

## 磷酸化蛋白组学在解决胃癌临床问题中的应用进展

向松, 陈剑辉\*

中山大学附属第一医院 胃肠外科, 广东 广州 510080

**【摘要】** 胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,能快速浸润黏膜下层并具有极高的腹膜播散发生风险,常常导致不良的结局和较低的生活质量。胃癌的生物学行为与激酶水平密切相关,促进这些蛋白水平变化的信号通路正在被不断揭秘,相关的研究涉及病因、诊断、治疗和预后等各个方面。本文回顾了近年来胃癌磷酸化蛋白组学领域的相关文献,针对目前在临床诊治过程中遇到的难题,系统综述了其在促进胃癌精准医疗方面的应用前景。

**【关键词】** 胃癌; 磷酸化; 蛋白组学; 精准医疗

### Advances in the application of phosphoproteomics in solving clinical problems of gastric cancer

Xiang Song, Chen Jianhui\*

Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

\*Corresponding author: Chen Jianhui, E-mail: chenjh45@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world, with rapid infiltration of submucosa and a high risk of peritoneal dissemination, which often leads to adverse outcomes and low quality of life. The biological behavior of gastric cancer is closely related to the level of kinase, and the signal pathways that promote changes in these protein levels are constantly being revealed, and related studies involve etiology, diagnosis, treatment and prognosis. This paper reviews the relevant literatures in the field of gastric cancer phosphorylated proteomics in recent years, and systematically summarizes its application prospect in promoting gastric cancer precision medicine in view of the problems encountered in clinical diagnosis and treatment.

**【Key words】** Gastric cancer; Phosphorylation; Proteomics; Precision medicine

胃癌(gastric cancer, GC)是全球第五大最常见的癌症和第四大癌症死亡原因,每年新发病例超过108万,死亡例数约77万<sup>[1]</sup>。GC的早期诊断一直是困扰医学界的难题,很多患者被明确诊断时已是晚期<sup>[2]</sup>。近年来,寻找可靠的GC相关肿瘤标志物成为研究的热点,因为这将改变晚期诊断癌症的现状,并成为高危人群筛查和术前诊断的福音。目前为止,研究者们已在基因组学、转录组学和蛋白组学等领域进行了不错的尝试,相关的结果对肿瘤的分子异质性作出了较为系统的解释<sup>[3-5]</sup>。

基于疾病蛋白质组序列框架特征,蛋白组学研究为疾病诊断和早期筛查不断寻找新的生物标志物。该组学主要包括表达蛋白组学研究和功能蛋白组学研究,最终目的是探究目标蛋白的生物学功能和分子机制<sup>[6]</sup>。并且,蛋白组学可在多种场景中描绘变化的蛋白质表达和功能特征,包括全细胞水平、组织水平、亚细胞结构、蛋白质复合体和生物体液,因此在确定新的治疗靶点和加速药物开发方面潜力巨大<sup>[7]</sup>。

目前为止,蛋白组学涉及各个领域,相关研究结果已经发表。其中,在胃肠道肿瘤方面,蛋白质翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)是研究的重点。PTMs是指特定化学基团与氨基酸侧链形成的共价、酶促或非酶促附着物,它极大地改变蛋白质的初级多肽序列,甚至可以将蛋白质

基金项目:广东省自然科学基金面上项目(2024A1515010739)

\*通信作者:陈剑辉, E-mail: chenjh45@mail.sysu.edu.cn

类型总数推高至少数千万个<sup>[8]</sup>。常见的 PTMs 主要包括酶催化的磷酸化、乙酰化、甲基化和棕榈酰化,以及非酶促的糖基化和亚硝基化<sup>[9]</sup>(图 1)。其中,磷酸化修饰在 GC 中被广泛研究,因为它是影响蛋白质功能、相互作用及稳定性的主要细胞调控机制之一<sup>[10]</sup>。

蛋白质磷酸化在健康机体中调节许多重要的生理过程,例如细胞的增殖、分化和信号转导。一旦该途径发生改变,将导致严重后果,其中之一就是引发癌症<sup>[11]</sup>。许多信号通路中的磷酸化主要发生在丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基上,这是细胞周期的重要一环,介导众多的病理生理过程<sup>[12]</sup>。任何途径中的磷酸化改变都与癌症密切相关,同时它们也是抗癌药物开发的潜在途径。研究者们基于上述理论基础探寻癌症相关的肿瘤标志物。

