DOI: 10.11844/cjcb.2026.11.0010
中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2026, 48(11): 2614–2623 CSTR: 32200.14.cjcb.2026.11.0010

DAPK1在肿瘤发生发展中的作用及其分子机制

刘思宇 陈佳韵 林泽海 王冰梅*
(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350117)

摘要 死亡相关蛋白激酶1(death-associated protein kinase 1, DAPK1)是与细胞凋亡相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。DAPK1通过参与多条肿瘤相关信号通路, 调控肿瘤细胞凋亡、自噬等过程, 在肿瘤发生发展中是经典的肿瘤抑制因子。此外, *DAPK1*启动子甲基化及表达水平具有肿瘤诊断和预后评估价值; 多种天然化合物可通过调控DAPK1发挥抗肿瘤作用, 展现出DAPK1潜在的抗肿瘤价值。然而最近研究发现, DAPK1在不同肿瘤中可发挥抑癌或促癌作用, 其功能差异可能与细胞类型和遗传背景等因素密切相关。该文综述了DAPK1的结构特点、参与的肿瘤相关信号通路、调控肿瘤发生发展的分子机制, 以及其在肿瘤诊断、预后评估和治疗中的研究进展, 为DAPK1相关靶向治疗策略的开发提供了参考。

关键词 DAPK1; 肿瘤发生; 肿瘤发展; 分子机制

The Role and Molecular Mechanisms of DAPK1 in Tumorigenesis and Tumor Development

LIU Siyu, CHEN Jiayun, LIN Zehai, WANG Bingmei*
(*Fujian Key Laboratory of Developmental and Neurobiology, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China*)

Abstract DAPK1 (death-associated protein kinase 1) is a serine/threonine protein kinase associated with apoptosis. DAPK1 regulates tumor cell apoptosis, autophagy, and other biological processes by participating in multiple tumor-related signaling pathways, thereby playing an important role as a classical tumor suppressor in tumorigenesis and cancer progression. In addition, *DAPK1* promoter methylation and expression levels have potential diagnostic and prognostic values, and multiple natural compounds can exert antitumor effects by modulating DAPK1, demonstrating the potential antitumor value of DAPK1. However, recent studies have found that DAPK1 may function as either a tumor suppressor or a tumor promoter in different cancers, and its functional diversity is likely influenced by cell type, genetic background, and other factors. This review summarizes the structural characteristics of DAPK1, the tumor-related signaling pathways in which it is involved, the molecular mechanisms underlying its roles in tumorigenesis and development, and recent advances in its applications in cancer diagnosis, prognostic evaluation, and therapy, with the aim of providing a reference for the development of DAPK1-targeted therapeutic strategies.

Keywords DAPK1; tumorigenesis; tumor development; molecular mechanisms

收稿日期: 2026-08-05 接受日期: 2026-09-22
福建省自然科学基金(批准号: 2022J01637)和福建师范大学2025年大学生创新创业训练计划(批准号: 202510394036)资助的课题
*通信作者。Tel: 0591-22868193, E-mail: bmwang@fjnu.edu.cn
Received: August 5, 2026 Accepted: September 22, 2026
This work was supported by the Fujian Provincial Natural Science Foundation of China (Grant No.2022J01637) and the 2025 Undergraduate Innovation and the Entrepreneurship Training Program of Fujian Normal University (Grant No.202510394036)
*Corresponding author. Tel: +86-591-22868193, E-mail: bmwang@fjnu.edu.cn

死亡相关蛋白激酶家族包括死亡相关蛋白激酶1(death-associated protein kinase 1, DAPK1)、DAPK2、ZIPK、DRAK1和DRAK2五个成员。其中, DAPK1是一种Ca^{2+}/钙调蛋白依赖性的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。1995年Kimchi研究小组[1]首次鉴定出DAPK1, 证实其促进干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)诱导的细胞凋亡, 后续研究显示, DAPK1在肿瘤发生发展及治疗过程中发挥重要调控作用。

在乳腺癌、肺癌、结直肠癌等超过20种恶性肿瘤中, DAPK1的表达由于其启动子高甲基化而下调, 与肿瘤发生发展及不良预后显著相关; 此外, miRNA介导的转录后调控和泛素–蛋白酶体降解等途径也可导致DAPK1低表达[2-3]。早期研究主要聚焦于DAPK1的促凋亡和促自噬作用, 普遍将其定义为经典的肿瘤抑制因子。然而, 不断深入的研究发现, DAPK1亦具有促癌作用, 其在肿瘤发生发展中的作用取决于具体的细胞类型、遗传背景等因素。本文结合近年来国内外研究进展, 综述DAPK1的结构特点、参与的肿瘤相关信号通路及其调控肿瘤发生发展的分子机制, 并总结其在肿瘤诊断、预后评估及治疗中的研究进展, 以期为DAPK1相关基础研究及临床应用提供参考。

1 DAPK1的分子结构

人DAPK1全长由1 430个氨基酸组成, 相对分子质量约为160 kDa, 包含激酶结构域、钙调蛋白调节结构域、锚蛋白重复结构域、ROC-COR结构域(ROC-COR domain)、死亡结构域和一个富含丝氨酸的C-端尾部(图1A)[4]。这些结构域共同决定DAPK1的生物学功能。

