

lence, 2022, 13(1):1270-1284.

[23] GLOGOWSKA-LIGUS, DABEK J, PIECHOTA M, et al. Can the expression of the metalloproteinase 9 gene and its inhibitor be considered as markers of heart failure? [J]. Minerva Cardiol Angiol, 2021, 69(2):172-177.

[24] WU Y F, LIU Y, WANG L. The value of serum MMP-9,

MIP-2 and CD64 index in the diagnosis of heart failure complicated with pulmonary infection and their relationship with cardiac function [J]. J Gerontol, 2022, 42(4): 781-784.

(收稿日期: 2024-09-15 修回日期: 2024-12-29)

• 短篇论著 •

## 非小细胞肺癌癌组织和癌旁组织中 NEK2、PHF5A 表达水平变化及其临床意义

李青, 王若涵, 张丽, 李红静, 燕丽

东营市人民医院(山东省立医院集团东营医院)病理科, 山东东营 257091

**摘要:**目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者癌组织和癌旁组织中有丝分裂相关激酶 2(NEK2)、PHD 锌指结构域蛋白 5A(PHF5A)表达水平的变化及其临床意义。方法 收集 2020 年 1 月至 2021 年 5 月于该院住院的 80 例 NSCLC 患者的癌组织和癌旁组织, 免疫组化染色法检测 NEK2、PHF5A 的表达水平并进行半定量分析; 收集临床资料; 随访患者 3 年内的生存情况并分为生存组( $n=32$ )和死亡组( $n=48$ ); 采用 Cox 回归分析影响 NSCLC 患者发生死亡的因素; 采用 Kaplan-Meier 法分析 NSCLC 组织 NEK2、PHF5A 表达水平与患者 3 年预后情况的关系。结果 与癌旁组织相比, NSCLC 癌组织中 NEK2、PHF5A 阳性率均升高( $P<0.05$ ); NSCLC 癌组织 NEK2、PHF5A 的表达水平与性别、肿瘤最大径、年龄、病理类型、组织学分化程度无关( $P>0.05$ ); 有淋巴结转移和 TNM 分期 III 期+IV 期的 NSCLC 患者癌组织 NEK2、PHF5A 阳性表达患者比例显著高于无淋巴结转移和 TNM 分期 I 期+II 期患者( $P<0.05$ ); NEK2 阴性表达患者 3 年生存率(9/12, 75.00%) 高于 NEK2 阳性表达患者(23/68, 33.82%,  $\chi^2=5.849$ ,  $P=0.016$ ); PHF5A 阴性表达患者 3 年生存率(18/19, 94.74%) 高于 PHF5A 阳性表达患者(14/61, 22.95%), 差异有统计学意义( $\chi^2=23.819$ ,  $P<0.001$ ); NSCLC 患者生存组和死亡组性别、肿瘤最大径、年龄、病理类型、组织学分化程度比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 死亡组较生存组有淋巴结转移、TNM 分期 III 期+IV 期、NEK2、PHF5A 阳性表达患者的比例显著增加( $P<0.05$ ); NEK2、PHF5A 都是 NSCLC 患者发生死亡的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 NEK2、PHF5A 在 NSCLC 癌组织中阳性表达均增加, 二者的表达水平与 NSCLC 患者预后有关。

**关键词:**非小细胞肺癌; 有丝分裂相关激酶 2; PHD 锌指结构域蛋白 5A; 预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.09.025

**中图分类号:**R734.2

**文章编号:**1673-4130(2025)09-1148-05

**文献标志码:**A

肺癌是起源于气管支气管黏膜、腺体或肺泡上皮的恶性肿瘤, 也称支气管肺癌, 每年新发病例达 200 万, 死亡人数达 176 万, 也是全球癌症相关死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。肺癌包括小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC), 其中 NSCLC 占 80%~85%, NSCLC 的早期临床病理表现为胸痛、气喘、发热、咳嗽等轻症, 患者确诊时通常已进展为晚期, 易错过最佳根治时机, 因此及早诊断是降低 NSCLC 病死率的有效方式<sup>[2]</sup>。有丝分裂相关激酶 2(NEK2)是细胞周期调控蛋白激酶之一, 在有丝分裂过程中发挥重要作用, 肺腺癌组织中 NEK2 的表达水平显著高于癌旁组织, 沉默 NEK2 的表达水平可能通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路抑制 NSCLC 细胞的增殖, 促进细胞凋亡和周期阻滞<sup>[3]</sup>。PHD 锌指结构域蛋白 5A(PHF5A)主要负责维持细胞的基本生物学功能, PHF5A 表达水平增加可以提高 NSCLC 细胞的增殖率和迁移率, 抑制

