DOI: 10.14188/j.1671-8852.2022.0696
文章编号 1671-8852(2025)01-0086-07

基于生物信息学鉴定骨关节炎滑膜的核心基因及预测模型

姜福泽 任洵杉 周庞虎
武汉大学人民医院骨科 湖北 武汉 430060

摘要 目的：鉴定骨关节炎（OA）的核心基因，探寻OA的早期诊断标志物。方法：从GEO数据集中下载了OA滑膜微阵列数据进行分析，通过网络分析整合了多个数据集中的差异表达基因（DEGs）。我们使用了DAVID来注释这些DEGs，并构建了一个蛋白质-蛋白质相互作用网络来描述基因的相关性。然后，通过MCODE进行了聚类分析，并利用LASSO回归构建分类模型，最后利用受试者工作特征（ROC）曲线对模型的预测能力进行评价。结果：我们鉴定了349个DEGs，其中MCODE评分较高的聚类包含17个DEGs。由LASSO回归构建的预测模型中包含了6个基因（CSTF36、HNRNPK、HNRNPU、PCBP2、SF3B1、SRSF4），其ROC曲线下的面积为99.2%。Logistic回归分析和Pearson相关性分析表明CSTF3、PCBP2和SRSF4可能与OA的发病具有最密切的关系。结论：我们提出的这个包含6个基因的分类模型对OA具有较高的诊断价值。此外，CSTF3、PCBP2和SRSF4可能是OA的特异性生物标志物，其功能值得进一步研究。

关键词 骨关节炎；生物信息学；核心基因；标志物
中图分类号 R687.4
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Identification of hub genes and prediction models of osteoarthritis synovium based on bioinformatics

JIANG Fuze, REN Xunshan, ZHOU Panghu
Dept. of Orthopedics, Remin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To identify the hub genes associated with osteoarthritis (OA) and explore its potential early diagnostic biomarkers. **Methods:** The OA synovial microarray data was downloaded from the GEO dataset and differentially expressed genes (DEGs) were integrated from multiple datasets through the network analysis. DAVID was used to annotate these DEGs, and a protein-protein interaction network was constructed to illustrate gene relationships. Cluster analysis was performed using MCODE, followed by constructing a classification model with LASSO regression. Finally, the model's predictive power was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** A total of 349 DEGs were identified, with the highest MCODE scoring cluster containing 17 DEGs. Six genes (CSTF36, HNRNPK, HNRNPU, PCBP2, SF3B1, and SRSF4) were included in the predictive model constructed by LASSO regression with an area under the curve (*AUC*) of

作者简介：姜福泽，男，1997—，医学硕士生，主要从事骨关节疾病的研究，E-mail:8075445710@qq.com
通信作者：周庞虎，男，1981—，医学博士，主任医师，教授，博士生导师，主要从事骨关节疾病、运动医学、生物材料的研究，E-mail: zhoupanghu@126.com

99.2%. Logistic regression analysis and Pearson correlation analysis indicated that CSTF3, PCBP2, and SRSF4 might have the closest association with OA development. **Conclusion:** The proposed classification model, which contains six genes, has a high diagnostic value for OA. Furthermore, CSTF36, PCBP2, and SRSF4 may serve as specific biomarkers for OA, warranting further investigation into their functions.

Key Words　Osteoarthritis; Bioinformatics; Hub Genes; Biomarkers

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是全球范围内最常见的慢性关节病之一，其患病率约为4.23%[1]。由于人口老龄化和肥胖问题的日益严重，骨关节炎的发病率仍在上升。骨关节炎是一种累及滑膜、半月板、软骨下骨和髌下脂肪垫等关节组织的疾病[2]。根据世界卫生组织2017年的调查结果，四分之一的骨关节炎患者最终会进展至残疾，这给家庭和社会造成了巨大的经济负担[3,4]。然而，早期诊断骨关节炎的方法有限[5]，影像学方法也无法可靠地预测疾病的早期进展[6,7]。因此，目前亟须寻找新的早期诊断骨关节炎的方法。

