

# Hippo 信号通路及其在非小细胞肺癌中的表达和作用

王昭 王迎难 倪吉祥 朱晶

三峡大学人民医院 湖北省宜昌市第一人民医院呼吸与危重症医学科 443000

通信作者:王迎难,Email: ycwyn@163.com

**【摘要】** Hippo 信号通路对动物器官的生长发育以及再生发挥重要的作用。有研究表明, Yes 激酶相关蛋白和转录联合激活因子 PDZ 结合基序组成的 Hippo 信号通路异常表达参与了非小细胞肺癌的发生发展, 并与突变型 p53 有协同作用; 此外, 其过度表达会导致肺癌治疗耐药性发生, 抑制其表达可能使癌症患者获益。了解 Hippo 信号通路在非小细胞肺癌中的表达和作用, 有望为肺癌靶向治疗提供新的方向。

**【关键词】** 癌, 非小细胞肺; 基因表达; Hippo 信号通路; 靶向治疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.04.010

## Expression and role of Hippo signaling pathway in non-small cell lung cancer

Wang Zhao, Wang Yingnan, Ni Jixiang, Zhu Jing

Department of Respiratory and Critical Medicine, Yichang First People's Hospital, China Three Gorges University People's Hospital, Yichang 443000, China

Corresponding author: Wang Yingnan, Email: ycwyn@163.com

**【Abstract】** Hippo signaling pathway plays an important role in the growth and regeneration of animal organs. Studies have shown that the misexpression of Hippo signaling pathway composed of yes-associated protein and transcriptional co-activator with PDZ-binding motif is involved in the development of non-small cell lung cancer (NSCLC) and has synergistic effect with mutant p53. In addition, its overexpression leads to drug resistance in lung cancer treatment and inhibition of its expression may benefit cancer patients. The expression and role of Hippo signaling pathway in NSCLC are described in detail, which is expected to provide a new direction for targeted therapy of lung cancer.

**【Key words】** Carcinoma, non-small-cell lung; Gene expression; Hippo signaling pathway; Targeted therapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.04.010

全球癌症发病率和死亡率一直在迅速增长, 2018 年预计新增 1 810 万癌症患者和 960 万癌症死亡病例(其中肺癌占 18.4%)<sup>[1]</sup>。肺癌中约 80% ~ 85% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 且多数患者被确诊时已处于晚期, 5 年生存率低于 20%; 由于 NSCLC 具有高度侵袭性、转移性及易复发的特征, 虽然手术、放化疗等治疗可以提高患者的总体生存率和生命质量, 但其预后仍较差<sup>[2]</sup>。这一现状促进了针对肺癌高风险人群早期癌变检测新技术的快速发展以及肺癌治疗新靶点的研究<sup>[3]</sup>。近年来研究发现, Yes 激酶相关蛋白(yes-associated protein, YAP)和转录联合激活因子 PDZ 结合基序(TAZ)组成的 Hippo 信号通路参与了肺癌的发生发展, 有望成为新的治疗靶点。现就 Hippo 信号通路

在 NSCLC 方面的研究进展作一综述。

## 1 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路最初是通过遗传筛选实验在果蝇中被发现的, 在动物器官的生长发育以及损伤后的再生中发挥重要作用, 其失调参与了癌症的发生发展<sup>[4-5]</sup>。Hippo 信号通路受机械环境、G 蛋白偶联受体信号、细胞能量水平、氧化应激、缺氧等多种信号调控, 主要是通过调节以下相应核心成分的活性, 包括属于人丝氨酸-苏氨酸激酶的哺乳动物 STE20 样激酶(mammalian sterile20-like kinase, MST)1、2 和 LATS1、2 以及衔接蛋白(SAV1 和 MOB1), 其最终效应物是 YAP 和 TAZ<sup>[6]</sup>。通常, 在低机械应力、血清剥夺、低葡萄糖和营养状态以及抑制细胞增殖和代谢状态下, Hippo 信号通路核心激酶会抑制 YAP 和 TAZ 活性;

