

- infarction; a meta-analysis[J]. Cells, 2020, 9(4): 793.
- [17] LIN X, ZHANG S, HUO Z. Serum circulating miR-150 is a predictor of post-acute myocardial infarction heart failure[J]. Int Heart J, 2019, 60(2): 280-286.
- [18] 杨洋, 徐彧, 袁锦霞, 等. 血清 miR-145、miR-150 表达水平与急性心肌梗死患者 PCI 术后心力衰竭的关系[J]. 国际 • 短篇论著 •
- 检验医学杂志, 2022, 43(4): 414-419.
- [19] 屈丽娜, 闫生玲. FABP、PAI-1、心肌纤维化指标在急性心肌梗死中的检测价值[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(4): 55-60.
- (收稿日期: 2022-03-22 修回日期: 2022-07-20)

PRPF3 和 CHEK1 在肝细胞肝癌中的表达水平及临床意义*

梁 伟¹, 李 娟^{1△}, 罗中兴¹, 杨晓刚²
长沙市第三医院: 1. 检验科; 2. 血液肿瘤科, 湖南长沙 410015

摘 要:目的 研究肝细胞肝癌(HCC)患者组织中前 mRNA 加工因子 3(PRPF3)和检查点激酶 1(CHEK1)的表达水平,探讨两者的临床意义。方法 应用 R 语言分析癌症基因组图谱数据库中 HCC 癌组织和癌旁组织中 PRPF3 和 CHEK1 mRNA 表达水平的差异。利用免疫组化检测该院诊治的 86 例 HCC 患者的癌组织和癌旁组织中 PRPF3 和 CHEK1 的蛋白表达水平。Spearman 秩相关分析癌组织中 PRPF3 和 CHEK1 表达水平的相关性。统计学分析癌组织中 PRPF3、CHEK1 表达水平与临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析(Log-rank 检验)分析 PRPF3、CHEK1 表达水平与生存预后的关系。单因素及多因素 COX 回归分析影响 HCC 患者生存预后的危险因素。结果 TCGA 数据库及免疫组化结果, HCC 癌组织中 PRPF3、CHEK1 mRNA 及蛋白表达水平明显高于正常肝组织, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。癌组织中 PRPF3 与 CHEK1 蛋白表达水平呈显著正相关($r = 0.607, P < 0.001$)。不同肿瘤 TNM 分期、病理分级及肝内转移患者癌组织中 PRPF3、CHEK1 蛋白表达水平差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。癌组织中 PRPF3、CHEK1 阳性表达患者 3 年总体生存率明显低于 PRPF3、CHEK1 阴性表达, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。低分化、TNM 分期 II ~ III 期、肝内转移、PRPF3 和 CHEK1 阳性表达是肝细胞肝癌患者不良预后的独立危险因素。结论 HCC 中 PRPF3、CHEK1 表达水平升高, 两者表达水平与肿瘤 TNM 分期、病理分级及肝内转移有关, 是 HCC 患者不良生存预后的独立危险因素。

关键词:肝细胞肝癌; 前 mRNA 加工因子 3; 检查点激酶 1; 临床意义
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.023 **中图法分类号:**R735.7
文章编号:1673-4130(2023)01-0116-05 **文献标志码:**A

肝细胞肝癌(HCC)是常见的消化系统恶性肿瘤, 每年死亡例数达 35.81 万人, 死亡率达 25.85/10 万^[1]。近年来随着外科手术、介入治疗等的发展, 一定程度上提高了 HCC 患者的临床治疗疗效, 延长生存时间, 但仍有部分 HCC 患者首次诊断时已出现肝区疼痛、巩膜黄染、消瘦等中晚期症状, 丧失最佳手术时机^[2]。深入探究 HCC 的疾病发生机制, 寻找能够预测预后的肿瘤标志物, 具有重要意义^[3]。前 mRNA 加工因子 3(PRPF3)编码基因位于 1q21.2, 编码蛋白功能是将细胞核中的 mRNA 前体中剪切去除内含子, 形成由四个小核糖核蛋白和剪接因子组成构成的剪接复合体^[4]。近年来发现, 在皮肤鳞癌^[5]、肝癌^[6]等恶性肿瘤中表达显著升高, 其能够通过激活 JAK2/STAT 3 信号通路, 促进肿瘤的恶性增殖及转移。检查点激酶 1(CHEK1)基因位于 11q24.2, 编码蛋白属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族, 当细胞 DNA 损伤或存在未