滑膜是覆盖在关节囊内壁的结缔组织膜，滑膜的病理变化与骨关节炎的发展密切相关。随着第二代测序技术的发展，已有研究对滑膜样本进行了大量的基因表达谱研究，以探索遗传特征与发病机制之间的关系。既往研究表明，DEFA4、ARG1、LTF、RETN、PGLYRP1、OLFM4、ORM1和BPI等多个基因参与了骨关节炎的发病过程[8,9]。然而，由于样本来源和测序平台的差异，无法直接整合不同平台之间的基因表达谱数据[10-12]。

在本研究中，我们分析了基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中骨关节炎滑膜组织的微阵列数据，并利用基于Meta分析的方法整合了多个测序平台的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)。同时，我们采用LASSO回归建立了预测模型，为骨关节炎的早期诊断提供了新的思路。

1　材料与方法

1.1　下载并预处理数据　我们从GEO(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)中下载了4个骨关节炎滑膜数据集(GSE1919、GSE12021、GSE55235和GSE55457)。这些数据集包含了骨关节炎和正常滑膜组织的微阵列表达谱数据。纳入标准如下：(1)样本应为OA和正常的滑膜组织；(2)为微阵列分析表达谱；(3)每组样本3个以上。在数据处理过程中，我们使用R程序中的Affy包对原始数据进行预处理和标准化，以确保数据的可靠性和可比性。

1.2　微阵列数据的荟萃分析和DEGs的鉴定　本研究通过使用R程序中的主成分分析(principal component analysis, PCA)和limma包来验证4个数据集中聚类和DEGs的质量。我们将公共数据集上传至Network Analyst(https://www.networkanalyst.ca/)，并使用combat包来最大程度地消除批次效应。接着使用Fisher模块来整合多个数据集中的DEGs。

1.3　DEGs的功能注释　DAVID(https://david-d.ncifcrf.gov/)是一种在线生物信息学分析工具，用于执行基因本体(gene oontology, GO)分析和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析[13,14]。我们通过R程序中的ggplot2包将DAVID的结果可视化。

1.4　蛋白质-蛋白质相互作用网络的构建和中心基因簇的鉴定　STRING(https://string-db.org/)网站中包含大多数公开的蛋白质相互作用信息来源。我们使用STRING网站构建DEGs的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络，然后通过Cytoscape软件可视化并通过其中的分子复合物检测(molecular complex detection, MCODE)插件来对DEGs进行聚类[15]。

1.5　LASSO回归与分类模型构建　LASSO回归是处理高维自变量数据的一种常用回归方法。简而言之，它通过构造惩罚函数来减少变量的系数，从而实现降维分析，并具有子集收缩的优点[16]。我们通过R程序中的glmnet包执行LASSO回归，并结合lambda方法进行交叉验证。

1.6　统计学分析　通过R程序进行单变量Logistic回归分析，同时计算预测模型中各基因表达的比值比(odds ratio, *OR*)。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和曲线下面积(area under the curve, *AUC*)对模型的预测能力进行了评价。

2 结果

2.1 分析鉴定骨关节炎与正常滑膜组织之间的DEGs 我们将包括GSE1919、GSE12021、GSE55235、GSE55457等多个骨关节炎滑膜数据集上传至Network analyst网站。鉴于不同测序平台之间的差异,我们选择使用Fisher模块以删除批次效应并减少其对PCA分析结果的影响(图1A),而后进行Meta分析以整合DEGs。最终,我们确定了349个DEGs($P<0.001$)。

2.2 对DEGs的功能注释 DAVID的功能富集分析结果表明,与细胞组分相关的DEGs主要富集于细胞器腔、细胞核和膜封闭腔中。与生物过程相关的DEGs主要参与有机物质代谢、雌激素刺激以及内源性刺激的反应。在分子功能相关的DEGs显著富集于DNA和RNA结合功能(见图1B)。此外,KEGG分析结果显示,DEGs富集于胰岛素信号通路和局部黏附过程(见图1C)。这些结果表明,上述过程在骨关节炎的发展中可能发挥重要作用,与先前的研究结果一致[17, 18]。