相反,低细胞密度、高机械应力、促有丝分裂信号、炎症及高营养摄取可激活 YAP 和 TAZ<sup>[6-7]</sup>。当 Hippo 通路激活时,YAP 和 TAZ 被 LATS1、2 磷酸化,促进其与细胞质隔离和蛋白酶体介导的降解。当 Hippo 通路被抑制时,YAP 和 TAZ 被去磷酸化并转移到细胞核内,在细胞核内它们能够激活与不同转录因子相关的靶基因,最终调节细胞生长、代谢、增殖、侵袭或凋亡<sup>[7-9]</sup>。此外,最近的研究发现新的 Hippo 信号通路关键组成部分和调节因子:丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase, MAP4K),MAP4K1、2、3、5 和 MAP4K4、6、7 与 MST1、2 平行磷酸化并激活 LATS1、2<sup>[10]</sup>。Oudhoff 等<sup>[11]</sup>发现,YAP 和 TAZ 不仅受 Hippo 通路核心激酶的调节,还被 Ser127 磷酸化后经不同的翻译修饰与几种其他的蛋白质配偶体相互作用,导致 YAP、TAZ 处于的不同活化状态和(或)亚细胞定位。综上,YAP 和 TAZ 可能会因多种因素的影响而产生完全不同的生物学结果,包括翻译后的性质和位置、不同的亚细胞定位、总丰度、与其他蛋白质的特异性作用以及与其他信号转导途径的串扰等<sup>[12]</sup>。此外,Hippo 信号通路还与其他几种信号转导途径包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、Wnt/转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和 Notch 等相互作用,共同参与干细胞的分化和增殖<sup>[13]</sup>。

## 2 Hippo 在肺癌中的表达及与突变型 p53 的协同作用

### 2.1 YAP 和 TAZ 在肺癌中的表达

在生理条件下,YAP 和 TAZ 是肺组织正常发育和损伤后再生所必需的<sup>[14]</sup>。YAP 和 TAZ 是成体祖细胞及干细胞分化、增殖以及受损组织再生的重要调节因子<sup>[15]</sup>。在小鼠肺发育模型中,顶端极性蛋白质 Crb3 通过与近端气道上皮细胞中的 LATS1、2 一起将 YAP 和 TAZ 隔离在顶端胞膜上来抑制其活性;Crb3 的下调增加了 YAP 和 TAZ 活性及细胞增殖,导致类似于癌前上皮的形态变化<sup>[16]</sup>。Malik 等<sup>[17]</sup>发现与正常肺组织相比,NSCLC 组织中的 TAZ 蛋白表达明显增高。另一项流行病学研究发现,过度活化的 YAP 会导致肺癌的发生<sup>[18]</sup>。Noto 等<sup>[19]</sup>研究表明,YAP 和 TAZ 是维持肺癌干细胞生长的必要条件。Zhang 等<sup>[20]</sup>通过研究肺腺癌小鼠模型发现,YAP 表达缺失使实验小鼠肺部肿块的数量减少,YAP 的激活导致组织过度生长和多个器官中的癌症形成。Noguchi 等<sup>[21]</sup>的研究发现,TAZ 在实验小鼠正常支气管上皮细胞中过度表达会促进癌症形成,而 TAZ 沉默则抑

制 NSCLC 细胞的增殖和诱导细胞周期停滞。Guo 等<sup>[22]</sup>发现肺癌组织和细胞中 YAP 被异常激活,其在细胞核中通过调节致癌基因的转录发挥致癌作用,而在细胞质中 YAP 通过与 14-3-3 蛋白结合而被泛素化和降解,因此不能与其靶转录因子结合,这表明在不同的细胞区室内,YAP 发挥完全不同的功能。Lau 等<sup>[23]</sup>发现 TAZ 和 YAP 在具有转移潜能的肿瘤增殖细胞中具有较高的活性,敲除 YAP 或 TAZ 可减少体外肿瘤细胞迁移和转移。

### 2.2 YAP 与突变型 p53 的协同作用

p53 是研究最多的抑癌因子之一,其编码突变型 p53 (mutp53) 是人类致癌基因中最常见的突变<sup>[24]</sup>。一项 meta 分析显示,肺癌患者血液中的肿瘤基因 p53 抗体 (P53Ab) 比健康对照组更高<sup>[25]</sup>。Mattioni 等<sup>[26]</sup>研究发现,P53Ab 的存在与癌症低分化和高度恶性显著相关,可作为预测 NSCLC 患者预后不良的指标之一。Di Agostino 等<sup>[27]</sup>在细胞周期蛋白 A、B 和 CDK1 基因的调控区域发现了 YAP 及 mutp53 表达,且 YAP 和 mutp53 通过相同的转录程序来调节癌细胞的细胞周期,mutp53 或 YAP 降低都可下调细胞周期蛋白 A、B 和 CDK1 基因表达,并显著延缓癌细胞株的生长。该研究认为 mutp53 突变状态和 YAP 活性与癌症分期、分级和患者预后有一定的关系。这或许可成为将来肺癌研究的一个新方向。