完全复制 DNA 时, CHEK1 参与调节细胞周期及 DNA 的损伤修复^[7]。近年来发现, CHEK1 在卵巢癌^[8]、乳腺癌^[9]等恶性肿瘤中表达水平上调, 其作为一种促癌基因, 促进肿瘤的恶性进展。本研究通过分析 HCC 中 PRPF3、CHEK1 的表达, 探讨其临床预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集自 2017 年 3 月至 2018 年 3 月期间于本院诊治的 86 例 HCC 患者为研究对象。其中男 50 例, 女 36 例, 年龄 31~78 岁, 平均(61.2±7.1)岁。纳入标准: (1)接受肝癌切除术, 且经术后病理明确为 HCC。(2)术前无放化疗、靶向治疗史及生物治疗等病史。(3)临床、病理及随访资料完整。(4)患者和家属对本研究知情同意。排除标准: (1)伴肝脓肿等感染性疾病。(2)伴其他器官恶性肿瘤。(3)合并严重的心肺脑等器官功能衰竭。(4)合并血液系统疾病。肿瘤大小: ≤3 cm 者 54 例, >3 cm 者 32

* 基金项目: 湖南省自然科学基金(2019JJ506680)。
△ 通信作者, E-mail: guess0573@163.com。

例;肿瘤 TNM 分期:Ⅰ期 55 例,Ⅱ~Ⅲ期 31 例。病理分级:高中分化 60 例,低分化 26 例;甲胎蛋白(AFP)水平:<400 ng/mL 62 例,≥400 ng/mL 24 例;肝内转移:有 23 例,无 63 例。本研究经经本院伦理委员会批准并通过。

1.2 方法

1.2.1 癌症基因组图谱(TCGA)数据库中 HCC 组织及癌旁组织 PRPF3 和 CHEK1 mRNA 的表达水平
采用 R 3.6.3 对 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中 HCC 数据的 RNA-seq 数据进行分析,同时应用 R 包:中的 ggplot2[3.3.3 版本]进行可视化处理,将 FPKM 格式的 RNAseq 数据转换成了 TPM 格式并进行 log₂ 转化。

1.2.2 免疫组化检测 将 HCC 癌和癌旁组织(距离癌组织边缘 2 cm 以上)放入 10%甲醛固定,石蜡包埋,4 μm 切片后进行免疫组化染色。主要步骤:切片常规脱蜡,梯度乙醇水化,切片放入 0.01 M 柠檬酸缓冲液(pH6.0)中微波炉加热 5 min 进行抗原热修复,3%双氧水去除内源性过氧化物酶,一抗 4℃过夜(PRPF3 稀释比 1:400,购自 Abcam 公司,货号 ab272596;CHEK1 稀释比 1:400,购自 Abcam 公司,货号 ab40866);滴加生物素标记的二抗室温孵育 30 min;辣根过氧化物酶标记三抗室温孵育 30 min,DAB 显色 30 s;苏木素复染细胞核 5 min;梯度乙醇脱水,中性树脂封片。200 倍显微镜下(日本 OLYMBUS, BX53)观察阳性表达情况,染色评分根据染色强度(0:无染色,1:染色浅,2:染色深)和染色面积(0:≤25%,1:25%~50%,2:≥50%)的乘积评估。评分<2 分为阴性表达,≥2 分为阳性表达^[10]。

1.2.3 随访 随访自手术切除之日开始,随访终点为为患者死亡或随访时间结束。以门诊或电话的方式进行随访,每 6 个月随访一次,随访截止时间为 2021 年 3 月。