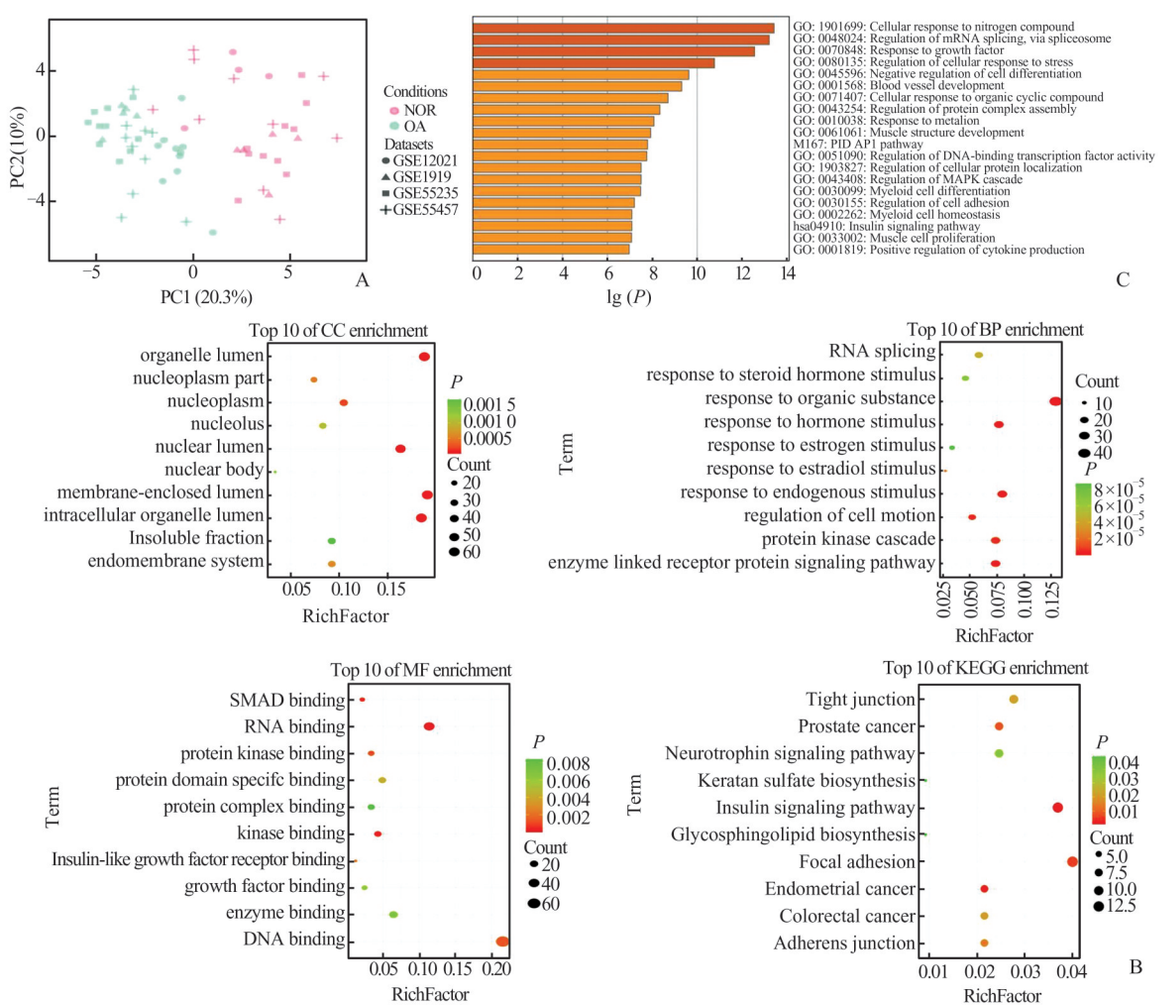


图1 对DEGs的PCA分析结果和功能注释

A. 删除批次效应后的PCA分析结果(不同的符号表示不同的数据集,红点和绿点分别代表正常者和OA患者的滑膜样本);B. DEGs在细胞成分、生物过程、分子功能以及KEGG途径中的注释信息(点的大小表示相应项的计数值高低,颜色深浅代表相应的P值大小);C. 富集分析的热图