本文综述了近年来 GC 相关的磷酸化蛋白组学的研究进展,围绕当前存在的临床问题,全面概述了其在肿瘤诱因、亚型分类、治疗和耐药方面的应用前景。

## 1 磷酸化蛋白组学探究幽门螺杆菌致病机制并提供防治方案

GC 的诱发因素有很多,包括环境和遗传因素,常见的如幽门螺杆菌感染。幽门螺杆菌是一种

革兰氏阴性杆菌,可定植在胃黏膜上皮细胞中,导致慢性炎症<sup>[13]</sup>。幽门螺杆菌感染是 GC 的高危因素,探究其致病机制对癌症防治具有极大的成本效益。早在 2004 年,Ang 等<sup>[14]</sup>试图通过观察激酶通路的信号改变探索幽门螺杆菌致癌的潜在机制,然而受研究设计、技术手段和样本量等方面的限制,影响了结果的全面性和准确性。

幽门螺杆菌的主要毒力因素在于 IV 型分泌系统(type IV secretion system, T4SS),该系统可将细胞毒素相关基因 A (cytotoxin-associated gene A, *CagA*) 注射到宿主细胞中,干扰多种细胞信号通路,包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的激活,从而控制促炎和抗凋亡反应<sup>[15]</sup>。研究表明,*CagA* 进入细胞后,会发生酪氨酸磷酸化,通过识别特异性蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 2,激活激酶,从而诱导细胞形态发生改变<sup>[16]</sup>。2014 年,Glowinski 等<sup>[17]</sup>对比了野生型幽门螺杆菌与特定突变菌株(缺失 *CagA* 或 T4SS 的菌株)在感染细胞后所出现的磷酸化位点差异,最终发现了 85 种不同的位点在感染后受到调节,其中大多数属于促分裂素原活化蛋白激酶家族。该研究证实了 T4SS 和 *CagA* 在幽门螺杆菌诱导宿主细胞酪氨酸磷酸化过程中发挥重要作用,而这些磷酸化效

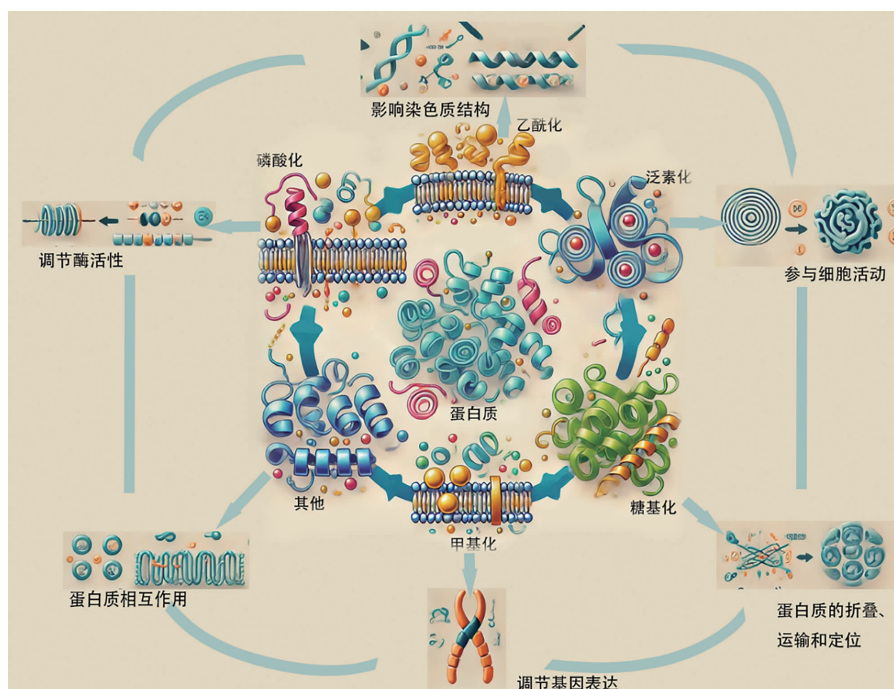


图 1 蛋白质翻译后修饰常见类型的主要作用结果

注:磷酸化通常用于调节蛋白质的活性和功能;乙酰化可以影响染色质结构,在转录因子的激活和代谢酶活性的调节方面发挥作用;泛素化与细胞周期、细胞增殖、细胞凋亡等活动密切相关;糖基化是细胞间通信和蛋白质折叠的重要调节方式;甲基化通常与基因调控有关。