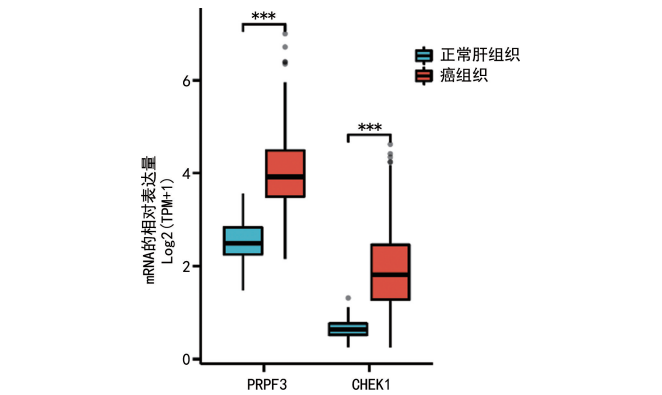
1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件包进行统计分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用两独立样本 *t* 检验。计数数据以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Spearman 秩相关分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析(Log-rank 检验)。采用单因素和多因素 COX 比例风险模型分析影响 HCC 预后的危险因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCGA 数据库中肝细胞肝癌组织与正常肝组织中 PRPF3 和 CHEK1 mRNA 表达水平比较 TCGA 数据库肝细胞肝癌组织中 PRPF3 mRNA 的表达水平显著高于正常肝组织,癌组织中 CHEK1 mRNA 的表达水平显著高于正常肝组织,差异具有统计学意义(*P*<0.001)。见图 1。

2.2 肝细胞肝癌与癌旁组织中 PRPF3 和 CHEK1

蛋白表达水平 癌组织中 PRPF3 阳性表达主要位于细胞质和细胞膜,CHEK1 阳性表达主要位于细胞质和细胞膜,见图 2。癌组织中 PRPF3、CHEK1 的阳性表达率分别为 75.6%(65/86)、73.3%(63/86),癌旁组织中 PRPF3、CHEK1 的阳性表达率分别为 24.4%(21/86)、26.7%(23/86),癌组织中 PRPF3、CHEK1 的阳性表达率明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($\chi^2=45.023, 37.209, P<0.001$)。



注:与正常肝组织比较,****P*<0.001。
图 1 TCGA 数据库肝细胞肝癌与正常肝组织中 PRPF3 和 CHEK1 mRNA 表达水平比较

2.3 癌组织中 PRPF3 和 CHEK1 mRNA 及蛋白表达水平的相关性 利用 R 语言,采用 Pearson 相关分析肝细胞肝癌组织中 PRPF3 和 CHEK1 mRNA 表达水平的相关性,结果 PRPF3 和 CHEK1 mRNA 表达水平呈显著正相关(*r*=0.614,*P*<0.001)。采用 Spearman 秩相关分析肝细胞肝癌组织中 PRPF3 和 CHEK1 蛋白表达水平的相关性,结果两者蛋白表达水平亦呈显著正相关(*r*=0.601,*P*<0.001)。见图 3。

2.4 PRPF3 和 CHEK1 蛋白表达与临床病理特征间的关系 不同肿瘤 TNM 分期、病理分级及肝内转移癌组织中 PRPF3、CHEK1 的表达水平差异具有统计学意义(*P*<0.05),不同患者的性别、年龄、肿瘤大小及 AFP 水平无关(*P*>0.05)。见表 1。

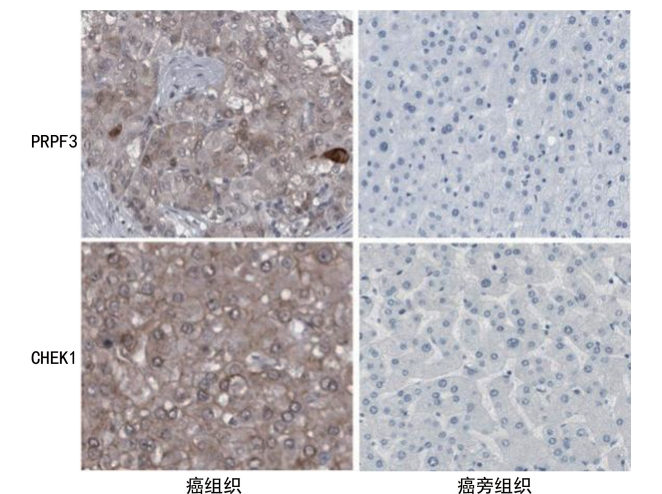


图 2 免疫组化检测癌组织中 PRPF3 和 CHEK1 蛋白表达(×200)

