

• 论 著 •

胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 ROR α 表达水平与 TNM 分期及微卫星不稳定的关系*

徐绘婷, 陈冰燕, 於潇潇, 刘红利 Δ

江苏省南通市肿瘤医院检验科, 江苏南通 226000

摘要:目的 探讨胃癌患者癌组织中 DNA 依赖性蛋白激酶基因 (PRKDC)、叉头框 K1 (FOXK1) 和视黄酸相关孤儿受体 α (ROR α) 水平与 TNM 分期及微卫星不稳定 (MSI) 的关系。方法 选取 2019 年 3 月至 2021 年 2 月在该院胃肠外科行手术治疗的 102 例患者, 术后病理检查均确诊为胃腺癌。根据胃癌 TNM 分期标准将纳入研究的患者分为 I 期 11 例、II 期 35 例、III 期 56 例。对所有胃癌患者癌组织 DNA 进行 MSI 检测, 并且进行癌组织 PRKDC、FOXK1、ROR α 表达水平检测, 以半定量的方式对癌组织细胞的染色强度和染色细胞进行评分。相关性分析采用多元线性回归分析。根据 MSI 检测结果将纳入研究的胃癌患者分为 MSI 组和微卫星稳定 (MSS) 组, 然后对两组间癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 ROR α 表达情况进行比较。结果 I 期、II 期、III 期胃癌患者癌组织的 PRKDC、FOXK1、ROR α 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且胃癌患者癌组织 PRKDC、FOXK1 表达水平: I 期 $<$ II 期 $<$ III 期, 胃癌患者癌组织的 ROR α 表达水平: I 期 $>$ II 期 $>$ III 期。胃癌患者癌组织中 PRKDC、ROR α 表达水平与 TNM 分期均存在相关性 ($P < 0.05$)。根据 MSI 检测结果, MSS 组 52 例, MSI 组 50 例。MSS 组癌组织中 PRKDC、FOXK1 表达水平均低于 MSI 组 ($P < 0.05$), ROR α 表达水平高于 MSI 组 ($P < 0.05$)。PRKDC、FOXK1 在 MSI 组中的阳性表达率高于 MSS 组 ($P < 0.05$)。胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 与 MSI 均存在相关性 ($P < 0.05$)。结论 不同 TNM 分期的胃癌患者其癌组织 PRKDC、FOXK1、ROR α 表达水平存在差异, 胃癌患者癌组织中 PRKDC、ROR α 表达水平与 TNM 分期均存在相关性。MSI 的胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 表达水平会升高, ROR α 表达水平会降低, 胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 与 MSI 均存在相关性。

关键词: 胃癌; 癌组织; DNA 依赖性蛋白激酶基因; 叉头框 K1; 视黄酸相关孤儿受体 α ; TNM 分期; 微卫星不稳

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.020

中图法分类号: R446.8

文章编号: 1673-4130(2022)13-1633-05

文献标志码: A

The relationship between the expression levels of PRKDC, FOXK1 and ROR α in cancer tissues of patients with gastric cancer and the TNM staging and microsatellite instability*

XU Huiting, CHEN Bingyan, YU Xiaoxiao, LIU Hongli Δ

Department of Clinical Laboratory, Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression levels of DNA-dependent protein kinase gene (PRKDC), forkhead frame K1 (FOXK1) and retinoic acid-related orphan receptor α (ROR α) in the cancer tissues of gastric cancer patients and the TNM staging and microsatellite instability (MSI). **Methods** A total of 102 patients who underwent surgery in the department of gastrointestinal surgery of the hospital from March 2019 to February 2021 were enrolled in the study. All patients were diagnosed as gastric adenocarcinoma by postoperative pathology. According to the TNM staging standard of gastric cancer, the patients included in the study were divided into 11 cases of stage I, 35 cases of stage II, and 56 cases of stage III. MSI of cancer tissue DNA in the patients was tested and PRKDC, FOXK1, and ROR α expression levels were measured through the scores which combined the staining intensity and stained cells in a semi-quantitative manner. Correlation analysis was performed using multiple linear regression analysis. According to the MSI test results, the gastric cancer patients were divided into MSI group and microsatellite stable (MSS)

