

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.03.026

p90 核糖体 S6 激酶在耐药中的研究进展*

朱玲钰 综述, 杨华伟[△] 审校

(广西医科大学附属肿瘤医院乳腺外科, 南宁 530021)

[摘要] p90 核糖体 S6 激酶(RSK)是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,其包括 RSK1、RSK2、RSK3 及 RSK4 4 种亚型。RSK 是丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节酶(MAPK/ERK)信号通路下游重要的效应分子,其通过磷酸化底物介导细胞增殖、侵袭、转移、衰老等一系列生物学活动。日前,RSK 在化疗耐药方面的作用逐渐清晰,而其介导耐药的机制是学界关注的重点。本文将从 RSK 家族结构与功能,RSK 所在的 MAPK/ERK 信号通路及 RSK 在不同癌症耐药中的作用方面,总结与归纳 RSK 与耐药的相关性及所涉及的研究机制,并探索 RSK 抑制剂用于逆转化疗耐药的发展潜力。

[关键词] p90 核糖体 S6 激酶;耐药性;丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节酶信号通路;恶性肿瘤

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)03-0466-04

目前,学界已明确 p90 核糖体 S6 激酶(RSK)的表达与肿瘤的发生、发展密切相关。另外,RSK 在化疗耐药方面的作用也逐渐清晰,其很可能成为逆转化疗耐药的一个新靶点。本文将从 RSK 家族结构与功能,RSK 所在的丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节酶(MAPK/ERK)信号通路及 RSK 在不同癌症耐药中的作用 3 个方面总结与归纳 RSK 与耐药的相关性及其所涉及的耐药机制,并探索 RSK 抑制剂用于逆转化疗耐药的发展潜力。

1 RSK 家族

RSK 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,其内部是由一段保守区域将 N 端激酶结构域(NTKD)和 C 端激酶结构域(CTKD)连接起来,CTKD 接受来自上游 ERK 的信号传导自磷酸化从而诱导 NTKD 磷酸化底物介导细胞增殖、侵袭、迁移等一系列生物学活动^[1]。现已在乳腺癌、结直肠癌等多种癌症中报道显示 RSK 可通过调控细胞黏附相关分子的表达,改变运动相关细胞骨架结构及参与上皮间充质转化(EMT)过程等多个方面影响肿瘤细胞的转移能力^[2]。其中 RSK 亚型 RSK1 和 RSK2 已被证实具有促癌性,在恶性肿瘤中明显过表达,并在细胞周期调控、免疫反应介导、耐药抗性中起重要作用,由此可见其表达上调也是诱导肿瘤转移的原因之一^[3-4]。而 RSK3 与 RSK4 被视为抑癌基因,过表达 RSK3 可使细胞 G₁ 期停滞从而抑制肿瘤细胞增殖并促进其凋亡。家族中较为独特的基因 RSK4 在癌症中的作用已逐渐明朗,其可通过使细胞阻滞于 G₀/G₁ 期从而抑制细胞增殖,通过改变细胞黏附力进而抑制转移。除此之外,RSK4 可负性作用于受体酪氨酸激酶(RTK)信号通路,并参与抑制 p53 依赖的细胞生长^[5]。日前,RSK3

