

中药活性成分调控 Ezrin 及其磷酸化修饰对肿瘤和呼吸系统疾病干预作用研究进展

袁红凯¹, 郭震², 尹磊森^{1*}

(1. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海 201800; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

摘要: Ezrin 蛋白作为连接细胞膜与肌动蛋白细胞骨架的关键桥梁蛋白, 其功能活性依赖磷酸化修饰精密调控, 其上游多种激酶通过介导 Ezrin 蛋白磷酸化参与呼吸系统疾病、肿瘤等多种疾病的病理进程, 是疾病靶向治疗的重要潜在靶点。中药活性成分因结构多样、生物活性广泛、安全性高等优势, 在靶向调控 Ezrin 蛋白及其磷酸化修饰方面展现出显著潜力。本文系统综述 Ezrin 蛋白的分子结构特征、关键磷酸化位点及上游调控激酶, 重点总结中药活性成分通过调控 Ezrin 蛋白及其磷酸化修饰干预肿瘤和呼吸系统等疾病的作用机制, 以期深入理解中药活性成分靶向 Ezrin 蛋白的治疗价值, 为开发疾病治疗新策略提供理论依据。

关键词: 中药活性成分; Ezrin 蛋白; 磷酸化修饰; 激酶; 肿瘤; 呼吸系统疾病

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-1952-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.024

Ezrin 蛋白是连接细胞膜与肌动蛋白细胞骨架的重要结构蛋白, 由位于染色体 6q25.3 的 *EZR* 基因编码, 含 14 个外显子^[1]。在维持细胞形态及调控细胞迁移、粘附、极化等生理过程中发挥核心作用^[2]。其功能活性受磷酸化水平的精密调控^[3]。随着对 Ezrin 蛋白功能研究的深入, 其在各类疾病中的作用日益受到关注^[4]。如在呼吸系统疾病中, 磷酸化 Ezrin (p-Ezrin) 蛋白与内化 β_2 肾上腺素能受体共定位能增强该受体对环磷酸腺苷的再敏化效应, 介导气道平滑肌舒张^[5]。肌动蛋白结合蛋白-2 可诱导 Ezrin 蛋白磷酸化并通过 Ras 同源物基因家族成员 A (Ras homolog gene family, member A, RhoA) 信号通路传递舒张气道平滑肌的信号^[6]。在肿瘤领域, p-Ezrin 蛋白可促进上皮间质转化, 增强细胞侵袭能力, 是肿瘤转移的关键调控因子^[7]。

中药活性成分结构多样、生物活性广泛且安全有效, 已成为药物研发领域的重要资源^[8], 应用于肿瘤、代谢疾病、免疫系统疾病的药物开发^[9-11]。如雷公藤红素、槲皮素、小檗碱等已被证实可通过靶向 Ezrin 蛋白或其磷酸化修饰过程, 调控细胞运动、迁移等病理生理过程, 发挥抗炎、抗

肿瘤等作用。尽管相关研究已取得初步进展, 但目前关于中药活性成分靶向调控 Ezrin 蛋白及其磷酸化修饰的作用机制尚未形成系统体系, 其靶向位点特异性、调控通路差异等关键问题仍需深入梳理。

本文系统综述 Ezrin 蛋白的结构特征及磷酸化调控机制, 重点总结中药活性成分靶向调控 Ezrin 及其磷酸化的作用机制, 以期为开发相关疾病新策略提供理论依据。

1 Ezrin 蛋白及其磷酸化修饰概述

Ezrin 蛋白由 586 个氨基酸组成, 包含氨基端、中央 α -螺旋、羧基端共 3 个主要区域^[12]。其磷酸化主要发生在丝氨酸 (serine, Ser)、苏氨酸 (threonine, Thr)、酪氨酸 (tyrosine, Tyr) 的侧链羟基上^[13]。因此, 蛋白中 Ser、Thr 与 Tyr 总占比越高, 拥有潜在磷酸化位点可能性越大。Ezrin 蛋白的 Ser、Tyr、Thr 残基占总氨基酸的 12.8%, 为 Ezrin 蛋白提供丰富的潜在磷酸化修饰位点, 详见表 1。磷酸化修饰通过改变 Ezrin 蛋白构象调控其功能活性, 推动其从休眠状态向激活状态转变。在休眠状态下, Ezrin 蛋白中的 α -螺旋结构域发生折叠, FERM 与 C-ERMAD 结构域相互作用, 构成闭合状态的寡聚体或二聚体, 掩蔽肌动蛋白及膜蛋白

收稿日期: 2026-03-09

基金项目: 国家自然科学基金 (82274646)

作者简介: 袁红凯 (1996—), 男, 博士, 从事基于针刺抗哮喘新靶点的天然产物发现及机制研究。E-mail: yhk_1996@163.com

* 通信作者: 尹磊森 (1983—), 男, 博士, 研究员, 从事针刺抗哮喘生物学机制研究。E-mail: collegeylm@shutcm.edu.cn

结合位点，抑制其功能^[14]。当受到上游信号刺激时，Ezrin 蛋白中的 FERM 结构域与细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸（phosphatidylinositol 4, 5 bisphosphate, PIP2）结合，触发构象初步改变^[15]。随后，各类激酶对特定位点进行磷酸化修饰，彻底破坏 N 端与 C 端的相互作用，使 Ezrin 蛋白转变为开放活性构象^[16]。激活后的 Ezrin 蛋白定位于细胞质膜，通过 N 端与膜受体、粘附分子结合，C 端与 F-肌动蛋白（F-actin）结合，实现细胞膜与细胞骨架的锚定连接，进而调控细胞骨架重组、膜结构重塑等下游生物学过程^[17]。Ezrin 蛋白构象的激活与不同激酶诱导的磷酸化密切相关，共同决定其功能特异性。