PHF5A 的表达则使细胞周期停滞在 G1 期/S 期, 可能的作用机制是磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路<sup>[4]</sup>。NEK2 与 PHF5A 在 NSCLC 中的临床价值仍未知, 基于此, 本研究探索二者在 NSCLC 癌组织和癌旁组织中的表达水平及与预后相关性, 结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2020 年 1 月至 2021 年 5 月于本院住院的 80 例 NSCLC 患者的癌组织和癌旁组织, 其中男 46 例、女 34 例, 平均年龄(60.11±9.35)岁。纳入标准:(1)符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)》中 NSCLC 诊断标准<sup>[5]</sup>, 经病理学诊断证实;(2)患者身体状况符合手术标准, 且配合完成本次研究;(3)病理标本保存完好, 已签署知情同意书。排除标准:(1)患有精神类疾病或认知障碍;(2)合并严重器官功能障碍疾病或其他恶性肿瘤;(3)伴免疫系

统、血液系统疾病或术前行新辅助治疗。本研究已通过本院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 检测 NEK2、PHF5A 的表达水平 采用免疫组化染色法检测 NEK2、PHF5A 的表达水平,制作 NSCLC 患者的癌组织和癌旁组织蜡块标本,切成 5 μm 薄片;切片脱蜡、水化,清洗 3 次;将切片置于抗原修复液(碧云天生物,P0081)中煮沸 3 次,清洗切片;再加入封闭液孵育 30 min;滴加一抗 NEK2(英国 Abcam 公司,ab279717)、PHF5A(英国 Abcam 公司,ab193115)工作液,4 °C 孵育过夜;滴入 IgG 二抗工作液(碧云天生物,A0208),室温下反应 1 h;DAB(碧云天生物,P0202)显色,荧光显微镜下观察染色结果。根据阳性染色细胞比例以及着色强度,进行半定量分析。染色强度计分:无着色为 0 分;浅黄色为 1 分;棕黄色为 2 分;棕褐色为 3 分。阳性细胞比例计分:0%~5%为 0 分;>5%~25%为 1 分;>25%~50%为 2 分;>50%~75%为 3 分;>75%为 4 分。两者乘积为最终得分,最终评分<2 分为阴性表达,≥2 分为阳性表达<sup>[6]</sup>。

1.2.2 临床资料收集 收集 NSCLC 患者的临床资料,包括性别、肿瘤最大径、年龄、病理类型、组织学分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期。

1.2.3 预后随访 选择门诊复查、电话、微信等方式随访入组 NSCLC 患者出院后的生存情况,计算患者的生存率,随访时间 3 年。

1.3 统计学处理 采用 IBM 公司 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用例数或百分率表示,组间进行  $\chi^2$  检验;采用 Cox 回归分析影响 NSCLC 患者发生死亡的因素;采用 Kaplan-Meier 法分析 NSCLC 组织 NEK2、PHF5A 表达水平与患者 3 年预后的关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 癌旁组织和癌组织 NEK2、PHF5A 的表达水平比较 与癌旁组织相比,NSCLC 癌组织中 NEK2、PHF5A 阳性率均升高( $P < 0.05$ )。见表 1,图 1、2。

2.2 NSCLC 癌组织 NEK2、PHF5A 的表达与患者临床病理特征的相关性 NSCLC 癌组织 NEK2、PHF5A 的表达与性别、肿瘤最大径、年龄、病理类型、组织学分化程度无关( $P > 0.05$ );有淋巴结转移和

TNM 分期 III 期+IV 期的 NSCLC 患者癌组织 NEK2、PHF5A 阳性表达患者比例显著高于无淋巴结转移和 TNM 分期 I 期+II 期患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 NEK2、PHF5A 表达与 NSCLC 患者生存率的关系 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 NEK2、PHF5A 表达与 NSCLC 患者生存率的关系,结果显示,NEK2 阴性表达患者 3 年生存率(9/12, 75.00%)高于 NEK2 阳性表达患者(23/68, 33.82%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.849, P = 0.016$ );PHF5A 阴性表达患者 3 年生存率(18/19, 94.74%)高于 PHF5A 阳性表达患者,差异有统计学意义(14/61, 22.95%,  $\chi^2 = 23.819, P < 0.001$ )。见图 3。

