

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.028

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail//50.1097.R.20221228.1737.015.html>(2022-12-29)

ATM 启动子甲基化与肿瘤相关性的研究进展*

颜新建 综述,李高峰[△] 审校

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院肿瘤科,湖南株洲 412000)

[摘要] 毛细血管扩张-共济失调症突变基因(ATM)是重要的抑癌基因和 DNA 修复基因,其参与细胞 DNA 损伤的识别、修复,细胞周期及凋亡调控等。DNA 甲基化是表观遗传修饰的主要方式之一,ATM 启动子异常甲基化可引起 ATM 表观沉默,导致细胞的肿瘤易感性及放射敏感性增加,研究 ATM 启动子甲基化可为精准放射治疗及放射治疗增敏提供新的思路。该文主要对 ATM 启动子甲基化与肿瘤的相关性研究进行综述,为深入研究 ATM 启动子甲基化对肿瘤早期诊断、肿瘤放射治疗增敏的作用提供依据。

[关键词] 肿瘤;毛细血管扩张-共济失调症突变基因;DNA 甲基化;放射敏感性;综述

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)10-1582-04

Research progress of the relevance of ATM promoter methylation with tumors*

YAN Xinjian, LI Gaofeng[△]

(Department of Medical Oncology, Zhuzhou Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine of Central South University, Zhuzhou, Hunan 412000, China)

[Abstract] Ataxia telangiectasia-mutated (ATM) gene is an important tumor suppressor gene and DNA repair gene, which involved in cell DNA damage recognition and repair, cell cycle and apoptosis regulation, ect. DNA methylation is one of the main ways of epigenetic modification. Abnormal methylation of ATM promoter can cause ATM apparent silence, which leads to the increase of tumor susceptibility and radiosensitivity of cells. Studying the methylation of ATM promoter can provide new ideas for precise radiotherapy and radiosensitization. In this paper, the correlation between methylation of ATM promoter and tumor was reviewed, in order to provide a basis for further study on the role of methylation of ATM promoter in early diagnosis and radiotherapy sensitization of tumor.

[Key words] neoplasms; ataxia telangiectasia-mutated gene; DNA methylation; radiosensitivity; review

毛细血管扩张-共济失调症突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)是毛细血管扩张-共济失调症(ataxia telangiectasia, AT)的致病基因。AT 是一种罕见的常染色体隐性遗传病,其主要特点有:(1)对放射线高度敏感;(2)肿瘤易感性明显增加;(3)基因及基因组高度不稳定性。ATM 参与细胞 DNA 损伤识别、修复,细胞周期及凋亡调控等,以维持基因组的稳定性^[1-2]。DNA 甲基化是表观遗传修饰的主要方式之一^[3-4],研究表明抑癌基因启动子甲基化与肿瘤发病关系密切^[5]。本文就 ATM 启动子甲基化与肿瘤的相关性作一综述。

1 ATM 的结构与功能

ATM 位于人染色体 11q22~23 上,基因全长约 150 kbp,包含有 66 个外显子,编码一个由 3 056 个氨

基酸组成、相对分子量约 350×10^3 的蛋白质,称为 ATM 蛋白激酶。ATM 蛋白激酶主要参与细胞周期、细胞凋亡调控、DNA 损伤识别及修复^[1,6-7]。ATM 在功能上属于抑癌基因和 DNA 修复基因,野生型 ATM 参与细胞周期调控,阻止细胞凋亡;亦可对 DNA 损伤尤其是 DNA 双链断裂进行快速识别,募集减数分裂重组 11 同源物/RAD50 同源物/细胞周期调节蛋白 p95(MRE11/RAD50/NBS1)复合物到断裂损伤部位,并激活下游一系列分子如组蛋白 2A 变异体(H2AX)、结构维持染色体 1 样 1(SMC-1)、细胞周期检测点激酶 1,2(CHK1,2)、p53 等^[8-9],通过同源重组修复(HR)及非同源末端连接(NHEJ)损伤修复途径修复 DNA 损伤,以维持基因的稳定性。ATM 是 p53 重要的调节物质,ATM 可通过 p53 依赖途径和非

* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2022JJ50101),吉首大学指导性项目(2022-39)。 作者简介:颜新建(1993-),住院医师,硕士,主要从事 DNA 甲基化的研究, [△] 通信作者, E-mail:ligaofeng2018@foxmail.com。

p53 依赖途径参与调节细胞 G_1/S 、 G_2/M 、S 期检查点,使细胞周期阻滞或诱导凋亡^[10]。ATM 是细胞周期调控及 DNA 损伤反应的中心元件,突变型 ATM 由于不能磷酸化相应底物,导致 ATM 蛋白激酶功能丧失,使细胞的肿瘤易感性及辐射敏感性增加^[11-12]。

2 ATM 甲基化与 ATM 功能

2.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是表观遗传修饰的主要方式之一,指甲基基团在 DNA 甲基转移酶(DNMT-1)作用下与 DNA 的 CpG 岛胞嘧啶 5' 位核苷共价结合形成 5-甲基胞嘧啶,存在 5-甲基胞嘧啶的基因其核苷酸序列无变化,但该基因表达抑制,即表观沉默^[3]。DNA 甲基化导致基因沉默的主要机制有:(1)DNA 甲基化干扰特异转录因子及转录辅助因子与各自启动子识别位点结合,多个转录因子如核内原癌基因(c-Myc)、转录因子激活蛋白-2(Ap-2)、环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)等均受到 5-甲基胞嘧啶的影响;(2)5-甲基胞嘧啶与转录抑制因子结合,通过抑制转录正常进行而引起基因沉默;(3)DNA 甲基化可通过改变染色质结构,抑制转录正常进行^[4,13]。抑癌基因 DNA 甲基化被认为是抑癌基因表达异常除缺失和突变外的第 3 种分子机制,抑癌基因 DNA 甲基化与肿瘤发生关系密切。多项研究表明,肿瘤细胞内 DNA 甲基化酶活性异常增高,并可通过调节其他基因影响 DNA 甲基转移酶活性,抑癌基因的异常甲基化使细胞正常的生理调控失衡,最终导致细胞恶变^[5,14-15]。

2.2 ATM 启动子甲基化与 DNA 损伤修复

ATM 从功能上是抑癌基因及 DNA 修复基因,其编码的 ATM 蛋白激酶是细胞 DNA 损伤反应应答的中心元件^[7]。ATM 启动子甲基化可通过转录抑制、染色质重塑等机制使 ATM 蛋白激酶功能抑制,导致细胞对各种致病因素引起的 DNA 损伤不能及时反应、修复,最终导致基因不稳定性增加,细胞发生恶变;由于射线主要的靶分子为 DNA,放射线可引起 DNA 单双链断裂,使 DNA 碱基及结构改变进而影响细胞生物学功能。ATM 的表观状态与电离辐射引起的 DNA 损伤修复能力密切相关,ATM 启动子甲基化可以通过影响 ATM 功能进而对细胞的损伤反应、稳定性发挥重要作用,ATM 蛋白激酶是影响 DNA 复制的信号传导系统重要组成部分,通过对 ATM 蛋白激酶磷酸化调节以调控其下游一系列修复蛋白,最终完成细胞对损伤的反应。ATM 启动子异常或过度甲基化可引起 ATM 蛋白激酶的活性改变,从而导致多个下游修复蛋白的磷酸化,使其失去活性,从而降低 DNA 修复程度^[13],有研究表明 ATM 启动子甲基化与肿瘤细胞放射敏感性的关系密切^[16]。如果通过影响肿瘤细胞 ATM 启动子甲基化状态,有选择性地加重肿瘤细胞的 DNA 损伤,抑制 DNA 修复,就可以达到放射治疗增