表 1 Ezrin 蛋白中的 Ser、Tyr、Thr 比例

氨基酸类型	Ezrin 蛋白中的数量/个	占蛋白总氨基酸数比例/%
Ser	41	7.0
Tyr	9	1.5
Thr	25	4.3
总计	75	12.8

2 激酶调控 Ezrin 蛋白结构域磷酸化的病理作用

2.1 FERM 结构域

FERM 结构域的主要磷酸化位点包括 Ser⁶⁶、Tyr¹⁴⁵、Tyr¹⁴⁶、Thr²³⁵，主要参与消化、免疫、肿瘤等领域疾病的病理进程。Ezrin 蛋白中 Ser⁶⁶位点的上游调控激酶主要为蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA）。研究发现，PKA 可直接磷酸化胃上皮细胞 Ezrin 蛋白中的 Ser⁶⁶位点，调控其与含 WW 域氧化还原酶（WW domain-containing oxidoreductase, WWOX）蛋白的相互作用，进而影响 WWOX 蛋白的顶膜定位及顶膜重塑，参与壁细胞的胃酸分泌过程^[18]。此外，PKA 介导 Ser⁶⁶磷酸化可保护 Ezrin 蛋白免受钙蛋白酶 I 切割降解，调节其稳定性^[19]。Ezrin 中 Tyr¹⁴⁵、Tyr¹⁴⁶位点的上游调控激酶包括表皮生长因子受体（Epidermal growth factor receptor, EGFR）、淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶（lymphocyte specific protein tyrosine kinase, Lck）、FMS 样酪氨酸激酶 3（FMS-like tyrosine kinase-3, Flt3）、肝细胞生长因子受体（hepatocyte growth factor receptor, HGFR）。Ezrin 蛋白最初被鉴定为 EGFR 的磷酸化的底物，EGF 处理人上皮源细胞 A431 后 Ezrin 蛋白的 Tyr¹⁴⁵、Tyr³⁵³位点发生磷酸化^[20]。研究发现，Src 激酶中的 Src 同源结构域 2（Src homology 2, SH2）参与 Ezrin 蛋白中 Tyr¹⁴⁵位点的磷酸化，抑制黏着斑激酶（focal adhesion kinase, FAK）激活，延缓上皮细胞的粘附铺展，

影响细胞增殖^[20]。在免疫细胞中，Lck 可直接磷酸化 Ezrin 蛋白的 Tyr¹⁴⁵位点，参与 T 细胞活化与免疫应答调控^[21]。在白血病模型小鼠中，Flt3 蛋白和原癌基因 Kit 通过 p-Ezrin 蛋白的 Tyr¹⁴⁵位点调控白血病细胞的增殖^[22]。在肾源性上皮细胞中，HGFR 通过磷酸化 Ezrin 蛋白的 Tyr¹⁴⁵和 Tyr³⁵³位点调控其在细胞骨架中的富集，在 HGF 介导的上皮细胞形态改变中发挥关键作用^[23]。在人肺微血管内皮细胞中，细胞粘附分子 1（Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1）通过活性氧和含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶（Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP-2）激活 Src，进而诱导 Ezrin 蛋白在 Tyr¹⁴⁶位点发生磷酸化并激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK）表达^[24]。Ezrin 蛋白中 Thr²³⁵位点的上游调控激酶是细胞周期蛋白依赖性激酶 5（cyclin-dependent kinase 5, CDK5）。研究发现，成视网膜母细胞瘤蛋白通过 CDK5 诱导 Ezrin 蛋白在 Thr²³⁵位点发生磷酸化，促使 Rho GDP 解离抑制剂 Rho-GDI 从 Ezrin/Rho-GDI 复合物中解离，进而抑制 Ras 相关 C3 肉毒素底物 1（Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1）活性，导致衰老相关的细胞形态改变^[25]。此外，CDK5 能诱导 Ezrin 蛋白的 Thr²³⁵位点发生磷酸化，与 Thr⁵⁶⁷位点磷酸化协同激活 Ezrin 蛋白^[26]。

2.2 α-螺旋结构域

α-螺旋结构域的主要磷酸化位点包括 Tyr³⁵³、Tyr⁴²⁴、Tyr⁴⁷⁷、Tyr⁴⁷⁸，在肿瘤侵袭转移、血管生成等病理过程中发挥关键作用。Ezrin 蛋白中的 Tyr³⁵³可被 Src、EGFR、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）、蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）、脾酪氨酸激酶（spleen tyrosine kinase, Syk）、Kit、Flt3 等激酶介导磷酸化。雄激素通过蛋白激酶 C（protein kinase C, PKC）介导 Ezrin 蛋白在 Thr⁵⁶⁷位点发生磷酸化，同时激活 Src 直接催化 Tyr³⁵³位点磷酸化，协同激活 Ezrin 蛋白，促进细胞骨架重组与侵袭伪足形成，驱动前列腺癌细胞的侵袭转移^[27]。雌激素激活 Src，进而激活 PI3K/Akt、RhoA/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶（Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK）信号通路，促进乳腺癌细胞中的 Ezrin 蛋白在 Tyr¹⁴⁵、Tyr³⁵³位点发生磷酸化，增强细胞侵袭能力^[28]。此外，PI3K 通过其调节亚基 p85 与 Ezrin 蛋白的 Tyr³⁵³位点、氨基

