



PERK 通路与疾病关系的研究进展

徐晨阳¹, 覃月秋², 宋嗣恩¹, 杨复锵¹, 王统华², 黄俊玲²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西 百色 533000)

摘要: 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)被认为与多种疾病有关,它诱导的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)在细胞对外界刺激产生的反应中起重要作用。蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)通路作为激活 UPR 的一条关键通路参与 ERS 引起的细胞凋亡和自噬,与许多疾病的发生发展有关,本综述简要概述了 PERK 信号通路及其与疾病的关系。

关键词: 内质网应激; PERK; 未折叠蛋白反应

中图分类号: R329.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2020)03-0365-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.03.024

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)及其介导的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)在细胞对外界刺激的反应中发挥着重要的调节作用,通过调控凋亡和自噬相关基因的表达,促进细胞的生存或死亡。蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)是 UPR 的重要组成部分,是 ERS 时蛋白质合成的关键调节因子。短暂的 PERK 激活具有保护作用,然而,持续的 PERK 激活可能导致细胞死亡。许多疾病与 PERK 的过度活化有关,例如胰腺炎、糖尿病、神经退行性疾病、心肌缺血、肿瘤等。本综述主要探讨 PERK 信号通路及其与疾病的关系。

1 内质网应激

蛋白质在内质网(ER)内合成、折叠和修饰,例如蛋白水解加工、N-连接甲基化、二硫键形成等,然后运送至高尔基体。只有正确折叠的蛋白质才能运输到高尔基体,并能够作为分泌蛋白或膜蛋白发挥作用。当机体缺血、缺氧、缺乏营养、氧化应激、病毒感染时,ER 内未成熟蛋白和错误折叠的蛋白大量滞留,引起 ERS。在 ERS 后,细胞激活三种防御机制,统称为 UPR: ①在核糖体中阻止蛋白质合成;②ER 分子伴侣动员修复缺陷蛋白;③消除和降解错误折叠蛋白,称为内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)。哺乳动物中 UPR 主要由分子伴侣蛋白(binding immuno-

globulin protein, Bip)和三个传感器[PERK、活化转录因子(activating transcription factor, ATF)6 和肌醇酶 1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)]介导^[1],协同作用抑制 mRNA 翻译和激活 Bip、ERAD 的表达。其中 PERK 是 UPR 中最先被激活,也是最主要的信号通路蛋白^[2]。

2 PERK 通路及其对细胞凋亡、自噬的调控作用

PERK 定位于 ER 膜上,是 UPR 的近端感受器,检测 ER 中未折叠蛋白的聚集。PERK N 端位于 ER 膜内,无活性时与 Bip 结合, C 端位于胞质,含有激酶结合域。ERS 时,当未折叠的蛋白质与 Bip 的经典底物结构域结合时, Bip 的 ATP 酶结构域与 PERK 的腔结构域相互作用而发生解离, PERK 发生自身联合而激活。在 ERS 下 PERK 激活磷酸化 eIF2 α 来减少 mRNA 的翻译,阻止新合成的蛋白质流入已经发生应激的内质网内^[3]。除了抑制蛋白的翻译外,磷酸化的 eIF2 α 选择性增加编码转录因子 ATF4 (activating transcription factor 4, ATF4) mRNA 的翻译。ATF4 表达上调参与氨基酸转运,抗氧化应激基因的转录^[4]。ATF4 在 ERS 后期激活 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)。有研究证实^[5], CHOP 的启动是由于 PERK 通路持续性的激活而诱导的。ATF4 与哺乳动物 CHOP 基因启动因子中的氨基酸反应元件结合,以增强其表达。随后, ATF4 和 CHOP

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460131); 广西自然科学基金项目(2017GXNSFAA198030); 广西医学高层次人才培养计划资助(桂卫科教发[2018]22号); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2018213)

第一作者简介: 徐晨阳(1991-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: PERK 通路的研究, E-mail: xcybin@live.cn

通讯作者简介: 覃月秋(1976-), 女, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 急性胰腺炎的诊治及发病机制, E-mail: gxbsqyq@126.com

