

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.05.0459

论著

# MAPKAPK2 抑制剂联合 PTX 抑制舌鳞状细胞癌进展的研究

王学敏<sup>1</sup>, 吴琼<sup>1</sup>, 赵智刚<sup>1</sup>, 李春燕<sup>2</sup>

(1.天津市第一中心医院肿瘤内科, 天津 300192; 2.曲靖市第一人民医院肿瘤科, 曲靖 655000)

**摘要** 目的:探索与紫杉醇(PTX)联合应用可抑制舌鳞状细胞癌进展的新药物。方法:首先舌鳞状细胞癌 Scc9 细胞感染CRISPR全基因组文库,加入 PTX 处理后提取 DNA,进行测序分析。然后通过分别敲除候选基因并加入 PTX 观察细胞活力确定研究靶点。最后 Scc9 细胞分别经对照组、PTX、靶点抑制剂及两药联合的不同处理,通过 CCK8 实验、平板克隆形成实验和 EdU 实验检测不同处理方式对细胞增殖活力、克隆形成能力和 DNA 合成能力的影响。结果:CRISPR 文库筛选结果经验证发现敲除丝裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 2(MAPKAPK2)基因后加入 PTX, Scc9 细胞的增殖活力显著降低( $F=21.42, P<0.05$ )。与对照组、PTX、MAPKAPK2 抑制剂 MK2-IN-1 单药组相比,两药联合显著抑制细胞增殖活力( $F=65.39, P<0.001$ )。PTX 联合 MK2-IN-1 组的克隆形成能力明显减弱( $F=88.69, P<0.001$ )。联合用药组 DNA 合成能力显著降低( $F=38.8, P<0.001$ )。结论:MAPKAPK2 是促进舌鳞状细胞癌进展的潜在靶点。MAPKAPK2 抑制剂联合 PTX 可抑制舌鳞状细胞癌进展。

**关键词** 舌鳞状细胞癌; CRISPR 文库; 紫杉醇; MAPKAPK2

中图分类号 R739.8

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)05-0459-05

## Study on MAPKAPK2 inhibitor combined with PTX to inhibit progression of tongue squamous cell carcinoma

WANG Xuemin<sup>1</sup>, WU Qiong<sup>1</sup>, ZHAO Zhigang<sup>1</sup>, LI Chunyan<sup>2</sup>

(1. Medical Oncology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 2. Medical Oncology, Qujing No.1 Hospital, Qujing 655000, China)

**Abstract Objective:** To investigate novel drug combinations with paclitaxel (PTX) that have the potential to suppress the progression of tongue squamous cell carcinoma. **Methods:** Firstly, Scc9 cells of tongue squamous cell carcinoma were transduced with a genome-wide CRISPR library and subjected to PTX. DNA was extracted for sequencing analysis. Then, a target was determined by CRISPR-mediated gene knockout and cell viability assessment after adding PTX. Finally, Scc9 cells were subjected to control, PTX monotherapy, inhibitor monotherapy and combination therapy, the effects of different treatment methods on cell proliferation activity, clone formation ability, and DNA synthesis ability were evaluated using CCK-8 proliferation assay, platecolony formation assay and EdU assay. **Results:** Subsequent validation of the CRISPR library screening results revealed that mitogen activated protein kinase activated protein kinase 2 (MAPKAPK2) gene knockout and adding PTX significantly inhibited the cell proliferation viability of Scc9 cells ( $F=21.42, P<0.05$ ). MAPKAPK2 inhibitor MK2-IN-1 combined with PTX demonstrated superior cell proliferation activity inhibition versus control or monotherapies in Scc9 cells ( $F=65.39, P<0.001$ ). PTX combined with MK2-IN-1 group significantly reduced colony formation ( $F=88.69, P<0.001$ ). The DNA synthesis ability was significantly inhibited in combination therapy group ( $F=38.8, P<0.001$ ). **Conclusion:** MAPKAPK2 is a potential therapeutic target in promoting the progression of tongue squamous cell carcinoma. MAPKAPK2 inhibitor combined with PTX can inhibit the progression of tongue squamous cell carcinoma.