末端结构域结合, 激活下游蛋白激酶 Akt 表达, 影响上皮细胞存活率^[29]。在 EGF 诱导的舌鳞状细胞癌中, Akt 信号通路介导 Ezrin 蛋白在 Tyr³⁵³ 位点发生磷酸化, 从而激活 NF- κ B 表达, 调控上皮间质转化, 抑制舌鳞状细胞癌的转移^[30]。CD81 通过激活 Syk, 诱导 Ezrin 蛋白在 Tyr³⁵³ 位点发生磷酸化, 与 F-actin 形成复合物, 参与细胞骨架重组和信号传导, 介导免疫或细胞融合相关功能^[31]。在 B 细胞受体刺激下, Syk 可介导 Ezrin 蛋白在 Tyr³⁵³ 位点发生磷酸化; 且在刺激后期, Ezrin 蛋白可在质膜处的 Thr⁵⁶⁷ 位点处发生再磷酸化, 磷酸化的 Ezrin 蛋白可与丝裂原活化蛋白激酶激酶 7 (mitogen-activated protein kinase kinase 7, MKK7) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 结合, 将近端 B 细胞抗原受体 (B-cell receptor, BCR) 信号与 JNK 激活机制偶联^[32]。Kit、Flt3 蛋白通过诱导 Ezrin 蛋白在 Tyr³⁵³ 位点发生磷酸化, 从而调控白血病原红细胞凋亡抵抗, 推动白血病进展^[22]。Ezrin 蛋白 Tyr⁴²⁴ 位点的上游调控激酶是 Syk。研究证明, 在乳腺癌细胞中的 Syk 与 Ezrin 共定位于磷酸酪氨酸富集的质膜褶皱区域, 通过相互作用介导 Ezrin 蛋白在 Tyr⁴²⁴ 位点发生磷酸化^[33]。Ezrin 蛋白在 Tyr⁴⁷⁷、Tyr⁴⁷⁸ 位点主要由 Src、EGFR、猫科肉瘤癌基因 (feline sarcoma oncogene, Fes) 介导磷酸化。研究证明, Src 激活可促进 Ezrin 蛋白在 Tyr⁴⁷⁷ 位点发生磷酸化。在乳腺癌细胞中, 神经生长因子前体 (pro-nerve growth factor, proNGF) 能激活 Src 诱导 Ezrin 蛋白在 Tyr⁴⁷⁷ 位点发生磷酸化, 促进乳腺癌细胞侵袭^[34]。在 HGF 诱导的上皮细胞形态改变过程中, Fes 通过其 SH2 结构域直接与 Ezrin 蛋白的 Tyr⁴⁷⁷ 位点结合; 同时, Fes 蛋白向细胞-细胞接触位点的募集及其激活, 均依赖于它与 Ezrin 蛋白的相互作用^[35]。在上皮细胞迁移过程中, EGFR 与 FAK 形成复合物, 通过激活磷酸酶 PTP1B 抑制 Src 在黏着斑处的活性, 进而负向调控 Ezrin 蛋白在 Tyr⁴⁷⁸ 位点的磷酸化过程; 当 EGFR 或 FAK 被抑制时, PTP1B 活性受到抑制, Src 在黏着斑处被激活, 使 Ezrin 蛋白在 Tyr⁴⁷⁸ 位点发生磷酸化, 增强肌动球蛋白收缩性, 抑制黏着斑动态变化, 最终调控上皮细胞的迁移能力^[36]。

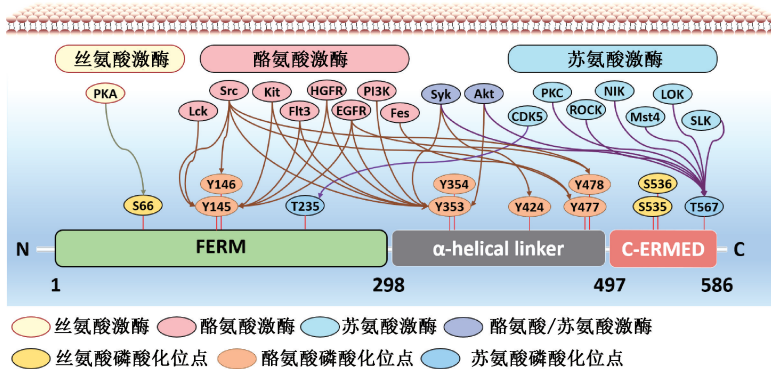
2.3 C-ERMAD 结构域 C-ERMAD 结构域的 Thr⁵⁶⁷ 磷酸化位点是 Ezrin 激活的核心, 也是治疗多种疾病的重要潜在靶点。Ezrin 蛋白的 Thr⁵⁶⁷ 位点可被 Akt、PKC、ROCK、NF- κ B 诱导激酶 (NF- κ B-

inducing kinase, NIK)、哺乳类 Ste20 蛋白激酶 (mammalian Ste20-like kinase 4, Mst4)、淋巴细胞导向激酶 (lymphocyte-oriented kinase, LOK)、STE20 样激酶 (STE20 like kinase, SLK) 等多种激酶介导修饰。研究发现, Akt 能诱导 Ezrin 蛋白在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化, 释放其 N 端和 C 端结构域激活 Ezrin, 促进其与微绒毛肌动蛋白细胞骨架的关联^[37]。在血管内皮细胞中, 凝血酶通过 PKC 促进 Ezrin 蛋白在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化, 诱导 p-Ezrin 蛋白易位至细胞外周^[38]。ROCK 诱导的 Thr⁵⁶⁷ 位点磷酸化可激活休眠的 Ezrin 蛋白, 使其易位至细胞顶膜^[17]。NIK 通过直接结合 Ezrin 的 N 端 FERM 结构域使其在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化, 调控 EGF 介导的细胞片状伪足形成^[39]。在组胺刺激下, PKA 诱导 Mst4 在 Thr¹⁷⁸ 位点发生磷酸化, 从而激活 Mst4; 再诱导 Ezrin 蛋白在 Ser⁶⁶ 位点发生磷酸化, 使其构象改变; 随后, 活化的 Mst4 特异性磷酸化 Ezrin 蛋白的 Thr⁵⁶⁷ 位点, 参与胃壁细胞极性维持及酸分泌^[40-41]。此外, Mst4 作为 Ezrin Thr⁵⁶⁷ 位点的关键调控激酶, 其表达降低会直接导致 Ezrin 蛋白 Thr⁵⁶⁷ 位点去磷酸化, 进而调控肿瘤细胞形态与膜硬度^[42]。LOK 通过 PIP2 依赖的楔形机制调控 Ezrin 蛋白在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化, PIP2 结合 Ezrin 蛋白的 FERM 结构域并诱导其构象变化, 使 LOK 的 C 端结构域作为“楔子”插入 Ezrin 蛋白的 FERM 结构域与 C-ERMAD 结构域之间以解除分子内抑制, 同时 LOK 的 N 端激酶域结合 Ezrin 蛋白 C-ERMAD 结构域上的 Thr⁵⁶⁷ 位点远端的停靠位点, 最终在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化, 激活 Ezrin 蛋白表达, 该过程确保 Ezrin 蛋白仅在质膜特定区域被激活并维持上皮细胞顶端微绒毛功能^[43-44]。SLK 作为 RhoA-GTP 的效应因子, 通过其 C 端结构域与活性 RhoA 结合而激活, 与 LOK 功能相同, 可共同作为 Ezrin 的主要激活激酶, 使 Ezrin 蛋白在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化, Ezrin 蛋白被激活后通过负反馈抑制 RhoA 活性, 形成局部调控环路, 维持上皮细胞顶端微绒毛结构及细胞连接完整性^[45]。