表 1 癌组织中 PRPF3、CHEK1 的表达水平与临床病理特征的关系[n(%)]

参数	n	PRPF3			CHEK1		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄							
<60 岁	33	23(69.70)	1.005	0.227	22(66.67)	1.187	0.276
≥60 岁	53	42(79.25)			41(77.36)		
性别							
男性	50	40(80.00)	1.264	0.261	37(74.00)	0.034	0.854
女性	36	25(69.44)			26(72.22)		
病理分级							
高中分化	60	41(68.33)	5.649	0.017	40(66.67)	4.398	0.036
低分化	26	24(92.31)			23(88.46)		
肿瘤大小							
≤3 cm	54	43(79.63)	1.289	0.256	43(79.63)	3.009	0.083
>3 cm	32	22(68.75)			20(62.50)		
TNM 分期							
I	55	37(67.27)	5.707	0.017	36(65.45)	4.740	0.029
II ~ III	31	28(90.32)			27(87.10)		
AFP(ng/mL)							
<400	62	50(80.65)	3.087	0.079	43(69.35)	1.726	0.189
≥400	24	15(62.50)			20(83.33)		
肝内转移			4.206	0.040		5.220	0.022
有	23	21(91.30)			21(91.30)		
无	63	44(69.84)			42(66.67)		

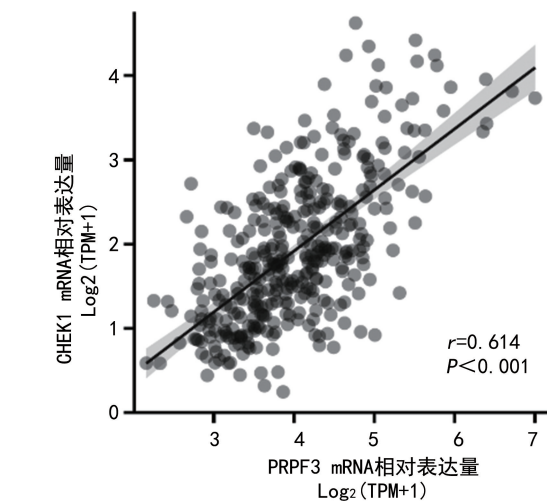


图 3 肝癌癌组织中 PRPF3 和 CHEK1 mRNA 表达水平的相关性

2.5 癌组织中 PRPF3 和 CHEK1 表达对肝细胞肝癌患者生存预后的影响 86 例患者随访 2~36 个月,平均生存时间为(26.1±4.2)个月,随访期间死亡 49 例,3 年总体生存率 43.0%(37/86)。PRPF3 阳性表达组的 3 年总体生存率为 33.8%(22/65),平均生存时间为(22.1±4.0)月;PRPF3 阴性表达组 3 年总体生存率为 71.4%(15/21),平均生存时间为(31.4±

4.2)月;相比于 PRPF3 阴性表达组,PRPF3 阳性表达组患者 3 年总体生存率较低,差异有统计学意义($\chi^2=6.214, P<0.001$),平均生存时间较短,差异有统计学意义($t=9.152, P<0.001$)。

CHEK1 阳性表达组的 3 年总体生存率为 33.3%(21/63),平均生存时间为(23.4±4.3)月;CHEK1 阴性表达组 3 年总体生存率为 69.6%(16/23),平均生存时间为(30.7±4.6)月,相比于 CHEK1 阴性表达组,CHEK1 阳性表达组患者 3 年总体生存率较低,差异有统计学意义($\chi^2=5.817, P<0.001$),平均生存时间较短,差异有统计学意义($t=6.840, P<0.001$)。见图 4。

