘和睾丸中活化,发现Mfsd2a在不影响紧密连接的情况下调控胞吞转运,同时她们还发现星形细胞调控了Mfsd2a。Ungaro等^[24]2017年刚刚证实Mfsd2a通过促进内皮细胞炎症降解脂质介质,从而降低小鼠结肠炎的发生。将来有希望通过研究星形细胞,明确内皮细胞的机制。小鼠BBB的脑内皮细胞与肺内皮细胞相比在胚胎的E13.5周高表达,而在Mfsd2a敲出的小鼠BBB的损伤是从胚胎15.5 d到成年,那么人的BBB形成是在多少周?周细胞在Mfsd2a调控BBB的机制也有待于进一步研究。

2.2 Mfsd2a是DHA进入BBB的主要受体

DHA是一种omega-3长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA),DHA对正常大脑的大脑发育和认知功能的重要性是众所周知的^[25],Mfsd2a是omega-3脂肪酸DHA向脑中运输的主要运输因子^[18]。Mfsd2a只在BBB的内皮中表达,Mfsd2a被剔除的小鼠脑中DHA水平降低、神经元数量减少、脑的大小和功能均降低。这一发现将有助于人们进一步理解DHA的作用机制。只有当DHA这种脂肪酸是附加到脂质溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine,LPC),形成LPC-DHA的形式后,Mfsd2a才能够跨

膜传输DHA^[25]。大脑的60%是由结构脂质构成,其中含量最丰富的就是AA和DHA,它们对大脑的生长发育和完整性有着重要的作用^[26]。丹麦科学家Lauritzen等^[27]证实DHA这样的组织特异性分布提示其在神经组织中发挥着重要的功能。

英国科学家Michael研究证实在脑部发育早期,缺乏DHA对脑发育的影响是有害且永久的^[28],过去人们一直认为LPC对细胞有毒,不清楚它们在体内有何作用^[29]。他们的研究首次为人们提供了一个研究DHA缺乏及其功能的遗传学模型,同时证实了Mfsd2a是胎儿大脑和成年人大脑摄取DHA的主要途径^[25]。他们的发现可以帮助人们更有效地将DHA整合在食物中,挖掘DHA促进大脑生长和功能的最大潜力。这对于胎儿发育时期没有获得足够DHA的婴儿来说特别有意义。

2.3 Mfsd2a还参与了其他屏障(如胎盘屏障和血-视网膜屏障)功能的形成

Toufaily等^[30]通过在滋养层融合及其表达在正常与子痫前期胎盘进行了研究,发现Mfsd2a是Syncytin-2的受体,证实了Mfsd2a在滋养层融合和胎盘发展的重要性。此外Liang等^[31]证实GCM1是一个通过Syncytin2和其受体Mfsd2a基因调控胎盘细胞融合表达关键蛋白,GCM1也可能在Syncytin2基因表达的表观遗传调控发挥重要作用。在胎盘中Mfsd2a充当一个受体ERVFRD-1/syncytin-2和滋养层需要融合。Mfsd2a在单核细胞滋养层中不断的通过融合增殖使细胞滋养层形成合胞体滋养层,使Mfsd2a在合胞体滋养层中高度表达^[30]。与BBB的功能成熟相关的Mfsd2a蛋白,通过在视网膜内的时空表达模式,像静脉输送AAV9一样抑制视网膜的转导,这表明AAV9也是通过跨膜的形式穿过血-视网膜屏障的^[32]。

3 Mfsd2a在抑制药物通过血脑屏障和肿瘤的机制

作为运输载体的衣霉素(tunicamycin, TM)是一种天然的核苷抗生素,也是N-糖链抑制剂,可通过抑制蛋白糖基化途径中十四糖二磷酸长核苷醇的生成,阻碍了内质网内新生蛋白质糖基化修饰。Mfsd2a作为介导TM毒性的关键蛋白,细胞没有Mfsd2a表现为TM耐药,而Mfsd2a高表达的细胞则表现为高度敏感。Moritake等^[33]在小鼠模型中证实衣霉素在Mfsd2a展开的蛋白质反应中起着关键作用。Mfsd2a是公认的TM透过细胞膜进入机体的运输车,能够促进TM转运进入肿瘤细胞发挥作

用^[34]。Mfsd2a 是否是其他抗生素的受体有待于进一步证实,针对通过星形细胞设计打开 BBB 的药物是不适合的(因为这些细胞存在于血管内皮细胞的脑细胞一侧而不是血液一侧),但是针对存在于内皮细胞管腔一侧的 Mfsd2a(接触血液)设计药物可能是可行的。

