

靶向细胞周期抗肿瘤药物研究进展

顾璐俊

(中国药科大学基础医学与临床药学学院, 江苏省南京市, 210009; 3222091929@stu.cpu.edu.cn)

摘 要: 细胞周期调控是维持基因组稳定性的核心机制, 其功能失调是恶性肿瘤发生发展的标志性特征之一。近年来, 通过利用肿瘤细胞固有基因组不稳定性特征, 针对肿瘤细胞周期调控的靶向治疗策略在抑制肿瘤恶性增殖和诱导程序性死亡方面展现出显著优势。本综述系统概述了细胞周期关键靶点及药物研究进展, 构建了细胞周期靶向药物的作用机制及研发图谱, 更为克服耐药瓶颈、优化联合治疗策略提供了方向。

关键词: 细胞周期; 基因组不稳定; 药物研发

引言

细胞周期是连续分裂的细胞从一次有丝分裂结束到下一次有丝分裂完成所历经的整个过程, 是细胞生命活动的核心进程, 由 G1 期 (准备期)、S 期 (DNA 合成期)、G2 期 (分裂准备期) 和 M 期 (有丝分裂期) 组成, 它的精密调控是细胞在遗传过程中维持基因组稳定性的关键机制[1]。正常细胞的细胞周期是一个高度有序且严格受控的过程, 通过细胞周期蛋白依赖性激酶 (Cyclin-dependent kinases, CDK-cyclin) 复合物的周期性激活驱动, 并依赖细胞周期检查点的严格把控。细胞周期检查点主要包括 G1/S 期检查点、G2/M 期检查点及纺锤体组装检查点, 这些检查点如同细胞周期的“质检员”, 确保细胞周期仅在 DNA 复制完整及染色体正确分离的情况下进入下一阶段, 与周期蛋白依赖性激酶复合物一起构成了维持细胞增殖与基因组稳定的双重保障[2]。

细胞周期调控异常是肿瘤发生发展的核心特征之一, 肿瘤细胞在恶性转化过程中, 为维持其异常增殖而重塑细胞周期调控, 这种适应性改变在驱动生长优势的同时也带来了肿瘤细胞周期调控的脆弱性[3]。研究表明, 大部分人类肿瘤存在细胞周期调控通路的失调, 主要包含以下方面: (1) 癌基因 (如 *CCND1*、*CDK4*) 的过表达通过细胞周期退出机制失常驱动肿瘤细胞无限增殖。(2) 肿瘤细胞抑癌基因高频突变 (如 *TP53* 突变、*Rb* 通路失活) 导致 G1/S 期检查点失活, 使肿瘤细胞对其他检查点代偿性依赖增加。(3) 复制应激加重导致 DNA 损伤修复通路异常激活 (如 ATM、ATR 通路) [4]。以上细胞周期调控机制的改变在肿瘤细胞中形成恶性循环: 肿瘤细胞为维持增殖优势, 不断突破细胞周期正常调控并激活代偿通路, 但其基因组修复能力无法匹配持续升级的复制压力, 又进一步其基因组不稳定性。这种内在周期调控脆弱性既是肿瘤进化的副产品, 也为其特异性靶向干预提供了科学依据。

1 靶向细胞周期药物的研发与分类

近年来, 科学家对细胞周期调控机制的认识日益深化, 医药领域技术亦取得长足进步。高通量测序技术揭示了多种肿瘤中细胞周期相关基因的表达图谱, 为靶向药物开发提供了理论基础。同时, 结构生物学与计算机辅助药物设计的协同发展, 使得针对特定细胞周期蛋白或激酶的小分子抑制剂设计实现精准化。靶向细胞周期抗肿瘤药物已成为继传统化疗药物、靶向信号通路药物之后的新一代抗肿瘤治疗策略, 并展现出良好的临床应用前景。本章节将对现有靶向细胞周期药物做一些综述

1.1 CDK4/6 抑制剂

CDK4/6 是调控细胞周期 G1/S 期转换的核心分子，与 Cyclin D 形成复合物，通过磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白（Rb），解除其对 E2F 转录因子的抑制，驱动细胞进入 S 期启动 DNA 复制[5]。当正常细胞 CDK4/6 激酶被抑制时，细胞可通过激活 CDK2 代偿 CDK4/6 功能，维持 Rb 蛋白的部分磷酸化，从而释放少量 E2F 转录因子，缓慢推动 G1/S 期转换，而肿瘤细胞丧失周期调控的灵活性，抑制 CDK4/6 可以使肿瘤细胞退出细胞周期，走向衰老或凋亡[6]。

