

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.06.042

CHK2 在肿瘤中作用的研究进展*

罗 媚^{1,3} 肖 玲² 马安迪^{1,3} 周 辉^{3Δ}

(1 南华大学 湖南 衡阳 421000; 2 中南大学湘雅医学院 湖南 长沙 410013; 3 湖南省肿瘤医院 湖南 长沙 410013)

摘要:细胞周期检测点激酶 2 (cell cycle checkpoint kinase 2, CHK2) 是抑癌基因 CHK2 编码的丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 广泛存在于哺乳动物中。它可在 DNA 双链断裂后参与 DNA 修复应答, 并作为重要的信号转导蛋白, 使细胞周期进程发生阻滞, 从而促进 DNA 修复或诱导细胞凋亡。目前在肺癌、乳腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤均发现 CHK2 的缺失, 研究者发现 CHK2 是增强 DNA 损伤治疗在癌症中治疗效果的良好靶标。CHK2 基因作为肿瘤治疗的重要研究靶点, 为肿瘤的治疗研究提供了新的方向。本文就 CHK2 目前在肿瘤中的研究进展做简要综述。

关键词:CHK2; 肿瘤; DNA 损伤应答; 细胞周期

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)06-1193-04

The Research Progress of the Mechanism of CHK2 in Tumor*

LUO Mei^{1,3}, XIAO Ling², MA An-di^{1,3}, ZHOU Hu^{3Δ}

(1 University of South China, Hengyang, Hunan, 421000, China; 2 Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China; 3 Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT: The cell cycle checkpoint kinase 2 (CHK2) is a serine / threonine kinase encoded by the tumor suppressor gene CHK2, which is widely found in mammals. It can be involved in DNA repair response after DNA double strand breaks and act as an important signal transduction protein to block cell cycle progression, promoting DNA repair or inducing apoptosis. At present, CHK2 is found in a variety of malignant tumors such as lung cancer, breast cancer, colorectal cancer and so on. The researchers found that CHK2 is a good target for enhancing the therapeutic effect of DNA damage treatment in cancer. CHK2 gene as an important research target for tumor therapy, for the treatment of cancer provides a new direction. This article summarizes the current research progress of CHK2 in tumor.

Key words: CHK2; Tumor; DNA damage response; Cell cycle

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:**A

Article ID:1673-6273(2018)06-1193-04

前言

1998 年, Matsuoka 在哺乳动物中发现酿酒酵母 Rad53、粟酒裂殖酵母 Cds1 激酶的同源物 CHK2, 并在酵母 DNA 损伤应答过程中保持活性^[1]。真核细胞的 DNA 时刻暴露在各种损伤因素中, 如电离辐射等, 当 DNA 受到损伤时, 尤其是 DNA 双链断裂时, 为了保持基因组的完整性, 毛细血管扩张性共济失调 (ataxia telangiectasia mutation, ATM) 活化并激活 CHK2, 进而活化一系列信号转导通路, 作用于下游不同的靶蛋白, 比如 cyclinB、P53、早幼粒细胞白血病 (promye-locytic leukemia, PML) 蛋白、E2F-1 蛋白等, 最终引起 G1/S 和 (或) G2/M 期的阻滞。后续研究发现 CHK2 与肿瘤的发生发展密切相关, 而且在肺癌、乳腺癌、结直肠癌等多种肿瘤均发现 CHK2 的缺失, 为肿瘤治疗提供了新的研究靶点。