应的结果与细胞癌变密切相关。此外,致癌幽门螺杆菌可以上调胃上皮细胞中的精胺氧化酶(spermine oxidase, SMOX),通过SMOX转导胃上皮细胞中的致癌信号,引起氧化应激诱导的细胞凋亡和DNA损伤<sup>[18]</sup>。与此同时,从胃炎发展到GC的全阶段免疫印迹分析显示,磷酸化EGFR和SMOX在胃炎性疾病中表达增加,并且可以促进DNA损伤的胃上皮细胞存活,这表明磷酸化EGFR和SMOX水平变化是GC启动的关键分子特征<sup>[19]</sup>。

## 2 磷酸化蛋白组学揭示不同胃癌临床表型的异质性

GC的2种主要组织学类型包括弥漫型胃癌(diffuse type gastric cancer, DGC)和肠型胃癌(intestinal type gastric cancer, IGC)<sup>[20]</sup>。DGC由内聚性差的细胞组成,在年轻患者中多见;而IGC由腺体实体细胞组成,常见于老年患者,以男性为主,与胃黏膜萎缩和肠上皮化生密切相关<sup>[21]</sup>。DGC和IGC不同的病理特征和分子特征展现了不同的致癌机制,因此,研究两者的机制差异对实现个体化治疗是有必要的。目前,大规模磷酸化蛋白组学分析已被证实具有应用价值,它可以通过聚类分析揭示差异性的磷酸化位点,并通过研究各组位点之间存在的特异性通路改变,客观地将DGC分成不同的亚型,最后根据不同亚型中的激酶差异探索新的治疗途径<sup>[22]</sup>。此外,综合蛋白组学景观在DGC上已经有了系统的阐述,相关结果得到公认<sup>[4,23]</sup>。相比之下,尽管IGC在GC中占比更高,但仍缺乏调查IGC潜在分子亚型的研究,这些经验的不足或许会阻碍我们对GC异质性的全面理解。究其原因,可能与IGC预后较好且治疗方法较多有关。针对该困境,2023年Shi等<sup>[24]</sup>对196份GC样本(DGC样本83份,IGC样本102份,混合型GC样本11份)进行了多层次蛋白组学分析,在6619种磷蛋白中鉴定了44750个磷酸化位点。研究发现,在相关位点活性的改变下,肿瘤组织中部分蛋白的上调程度与邻近正常组织存在差异,据此可将DGC和IGC分别划分为3种亚型,各种亚型在细胞周期和免疫反应中发挥不同的作用,这证实了DGC和IGC存在普遍分子异质性。