综上所述, Ezrin 主要通过其磷酸化修饰激活功能, 详见表 2。Ezrin 各结构域的磷酸化修饰构成复杂的调控网络, 激酶可通过激活单个或 2 个结构域的磷酸化位点, 协调多条信号通路, 在细胞生理病理进程中发挥核心作用, 但目前尚未有同时激活 3 个结构域磷酸化研究报道。其关键磷酸化位点及对应激酶已成为潜在的疾病治疗靶点, 见图 1。

表2 Ezrin 蛋白结构域特异性磷酸化位点及其调控激酶与功能

结构域	磷酸化位点	上游激酶	参与的疾病或生物过程	
FERM	Ser ⁶⁶	PKA	参与胃酸分泌和蛋白稳定性调节	
		Src	参与细胞铺展	
	Tyr ¹⁴⁵	Lck	参与 T 细胞活化与免疫应答调控	
		Kit	促进白血病细胞的恶性增殖	
		Flt3	促进白血病细胞的恶性增殖	
	α-螺旋	Tyr ¹⁴⁶	HGFR	使 Ezrin 蛋白在 Tyr ¹⁴⁵ 和 Tyr ³⁵³ 位点发生磷酸化, 调控其在细胞骨架中的富集
			EGFR	Ezrin 最初被鉴定为 EGFR 蛋白磷酸化的底物
		Src	参与细胞铺展	
		Thr ²³⁵	CDK5	激活 Ezrin 蛋白, 调控衰老相关细胞形态改变
		Tyr ³⁵³	Src	促进细胞骨架重组与侵袭伪足形成, 驱动癌细胞侵袭与转移
α-螺旋	Tyr ³⁵³	HGFR	使 Ezrin 蛋白在 Tyr ¹⁴⁵ 和 Tyr ³⁵³ 位点发生磷酸化, 调控其在细胞骨架中的富集	
		PI3K	通过与 PI3K 的 p85 亚基结合来调节 PI3K/Akt 依赖性细胞存活途径	
	Akt	Syk	激活 NF-κB 信号通路, 促进肿瘤细胞转移	
		EGFR	作为 JNK 信号通路支架蛋白, 参与 B 细胞抗原受体内存及信号转导	
	Tyr ³⁵⁴	—	将 Akt 通路磷酸化 Ezrin 调控上皮间质转化	
		—	调节细胞骨架重组与细胞间粘附, 参与细胞小管发生过程, 进而影响血管生成	
	Tyr ⁴²⁴	Syk	Syk 与 Ezrin 共定位于磷酸酪氨酸富集的质膜褶皱区域, 参与肿瘤进程	
	Tyr ⁴⁷⁷ , Tyr ⁴⁷⁸	Src	使 Ezrin 蛋白在 Tyr ⁴⁷⁷ 位点发生磷酸化	
		Fes	Fes 蛋白的 SH2 结构域与 Ezrin 蛋白的 Tyr ⁴⁷⁷ 位点直接相互作用	
	C-ERMAD	Ser ⁵³⁵ , Tyr ⁵³⁶	EGFR	EGFR 与 FAK 形成复合物, 增强 Src 在黏着斑处局部活性, 间接调控 Ezrin 蛋白在 Tyr ⁴⁷⁸ 位点发生磷酸化
—			削弱 FERM 结构域与 C 端的分子内相互作用	
Thr ⁵⁶⁷		Akt	核心激活位点, 破坏 FERM-C 端相互作用, 促进与 F-actin 的结合, 调控细胞极性、迁移等	
		PKC	诱导磷酸化的 Ezrin 蛋白易位至细胞外周	
ROCK		激活休眠的 Ezrin 蛋白, 使其转变为活性形式并易位至顶膜		
NIK		介导细胞片状伪足形成		
Mst4		调节胃壁细胞酸分泌; 调控肿瘤细胞形态与膜硬度		
LOK		通过 PIP2 依赖的楔形机制调控 Ezrin 蛋白在 Thr ⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化; 维持上皮细胞顶端微绒毛功能		
SLK		与 LOK 激酶功能冗余且共同作为 Ezrin 蛋白 Thr ⁵⁶⁷ 激酶		



3 中药活性成分调控 Ezrin 蛋白及其磷酸化修饰干预疾病作用机制

3.1 抑制 Ezrin 蛋白表达调控其功能活性 槲皮素和小檗碱可降低 Ezrin 蛋白表达, 调控其功能活性, 在肿瘤抑制、感染阻断等生理病理过程中发挥关键作用。槲皮素属于天然多酚类黄酮化合物, 广泛存在于侧柏叶、三七、银杏叶、槐米、金银花、黄芩等中药中, 其中在槐米中含量最高^[46], 具有潜在的抗氧化、抗炎、抗增殖、抗肿瘤作用^[47]。

在肿瘤领域, 槲皮素可与顺铂协同对宫颈癌细胞产生抑制作用, 其作用机制不仅涉及细胞周期阻滞和凋亡诱导, 还通过剂量依赖性降低 Ezrin 蛋白表达来抑制细胞的增殖、迁移与侵袭, 并促进细胞凋亡, 进而增强宫颈癌细胞对顺铂的化疗敏感性。进一步分析表明, 槲皮素与顺铂联用组中 Ezrin 蛋白表达低于顺铂单用组, 且与细胞迁移和侵袭能力的抑制程度呈正相关, 为槲皮素的化疗增敏剂作用提供重要分子依据^[48]。在子宫腺肌病研究中, 槲皮