2.3 PPI网络中的关键基因 通过STRING构建PPI网络并进行聚类分析(图2)。将DEGs按MCODE评分和MCODE聚类分类到不同的组。MCODE评分范围在8~10之间的17个DEGs的17个DEGs(HNRNPU、SF3B1、SRSF3、HNRNPK、CSTF3、FUS、SNRPA1、RBM5、PCBP2、SRSF4、RNPS1、SFPQ、ITPKB、STAT3、IGF1R、PTEN、TIAL1)将进行进一步分析。

2.4 通过LASSO回归构建预测模型和Logistic回归 为了避免过度拟合,我们通过LASSO回归来

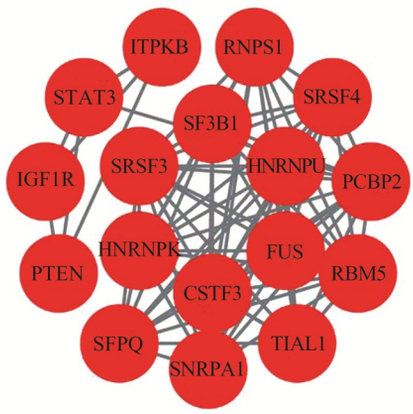


图 2　OA 滑膜相关蛋白的 PPI 网络

MCODE 评分最高的 17 个 DEGs 的 PPI 网络（红色圆圈代表基因，连线代表基因之间有相互作用）

降低数据维度并计算每个基因的权重。采用交叉验证确定 lambda 值为 0.109 998 3（图 3A）。通过这些设置，我们得到了一个由 CSTF3、HNRNPK、HNRNPU、PCBP2、SF3B1 和 SRF4 等 6 个在正常对照和 OA 患者中滑膜的 DEGs 所构成的预测模型。接下来，我们使用多个骨关节炎滑膜数据集来测试该模型，结果显示在 GSE55235＋GSE55457、GSE1919、GSE12021 中的 *AUC* 分别为 99.8%、92.0%、82.5%（图 3C）。这提示由这 6 个基因组成的预测模型具有优异的诊断价值。

最后，我们进行 Logistic 回归以及 Pearson 相关分析，以验证各基因在验证模型中的权重。Logistic 回归结果表明，HNRNPK（$OR=4.4\times10^{-7}$，95%*CI*：−28.419 9～−6.934 9）。同时，CSTF3、PCBP2 和 SRSF4 在 4 个数据集中均与 OA 显著相关（图 3D）。6 个 DEGs 的表达情况如图 4 所示，证实了 HNRNPK、HNRNPU、PCBP2、SF3B1 和 SRSF4 在 OA 中的表达低于正常滑膜组织，但 CSTF3 的表达高于正常滑膜组织。