**Key words** tongue squamous cell carcinoma; CRISPR library; paclitaxel; MAPKAPK2

口腔鳞状细胞癌占头颈鳞癌的 50%<sup>[1]</sup>。舌鳞状细胞癌(TSCC)是最常见的口腔恶性肿瘤,全球每年约有 350 000 例新发病例<sup>[2]</sup>。由于舌部血运和淋巴网络丰富, TSCC 局部侵袭速度快、易转移,生存率低于一般头颈鳞癌<sup>[3-4]</sup>。近年来专家学者在临床诊断和治疗方面取得了重大进展,但 TSCC 患者的 5 年生

存率并未显著提高,部分患者在确诊时已失去手术机会<sup>[5-6]</sup>。因此,化疗在晚期 TSCC 患者的治疗中占重要地位。紫杉醇(PTX)是头颈肿瘤最常用的化疗药物之一,然而,部分患者对 PTX 不敏感或治疗后耐药,导致 TSCC 患者化疗失败<sup>[7]</sup>。CRISPR 文库是靶向一群基因的单链引导 RNAs (sgRNAs) 的集合,通过

基金项目 曲靖市第一人民医院院级课题(2023YJKTB01)

作者简介 王学敏(1991-),女,主治医师,博士,研究方向:头颈部肿瘤的基础与临床;通信作者:李春燕, E-mail: 2378384250@qq.com。

同时敲除成百上千个基因,寻找在特定条件下促进肿瘤细胞生长或死亡的关键基因<sup>[8-9]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 2(MAPKAPK2)编码基因的 N 端含有两个富含脯氨酸的结构域,连接激酶和 C 末端的调节域,被激活的 MAPKAPK2 磷酸化底物参与调控 mRNA 稳定性、细胞迁移及免疫反应等过程<sup>[10]</sup>。研究表明,MAPKAPK2 在部分肿瘤的恶性进展及化疗耐药方面起着重要作用<sup>[11]</sup>。本研究在 TSCC 细胞中感染 CRISPR 文库进行筛选,寻找 TSCC 进展的关键基因,进一步检测针对该基因的抑制剂联合 PTX 对细胞增殖活性、克隆形成能力和 DNA 合成能力的影响,以期为临床转化提供前期依据。

## 1 材料与方法

1.1 主要试剂 PTX(海南卓泰制药有限公司,中国),MAPKAPK2 抑制剂 MK2-IN-1<sup>[12]</sup>(MedChemExpress 公司,美国),嘌呤霉素(Solarbio 公司,中国),CRISPR 全基因组文库(苏州泓迅生物科技有限公司,中国),基因组 DNA 提取试剂盒(天根公司,中国),无内毒素质粒小提中量试剂盒(天根公司,中国),CCK8 试剂盒(Biosharp 公司,中国),Gel Extraction 试剂盒(OMEGA 公司,美国),EdU-555 试剂盒(Beyotime 公司,中国)。

1.2 细胞培养 人舌鳞状细胞癌细胞株 Scc9 与人胚肾细胞 293T(HEK-293T)均保存在含 10%胎牛血清 DMEM 中,并在 37℃、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养。

1.3 CCK8 实验确定药物浓度 将融合度达 70%的 Scc9 接种至 96 孔板,加入不同浓度 PTX(0、5、10、20、40、80 nmol/L),作用 48 h 后加入 CCK8,培养箱中孵育 4 h 后酶标仪读取 450 nm 波长处的吸光度值(OD),计算细胞相对增殖活力。同样方法在 Scc9 中加入不同浓度 MK2-IN-1(0、0.5、1、2、4、8 μmol/L)。细胞活力(%)=[(处理组 OD 值-空白孔 OD 值)/(对照组 OD 值-空白孔 OD 值)]×100%。SPSS 软件统计并计算 PTX 和 MK2-IN-1 的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。用低于 IC<sub>50</sub> 的浓度进行细胞实验。经计算确定 PTX 的加药浓度为 10 nmol/L, MK2-IN-1 的加药浓度为 2 μmol/L。

### 1.4 TSCC 进展关键基因的筛选

1.4.1 CRISPR 文库筛选相关基因 将 HEK-293T 与包装质粒 psPAX2、pMD2.G 和 CRISPR 全基因组文库质粒包装为慢病毒库。在 15 cm 培养皿中接种 4×10<sup>7</sup> Scc9,加入病毒液,24 h 后去除病毒液并传代细胞,贴壁后加入嘌呤霉素(1 μg/mL)压力筛选 7 d 获得稳定转染的细胞株。将细胞分为对照组(PTX-, 0 nmol/L)和 PTX 处理组(PTX+, 10 nmol/L),48 h 后