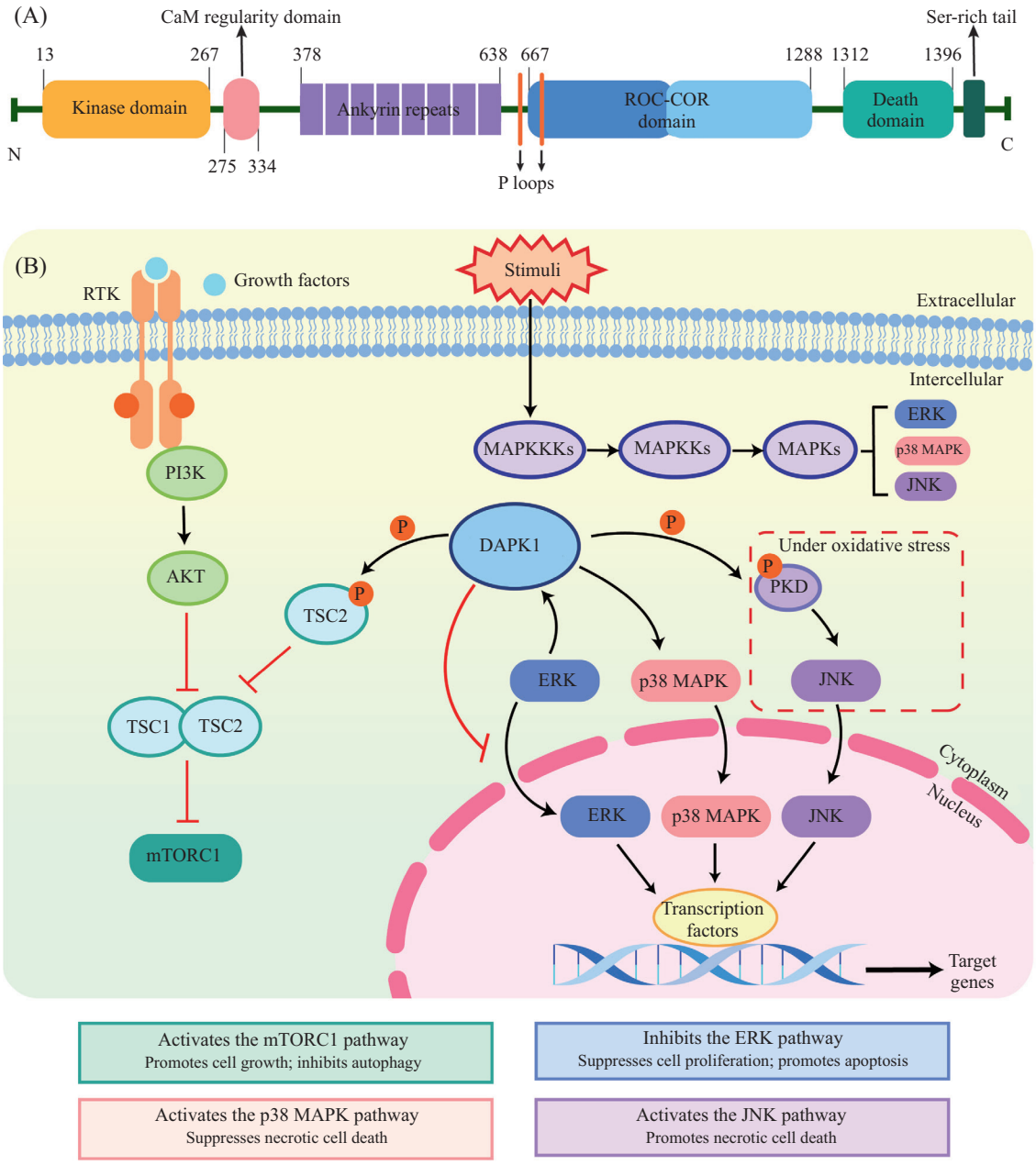
DAPK1的激酶结构域(kinase domain, KD)位于N-端第13—267位氨基酸, 是其发挥生物学功能的核心区域, 负责将ATP的磷酸基团转移至底物蛋白特定位点的丝氨酸/苏氨酸残基上[5]。目前已发现DAPK1可磷酸化多种底物并发挥不同的生物学功能, 如磷酸化结节性硬化症复合体2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)解除其对雷帕霉素机制靶蛋白复合物1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)的抑制, 促进$CD8^+$ T细胞活化并向肿瘤组织迁移, 从而增强抗肿瘤免疫反应; 磷酸化Pin1的Ser71位点抑制其脯氨酰顺反异构酶活性, 从而抑制Pin1激活多个致癌转录因子的能力[6-7]。此外, 激酶结构域Ser289磷酸化可增强DAPK1与ATP的结合亲和力, 从而增强DAPK1的催化活性[8]。

DAPK1的钙调蛋白调节结构域(CaM regulatory domain, CRD)位于第275—334位氨基酸, 通过结合钙离子/钙调蛋白(calcium/calmodulin, Ca^{2+}/CaM)来调节DAPK1的激酶活性[9]。DAPK1的CRD中的Ser308位点会发生自磷酸化, 从而阻止CaM与CRD结合; 在刺激下, Ser308位点去磷酸化, CaM与该结构域结合可进一步激活DAPK1的激酶活性, 实现底物磷酸化[10]。

DAPK1的锚蛋白重复结构域(ankyrin repeat, AR)位于第378—638位氨基酸, 由8个基序组成, 每个基序含33个残基, AR主要负责介导蛋白质相互作用[11]。若将该重复序列删除, DAPK1会从肌动蛋白应力纤维处异常定位至黏着斑结构, 从而失去诱导细胞形态改变及催化肌球蛋白调节轻链磷酸化的能力[12]。另有一项研究发现, DAPK1的剪接变体s-DAPK-1的AR通过靶向DAPK1的KD, 启动一条非蛋白酶体依赖的途径降解DAPK1[13]。因此, 锚蛋白重复结构域对DAPK1的定位及稳定性至关重要。

ROC-COR结构域由第667—1288位氨基酸组成, 包括Ras复合物蛋白结构域ROC与ROC羧基末端结构域COR两个串联结构域[9,14]。DAPK1的ROC结构域可通过其磷酸结合环(P-loop)基序特异性结合GTP并具有内在GTP酶活性: GTP与DAPK1结合, 会提升DAPK1的Ser308位点的抑制性自磷酸化水平, 进而对其激酶活性产生负向调控[15]。此外, DAPK1的细胞骨架结合区与ROC-COR结构域部分重叠, 和锚蛋白重复结构域共同调控DAPK1的亚细胞定位[12,15]。

DAPK1的死亡结构域(death domain, DD)位于第1312—1396位氨基酸, 后接一段富含丝氨酸的由17个氨基酸组成的尾部(Ser-rich tail)[16]。死亡结构域是DAPK1介导肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和Fas诱导细胞凋亡所必需的结构, 其缺失会显著削弱DAPK1诱导细胞死亡的能力[17]。该结构域介导DAPK1与细胞外信号调节激酶(extracellular signalregulated kinase, ERK)结合, ERK通过磷酸化Ser735位点增强DAPK1活性, 而缺失DD则丧失被ERK激活的能力[9]。DAPK1借助DD结合并激活微管结合调节激酶1/2(MAP/microtubule affinity-regulating



A: DAPK1的分子结构; B: DAPK1参与调控的肿瘤相关信号通路。

A: molecular structure of DAPK1; B: tumor-related signaling pathways regulated by DAPK1.