* 基金项目: 江苏省南通市科技计划项目 (MSZ18246)。

作者简介: 徐绘婷, 女, 技师, 主要从事临床检验诊断学的研究。 Δ 通信作者, E-mail: xuhting66221@126.com。

group, and then the expressions of PRKDC, FOXK1 and ROR α in cancer tissues between the two groups were compared. **Results** There were significant differences in the expression levels of PRKDC, FOXK1 and ROR α in cancer tissues of patients with stage I, II and III gastric cancer ($P < 0.05$), and the expression levels of PRKDC and FOXK1 in cancer tissues of patients with gastric cancer: stage I < stage II < stage III, the expression level of ROR α in cancer tissue of patients with gastric cancer: stage I > stage II > stage III. The expression levels of PRKDC and ROR α in cancer tissues of patients with gastric cancer were correlated with TNM staging ($P < 0.05$). According to the MSI test results, there were 52 cases in the MSS group and 50 cases in the MSI group. The expression levels of PRKDC and FOXK1 in cancer tissue in MSS group were lower than those in MSI group ($P < 0.05$), and ROR α was higher than that in MSI group ($P < 0.05$). The positive expression rate of PRKDC and FOXK1 in MSI group was higher than that in MSS group ($P < 0.05$). There were correlations between PRKDC, FOXK1 and MSI in cancer tissues of gastric cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of PRKDC, FOXK1, and ROR α in cancer tissues of gastric cancer patients with different TNM stages were different. The expression levels of PRKDC and ROR α in cancer tissues of gastric cancer patients were correlated with TNM stage. The expression levels of PRKDC and FOXK1 in the cancer tissue of gastric cancer patients with MSI will increase, while the expression level of ROR α will decrease. There is a correlation between PRKDC and FOXK1 in the cancer tissue of gastric cancer patients with MSI.

Key words: gastric cancer; cancer tissue; PRKDC; FOXK1; ROR α ; TNM staging; microsatellite instability

胃癌属于消化系统恶性肿瘤, 生存率低, 是全球癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。截至目前, 胃癌的病理机制尚未完全阐明。因此, 探讨关于胃癌发生发展调控的关键分子, 有助于早期胃癌的诊断和晚期胃癌的靶向治疗。DNA 依赖性蛋白激酶基因 (PRKDC) 是 DNA 修复机制的重要组成部分。PRKDC 在多种肿瘤中表达上调或下调, 在多种癌前细胞中也有异常表达, 提示 PRKDC 在肿瘤发生中可能起重要作用^[2]。叉头框 K1 (FOXK1) 是 FOX 转录因子的家族成员。其表达水平升高可促进肿瘤细胞增殖、周期转换等; 研究发现 FOXK1 在多种实体瘤中高度表达, 包括胃癌等, 参与这些肿瘤的发生和发展^[3]。有研究表明 FOXK1 的表达水平升高与胃肠道肿瘤的生长和侵袭存在紧密的关系, 可作为此类肿瘤的治疗靶点^[4]。视黄酸相关孤儿受体 (ROR α) 在人体脂肪、骨骼肌和脑组织含量较高^[5], 研究发现, ROR α 可调节糖代谢、炎症反应、癌症等^[6]。微卫星状态是人类基因组中低于 10 个核苷酸的短重复序列, 约占总基因的 10%。微卫星不稳定 (MSI) 首先在遗传性非息肉病性直肠癌中发现, 后来在乳腺癌和子宫内膜癌中发现^[7]。目前, MSI 在胃癌中被发现的研究甚少, 本研究拟通过探讨胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 ROR α 水平与 TNM 分期及 MSI 的关系, 旨在为临床胃癌的诊治提供新的方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2021 年 2 月在

本院胃肠外科行手术治疗的 102 例患者, 术后病理检查结果均确诊为胃腺癌, 且无肿瘤家族遗传史, 术前均未进行放化疗。其中男 64 例, 女 38 例; 年龄 44 ~ 76 岁, 平均 (59.17 $\pm$ 5.12) 岁。根据国际抗癌联盟 (UICC) 于 2010 年制定的胃癌 TNM 分期标准将所有患者分为 I 期 11 例、II 期 35 例、III 期 56 例。纳入标准: (1) 通过病理检查确诊为胃腺癌, 符合美国癌症联合委员会 (AJCC) 与国际抗癌联盟 (UICC) 联合制定的第 7 版恶性肿瘤 TNM 分期、日本第 14 版《胃癌处理规约》及我国原卫生部 2011 年版《胃癌诊疗规范》的诊断标准; (2) 术前未进行放化疗等相关治疗; (3) 临床资料完整; (4) 术前均进行胃镜检查; (5) 无精神和认知障碍。排除标准: (1) 合并其他肿瘤; (2) 手术切除不完整; (3) 患有心、肝、肾等重要脏器功能障碍; (4) 不配合研究; (5) 中途退出研究。所有患者均签署知情同意书。本研究符合《赫尔辛基宣言》, 经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 MSI 检测 采用饱和氯化钠法提取组织 DNA。反应体积为 20 μ L, 含引物 0.4 μ mol/L, 10 $\times$ 变性裂解缓冲液 2 μ L, 脱氧核糖核苷三磷酸 200 mmol/L, TaqDNA 聚合酶 1 单位, 基因组 DNA 200 ng。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94 $^{\circ}$ C 45 s, 55 $^{\circ}$ C 45 s, 72 $^{\circ}$ C 60 s, 共 35 个循环, 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。PCR 产物按 1 : 5 的比例与变性裂解缓冲液混合。97 $^{\circ}$ C 变性 10 min, 立即放入冰水中。160 g/L 聚丙烯