CDK4/6 抑制剂可通过竞争性结合 CDK4/6 的 ATP 结合口袋，阻断其激酶活性，导致 Rb 蛋白去磷酸化并重新结合 E2F，使肿瘤细胞周期停滞于 G1 期[7]。目前国内已有多款 CDK4/6 抑制剂获批上市，广泛用于 HR+/HER2-乳腺癌的临床治疗，分别是哌柏西利（Palbociclib）[8]、阿贝西利（Abemaciclib）[9]、达尔西利（Dalpiciclib）[10]及瑞波西利（Ribociclib）[11]。这些药物在靶点选择性、适应症及毒性谱上呈现显著差异：其中哌柏西利作为首个获批的 CDK4/6 双靶点抑制剂，其 III 期临床试验数据显示，哌柏西利联合来曲唑一线治疗显著延长了绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的无进展生存期（PFS 达 24.8 个月），为晚期 HR+/HER2-乳腺癌患者带来了治疗新希望[12]；达尔西利（Dalpiciclib）由中国恒瑞医药公司研发，在显著延长乳腺癌患者无进展生存期的基础上，通过优化药代动力学降低了 CDK4/6 抑制剂的血液毒性，中性粒细胞减少发生率降低至 50%[13]；阿贝西利（Abemaciclib）和瑞波西利（Ribociclib）选择性抑制 CDK4，能减少 CDK6 抑制相关的血液学毒性[14]。同时阿贝西利单药活性更高并能穿透血脑屏障，在单药治疗及脑转移患者中表现更为突出[15]；瑞波西利则以总生存期（OS）获益见长，尤其适用于绝经前患者[16]。在临床治疗中，可根据患者的具体情况选择合适的 CDK 4/6 抑制剂，减少不良反应的发生，给患者带来最佳的治疗获益。

1.2 有丝分裂激酶抑制剂

细胞有丝分裂可分为前期、前中期、中期、后期和末期多个阶段，并依赖 Aurora A、Aurora B、Polo 样激酶等多种激酶调控其关键步骤[17]。靶向这些激酶可干扰染色体排列、纺锤体形成及姐妹染色体分离等有丝分裂关键过程，诱导肿瘤细胞有丝分裂灾难（Mitotic Catastrophe）发生[17]。当前主要的有丝分裂激酶抑制剂主要为 Aurora 激酶家族抑制剂及 Polo 样激酶 1（PLK1）抑制剂。

1.2.1 Aurora 激酶家族抑制剂

Aurora 激酶家族是调控细胞有丝分裂的核心激酶，包含 Aurora A、Aurora B 和 Aurora C 三个亚型。Aurora A 调控细胞有丝分裂过程中中心体成熟与纺锤体双极组装，确保微管正确与染色体动粒结合[18]；而 Aurora B 作为染色体复合体核心成员，通过纠正动粒-微管连接错误和调控姐妹染色单体分离，维持染色体精确分配[19]。在肿瘤细胞中，Aurora A/B 常过表达并驱动其基因组不稳定性，抑制 Aurora A 可导致肿瘤细胞多极纺锤体形成和染色体分离错误，诱导有丝分裂灾难[18]；抑制 Aurora B 则干扰染色体修复和胞质分裂，诱导多倍体细胞生成并最终触发 p53 非依赖性死亡[19]。而正常细胞则通过完整的 G1/S 检查点（如 p53-p21 通路）和修复机制避免有丝分裂灾难。Aurora 激酶抑制剂的研发已取得一定进展。其中早期 Aurora 激酶抑制剂候选药物（如 Alisertib 和 Barasertib）通过选择性抑制 Aurora A 或 B，在临床前模型中展现出诱导肿瘤细胞有丝分裂灾难的潜力。然而，临床实验数据显示，Alisertib 和 Barasertib 单药治疗客观缓解率仅为 10%-20%，且伴随中性粒细胞减少等剂量限制性毒性[20, 21]，因此联合治疗策略正成为 Aurora 激酶抑制剂的新突破方向。此外，靶向 Aurora 激酶的新一代变构抑制剂与 PROTAC 降解剂也正进入临床前评估[22]。这些进展表明，Aurora 激酶仍是肿瘤治疗领域的重要靶点。