1 CHK2 的结构

人 CHK2 基因一个位于常染色体 22q12.1 上、大小 60kD、含有 14 个外显子的抑癌基因, cDNA 全长为 2061 bp, 其编码的蛋白一类参与细胞周期调控的丝氨酸 / 苏氨酸激酶。在其编码蛋白的 N- 末端, 存在富含丝氨酸 - 谷氨酰胺和苏氨酸 - 谷氨酰胺对的区域, 称为 SQ/TQ 簇结构域 (SCD); 这些 SQ/TQ 基序是 PI3K 激酶家族包括 ATM 和 ATR 磷酸化的位点。像许多蛋白激酶一样, CHK2 激酶的催化功能通过位于激酶结构域内但在活性位点裂口外的多肽区域 (称为激活环或 T 环; 残基 366-406) 的磷酸化来激活。T 环包含几个残基, 其通过自磷酸化以获得有效的激酶活性^[2-3]。在正常生长期间, CHK2 以无活性单体形式存在于细胞核中, 电离辐射或者其他外界条件导致 DNA 断裂时, CHK2 通过 ATM 依赖途径苏氨酸 68 (Thr68) 的磷酸化被激活^[4,5]。

CHK2 激酶是参与 DNA 双链断裂损伤修复过程中重要的信号因子, 它能阻滞细胞周期 G1/S 或 G2/M 期进程, 给细胞修复提供充足的时间。但是如果 CHK2 基因发生突变, 由其编码

* 基金项目: 湖南省卫计委资助项目 (B2015-111); 湖南省自然科学基金项目 (2015JJ6058); 湖南省重点研发计划项目 (2016SK2006)

作者简介: 罗媚, 女, 硕士研究生, 研究方向: 肺癌的发生机制, E-mail: 710109959@qq.com

Δ 通讯作者: 周辉, 男, 硕士生导师, 主任医师, 研究方向: 肺癌的发生机制, E-mail: 2530762237@qq.com

(收稿日期: 2017-05-30 接受日期: 2017-06-25)

的 CHK2 激酶将会减少或者失去活性,从而无法修复受损的 DNA,异常 DNA 不断复制进而导致细胞发生癌变。CHK2 还参与病毒感染过程,在 EBV 感染期间,核抗原 3C(EBNA3C)直接与 CHK2 相互作用,抑制细胞周期 G2/M 期阻滞^[6-9]。CHK2 还参与 DNA 损伤的反应,这对于干细胞基因组的稳定性以及确保准确的分化程序是至关重要的^[8]。此外,CHK2 和昼夜节律钟之也存在联系,它可被周期昼夜节律蛋白 1(PER1),周期昼夜节律蛋白 3(PER3)和 TIMELESS 激活并发生物理反应^[10,11]。

2 CHK2 与细胞周期及细胞凋亡

人类的细胞周期主要经过以下四期:细胞分裂间期的 G1、S、G2 期,以及细胞分裂期的 M 期。每个细胞规律地重复着这一过程,而细胞周期检测点实时监管着这一过程的运行^[12]。CHK2 作为细胞周期检查点可协调细胞周期进程与修复途径,可瞬时阻止细胞分裂或延迟细胞周期进程,为 DNA 复制和有丝分裂的关键阶段提供修复损伤所需的时间。DNA 双链断裂的情况下,CHK2 主要通过以下两种机制阻滞 G1/S 和 G2/M 的细胞周期:其一是由 Cdc25A 磷酸酶参与调节下使 CHK2 被蛋白酶体磷酸化和降解,这一事件阻止了 G1/S 和 S 期进展所需的细胞周期蛋白依赖性激酶 2(Cdk2)的去磷酸化和激活。另外,通过 ATM 和 CHK2 磷酸化使 p53 稳定并激活,活化的 p53 上调细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂 p21 的表达,导致 G1/S 转换停滞^[8]。CHK2 也可通过其他途径参与细胞周期阻滞。例如:CHK2 能使 pRb 磷酸化,进而增强转录失活的 pRb / E2F-1 复合物形成,导致细胞周期 G1/S 阻滞和凋亡抑制^[13]。此外,CHK2 磷酸化可能诱导 G1/S 阻滞的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 LATS2^[14]。还提出了导致细胞周期 G2/M 期阻滞的另外三种机制。其一,CHK2 和 ATM 磷酸化细胞凋亡拮抗性转录因子 Che-1,导致其在损伤后稳定和募集到 p21 和 p53 基因的启动子,引起它们的转录和细胞周期 G2/M 阻滞的维持^[15]。其二,ATM 磷酸化 p53 的一个辅因子丝氨酸 / 苏氨酸激酶受体相关蛋白 STRAP,促进其定位于细胞核中,而由 CHK2 磷酸化的 STRAP 则增强 p53 的稳定性,诱导 p53 依赖性 G2/M 期阻滞^[16]。其三,CHK2 磷酸化和稳定双特异性蛋白激酶 TTK/hMps1,从而导致细胞周期 G2/M 期的进程受到阻滞^[17]。