酰胺凝胶电泳 4 h,电泳后银染。如果与正常组织相比,胃癌和癌前病变组织中有额外的 DNA 等位片段或等位片段游动,则可判断为 MSI。如果没有,则是微卫星稳定(MSS)。

1.2.2 PRKDC、FOXK1、RORα 表达水平检测 将固定在 10%中性甲醛溶液中并包埋在石蜡中的样品切成 4 μm 厚的薄片,用二甲苯脱蜡并逐渐用乙醇水合。切片在柠檬酸钠缓冲液中煮沸 15 min 以进行抗原修复。在 3%双氧水中浸泡 10 min,去除内源性酶。每片组织加 50 μL 山羊血清,封闭半小时。弃山羊血清,分别加入 50 μL 兔抗人 PRKDC 单克隆抗体、鼠抗人 FOXK1 单克隆抗体、RORα 一抗孵育,4 ℃ 过夜。第 2 天,弃一抗后,加入二抗,孵育半小时,滴下 DAB 显色剂,显微镜下观察组织颜色。后苏木精复染。依次经 70%、80%、90%、95%无水乙醇各 5 min,二甲苯 20 min 后,用中性树脂封膜。在显微镜下观察 PRKDC、FOXK1 和 RORα 蛋白表达水平。

1.2.3 结果判定 由 3 位医生分别进行阅片,并对不同意见的病例进行了观察和讨论,以达成一致意见。根据染色强度和染色细胞百分率进行表达水平评估。随机选取 3 个 10×物镜大小的视野进行肿瘤细胞免疫染色半定量评估:0 分为阴性,1 分为弱阳性,2 分为中等阳性,3 分为强阳性;染色范围等级得分:0~1%为 0 分;>1%~25%为 1 分;>25%~50%为 2 分,>50%~75%为 3 分,>75%~100%为 4 分;根据上述两项得分的总和,将其分为 3 组:0~1 分为阴性表达,>1~4 分为弱阳性表达,>4~7 分为强阳性表达。阳性表达包括弱阳性表达和强阳性表达。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;相关性分析采用多元线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各期胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 RORα 表达情况比较 I 期、II 期、III 期胃癌患者癌组织 PRKDC、FOXK1、RORα 表达水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),胃癌患者癌组织的 PRKDC、FOXK1 表达水平:I 期<II 期<III 期,胃癌患者癌组织的 RORα 表达水平:I 期>II 期>III 期,见表 1。

2.2 胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 RORα 表达水平与 TNM 分期的关系 以胃癌患者 TNM 分期(定义“I 期”=1,“II 期”=2,“III 期”=3)作为因变量,将各期患者的癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 RORα 表达水平作为自变量,纳入多元线性回归模

型,结果显示,胃癌患者癌组织中 PRKDC、RORα 与 TNM 分期均存在相关性($P < 0.05$),见表 2。

2.3 MSS 组和 MSI 组胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 RORα 表达情况比较 根据 MSI 检测结果为 2 个组:MSS 组 52 例,MSI 组 50 例。MSS 组胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 表达水平均低于 MSI 组($P < 0.05$),RORα 表达水平高于 MSI 组($P < 0.05$),见表 3。

表 1 各期胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 RORα 表达水平比较($\bar{x} \pm s$,分)

胃癌分期	<i>n</i>	PRKDC	FOXK1	RORα
I 期	11	3.26±0.12	3.16±0.12	6.26±1.23
II 期	35	4.31±0.14	4.69±1.02	4.25±1.34
III 期	56	6.32±0.16	6.12±1.13	3.09±0.11
<i>F</i>		3 086.911	47.298	65.571
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 RORα 水平与 TNM 分期的关系