总之,这些研究能帮助人们客观认识到不同GC类型的分子机制差异,为相关的临床表现提供

解释,同时为探索GC治疗中的潜在靶点提供了丰富的资源。

## 3 磷酸化蛋白组学协助探索胃癌转归和治疗新策略

### 3.1 研究胃癌进展的机制及评估预后

对于不可手术切除和复发转移的胃恶性肿瘤,化疗等综合治疗是延长患者生存期的重要手段。然而,鉴于个体差异及相关疗效的不确定性,当前的癌症晚期治疗方案并不能令绝大多数人满意。因此,探究阻断GC恶性进展的分子标志物具有重要价值。研究表明,GC患者体内存在类似轴系的调节通路,其级联反应能够促进GC细胞的增殖和转移<sup>[25]</sup>。基于质谱的磷酸化蛋白组学分析显示,在GC细胞中存在一种特殊结构域结合蛋白——WW结构域结合蛋白2,该蛋白可以使控制组织再生和干细胞活性的通路异常活化,从而在促进GC细胞迁移中发挥关键作用<sup>[26]</sup>。此外,有关肿瘤微环境中的炎症刺激促进GC进展的分子机制也被阐明,相关结果有待临床数据的验证<sup>[27]</sup>。Li等<sup>[28]</sup>对103例食管胃交界处腺癌患者的原发和转移灶进行了多组学研究,重点剖析蛋白的磷酸化修饰在临床中的指导意义。结果发现,一些排他性的特征蛋白在部分肿瘤亚型中高表达,当中一部分被证实与肿瘤患者预后不良相关。他们提出这些蛋白位点可能成为肿瘤亚型的特异性药物靶点,并有助于肿瘤诊断、预后评估和药物开发。除此之外,也有研究者在其他组学研究的基础上综合磷酸化蛋白组学方法开辟新道路。例如,Nagamura等<sup>[29]</sup>发现了肿瘤细胞扩增基因*Met*下游的关键酪氨酸磷酸化蛋白,通过敲除该蛋白基因可以诱导细胞凋亡并选择性地抑制具有*Met*基因的DGC细胞的生长,这种抑制效果不受原有细胞耐药的影响,可以有效抑制包括腹膜转移在内的肿瘤恶性表型。

### 3.2 发现胃癌治疗的新靶点

肿瘤组织中的差异磷酸化蛋白普遍存在,通过比较肿瘤组织与邻近正常组织中相关激酶的改变,可以为发现潜在的治疗靶点提供方案,促进精准医疗发展<sup>[30]</sup>。研究指出,差异磷酸化蛋白之间存在上下游关系,上游激酶的异常调节会导致下游分子的抑制和沉默<sup>[31]</sup>。因此,找出与肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移相关的信号通路,并探索下调信号

通路活性的方法,是目前发现癌症治疗新靶点的有效途径。Najar等<sup>[32]</sup>鉴定了157种蛋白中的350个磷酸化酪氨酸位点,以研究GC细胞中酪氨酸介导的与钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶2(calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2,CAMKK2)相关的分子信号转导。结果发现,在抑制CAMKK2后,不同种类蛋白中的同类磷酸肽被差异磷酸化,导致与肿瘤组织增殖相关的信号通路被抑制,进而达到抗肿瘤效果。此外,Hirano等<sup>[33]</sup>收集了4例接受曲妥珠单抗治疗的人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)阳性GC患者和4例HER2阴性GC患者的肿瘤与癌旁正常组织的配对内镜活检标本,在药物治疗前、后的动态观察中确定了14622个变化的I类磷酸化位点和12749个定量磷酸化位点,揭示了HER2阳性GC患者在接受治疗后发生的分子变化,并可以借此来寻找治疗性激酶靶点。尽管这项研究证实了在小样本活检标本中进行磷酸化蛋白组学分析的可行性,但仍需多中心大规模研究来验证。

总而言之,由于分子异质性和获得性耐药的存在,有效的分子靶向治疗体系尚未建立。与恶性肿瘤相关的部分激酶,常常导致肿瘤细胞浸润、转移、血管生成和耐药。面对现有治疗方式中难以解决的问题,需要加强对信号蛋白的识别,因为这些信号蛋白往往充当了多个传递致癌信号的节点,可能成为治疗的新靶点。

#### 4 磷酸化蛋白组学为晚期胃癌耐药提供解决方案

GC是一种死亡率很高的恶性肿瘤,尽管随着靶向药物的出现,GC的治疗有了质的突破,但其5年生存率仍然较低<sup>[34]</sup>。目前常用的GC相关靶向药物主要包括铂类药物、5-氟尿嘧啶、紫杉醇和伊立替康<sup>[35]</sup>。然而,多药耐药仍是GC分子靶向治疗领域的一个重大障碍,经常导致低效或无效治疗<sup>[36]</sup>。因此,在选择一线治疗方案之前准确识别耐药靶点尤为重要。

2013年, Lee等<sup>[37]</sup>提出通路激活作为一种关键的代偿性细胞内磷酸信号转导事件,可能改变GC细胞对治疗药物的耐药性,其研究证实,当几种干扰信号通路的分子靶向剂和拉帕替尼(一种EGFR和HER2酪氨酸激酶的双重抑制剂)联合应