敏、提高放射治疗疗效的目的。

3 ATM 启动子甲基化与肿瘤

3.1 ATM 启动子甲基化与肿瘤发病

ATM 启动子甲基化可引起 ATM 功能异常,与多种肿瘤发生关系密切,尤其在乳腺癌及头颈部鳞癌中研究较为深入,这些肿瘤组织或细胞中常出现 ATM 启动子异常甲基化或过度甲基化。DELMONICO 等^[17]研究发现,乳腺癌患者的组织、血液、唾液细胞中均存在 ATM 启动子甲基化,且组织中 ATM 启动子甲基化率最高,可能是潜在的乳腺癌诊断标志物;VO 等^[18]研究发现,78% 的乳腺癌手术标本中存在 ATM 启动子异常甲基化,ATM 甲基化与 ATM mRNA 表达降低有关,局部晚期乳腺癌在分子水平发现 ATM 基因表观沉默,这与乳腺癌发病相关。张楠等^[19]总结发现,ATM 启动子甲基化与乳腺癌易感性增加密切相关,其认为 ATM 启动子甲基化参与乳腺癌的发生、发展。BRENNAN 等^[20]研究发现,外周血白细胞中 ATM mvp2a 位点甲基化增加乳腺癌患病风险,外周血白细胞 ATM 启动子甲基化可作为乳腺癌的标志物。亦有研究初步探索了包括 ATM 在内的基因甲基化谱在乳腺癌早期诊断中的作用,多项研究对 ATM 启动子甲基化在乳腺癌诊断中的作用进行了深入探索^[21-24],其在乳腺癌发病中发挥重要作用,这提示血清 ATM 启动子甲基化可能是乳腺癌尤其是早期乳腺癌较好的诊断标志物。MEHDIPOUR 等^[25]研究发现,73% 的脑肿瘤组织标本存在 ATM 启动子甲基化,且这些标本中 ATM 蛋白激酶低表达,ATM 启动子甲基化可能参与了脑肿瘤细胞异质性的发生。AI 等^[26]研究发现,在 100 例头颈部鳞癌患者中有 25% 的患者存在 ATM 启动子甲基化,且存在 ATM 启动子甲基化的患者相比无甲基化的患者初诊时年龄更小,总生存期更短,这一现象在早期头颈部鳞癌患者中尤其明显,这一结果提示 ATM 启动子甲基化可能在头颈部鳞癌早期阶段就开始发挥作用,且与头颈部肿瘤易感性及生存预后相关。BAKHTIAR 等^[27]总结发现,部分头颈部肿瘤中存在 ATM 启动子异常甲基化,其可能在头颈部肿瘤发病过程中发挥重要作用。BAI 等^[28]研究发现,超过 40% 的结肠腺癌组织中存在 ATM 启动子高甲基化,与 ATM 低表达相关,且在老年结肠癌患者中更加常见,这可能是老年患者细胞损伤监控能力下降及对损伤因素更为敏感所致。RENGUCCI 等^[29]研究发现,结肠癌癌前病变组织中也存在 ATM 启动子甲基化,ATM 高甲基化与肿瘤复发有关,这提示 ATM 启动子甲基化可能参与了结肠癌治疗后的复发。包括 ATM 在内的多个 DNA 修复基因表观沉默可引起肿瘤治疗后复发进展^[30-31]。ATM 蛋白激酶是对细胞 DNA 损伤反应应答的中心元件,其功能异常使细胞 DNA 损伤修复、细

胞周期阻滞、细胞凋亡等调控异常,细胞更容易失去调控发生错误复制,进而出现恶变。ATM 启动子甲基化可通过抑制转录、改变染色质结构等使 ATM mRNA 表达下调,导致 ATM 蛋白激酶表达下调,细胞对于各种损伤因素引起的 DNA 损伤尤其是 DNA 双链断裂不能及时识别、修复,细胞错误复制增加,即肿瘤易感性增加。多项研究表明,ATM 启动子甲基化参与乳腺癌、头颈部肿瘤、结肠癌等肿瘤的发生、发展。总之,ATM 启动子甲基化与肿瘤发病关系十分密切。