表 1 NSCLC 癌旁组织和癌组织 NEK2、PHF5A 的表达比较[n(%)]

组织	n	NEK2 阳性率	PHF5A 阳性率
癌旁组织	80	10(12.50)	15(18.75)
NSCLC 癌组织	80	68(85.00)	61(76.25)
$\chi^2$		84.153	53.033
P		<0.001	<0.001

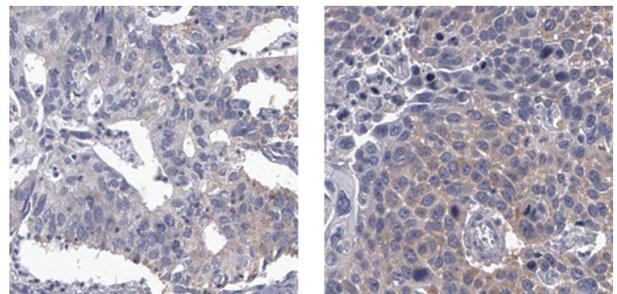


图 1 NEK2 在癌旁组织和癌组织中的表达(×400)

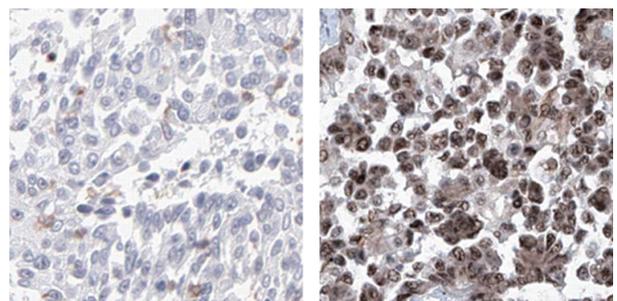


图 2 PHF5A 在癌旁组织和癌组织中的表达(×400)

表 2 NEK2、PHF5A 表达水平与患者临床病理特征的相关性[n(%)]

项目	n	NEK2 表达			PHF5A 表达				
		阴性(n=12)	阳性(n=68)	$\chi^2$	P	阴性(n=19)	阳性(n=61)	$\chi^2$	P
年龄(岁)				0.001	0.975			0.200	0.655
<60	33	5(41.67)	28(41.18)			7(36.84)	26(42.62)		

续表 2 NEK2、PHF5A 表达水平与患者临床病理特征的相关性[n(%)]

项目	n	NEK2 表达				PHF5A 表达			
		阴性(n=12)	阳性(n=68)	$\chi^2$	P	阴性(n=19)	阳性(n=61)	$\chi^2$	P
≥60	47	7(58.33)	40(58.82)			12(63.16)	35(57.38)		
性别				0.325	0.569			0.242	0.623
男	46	6(50.00)	40(58.82)			10(52.63)	36(59.02)		
女	34	6(50.00)	28(41.18)			9(47.37)	25(40.98)		
肿瘤最大径(cm)				0.105	0.746			0.225	0.635
<3	50	7(58.33)	43(63.24)			11(57.89)	39(63.93)		
≥3	30	5(41.67)	25(36.76)			8(42.11)	22(36.07)		
病理类型				0.105	0.746			1.035	0.309
腺癌	50	8(66.67)	42(61.76)			10(52.63)	40(65.57)		
鳞癌	30	4(33.33)	26(38.24)			9(47.37)	21(34.43)		
淋巴结转移				4.413	0.036			4.042	0.044
有	28	1(8.33)	27(39.71)			3(15.79)	25(49.30)		
无	52	11(91.67)	41(60.29)			16(84.21)	36(50.70)		
组织学分化				0.224	0.636			3.078	0.079
中、高分化	45	6(50.00)	39(57.35)			14(73.68)	31(50.82)		
低分化	35	6(50.00)	29(42.65)			5(26.32)	30(49.18)		
TNM 分期				7.816	0.005			12.813	<0.001
I 期+II 期	31	9(75.00)	22(32.35)			14(73.68)	17(27.87)		
III 期+IV 期	49	3(25.00)	46(67.65)			5(26.32)	44(72.13)		