1.2.2 PLK1 抑制剂

PLK1 参与细胞周期 G2/M 期转换、中心体成熟与纺锤体组装、染色体排列与动粒-微管附着及胞质分裂与退出有丝分裂等多个过程[23]。研究表明，PLK1 在多种肿瘤（如结直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌）中高表达，并与不良预后及化疗耐药相关，是肿瘤治疗的重要靶点[24, 25]。当前研发的 PLK1 抑制剂主要通过两种方式靶向 PLK1 功能：Volasertib、Onvansertib 通过结合 PLK1 的 ATP 结合口袋，阻断其激酶活性[26]，Rigosertib 则靶向 PLK1 的 PBD 结构域，阻止其与底物（如磷酸化肽段）结合，影响 PLK1 的亚细胞定位及功能[27]。其

中 Volasertib 是首个进入III期的 PLK1 抑制剂,主要用于急性髓系白血病(AML)治疗。与对照组相比,该药联合低剂量阿糖胞苷延长了 AML 患者中位 OS (8.0 个月 vs. 5.2 个月),但由于严重的骨髓毒性并未获批[28]。Onvansertib 是 PLK1/BRD4 双靶点抑制剂,其II期临床试验结果显示该药联合 FOLFIRI/贝伐单抗治疗后,KRAS 突变结直肠癌患者的 ORR 提高,显示出结直肠癌治疗的潜力[29]。Rigosertib 则在骨髓增生异常综合征(MDS)治疗领域表现出令人满意的结果[30]。除上述临床试验阶段的药物外,还有多款靶向 PLK1 家族的 PROTAC 降解剂及双靶点小分子抑制剂处在临床前研究阶段。

1.3 检查点激酶抑制剂

细胞周期检查点(如 G1/S、G2/M 及 SAC 检查点)是维持细胞基因组稳定的核心监控机制,可响应 DNA 损伤或分裂异常时,阻滞细胞周期进程并促进损伤修复。然而在肿瘤细胞中,由于癌基因诱导的复制应激和检查点缺失(如 TP53 突变导致 G1/S 检查点失活),导致肿瘤细胞对其他检查点功能(如 CHEK1、CHEK2、WEE1 等)产生代偿性依赖[4]。因此,靶向这些检查点功能,可迫使肿瘤细胞携带未修复的 DNA 进入细胞周期的下个环节,进一步加剧基因组不稳定性,并通过有丝分裂灾难等机制诱导肿瘤细胞死亡。

1.3.1 CHK1 抑制剂

Chk1 和 Chk2 是激酶家族的重要多功能蛋白,主要通过 ATR(ATM-Rad3 相关激酶)-CHK1 及 ATM(毛细血管扩张性共济失调突变蛋白)-CHK2 通路调节 DNA 损伤修复反应,维持基因组稳定。其中,CHK1 由 ATR 在 DNA 复制应激或单链断裂时激活,通过磷酸化 CDC25A/C,抑制 CDK1/2 活性,阻滞细胞周期进展,同时调控复制叉重启及促进同源重组修复(HR)[31]。

目前,靶向 CHK1/2 的抑制剂已展现出广泛抗肿瘤活性。包括 Rabusertib、MK-877、SRA737、GDC-0575、PF-00477736 和 AZD7762 在内的多个 CHK1 抑制剂已进入早期临床试验阶段[32]。然而,部分抑制剂由于严重的骨髓抑制等毒性反应及疗效不佳而终止开发。CHK1 选择性抑制剂 Prexasertib 在 I 期临床试验中显示出对肛门鳞状细胞癌、头颈部鳞状细胞癌等多种肿瘤的治疗作用;在复发性卵巢癌 II 期临床试验中,Prexasertib 单药治疗显示出一定的抗肿瘤疗效(ORR 33%,中位 PFS 5.6 个月),但伴随高达 65%的 3-4 级中性粒细胞减少发生率,表明 Rabusertib 广泛抗肿瘤疗效与毒性并存的特性[33]。此外口服 CHK1 抑制剂 SRA737 II 期临床实验结果表明 SRA737 联合低剂量吉西他滨晚期实体瘤的 ORR 达 10.8%[34];LY2880070 联合吉西他滨治疗胰腺癌的 I 期试验显示出可控的临床毒性[35]。以上数据提示,CHK 抑制剂研发具有抗好的广谱抗肿瘤前景,同时也面临疗效与毒性的平衡挑战。