3.2 ATM 启动子甲基化与细胞放射敏感性

ATM 启动子甲基化引起 ATM 沉默,ATM 蛋白激酶功能下调,ATM 蛋白激酶功能失常使细胞对外来损伤尤其是放射线引起的 DNA 损伤反应不及时、修复障碍,这些细胞表现出高度的放射敏感性,多个研究表明 ATM 启动子甲基化的肿瘤细胞放射敏感性更高。ROY 等^[32]研究发现,存在 ATM 启动子甲基化的胶质母细胞放射敏感性相较于无甲基化的细胞高 2 倍以上,ATM 启动子甲基化在一定程度上影响了胶质母细胞的放射敏感性和 ATM 表达。KIM 等^[33]研究发现,ATM 启动子异常甲基化与结肠癌细胞放射敏感性增加相关,低 ATM 表达的结肠癌 HTC-116 细胞对放射性高度敏感,基因测序发现这些 HTC-116 细胞 ATM 启动子区发生了高度甲基化,通过 5-氮杂胞苷(5-Azacytidine)消除 ATM 启动子甲基化状态后,HTC-116 细胞的放射敏感性恢复到了一般水平。REN 等^[34]研究发现,DNA 甲基转移酶 1(DNMT-1)可通过使包括 ATM 在内的基因发生高甲基化来增加肿瘤细胞对放射线的敏感性。甲基化抑制剂可通过抑制包括 ATM 在内的 DNA 损伤修复基因发生甲基化,使 DNA 损伤特别是 DNA 双链断裂修复障碍,从而改变胶质母细胞瘤的放射敏感性。抑癌基因启动子异常甲基化在肿瘤的放射治疗中起关键作用,其甲基化水平对放射敏感性的影响取决于对应基因的功能,ATM 启动子高甲基化状态的细胞对放射线高度敏感,相应地,ATM 启动子低甲基化的细胞对放射线相对不敏感,放射治疗疗效差。其他基因如 SIRT7 或甲基化抑制剂可通过调控 ATM 功能来影响细胞的放射敏感性^[35-36]。总之,ATM 启动子甲基化可导致 ATM 表现沉默,其通过抑制 ATM 蛋白激酶功能使细胞 DNA 损伤修复尤其是 DNA 双链断裂修复障碍,而放射线杀伤细胞主要是引起细胞 DNA 单链及双链断裂,如细胞对放射线引起的 DNA 链断裂不能及时反应、修复,细胞周期阻滞或细胞凋亡,这类细胞表现出高度的放射敏感性,这提示可以利用 ATM 启动子甲基化状态差异作为切入点,筛选出高放射敏感性的患者,亦可通过外界干预(如小分子药物等)使肿瘤细胞 ATM 启动子高甲基化,间接或直

接地提高肿瘤细胞的放射敏感性,提高放射治疗疗效,最终使患者获益。

4 小 结

多项研究表明,ATM 启动子异常甲基化与肿瘤发生密切相关。很多肿瘤在早期阶段就可能出现包括 ATM 在内的抑癌基因甲基化状态异常,如能通过高效、简便的方法检测到这些早期改变,这对发现特异的肿瘤标志物、进而指导肿瘤早期筛查具有重大意义^[37-39];更进一步,利用去甲基化药物或其他手段使某些 DNA 修复基因如 ATM 恢复低甲基化状态,可能干扰肿瘤发生进程,从而降低肿瘤的易感性,以预防肿瘤或减缓肿瘤发生。另外,可利用 ATM 启动子甲基化状态差异作为切入点,通过外周血或组织检测肿瘤患者的 ATM 启动子甲基化状态,筛选出对放射线高度敏感的患者,指导精准放疗实践,最终使患者获益。研究表明,ATM 可作为肿瘤放射治疗增敏的靶点,通过各种方式干扰 ATM 蛋白激酶表达,进而影响其功能,这对解决肿瘤耐药、放射治疗抵抗等难题具有重大意义。总之,深入研究 ATM 启动子甲基化对肿瘤的早期诊断、肿瘤放射治疗增敏具有重大意义及前景。

参考文献

- [1] SHILOH Y, ROTMAN G. Ataxia-telangiectasia and the ATM gene: linking neurodegeneration, immunodeficiency, and cancer to cell cycle checkpoints[J]. *J Clin Immunol*, 1996, 16(5): 254-260.
- [2] SAVITSKY K, BAR-SHIRA A, GILAD S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase [J]. *Science*, 1995, 268(5218): 1749-1753.
- [3] JONES A P. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(7): 484-492.
- [4] KLOSE R J, BIRD A P. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators [J]. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31(2): 89-97.
- [5] KULIS M, ESTELLER M. DNA methylation and cancer [J]. *Adv Genet*, 2010, 70: 27-56.
- [6] MEYN M S. Ataxia-telangiectasia, cancer and the pathobiology of the ATM gene [J]. *Clin Genet*, 2010, 55(5): 289-304.
- [7] SHILOH Y, ZIV Y. The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(4): 197-210.
- [8] LEE J H, PAULL T T. ATM activation by DNA double-strand breaks through the Mre11-Rad50-