和 RSK4 在耐药中的研究也有所突破^[6-7]。由此可见,RSK 的耐药研究可能是未来的一个新方向。

2 MAPK/ERK 信号通路

MAPK/ERK 信号通路激活是由细胞外信号分子通过“配体-受体”方式与 RTK 相结合,从而使信号传入胞内激活 RAS-RAF-MEK-ERK-RSK 级联反应,进而参与细胞生长、分化、迁移和存活^[8]。MAPK/ERK 信号通路不仅参与肿瘤的发生、发展,还作为多种化疗药物如维罗非尼等 B 型丝/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)抑制剂及曲美替尼等丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂耐药机制之一。现已知 MAPK/ERK 通路抑制剂已联合应用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌等恶性肿瘤中^[9]。可知,MAPK/ERK 通路抑制剂不仅可通过抑制细胞有氧糖酵解促进癌细胞死亡,还能增加针对线粒体抗癌药物靶向作用毒性^[10]。而且 MAPK/ERK 信号传导还可抑制促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关死亡启动子(Bad)、Bcl-2 相互作用细胞死亡介导因子(BIM),同时活化抗凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax),由此抑制细胞凋亡,而其通路抑制剂可促凋亡、逆转耐药^[11-12]。另外,MAPK/ERK 通路还涉及耐药相关基因的表达调控。已知由多药耐药基因 1(MDR1)编码的 P-糖蛋白(P-gp)与癌细胞多药耐药抗性相关,并且对抗癌药物(如阿霉素,表柔比星,紫杉醇)来说是一种能量依赖性 ATP 外排泵。相关研究表明,不仅 P-gp 本身的合成和降解与 MAPK/ERK 通路相关,而且其诱导基因上调程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)的表达也受 MAPK/ERK 通路的正向调控。并且可知 MEK-ERK-RSK 通路抑制剂可明显下调 MDR1/P-gp 的表达,同时明显提高细胞化疗敏感性^[13]。另一

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260394)。 作者简介:朱玲钰(1992-),在读硕士,主要从事乳腺癌基础与临床方面的研究。

[△] 通信作者,E-mail:Lordyhw@163.com。

个与多药耐药相关蛋白 ATP-结合盒转运蛋白 G2 (ABCG2) 的表达也依赖于 MAPK/ERK 途径^[14]。除此之外, MAPK 途径还介导与 HER2 和 EGFR 相关的内分泌抵抗^[15]。由此可见, 对 MAPK/ERK 信号通路及其下游效应物的探索是化疗耐药研究的一个突破口。

3 在不同癌症耐药中的作用

3.1 RSK 与黑色素瘤耐药 已知 MAPK 途径是介导 BRAF 突变型黑色素瘤化疗耐药的重要机制之一。研究发现在黑色素瘤细胞中, MAPK 途径下游重要效应子 RSK 明显过表达, 并且对 BRAFV600E/K 抑制剂维罗非尼和 MEK 抑制剂曲美替尼联合耐药^[16]。由相关研究可知, 活化的 RSK 不仅可通过使黑色素瘤细胞 S112 位点磷酸化失活激活抗凋亡蛋白 Bcl-xL 和 Bcl-2 从而增加 MAPK 抑制剂抗性细胞存活率^[17], 同时可以通过直接靶向 Cdc25 激活 Cdk1 或者通过抑制 Chk1 磷酸化沉默 G₂ DNA 损伤检查点, 进而促进体细胞中 G₂/M 转换, 提高细胞增殖率^[18-19]。另外, 已知 Y 盒结合蛋白 1 (YB-1) 是一种与耐药相关基因, 其可被上游 RSK 磷酸化激活, 进而参与基因转录和翻译。RSK 亚型中 RSK1、RSK2 正是通过丝氨酸 102 残基磷酸化激活 YB-1, 促进黑色素瘤细胞增殖及诱导化疗药物抗性^[20]; 而 RSK4 曾报道参与黑色素瘤对舒尼替尼的耐药^[7], 但 RSK3 和 RSK4 在黑色素瘤耐药中的作用及机制有待进一步研究。已有研究发现 RSK 抑制剂可以阻止多重耐药黑色素瘤细胞蛋白质的合成, 进而抑制耐药细胞增殖^[21]。可见, RSK 抑制剂有望成为治疗耐药型黑色素瘤的联合方案之一。