变量	偏回归系数	标准误	标准偏回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>
PRKDC	0.482	0.020	0.836	23.539	<0.001
FOXK1	0.028	0.015	0.054	1.921	0.058
RORα	-0.068	0.015	-0.135	-4.452	<0.001

表 3 MSS 组和 MSI 组癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 RORα 表达水平比较($\bar{x} \pm s$,分)

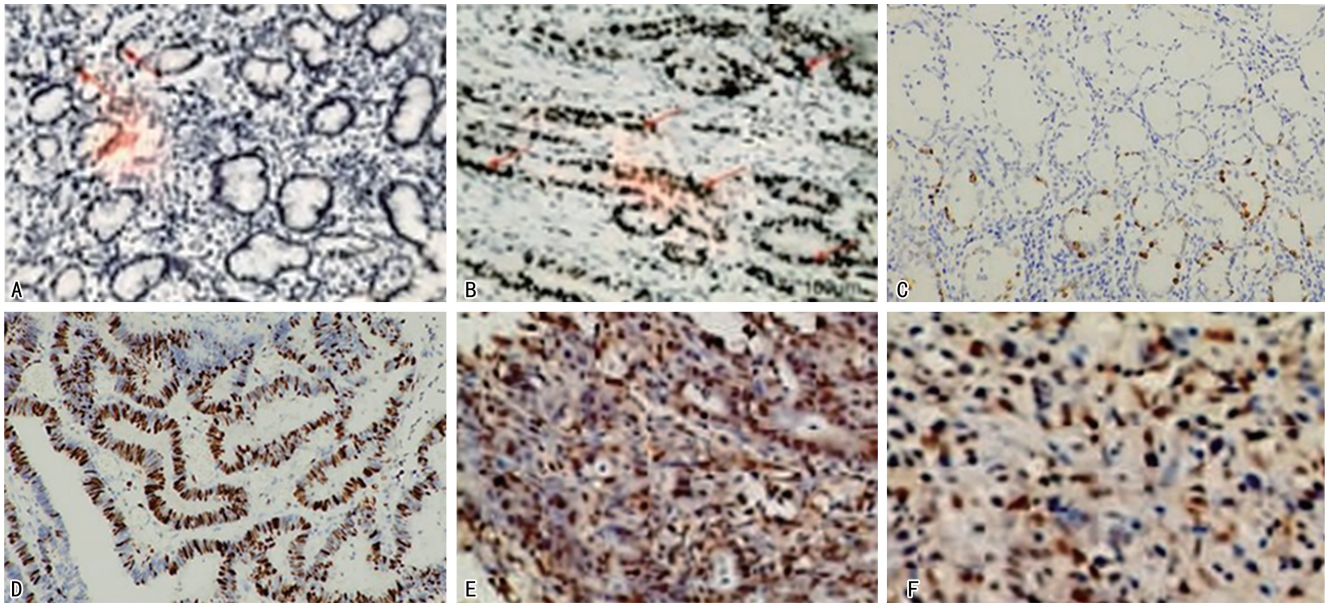
组别	<i>n</i>	PRKDC	FOXK1	RORα
MSS 组	52	3.25±0.13	3.17±0.13	6.27±1.24
MSI 组	50	6.35±0.17	6.13±1.14	3.12±0.12
<i>t</i>		103.698	18.602	17.879
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 MSS 组和 MSI 组胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 RORα 免疫组化染色情况 PRKDC 的阳性表达主要表现为细胞质不同程度着色,高表达时亦会出现细胞核染色;MSS 组 PRKDC 阳性表达率为 26.92%(14/52),MSI 组 PRKDC 阳性表达率为 78.00%(39/50);MSI 组 PRKDC 的阳性表达率高于 MSS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。FOXK1 的阳性表达主要表现为细胞核着色;MSI 组 FOXK1 阳性表达率为 72.00%(36/50);MSS 组 FOXK1 阳性表达率为 5.77%(3/52);MSI 组 FOXK1 阳性表达率高于 MSS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MSS 组中 RORα 的染色强度高于 MSI 组。见图 1。

2.5 胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 RORα

水平与 MSI 的关系 以 MSI 情况(定义“MSS 组”=1,“MSI 组”=2)作为因变量,将两组患者的癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 ROR α 表达水平作为自变量,纳

入多元线性回归模型,结果显示,胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 表达水平与 MSI 均存在相关性 ($P<0.05$),见表 4。