收集细胞,使用 DNA 提取试剂盒提取全基因组 DNA,PCR 扩增后进行琼脂糖凝胶电泳,使用 Gel Extraction 试剂盒进行 DNA 回收纯化。将 DNA 产物进行测序(平台 Illumina 2×150 bp),使用 MAGeCK 算法进行分析<sup>[13]</sup>。测序结果筛选条件:(1)PTX 处理组较对照组明显减少的基因。(2)基因有对应的抑制剂。通过 R 语言软件绘制热图对测序结果进行可视化呈现。

1.4.2 TSCC 进展的靶点基因的确定 (1)构建单个基因敲除的细胞株:根据 1.4.1 筛选条件显示 PTX 处理组较对照组显著降低的有 12 个基因,构建单个基因敲除的 Scc9 细胞株。具体过程如下: LentiCRISPR V2 质粒酶切后用 OMEGA Gel Extraction 试剂盒回收纯化,将引物分别与线性化 LentiV2 载体进行连接反应,转化后用质粒小提中量试剂盒提取质粒。HEK-293T 细胞分别转染基因敲除质粒制备慢病毒。病毒液感染 Scc9 后经嘌呤霉素(1 μg/mL)处理 7 d。sgRNA 引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Tab.1 Primer sequences

sgRNA 名称	引物序列(5'→3')
sgPLEKHG6	GAGCCCCGAGAAGAGGCACGG
sgROCK1	GAAGTATTAATAATCCCAAGG
sgAURKA	CTTCGAATGACAGTAAGACA
sgCDK1	AATCCATGTACTGACCAGGA
sgPSKH1	ATTGCCTACATCCTACTCAG
sgAURKB	AGGCCACCATACCTCAGGGA
sgPRKCB	GTGATCGAGTACGTGAATGG
sgADCK5	GATACGTGGCCGCCCCAGG
sgPTK7	ACCGAGGTTGCCATCAATG
sgPLK1	GCTCTGTGATAACAGCGTGG
sgMAPKAPK2	GTGTACGAGAATCTGTACGC
sgCDK4	AAGGCCCGTGATCCCCACAG

(2)CCK8 实验确定靶点基因:将对照组和不同基因敲除的 12 组 Scc9 接种至 96 孔板,细胞贴壁后加入 PTX(10 nmol/L)作用 48 h,加入 CCK8,处理同 1.3。将细胞活力降低最显著的基因定为靶点。

1.5 CCK8 实验检测细胞增殖 将处于对数生长长期的 Scc9 消化后制成单细胞悬液,接种至 96 孔板,待细胞贴壁后,设置 4 组:对照组、PTX(10 nmol/L)、MK2-IN-1(2 μmol/L)、PTX+MK2-IN-1,作用 48 h 后加入 CCK8 试剂盒溶液,处理同 1.3,比较各组细胞增殖活力。

1.6 检测平板克隆形成能力 分组和加药浓度同 1.5,将 Scc9 单细胞悬液按照 1 500 个/孔接种至 6 孔板,贴壁后加入不同药物,持续培养 2 周后观察