3.2 RSK 与乳腺癌耐药 已知三阴性乳腺癌 (TNBC) 的雌激素受体 (ER), 孕激素受体 (PR) 和人表皮生长因子受体-2 (HER2) 表达均为阴性, 并呈现预后差、易转移、耐药率高等特点。在化疗后的乳腺组织中发现残存有癌症干细胞 (CSC), 其极有可能是临床上肿瘤复发的原因之一^[22]。相关研究表明 CSC 的增殖与 RSK/YB-1 通路密切相关, 并在人乳腺上皮细胞 (HMEC) 中检测到 YB-1 表达增加, 其主要是通过 S102 位点被 RSK 磷酸化后易位至细胞核起作用的。并且 RSK 抑制剂 (LJI308, BI-D1870 或木犀草素) 的使用可以诱导 CSC 和非 CSC 群体凋亡^[23], 还可以通过阻断 Notch4 信号传导抑制肿瘤起始细胞 (TIC) 进而降低 TNBC 复发^[24]。可见, RSK/YB-1 通路不仅诱导乳腺癌发生, 还参与其多药耐药。对于 HER2 阳性乳腺癌患者, RSK/YB-1 通路的激活同样诱导曲妥珠单抗 (赫赛汀) 耐药, YB-1 及其下游靶点丝裂原活化蛋白激酶相互作用激酶 (MNK) 家族的 MNK1 均参与调控 HER2 阳性乳腺癌细胞对曲妥珠单抗化疗敏感性, 且均可被 RSK 磷酸化激活, 并且 RSK 抑制剂是其逆转耐药的重要药物^[25]。近年来, 对乳腺癌的研究发现, RSK3 和 RSK4 参与 PI3K 抑制剂抗性的

调控。当 PI3K 抑制剂作用并抑制 PI3K 通路, 过表达的 RSK3 和 RSK4 不仅可以抑制凋亡发生, 还可通过磷酸化 Ser235/236 处核糖体蛋白 S6 及 Ser422 处 eIF4B 调节细胞翻译进而促进细胞增殖^[6,26]。

3.3 RSK 与前列腺癌耐药 去势抵抗是前列腺癌雄激素剥夺疗法 (ADT) 治疗过程中常出现的较为棘手的问题, 其可由雄激素受体 (AR) 扩增、突变, AR 激活细胞内信号转导途径及 AR 剪接变体等机制所诱导^[27]。研究发现 YB-1 介导前列腺癌去势抵抗, 可通过与启动子和增强子区中的 Y-盒序列相结合促进转录发生, 同时可通过调节 RNA 剪接位点来诱导目的基因的翻译与表达, 可见 YB-1 通过增强转录/翻译途径过表达 AR 以参与去势抵抗。不仅如此, RSK/YB-1 信号通路还与 AR 变体剪切、转录、表达形成有关^[28-29]。并且, 在前列腺癌对恩杂鲁胺的抗性研究中已发现有 RSK1 和 RSK2 的参与^[30]。若在前列腺癌中抑制 RSK 表达可明显阻断 AR 的传导。YB-1 不仅参与去势抵抗, 还涉及前列腺癌紫杉烷抗性。已知 YB-1 可使凝聚素表达下调从而抑制紫杉烷耐药细胞的凋亡程序, 并且可与癌症干细胞相关基因 CD44 和 CD49f 的启动子区域结合促进癌细胞增殖及过表达 P-gp, 以抵抗紫杉烷等化疗药物对癌细胞的作用^[31-32]。除此之外, 也可通过 RSK 抑制剂对 YB-1 的调节介导对紫杉醇的抗性^[33]。

3.4 RSK 与非小细胞肺癌耐药 已知 KRAS 突变型非小细胞肺癌 (NSCLC) 可通过 RAF/MEK/ERK/RSK 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路产生联合效应, 进一步激活下游叉形头转录因子 O(FOXO), Bcl-2 相关死亡启动子 (Bad) 和糖原合成酶激酶 3 (GSK3) 等多个效应物以参与细胞的存活、增殖、转移^[34]。对于 KRAS 突变型肿瘤来说, 热休克蛋白 90 (Hsp90) 是 PI3K 抑制剂良好的致敏剂。然而, 近期研究发现, 活化的 RSK 不仅具有 PI3K 抑制剂抗性, 同时还诱导 NSCLC 细胞对 Hsp90 抑制剂 ganetespib 产生耐药, 并且敲除 RSK 可见抗性逆转^[35-36]。RSK 作为多条信号通路的中间效应物, 其表达水平可影响 NSCLC 化疗耐药的改变。