2.4 NSCLC 患者预后的单因素分析 NSCLC 患者生存组和死亡组性别、肿瘤最大径、年龄、病理类型、组织学分化程度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );死亡组较生存组有淋巴结转移、TNM 分期 III 期+IV 期、NEK2、PHF5A 阳性表达患者的比例显著增加( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 NSCLC 患者预后的单因素分析[n(%)]

项目	n	生存组 (n=32)	死亡组 (n=48)	$\chi^2$	P
年龄(岁)				0.696	0.404
<60	33	15(46.88)	18(37.50)		
≥60	47	17(53.12)	30(62.50)		
性别				0.546	0.460
男	46	20(62.50)	26(54.17)		
女	34	12(37.50)	22(45.83)		
肿瘤最大径(cm)				3.556	0.059
<3	50	24(75.00)	26(54.17)		
≥3	30	8(25.00)	22(45.83)		
病理类型				0.889	0.346
腺癌	50	22(68.75)	28(58.33)		
鳞癌	30	10(31.25)	20(41.67)		
淋巴结转移				11.868	0.001

续表 3 NSCLC 患者预后的单因素分析[n(%)]

项目	n	生存组 (n=32)	死亡组 (n=48)	$\chi^2$	P
有	28	4(12.50)	24(50.00)		
无	52	28(87.50)	24(50.00)		
组织学分化				0.696	0.404
中、高分化	45	20(62.50)	25(52.08)		
低分化	35	12(37.50)	23(47.92)		
TNM 分期				9.559	0.002
I 期+II 期	31	19(59.38)	12(25.00)		
III 期+IV 期	49	13(40.62)	36(75.00)		
NEK2 表达				4.183	0.041
阳性	68	24(75.00)	44(91.67)		
阴性	12	8(25.00)	4(8.33)		
PHF5A 表达				20.293	—
阳性	61	16(50.00)	45(93.75)		
阴性	19	16(50.00)	3(6.25)		

注:—表示无数据。

2.5 NSCLC 患者预后的多因素 Cox 回归分析 以 NSCLC 患者是否死亡(是=1,否=0)为因变量,将 NEK2、PHF5A 以及淋巴结转移、TNM 分期作为自变量纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示,NEK2、

PHF5A 都是 NSCLC 患者发生死亡的独立危险因素

( $P < 0.05$ )。见表 4。

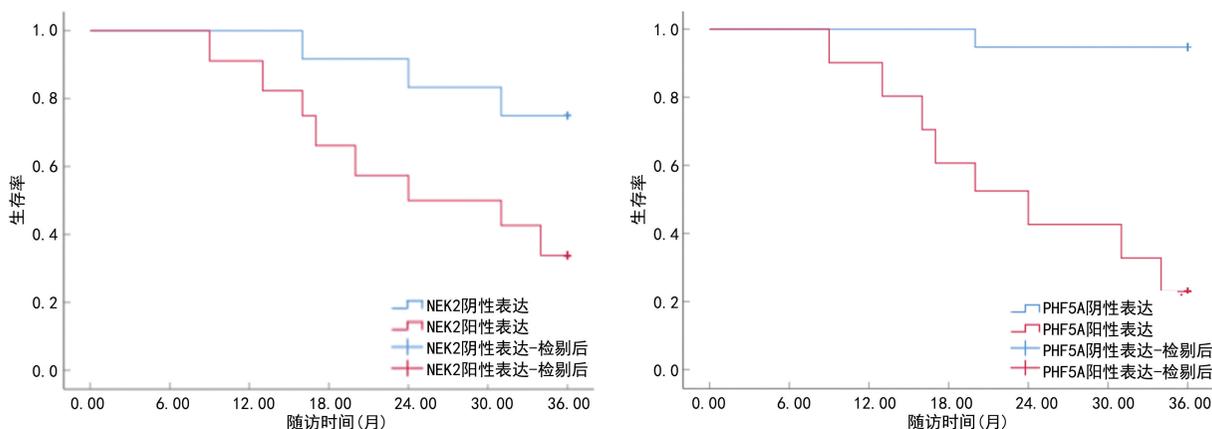


图 3 NEK2、PHF5A 表达与 NSCLC 患者生存率的关系

表 4 NSCLC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

影响因素及赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	HR	95%CI	P
NEK2 表达(阳性=1, 阴性=0)	0.822	0.230	12.772	0.275	1.449~3.571	<0.001
PHF5A 表达(阳性=1, 阴性=0)	1.014	0.239	18.005	2.757	1.726~4.403	<0.001
淋巴结转移(有=1, 无=0)	0.599	0.366	2.677	1.820	0.888~3.729	0.102
TNM 分期(Ⅲ期+Ⅳ期=1, Ⅰ期+Ⅱ期=0)	0.354	0.303	1.366	1.425	0.787~2.581	0.242