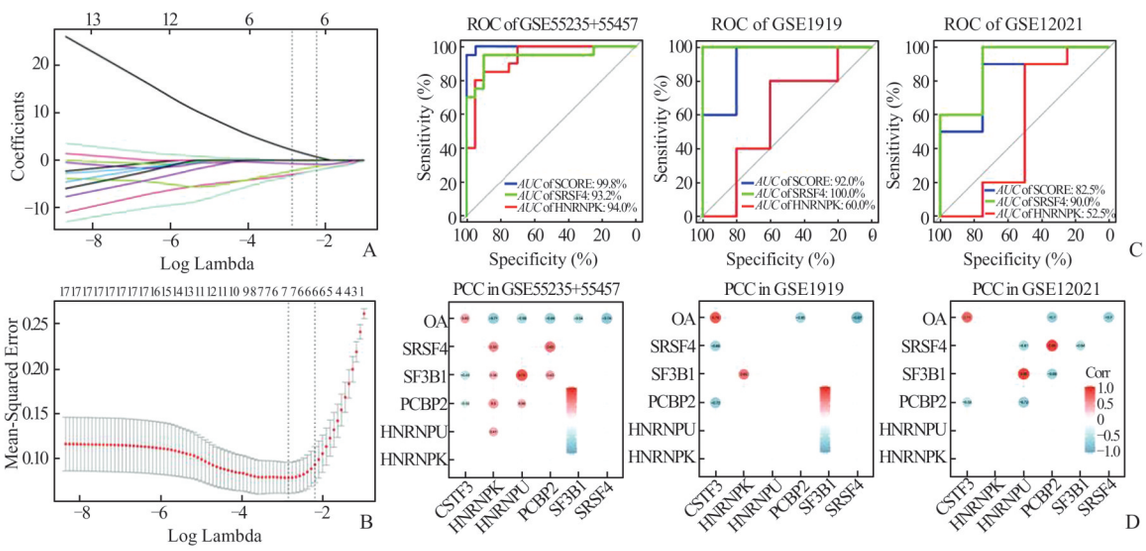


图 3　LASSO 回归构建预测模型和 Logistic 回归验证模型

A. 17 个 DEGs 的 LASSO 回归曲线；B. LASSO 模型中的 Lambda-Mean squared Error 曲线；C. 4 个数据集中预测模型的 ROC 曲线分析；D. 分类模型中 6 个基因的 Pearson 相关系数，$P>0.05$ 的点被隐藏

3　讨论

OA 是最常见的慢性关节疾病，晚期可能导致剧烈疼痛、功能障碍甚至肢体畸形[19]。识别 OA 的生物标志物对于 OA 的早期诊断以及探索其发病机制具有重要意义。在这项研究中，我们收集了关于 OA 滑膜的微阵列数据集，并通过预处理、元分析、PPI 网络的构建以及最小绝对收缩和 LASSO 回归，成功建立了一个包含 6 个基因（HNRNPK、HNRNPU、PCBP2、SF3B1、SRSF4、CSTF3）的预测模型。这 6 个基因大部分是与 RNA 处理和转录后修饰有关的基因。他们在许多生物过程中起重要作用，包括 RNA 剪接、翻译和稳定性。根据既往研究，这些生物学过程常在 OA 中发生紊乱。

由 PCBP2 基因编码的 Poly 结合蛋白 2［Poly（RC）Binding Protein 2，PCBP2］是 RNA 结合蛋白中的主要成员，它参与维持 mRNA 稳定性和调节翻译[20-22]。PCBP2 在多种癌症细胞的迁移、侵袭和增殖都起到了关键作用，例如胃癌、肝细胞癌、膀胱癌、胶质瘤和食管鳞状细胞癌[23-27]。此外，PCBP2