注:A 为 MSS 组 PRKDC 染色情况;B 为 MSI 组 PRKDC 染色情况;C 为 MSS 组 FOXK1 染色情况;D 为 MSI 组 FOXK1 染色情况;E 为 MSS 组 ROR α 染色情况;F 为 MSI 组 ROR α 染色情况。

图 1 MSS 组和 MSI 组胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 ROR α 免疫组化染色结果

表 4 胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 和 ROR α 水平与 MSI 的关系					
变量	偏回归系数	标准误	标准偏回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>
PRKDC	0.306	0.009	−0.951	−35.304	<0.001
FOXK1	0.013	0.006	−0.045	−2.105	0.038
ROR α	−0.001	0.005	0.005	0.238	0.813

3 讨 论

胃癌高病死率的原因之一是大部分患者被诊断时已为晚期,错过了最佳治疗时机^[8]。研究发现,胃癌的标志之一是基因组的不稳定性,这与 DNA 损伤存在紧密的关系^[9]。在 DNA 损伤的情况下,细胞周期可能受信号通路影响,使得细胞增殖减少。而在肿瘤细胞中,DNA 损伤修复途径一般被破坏,导致肿瘤^[10]。胃癌是一种病理机制复杂的恶性肿瘤。侵袭和转移是胃癌患者死亡和复发的主因。胃癌转移的途径有包括直接扩散、淋巴结转移、血行转移等。以上各途径都与很多促进胃癌细胞转移的基因有关,这些基因参与细胞迁移、上皮间充质转化、细胞外基质降解等过程^[11]。因此,探索预测胃癌侵袭转移的基因对胃癌侵袭转移的早期诊断和预后判断具有重要的临床意义。

PRKDC 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 DNA 损伤修复的关键酶。除修复双链 DNA 断裂外,其还参

与调节 DNA 复制、T 细胞表面抗原受体重组等^[12]。作为一种转录因子,PRKDC 调节某些基因表达,在细胞程序性死亡的信号转导中发挥重要作用^[13]。研究发现 PRKDC 表达水平升高,与进展期胃癌和不良预后有关^[14]。FOXK1 作为 FOX 家族的成员,其在癌症中的作用有待解释^[15]。有研究发现,FOXK1 具有癌基因功能,FOXK1 的表达水平升高可能促进胃癌的侵袭^[16]。因此,FOXK1 可作为一种生物标志物来辨别具有更多侵袭性表型的胃癌。恶性肿瘤的发生发展与癌基因的表达密切相关。体细胞的恶性增殖是恶性肿瘤发生的基础,ROR α 可参与内源性凋亡途径,ROR α 通过调节芳香烃受体核转样蛋白 1 基因、时钟基因的表达,激活大量凋亡蛋白,导致相关凋亡因子的表达,使细胞凋亡呈现不可逆转的进展^[17]。ROR α 参与胃癌的发生发展,调节肿瘤细胞的凋亡^[18]。

本研究结果显示,胃癌患者癌组织的 PRKDC、FOXK1 表达水平:Ⅰ期<Ⅱ期<Ⅲ期,胃癌患者癌组织的 ROR α 表达水平:Ⅰ期>Ⅱ期>Ⅲ期,提示不同 TNM 分期的胃癌患者其癌组织的 PRKDC、FOXK1、ROR α 表达水平存在差异,且 PRKDC、FOXK1 表达随 TNM 分期的增加而不断降低,ROR α 表达水平随 TNM 分期的增加而不断升高。进一步分析显示,胃癌患者癌组织中 PRKDC、ROR α 与 TNM 分期均存在相关性 ($P<0.05$),提示 PRKDC、ROR α 可作为

TNM 分期的预测因子,随着浸润的加深,PRKDC 的表达水平逐渐升高。肿瘤分化程度越低,PRKDC 的表达水平越高,可能与丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸化酶的活性有关。PRKDC 可介导肿瘤侵袭相关的多条信号通路,促进肿瘤侵袭^[19]。有课题组应用免疫组化染色等实验证实 ROR α 在人体胃癌组织中表达水平显著降低,并且其表达水平与人体胃癌组织的 TNM 分期显著相关^[20],表明 ROR α 的低表达可能参与胃癌的发生和发展,与本研究结果一致。胃癌的特征是宿主的遗传不稳定性,包括癌基因激活和 MSI。由于 MSI 在直肠癌和遗传性非息肉病中发现,在肺癌、食管癌和子宫癌中也有报道,提示 MSI 也可能参与胃癌的发生和发展。MSI 是一种短重复 DNA 序列(微卫星),发生高频缺失或插入,其是由基因组复制和转录时错配修复系统发生缺陷引起的,当这些蛋白基因发生突变时,会沉默相关蛋白的表达,导致 MSI 并诱发肿瘤^[21],本研究结果显示,MSI 组胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 表达水平均低于 MSI 组($P < 0.05$),ROR α 高于 MSI 组($P < 0.05$),提示 MSI 的胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 表达水平会升高,ROR α 表达水平会降低,进一步相关性分析结果显示,胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 与 MSI 均存在相关性($P < 0.05$),提示 PRKDC、FOXK1 可作为胃癌患者 MSI 的预测因子。