素可降低 Ezrin 蛋白表达,抑制细胞迁移能力,表明 Ezrin 在子宫内膜异位症的病理过程中发挥关键作用^[49]。此外,槲皮素具有治疗呼吸系统疾病的潜力,如 COVID-19 感染。槲皮素与 Ezrin 蛋白的 FERM 结构域相互作用,阻断 SARS-CoV 病毒内域与 Ezrin 蛋白的相互作用,进而抑制病毒与宿主细胞的融合及感染过程,这一发现为槲皮素作为潜在的抗冠状病毒药物提供了分子基础^[50]。小檗碱是从黄连中分离得到的一种异喹啉生物碱^[51],具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗肿瘤等功效^[52]。在皮肤鳞状细胞癌研究中,小檗碱可剂量和时间依赖性降低 A431 细胞 Ezrin 蛋白表达。进一步研究表明,小檗碱通过抑制 Ezrin 表达,阻断 Ezrin 介导的细胞骨架重组和细胞-基质粘附,从而有效抑制皮肤鳞状细胞癌的侵袭和转移^[53]。

3.2 靶向抑制 Ezrin 磷酸化修饰 姜黄素和白藜芦醇可降低 p-Ezrin 表达,调控其功能活性。姜黄素是从姜科植物姜黄属姜黄、莪术、郁金等根茎中提取得到的二酮类化合物^[54],具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗病原微生物等作用^[55]。研究证明,姜黄素能降低 II 型肺泡上皮细胞 p-Ezrin 表达,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 释放,提示姜黄素对机械所致肺损伤具有保护作用。进一步研究发现,姜黄素通过抑制 Ezrin 的磷酸化修饰,阻断 Ezrin 介导的细胞骨架重组和细胞-基质粘附,从而有效抑制机械牵张引发的肺泡上皮细胞迁移和炎症反应^[56]。白藜芦醇是天然多酚类化合物,属于植物抗毒素家族,来源于虎杖、葡萄等天然植物^[57],具有抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等作用^[58]。在鼻咽癌研究中,白藜芦醇能减轻鼻咽癌小鼠瘤侧腭窝淋巴结的肿大程度,组织学检测显示其能抑制鼻咽癌细胞由

足掌皮下成瘤部位向腭窝淋巴结的转移。进一步研究发现,白藜芦醇呈浓度依赖性地阻止 Ezrin 蛋白在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化,升高 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,进而抑制鼻咽癌细胞 CNE2 的转移能力^[59]。

3.3 靶向 Ezrin 上游激酶抑制其磷酸化修饰 针对 p-Ezrin 蛋白的关键上游激酶进行抑制是中药活性成分调控 Ezrin 活性的重要途径,其中 ROCK 激酶介导的 Thr⁵⁶⁷ 位点磷酸化是目前研究主要靶向对象。雷公藤红素是从雷公藤根皮中提取得到的天然三萜类化合物,具有抗炎、抗肥胖、抗氧化、抗肿瘤等作用^[60]。研究报道,雷公藤红素可在肝细胞癌中抑制 ROCK 激酶活性,阻断 Ezrin 蛋白在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化,从而抑制 Ezrin 介导的细胞骨架重组和细胞迁移^[61]。在特异性皮炎小鼠模型中,雷公藤红素能抑制皮肤组织中的 Ezrin 蛋白在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化,降低小鼠血清、淋巴结中炎症因子水平,有效改善特异性皮炎样病变^[62]。苦参碱是由豆科植物苦参的根、茎、果提取得到的天然喹啉类生物碱^[63],具有抗炎、抗肿瘤、抗病原微生物、抗心律失常等作用^[64]。研究发现,苦参碱通过升高 miRNA-122 表达,负向调控 RhoA/ROCK 信号通路,从而抑制 p-Ezrin 表达^[65]。苦参碱能降低 HepG2 细胞 Ezrin 表达及其磷酸化水平,抑制细胞增殖能力和迁移能力^[66]。另一项研究表明,小檗碱也可抑制 Rho 激酶活性,阻断 Ezrin 蛋白在 Thr⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化,减少鼻咽癌细胞 5-8F 丝足形成,从而抑制 5-8F 细胞的转移^[67]。

中药活性成分调控 Ezrin 蛋白及其磷酸化修饰干预疾病作用机制见表 3。

表 3 中药活性成分调控 Ezrin 蛋白及其磷酸化修饰干预疾病作用机制

中药活性成分	来源	结构	化学式	分子量/Da	作用机制	潜在疾病应用	文献
槲皮素	侧柏叶、三七、银杏、槐米等	多酚类黄酮化合物	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.24	直接抑制 Ezrin 蛋白表达;阻断 SARS-CoV-2 与 Ezrin 蛋白 FERM 结构域结合	宫颈癌;子宫腺肌病;COVID-19	[46-50]
小檗碱	黄连	异喹啉类生物碱	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ ⁺	336.36	直接抑制 Ezrin 蛋白表达;抑制 ROCK 介导的 Ezrin 蛋白在 Thr ⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化	鼻咽癌;皮肤鳞状细胞癌	[51-53]
姜黄素	姜黄、莪术、郁金等	二酮类姜黄素类化合物	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	368.39	降低 p-Ezrin 表达,抑制炎症因子的释放	机械所致肺损伤	[54-56]
白藜芦醇	虎杖、葡萄等	多酚类芪类化合物	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	228.25	抑制 Ezrin 蛋白在 Thr ⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化	鼻咽癌	[57-59]
雷公藤红素	雷公藤根皮	三萜类化合物	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	344.46	抑制 ROCK 介导的 Ezrin 蛋白在 Thr ⁵⁶⁷ 位点发生磷酸化	肝癌、特异性皮炎	[60-62]
苦参碱	豆科植物苦参的根、茎、果	喹啉类生物碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	248.36	升高 miRNA-122 表达,抑制 RhoA/ROCK 信号通路,进而降低 Ezrin 蛋白表达及磷酸化水平	肝癌	[63-66]