3.5 RSK 与结直肠癌耐药 据报道显示, 约 10% 的结直肠癌患者 (CRC) 伴有 BRAF 癌基因的缬氨酸 600 (V600) 突变, 并且临床预后较差。对于 BRAF V600E 型结直肠癌, 其可通过 KRAS、BRAF 扩增, MEK1、PIK3CA 突变, PTEN 缺失及 EGFR 介导 MAPK 途径激活等方式诱导选择性 BRAF 抑制剂抗性^[37-38]。已知在暴露于选择性 BRAF 抑制剂的情况下, BRAFV600E CRC 细胞主要通过自噬的方式来介导化疗抗性, 除了可通过阻滞 MEK-ERK-RSK 信号通路抑制 LKB1 磷酸化从而激活 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 诱导自噬, 还可通过刺激 AMPK 使自噬关键启动子 ULK1 激活或者通过 mTORC1 途径诱导

自噬^[39]。但 RSK 与结直肠癌耐药间的关系及机制仍有待进一步研究。

3.6 RSK 与卵巢癌耐药 已知铂类化疗是卵巢癌常用化疗方式。当顺铂作用于卵巢癌细胞,可见细胞中 RSK2 表达明显降低。若是抑制 RSK2 的表达,可明显增加细胞敏感性并降低具铂类化疗药物抗性卵巢癌细胞的存活率。这可能是通过 RSK2 诱导激活抗凋亡因子 Bcl-2,同时抑制促凋亡因子 Bad 的表达来调控凋亡发生,或者是通过靶向作用于死亡相关蛋白激酶(DAPK),转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白(C/EBP β)、YB-1、转录激活因子 4(ATF4)等靶点介导顺铂耐药性^[4,40]。由此可见,RSK2 对调控卵巢癌铂类药物敏感性起着重要作用。

4 结 语

众所周知,MAPK/ERK 信号通路是大多数癌症耐药机制之一,其可从多个方面调控耐药相关蛋白的表达,进而参与耐药的发生。作为 MAPK/ERK 信号通路下游重要的效应分子,RSK 近期已成为与耐药相关的热点基因。由以上总结与归纳可知,RSK 与多种肿瘤耐药性密切相关,其主要通过其靶标 YB-1 起作用。对黑色素瘤而言,RSK 主要参与对 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的抗性,通过调节细胞周期及凋亡等途径产生耐药。无论是三阴性乳腺癌还是 HER2 阳性乳腺癌,均可通过 RSK 磷酸化 YB-1 介导乳腺癌耐药。而在前列腺癌中,RSK/YB-1 途径不仅参与调控雄激素受体进而产生去势抵抗,还与前列腺癌紫杉烷抗性相关。另外,针对 KRAS 突变型非小细胞肺癌,BRAFV600E 型结直肠癌及铂类耐药型卵巢癌,RSK 的过表达均是其产生耐药的原因之一。并且可以发现 RSK 抑制剂 LJ308,BI-D1870 或木犀草素在改善药物敏感性方面已显现成效。若联合使用 MAPK/ERK 信号通路抑制剂和 RSK 抑制剂效果会更加突出。

随着 RSK 介导的耐药机制逐渐明了,其在耐药方面的潜在重要价值也随之显现,但更多的作用机制仍需要深入研究,未来有必要对 RSK 亚型与耐药性的关系展开更进一步地探索,为临床应用提供可靠依据。

参考文献

[1] LUDWIK K A, LANNIGAN D A. Ribosomal S6 kinase (RSK) modulators: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2016, 26(9):1061-1078.