图1 DAPK1的结构和肿瘤相关信号通路(根据参考文献[4,21,25]改编)

Fig.1 Structure of DAPK1 and tumor-related signaling pathways (modified from references [4,21,25])

kinase 1/2, MARK1/2), 促使tau蛋白从微管解离, 从而抑制微管组装并加速其解聚[18]。肌醇1,4,5-三磷酸受体相互作用蛋白(inositol 1,4,5-trisphosphate receptor interacting protein, ITPRIP)能直接结合DAPK1的DD, 从而抑制DAPK1对MYL9的磷酸化作用, 导致肿瘤恶性进展[19]。DAPK1的死亡结构域在介导蛋白互作、调节激酶活性及细胞死亡信号转导中发挥关键作用[20]。

DAPK1各结构域协同调控DAPK1的激酶活性、蛋白质相互作用及亚细胞定位, 共同决定DAPK1在肿瘤发生发展中功能的多样性。

2 DAPK1与肿瘤相关信号通路

DAPK1在肿瘤细胞中并非独立发挥生物学功能, 而是通过与多条肿瘤相关信号通路形成复杂的调控网络(图1B), 共同调控肿瘤发生发展。

2.1 DAPK1与mTORC1信号通路

mTORC1通路通过促进脂质、蛋白质和核苷酸的合成促进细胞生长, 并通过多种途径抑制细胞自噬[21]。早期观点认为mTORC1通路的激活必须依赖PI3K/AKT轴, 然而现有研究表明DAPK1也是mTORC1的上游调控因子, 以独立于PI3K/AKT的方式激活mTORC1通路。在肿瘤细胞中, DAPK1的死亡结构域可与TSC2的Ser939位点结合, 通过激酶结构域使其磷酸化, 导致TSC1/TSC2复合物解离, 从而解除TSC复合物对mTORC1的抑制作用, 最终激活mTORC1通路, 抑制细胞自噬[22-23]。

2.2 DAPK1与MAPK信号通路

丝裂原活化蛋白激酶通路(mitogen-activated protein kinase pathway, MAPK pathway)是一种高度保守的信号转导级联反应, 上游激活因子启动一系列磷酸化事件, 依次激活MAPKKKs、MAPKKs, 最终激活MAPKs[24-25]。MAPK家族主要由三个亚家族组成: ERK、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK), DAPK1与MAPKs家族成员存在重要联系[26-27]。

研究表明, DAPK1能通过死亡结构域结合ERK, 并依赖激酶活性导致细胞黏附能力丧失, 限制ERK从细胞质进入细胞核, 从而降低ERK在核内激活促细胞存活和增殖相关基因的能力[28]。通过该机制, DAPK1抑制ERK介导的促生存信号, 并与自身促凋亡功能协同增强肿瘤细胞在应激条件下的死亡反应[28-29]。同时, ERK的活性状态亦可通过结合或磷酸化作用影响DAPK1的构象和功能, 提示两者可能在肿瘤细胞中形成双向调控回路, 即DAPK1抑制ERK的核功能, 而ERK又能调节DAPK1的促凋亡活性[30-32]。此外, DAPK1可以通过直接结合活化TNF-α诱导的p38 MAPK, 从而激活p38 MAPK的下游通路, 发挥抑制细胞坏死功能[33]。DAPK1调控JNK通路的结果则与之相反, 在氧化应激情况下, DAPK1依赖蛋白激酶D(protein kinase D, PKD)使JNK激活, 从而诱导细胞坏死[34]。

上述研究表明, DAPK1通过调控mTORC1、MAPK信号通路, 参与细胞增殖、存活及死亡过程。此外, DAPK1与NF-κB等通路之间也存在调控关系, 提示DAPK1与不同信号通路的共同作用可能是影响DAPK1功能的重要因素。

3 DAPK1在肿瘤发生发展中的作用机制

DAPK1通过调控肿瘤细胞凋亡、自噬、转移、干性及肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)等多种生物学过程, 广泛参与肿瘤发生发展的过程。

3.1 DAPK1调控肿瘤细胞凋亡和自噬

细胞凋亡是最早被发现的程序性细胞死亡形式, 在肿瘤治疗过程中, 诱导肿瘤细胞凋亡是化疗和放疗发挥疗效的关键机制之一[35]。先前的研究表明, DAPK1通过调控线粒体依赖性的内源性凋亡和死亡受体介导的外源性凋亡, 发挥促肿瘤细胞凋亡的作用[36-37]。*TP53*是经典的抑癌基因, 可以通过转录和非转录机制介导细胞周期停滞和细胞凋亡, DAPK1能够磷酸化p53的Ser20位点而稳定p53表达, 从而促进细胞凋亡[38]。在乳腺癌细胞中, DAPK1的细胞骨架结合区与p53的负调节剂鼠双微体2(mouse double minute 2, MDM2)的中间结构域相互作用, 使MDM2的Thr419位点磷酸化, 通过泛素–蛋白酶体途径将其降解, 进而稳定p53并促进细胞凋亡; 此外, 在卵巢癌细胞中过表达DAPK1能够显著抑制NF-κB通路, 阻碍NF-κB进入细胞核结合靶基因, 从而下调抗细胞凋亡基因*XIAP*的表达, 诱导癌细胞凋亡[39-40]。在高级别浆液性卵巢癌细胞中, DAPK1激活Caspase-2, 对MDM2的RING结构域进行切割, 使失活的截短型MDM2与p53结合, 以减少p53泛素化, 诱导细胞凋亡[41]。这些研究结果表明, DAPK1可通过稳定p53及调控MDM2、NF-κB等相关通路, 促进乳腺癌、卵巢癌等肿瘤细胞凋亡。