用时,拉帕替尼的敏感性得以恢复。在此之后,Wu等<sup>[38]</sup>结合动物体内及体外实验证实了同源区域相互作用蛋白激酶3(homeodomain interacting protein kinase 3,HIPK3)在GC中的表达减少与铂类耐药相关。另外,他们通过磷酸化蛋白组学分析,揭示了HIPK3可以抑制调节细胞增殖和运动的关键通路,即哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)和Wnt通路(一种通过自分泌和旁分泌糖蛋白发挥作用的通路)。同时,他们也提出并验证了奥沙利铂联合mTOR和Wnt抑制剂能有效克服HIPK3表达降低引起的铂耐药。此外,还有研究指出,诱导DNA损伤的关键磷酸化位点可能成为放疗耐药性的重要靶点,但其潜在机制仍有待研究<sup>[39]</sup>。

#### 5 结论

磷酸化蛋白组学已成为GC临床实践中不可缺少的工具,并有望在未来得到进一步发展。该组学为胃恶性肿瘤的发生、发展、转移和耐药机制提供了有价值的信息,而且使诊断生物标志物和治疗靶点的发现成为可能,这为肿瘤患者未来的药物发现和精准医疗提供宝贵的资源。此外,进一步将其他已识别的蛋白激酶进行磷酸化蛋白组学分析可能会提供更多潜在的生物标志物,不过被选择的生物标志物在应用于临床之前还需要在更大的人群中进行验证。

#### 参考文献

- [1] LÓPEZ MJ, CARBAJAL J, ALFARO AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world [J]. Crit Rev Oncol Hemat, 2023, 181: 103841.
- [2] 李扬, 年媛媛, 孟宪梅. 胃癌前病变的诊断和治疗现状[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(2): 113-118.
- [3] TOTOKI Y, SAITO-ADACHI M, SHIRAISHI Y, et al. Multiancestry genomic and transcriptomic analysis of gastric cancer [J]. Nat Genet, 2023, 55(4): 581-594.
- [4] MUN DG, BHIN J, KIM S, et al. Proteogenomic Characterization of Human Early-Onset Gastric Cancer [J]. Cancer Cell, 2019, 35(1): 111-124.e10.
- [5] HUANG S, GUO Y, LI Z, et al. Identification and Validation of Plasma Metabolomic Signatures in Precancerous Gastric Lesions That Progress to Cancer