有明显集落形成时去除培养基, 甲醇固定 30 min, 0.5%结晶紫染色过夜, 流水冲洗多余的结晶紫染液,完全冲洗干净后室温晾干后拍照。

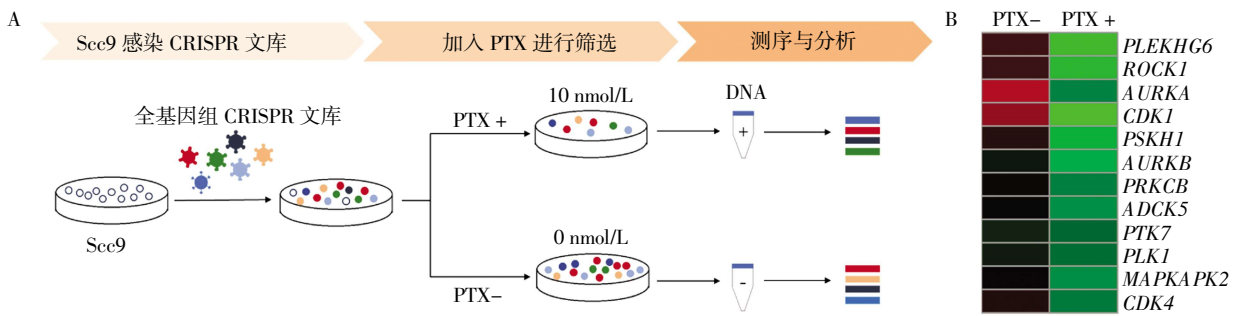
1.7 EdU 实验检测 DNA 合成能力 分组和加药浓度同 1.5,将 *Sec9* 单细胞悬液接种至 6 孔板,细胞贴壁后加入不同药物,24 h 后进行 EdU 标记,培养箱中孵育 2 h 后 4%多聚甲醛固定,洗涤液(3%BSA 的 PBS)慢摇床上洗涤,通透(0.3% Triton X-100 的 PBS),最后配制 click 反应液(click additive solution)室温避光孵育和细胞核染色。使用荧光显微镜拍照记录,每孔采集多个视野,用 Image J 软件计数各组细胞数。EdU 阳性与 Hoechst 阳性细胞的比值反映

DNA 合成能力。

1.8 统计学处理 用 SPSS 软件(version 21.0)进行数据统计,符合正态分布的计量资料使用  $\bar{x} \pm s$ ,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRISPR 文库筛选基因结果 如图 1 所示, *Sec9* 感染 CRISPR 全基因组文库并加入 PTX 进行筛选后测序分析显示,与对照组相比,PTX 处理组显著降低的基因包括:*PLEKHG6*、*ROCK1*、*AURKA*、*CDK1*、*PSKH1*、*AURKB*、*PRKCB*、*ADCK5*、*PTK7*、*PLK1*、*MAPKAPK2*、*CDK4*。

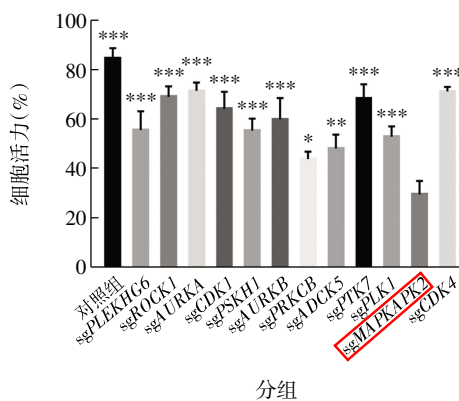


注:A:CRISPR 文库筛选流程;B:热图显示 PTX+组较 PTX-组显著降低的基因;PTX:紫杉醇

图 1 CRISPR 文库筛选基因结果

Fig.1 Sequencing results of genes in CRISPR library

2.2 TSCC 进展靶点基因确定 CCK8 结果显示,与对照组或敲除另外 11 个基因相比,敲除 *MAPKAPK2* 基因后加入 PTX,*Sec9* 的细胞活力受抑制最为明显 ( $F=21.42, P < 0.05$ ),见图 2。将 *MAPKAPK2* 基因确定为后续研究靶点基因。

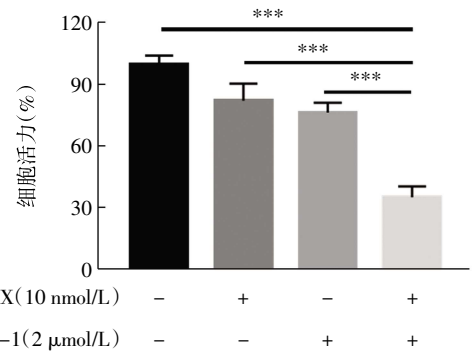


注:敲除 *MAPKAPK2* 基因组与对照组或敲除另外 11 个基因组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$

图 2 各组细胞增殖活力比较

Fig.2 Comparison of cell proliferation viability in different groups

2.3 CCK8 检测结果 CCK8 实验显示,在 *Sec9* 中,与对照组、PTX 单药组、*MAPKAPK2* 抑制剂 MK2-IN-1 单药组相比,PTX 联合 MK2-IN-1 组的细胞增殖活力明显受抑制 ( $F=65.39, P < 0.001$ ),见图 3。