自噬在癌症生物学领域扮演一个复杂的角色, 既可在早期阶段抑制肿瘤细胞起始, 阻止恶性转化, 也可在肿瘤细胞快速增殖的过程中帮助其适应应激环境[42]。既往的研究普遍认为, DAPK1是肿瘤细胞中促自噬的关键调控因子。Beclin-1作为经典的自噬相关蛋白, 是自噬起始过程中的关键调节分子, DAPK1能够磷酸化Beclin-1的Thr119位点, 从而降低后者与抗凋亡蛋白Bcl-2或Bcl-xL之间的结合亲和力, 进而促使Beclin-1被释放, 诱导自噬发生[43]。在糖氧剥夺的非小细胞肺癌细胞中, 过表达DAPK1能抑制p62的表达, 上调Beclin-1的表达水平, 使自噬标记物LC3-I向LC3-II转化, 自噬小体数量增加, 细胞自噬能力增强[44]。同时在胶质母细胞瘤中DAPK1通过磷酸化Beclin-1导致细胞过度自噬, 从而抑制肿瘤

生长[45]。这些研究表明, DAPK1可通过调控Beclin-1介导的自噬过程发挥抑肿瘤作用。

然而, 不断深入的研究表明, DAPK1的促凋亡和促自噬作用依赖于特定的遗传背景及相关信号通路的状态。在p53突变的乳腺癌中, DAPK1的表达内源性增强, 高表达的DAPK1通过磷酸化TSC2, 促进TSC解离, 从而解除其对mTORC1的抑制作用, 激活mTORC1通路, 导致DAPK1的作用从促凋亡和自噬转变为促进肿瘤细胞生长。此外, 在多种p53突变的肿瘤细胞中, DAPK1的表达水平均上升, 抑制p53突变的卵巢癌和胰腺癌细胞中的DAPK1的表达, 能够抑制肿瘤细胞生长[23]。因此, p53突变是导致DAPK1功能转换的关键因素, 靶向DAPK1可作为p53突变癌症的潜在治疗策略。

3.2 DAPK1调控肿瘤细胞转移

转移是癌细胞从原发部位扩散到远处器官的过程, 是导致绝大多数癌症患者死亡的原因[46]。早期研究普遍认为, DAPK1通过调控细胞侵袭和迁移相关蛋白的表达与活性, 抑制肿瘤细胞转移。DAPK1的表达依赖于CCAAT/增强子结合蛋白β(CCAAT/enhancer binding protein β, C/EBPβ)与转录中介体亚基1(mediator complex subunit 1, Med1)的协同作用[47]。在肺癌细胞中, IFN-γ能诱导C/EBPβ结合至*DAPK1*启动子, 但因细胞中Med1表达水平过低而无法与C/EBPβ结合, 最终导致DAPK1表达下调, 通过恢复Med1能够重新激活DAPK1, 并抑制无胸腺裸鼠体内肺癌细胞的转移[48]。DDX20(DEAD-box polypeptide 20)是DEAD-box家族的一种RNA解旋酶, 在肝癌细胞中, DAPK1依赖其激酶活性抑制DDX20的蛋白酶体降解, 上调DDX20的蛋白水平, 进而抑制Cdc42活性, 降低肝细胞癌细胞的迁移与侵袭能力, 其具体机制与NF-κB信号通路的下调相关[49]。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是一个复杂且动态的网络, ECM重塑通过改变基质的物理、生化和机械特性, 为肿瘤细胞转移创造有利条件[50]。Steinmann的团队[32,51]构建了*DAPK1*敲除的结直肠癌细胞系, 发现其对胶原蛋白的黏附能力显著增强, 并诱导形成更有序、致密的胶原纤维网络。此外, *DAPK1*敲除后, 细胞中与ECM重塑以及间质转化相关的基因得到上调, 表明DAPK1能有效减弱肿瘤细胞与ECM之间的相互作用, 降低重塑ECM的能力, 抑制肿瘤转移。上皮–间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤转移过程中的关键事件, 已有研究表明, DAPK1在结直肠癌的EMT调控中发挥重要作用, 其缺失可通过激活相关信号通路, 促进EMT进程[52]。总之, DAPK1也可通过抑制ECM重塑和EMT进程来降低肿瘤细胞的转移能力。

然而, 尽管多数研究表明DAPK1在肺癌、结直肠癌和肝癌等多种肿瘤中的表达水平下调, 并在肿瘤转移过程中发挥抑制作用, 也有研究发现在胃癌组织中DAPK1的表达上调, 促进肿瘤细胞的迁移和侵袭, 但其具体机制尚不明确[53-54]。

3.3 DAPK1调控肿瘤细胞干性

肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是一类具有自我更新、多向分化和动态可塑性能力的癌细胞亚群, 与肿瘤起始、转移、异质性、复发和治疗抵抗密切相关[55]。Wnt/β-catenin通路是维持多种癌症CSC的关键通路, 在敲低*DAPK1*的结直肠癌细胞中, Wnt/β-catenin通路和TGF-β通路被激活, 介导转录调节因子锌指E盒结合同源蛋白1(zinc finger E-box-binding homeobox protein 1, ZEB1)的表达, 使CSC标志物包括CD133、CD44、SOX2的表达得到显著提升[52,56]。You等[57]发现在甲状腺癌细胞中DAPK1同样通过抑制β-catenin的激活来下调干细胞标志物的表达。Nong等[58]在前列腺癌分离出的CSC细胞中, 发现敲低*DAPK1*能够上调CD44、OCT4和SOX2的表达, 显著促进CSC球体形成能力, 提高CSC中$CD133^{+}$细胞的比例, 增强肿瘤细胞干性; 而过表达DAPK1通过下调ZEB1的表达抑制Hippo/YAP信号通路, 从而抑制CSC表型和肿瘤发生。总之, DAPK1能通过调控Wnt/β-catenin和Hippo/YAP等多条信号通路, 抑制肿瘤细胞干性。

3.4 DAPK1调控肿瘤免疫微环境

DAPK1在肿瘤发生发展中的作用具有明显的细胞类型依赖性, 其生物学效应不仅取决于肿瘤细胞本身的DAPK1表达及活性, 还与肿瘤免疫微环境(TIME)中的免疫细胞有关。

在免疫细胞中, DAPK1可参与调控免疫细胞的功能状态及肿瘤免疫微环境。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是TIME中主要的免疫细胞群体[59]。研究表明, TAMs内DAPK1高表达可促进免疫抑制性微环境形成, 从而促进

肿瘤进展。例如, 在胶质瘤中DAPK1$^+$ TAMs通过IL-10信号通路与肿瘤细胞及其他免疫细胞相互作用, 形成免疫抑制性微环境[60]。DAPK1在结直肠癌中的TAMs中同样高表达, 使IL-10等细胞因子表达上调, TAMs由抑肿瘤的M1型巨噬细胞向促肿瘤的M2型极化, 进而诱导CD8$^+$ T细胞耗竭, 促进结直肠癌细胞免疫逃逸[61]。