### 3 讨 论

肺癌是一种高度侵袭性恶性肿瘤,任由其发展可能发生呼吸困难、咯血、胸痛等症状,严重危及生命。目前被批准的靶向药物治疗如单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂、抗体-药物偶联物等,虽能针对性的对抗晚期 NSCLC 细胞,但不能完全挽救晚期患者生命,因此,选择有效的肿瘤标志物辅助疾病评估依然是现阶段的主要任务<sup>[7-8]</sup>。

NEK2 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,负责调控中心体复制和分离、着丝点附着、纺锤体组装检查点和微管稳定,体内、外研究已证实 NEK2 在包括肺癌在内的多种癌症中过表达,并增加了细胞增殖和染色体不稳定性,调节细胞周期,还能通过稳定程序性死亡受体-1(PD-L1)的表达介导肿瘤免疫逃逸,是治疗多种癌症的新靶点<sup>[9-10]</sup>。CHEN 等<sup>[11]</sup>发现,表皮生长因子受体(EGFR)基因酪氨酸激酶(TK)域的激活突变与 NSCLC 的发生和进展有因果关系,EGFR 突变通过激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路诱导 NEK2 表达,NEK2 表达水平升高促进细胞周期的快速进展,有利于 EGFR 突变型 NSCLC 细胞的快速增殖,同时也会通过抑制细胞凋亡而损害 EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的治疗效果,减少 NEK2 则会抑制细胞生长并恢复 TKI 在 NSCLC 细胞中的灵敏度<sup>[12]</sup>。本研究结果与之一致,NSCLC 癌组织中 NEK2 阳性表达增加,且与淋巴结转移和 TNM 分期有关,提示 NEK2 过表达可能通过促进癌细胞增殖、

调节细胞周期发挥促癌基因的作用,诱导疾病进展。数据库分析发现,NEK 家族基因突变率在 NSCLC 患者中较高,NEK2/3mRNA 高表达与 NSCLC 患者预后不良显著相关,而 NEK1/4/6/7/8/9/10/11mRNA 高表达与预后良好相关<sup>[13]</sup>。采用 Logistic 回归模型构建评分系统确定了 NSCLC 患者生存期的 11 个独立风险基因,其中包括 NEK2<sup>[14]</sup>。本研究结果也显示,NEK2 的表达水平与患者的预后有关,NEK2 阳性表达程度越高,患者生存期越短,生存率越低,推测 NEK2 高表达可能通过增加癌细胞的耐药性,降低治疗效果,促使预后不良的发生。

PHF5A 是锌指蛋白的一个成员,有致癌功能,通常在肿瘤细胞中呈高表达,参与调控癌细胞的增殖、侵袭、迁移和转移,是多种癌症的潜在预后标志物,下调 PHF5A 可抑制肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[15]</sup>。此外,PHF5A 还参与胚胎干细胞的多能性维持、染色质重塑、DNA 损伤修复、胚胎发生和组织形态学发育,可能介导靶基因的异常选择性剪接,作为癌基因/蛋白激活下游信号通路或核转录因子、辅助因子调节异常基因转录因子,参与肿瘤干细胞的生长调控,影响多种恶性肿瘤的发生、发展和患者预后,并为抗肿瘤治疗提供潜在的靶点<sup>[16-17]</sup>。癌症基因组图谱数据库检索发现肺鳞状细胞癌患者的 PHF5A-TOMM22 氧化磷酸化调控网络,为预测患者的总生存提供了一个良好的应用模型<sup>[18]</sup>。有研究发现,PHF5A 与染色体结构域解旋酶 DNA 结合蛋白 4(CHD4)或剪接因子 3B

亚基 1(SF3B1)相互作用随后激活 RhoA/ROCK 信号通路可促进 NSCLC 的增殖和迁移<sup>[19-20]</sup>。PHF5A 也可以通过激活组蛋白去乙酰化酶 8(HDAC8)参与 NSCLC 细胞的干样表型维持,促进肿瘤的发生和发展<sup>[21]</sup>。本研究结果表明,PHF5A 在 NSCLC 癌组织中阳性表达增加,且与淋巴结转移、TNM 分期及患者 3 年预后有关,提示 PHF5A 在 NSCLC 中可能通过刺激信号通路促进癌细胞的迁移和转移,其阳性表达加速了 NSCLC 的进展和预后不良。除此之外,多因素分析结果证实 NEK2、PHF5A 阳性表达都是 NSCLC 患者 3 年发生死亡的独立危险因素,临床上可以将二者的阳性表达作为预测患者预后不良的重要参考指标。