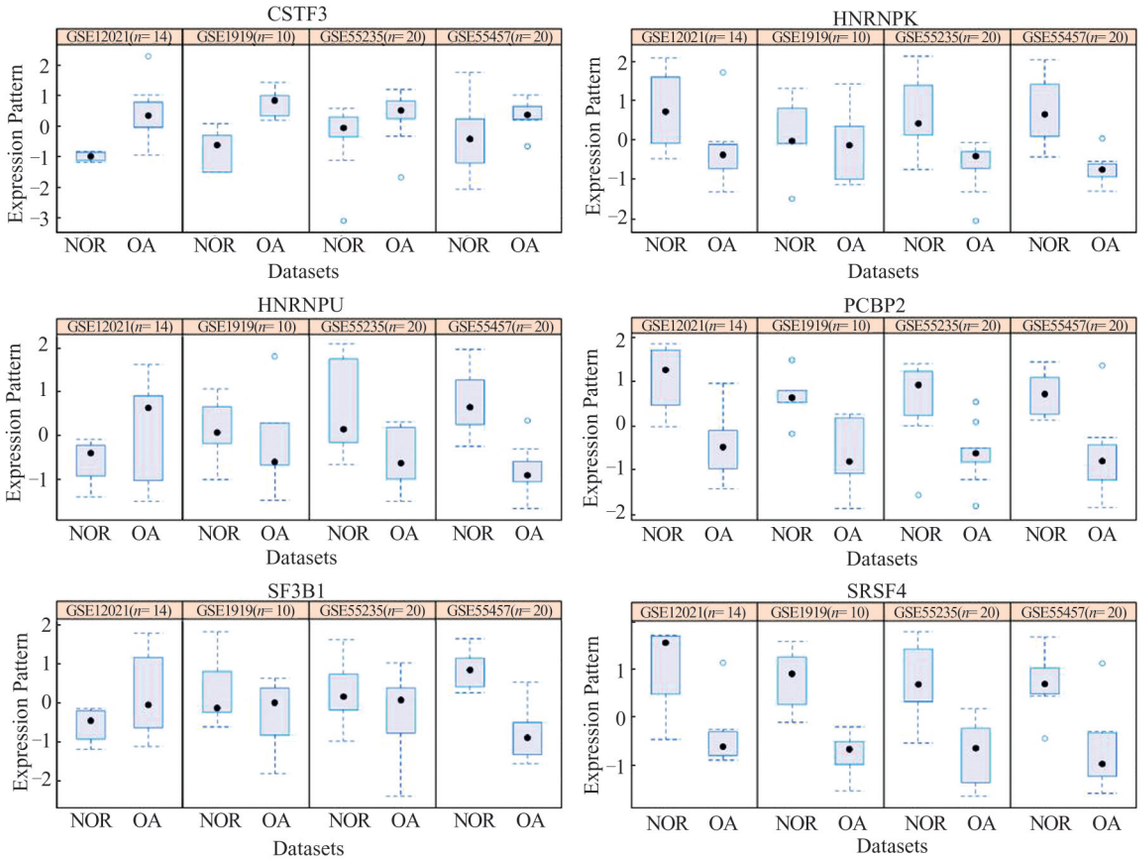


图4 4个数据集中分类模型的DEGs框图

还能调节抗氧化防御并结合重度氧化的RNA。研究表明,PCBP2的降低会导致活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生增加和细胞衰老加速,这可能推动OA的发展[28,29]。

由HNRNPK基因编码的异质核核糖核蛋白K(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K,hnRNPK)是异质核核糖核蛋白(hnRNP)家族的重要调节蛋白[30]。hnRNPK涉及调控一系列的细胞过程,包括mRNA转录、染色质重塑、基因表达、细胞信号转导、DNA修复和端粒合成[31,32]。hnRNPK参与了一些与OA发展相关的细胞过程,如DNA损伤[33]。在破骨细胞的发生过程中,hnRNPK从细胞核转移到细胞质[34]。在OA中,hnRNPK能够提升N-钙黏蛋白的表达,N-钙黏蛋白进一步促进滑膜成纤维细胞向软骨的迁移,最终导致细胞外基质的降解[35]。DNA损伤、自噬、破骨细胞的生成以及细胞外基质的降解都会进一步加重OA的程度[36-39]。本研究发现hnRNPK在OA患者的滑膜组织中的表达低于正常组织。因此,我们推测hnRNPK的低表达可能通过上述的机制加速OA的进展。然而,也有研究报道,hnRNPK的高表达会提高基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase-3,MMP-3)的表达,从而导致细胞外基质的降解[40]。因此,hnRNPK和OA之间的具体关系需要进一步探索。

CSTF3基因编码的切割刺激因子(cleavage stimulation factor, CSTF)的亚基CSTF-77,是参与基因切割和腺苷酸化的重要蛋白[41]。SRSF4、SF3B1和HNRNPU则主要参与前mRNA的剪接过程[42-44]。然而,由于相关研究还较为有限,我们很难明确SRSF4、SF3B1、CSTF3、HNPNPU与OA之间的确切关系。但是,考虑到它们在功能上的相似性,我们可以推测这些基因对应的mRNA异常剪接可能与OA的发展有关。

本研究通过选用来自GEO数据库中的4个骨关节炎滑膜数据集(GSE1919、GSE12021、GSE55235、GSE55457)。GEO数据库是由美国国立生物技术信息中心(National Center of Biotechnology Information, NCBI)维护的公共基因表达数据库,收录了全球范围内的基因表达数据,其收录的数据具有多样性和一定代表性。但由于数据来自不同的实验室和使用不同的实验方法,可能存在批次效应。尽管本研究通过统计学处理以删除批

次效应，但这仍可能影响到数据的分析结果。此外，不同数据集的质量可能存在差异，有些数据可能缺乏足够的实验重复。

总的来说，我们提供了一个具有优秀诊断效果的OA预测模型，该模型中的差异表达基因在OA的发展中起到了关键作用，这为OA的早期诊断提供了新的可能途径，但后续仍需要通过进一步的分子生物学实验以进一步量化和比较基因在不同样本中的表达量，并通过后续的细胞实验或动物实验来进一步深入理解这些基因在OA中可能作用的相关机制。

参考文献

[1] Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990 - 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1211-1259.