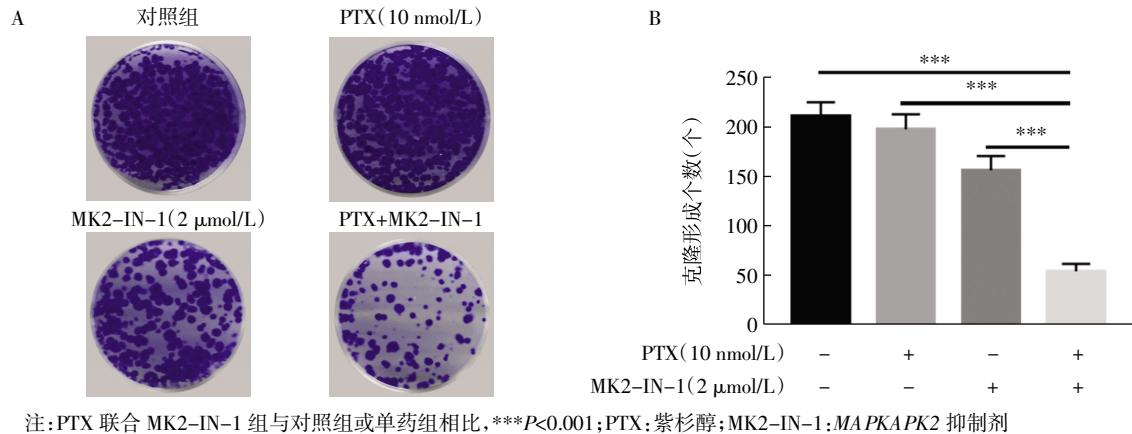
注:不同加药组细胞增殖活力比较;PTX 联合 MK2-IN-1 组与对照组或单药组相比,\*\*\* $P < 0.001$ ;PTX:紫杉醇;MK2-IN-1:*MAPKAPK2* 抑制剂

图 3 CCK8 检测结果

Fig.3 Results of CCK8 assay

2.4 平板克隆形成能力检测结果 如图 4 所示,在 *Sec9* 中,与对照组、PTX 单药组、MK2-IN-1 单药组相比,MK2-IN-1 联合 PTX 组的克隆形成能力明显受到抑制 ( $F=88.69, P < 0.001$ ),表现为联合组的克隆个数明显减少,且更加细小。

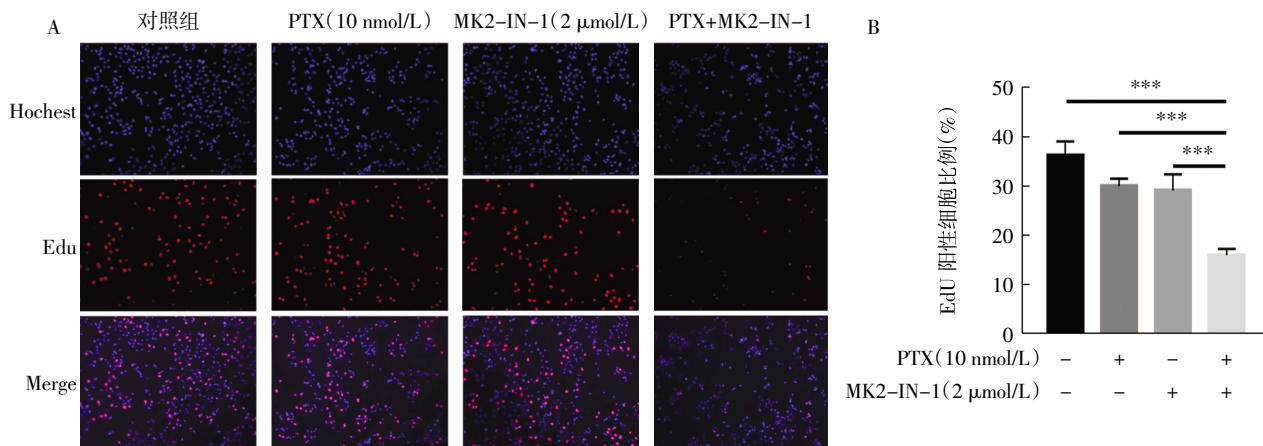
2.5 DNA 合成能力检测结果 EdU 实验显示,在 *Sec9* 中,与对照组和两单药组相比,MK2-IN-1 联合 PTX 显著抑制细胞 DNA 合成能力,EdU 标记的阳性细胞比例显著降低 ( $F=38.8, P < 0.001$ ),见图 5。