1.3.2 WEE1 抑制剂

WEE1 激酶是细胞周期 G2/M 检查点的核心调控分子,可磷酸化 CDK1 抑制其活性,阻滞细胞从 G2 期向 M 期转换,允许 DNA 损伤修复[4]。研究表明,WEE1 在多种实体瘤中(如肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌等)呈高表达,可能与复制应激相关,并对肿瘤的进展及患者生存率产生影响[36-38]。因此,WEE1 可能是细胞周期检查点中一个有潜力的抗肿瘤靶点,抑制 WEE1 可解除 CDK1 抑制,迫使携带未修复损伤的肿瘤细胞提前进入有丝分裂,引发染色体分离错误和复制灾难,选择性杀伤基因组不稳定的肿瘤细胞(如 TP53 突变型)[39]。

阿斯利康的 Adavosertib 是目前最接近临床的 WEE1 抑制剂,其 I/II 期临床试验结果显示,Adavosertib 可在药在卵巢癌、结直肠癌、乳腺癌、头颈部癌及皮肤癌等多种实体瘤中观察到临床获益,具有广谱抗肿瘤疗效[40];此外,在多个 II 期临床实验中 Adavosertib 对 TP53 突变的肿瘤患者表现出更佳的治疗效果[41],提示在 TP53 突变型肿瘤细胞中由于 G1/S 期检查点功能缺陷,肿瘤细胞对 WEE1 介导的 G2/M 检查点调控表现出代偿性依赖,当 TP53 突变与 WEE1 抑制共同作用表现出了合成致死效应。然而 Adavosertib 关键 III 期临床试验由于严重的毒副作用失败,给 Adavosertib 的上市带来了更多的不确定性。除 Adavosertib 外,仍有多款药物正在临床实验阶段。其中,ZN-c3 是一款口服高选择性 WEE1 抑制剂,在联合吉西他滨治疗铂类难治性复发性卵巢癌及单药治疗复发性或持续性子宫浆液性癌均取得较好的抗肿瘤效果,与 Adavosertib 相比,该药物具有更低的毒副作用[42]。IMP7068 则是国内英派药业自主研发的一种强效、选择性 WEE1 抑制剂,与 AZD1775 相比,IMP7068 显示出更高的 WEE1 选择性,该药已在治疗晚期实体瘤的 I 期临床试验中显示出初步抗肿瘤活性和安全性[43]。此外,国内智康弘义、首药控股同样布局了 WEE1 抑制剂管线,处在 I 期临床阶段[43]。

2 总结与展望

随着对细胞周期调控机制认识的深入和药物研发技术的进步，靶向细胞周期抗肿瘤药物正不断从实验室走向临床，为肿瘤精准治疗提供了新策略。在本综述中我们按照药物在细胞周期中的作用靶点，对此类药物的作用机制及研发进展进行了较为系统的梳理。CDK4/6 抑制剂通过阻断 Rb-E2F 通路诱导 G1 期停滞，显著改善 HR+/HER2-乳腺癌患者预后，而有丝分裂激酶抑制剂（Aurora A/B、PLK1 抑制剂）通过干扰纺锤体动力学诱导分裂灾难；周期检查点抑制剂（CHK1、WEE1 抑制剂）则通过解除 DNA 损伤修复的 G2/M 期阻滞，表现出广谱的抗肿瘤疗效。基于以上内容，本研究较为全面地总结了靶向细胞周期抗肿瘤药物研发领域。

然而，此类药物在表现出显著疗效的同时，也面临临床应用的双重挑战。其一，细胞周期调控机制的冗余性和肿瘤基因组异质性导致单一靶点抑制易产生耐药性，显著限制药物疗效。其二，此类药物在临床试验中表现出骨髓抑制、胃肠道不良反应等剂量限制性毒性显著制约其临床应用。上述局限性要求研究者必须通过更精细的患者分层和更合理的联合策略，充分发挥这类药物的治疗潜力。针对上述挑战，未来可从以下三个方向突破：首先，开发新型联合治疗策略：探索细胞周期靶向药物与表观遗传药物、免疫检查点抑制剂的协同作用；其次，构建基于多组学生物标志物的精准治疗体系，实现个体化用药目标。最后还可探索开发多靶点协同干预策略，包括 CDK4/6 与 WEE1 双通路抑制、ATR-CHK1-WEE1 信号轴三重阻断等创新联合方案，为靶向细胞周期药物带来新的突破方向。