在肿瘤细胞中, DAPK1也可通过细胞间信号交流间接影响TIME。在胃癌中，DAPK1的免疫调控作用存在争议: 已有研究发现DAPK1可通过抑制胃癌细胞中的IKKβ/CSN5/PD-L1轴, 增强自然杀伤细胞的杀伤作用并抑制肿瘤免疫逃逸; 然而最新的研究表明在胃癌细胞中USP32通过去泛素化作用上调DAPK1蛋白的表达, 从而促进M2型巨噬细胞极化以及CD8$^+$ T细胞凋亡, 形成免疫抑制性TIME并促进肿瘤进展[54,62]。总之, DAPK1在胃癌中的免疫调控作用具有明显的细胞类型及信号通路依赖性, 其具体功能可能受不同肿瘤微环境状态的影响。

3.5 DAPK1在肿瘤发生发展中双重作用的机制探讨

前述研究结果表明, DAPK1在肿瘤发生发展中并非始终发挥单一的抑癌作用, 其功能受多种因素的影响(表1)。

细胞类型是决定DAPK1功能的重要因素。在大多数肿瘤细胞中, DAPK1低表达或失活常与肿瘤进展相关, 其激活可通过p53、Beclin-1、NF-κB等信号通路, 促进肿瘤细胞死亡、抑制侵袭或抑制细胞干性; 而在TAMs中, DAPK1高表达则可能导致CD8$^+$ T细胞功能耗竭并促进免疫抑制, 发挥促肿瘤作用。由此可见, DAPK1在肿瘤组织中不同细胞群体中的作用可能存在差异[39,43,61]。

肿瘤细胞的遗传背景可进一步决定DAPK1的功能。在p53完整的肿瘤细胞中, DAPK1可通过稳定p53促进细胞凋亡; 而在p53突变背景下, DAPK1通过磷酸化TSC2激活mTORC1, 促进肿瘤细胞生长, 提示关键抑癌基因状态可能改变DAPK1的功能方向[23]。

此外, DAPK1自身的激酶活性及蛋白质互作状态也参与调节其功能。DAPK1的Ser308自磷酸化可抑制Ca^{2+}/CaM结合, 而Ser308去磷酸化则促进DAPK1激活; 其死亡结构域、锚蛋白重复结构域

表1 DAPK1调控肿瘤发生发展的作用机制

Table 1 Mechanisms of DAPK1 in regulating tumorigenesis and tumor progression

细胞类型 Cell type	DAPK1作用机制 Mechanism of DAPK1 action	生物学效应 Biological effect	参考文献 References
Breast cancer cells	Promotes Thr419 phosphorylation and proteasomal degradation of MDM2	Promotes p53-dependent apoptosis	[39]
High-grade serous ovarian cancer cells	Activates caspase-2-mediated MDM2 RING domain cleavage in p53 wild-type cells	Promotes p53-dependent apoptosis	[41]
Ovarian cancer cells	Inhibits NF-κB nuclear translocation and downregulates *XIAP*	Promotes apoptosis	[40]
Non-small cell lung cancer cells	Downregulates p62, upregulates Beclin-1, and promotes LC3-I/LC3-II conversion	Promotes autophagy	[44]
Colorectal cancer cells	Reduces ECM remodeling, inhibits EMT-associated signaling	Suppresses metastasis	[32,51]
	Suppresses Wnt/β-catenin and TGF-β signaling, reducing ZEB1 expression	Suppresses stemness	[52]
Colorectal cancer-associated TAMs	Promotes M2 macrophage polarization and CD8$^+$ T-cell exhaustion	Promotes immune evasion	[61]
Glioma-associated TAMs	Interacts with tumor and immune cells via IL-10 signaling	Promotes an immuno-suppressive TIME	[60]
Thyroid cancer cells	Inhibits β-catenin activation	Suppresses stemness	[57]
Prostate CSCs	Downregulates ZEB1 and inhibits Hippo/YAP signaling	Suppresses stemness	[58]
Hepatocellular carcinoma cells	Stabilizes DDX20, inhibits Cdc42 activity, and suppresses NF-κB signaling	Suppresses migration and invasion	[49]
Gastric cancer cells	USP32-mediated DAPK1 stabilization promotes M2 macrophage polarization and CD8$^+$ T-cell apoptosis	Promotes an immuno-suppressive TIME	[54]
	Inhibits the IKKβ/CSN5/PD-L1 signaling axis	Enhances NK cell-mediated cytotoxicity and suppresses immune evasion	[62]

及ROC-COR结构域参与蛋白质互作和亚细胞定位，也可能影响其底物选择及信号输出[15]。同时，细胞所受到的氧化应激、TNF-α等外界刺激以及ERK、p38 MAPK和JNK等信号通路的活化状态，均可能进一步影响DAPK1介导的细胞命运[32-34]。

综上，DAPK1在肿瘤发生发展中发挥双重作用可能是细胞类型、遗传背景及蛋白活性等因素共同作用的结果。进一步明确影响DAPK1功能的关键分子因素及其调控规律，是深入理解DAPK1在肿瘤中的生物学功能的重要研究方向。

4 DAPK1在肿瘤治疗中的潜在应用

随着DAPK1在肿瘤发生发展中的作用机制不断被揭示，其临床应用价值日益凸显。关于DAPK1作为肿瘤诊断和预后评估生物标志物，以及天然化合物调控DAPK1和DAPK1作为免疫治疗调控靶点等方面的研究已取得一定进展，为肿瘤精准治疗提供了新的思路。

4.1 DAPK1在肿瘤诊断和预后中的应用

随着生物信息学的发展，DAPK1作为生物标志物的临床价值受到广泛关注，大量研究表明*DAPK1*的启动子甲基化状态和表达水平与多种恶性肿瘤的早期诊断和临床预后相关。

在肿瘤中*DAPK1*的启动子5' CpG岛通常高甲基化，*DAPK1*启动子异常甲基化是癌症早期诊断的潜在生物标志物[63-64]。此外，*DAPK1*启动子的甲基化状态还可能反映肿瘤进展及转移风险。在乳腺癌中*DAPK1*的甲基化程度随肿瘤进展而升高，并且在转移性乳腺癌中高于非转移性组[65]。