当 DNA 的损伤无法得到修复时,带有受损 DNA 的细胞会通过 CHK2 激酶调节自动启动凋亡程序。事实上,大量研究表明:CHK2 是参与调节 p53 依赖性细胞凋亡途径不可或缺成员之一。CHK2 还可以通过磷酸化丝氨酸 -364 上的转录因子 E2F-1 来支持 p53 非依赖性凋亡,使转录因子 E2F-1 稳定化转录激活和凋亡诱导以 p53 非依赖性方式相关。此外,CHK2 能使丝氨酸 -117 上的肿瘤抑制基因 PML 磷酸化来提高不依赖 p53 的细胞促凋亡活性^[18]。

3 CHK2 在肿瘤中的表达及作用

肿瘤的发生和发展是一个连续的过程,细胞受到自身及外界等因素协同或序贯作用时,可引起细胞内 DNA 的损伤,从而引起体内原癌或者抑癌基因表达的异常、DNA 修复基因以及凋亡调节基因的改变,继而使细胞向异常方向转化。有研究发现,CHK2 在体细胞和人类遗传性肿瘤(包括乳腺癌,结肠癌,

前列腺癌和肺癌)中呈低频突变状态^[19-26]。此外,研究者还报道了在乳腺癌,结肠直肠癌,卵巢癌中染色体 22q13 上的 CHK2 基因座的丢失^[19-21,27],以及肺癌中 CHK2 表达的表现遗传沉默^[23-26]。在 I157T 的点突变和编码具有减少或缺乏激酶活性的 CHK2 截短突变 1100delC (1100 位的单个胞嘧啶碱基缺失)被证明是人类肿瘤细胞的主要突变,这一方式增加了乳腺癌、前列腺癌以及甲状腺癌等恶性肿瘤发生的风险^[23-29]。因此多数学者认为 CHK2 可能属于抑癌基因,它通过对细胞周期的调控,从而参与各种因素导致的 DNA 损伤修复过程^[30]。

有研究组提出,Mre11 复合体 (Mre11, Rad50, and Nbs1)和 CHK2 对于 DNA 损伤反应的关系在遗传学上接近。该研究组通过建立 Nbs1 (DeltaB / DeltaB)CHK2 (- / -) 和 Mre11 (ATLD1 / ATLD1)CHK2 (- / -)小鼠,检测 Mre11 复合体和 CHK2 在 DNA 损伤反应中的关系。在这些小鼠中,CHK2 缺陷组不改变 Mre11 复合突变体的检查点的缺陷或染色体的不稳定性。然而,双突变小鼠组在 DNA 损伤诱导 p53 调控和凋亡过程表现出协同缺陷。三重突变小鼠也倾向于肿瘤发生。相反,存在 G1 特异性染色体断裂的 DNA-PKcs 缺陷小鼠没有表现出与 CHK2 (- / -)突变体的协同作用。这些数据表明在 S 期和 G2 期发生 DNA 损伤时,CHK2 的缺陷或抑制有使细胞致癌的潜力。最后,CHK2 所在的染色体 22q13 的臂的损失在关于乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌和脑肿瘤研究报道中占重要比例,约 50% 关于结肠癌患者 CHK2 的表达降低,通过定量研究显示 pCHK2 减少,特别是在结肠癌的早期阶段^[31-32]。