[2] Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: Current understanding with therapeutic implications [J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 18.

[3] Li MH, Xiao R, Li JB, et al. Regenerative approaches for cartilage repair in the treatment of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(10): 1577-1587.

[4] Hiligsmann M, Cooper C, Arden N, et al. Health economics in the field of osteoarthritis: An expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) [J]. Semin Arthritis Rheum, 2013, 43(3): 303-313.

[5] Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis [J]. Lancet, 2015, 386(9991): 376-387.

[6] Guermazi A, Niu JB, Hayashi D, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: Population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study) [J]. BMJ, 2012, 345: 5539.

[7] Eckstein F, Mc Culloch CE, Lynch JA, et al. How do short-term rates of femorotibial cartilage change compare to long-term changes? Four year follow-up data from the osteoarthritis initiative [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(11): 1250-1257.

[8] Yang ZY, Ni JD, Kuang LT, et al. Identification of genes and pathways associated with subchondral bone in osteoarthritis via bioinformatic analysis [J]. Medicine, 2020, 99(37): 22412.

[9] Wang B, Zhong JL, Xu XH, et al. Gene expression profiling analysis to identify key genes and underlying mechanisms in meniscus of osteoarthritis patients [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2021, 24(8): 1151-1167.

[10] Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis [J]. Bone, 2012, 51(2): 249-257.

[11] Wang X, Yu Y, Huang Y, et al. Identification of potential diagnostic gene biomarkers in patients with osteoarthritis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13591.

[12] Cai W, Li H, Zhang Y, et al. Identification of key biomarkers and immune infiltration in the synovial tissue of osteoarthritis by bioinformatics analysis [J]. PeerJ, 2020, 8: 8390.

[13] Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. Nature Protocols, 2009, 4(1): 44-57.

[14] Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: Paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists [J]. Nucleic Acids Research, 2009, 37(1): 1-13.

[15] Szklarczyk D, Franceschini A, Kuhn M, et al. The STRING database in 2011: Functional interaction networks of proteins, globally integrated and scored [J]. Nucleic Acids Research, 2011, 39: 561-568.

[16] Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso: A retrospective [J]. J R Statist Soc B, 2011, 73: 273-282.

[17] Ribeiro M, Lopez de Figueroa P, Blanco FJ, et al. Insulin decreases autophagy and leads to cartilage degradation [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(4): 731-739.

[18] Marchev AS, Dimitrova PA, Burns AJ, et al. Oxidative stress and chronic inflammation in osteoarthritis: Can NRF2 counteract these partners in crime [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1401(1): 114-135.

[19] Buckwalter JA, Martin JA. Osteoarthritis [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2006, 58(2): 150-167.

[20] You FP, Sun H, Zhou X, et al. PCBP2 mediates degradation of the adaptor MAVS via the HECT ubiquitin ligase AIP4 [J]. Nat Immunol, 2009, 10(12): 1300-1308.

[21] Funke B, Zuleger B, Benavente R, et al. The mouse poly (C)-binding protein exists in multiple isoforms and interacts with several RNA-binding proteins [J]. Nucleic Acids Res, 1996, 24(19): 3821-3828.

[22] Bedard KM, Daijogo S, Semler BL. A nucleo-cytoplasmic SR protein functions in viral IRES-mediated translation initiation [J]. EMBO J, 2007, 26(2): 459-467.