在预后评估方面，肝细胞癌组织芯片免疫组化分析发现，DAPK1表达与患者总体生存密切相关，并可作为独立预后因素，为肝细胞癌患者风险分层提供依据[66]。在膀胱癌及透明细胞肾细胞癌中，DAPK1低表达通常与较差的总体生存期、更高的肿瘤分期及更强的侵袭转移能力相关，是潜在的预后生物标志物[67-68]。值得注意的是，DAPK1在不同肿瘤中的临床意义并不完全一致。在胃癌中，DAPK1的高表达与患者较差的预后相关；在结直肠癌中，DAPK1被鉴定为新型的肝转移生物标志物，其在转移肿瘤组织中的表达水平高于非转移组织[53,69]。

上述研究结果的差异提示，DAPK1并非在所有癌症中具有一致的诊断或预后意义。一方面，不同肿瘤中DAPK1的表达可能受到启动子甲基化、转录后调控等不同机制的影响；另一方面，DAPK1在不同肿瘤细胞中的功能存在差异，使其表达水平与肿瘤进展及患者预后的关系呈现不同方向。因此，DAPK1作为生物标志物的价值应结合肿瘤类型、分子背景进行综合评估，而不宜将其高表达或低表达简单视为通用的预后指标。

4.2 DAPK1介导的天然化合物抗肿瘤作用

奇果菌素(grifolin)是一种从蘑菇中分离得到的天然酚类化合物，具有抗肿瘤、诱导细胞周期阻滞等多种生物活性。在鼻咽癌细胞中，奇果菌素通过p53/DAPK1轴上调DAPK1，同时诱导其Ser308位点去磷酸化，激活的DAPK1能够促进Caspase-3活化，增强p21的稳定性，并与ERK1/2结合以阻止ERK1/2核转位，最终诱导鼻咽癌细胞凋亡并导致细胞发生G_1期细胞周期停滞[70-71]。

姜黄素(curcumin)是一种多酚衍生物，存在于姜黄植物中，因其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等功效获得广泛关注，姜黄素能上调胶质母细胞瘤细胞中DAPK1的表达，从而促进STAT3和NF-κB去磷酸化，诱导G_2/M期细胞周期停滞，促进肿瘤细胞凋亡[72]。

二氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)是中药青蒿中的活性成分，DHA处理胆管癌细胞能够显著上调DAPK1的表达水平，DAPK1通过磷酸化Beclin-1，破坏其与Bcl-2的结合，并促进其与Vps34结合形成自噬起始复合物，从而诱导细胞凋亡和自噬[73]。

在紫杉醇(paclitaxel)耐药的卵巢癌细胞中，胶质毒素(gliotoxin)预处理可激活DAPK1-TAp63通路，诱导细胞自噬，从而增强耐药细胞对紫杉醇的敏感性，进而促进细胞死亡[74]。

上述结果表明，多种天然化合物能通过提高DAPK1的表达水平以诱导细胞周期停滞或激活细胞死亡相关通路，从而促进鼻咽癌等肿瘤细胞死亡。值得注意的是，DAPK1具有明显的情境依赖性，因此在DAPK1主要发挥抑癌作用的背景下，如DAPK1低表达或失活导致凋亡受阻时，恢复DAPK1表达或活性可能具有治疗潜力；而在p53突变等特定背景下，抑制DAPK1反而可能产生抗肿瘤作用。

4.3 DAPK1在肿瘤免疫治疗中的应用

近年来的研究表明，DAPK1不仅参与调控肿瘤免疫微环境，还与免疫检查点分子表达及免疫治疗的疗效密切相关。通过泛癌数据库分析发现，

DAPK1表达与多种免疫活化特征显著相关, 其表达水平与多种免疫细胞浸润以及PD-1、PD-L1等免疫检查点分子的表达呈显著正相关。此外, DAPK1能够有效预测抗PD-1和抗CTLA-4免疫疗法在多种癌症中的预后情况[75]。

然而, 泛癌分析主要基于肿瘤组织整体DAPK1表达, 不能反映DAPK1在不同细胞群体中的特异性作用。进一步的单细胞研究表明, 在胶质瘤和结直肠癌中, DAPK1在肿瘤细胞中低表达, 而在TAMs中高表达[60]。在结直肠癌中, 抑制DAPK1能够逆转TAMs诱导的$CD8^+$ T细胞耗竭, 在小鼠模型中使用DAPK1抑制剂能够增强抗PD-1的抗肿瘤疗效, 提示靶向抑制TAMs中高表达的DAPK1可能成为提高免疫检查点抑制剂疗效的策略[61]。总之, DAPK1对肿瘤免疫的调控具有明显的细胞类型依赖性, 其在肿瘤细胞与TAMs中表达水平和功能的差异可能影响肿瘤免疫治疗效果。

5 总结与展望

DAPK1是DAPK家族的重要成员, 在肿瘤发生发展过程中发挥重要调控作用, 并具有潜在的诊断、预后评估及治疗价值。近年来研究发现, DAPK1在不同条件下可表现出抑癌或促癌作用, 其功能并非由其表达水平单独决定, 而是由细胞类型、遗传背景等因素共同影响的。

目前虽已证明DAPK1在肿瘤调控中具有双重作用, 但决定其促癌或抑癌功能的具体分子机制仍有待深入研究, 未来需进一步阐明DAPK1发挥双重作用的关键决定因素。同时, 应加强DAPK1作为生物标志物的临床验证, 开发具有更高特异性和安全性的靶向调控策略, 并探索其与免疫治疗、靶向治疗及化疗等联合治疗方案的协同作用, 为DAPK1相关靶向治疗策略的开发和临床应用提供理论依据。

参考文献 (References)

[1] Deiss L P, Feinstein E, Berissi H, et al. Identification of a novel serine/threonine kinase and a novel 15-kD protein as potential mediators of the γ interferon-induced cell death [J]. Genes & Development, 1995, 9(1): 15-30.

[2] Chen H Y, Lee Y R, Chen R H. The functions and regulations of DAPK in cancer metastasis [J]. Apoptosis, 2014, 19(2): 364-370.