通过连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)分析,研究人员确定一个 106 kb 的 LD 的区域,这其中包括 MYCL1、TRIT1(tRNA-isopentenyl transferase 1)和 Mfsd2a,现在已证实了 Mfsd2a 是一种新型的肿瘤抑制基因可以调节细胞周期和基膜黏附,同时在该区域的这三个邻居基因 MYCL1、TRIT1 和 Mfsd2a 的多态性和单倍型也与胃癌患病风险和临床病理特点有关,这可能有助于胃癌风险评估和预后预测^[35]。在小鼠中已经证实可以通过减少周细胞密度,可以增加血管内皮细胞的跨膜转运,导致了 Ben-Zvi 等^[17]和 Nguyen 等^[18]发现了大脑内皮细胞的表达 Mfsd2a 取决于星形细胞的存在。Mfsd2a 在脑肿瘤中的致病机制及预后监测的价值有待于进一步的深入研究。

4 展望

Nature 同期发表的两篇文章就像一石双鸟一样,阐明了 Mfsd2a 在 DHA 如何通过结合跨膜转运进入脑细胞和抑制跨膜转运中的双重作用机制。但还几个细节有待探讨:Mfsd2a 如何调节内皮细胞的跨膜转运?是直接机制还是间接通过缺陷的脂质运输?现在已知 DHA 通过 Mfsd2a 受体进入 HBMEC,但 DHA 如何在脑中发生的机制目前尚不清楚。在大脑中 DHA 虽然可能在膜或结构的形成和在调节细胞信号中发挥重要作用,进一步研究 Mfsd2a 敲除的小鼠将有助于这些问题的解决。同时,研究 Mfsd2a 分子运输将有必要了解 Mfsd2a 的生理功能和机制,以及 Mfsd2a 在神经系统的疾病(包括感染、脑肿瘤和阿尔茨海默病等神经退行性疾病)中的致病机制和预后监测的价值也有待于进一步深入研究证实。

参 考 文 献

[1] Vecsernyés M, Fenyvesi F, Búcskay I, et al. Cyclodextrins, Blood-Brain Barrier, and Treatment of Neurological Diseases [J]. Arch Med Res, 2014, 5(8): 711-729.

[2] Dubois LG, Campanati L, Righy C, et al. Gliomas and the vascular fragility of the blood brain barrier [J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 418.

[3] Levy AF, Zayats M, Guerrero-Cazares H, et al. Influence of basement membrane proteins and endothelial cell-derived factors on the morphology of human fetal-derived astrocytes in 2D [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92165.

[4] Rodríguez-Arellano JJ, Parpura V, Zorec R, et al. Astrocytes in physiological ageing and Alzheimer's disease [J]. Neuroscience, 2016, 323: 170-182.

[5] Veksler R, Shelef I, Friedman A. Blood-Brain Barrier Imaging in Human Neuropathologies [J]. Arch Med Res, 2014, 45(8): 646-652.

[6] Kanda T. Current concept of blood-brain barrier [J]. Brain Nerve, 2013, 65(2): 117-120.

[7] Hwang SR, Kim K. Nano-enabled delivery systems across the blood-brain barrier [J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(1): 24-30.

[8] Lee SW, Kim WJ, Park JA, et al. Blood-brain barrier interfaces and brain tumors [J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(4): 265-275.

[9] Kiteesa SM, Abeywardena M, Wijesundera C, et al. DHA-containing oilseed: a timely solution for the sustainability issues surrounding fish oil sources of the health-benefitting long-chain omega-3 oils [J]. Nutrients, 2014, 6(5): 2035-2058.

[10] Meyer-Lipp K, Sery N, Ganea C, et al. The Inner Interhelix Loop 4-5 of the Melibiose Permease from Escherichia coli Takes Part in Conformational Changes after Sugar Binding [J]. J Biol Chem, 2006, 281: 25882-25892.

[11] Pourcher T, Bibi E, Kaback HR, et al. Membrane topology of the melibiose permease of Escherichia coli studied by melB-phoA fusion analysis [J]. Biochemistry (Mosc), 1996, 35: 4161-4168.

[12] Angers M, Uldry M, Kong D, et al. Mfsd2a encodes a novel major facilitator superfamily domain-containing protein highly induced in brown adipose tissue during fasting and adaptive thermogenesis [J]. Biochem J, 2008, 416(3): 347-355.