[23] Chen CY, Lei J, Zheng Q, et al. Poly(rC) binding protein 2 (PCBP2) promotes the viability of human gastric cancer cells by regulating CDK2 [J]. Febs Open Bio,

2018, 8(5): 764-773.
[24] Zhang XB, Hua L, Yan DL, et al. Overexpression of PCBP2 contributes to poor prognosis and enhanced cell growth in human hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Rep, 2016, 36(6): 3456-3464.
[25] Wang JY, Zhang H, Situ J, et al. KCNQ1OT1 aggravates cell proliferation and migration in bladder cancer through modulating miR-145-5p/PCBP2 axis [J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 325.
[26] Han W, Xin ZS, Zhao ZQ, et al. RNA-binding protein PCBP2 modulates glioma growth by regulating FHL3 [J]. J Clin Invest, 2013, 123(5): 2103-2118.
[27] Ye JJ, Zhou GR, Zhang Z, et al. Poly (C)-binding protein 2 (PCBP2) promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) through regulating cellular proliferation and apoptosis [J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(8): 717-725.
[28] Ren C, Zhang J, Yan WS, et al. RNA-binding protein PCBP2 regulates p73 expression and p73-dependent antioxidant defense [J]. J Biol Chem, 2016, 291(18): 9629-9637.
[29] Ishii T, Igawa T, Hayakawa H, et al. PCBP1 and PCBP2 both bind heavily oxidized RNA but cause opposing outcomes, suppressing or increasing apoptosis under oxidative conditions [J]. J Biol Chem, 2020, 295: 12247-12261.
[30] Wang Z, Qiu H, He J, et al. The emerging roles of hnRNPK [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(3): 1995-2008.
[31] Dreyfuss G, Matunis MJ, Pinol-Roma S, et al. hnRNP proteins and the biogenesis of mRNA [J]. Annu Rev Biochem, 1993, 62: 289-321.
[32] Bomsztyk K, Denisenko O, Ostrowski J. HnRNP K: One protein multiple processes [J]. Bioessays, 2004, 26(6): 629-638.
[33] Wiesmann N, Strozynski J, Beck C, et al. Knockdown of hnRNPK leads to increased DNA damage after irradiation and reduces survival of tumor cells [J]. Carcinogenesis, 2017, 38(3): 321-328.
[34] Fan X, Xiong H, Wei J, et al. Cytoplasmic hnRNPK interacts with GSK3 beta and is essential for the osteoclast differentiation [J]. Sci Rep, 2015, 5: 17732.
[35] Ruedel A, Stark K, Kaufmann S, et al. N-cadherin promoter polymorphisms and risk of osteoarthritis [J]. FASEB J, 2014, 28(2): 683-691.
[36] McCulloch K, Litherland GJ, Rai TS. Cellular senescence in osteoarthritis pathology [J]. Aging Cell, 2017, 16(2): 210-218.
[37] Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(7): 412-420.
[38] Geurts J, Patel A, Hirschmann MT, et al. Elevated marrow inflammatory cells and osteoclasts in subchondral osteosclerosis in human knee osteoarthritis [J]. J Orthop Res, 2016, 34(2): 262-269.
[39] Rahmati M, Nalesso G, Mobasheri A, et al. Aging and osteoarthritis: Central role of the extracellular matrix [J]. Ageing Res Rev, 2017, 40: 20-30.
[40] Zhu XH, Wang JM, Yang SS, et al. Down-regulation of DAB2IP promotes colorectal cancer invasion and metastasis by translocating hnRNPK into nucleus to enhance the transcription of MMP2 [J]. Int J Cancer, 2017, 141(1): 172-183.
[41] Yang W, Hsu PL, Yang F, et al. Reconstitution of the CstF complex unveils a regulatory role for CstF-50 in recognition of 3′-end processing signals [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(2): 493-503.
[42] Masaki S, Kabuto T, Suzuki K, et al. Multiple nuclear localization sequences in SRSF4 protein [J]. Genes Cells, 2020, 25(5): 327-333.
[43] Zhou Z, Gong Q, Wang Y, et al. The biological function and clinical significance of SF3B1 mutations in cancer [J]. Biomark Res, 2020, 8: 38.
[44] Polo SE, Blackford AN, Chapman JR, et al. Regulation of DNA-end resection by hnRNPU-like proteins promotes DNA double-strand break signaling and repair [J]. Mol Cell, 2012, 45(4): 505-516.

(2022-09-09收稿)
编辑 孙孝云