4 CHK2 与癌症治疗

尽管从不同肿瘤实验研究获得的结果没有清楚地定义 CHK2 在癌症中的作用,但是在某些情况下它似乎作为癌症易感性基因起作用。目前以 CHK2 作为肿瘤治疗的靶点,引起了国内外许多学者的兴趣。

4.1 CHK2 抑制剂的研究现状

相对于 DNA 损伤反应的其他组成部分来说,CHK2 被认为是增强 DNA 损伤治疗在癌症中治疗效果的良好靶标,这种类型的治疗原理是促使 DNA 损伤应答反应的失效,例如 DNA 修复和细胞周期停滞,或者优先在癌细胞中激活衰老、凋亡或有丝分裂突变程序。就目前来说,CHK2 抑制剂主要有: AZD7762、PV1019、CCT241533、VRX0466617、XL9844、ABI、C3742、NCS10955 等^[33]。其中,部分 CHK2 的抑制剂已经在 I 期临床试验阶段中与其他疗法联合进行疗效评价^[35]。但目前仍有学者提出疑问,这些分子的抗癌功效的评估可能被以下事实所混淆:CHK2 抑制剂通常对 CHK1 具有活性,而 CHK1 具有更明确的先兆活性,尚不能明确 CHK2 抑制的特异性作用。到目前为止,只有 CHK1 特异性或双特异性 CHK1 / CHK2 抑制剂已经进入临床试验^[34-38]。相反,已经有实验提示 CHK2 抑制剂可以为正常细胞提供对放射疗法或化学疗法的保护,这一过程可能是作为诱导 p53 依赖性细胞凋亡中的作用的结果,CHK2 抑制可增加具有 p53 缺陷背景的肿瘤对 DNA 损伤治疗敏感性,这是由于同时缺失 CHK2 和 p53 会导致 G1 / S 和 G2 / M 检查点的失效,因此使细胞对基因毒性剂敏感增强。相比之下,正常细胞将受到较小程度的影响,因为它们保留正常的细胞周期检

查点和 DNA 修复途径^[38]。

4.2 CHK2 与增强放疗敏感性

放疗治疗是用于治愈或控制许多恶性肿瘤有效治疗手段。然而,肿瘤放疗抗性是目前一个显著的临床难题。因此,增强放疗敏感性是目前治疗癌症主要研究热点之一。DNA 损伤剂导致肿瘤增敏的机制是基于大多数肿瘤缺乏 DNA 损伤 G1 期检测点或其它部分整体检测点以进行信号传导应答,而具有高比率的 p53 突变的肿瘤细胞可导致检查点的可用性限于 S 和 G2 期,便于修复 DNA 损伤和保证细胞存活。因此,与正常组织相比,这些完整的检查点的终止可能导致肿瘤细胞死亡。Chen Wei^[23]的研究发现,在人肺腺癌 A549 细胞中,CpG ODN7909 和 X 射线的组合对 G2/M 期阻滞、细胞凋亡和细胞存活率会被 CHK2-siRNA 减弱,这一研究表明 CHK2 的磷酸化增强可能是辐射敏感性增强的途径之一。Huy Q^[38]等人研究发现,在前列腺癌中,CHK2 不仅是雄激素治疗敏感性和前列腺癌生长的负调节因子,而且细胞周期的抑制可增加 CHK2 能与雄激素受体物理结合,从而 CHK2 信号可以使去势抵抗性前列腺癌对雄激素去势治疗和辐射治疗更加敏感。另有研究报道,放疗和化疗是治疗多形胶质细胞瘤的标准治疗方案,然而,其治疗结果是多样的,并且大多数患者对这些治疗反应差。Massimo Squatrito^[39]发现 CHK2 是神经胶质瘤对电离辐射在体内发生反应的必需物之一,也是神经元干细胞区室中 DNA 损伤检查点的必要条件,而 DNA 损伤反应在胶质瘤中发挥肿瘤抑制作用,说明 CHK2 在胶质瘤放疗治疗中也存在潜在增敏作用。