- Nbs1 complex[J]. *Science*, 2005, 308(5721): 551-554.
- [9] 刘小群. ATM 与肿瘤的关系研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 12(12): 973-977.
- [10] KASTAN M B. DNA damage responses: mechanisms and roles in human disease: 2007 G. H. A. Clowes Memorial Award Lecture [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(4): 517-524.
- [11] WEBER A M, RYAN A J. ATM and ATR as therapeutic targets in cancer[J]. *PharmTherap*, 2015, 149: 124-138.
- [12] JIANG Y, CHEN H C, SU X, et al. ATM function and its relationship with ATM gene mutations in chronic lymphocytic leukemia with the recurrent deletion (11q22. 3-23. 2) [J/OL]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(9): e465 [2022-07-21]. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.69>.
- [13] LEONHARDT H, CARDOSO M C. DNA methylation, nuclear structure, gene expression and cancer[J]. *J Cell Biochem Suppl*, 2000 (Suppl. 35): 78-83.
- [14] SHAMMA A, SUZUKI M, HAYASHI N, et al. ATM Mediates pRB function to control DNMT1 protein stability and DNA methylation[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(16): 3113-3124.
- [15] HIRAKAWA T, NASU K, AOYAGI Y, et al. ATM expression is attenuated by promoter hypermethylation in human ovarian endometriotic stromal cells [J]. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25(6): 295-304.
- [16] ZHU X, WANG Y, TAN L, et al. The pivotal role of DNA methylation in the radio-sensitivity of tumor radiotherapy [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 3812-3819.
- [17] DELMONICO L, MOREIRA ADOS S, FRANCO M F, et al. CDKN2A (p14 (ARF)/p16 (INK4a)) and ATM promoter methylation in patients with impalpable breast lesions [J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(10): 1540-1547.
- [18] VO Q N, KIM W J, CVITANOVIC L, et al. The ATM gene is a target for epigenetic silencing in locally advanced breast cancer [J]. *Oncogene*, 2004, 23(58): 9432-9437.
- [19] 张楠, 车鉴, 白松, 等. 共济失调毛细血管扩张症致病基因与乳腺癌易感性[J]. *生物工程学报*, 2010, 26(1): 9-15.
- [20] BRENNAN K, GARCIA-CLOSAS M, ORR N, et al. Intragenic ATM methylation in peripheral blood DNA as a biomarker of breast cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(9): 2304-2313.
- [21] BEGAM N, JAMIL K, RAJU S G. Promoter hypermethylation of the ATM gene as a novel biomarker for breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(11): 3003-3009.
- [22] SCOTT C M, JOO J E, O'CALLAGHAN N, et al. Methylation of breast cancer predisposition genes in early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Registry [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165436 [2022-07-21]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165436>.
- [23] TANG Q, CHENG J, CAO X, et al. Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review [J]. *Clin Epigenetics*, 2016; 8: 115.
- [24] YI L, LUO P, ZHANG J. Identification of aberrantly methylated differentially expressed genes in breast cancer by integrated bioinformatics analysis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 16229-16243.
- [25] MEHDIPOUR P, KARAMI F, JAVAN F, et al. Linking ATM promoter methylation to cell cycle protein expression in brain tumor patients: cellular molecular triangle correlation in ATM territory [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1): 293-302.
- [26] AI L, VO Q N, ZUO C L, et al. Ataxia-telangiectasia-mutated (ATM) gene in head and neck squamous cell carcinoma: promoter hypermethylation with clinical correlation in 100 cases [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(1): 150-156.
- [27] BAKHTIAR S M, ALI A, BARH D. Epigenetics in head and neck cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1238: 751-769.
- [28] BAI A H, TONG J H, TO K F, et al. Promoter hypermethylation of tumor-related genes in the progression of colorectal neoplasia [J]. *Int J Cancer*, 2004, 112(5): 846-853.
- [29] RENGUCCI C, DE MAIO G, CASADEI GARDINI A, et al. Promoter methylation of tumor suppressor genes in pre-neoplastic lesions; potential marker of disease recurrence [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014; 33(1): 65.
- [30] BERNSTEIN C, BERNSTEIN H. Epigenetic reduction of DNA repair in progression to gastrointestinal cancer [J]. *World J Gastroint Oncol*, 2015, 7(5): 30-46. (下转第 1589 页)

得到提高。但在实施分层递进教学时,应当注意以下方面:(1)不为分层而分层。每个学员的知识、能力、背景具有明显的个体差异^[11],培训年级的不同并不一定反映其能力差异,强行分层可能导致“一刀切”;在诸如讲座等知识讲授环节,强行分层分对象开展,可能会忽视学员的主观能动性并增加无用功。(2)教学分层但平等对待。对于带教老师,应当讲究方式方法,僵硬的分层对待可能引起学员反感,而且不利于临床教学工作的正常进行,因此需要教学基地和带教老师把握平衡,提高教学艺术。