- [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(6): e2114186.
- [6] MONTI M, ORRÙ S, PAGNOZZI D, et al. Functional proteomics[J]. Clin Chim Acta, 2005, 357(2): 140–150.
- [7] HANASH S. Disease proteomics [J]. Nature, 2003, 422 (6928): 226–232.
- [8] PAN Q, SHAI O, LEE L, et al. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing [J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1413–1415.
- [9] GUCCIONE E, RICHARD S. The regulation, functions and clinical relevance of arginine methylation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(10): 642–657.
- [10] ABYADEH M, MEYFOUR A, GUPTA V, et al. Recent Advances of Functional Proteomics in Gastrointestinal Cancers – a Path towards the Identification of Candidate Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Molecular Biomarkers[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8532.
- [11] SINGH V, RAM M, KUMAR R, et al. Phosphorylation: Implications in Cancer[J]. Protein J, 2017, 36(1): 1–6.
- [12] HARSHA HC, PANDEY A. Phosphoproteomics in cancer [J]. Mol Oncol, 2010, 4(6): 482–495.
- [13] YU B, DE VOS D, GUO X, et al. IL-6 facilitates cross-talk between epithelial cells and tumor-associated macrophages in Helicobacter pylori-linked gastric carcinogenesis[J]. Neoplasia, 2024, 50: 100981.
- [14] ANG KL, SHI DL, KEONG WW, et al. Upregulated Akt signaling adjacent to gastric cancers: implications for screening and chemoprevention [J]. Cancer Lett, 2005, 225(1): 53–59.
- [15] BUTI L, RUIZ-PUIG C, SANGBERG D, et al. CagA-ASPP2 complex mediates loss of cell polarity and favors H. pylori colonization of human gastric organoids [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(5): 2645–2655.
- [16] HIGASHI H, TSUTSUMI R, FUJITA A, et al. Biological activity of the Helicobacter pylori virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99 (22): 14428–14433.
- [17] GLOWINSKI F, HOLLAND C, THIEDE B, et al. Analysis of T4SS-induced signaling by H. pylori using quantitative phosphoproteomics [J]. Front Microbiol, 2014, 5: 356.
- [18] SIERRA JC, PIAZUELO MB, LUIS PB, et al. Spermine oxidase mediates Helicobacter pylori-induced gastric inflammation, DNA damage, and carcinogenic signaling [J]. Oncogene, 2020, 39(22): 4465–4474.
- [19] CHATURVEDI R, ASIM M, PIAZUELO MB, et al. Activation of EGFR and ERBB2 by Helicobacter pylori results in survival of gastric epithelial cells with DNA damage[J]. Gastroenterology, 2014, 146(7): 1739–1751. e14.
- [20] LAUREN P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification [J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1965, 64: 31–49.
- [21] ANSARI S, GANTUYA B, TUAN VP, et al. Diffuse Gastric Cancer: A Summary of Analogous Contributing Factors for Its Molecular Pathogenicity [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2424.
- [22] TONG M, YU C, SHI J, et al. Phosphoproteomics Enables Molecular Subtyping and Nomination of Kinase Candidates for Individual Patients of Diffuse-Type Gastric Cancer[J]. iScience, 2019, 22: 44–57.
- [23] GE S, XIA X, DING C, et al. A proteomic landscape of diffuse-type gastric cancer [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 1012.
- [24] SHI W, WANG Y, XU C, et al. Multilevel proteomic analyses reveal molecular diversity between diffuse-type and intestinal-type gastric cancer [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 835.
- [25] PENG S, YIN Y, ZHANG Y, et al. FYN/TOPK/HSPB1 axis facilitates the proliferation and metastasis of gastric cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 80.
- [26] HUM M, TAN H, YANG Y, et al. WBP2 promotes gastric cancer cell migration via novel targeting of LATS2 kinase in the Hippo tumor suppressor pathway [J]. FASEB J, 2021, 35(2): e21290.
- [27] LU G, TIAN S, SUN Y, et al. NEK9, a novel effector of IL-6/STAT3, regulates metastasis of gastric cancer by targeting ARHGEF2 phosphorylation [J]. Theranostics, 2021, 11(5): 2460–2474.
- [28] LI S, YUAN L, XU Z, et al. Integrative proteomic characterization of adenocarcinoma of esophagogastric junction[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 778.
- [29] NAGAMURA Y, MIYAZAKI M, NAGANO Y, et al. PLEKHA5 regulates the survival and peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma cells with Met gene amplification [J]. Oncogenesis, 2021, 10(3): 25.
- [30] SINGH S, PARTHASARATHI KTS, BHAT MY, et al. Profiling Kinase Activities for Precision Oncology in Diffuse Gastric Cancer[J]. Omics, 2024, 28(2): 76–89.
- [31] BABU N, PINTO SM, BISWAS M, et al. Phosphoproteomic analysis identifies CLK1 as a novel

- therapeutic target in gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(5): 796–810.
- [32] NAJAR MA, AREFIAN M, SIDRANSKY D, et al. Tyrosine Phosphorylation Profiling Revealed the Signaling Network Characteristics of CAMKK2 in Gastric Adenocarcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 854764.
- [33] HIRANO H, ABE Y, NOJIMA Y, et al. Temporal dynamics from phosphoproteomics using endoscopic biopsy specimens provides new therapeutic targets in stage IV gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4419.
- [34] SMYTH EC, NILSSON M, GRABSCH HI, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635–648.
- [35] AJANI JA, D'AMICO TA, BENTREM DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2): 167–192.
- [36] KÖBERLE B, TOMICIC MT, USANOVA S, et al. Cisplatin resistance: preclinical findings and clinical implications [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1806(2): 172–182.
- [37] LEE Y, KIM H, KANG M, et al. Phosphoproteomic analysis identifies activated MET–axis PI3K/AKT and MAPK/ERK in lapatinib–resistant cancer cell line [J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45(11): e64.
- [38] WU Q, QI J, LIU Z, et al. HIPK3 maintains sensitivity to platinum drugs and prevents disease progression in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2024, 584: 216643.
- [39] LIU J, LI J, SUN Z, et al. Bel–2–associated transcription factor 1 Ser290 phosphorylation mediates DNA damage response and regulates radiosensitivity in gastric cancer [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 339.

收稿日期: 2024–07–25