参考文献

- [1] UZBEKOV R, PRIGENT C. A Journey through Time on the Discovery of Cell Cycle Regulation[J]. Cells, 2022, 11(4): 704-721. DOI:10.3390/cells11040704
- [2] BARNUM K J, O'CONNELL M J. Cell cycle regulation by checkpoints[J]. Methods Mol Biol, 2014, 1170: 29-40. DOI:10.1007/978-1-4939-0888-2_3
- [3] DIAZ-MORALLI S, TARRADO-CASTELLARNAU M, MIRANDA A, et al. Targeting cell cycle regulation in cancer therapy[J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(2): 255-271. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.01.011
- [4] MATTHEWS H K, BERTOLI C, DE BRUIN R A M. Cell cycle control in cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(1): 74-88. DOI:10.1038/s41580-021-00404-3
- [5] BYBEE A, THOMAS N S. Cell cycle regulation[J]. Blood Rev, 1991, 5(3): 177-192. DOI:10.1016/0268-960x(91)90042-5
- [6] HAMILTON E, INFANTE J R. Targeting CDK4/6 in patients with cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 129-138. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.03.002
- [7] O'LEARY B, FINN R S, TURNER N C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(7): 417-430. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.26
- [8] 范丽萍, 焦园园, 郭子寒, 等. 新型 CDK4/6 抑制剂 palbociclib[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(19): 2161-2163+2202.
- [9] 王业淦, 刘艳佳, 陈博, 等. 阿贝西利药物的研究进展[J]. 化工时刊, 2022, 36(12): 27-28+44.
- [10] 高萱, 宋德旭, 窦鹏. 达尔西利的研究进展[J]. 广东化工, 2023, 50(16): 80-81+105.
- [11] FDA 批准 ribociclib 治疗乳腺癌[J]. 世界临床药物, 2018, 39(08): 582.
- [12] ISMAIL R K, VAN BREESCHOTEN J, WOUTERS M, et al. Palbociclib dose reductions and the effect on clinical outcomes in patients with advanced breast cancer[J]. Breast, 2021, 60: 263-271. DOI:10.1016/j.breast.2021.10.005
- [13] Dalpiciclib Extends Progression-Free Survival in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer[J]. Oncologist, 2021, 26(Suppl 3): S9-S10. DOI:10.1002/onco.13816
- [14] BRAAL C L, JONGBLOED E M, WILTING S M, et al. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences[J]. Drugs, 2021, 81(3): 317-331. DOI:10.1007/s40265-020-01461-2
- [15] TOLANEY S M, SAHEBJAM S, LE RHUN E, et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(20): 5310-5319. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-1764