本科室把握教学改革前沿,将分层递进教学理念融入日常教学,将不同年级住培学员进行目标、方法、考核分层,重点在教学查房、病例讨论、小讲课和技能操作方面实施,获得了学员和带教老师的一致认可,学员的理论、操作成绩也获得了较大提高。因此,分层递进教学能够有效提高胸外科住培管理水平和学员素质能力,值得推广。

参考文献

- [1] 李妮,刘铁梅.我国住院医师规范化培训的历程、成效及问题分析[J].中国医药导报,2022,19(9):190-193.
- [2] 姜晓莹,陈予宁,冯雪颖,等.胜任力为导向的住院医师分层递进式培训模式研究[J].中国高等医学教育,2020,34(1):14-15.
- [3] 陈皓阳,穆林,莫雯茜,等.我国住院医师规范化培训现状的系统评价[J].卫生经济研究,2022,

(上接第 1585 页)

- [31] LIU J,LI H,SUN L,et al. Aberrantly methylated-differentially expressed genes and pathways in colorectal cancer[J]. Cancer Cell Int,2017;17:75.
- [32] ROY K,WANG L,MAKRIGIORGOS G M,et al. Methylation of the ATM promoter in glioma cells alters ionizing radiation sensitivity [J]. Biochem Biophys Res Commun,2006,344(3): 821-826.
- [33] KIM W J,VO Q N,SHRIVASTAV M,et al. Aberrant methylation of the ATM promoter correlates with increased radiosensitivity in a human colorectal tumor cell line[J]. Oncogene, 2002,21(24):3864-3871.
- [34] REN J,CHU Y,MA H,et al. Epigenetic interventions increase the radiation sensitivity of cancer cells[J]. Curr Pharm Des,2014,20(11): 1857-1865.
- [35] TANG M,LI Z,ZHANG C,et al. SIRT7-mediated ATM deacetylation is essential for its deactivation and DNA damage repair [J]. Sci

39(1):73-77.

- [4] 王伟,徐家丽,陈晓晖,等.住院医师规范化培训学员过程考核的建立和实施[J].中国继续医学教育,2022,14(7):125-129.
- [5] 方颖,周达.分层递进式教学法在消化科住院医师规范化培训中的探索与思考[J/CD].科教导刊(电子版),2022,14(3):126-128.
- [6] 曾添洋,陈焕文. CBL 教学在胸心外科临床教学中的应用效果评价[J].中华医学教育探索杂志,2021,20(1):63-65.
- [7] 宋剑非.胸心外科理论与临床教学探讨[J].华夏医学,2009,22(5):953-954.
- [8] 袁贤凤,刘卫华,邓兰,等.以立项形式开展分层递进院级专项教改课题对提高住院医师规范化培训质量的作用研究[J].中国毕业后医学教育,2022,6(1):65-69.
- [9] 高映,陈燕,姜雪峰,等.分层递进式情景模拟教学在内科专业住院医师规范化培训中的探讨与实践[J].中国毕业后医学教育.2021,5,(5): 426-30.
- [10] 李斌,濮娟,朱金鑫.不同类型住院医师六大核心能力分析[J].解放军医院管理杂志,2019,26(9):831-833.
- [11] 郭峰,王煜. Mini-CEX 和雷达图在指导住院医师个体化培养中的应用[J].中国高等医学教育,2019,33(11):41-43.

(收稿日期:2022-10-11 修回日期:2023-02-11)

Adv,2019;5(3):1118.

- [36] GURSOY-YUZUGULLU O,CARMAN C,SE-RAFIM R B,et al. Epigenetic therapy with inhibitors of histone methylation suppresses DNA damage signaling and increases glioma cell radiosensitivity [J]. Oncotarget, 2017, 8 (15): 24518-24532.
- [37] KALIA M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenge [J]. Metabolism,2015,64(Suppl. 1):16-21.
- [38] ZHAO G,LIU X,LIU Y,et al. Aberrant DNA methylation of SEPT9 and SDC2 in stool specimens as an integrated biomarker for colorectal cancer early detection [J]. Front Genet, 2020, 11:643.
- [39] RAOS D,ULAMEC M,BOJANAC A K,et al. Epigenetically inactivated RASSF1A as a tumor biomarker[J]. Bosn J Basic Med,2021,21(4): 386-397.

(收稿日期:2022-11-18 修回日期:2023-02-16)