[2] SULZMAIER F J, RAMOS J W. RSK isoforms in cancer cell invasion and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(20):6099-6105.

[3] CHO Y Y. RSK2 and its binding partners in cell proliferation, transformation and cancer development[J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(3):291-303.

[4] VAN JAARSVELD M T, BLIJNDORP I C, BOERSMA A

W, et al. The kinase RSK2 modulates the sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(2):345-351.

[5] ROMEO Y, ZHANG X C, ROUX P P. Regulation and function of the RSK family of protein kinases[J]. *Biochem J*, 2012, 441(2):553-569.

[6] SERRA V, EICHHORN P J, GARCÍA-GARCÍA C, et al. RSK3/4 mediate resistance to PI3K pathway inhibitors in breast cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(6):2551-2563.

[7] BENDER C, ULLRICH A. PRKX, TTBK2 and RSK4 expression causes Sunitinib resistance in kidney carcinoma and melanoma-cell lines[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(2):E45-55.

[8] IMPERIAL R, TOOR O M, HUSSAIN A, et al. Comprehensive pancancer genomic analysis reveals (RTK)-RAS-RAF-MEK as a key dysregulated pathway in cancer: its clinical implications[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017(17):30274-30275.

[9] SANCHEZ J N, WANG T, COHEN M S. BRAF and MEK inhibitors: use and resistance in BRAF-Mutated cancers[J]. *Drugs*, 2018, 78(5):549-566.

[10] MARCHETTI P, TRINH A, KHAMARI R, et al. Melanoma metabolism contributes to the cellular responses to MAPK/ERK pathway inhibitors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1862(4):999-1005.

[11] CAGNOL S, CHAMBARD J C. ERK and cell death: mechanisms of ERK-induced cell death: apoptosis, autophagy and senescence[J]. *FEBS J*, 2010, 277(1):2-21.

[12] ADAMS J M, CORY S. The Bcl-2 apoptotic Switch in cancer development and therapy[J]. *Oncogene*, 2007, 26(9):1324-1337.

[13] LIU S W, CHEN S, YUAN W G, et al. PD-1/PD-L1 interaction up-regulates MDR1/P-gp expression in breast cancer cells via PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59):99901-99912.

[14] TOMIYASU H, WATANABE M, SUGITA K, et al. Regulations of ABCB1 and ABCG2 expression through MAPK pathways in acute lymphoblastic leukemia cell lines[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(12):5317-5323.

[15] ZHAO M, RAMASWAMY B. Mechanisms and therapeutic advances in the management of endocrine-resistant breast cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(3):248-262.

[16] KOSNOPFEL C, SINNBERG T, SAUER B, et al. Human melanoma cells resistant to MAPK inhibitors can be effectively targeted by inhibition of the p90 ribosomal S6 kinase[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22):35761-35775.

[17] ZHA J P, HARADA H, YANG E, et al. Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-X(L)[J]. *Cell*, 1996, 87(4):619-628.

[18] WU C F, LIU S S, LEE Y C, et al. RSK promotes G₂/M transition through activating phosphorylation of Cdc25A and Cdc25B[J]. *Oncogene*, 2014, 33(18):2385-2394.