[3] Michie A M, McCaig A M, Nakagawa R, et al. Death-associated protein kinase (DAPK) and signal transduction: regulation in cancer [J]. The FEBS Journal, 2010, 277(1): 74-80.

[4] You M H. Mechanism of DAPK1 for regulating cancer stem cells in thyroid cancer [J]. Current Issues in Molecular Biology, 2024, 46(7): 7086-7096.

[5] Tereshko V, Teplova M, Brunzelle J, et al. Crystal structures of the catalytic domain of human protein kinase associated with apoptosis and tumor suppression [J]. Nature Structural Biology, 2001, 8(10): 899-907.

[6] Wei Z P, Du Q Y, Li P F, et al. Death-associated protein kinase 1 (DAPK1) controls $CD8^+$ T cell activation, trafficking, and antitumor activity [J]. The FASEB Journal, 2021, 35(1): e21138.

[7] Lee T H, Chen C H, Suizu F, et al. Death-associated protein kinase 1 phosphorylates Pin1 and inhibits its prolyl isomerase activity and cellular function [J]. Molecular Cell, 2011, 42(2): 147-159.

[8] Shiloh R, Bialik S, Kimchi A. Ser289 phosphorylation activates both DAPK1 and DAPK2 but in response to different intracellular signaling pathways [J]. Cell Cycle, 2019, 18(11): 1169-1176.

[9] Shiloh R, Bialik S, Kimchi A. The DAPK family: a structure-function analysis [J]. Apoptosis, 2014, 19(2): 286-297.

[10] Jin Y, Blue E K, Gallagher P J. Control of death-associated protein kinase (DAPK) activity by phosphorylation and proteasomal degradation [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2006, 281(51): 39033-39040.

[11] Ivanovska J, Mahadevan V, Schneider-Stock R. DAPK and cytoskeleton-associated functions [J]. Apoptosis, 2014, 19(2): 329-338.

[12] Bialik S, Bresnick A R, Kimchi A. DAP-kinase-mediated morphological changes are localization dependent and involve myosin-II phosphorylation [J]. Cell Death and Differentiation, 2004, 11(6): 631-644.

[13] Lin Y, Stevens C, Harrison B, et al. The alternative splice variant of DAPK-1, s-DAPK-1, induces proteasome-independent DAPK-1 destabilization [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2009, 328(1/2): 101-107.

[14] Tomkins J E, Dihanich S, Beilina A, et al. Comparative protein interaction network analysis identifies shared and distinct functions for the human ROCO proteins [J]. Proteomics, 2018, 18(10): e1700444.

[15] Carlessi R, Levin-Salomon V, Ciprut S, et al. GTP binding to the ROC domain of DAP-kinase regulates its function through intramolecular signalling [J]. EMBO Reports, 2011, 12(9): 917-923.

[16] Feinstein E, Kimchi A, Wallach D, et al. The death domain: a module shared by proteins with diverse cellular functions [J]. Trends in Biochemical Sciences, 1995, 20(9): 342-344.

[17] Cohen O, Inbal B, Kissil J L, et al. DAP-kinase participates in TNF-α- and Fas-induced apoptosis and its function requires the death domain [J]. The Journal of Cell Biology, 1999, 146(1): 141-148.

[18] Wu P R, Tsai P I, Chen G C, et al. DAPK activates MARK1/2 to regulate microtubule assembly, neuronal differentiation, and tau toxicity [J]. Cell Death and Differentiation, 2011, 18(9): 1507-1520.

[19] Cao C C, He K, Li S X, et al. ITPRIP promotes glioma progression by linking MYL9 to DAPK1 inhibition [J]. Cellular Signalling, 2021, 85: 110062.

[20] Makgoo L, Mosebi S, Mbita Z. The role of death-associated protein kinase-1 in cell homeostasis-related processes [J]. Genes,