2.6 单因素及多因素 COX 比例风险模型分析影响肝细胞肝癌患者预后的危险因素 以患者生存状态为因变量(1=死亡,0=存活, t =生存时间),以年龄、性别、肿瘤大小、病理分级、肿瘤 TNM 分期、肝内转移、AFP 水平、PRPF3、CHEK1 为自变量。单因素分析结果表明,肿瘤 TNM 分期 II~III 期、组织低分化、有肝内转移、PRPF3 和 CHEK1 阳性表达是影响肝细胞肝癌患者预后的因素;多因素 Cox 回归分析结果肿瘤组织低分化、TNM 分期 II~III 期、有肝内转移、PRPF3 和 CHEK1 阳性表达是 HCC 患者不良预后的

独立危险因素。见表 2。

表 2 单因素及多因素 COX 比例风险模型分析影响 HCC 患者预后的危险因素

变量	量化赋值	COX 单因素		COX 多因素	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄	<60(参照组)=0,≥60 岁=1	1.177(0.651~2.364)	0.205	—	—
性别	男(参照组)=0,女=1	1.373(0.830~2.262)	0.211	—	—
肿瘤大小	≤3 cm(参照组)=0,>3 cm =1	1.461(1.115~3.607)	0.326	—	—
AFP	<400 ng/mL(参照组)=0,≥400 ng/mL=1	1.989(0.969~4.050)	0.103	—	—
病理分级	高中分化(参照组)=0,低分化=1	1.856(1.396~2.872)	0.005	1.914(1.139~3.157)	0.006
TNM 分期	I(参照组)=0,Ⅱ~Ⅲ期=1	1.898(1.320~2.729)	0.001	1.937(1.131~3.317)	0.016
肝内转移	无(参照组)=0,有=1	1.961(0.950~4.074)	0.028	1.979(0.965~3.395)	0.007
PRPF3	阴性(参照组)=0,阳性=1	0.954(0.921~0.988)	0.009	0.978(0.961~0.995)	0.013
CHEK1	阴性(参照组)=0,阳性=1	0.792(0.660~0.950)	0.012	0.879(0.785~0.984)	0.025

注：—表示无数据。

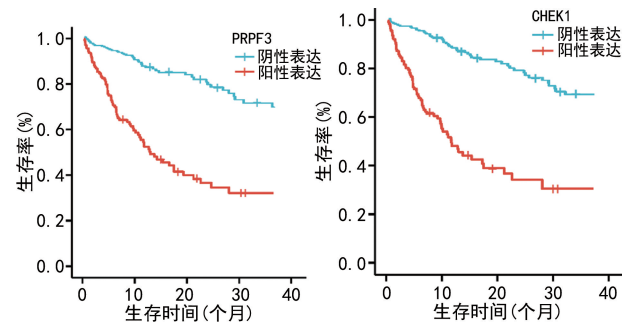


图 4 PRPF3 和 CHEK1 表达对患者生存预后影响

3 讨 论

肝癌是全球癌症相关死亡中第三大死因，具有发病率高，预后较差等特点。根据病理类型，肝癌可分为 HCC，胆管细胞癌和混合型，HCC 最为常见，约占所有类型的 90% 以上。目前，HCC 的治疗包括手术切除、射频消融治疗及系统治疗等，能够延长患者的生存时间，但部分人群治疗后仍可发生肿瘤复发转移，导致患者死亡^[11]。因此，需深入研究 HCC 的疾病发病规律，寻找新的 HCC 预后判断的肿瘤标志物，以指导临床治疗及随访。

mRNA 前体剪接是转录过程中的基本过程，在蛋白质多样性形成方面发挥着重要作用。mRNA 前体剪接异常也是许多疾病，尤其是恶性肿瘤发生发展的病理学的关键^[12]。PRPF3 作为 mRNA 前体剪接的重要剪接因子，在核糖核蛋白复合体形成和募集到活性剪接体发挥重要作用^[13]。近年来发现，恶性肿瘤中 PRPF3 在肿瘤中发挥促癌基因的作用，促进肿瘤的恶性进展^[5]。本研究发现，HCC 癌组织中 PRPF3 在 mRNA 及蛋白表达均较正常肝组织明显升高，与 LIU 等^[6]报道结果一致。PRPF3 表达升高的机制可能与转录调控有关。研究表明，肝癌中 PRPF3 的表达水平受孤儿核受体 HNF4α 的表达水平调控，