- [19] RAY-DAVID H, ROMEO Y, LAVOIE G, et al. RSK promotes G2 DNA damage checkpoint silencing and participates in melanoma chemoresistance[J]. *Oncogene*, 2013, 32(38):4480-4489.
- [20] STRATFORD A L, FRY C J, DESILETS C, et al. Y-box binding protein-1 serine 102 is a downstream target of p90 ribosomal S6 kinase in basal-like breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(6):R99.
- [21] THEODOSAKIS N, MICEVIC G, LANGDON C G, et al. p90RSK blockade inhibits dual BRAF and MEK inhibitor-resistant melanoma by targeting protein synthesis[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(10):2187-2196.
- [22] ALFEREZ D G, SIMÕES B M, HOWELL S J, et al. The role of steroid hormones in breast and effects on cancer stem cells[J]. *Curr Stem Cell Rep*, 2018, 4(1):81-94.
- [23] DAVIES A H, REIPAS K, HU K J, et al. Inhibition of RSK with the novel small-molecule inhibitor LJ1308 overcomes chemoresistance by eliminating cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24):20570-20577.
- [24] REIPAS K M, LAW J H, COUTO N, et al. Luteolin is a novel p90 ribosomal S6 kinase (RSK) inhibitor that suppresses Notch4 signaling by blocking the activation of Y-box binding protein-1 (YB-1) [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(2):329-345.
- [25] ASTANEHE A, FINKBEINER M R, KRZYWINSKI M, et al. MKNK1 is a YB-1 target gene responsible for imparting trastuzumab resistance and can be blocked by RSK inhibition[J]. *Oncogene*, 2012, 31(41):4434-4446.
- [26] MIEULET V, ROCERI M, ESPEILLAC C, et al. S6 kinase inactivation impairs growth and translational target phosphorylation in muscle cells maintaining proper regulation of protein turnover[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(2):712-722.
- [27] WADOSKY K M, KOOCHEKPOUR S. Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39):64447-64470.
- [28] MAURYA P K, MISHRA A, YADAV B S, et al. Role of Y box protein-1 in cancer; as potential biomarker and novel therapeutic target [J]. *J Cancer*, 2017, 8(10):1900-1907.
- [29] SHIOTA M, FUJIMOTO N, IMADA K, et al. Potential role for YB-1 in castration-resistant prostate cancer and resistance to enzalutamide through the androgen receptor V7[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(7):5.
- [30] SHIOTA M, YOKOMIZO A, TAKEUCHI A, et al. Inhibition of RSK/YB-1 signaling enhances the anti-cancer effect of enzalutamide in prostate cancer [J]. *Prostate*, 2014, 74(9):959-969.
- [31] SHIOTA M, ZOUBEIDI A, KUMANO M, et al. Clusterin is a critical downstream mediator of stress-induced YB-1 transactivation in prostate cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12):1755-1766.
- [32] TO K, FOTOVATI A, REIPAS K M, et al. Y-box binding protein-1 induces the expression of CD44 and CD49f leading to enhanced self-renewal, mammosphere growth, and drug resistance [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7):2840-2851.
- [33] SHIOTA M, ITSUMI M, YOKOMIZO A, et al. Targeting ribosomal S6 kinases/Y-box binding protein-1 signaling improves cellular sensitivity to taxane in prostate cancer [J]. *Prostate*, 2014, 74(8):829-838.
- [34] MENDOZA M C, ER E E, BLENIS J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways; cross-talk and compensation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(6):320-328.
- [35] PARK K S, YANG H, CHOI J, et al. The HSP90 inhibitor, NVP-AUY922, attenuates intrinsic PI3K inhibitor resistance in KRAS-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017(406):47-53.
- [36] CHATTERJEE S, HUANG E H, CHRISTIE I, et al. Acquired resistance to the Hsp90 inhibitor, ganetespib, in KRAS-Mutant NSCLC is mediated via reactivation of the ERK-p90RSK-mTOR signaling network [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(5):793-804.
- [37] BOUSSEMART L, MALKA-MAHIEU H, GIRAULT I, et al. eIF4F is a nexus of resistance to anti-BRAF and anti-MEK cancer therapies [J]. *Nature*, 2014, 513(7516):105-109.
- [38] LITO P, ROSEN N, SOLIT D B. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11):1401-1409.
- [39] SUEDA T, SAKAI D, KAWAMOTO K, et al. BRAF V600E inhibition stimulates AMP-activated protein kinase-mediated autophagy in colorectal cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2016(6):18949.
- [40] ACHKAR I W, ABDULRAHMAN N, AL-SULAITI H, et al. Cisplatin based therapy; the role of the mitogen activated protein kinase signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):96.

(收稿日期:2018-07-22 修回日期:2018-10-08)