4 结语与展望

蛋白不同位点磷酸化的功能十分复杂。蛋白单位点磷酸化可以实现相同功能。如肌球蛋白磷酸酶靶亚基1 (myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1) 上的 Thr⁶⁹⁶、Thr⁸⁵⁰ 位点发生磷酸化均能抑制蛋白磷酸酶1 (protein phosphatase 1, PP1) 活性, 参与平滑肌收缩舒张调控^[68]。蛋白多个磷酸化位点可实现相同功能, 具有协同促进作用。如 MYPT1 的 Thr⁶⁹⁶、Thr⁸⁵³ 位点发生磷酸化能共同抑制肌球蛋白轻链激酶和磷酸酶 (myosin light chain phosphatase, MLCP) 复合物活性^[69]。蛋白不同位点发生磷酸化也可实现相同功能。如钙调蛋白激酶 (calmodulin-dependent kinase, CaMK) 蛋白的 Thr²⁸⁶ 位点的磷酸化水平升高, Thr³⁰⁵ 位点的磷酸化水平降低, 均促进该酶活化^[70]。因此, 研究 Ezrin 蛋白磷酸化及不同结构域多位点磷酸化协同效应将有助于对 Ezrin 相关疾病病理进程的深入了解。本文总结发现, Ezrin 不同结构域位点共激活对于 Ezrin 的蛋白功能及相关病理过程中发挥重要作用, C-ERMAD 结构域的 Thr⁵⁶⁷ 位点磷酸化在协同效应中起关键作用。如 FERM 结构域的 Ser⁶⁶ 和 C-ERMAD 结构域的 Thr⁵⁶⁷ 位点磷酸化协同实现 Ezrin 的膜锚定与肌动蛋白结合功能激活; FERM 结构域的 Thr²³⁵ 和 C-ERMAD 结构域的 Thr⁵⁶⁷ 位点协同激活 Ezrin 介导衰老细胞的形态改变; α -螺旋结构域的 Tyr³⁵³ 和 C-ERMAD 结构域的 Thr⁵⁶⁷ 磷酸化协同激活 Ezrin 促进细胞骨架重组与侵袭伪足形成, 参与细胞极性维持、肿瘤侵袭等病理生理过程。此外, Ezrin 上游激酶可通过磷酸化不同结构域的特定位点, 实现对 Ezrin 功能的多效调控。比如 Src 同时靶向 Tyr¹⁴⁵、Tyr¹⁴⁶、Tyr³⁵³、Tyr⁴⁷⁷ 位点, EGFR 同时靶向 Tyr¹⁴⁵、Tyr³⁵³、Tyr⁴⁷⁸ 位点, HGFR、Kit 和 Flt3 同时靶向 Tyr¹⁴⁵、Tyr³⁵³ 位点。这些激酶通过 Ezrin 多位点磷酸化修饰, 赋予 Ezrin 功能特异性, 进而调控细胞增殖、迁移、免疫应答等多种生物学过程。但目前, Ezrin 上游激酶介导的磷酸化机制尚未完全阐明, 如 Ser⁵³⁵、Ser⁵³⁶ 修饰能削弱 FERM 与 C-ERMAD 结构域分子内相互作用^[71]。Tyr³⁵⁴ 磷酸化在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤中的表达高于浸润性癌^[72]。

中药活性成分在靶向调控 Ezrin 磷酸化及其上游激酶具有潜在的临床价值。小檗碱、苦参碱、雷公藤红素、姜黄素等中药活性成分通过抑制 Ezrin 表达或抑制关键激酶间接影响 Ezrin 磷酸化水平,

进而抑制肿瘤细胞增殖、迁移等恶性表型, 或缓解呼吸系统等相关疾病损伤。但是, 对于中药活性成分调控 Ezrin 的具体机制尚未完全阐明, 如中药活性成分和 Ezrin 结合的具体结构域 (目前仅有槲皮素与 FERM 结构域相互作用的研究报道), 中药活性成分作用 Ezrin 后调控的下游具体信号通路等, 有待进一步深入研究。除调控 Ezrin 外, 中药活性成分常兼具抗炎、抗氧化、免疫调节等活性, 适用于多因素复杂疾病, 如肿瘤、炎症性疾病^[73]。目前的中药活性成分研究主要集中在抑制 Thr⁵⁶⁷ 位点, 基于 Ezrin 其他磷酸化位点的靶向中药活性成分具有广阔的开发潜力。基于 Ezrin 及其激酶的结构特征, 开展靶向化合物的结构优化与衍生物设计, 提升化合物的特异性与体内生物利用度, 有助于推动靶向 Ezrin 中药活性成分治疗成果向临床转化。

参考文献:

- [1] Zhu Y L, Zhang X, Chen Y, et al. Ezrin's role in gastric cancer progression: Implications for immune microenvironment modulation and therapeutic potential[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e27155.
- [2] Yin L M, Schnoor M. Modulation of membrane-cytoskeleton interactions: ezrin as key player[J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(2): 94-97.
- [3] Li Y C, Yuan H K, Yin L M. Post-translational modifications of ezrin: a crucial regulator for diseases[J]. *Amino Acids*, 2025, 57(1): 40.
- [4] Yin L M, Duan T T, Ulloa L, et al. Ezrin orchestrates signal transduction in airway cells[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2018, 174: 1-23.
- [5] Horvat S J, Deshpande D A, Yan H, et al. A-kinase anchoring proteins regulate compartmentalized cAMP signaling in airway smooth muscle[J]. *FASEB J*, 2012, 26(9): 3670-3679.
- [6] Yin L M, Xu Y D, Peng L L, et al. Transgelin-2 as a therapeutic target for asthmatic pulmonary resistance[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(427): eaam8604.
- [7] Yang R H, Jin H Y, Zhao C Y, et al. Oral cancer and sleep disturbances: A narrative review on exploring the bidirectional relationship[J]. *Cancers*, 2025, 17(8): 1262.
- [8] Liu T T, Zeng K W. Recent advances in target identification technology of natural products[J]. *Pharmacol Ther*, 2025, 269: 108833.
- [9] Naeem A, Hu P Y, Yang M, et al. Natural products as anticancer agents: Current status and future perspectives[J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8367.
- [10] Fei Z, Xu Y, Zhang G Y, et al. Natural products with potential hypoglycemic activity in T2DM: 2019-2023[J]. *Phytochemistry*, 2024, 223: 114130.