- [16] TRIPATHY D, IM S A, COLLEONI M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904-915. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- [17] 尤梅桂, 蔡禹, 吴雅茗, 等. 细胞周期相关激酶及其抑制剂抗肿瘤作用的研究进展[J]. *临床合理用药*, 2025, 18(06): 172-176.
- [18] 苏晓路, 张煦, 田卫华. Aurora-A 在细胞有丝分裂中作用及与肿瘤关系[J]. *青岛大学医学院学报*, 2008, 44(5): 465-467+470.
- [19] 马澜婧, 杜海琛, 张百红. 极光激酶 B 抑制剂的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(10): 2620-2630.
- [20] SCHWARTZ G K, CARVAJAL R D, MIDGLEY R, et al. Phase I study of barasertib (AZD1152), a selective inhibitor of Aurora B kinase, in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(2): 370-380. DOI:10.1007/s10637-012-9850-6
- [21] TAYYAR Y, JUBAIR L, FALLAHA S, et al. Critical risk-benefit assessment of the novel anti-cancer aurora a kinase inhibitor alisertib (MLN8237): A comprehensive review of the clinical data[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 119: 59-65. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.10.006
- [22] ADHIKARI B, BOZILOVIC J, DIEBOLD M, et al. PROTAC-mediated degradation reveals a non-catalytic function of AURORA-A kinase[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(11): 1179-1188. DOI:10.1038/s41589-020-00652-y
- [23] KIM T. Recent Progress on the Localization of PLK1 to the Kinetochore and Its Role in Mitosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5002. DOI:10.3390/ijms23095002
- [24] FANG L, LIU Q, CUI H, et al. Bioinformatics Analysis Highlight Differentially Expressed CCNB1 and PLK1 Genes as Potential Anti-Breast Cancer Drug Targets and Prognostic Markers[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(4): 654. DOI:10.3390/genes13040654
- [25] SALAMA M E, KHAIRY D A. Polo-Like Kinase 1(PLK1) Immunohistochemical Expression in Triple Negative Breast Carcinoma: A Probable Therapeutic Target[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(12): 3921-3925. DOI:10.31557/APJCP.2021.22.12.3921
- [26] 信欣, 冯畅, 王诗慧, 等. 作用于 ATP 结合区域的 PLK1 抑制剂研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(07): 532-540.
- [27] 黄道伟, 杨晓聪, 张越, 等. 多肽类 PLK1-PBD 抑制剂的研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2022, 32(04): 305-313.
- [28] DÖHNER H, LÜBBERT M, FIEDLER W, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy[J]. *Blood*, 2014, 124(9): 1426-1433. DOI:10.1182/blood-2014-03-560557
- [29] AHN D H, RIDINGER M, CANNON T L, et al. Onvansertib in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab in Second-Line Treatment of KRAS-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: A Single-Arm, Phase II Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(7): 840-851. DOI:10.1200/JCO.24.00915
- [30] NAVADA S C, SILVERMAN L R. The safety and efficacy of rigosertib in the treatment of myelodysplastic syndromes[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2016, 16(8): 805-810. DOI:10.1080/14737140.2016.1199271
- [31] REINHARDT H C, YAFFE M B. Kinases that control the cell cycle in response to DNA damage: Chk1, Chk2, and MK2[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(2): 245-255. DOI:10.1016/j.ceb.2009.01.018
- [32] 岳厚汝, 薛佳兴, 易俊希, 等. Chk1 及其抑制剂在肿瘤中的作用[J]. *生命的化学*, 2020, 40(10): 1738-1750.
- [33] GIUDICE E, HUANG T T, NAIR J R, et al. The CHK1 inhibitor prexasertib in BRCA wild-type platinum-resistant recurrent high-grade serous ovarian carcinoma: a phase 2 trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2805. DOI:10.1038/s41467-024-47103-z
- [34] JONES R, PLUMMER R, MORENO V, et al. A Phase I/II Trial of Oral SRA737 (a Chk1 Inhibitor) Given in Combination with Low-Dose Gemcitabine in Patients with Advanced Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(2): 331-340. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-2276
- [35] HUFFMAN B M, FENG H, PARMAR K, et al. A Phase I Expansion Cohort Study Evaluating the Safety and Efficacy of the CHK1 Inhibitor LY2880070 with Low-dose Gemcitabine in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(24): 5047-5056. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-1280
- [36] IORNS E, LORD C J, GRIGORIADIS A, et al. Integrated functional, gene expression and genomic analysis for the identification of cancer targets[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5120. DOI:10.1371/journal.pone.0005120
- [37] MASAKI T, SHIRATORI Y, RENGIFO W, et al. Cyclins and cyclin-dependent kinases: comparative study of hepatocellular carcinoma versus cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2003, 37(3): 534-543. DOI:10.1053/jhep.2003.50112
- [38] SLIPICEVIC A, HOLTH A, HELLESYLT E, et al. Wee1 is a novel independent prognostic marker of poor survival in post-chemotherapy ovarian carcinoma effusions[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(1): 118-124. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.07.102

- [39] FUKUDA K, TAKEUCHI S, ARAI S, et al. Targeting WEE1 enhances the antitumor effect of KRAS-mutated non-small cell lung cancer harboring TP53 mutations[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(6): 101578. DOI:10.1016/j.xcrm.2024.101578
- [40] LEIJEN S, VAN GEEL R M, PAVLICK A C, et al. Phase I Study Evaluating WEE1 Inhibitor AZD1775 As Monotherapy and in Combination With Gemcitabine, Cisplatin, or Carboplatin in Patients With Advanced Solid Tumors[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(36): 4371-4380. DOI:10.1200/JCO.2016.67.5991
- [41] DIAB A, KAO M, KEHRLI K, et al. Multiple Defects Sensitize p53-Deficient Head and Neck Cancer Cells to the WEE1 Kinase Inhibition[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(5): 1115-1128. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-18-0460
- [42] SCHUTTE T, EMBABY A, STEEGHS N, et al. Clinical development of WEE1 inhibitors in gynecological cancers: A systematic review[J]. Cancer Treat Rev, 2023, 115: 102531. DOI:10.1016/j.ctrv.2023.102531
- [43] PREVITALI V, BAGNOLINI G, CIAMARONE A, et al. New Horizons of Synthetic Lethality in Cancer: Current Development and Future Perspectives[J]. J Med Chem, 2024, 67(14): 11488-11521. DOI:10.1021/acs.jmedchem.4c00123