4.3 CHK2 与化疗耐药

如前所述,CHK2 在 DNA 损伤反应中具有明确和重要的作用。DNA 损伤疗法仍然是最常见的癌症治疗方式之一,特别是与具有不同作用机制的药物联合使用。尽管诱导 DNA 损伤是肿瘤控制的有效方法,但是临床中使用的剂量诱导的副作用通常限制了化疗在临床实践中的使用,其药用剂量涉及对血管、消化道和其它器官的毒性。对这些类型药物的检查点调节反应的调节可以作为使细胞对 DNA 损伤剂增敏的潜在策略。有临床数据证明,用 SiRNA 靶向剪切 CHK2 可阻止存活蛋白从线粒体释放并且在多柔比星诱导 DNA 损伤后增强凋亡,进而抑制体内抗性肿瘤的生长。因此,激活的 CHK2 可通过促进肿瘤和细胞存活来规避其自身的肿瘤抑制功能。与此一致,Rosario Perona 指出^[31]CHK2 的阴性表达水平增加可使多柔比星对结肠癌 HCT116 细胞株的细胞毒作用增强。综上所述,CHK2 可能是解决化疗耐药治疗的新方向。

5 结语与展望

总之,由于在 DNA 损伤修复过程中,CHK2 蛋白发挥着重要作用,其已经被很多抗肿瘤药物设为主要靶点。然而为了杀死癌细胞,CHK2 抑制和活化之间的选择取决于许多变量,例如暴露于损伤剂的种类,量级和持续时间,癌细胞的遗传背景,以及特异性和功效。因此,在 CHK2 抑制剂等用于治疗癌症之前,还需要进行大量额外的研究。

参考文献(References)

- [1] Matsuoka S, Elledge S J. Linkage of ATM to cell cycle regulation by the Chk2 protein kinase[J]. Science, 1999, 282(5395): 1893-1897
- [2] Zannini L, Delia D, Buscemi G. CHK2 kinase in the DNA damage response and beyond [J]. Journal of Molecular Cell Biology, 2014, 6 (6): 442-457
- [3] Guo X, Ward M D, Tiedebohl J B, et al. Interdependent phosphorylation within the kinase domain T-loop Regulates CHK2 activity [J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285 (43): 33348-33357
- [4] Heijink A M, Krajewska M, van Vugt M A. The DNA damage response during mitosis[J]. Mutation Research, 2013, 750(1-2): 45
- [5] Choi H H, Choi H K, Jung S Y, et al. CHK2 kinase promotes pre-mRNA splicing via phosphorylating CDK11p110 [J]. Oncogene, 2012, 33(1): 108
- [6] Turnell A S, Grand R J. DNA viruses and the cellular DNA-damage response[J]. Gen Virol, 2012, 93: 2076-2097
- [7] Poon R Y C. DNA damage checkpoints in nasopharyngeal carcinoma [J]. Oral Oncology, 2014, 50(5): 339-344
- [8] Nagaria P, Robert C, Rassool F V. DNA double strand break response in stem cells: Mechanisms to maintain genomic integrity [J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2012, 1830(2): 2345-53
- [9] Lu H, Chu Q, Xie G, et al. Circadian gene expression predicts patient response to neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer[J]. International Journal of Clinical & Experimental Pathology, 2015, 8 (9): 10985-10994
- [10] Im J S, Jung B H, Kim S E, et al. Per3, a circadian gene, is required for Chk2 activation in human cells [J]. Febs Letters, 2010, 584(23): 4731-4734
- [11] Yang X, Wood P A, Hrushesky W J. Mammalian TIMELESS Is Required for ATM-dependent CHK2 Activation and G2/M Checkpoint Control [J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285 (5): 3030-3034
- [12] Johnson D G, Walker C L. Cyclins and cell cycle checkpoints[J]. Annual Review of Pharmacology, 1999, 39(39): 295-312
- [13] Bertincitci J, Barré B, Pen J L, et al. pRb/E2F-1-mediated caspase-dependent induction of Noxa amplifies the apoptotic effects of the Bcl-2/Bcl-xL inhibitor ABT-737 [J]. Cell Death & Differentiation, 2013, 20(5): 755-764
- [14] Okada N, Yabuta N, Suzuki H, et al. A novel Chk1/2-Lats2-14-3-3 signaling pathway regulates P-body formation in response to UV damage[J]. Journal of Cell Science, 2011, 124(Pt 1): 57
- [15] Bacalini M G, Di L D, Catizone A, et al. Poly(ADP-ribosyl)ation affects stabilization of Che-1 protein in response to DNA damage[J]. Dna Repair, 2011, 10(10): 380-389
- [16] Adams C J, Bullock A N. The p53 cofactor Strap exhibits an unexpected TPR motif and oligonucleotide-binding (OB)-fold structure [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, 109(10): 3778-3783
- [17] Liu X, Liao W, Yuan Q, et al. TTK activates Akt and promotes proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(33): 34309
- [18] Stolz A, Ertych N, Bastians H. Tumor suppressor CHK2: regulator of DNA damage response and mediator of chromosomal stability [J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2011, 17(3): 401-405