HNF4α 能结合到 PRPF3 启动子区域，促进 PRPF3 的表达水平^[14]。此外，肿瘤分期Ⅱ~Ⅲ期、低分化程度及伴肝内转移的 HCC 癌组织中 PRPF3 表达阳性率较高，提示 PRPF3 表达升高参与 HCC 的肿瘤进展。ZUO 等^[5]研究表明，PRPF3 的表达上调通过激活 JAK2/STAT3 信号通路，促进肿瘤细胞的增殖、迁移和转移，阻断 JAK2/STAT3 通路后则能够逆转 PRPF3 诱导的促癌功能。此外，PRPF3 的表达升高还能够通过促进肿瘤微环境中免疫抑制分子如 PD-1 等的表达，抑制肿瘤杀伤 T 淋巴细胞的肿瘤杀伤功能，导致肿瘤进展^[6]。

DNA 损伤反应能够保护基因组完整性，可检测并发出 DNA 损伤信号以进行后续处理^[15-16]。DNA 损伤后细胞周期检查点的激活，促进直接 DNA 修复。当单链 DNA 损伤后，会激活共济失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关激酶(ATR)，进而磷酸化激活 CHEK1^[15-16]。研究发现，CHEK1 可以促进同源重组，稳定并重新启动停滞的复制叉，进而抑制肿瘤细胞的凋亡，促进肿瘤的增殖^[17]。本研究中，HCC 癌组织中 CHEK1 的 mRNA 及蛋白表达水平明显高于癌旁组织，提示 HCC 中 CHEK1 表达水平上调。分析其原因，可能是 CHEK1 表达水平受到微小 RNA 的表达水平调控有关。研究发现，miR-508 能够结合 CHEK1mRNA 的 3'非编码区，抑制其表达，而肿瘤中 miR-508 表达水平下调，导致 CHEK1 mRNA 稳定性升高，促进 CHEK1 的表达^[18]。此外，HCC 癌组织中 CHEK1 的表达水平与肿瘤 TNM 分期、病理分级及肝内转移有关，表明 CHEK1 参与促进 HCC 的肿瘤进展。有研究报道，CHEK1 的表达水平增加能够促进肿瘤细胞 G2/M 期的进行，进而导致肿瘤细胞过度增殖，促进肿瘤进展^[8]。此外，尚有学者发现，肿瘤中

CHEK1 的表达能够促进肿瘤干性的形成,抑制肿瘤细胞对化疗药物的敏感度,导致肿瘤的复发转移^[19]。

本研究进一步分析 PRPF3 和 CHEK1 与 HCC 患者生存预后关系,结果发现 PRPF3 阳性表达、CHEK1 阳性表达的 HCC 患者生存预后较差,提示 PRPF3 和 CHEK1 是判断 HCC 患者生存预后的肿瘤标志物。单因素及多因素 COX 回归分析进一步证实,PRPF3 阳性表达、CHEK1 阳性表达是 HCC 患者不良预后的独立危险因素。因此,PRPF3 和 CHEK1 是重要的 HCC 预后预测肿瘤标志物,检测有助于 HCC 癌组织中两者的表达情况有助于判断 HCC 患者的预后。本研究通过相关性分析发现,HCC 癌组织中 PRPF3 和 CHEK1 的表达呈显著正相关,提示两者可能存在相互作用的关系。目前两者之间的具体作用关系尚不清楚,但有学者利用生物信息学分析发现,CHEK1 是 PRPF3 的重要下游调节因子,两者在肝癌的发生发展中存在协同的关系^[6]。因此,其具体作用机制有待深入探索。

综上所述,HCC 中 PRPF3、CHEK1 表达水平上调,两者表达与肿瘤 TNM 分期、病理分级及肝内转移有关。PRPF3 阳性、CHEK1 阳性表达的 HCC 患者生存预后较差,是 HCC 患者不良生存预后的独立危险因素,可能成为新的 HCC 预后判断的肿瘤标志物。但本研究样本例数有限,有待扩大样本量进一步验证。

参考文献

[1] 冉建朝,王乐,张玥,等. 中国人群肝癌所致 DALYs 疾病负担:1990~2016 年长期分析及预测[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(5):401-409.