注:PTX 联合 MK2-IN-1 组与对照组或单药组相比,\*\*\* $P < 0.001$ ; PTX:紫杉醇;MK2-IN-1:MAPKAPK2 抑制剂

图 4 平板克隆形成能力检测结果

Fig.4 Results of plate cloning formation assay



注:A:Edu 染色的荧光显微镜结果(100×);B:Image J 软件分析统计结果;PTX 联合 MK2-IN-1 组与对照组或单药组相比,\*\*\* $P < 0.001$ ; PTX:紫杉醇;MK2-IN-1:MAPKAPK2 抑制剂

图 5 DNA 合成能力检测结果

Fig.5 Results of DNA synthesis ability assay

### 3 讨论

口腔鳞癌占头颈部鳞癌 50%左右,恶性程度高,严重影响患者生活质量<sup>[14]</sup>。晚期 TSCC 作为口腔癌中复发率极高的恶性肿瘤,治疗策略以化疗为主。PTX 是最常用的化疗药物,也是其他组合疗法的支柱<sup>[15]</sup>,但耐药是困扰临床的重大难题。因此,本研究在 TSCC 中开展,旨在寻找与 PTX 联合可抑制肿瘤恶性进展的新药物。为精准和高效地实现这一目标,研究采用 CRISPR 全基因组文库高通量筛选技术,经验证,敲除 MAPKAPK2 基因后联合 PTX 显著降低细胞增殖活力,为后续研究确定了方向。

MAPKAPK2 又名 MK2,越来越多研究发现 MAPKAPK2 在介导肿瘤恶性进展及化疗耐药方面起着重要作用。Xu 等<sup>[16]</sup>发现 MAPKAPK2 通过磷酸化其底物 Hsp27,从而增加转化生长因子(TGF)- $\beta$  介导 2 型基质金属蛋白酶活性,促进前列腺癌细胞侵袭和转移。Hsp27 磷酸化后可以抑制细胞色素 C 从线粒体的释放和 caspase 3 的激活,抑制细胞凋亡<sup>[17-18]</sup>。这

些生物学行为在 MAPKAPK2 基因敲除后可被显著抑制。Grierson 等<sup>[19]</sup>发现 MAPKAPK2 抑制剂可显著增强胰腺癌中 FIRINOX 方案(氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂)的化疗敏感性。目前,MAPKAPK2 抑制剂用于多种晚期实体瘤的临床试验(NCT05791474)正在进行。然而,MAPKAPK2 在 TSCC 进展中的意义及 MAPKAPK2 抑制剂联合 PTX 是否抑制肿瘤生长尚未见相关报道。

本文实验结果发现, MK2-IN-1 联合 PTX 较两单药相比,显著抑制细胞增殖能力、克隆形成能力和 DNA 合成能力,证实 MAPKAPK2 抑制剂联合 PTX 可抑制 TSCC 进展。从药理学角度出发,PTX 是有丝分裂中的微管抑制剂,其主要通过促进  $\alpha$  和  $\beta$  微管蛋白组装,抑制微管解聚,破坏有丝分裂纺锤体的形成,导致快速分裂的肿瘤细胞被阻滞在 G2/M 期。此外,PTX 还可以启动线粒体凋亡通路,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[20-21]</sup>。有研究证实, p38-MAPKAPK2-Hsp27 轴在促进肠癌细胞生长方面起着重要作用<sup>[22]</sup>。Han 等<sup>[23]</sup>

发现阻断 *p38-MAPKAPK2* 通路可显著抑制 HepG2 细胞的生长,促进细胞凋亡及 G2/M 期阻滞。MK2-IN-1 可能通过抑制 *p38-MAPKAPK2-Hsp27* 通路,解除 *Hsp27* 对细胞色素 C/caspase 3 的抑制作用,两药联合增强了 PTX 诱导的 G2/M 期阻滞和凋亡通路的激活,促进肿瘤细胞凋亡。此外,两药联合对肿瘤进展的抑制作用,可能并不局限于 TSCC,未来也会在其他使用 PTX 治疗的肿瘤中进行探索。