- [11] Sai Priya T, Ramalingam V, Suresh Babu K. Natural products: A potential immunomodulators against inflammatory-related diseases[J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(5): 2821-2859.
- [12] Gudneppanavar R, Di Pietro C, H Öz H, et al. Ezrin drives adaptation of monocytes to the inflamed lung microenvironment[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11): 864.
- [13] Hunter T. A journey from phosphotyrosine to phosphohistidine and beyond[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2190-2200.
- [14] 顾杨怡, 徐亭亭, 常 岑, 等. 埃兹蛋白在糖脂代谢中作用的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(1): 202-208.
- [15] 李 翡, 郑 伟, 严 谨, 等. 埃兹蛋白特性及其与肿瘤转移关系的研究进展[J]. 广西医学, 2016, 38(6): 829-832.
- [16] 王 朋, 朱宏伟, 姜树原, 等. Ezrin 蛋白在幽门螺杆菌感染的结节性胃炎中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(7): 150-156.
- [17] Kanlaya R, Thongboonkerd V. Persistent *Escherichia coli* infection in renal tubular cells enhances calcium oxalate crystal-cell adhesion by inducing ezrin translocation to apical membranes via Rho/ROCK pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 79(7): 381.
- [18] Jin C J, Ge L, Ding X, et al. PKA-mediated protein phosphorylation regulates ezrin-WWOX interaction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 341(3): 784-791.
- [19] Wang H M, Guo Z, Wu F, et al. PKA-mediated protein phosphorylation protects ezrin from calpain I cleavage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(2): 496-501.
- [20] Srivastava J, Elliott B E, Louvard D, et al. Src-dependent ezrin phosphorylation in adhesion-mediated signaling[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(3): 1481-1490.
- [21] Autero M, Heiska L, Rönstrand L, et al. Ezrin is a substrate for Lck in T cells[J]. *FEBS Lett*, 2003, 535(1-3): 82-86.
- [22] Monni R, Haddaoui L, Naba A, et al. Ezrin is a target for oncogenic kit mutants in murine erythroleukemia[J]. *Blood*, 2008, 111(6): 3163-3172.
- [23] Ponuwei G A. A glimpse of the ERM proteins[J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23: 35.
- [24] Wang Q, Pfeiffer G R 2nd, Gaarde W A. Activation of SRC tyrosine kinases in response to ICAM-1 ligation in pulmonary microvascular endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(48): 47731-47743.
- [25] Yang H S, Hinds P W. Phosphorylation of ezrin by cyclin-dependent kinase 5 induces the release of Rho GDP dissociation inhibitor to inhibit Rac1 activity in senescent cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(5): 2708-2715.
- [26] Theoharides T C, Kempuraj D. Potential role of moesin in regulating mast cell secretion[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12081.
- [27] Kumar R, Sena L A, Denmeade S R, et al. The testosterone paradox of advanced prostate cancer: mechanistic insights and clinical implications[J]. *Nat Rev Urol*, 2023, 20(5): 265-278.
- [28] Zheng S H, Huang J H, Zhou K W, et al. 17 β -Estradiol enhances breast cancer cell motility and invasion via extranuclear activation of actin-binding protein ezrin[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22439.
- [29] Gautreau A, Pouillet P, Louvard D, et al. Ezrin, a plasma membrane-microfilament linker, signals cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(13): 7300-7305.
- [30] Wang Y, Lin Z, Sun L, et al. Akt/Ezrin Tyr353/NF- κ B pathway regulates EGF-induced EMT and metastasis in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(3): 695-705.
- [31] Coffey G P, Rajapaksa R, Liu R, et al. Engagement of CD81 induces ezrin tyrosine phosphorylation and its cellular redistribution with filamentous actin[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 17): 3137-3144.
- [32] Parameswaran N, Enyindah-Asonye G, Bagheri N, et al. Spatial coupling of JNK activation to the B cell antigen receptor by tyrosine-phosphorylated ezrin[J]. *J Immunol*, 2013, 190(5): 2017-2026.
- [33] Naldi A, Larive R M, Czerwinska U, et al. Reconstruction and signal propagation analysis of the Syk signaling network in breast cancer cells[J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(3): e1005432.
- [34] Li F X, Shao W F, Tang R, et al. Phosphorylation of ezrin Tyr477 is critical in invasion of breast cancer cells stimulated by precursor of nerve growth factor[J]. *J South Med Univ*, 2016, 36(7): 898-903.
- [35] Naba A, Reverdy C, Louvard D, et al. Spatial recruitment and activation of the Fes kinase by ezrin promotes HGF-induced cell scattering[J]. *EMBO J*, 2008, 27(1): 38-50.
- [36] Chan G K, Mcgrath J A, Parsons M. Spatial activation of ezrin by epidermal growth factor receptor and focal adhesion kinase co-ordinates epithelial cell migration[J]. *Open Biol*, 2021, 11(8): 210166.
- [37] Shiue H, Musch M W, Wang Y M, et al. Akt2 phosphorylates ezrin to trigger NHE3 translocation and activation[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(2): 1688-1695.
- [38] Adyshev D M, Dudek S M, Moldobaeva N, et al. Ezrin/radixin/moesin proteins differentially regulate endothelial hyperpermeability after thrombin[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(3): L240-L255.
- [39] Baumgartner M, Sillman A L, Blackwood E M, et al. The Nck-interacting kinase phosphorylates ERM proteins for formation of lamellipodium by growth factors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(36): 13391-13396.
- [40] Tian J, Liu S H, Zhang Y Q, et al. LIMK2 promotes centrosome clustering and cancer progression by activating MST4-mediated phosphorylation of NPM1[J]. *Oncogene*, 2025, 44(38): 3625-3639.
- [41] An L W, Nie P P, Chen M, et al. MST4 kinase suppresses gastric tumorigenesis by limiting YAP activation via a non-canonical pathway[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(6): e20191817.