协同诱导涉及凋亡、自噬、氨基酸代谢和抗氧化反应各种基因的表达。研究发现^[6],CHOP 通过诱导其他促凋亡因子的表达来促进细胞凋亡,如死亡受体 5、生长停滞与 DNA 损伤诱导蛋白 34 和内质网氧化还原素 1,进而激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny l aspartate specific proteinase,Caspase)家族促进细胞凋亡。Caspase-3 被称为“死亡执行蛋白酶”,是细胞凋亡最后程序中最主要的终末剪切酶。Tao YK 等^[7]的研究证实 PERK-eIF2 α -CHOP 途径可以介导血管内皮细胞凋亡。此外,PERK-eIF2 α -ATF4 可以通过降解 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein,XIAP),一种凋亡蛋白抑制剂,有助于 Caspase 的活化并诱导细胞凋亡^[8]。另外,PERK 还可以通过磷酸化的 BAD 上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病(B-cell lymphoma/leukemia,Bcl)-xl、Bcl-2 的表达水平,下调促凋亡作用的 Fas 表达,同时降低 Fas 诱导凋亡的敏感性,发挥抗凋亡作用。因此,PERK 通路通过调控凋亡决定细胞命运。有研究证实^[9],eIF2 α -ATF4 途径能够诱导自噬,Jiang Q 等^[10]认为 PERK 通路诱导的自噬也是决定细胞命运的一个因素。有研究表明^[11],ATF4 可以通过转录调节自噬相关基因(autophagy-related gene,Atg)诱导自噬,例如 Atg7、Atg10 和 Atg5。在自噬体形成、延长和功能基因转录激活中需要 ATF4 和 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein,CHOP)^[9]。通过 eIF2 α -ATF4 途径激活的这些自噬基因可以分为三个功能组:①编码参与自噬体形成和成熟的蛋白质的 Beclin1;②编码泛素样蛋白系统蛋白质的基因,例如微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule associated protein 1 light chain 3,LC3)、ATG12 和 ATG16L1;③参与泛素化底物特异性降解的转运受体的基因,例如 p62 和 NBR1^[12]。PERK 可以诱导 LC3 I 向 LC3 II 的转化,增加 Beclin-1 的表达,使自噬体增多。此外,持续的 PERK 激活也可以通过激活组织蛋白酶 B,降低溶酶体相关膜蛋白水平,减少自噬体和溶酶体融合,使自噬体累积^[13]。Hasanain M^[14]等在肺癌细胞中采用 α -Solanine 激活 PERK 通路来诱导自噬,导致 LC3 表达升高,且通过沉默 PERK 实验发现 LC3 表达水平显著降低。在 eIF2 α A/A 敲除的小鼠胚胎纤维细胞(MEFs)中,ER 中聚集和累积的二型跨膜突变蛋白诱导的自噬也可被 eIF2 α 非磷酸化所抑制,表明在这个模型中 PERK-eIF2 α 信号通路把 ERS 和自噬联系在一起^[15]。Kouroku Y 等^[16]发现在小鼠胚胎成纤维细胞中,polyQ72 的异常累积可以激活 PERK,引起自噬及 Atg12 的表达上调,并且 eIF2 α 磷酸化参与 LC3 的转化。

3 PERK 通路与疾病的关系

3.1 PERK 与 AP 胰腺腺泡细胞富含 ER,负责消化和吸收营养素所需的大量消化酶的合成、储存和释放。在 ER 损伤的情况下,胰腺细胞更容易受到外部刺激。研究表明^[17]ERS 参与急性胰腺炎(acute pancreatitis,AP)的发生和发展。UPR 途径的激活伴随 AP 相关的组织病理学变化,例如胰腺腺泡细胞中自噬泡的出现,细胞死亡增加^[18]。AP 的一个突出特点是腺泡细胞中大空泡的积累。组织学和电镜分析结果以及这些空泡上存在的 LC3-II 都表明发生了自噬。在实验性胰腺炎小鼠模型中发现胰腺炎和自噬之间的联系,且自噬通量受损。自噬受损与细胞内胰蛋白酶原的活化有关,被认为是 AP 发病的主要机制。AP 中 ERS 激活与相关受体 PERK、IRE1 和 ATF6 及其下游途径有关。近年来研究发现,PERK 信号通路与 AP 胰腺腺泡细胞损伤密切相关^[19],在雨蛙肽诱导的 AP 早期观察到 PERK 的激活和 eIF2 α 的磷酸化^[20]。在乙醇喂养诱导的 AP 中,PERK 激活和 eIF2 α 磷酸化均增强,导致蛋白质翻译抑制,且 ATF4、CHOP 表达增加导致消化酶减少和细胞死亡增加。Lugea A 等^[21]也在用酒精诱导的 AP 中观察到 PERK 活化的增加。此外,ERS 过程与许多基因和转录因子(包括 ATF3)的激活有关。ATF3 受 PERK 磷酸化调节,在 AP 的早期阶段显著增加^[22]。高浓度的 4-PBA 可以降低 PERK 磷酸化,且 4-PBA 也可以缓解 AP 中 ERS 相关的促细胞凋亡途径,例如 CHOP 表达、Caspase 活化^[23]。Xia S 等^[24]通过建立实验性胰腺炎模型,发现了 ERS 相关因子如 PERK、eIF2 α 的激活,并上调凋亡相关基因 Caspase 和 CHOP 的表达,TUNEL 法测定显示腺泡细胞凋亡。这些研究都表明 AP 胰腺腺泡细胞可通过 PERK-eIF2 α 途径诱导细胞自噬及凋亡。