## 3 YAP、TAZ 作为 NSCLC 的治疗靶点

目前晚期肺癌的内科常规疗法包括化疗、放疗等;但是放化疗有许多不良反应,对于部分不能耐受放疗的患者,根据癌症不同的分子生物标志物状态,可采用相应的靶向治疗,使用相应激酶的小分子抑制剂或针对受体的单克隆抗体来抑制这些信号转导途径,对致癌基因突变的患者有较好的疗效<sup>[28]</sup>。除了已明确的 NSCLC 治疗靶点外,抑制 YAP 或 TAZ 异常表达也可能是一种有效的治疗手段。有研究发现,去甲斑蝥素通过特异性下调异常激活的 YAP 抑制细胞生长和转移,并通过调节细胞周期激酶的功能使肺癌细胞的细胞周期停滞,加快 NSCLC 细胞凋亡和衰老<sup>[22]</sup>。天然多酚化合物 rottlerin 对 NSCLC 细胞的抗癌活性部分是通过抑制 TAZ 发挥作用<sup>[29]</sup>。此外,在 YAP 和 TAZ 内源性抑制剂中,肝激酶 B1 可以通过促进 YAP 磷酸化、核排斥和蛋白酶体降解来抑制其核功能,从而发挥抑癌作用<sup>[30]</sup>。血管生成抑制素结合蛋白(Angiomotin, AMOT)是一种支架蛋白,研究发现肺癌患者癌症组织标本中 AMOT 表达显著降低,AMOT 能够将 YAP 和 TAZ 隔离到细胞质中抑制其核功能,从而抑制肺癌进展<sup>[31]</sup>。MST1 激酶已被证

明可在体外和体内抑制 NSCLC 细胞的生长<sup>[32]</sup>。VGLL4 是 YAP-TEAD 转录复合物作用的抑制剂,通过使直接与 YAP 竞争结合 TEAD 抑制癌症进展<sup>[33]</sup>。Xie 等<sup>[34]</sup>发现,Ski 可通过诱导 LATS1、2 介导的磷酸化导致 YAP 和 TAZ 泛素化和蛋白酶体降解,从而发挥抑癌作用。

#### 4 NSCLC 中 YAP、TAZ 抑制与其他治疗的协同作用

多项研究表明,在 NSCLC 细胞中 YAP 的过度活化可能会增加患者对肺癌治疗的抗性,包括顺铂、放疗和 EGFR、BRAF 及 MEK 抑制剂;相反,YAP 和 TAZ 的低表达或使用 YAP 和 TAZ 抑制剂 verteporfin 则增强患者对上述治疗的敏感性<sup>[35-37]</sup>。有研究提出,YAP 和 TAZ 可能参与保护肺癌基因组的稳定性<sup>[19]</sup>。而 YAP 和 TAZ 过度表达的肺癌细胞或许可以克服化疗诱导的 DNA 损伤和 DNA 合成的抑制。YAP 和 TAZ 还可通过调节信号转导从而绕过诱导 DNA 损伤的细胞周期检查点,或通过上调具有干细胞特性细胞的促存活和促增殖信号来降低其对 DNA 损伤剂的敏感性<sup>[38]</sup>。Hsu 等<sup>[37]</sup>研究发现,在人类 NSCLC 细胞中 YAP 高表达可增加 Erbb3 蛋白含量和 mRNA 表达,通过激活 Erbb3 信号,NSCLC 细胞也可在 EGFR 抑制剂存在的情况下重新激活细胞外信号调节激酶 1、2。YAP 可激活 AXL 酪氨酸激酶,该激酶诱导磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导在 EGFR 抑制剂作用下仍能增加活性<sup>[39]</sup>。还有研究表明, $\beta$ -连环蛋白信号转导的过度活化可以增加不同癌症类型的化疗耐药性和放疗抗性<sup>[40]</sup>,而  $\beta$ -连环蛋白和 YAP、TAZ 在肺癌的致癌过程中存在协同作用<sup>[19,41-42]</sup>,提示 YAP 和 TAZ 可能与  $\beta$ -连环蛋白信号转导协同发挥抗化疗和放疗作用。因此,YAP 和 TAZ 抑制剂与其他疗法联合可能会使肺癌患者获益。

#### 5 结语

Hippo 信号通路及其下游靶蛋白 YAP 和 TAZ 与 NSCLC 的发生、发展密切相关。YAP 和 TAZ 在非小细胞肺癌的治疗中可发挥重要作用,但其确切作用机制以及与其他信号通路间的相互作用仍不完全明确,相应的靶向治疗药物仍需进一步的探索,以期肺癌的研究提供新思路,并为肺癌患者提供更精准的靶向治疗方案的新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

[1] 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. DOI: 10.3322/caac.21492.