[13] Slocum N, Durrant JR, Bailey D, et al. Responses of brown adipose tissue to diet-induced obesity, exercise, dietary restriction and ephedrine treatment [J]. Exp Toxicol Pathol, 2013, 65(5): 549-557.

[14] Berger JH, Charron MJ, Silver DL. Major facilitator superfamily domain-containing protein 2a (MFSD2A) has roles in body growth, motor function, and lipid metabolism [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e50629.

[15] Reiling JH, Clish CB, Carette JE, et al. A haploid genetic screen identifies the major facilitator domain containing 2A (MFSD2A) transporter as a key mediator in the response to tunicamycin [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(29): 11756-11765.

- [16] Pu W, Zhang H, Huang X, et al. Mfsd2a⁺ hepatocytes repopulate the liver during injury and regeneration [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13369.
- [17] Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier [J]. *Nature*, 2014, 509(7501): 507-511.
- [18] Nguyen LN, Ma D, Shui G, et al. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid [J]. *Nature*, 2014, 509(7501): 503-506.
- [19] Larsen JM, Martin DR, Byrne ME. Recent advances in delivery through the blood-brain barrier [J]. *Curr Top Med Chem*, 2014, 14(9): 1148-1160.
- [20] Maiese K. Connecting the Dots" from blood brain barrier dysfunction to neuroinflammation and Alzheimer's disease [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2014, 11(3): 187-189.
- [21] Miah MK, Shaik IH, Bickel U, et al. Effects of hepatic ischemia-reperfusion injury on the P-glycoprotein activity at the liver canalicular membrane and blood-brain barrier determined by in vivo administration of rhodamine 123 in rats [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(4): 861-873.
- [22] Quinn JF. Biomarkers for Alzheimer's disease: showing the way or leading us astray [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(Suppl 1): S371-S376.
- [23] Ungaro F, Tacconi C, Massimino L, et al. Mfsd2a (Major Facilitator Superfamily Domain Containing 2a) Attenuates Intracerebral Hemorrhage-Induced Blood-Brain Barrier Disruption by Inhibiting Vesicular Transcytosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7).
- [24] Yang YR, Xiong XY, Lin J, et al. MFSD2A Promotes Endothelial Generation of Inflammation-Resolving Lipid Mediators and Reduces Colitis in Mice [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5): 1363-1377.
- [25] Pauter AM, Trattner S, Gonzalez-Bengtsson A, et al. Both maternal and offspring Elov12 genotypes determine systemic DHA levels in perinatal mice [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(1): 111-123.
- [26] Basselin M, Ramadan E, Rapoport SI. Imaging brain signal transduction and metabolism via arachidonic and docosahexaenoic acid in animals and humans [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(2-3): 154-171.
- [27] Lauritzen L, Carlson SE. Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status [J]. *Matern Child Nutr*, 2011, 7(Suppl 2): 41-58.
- [28] Bueno AA, Brand A, Neville MM, et al. Erythrocyte phospholipid molecular species and fatty acids of Down syndrome children compared with non-affected siblings [J]. *Br J Nutr*, 2014, 24: 1-10.
- [29] Yamashita A, Oka S, Tanikawa T, et al. The actions and metabolism of lysophosphatidylinositol, an endogenous agonist for GPR55 [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2013, 107: 103-116.
- [30] Toufaily C, Vargas A, Lemire M, et al. MFSD2a, the Syncytin-2 receptor, is important for trophoblast fusion [J]. *Placenta*, 2013, 34(1): 85-88.
- [31] Liang CY, Wang LJ, Chen CP, et al. GCM1 regulation of the expression of syncytin 2 and its cognate receptor MFSD2A in human placenta [J]. *Biol Reprod*, 2010, 83(3): 387-395.
- [32] Byrne LC, Lin YJ, Lee T, et al. The Expression Pattern of Systemically Injected AAV9 in the Developing Mouse Retina Is Determined by Age [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(2): 290-296.
- [33] Moritake H, Obara M, Saito Y, et al. A mouse model reveals that Mfsd2a is critical for unfolded protein response upon exposure to tunicamycin [J]. *Hum Cell*, 2017, 30(2): 88-97.
- [34] Bassik MC, Kampmann M. Knocking out the door to tunicamycin entry [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(29): 11731-11732.
- [35] Chen S, Zheng Z, Tang J, et al. Association of polymorphisms and haplotype in the region of TRIT1, MYCL1 and MFSD2A with the risk and clinicopathological features of gastric cancer in a southeast Chinese population [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(5): 1018-1024.