- [19] Jiang H, Wang B, Zhang F, et al. The Expression and Clinical Outcome of pCHK2-Thr68 and pCDC25C-Ser216 in Breast Cancer [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(11): 1803
- [20] Lu H, Chu Q, Xie G, et al. Circadian gene expression predicts patient response to neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer [J]. International Journal of Clinical & Experimental Pathology, 2015, 8(9): 10985-10994
- [21] Han J, Kurita Y, Isoda H. Genistein-induced G2/M cell cycle arrest of human intestinal colon cancer Caco-2 cells is associated with Cyclin B1 and Chk2 down-regulation [J]. Cytotechnology, 2013, 65(6): 973-978
- [22] Chang W L, Hsu L C, Leu W J, et al. Repurposing of nitroxoline as a potential anticancer agent against human prostate cancer - a crucial role on AMPK/mTOR signaling pathway and the interplay with Chk2 activation [J]. Oncotarget, 2015, 6(37): 39806-39820
- [23] Wei C, Liu X, Qiao T, et al. Impact of CHK2-small interfering RNA on CpG ODN7909-enhanced radiosensitivity in lung cancer A549 cells [J]. Oncotargets & Therapy, 2012, 5(default): 425
- [24] Wang J, Zhang Y, Shudi X U, et al. Prognostic significance of G2/M arrest signaling pathway proteins in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Oncology Letters, 2015, 9(3): 1266-1272
- [25] Wu H, Chen Q, Zhang Y, et al. The role of DNA damage repair and Chk2 protein in hyper-radiosensitivity of lung adenocarcinoma A549 cells [J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences], 2012, 32(5): 750-754
- [26] Lee Y S, Doonan B B, Wu J M, et al. Combined metformin and resveratrol confers protection against UVC-induced DNA damage in A549 lung cancer cells via modulation of cell cycle checkpoints and DNA repair [J]. Oncology Reports, 2016, 35(6): 3735
- [27] Alkema N G, Tomar T, Ag V D Z, et al. Checkpoint kinase 2 (Chk2) supports sensitivity to platinum-based treatment in high grade serous ovarian cancer [J]. Gynecologic Oncology, 2014, 133(3): 591
- [28] Hale V, Weischer M, Park J Y. CHEK2 1100delC Mutation and Risk of Prostate Cancer [J]. Prostate Cancer, 2014, 2014: 294575
- [29] Havranek O, Kleiblova P, Hojny J, et al. Association of Germline CHEK2 Gene Variants with Risk and Prognosis of Non-Hodgkin Lymphoma [J]. Plos One, 2015, 10(10): e0140819
- [30] Ye F, Yang Z, Liu Y, et al. Co-abrogation of Chk1 and Chk2 by potent oncolytic adenovirus potentiates the antitumor efficacy of cisplatin or irradiation [J]. Cancer Gene Ther, 2014, 21(5): 209-217
- [31] Perona R, Moncho-Amor V, Machado-Pinilla R, et al. Role of CHK2 in cancer development [J]. Clinical and Translational Oncology, 2008, 10(9): 538
- [32] Kukita Y, Okami J, Yonedakato N, et al. Homozygous inactivation of CHEK2 is linked to a familial case of multiple primary lung cancer with accompanying cancers in other organs [J]. Cold Spring Harbor Molecular Case Studies, 2016, 2(6): mcs.a001032
- [33] Duong H Q, Hong Y B, Kim J S, et al. Inhibition of checkpoint kinase 2 (CHK2) enhances sensitivity of pancreatic adenocarcinoma cells to gemcitabine [J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(10): 1261-1270
- [34] Yang S H, Kuo T C, Wu H, et al. Perspectives on the combination of radiotherapy and targeted therapy with DNA repair inhibitors in the treatment of pancreatic cancer [J]. World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(32): 7275-7288
- [35] Itamochi H, Nishimura M, Oumi N, et al. Checkpoint kinase inhibitor AZD7762 overcomes cisplatin resistance in clear cell carcinoma of the ovary [J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2014, 24(1): 61-69
- [36] Matthews T P, Jones A M, Collins I. Structure-based design, discovery and development of checkpoint kinase inhibitors as potential anticancer therapies [J]. Expert Opinion on Drug Discovery, 2013, 8(6): 621-640
- [37] Jiang H, Reinhardt H C, Bartkova J, et al. The combined status of ATM and p53 link tumor development with therapeutic response [J]. Genes & Development, 2009, 23(16): 1895-1909
- [38] Ta H Q, Ivey M L, Jr F H, et al. Checkpoint Kinase 2 Negatively Regulates Androgen Sensitivity and Prostate Cancer Cell Growth [J]. Cancer Research, 2015, 75(23): 5093-5105
- [39] Squatrito M, Brennan C W, Helmy K, et al. Loss of ATM/Chk2/p53 pathway components accelerates tumor development and contributes to radiation resistance in gliomas [J]. Cancer Cell, 2010, 18(6): 619-629