[2] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 893: 1-19. DOI: 10.1007/978-3-319-24223-1\_1.

[3] Pedersen JH, Ashraf H. Implementation and organization of lung cancer screening[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(8): 152. DOI: 10.21037/atm.2016.03.59.

[4] Moroishi T, Hansen CG, Guan KL. The emerging roles of YAP and TAZ in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(2): 73-79. DOI: 10.1038/nrc3876.

[5] Zanconato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ at the roots of cancer[J]. Cancer Cell, 2016, 29(6): 783-803. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.05.005.

[6] Panciera T, Azzolin L, Cordenonsi M, et al. Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(12): 758-770. DOI: 10.1038/nrm.2017.87.

[7] Meng Z, Moroishi T, Guan KL. Mechanisms of Hippo pathway regulation[J]. Genes Dev, 2016, 30(1): 1-17. DOI: 10.1101/gad.274027.115.

[8] Piccolo S, Dupont S, Cordenonsi M. The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond[J]. Physiol Rev, 2014, 94(4): 1287-1312. DOI: 10.1152/physrev.00005.2014.

[9] Chen Q, Zhang N, Xie R, et al. Homeostatic control of Hippo signaling activity revealed by an endogenous activating mutation in YAP[J]. Genes Dev, 2015, 29(12): 1285-1297. DOI: 10.1101/gad.264234.115.

[10] Meng Z, Moroishi T, Mottier-Pavie V, et al. MAP4K family kinases act in parallel to MST1/2 to activate LATS1/2 in the Hippo pathway[J]. Nat Commun, 2015, 6: 8357. DOI: 10.1038/ncomms9357.

[11] Oudhoff MJ, Freeman SA, Couzens AL, et al. Control of the hippo pathway by Set7-dependent methylation of Yap[J]. Dev Cell, 2013, 26(2): 188-194. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.05.025.

[12] Kohli P, Bartram MP, Habbig S, et al. Label-free quantitative proteomic analysis of the YAP/TAZ interactome[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2014, 306(9): C805-C818. DOI: 10.1152/ajpcell.00339.2013.

[13] Hansen CG, Moroishi T, Guan KL. YAP and TAZ: a nexus for Hippo signaling and beyond[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(9): 499-513. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.05.002.

[14] Dai Y, Jablons D, You L. Hippo pathway in lung development[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(8): 2246-2250. DOI: 10.21037/jtd.2017.07.18.

[15] Elbediwy A, Vincent-Mistiaen ZI, Spencer-Dene B, et al. Integrin signalling regulates YAP and TAZ to control skin homeostasis[J]. Development, 2016, 143(10): 1674-1687. DOI: 10.1242/dev.133728.

[16] Szymaniak AD, Mahoney JE, Cardoso WV, et al. Crumbs3-mediated polarity directs airway epithelial cell fate through the Hippo pathway effector Yap[J]. Dev Cell, 2015, 34(3): 283-296. DOI: 10.1016/j.devcel.2015.06.020.

[17] Malik SA, Khan MS, Dar M, et al. TAZ is an independent prognostic factor in non-small cell lung carcinoma: elucidation at protein level[J]. Cancer Biomark, 2017, 18(4): 389-395. DOI: 10.