3.2 PERK 与神经退行性疾病 神经退行性疾病,如阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症,都具有异常神经元内或神经元外错误折叠/未折叠蛋白积累的标志性特征。ER 稳态的破坏导致异常蛋白质聚集,导致突触和神经元功能障碍,随后激活 UPR 信号传导途径^[25]。PERK 活化及 eIF2 α 磷酸化可以减少蛋白质合成,对错误折叠蛋白质积累是一种保护性细胞反应。但是,长期 PERK-eIF2 α 激活会抑制参与神经元和记忆形成的必须蛋白质合成而损害认知功能。此外,PERK/ATF4 可以通过调节促凋亡机制介导神经元损失。PERK 可以减轻或加重神经变性表现,甚至对疾病进程有不同影响。在小鼠前脑阿尔茨海默病模型中敲低 PERK 基因改善了涉及突触可塑性和记忆障碍的阿尔茨海默病相关表现^[26]。GSK2606414 是 PERK 抑制剂,用于肌萎缩感

染小鼠可以下调 PERK 自磷酸化,改善行为缺陷和脑部损伤^[27]。进行性核上麻痹是一种散发性神经病变,与 PERK 遗传相关^[28]。异常 PERK 信号传导也与陶氏病有关。在萎缩侧索硬化症中 PERK/eIF2 α 途径通过缓冲 ER 中未折叠蛋白质负荷改善细胞存活^[25]。然而,PERK/ATF4 通路激活凋亡途径,导致细胞死亡。

3.3 PERK 与糖尿病 研究发现^[29],PERK 对胰腺 β -细胞分泌胰岛素有重要影响。PERK 敲除的小鼠在出生后 15 d 左右在 β 细胞中表现出细胞凋亡,导致胰岛素缺乏的 1 型糖尿病的发作。此外,即使 eIF2 α 突变(S51A)和 PERK 负反馈因子 P58IPK 失活,PERK 敲除的小鼠也表现出糖尿病表型^[30],表明 PERK 途径在糖尿病的发病机制中起重要作用。在 Wolcott-Rallison 综合征中,伴随着青少年 1 型糖尿病和成骨不全症,研究发现 PERK 基因突变是其中一个重要原因^[31]。在患有早发性糖尿病的秋田小鼠中,还发现了形成二硫键所必需的半胱氨酸残基(C96Y)的突变,当诱导 PERK 下游细胞的 CHOP 在秋田小鼠中被敲除时,糖尿病的发作被推迟^[32]。

3.4 PERK 与心肌缺血再灌注损伤 心肌缺血/再灌注(myocardial ischemia-reperfusion, MI/R)会引起细胞溶质和 ER 中 Ca²⁺ 失衡,从而扰乱 Bip 功能以及心肌收缩力^[33]。人们普遍认为严重的 ERS 是 MI/R 损伤的致命因素之一,当发生 MI/R 时,心肌细胞发生 UPR,在心肌细胞体外缺血实验中 PERK 表达及 eIF2 α 磷酸化上调,在病理条件下,褪黑激素可以调节细胞 ERS 水平^[34]。Guo XF 等^[35]证明褪黑激素可以通过下调 PERK-eIF2 α -ATF4 介导的 ERS 来保护心脏免受缺血再灌注损伤。PARM-1 与心力衰竭有关,且可以通过 ERS 诱导表达,PARM-1 在 ERS 条件下对维持 PERK 的表达起关键作用,并通过抑制 CHOP 介导的凋亡途径使心肌细胞存活^[36]。