(上接第 1158 页)

- [23] Jaremko JL, Jeffery D, Buller M, et al. Preliminary validation of the Knee Inflammation MRI Scoring System (KIMRISS) for grading bone marrow lesions in osteoarthritis of the knee: data from the Osteoarthritis Initiative [J]. RMD Open, 2017, 3(1): e000355
- [24] Rowbotham EL, Grainger AJ. Magnetic Resonance Imaging of Arthritis of the Knee [J]. Semin Musculoskelet Radiol, 2017, 21(2): 113-121
- [25] Claessen KMJA, Canete AN, de Bruin PW, et al. Acromegalic arthropathy in various stages of the disease: an MRI study [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(6): 779-790
- [26] Boeth H, MacMahon A, Eckstein F, et al. MRI findings of knee abnormalities in adolescent and adult volleyball players [J]. J Exp Orthop, 2017, 4(1): 6
- [27] Kon E, Ronga M, Filardo G, et al. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2016, 24(6): 1797-1814
- [28] Chatterjee D, McGee A, Strauss E, et al. Subchondral Calcium Phosphate is Ineffective for Bone Marrow Edema Lesions in Adults With Advanced Osteoarthritis [J]. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473(7): 2334-2342
- [29] Baillet A, Gastaldi R, Ravey JN, et al. Bone Marrow Edema in the Sacroiliac Joint-Degenerative Sacroiliac Joint Disease Might Be More Likely Than Spondyloarthritis: Comment on the Article by Turina et al [J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(5): 1123-1124
- [30] Rolvien T, Schmidt T, Butscheidt S, et al. Denosumab is effective in the treatment of bone marrow oedema syndrome [J]. Injury, 2017, 48(4): 874-879