综上所述,在 TSCC 细胞 Scc9 中利用 CRISPR 全基因组文库进行筛选,发现 *MAPKAPK2* 是促进 TSCC 进展的潜在靶点。功能实验进一步验证 *MAPKAPK2* 抑制剂 MK2-IN-1 联合 PTX 显著抑制细胞增殖活性、克隆形成能力和 DNA 合成能力,为 PTX 耐药的患者提供了新的治疗选择和理论依据。

#### 参考文献:

- [1] WANG W, ADEOYE J, THOMSON P, et al. Multiple tumour recurrence in oral, head and neck cancer: characterising the patient journey [J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(10): 979-984.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] PADERNO A, MORELLO R, PIAZZA C. Tongue carcinoma in young adults: a review of the literature [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2018, 38(3): 175-180.
- [4] BELLO I O, SOINI Y, SALO T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer: means, markers and perspectives ( I ) [J]. *Oral Oncol*, 2010, 46(9): 630-635.
- [5] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [6] ONG Y L R, TIVEY D, HUANG L, et al. Factors affecting surgical mortality of oral squamous cell carcinoma resection [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 50(1): 1-6.
- [7] ZHANG Z, ZHOU Z, ZHANG M, et al. High Notch1 expression affects chemosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma to paclitaxel and cisplatin treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109306.
- [8] SHI J, WANG E, MILAZZO J P, et al. Discovery of cancer drug targets by CRISPR-Cas9 screening of protein domains [J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(6): 661-667.
- [9] WEI X, YANG J, ADAIR S J, et al. Targeted CRISPR screening identifies PRMT5 as synthetic lethality combinatorial target with gemcitabine in pancreatic cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(45): 28068-28079.
- [10] SONI S, ANAND P, PADWAD Y S. MAPKAPK2: the master regulator of RNA-binding proteins modulates transcript stability and tumor progression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 121.
- [11] DENG X, LIU Z, LIU X, et al. miR-296-3p negatively regulated by nicotine stimulates cytoplasmic translocation of c-myc via mk2 to suppress chemotherapy resistance [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(4): 1066-1081.
- [12] HUANG X, SHIPPS G W, CHENG C C, et al. Discovery and Hit-to-Lead optimization of Non-ATP competitive MK2 (MAP-KAPK2) inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2(8): 632-637.
- [13] LI W, XU H, XIAO T, et al. MAGECK enables robust identification of essential genes from genome-scale CRISPR/Cas9 knockout screens [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(12): 554.
- [14] JOHNSON D E, BURTNES B, LEEMANS C R, et al. Head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92.
- [15] SOULIERES D, FAIVRE S, MESIA R, et al. Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 323-335.
- [16] XU L, CHEN S, BERGAN R C. MAPKAPK2 and HSP27 are downstream effectors of p38 MAP kinase-mediated matrix metalloproteinase type 2 activation and cell invasion in human prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2006, 25(21): 2987-2998.
- [17] KATSOGIANNOU M, ANDRIEU C, ROCCHI P. Heat shock protein 27 phosphorylation state is associated with cancer progression [J]. *Front Genet*, 2014, 5(6): 346-350.
- [18] CONCANNON C G, ORRENIUS S, SAMALI A. Hsp27 inhibits cytochrome C-mediated caspase activation by sequestering both procaspase-3 and cytochrome c [J]. *Gene Expression*, 2001, 9(4): 195-201.
- [19] GRIERSON P M, DODHIAWALA P B, CHENG Y, et al. The MK2/Hsp27 axis is a major survival mechanism for pancreatic ductal adenocarcinoma under genotoxic stress [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(622): eabb5445.
- [20] ABU SAMAAN T M, SAMEC M, LISKOVA A, et al. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 789.
- [21] HORWITZ S B. Taxol (paclitaxel): mechanisms of action [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5 Suppl 6: S3-S6.
- [22] HENRIQUES A, KOLIARAKI V, KOLLIAS G. Mesenchymal MAPKAPK2/HSP27 drives intestinal carcinogenesis [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 2018, 115(24): E5546-E5555.
- [23] HAN Z, ZHAO X, ZHANG E, et al. Resistomycin induced apoptosis and cycle arrest in human hepatocellular carcinoma cells by activating p38 MAPK pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(10): 958.

(2025-01-09 收稿)