- 3233/CBM-160263.
- [18] Chen HY, Yu SL, Ho BC, et al. R331W missense mutation of oncogene YAP1 is a germline risk allele for lung adenocarcinoma with medical actionability [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (20): 2303-2310. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.3590.
- [19] Noto A, De Vitis C, Pisanu ME, et al. Stearoyl-CoA-desaturase 1 regulates lung cancer stemness via stabilization and nuclear localization of YAP/TAZ [J]. *Oncogene*, 2017, 36 (32): 4573-4584. DOI: 10.1038/onc.2017.75.
- [20] Zhang W, Gao Y, Li F, et al. YAP promotes malignant progression of Lkb1-deficient lung adenocarcinoma through downstream regulation of survivin [J]. *Cancer Res*, 2015, 75 (21): 4450-4457. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3396.
- [21] Noguchi S, Saito A, Horie M, et al. An integrative analysis of the tumorigenic role of TAZ in human non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (17): 4660-4672. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3328.
- [22] Guo J, Wu Y, Yang L, et al. Repression of YAP by NCTD disrupts NSCLC progression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (2): 2307-2319. DOI: 10.18632/oncotarget.13668.
- [23] Lau AN, Curtis SJ, Fillmore CM, et al. Tumor-propagating cells and Yap/Taz activity contribute to lung tumor progression and metastasis [J]. *EMBO J*, 2014, 33 (5): 468-481. DOI: 10.1002/embj.201386082.
- [24] Kandath C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types [J]. *Nature*, 2013, 502 (7471): 333-339. DOI: 10.1038/nature12634.
- [25] Zhang J, Xu Z, Yu L, et al. Assessment of the potential diagnostic value of serum p53 antibody for cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (6): e9255. DOI: 10.1371/journal.pone.0099255.
- [26] Mattioni M, Soddu S, Prodosmo A, et al. Prognostic role of serum p53 antibodies in lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 148. DOI: 10.1186/s12885-015-1174-4.
- [27] Di Agostino S, Sorrentino G, Ingallina E, et al. YAP enhances the pro-proliferative transcriptional activity of mutant p53 proteins [J]. *EMBO Rep*, 2016, 17 (2): 188-201. DOI: 10.15252/embr.201540488.
- [28] Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16 (7): 807-821. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0062.
- [29] Zhao Z, Zheng N, Wang L, et al. Rottlerin exhibits antitumor activity via down-regulation of TAZ in non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (5): 7827-7838. DOI: 10.18632/oncotarget.13974.
- [30] Nguyen HB, Babcock JT, Wells CD, et al. LKB1 tumor suppressor regulates AMP kinase/mTOR-independent cell growth and proliferation via the phosphorylation of Yap [J]. *Oncogene*, 2013, 32 (35): 4100-4109. DOI: 10.1038/onc.2012.431.
- [31] Hsu YL, Hung JY, Chou SH, et al. Angiomotin decreases lung cancer progression by sequestering oncogenic YAP/TAZ and decreasing Cyt61 expression [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (31): 4056-4068. DOI: 10.1038/onc.2014.333.
- [32] Xu CM, Liu WW, Liu CJ, et al. Mst1 overexpression inhibited the growth of human non-small cell lung cancer in vitro and in vivo [J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20 (8): 453-460. DOI: 10.1038/cgt.2013.40.
- [33] Zhang W, Gao Y, Li P, et al. VGLL4 functions as a new tumor suppressor in lung cancer by negatively regulating the YAP-TEAD transcriptional complex [J]. *Cell Res*, 2014, 24 (3): 331-343. DOI: 10.1038/cr.2014.10.
- [34] Xie M, Wu X, Zhang J, et al. Ski regulates Smads and TAZ signaling to suppress lung cancer progression [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56 (10): 2178-2189. DOI: 10.1002/mc.22661.
- [35] McGowan M, Kleinberg L, Halvorsen AR, et al. NSCLC depend upon YAP expression and nuclear localization after acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Genes Cancer*, 2017, 8 (3-4): 497-504. DOI: 10.18632/genesandcancer.136.
- [36] Cheng H, Zhang Z, Rodriguez-Barrueco R, et al. Functional genomics screen identifies YAP1 as a key determinant to enhance treatment sensitivity in lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (20): 28976-28988. DOI: 10.18632/oncotarget.6721.
- [37] Hsu PC, You B, Yang YL, et al. YAP promotes erlotinib resistance in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (32): 51922-51933. DOI: 10.18632/oncotarget.10458.
- [38] Willers H, Azzoli CG, Santivasi WL, et al. Basic mechanisms of therapeutic resistance to radiation and chemotherapy in lung cancer [J]. *Cancer J*, 2013, 19 (3): 200-207. DOI: 10.1097/PPO.0b013e318292e4e3.
- [39] Tian Y, Zhang Z, Miao L, et al. Anexeletto (AXL) increases resistance to EGFR-TKI and activation of AKT and ERK1/2 in non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Res*, 2016, 24 (5): 295-303. DOI: 10.3727/096504016X14648701447814.
- [40] Cianfrocca R, Rosanò L, Tocci P, et al. Blocking endothelin-1-receptor/ $\beta$ -catenin circuit sensitizes to chemotherapy in colorectal cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24 (10): 1811-1820. DOI: 10.1038/cdd.2017.121.
- [41] Azzolin L, Panciera T, Soligo S, et al. YAP/TAZ incorporation in the  $\beta$ -catenin destruction complex orchestrates the Wnt response [J]. *Cell*, 2014, 158 (1): 157-170. DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.013.
- [42] Deng F, Peng L, Li Z, et al. YAP triggers the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway and promotes enterocyte self-renewal, regeneration and tumorigenesis after DSS-induced injury [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (2): 153. DOI: 10.1038/s41419-017-0244-8.

(收稿日期:2018-11-14 修回日期:2018-12-22)

(本文编辑:颜建华)