3.5 PERK 与肿瘤 PERK 通路也在肿瘤细胞的增殖和存活过程中起着重要作用。c-Myc 是一种有效的致癌基因,c-Myc 易位的小鼠模型和人淋巴瘤细胞中 c-Myc 的表达与 PERK 活性的显著增加有关^[37]。表达 Myc 的细胞似乎完全依赖于 PERK 激活的自噬,并且在没有 PERK 的情况下,自噬减少有利于细胞凋亡。PERK 活性调节 ULK1 和 ATG5 表达,维持两者高水平的自噬。在 PERK 缺陷的小鼠中,致瘤性和血管生成基因的表达减弱,癌症可通过抑制 PERK 的激活来降低 CHOP 表达,逃避细胞凋亡。另外,活化的 PERK 可以在低葡萄糖条件下通过 AKT 活化和己糖激酶 II 线粒体易位促进癌细胞存活^[38]。Nagelkerke A 等^[39]证实,头颈鳞癌细胞可以通过 PERK-eIF2 α -ATF4-LAMP3 轴进行转移。有研究发现^[40],将

PERK 抑制剂用于癌症治疗,可以增加多重耐药癌细胞对化疗的敏感度。

4 小结

近年来,越来越多的研究证实了 PERK 与多种疾病的发生发展有关,研究 PERK 的作用机制可以深化我们对疾病发病机制的认识,针对 PERK 通路进行干预,缓解 ERS 程度,或许有助于减轻细胞损伤,保护重要脏器,为相关疾病的预防和治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] 徐晨阳,覃月秋,宋嗣恩,等. PERK 在重症急性胰腺炎大鼠淋巴细胞中的表达及其与细胞凋亡的相关性[J]. 右江民族医学院学报,2019,41(1):6-10.
- [2] 张嘉宾,张盼盼,王红阳,等. 磷酸化蛋白酶样内质网激酶/C/EBP 同源蛋白在慢性间歇低氧大鼠肺组织中的表达变化及意义[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(15):38-43.
- [3] Rozpedek W, Pytel D, Diehl JA, et al. Small molecule inhibitors of PERK-dependent signaling pathway as a novel, therapeutic molecular strategy in Alzheimer's disease treatment[J]. Pol Merkur Lekarski, 2016, 41(241):5-10.
- [4] Rajesh K, Krishnamoorthy J, Gupta J, et al. The eIF2 α serine 51 phosphorylation-ATF4 arm promotes HIPPO signaling and cell death under oxidative stress[J]. Oncotarget, 2016, 7(32):51044-51058.
- [5] Wu Y, Yue Y, Fu S, et al. Icariside II prevents hypertensive heart disease by alleviating endoplasmic reticulum stress via the PERK/ATF-4/CHOP signalling pathway in spontaneously hypertensive rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(3):400-407.
- [6] 高兰. 丁苯酞预处理对脑缺血再灌注大鼠 CHOP 及 Caspase-3 的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(21):2326-2330.
- [7] Tao YK, Yu PL, Bai YP, et al. Role of PERK/eIF2 α /CHOP Endoplasmic Reticulum Stress Pathway in Oxidized Low-density Lipoprotein Mediated Induction of Endothelial Apoptosis [J]. Biomed Environ Sci, 2016, 29(12):868-876.
- [8] Hiramatsu N, Messah C, Han J, et al. Translational and posttranslational regulation of XIAP by eIF2 α and ATF4 promotes ER stress-induced cell death during the unfolded protein response[J]. Mol Biol Cell, 2014, 25(9):1411-1420.
- [9] Rios-Ocampo WA, Navas MC, Faber KN, et al. The cellular stress response in hepatitis C virus infection: A balancing act to promote viral persistence and host cell survival [J]. Virus Res, 2019, 263:1-8.
- [10] Jiang Q, Li F, Shi K, et al. Involvement of p38 in signal switching from autophagy to apoptosis via the PERK/eIF2 α /ATF4 axis in selenite-treated NB4 cells[J]. Cell Death Dis, 2014(5):e1270.
- [11] Zhang Y, Qu X, Jiang L. An oasis in the desert of cancer chemotherapeutic resistance: The enlightenment from reciprocal crosstalk between signaling pathways of UPR