- [42] Dent P, Booth L, Poklepovic A, *et al.* Neratinib degrades MST4 *via* autophagy that reduces membrane stiffness and is essential for the inactivation of PI3K, ERK1/2, and YAP/TAZ signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 7889-7899.
- [43] Viswanatha R, Ohouo P Y, Smolka M B, *et al.* Local phosphocycling mediated by LOK/SLK restricts ezrin function to the apical aspect of epithelial cells[J]. *J Cell Biol*, 2012, 199(6): 969-984.
- [44] Pelaseyed T, Viswanatha R, Sauvanet C, *et al.* Ezrin activation by LOK phosphorylation involves a PIP₂-dependent wedge mechanism[J]. *eLife*, 2017, 6: e22759.
- [45] Zaman R, Lombardo A, Sauvanet C, *et al.* Effector-mediated ERM activation locally inhibits RhoA activity to shape the apical cell domain[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(6): e202007146.
- [46] Li X R, Qi L, Zhang X W, *et al.* Quercetin and nano-derivatives: potential and challenges in cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 6701-6720.
- [47] Boo H J, Yoon D, Choi Y, *et al.* Quercetin: Molecular insights into its biological roles[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(3): 313.
- [48] Xu W B, Xie S D, Chen X, *et al.* Effects of quercetin on the efficacy of various chemotherapeutic drugs in cervical cancer cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 577-588.
- [49] Xu W B, Song Y Z, Li K H, *et al.* Quercetin inhibits adenomyosis by attenuating cell proliferation, migration and invasion of ectopic endometrial stromal cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 3815-3826.
- [50] Chellasamy S K, Watson E. Docking and molecular dynamics studies of human ezrin protein with a modelled SARS-CoV-2 endodomain and their interaction with potential invasion inhibitors[J]. *J King Saud Univ Sci*, 2022, 34(7): 102277.
- [51] Zieniuk B, Pawelkiewicz M. Berberine as a bioactive alkaloid: multi-omics perspectives on its role in obesity management[J]. *Metabolites*, 2025, 15(7): 467.
- [52] Zhou W H, Asif A, Situ C, *et al.* Multiple target and regulatory pathways of berberine[J]. *Phytomedicine*, 2025, 146: 157030.
- [53] 邢天娇, 李东霞, 张 娟, 等. 小檗碱对皮肤鳞状细胞癌裸鼠模型的抑制作用及其机制研究[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(9): 685-691.
- [54] 朱 涛, 单清飞, 邹子祥, 等. 中药活性成分姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *壮瑶药研究*, 2025(1): 119-122.
- [55] 段雨彤, 康心如, 郎依斐, 等. 姜黄素对帕金森病的治疗作用及机制[J]. *神经药理学报*, 2025, 15(5): 44-45.
- [56] 朱卫华, 覃 煜, 王成中. 姜黄素对机械牵张引发的II型肺泡上皮细胞 ezrin/Akt 通路及炎性因子的影响[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(9): 912-915.
- [57] Seo Y, Park J, Choi W, *et al.* Antiatherogenic effect of resveratrol attributed to decreased expression of ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(4): 675-684.
- [58] 唐宗军, 刘海平, 马文晋. 杂环类白藜芦醇衍生物的合成及其药理作用研究综述[J]. *有机化学研究*, 2022, 10(2): 69-77.
- [59] 吴华杰, 屠德桢, 李 磊, 等. 白藜芦醇对鼻咽癌转移能力的影响及其分子机制[J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44(2): 14-22.
- [60] Yu X W, Meng X, Xu M, *et al.* Celastrol ameliorates cisplatin nephrotoxicity by inhibiting NF- κ B and improving mitochondrial function[J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 266-280.
- [61] Du S H, Song X Y, Li Y, *et al.* Celastrol inhibits ezrin-mediated migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11273.
- [62] 金泓宇, 王丹丹, 宋昕怡, 等. 雷公藤红素通过调控 Ezrin 的活化改善特异性皮炎[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(10): 1921-1930.
- [63] 刘梦肖, 陈林林, 王 彦, 等. 中药苦参的研究进展[J]. *药学实践与服务*, 2025, 43(4): 156-162.
- [64] 李朝宇, 张洪英. 中药苦参及其活性成分治疗炎症性皮肤病的研究进展[J]. *环球中医药*, 2025, 18(7): 1503-1508.
- [65] 谢 莎, 王雯琪, 李文静, 等. 苦参碱药理作用、药动学及不良反应研究进展与展望[J]. *中草药*, 2025, 56(10): 3712-3728.
- [66] 焦 璐, 任香善, 李柱虎. 苦参碱对肝癌 HepG-2 细胞增殖和迁移的影响及其分子机制研究[J]. *延边大学医学学报*, 2022, 45(1): 14-19.
- [67] Sun L R, Zhou W, Zhang H M, *et al.* Modulation of multiple signaling pathways of the plant-derived natural products in cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1153.
- [68] Velasco G, Armstrong C, Morrice N, *et al.* Phosphorylation of the regulatory subunit of smooth muscle protein phosphatase 1M at Thr850 induces its dissociation from myosin[J]. *FEBS Lett*, 2002, 527(1-3): 101-104.
- [69] Tsai M H, Chang A N, Huang J, *et al.* Constitutive phosphorylation of myosin phosphatase targeting subunit-1 in smooth muscle[J]. *J Physiol*, 2014, 592(14): 3031-3051.
- [70] Hell J W. CaMKII: claiming center stage in postsynaptic function and organization[J]. *Neuron*, 2014, 81(2): 249-265.
- [71] Michie K A, Bermeister A, Robertson N O, *et al.* Two sides of the coin: Ezrin/Radixin/Moesin and merlin control membrane structure and contact inhibition[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1996.
- [72] Zhang W, Jiang T T, Xie K P. Epigenetic reprogramming in pancreatic premalignancy and clinical implications[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1024151.
- [73] Atanasov A G, Zotchev S B, Dirsch V M, *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 200-216.