综上所述,不同 TNM 分期的胃癌患者其癌组织的 PRKDC、FOXK1、ROR α 表达水平存在差异,胃癌患者癌组织中 PRKDC、ROR α 与 TNM 分期均存在相关性。MSI 的胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 表达水平会升高,ROR α 表达水平会降低,胃癌患者癌组织中 PRKDC、FOXK1 表达水平与 MSI 均存在相关性。

参考文献

- [1] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4012.
- [2] PUUSTINEN P, KELDSBO A, CORCELLE-TERMEAU E, et al. DNA-dependent protein kinase regulates lysosomal AMP-dependent protein kinase activation and autophagy[J]. Autophagy, 2020, 16(10): 1871-1888.
- [3] TANG M, FENG X, PEI G, et al. FOXK1 participates in DNA damage response by controlling 53BP1 function[J]. Cell Rep, 2020, 32(6): 108018.
- [4] SUKONINA V, MA H, ZHANG W, et al. FOXK1 and FOXK2 regulate aerobic glycolysis[J]. Nature, 2019, 566(7743): 279-283.
- [5] IM D S. Maresin-1 resolution with ROR α and LGR6[J]. Prog Lipid Res, 2020, 78(12): 101034.
- [6] LEE J M, KIM H, BAEK S H. Unraveling the physiologi-

- cal roles of retinoic acid receptor-related orphan receptor α [J]. Exp Mol Med, 2021, 53(9): 1278-1286.
- [7] DE ANGELIS G L, BOTTARELLI L, AZZONI C, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer[J]. Acta Biomed, 2018, 89(9): 97-101.
- [8] JOHNSTON F M, BECKMAN M. Updates on management of gastric cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 24: 21(8): 67-70.
- [9] SONG Z, WU Y, YANG J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2017, 39(7): 1010428317714626.
- [10] CHATTERJEE N, WALKER G C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis[J]. Environ Mol Mutagen, 2017, 58(5): 235-263.
- [11] THRIFT A P, EL-SERAG H B. Burden of gastric cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534-542.
- [12] TAN K T, YEH C N, CHANG Y C, et al. PRKDC: new biomarker and drug target for checkpoint blockade immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000485.
- [13] CHEN Y, LI Y, GUAN Y, et al. Prevalence of PRKDC mutations and association with response to immune checkpoint inhibitors in solid tumors[J]. Mol Oncol, 2020, 14(9): 2096-2110.
- [14] YIN Y, HE Q, LI Y, et al. Emerging functions of PRKDC in the initiation and progression of cancer[J]. Tumori, 2021, 107(6): 483-488.
- [15] HE L, GOMES A P, WANG X, et al. mTORC1 promotes metabolic reprogramming by the suppression of GSK3-Dependent Foxk1 phosphorylation[J]. Mol Cell, 2018, 70(5): 949-960.
- [16] XU H, HUANG S, ZHU X, et al. FOXK1 promotes glioblastoma proliferation and metastasis through activation of Snail transcription[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 3108-3116.
- [17] CHOI W S, LEE G, SONG W H, et al. The CH25H-CYP7B1-ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis[J]. Nature, 2019, 566(7743): 254-258.
- [18] HAN Y H, SHIN K O, KIM J Y, et al. A maresin 1/ROR α /12-lipoxygenase autoregulatory circuit prevents inflammation and progression of nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Invest, 2019, 129(4): 1684-1698.
- [19] 周成友, 余凤, 李玲玲, 等. PRKDC 蛋白在胃癌组织中表达情况及预后关系分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(01): 27-30.
- [20] 苏坚, 夏红, 曾颖, 等. ROR α 高表达对二烯丙基二硫抑制人胃癌细胞增殖与迁移侵袭的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(3): 228-235.
- [21] 屈重行. 胃癌组织中 p53 蛋白表达和微卫星不稳定及其与预后的相关性研究[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(8): 698-702.