- and autophagy in cancers [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 972-981.
- [12] 丰梅, 付凌玲, 张伟华, 等. 内质网应激调控细胞自噬和凋亡 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(3): 455-462.
- [13] Stornio A, Alfano V, Carbotta S, et al. IRE1 α deficiency promotes tumor cell death and eIF2 α degradation through PERK dependent autophagy [J]. *Cell Death Discov*, 2018(4): 3.
- [14] Hasanain M, Bhattacharjee A, Pandey P, et al. α -Solanine induces ROS-mediated autophagy through activation of endoplasmic reticulum stress and inhibition of Akt/mTOR pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2015(6): e1860.
- [15] Momoi T. Conformational diseases and ER stress-mediated cell death: apoptotic cell death and autophagic cell death [J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(1): 111-118.
- [16] Kouroku Y, Fujita E, Tanida I, et al. ER stress (PERK/eIF2 α phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(2): 230-239.
- [17] Wu JS, Li WM, Chen YN, et al. Endoplasmic reticulum stress is activated in acute pancreatitis [J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(5): 295-303.
- [18] Barrera K, Stanek A, Okochi K, et al. Acinar cell injury induced by inadequate unfolded protein response in acute pancreatitis [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2018, 9(2): 37-46.
- [19] Seo JY, Pandey RP, Lee J, et al. Quercetin 3-O-xyloside ameliorates acute pancreatitis *in vitro* via the reduction of ER stress and enhancement of apoptosis [J]. *Phyto-medicine*, 2019, 55: 40-49.
- [20] Biczo G, Vegh ET, Shalbueva N, et al. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3): 689-703.
- [21] Lugea A, Tischler D, Nguyen J, et al. Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic damage [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 987-997.
- [22] Phillipson-Weiner L, Mirek ET, Wang Y, et al. General control nonderepressible 2 deletion predisposes to asparaginase-associated pancreatitis in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(11): G1061-G1070.
- [23] Malo A, Krüger B, Göke B, et al. 4-Phenylbutyric acid reduces endoplasmic reticulum stress, trypsin activation, and acinar cell apoptosis while increasing secretion in rat pancreatic acini [J]. *Pancreas*, 2013, 42(1): 92-101.
- [24] Xia S, Wang J, Kalionis B, et al. Genistein protects against acute pancreatitis via activation of an apoptotic pathway mediated through endoplasmic reticulum stress in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(2): 421-428.
- [25] Scheper W, Hoozemans JJ. The unfolded protein response in neurodegenerative diseases: a neuropathological perspective [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(3): 315-331.
- [26] Ma T, Klann E. PERK: a novel therapeutic target for neurodegenerative diseases? [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(3): 30.
- [27] Moreno JA, Halliday M, Molloy C, et al. Oral treatment targeting the unfolded protein response prevents neurodegeneration and clinical disease in prion-infected mice [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(206): 206ra138.
- [28] Bruch J, Xu H, Rösler TW, et al. PERK activation mitigates tau pathology *in vitro* and *in vivo* [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(3): 371-384.
- [29] Kefalas G, Larose L. PERK leads a hub dictating pancreatic β cell homeostasis [J]. *Biol Cell*, 2018, 110(2): 27-32.
- [30] Ladiges WC, Knoblaugh SE, Morton JF, et al. Pancreatic beta-cell failure and diabetes in mice with a deletion mutation of the endoplasmic reticulum molecular chaperone gene P58IPK [J]. *Diabetes*, 2005, 54(4): 1074-1081.
- [31] Gürbüz F, Yüksel B, Topaloğlu AK. Wolcott-Rallison Syndrome with Novel EIF2AK3 Gene Mutation [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016, 8(4): 496-497.
- [32] Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, et al. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(4): 525-532.
- [33] Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, et al. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(9): 880-885.
- [34] Wu SM, Lin WY, Shen CC, et al. Melatonin set out to ER stress signaling thwarts epithelial mesenchymal transition and peritoneal dissemination via calpain-mediated C/EBP β and NF κ B cleavage [J]. *J Pineal Res*, 2016, 60(2): 142-154.
- [35] Guo XF, Yang XJ. Endoplasmic reticulum stress response in spontaneously hypertensive rats is affected by myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 319-326.
- [36] Cominacini L, Mozzini C, Garbin U, et al. Endoplasmic reticulum stress and Nrf2 signaling in cardiovascular diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 233-242.
- [37] Hart LS, Cunningham JT, Datta T, et al. ER stress-mediated autophagy promotes Myc-dependent transformation and tumor growth [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4621-4634.
- [38] Hou X, Liu Y, Liu H, et al. PERK silence inhibits glioma cell growth under low glucose stress by blockage of p-AKT and subsequent HK2's mitochondria translocation [J]. *Sci Rep*, 2015(5): 9065.
- [39] Nagelkerke A, Sweep FC, Stegeman H, et al. Hypoxic regulation of the PERK/ATF4/LAMP3-arm of the unfolded protein response in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2015, 37(6): 896-905.
- [40] Del Vecchio CA, Feng Y, Sokol ES, et al. De-differentiation confers multidrug resistance via noncanonical PERK-Nrf2 signaling [J]. *PLoS Biol*, 2014, 12(9): e1001945.

收稿日期: 2019-10-13; 修回日期: 2019-11-25