综上所述,NEK2、PHF5A 在 NSCLC 癌组织中阳性表达均增加,二者的表达与 NSCLC 患者预后有关。NEK2、PHF5A 已被证明是治疗 NSCLC 的潜在靶点,遗憾的是,本研究不足之处在于没有靶向干预 NEK2、PHF5A,以分析对 NSCLC 患者的影响,这也是本研究后续需要深入探讨的重点。

## 参考文献

[1] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et al. Lung cancer[J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 535-554.

[2] SUSTER D I, MINO-KENUDSON M. Molecular pathology of primary non-small cell lung cancer[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(8): 784-798.

[3] 杨三虎, 李岩. 沉默 NEK2 通过调节 Wnt 信号通路抑制非小细胞肺癌的细胞增殖[J]. *医学分子生物学杂志*, 2022, 19(6): 472-477.

[4] 王厚慧, 刘芳蕾, 白春学, 等. PHF5A 通过调节 PI3K/AKT 通路促进非小细胞肺癌的增殖和迁移[J]. *中国肺癌杂志*, 2023, 26(1): 10-16.

[5] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(27): 2037-2074.

[6] 赵丹, 宋沙沙, 李杰. 非小细胞肺癌患者癌组织中 SDC3 和 miR-33a-5p 表达水平及其临床诊断价值[J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(7): 914-918.

[7] 陈沁阳, 张杰, 谢晓慧, 等. SMARCA4/BRG1 缺陷型非小细胞肺癌的临床病理特点和诊疗策略[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(3): 155-158.

[8] 林伟伟, 张妍, 陈曦. HER2 阳性非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展[J]. *山东医药*, 2023, 63(13): 108-111.

[9] SHAH D, JOSHI M, PATEL B M. Role of NIMA-related kinase 2 in lung cancer: mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2022, 36(5): 766-776.

[10] HUANG X, ZHANG G, TANG T, et al. One shoot, three birds: targeting NEK2 orchestrates chemoradiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy in cancer treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(2): 188696.

[11] CHEN C, PENG S, LI P, et al. High expression of NEK2 promotes lung cancer progression and drug resistance and is regulated by mutant EGFR[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 475(1-2): 15-25.

[12] BALASUNDARAM A, C GPD. In silico analysis revealed the potential circRNA-miRNA-mRNA regulative network of non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Comput Biol Med*, 2023, 152: 106315.

[13] YANG M, GUO Y, GUO X, et al. Analysis of the effect of NEKs on the prognosis of patients with non-small-cell lung carcinoma based on bioinformatics[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1705.

[14] ZHONG C, LIANG Y, WANG Q, et al. Construction and validation of a novel prediction system for detection of overall survival in lung cancer patients[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(18): 5984-6000.

[15] DIABA-NUHOHO P. Plant homeodomain-finger protein 5A: A key player in cancer progression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169(1): 115857.

[16] 李曼, 程倩倩, 王效静, 等. 恶性肿瘤新靶标 PHF5A 的研究现状及治疗展望[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022, 51(5): 647-655.

[17] LI X, LIU D, WANG Y, et al. PHF5A as a new OncoTarget and therapeutic prospects[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e18010.

[18] ZHAO S, LIU Q, LI J, et al. Construction and validation of prognostic regulation network based on rna-binding protein genes in lung squamous cell carcinoma[J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(12): 1563-1583.

[19] XU N, LIU F, WU S, et al. CHD4 mediates proliferation and migration of non-small cell lung cancer via the RhoA/ROCK pathway by regulating PHF5A[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 262.

[20] BEARD J P, BRESSIN R K, MARKAJ P L, et al. Synthesis and conformational analysis of FR901464-Based RNA splicing modulators and their synergism in drug-resistant cancers[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(21): 14497-14512.

[21] YANG Y, LI M, ZHOU X, et al. PHF5A contributes to the maintenance of the cancer stem-like phenotype in non-small cell lung cancer by regulating histone deacetylase 8[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(3): 439-451.