[2] 林鹏,蔡敏清,房俊伟,等. 肝癌术后复发的外科治疗研究现状及进展[J]. 器官移植,2022,13(1):111-119.

[3] EL JABBOUR T, LAGANA S M, LEE H. Update on hepatocellular carcinoma; Pathologists' review[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(14):1653-1665.

[4] POZZI B, BRAGADO L, WILL C L, et al. SUMO conjugation to spliceosomal proteins is required for efficient pre-mRNA splicing[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(11): 6729-6745.

[5] ZUO S, LI X, BAO W, et al. Pre-mRNA processing factor 3 enhances the progression of keratinocyte-derived cutaneous squamous cell carcinoma by regulating the JAK2/STAT3 pathway[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):8863-8875.

[6] LIU Y, YANG Y, LUO Y, et al. Prognostic potential of PRPF3 in hepatocellular carcinoma [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(1):912-930.

[7] HAINLEY L E, HUGHSON M S, NARENDRAN A, et al. Chk1 and the host cell DNA damage response as a potential antiviral target in BK polyomavirus infection[J]. Viruses, 2021, 13(7):1353-1362.

[8] JIANG J, WANG S, WANG Z, et al. HOTAIR promotes paclitaxel resistance by regulating CHEK1 in ovarian cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 86(2): 295-305.

[9] YANG X, PAN Y, QIU Z, et al. RNF126 as a biomarker of a poor prognosis in invasive breast cancer and CHEK1 inhibitor efficacy in breast cancer cells[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(7):1629-1643.

[10] 熊兰,周晓榕,刘丹,等. 内质网核糖体结合蛋白 1 表达上调对肝癌细胞迁移与侵袭的影响[J]. 成都医学院学报, 2021, 16(5):5-11.

[11] 买尔旦·赛力木,阿里旦·艾尔肯,柯于必,等. 晚期糖基化终末产物受体对原发性肝癌患者根治术后复发转移及死亡的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(1):22-26.

[12] DI C, SYAFRIZAYANTI, ZHANG Q, et al. Function, clinical application, and strategies of Pre-mRNA splicing in cancer[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(7):1181-1194.

[13] POZZI B, MAMMI P, BRAGADO L, et al. When SUMO met splicing[J]. RNA Biol, 2018, 15(6):689-695.

[14] NIEHOF M, BORLAK J. EPS15R, TASP1, and PRPF3 are novel disease candidate genes targeted by HNF4alpha splice variants in hepatocellular carcinomas[J]. Gastroenterology, 2008, 134(4):1191-1202.

[15] GONG F, MILLER K M. Histone methylation and the DNA damage response[J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2019, 780(6):37-47.

[16] LIU Y, VIDANES G, LIN Y C, et al. Characterization of a Saccharomyces cerevisiae homologue of Schizosaccharomyces pombe Chk1 involved in DNA-damage-induced M-phase arrest [J]. Mol Gen Genet, 2000, 262(2): 1132-1146.

[17] Cortez D. Preventing replication fork collapse to maintain genome integrity[J]. Mol Gen Genet, 2015, 32(6): 149-157.

[18] LI F, SHEN Z, XIAO C, et al. YY1-mediated up-regulation of lncRNA LINC00466 facilitates glioma progression via miR-508/CHEK1[J]. J Gene Med, 2021, 23(1):3287-3299.

[19] WEN Y, HOU Y, YI X, et al. EZH2 activates CHK1 signaling to promote ovarian cancer chemoresistance by maintaining the properties of cancer stem cells[J]. Theranostics, 2021, 11(4):1795-1813.