2023, 14(6): 1274.
[21] Al-Bari M A A, Xu P. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and -independent pathways [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2020, 1467(1): 3-20.
[22] Movahhed P, Saberiyan M, Safi A, et al. The impact of DAPK1 and mTORC1 signaling association on autophagy in cancer [J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(6): 4959-4964.
[23] Zhao J, Zhao D K, Poage G M, et al. Death-associated protein kinase 1 promotes growth of p53-mutant cancers [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2015, 125(7): 2707-2720.
[24] Kadasah S F. Targeting the MAPK pathway in cancer [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2026, 27(1): 214.
[25] Dhillon A S, Hagan S, Rath O, et al. MAP kinase signalling pathways in cancer [J]. Oncogene, 2007, 26(22): 3279-3290.
[26] Singh P, Ravanan P, Talwar P. Death associated protein kinase 1 (DAPK1): a regulator of apoptosis and autophagy [J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2016, 9: 46.
[27] Chen Z, Gibson T B, Robinson F, et al. MAP kinases [J]. Chemical Reviews, 2001, 101(8): 2449-2476.
[28] Chen C H, Wang W J, Kuo J C, et al. Bidirectional signals transduced by DAPK-ERK interaction promote the apoptotic effect of DAPK [J]. The EMBO Journal, 2005, 24(2): 294-304.
[29] Elbadawy M, Usui T, Yamawaki H, et al. Novel functions of death-associated protein kinases through mitogen-activated protein kinase-related signals [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(10): 3031.
[30] Chen D, Zhou X Z, Lee T H. Death-associated protein kinase 1 as a promising drug target in cancer and Alzheimer's disease [J]. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2019, 14(2): 144-157.
[31] Gan C L, Zou Y, Chen D, et al. Blocking ERK-DAPK1 axis attenuates glutamate excitotoxicity in epilepsy [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(12): 6370.
[32] Steinmann S, Kunze P, Hampel C, et al. DAPK1 loss triggers tumor invasion in colorectal tumor cells [J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(12): 895.
[33] Wu Y H, Chou T F, Young L, et al. Tumor suppressor death-associated protein kinase 1 inhibits necroptosis by p38 MAPK activation [J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(5): 305.
[34] Eisenberg-Lerner A, Kimchi A. DAP kinase regulates JNK signaling by binding and activating protein kinase D under oxidative stress [J]. Cell Death and Differentiation, 2007, 14(11): 1908-1915.
[35] Conrad M, Strasser A, Jost P J, et al. Cell death in cancer [J]. Cell, 2026, 189(8): 2322-2356.
[36] Mebratu Y A, Leyva-Baca I, Wathelet M G, et al. Bik reduces hyperplastic cells by increasing Bak and activating DAPK1 to juxtapose ER and mitochondria [J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 803.
[37] Jin Y, Gallagher P J. Antisense depletion of death-associated protein kinase promotes apoptosis [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(51): 51587-51593.
[38] Bennett M R. Mechanisms of p53-induced apoptosis [J]. Biochemical Pharmacology, 1999, 58(7): 1089-1095.
[39] Zhang M, Shui X D, Zheng X Q, et al. Death-associated protein kinase 1 phosphorylates MDM2 and inhibits its protein stability and function [J]. Archives of Pharmacal Research, 2023, 46(11): 882-896.
[40] Yoo H J, Byun H J, Kim B R, et al. DAPk1 inhibits NF-κB activation through TNF-α and INF-γ-induced apoptosis [J]. Cellular Signalling, 2012, 24(7): 1471-1477.
[41] Raab M, Gasimli K, Győrffy B, et al. Truncated DAPK variants restore tumor suppressor activity and synergize with standard therapies in high-grade serous ovarian cancer [J]. Cancers, 2025, 17(12): 1910.
[42] Wan W D, Tufail M, Jiang C H, et al. Metabolism, autophagy, and cell death: the triangular axis in tumor survival and therapeutic resistance [J]. Redox Biology, 2026, 95: 104269.
[43] Zalckvar E, Berissi H, Eisenstein M, et al. Phosphorylation of Beclin 1 by DAP-kinase promotes autophagy by weakening its interactions with Bcl-2 and Bcl-XL [J]. Autophagy, 2009, 5(5): 720-722.
[44] Wu L L, Sun W X, Liao D H, et al. Overexpression of DAPK1 and Beclin1 under oxygen and glucose deprivation conditions promotes excessive autophagy and apoptosis in A549 cells [J]. MedComm-Oncology, 2023, 2(2): e30.
[45] Xuan F, Huang M Y, Liu W, et al. Homeobox C9 suppresses Beclin1-mediated autophagy in glioblastoma by directly inhibiting the transcription of death-associated protein kinase 1 [J]. Neuro-Oncology, 2016, 18(6): 819-829.
[46] Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis [J]. Cell, 2023, 186(8): 1564-1579.
[47] Li H, Gade P, Nallar S C, et al. The Med1 subunit of transcriptional mediator plays a central role in regulating CCAAT/enhancer-binding protein-β-driven transcription in response to interferon-γ [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(19): 13077-13086.
[48] Gade P, Singh A K, Roy S K, et al. Down-regulation of the transcriptional mediator subunit Med1 contributes to the loss of expression of metastasis-associated dapk1 in human cancers and cancer cells [J]. International Journal of Cancer, 2009, 125(7): 1566-1574.
[49] Huang Y D, Wang C Y, Li K, et al. Death-associated protein kinase 1 suppresses hepatocellular carcinoma cell migration and invasion by upregulation of DEAD-box helicase 20 [J]. Cancer Science, 2020, 111(8): 2803-2813.
[50] Prakash J, Shaked Y. The interplay between extracellular matrix remodeling and cancer therapeutics [J]. Cancer Discovery, 2024, 14(8): 1375-1388.
[51] Kunze P, Kreiss L, Novosadová V, et al. Multiphoton microscopy reveals DAPK1-dependent extracellular matrix remodeling in a chorioallantoic membrane (CAM) model [J]. Cancers, 2022, 14(10): 2364.
[52] Yuan W Z, Ji J T, Shu Y, et al. Downregulation of DAPK1 promotes the stemness of cancer stem cells and EMT process by activating ZEB1 in colorectal cancer [J]. Journal of Molecular Medicine, 2019, 97(1): 89-102.
[53] Wang Q S, Weng S Y, Sun Y Q, et al. High DAPK1 expression promotes tumor metastasis of gastric cancer [J]. Biology, 2022, 11(10): 1488.
[54] Zhang W T, Zheng Z, Li J, et al. USP32 promotes cancer cell invasion, macrophage M2 polarization, and $CD8^+$ T cell apoptosis in gastric cancer through upregulation of DAPK1 [J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2026, 40(4): e70792.

[55] Loh J J, Ma S. Hallmarks of cancer stemness [J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(5): 617-639.
[56] Xue C, Chu Q F, Shi Q M, et al. Wnt signaling pathways in biology and disease: mechanisms and therapeutic advances [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2025, 10(1): 106.
[57] You M H, Lee W K, Jin M, et al. Death-associated protein kinase 1 inhibits progression of thyroid cancer by regulating stem cell markers [J]. Cells, 2021, 10(11): 2994.
[58] Nong S J, Wei Z Q, Wang Z W, et al. Reduced DAPK1 expression promotes stem cell-like characteristics of prostate cancer cells by activating ZEB1 via Hippo/YAP signaling pathway [J]. Stem Cells and Development, 2021, 30(18): 934-945.
[59] Binnewies M, Roberts E W, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy [J]. Nature Medicine, 2018, 24(5): 541-550.
[60] Yu T H, Ding Y Y, Zhao S G, et al. Single-cell sequencing uncovers the mechanistic role of DAPK1 in glioma and its diagnostic and prognostic implications [J]. Frontiers in Immunology, 2025, 15: 1463747.
[61] Chang J, Niu Y X, Zhou S Z, et al. DAPK1-positive macrophages facilitate immunosuppressive microenvironment and determine immunotherapy efficacy in colorectal cancer [J]. Journal of Translational Medicine, 2025, 23(1): 1220.
[62] Guo Z Y, Zhou C, Zhou L S, et al. Overexpression of DAPK1-mediated inhibition of IKKβ/CSN5/PD-L1 axis enhances natural killer cell killing ability and inhibits tumor immune evasion in gastric cancer [J]. Cellular Immunology, 2022, 372: 104469.
[63] Agodi A, Barchitta M, Quattrocchi A, et al. DAPK1 promoter methylation and cervical cancer risk: a systematic review and a meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135078.
[64] Yuan W Z, Chen J H, Shu Y, et al. Correlation of DAPK1 methylation and the risk of gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184959.
[65] Ghalkhani E, Akbari M T, Izadi P, et al. Assessment of DAPK1 and CAVIN3 gene promoter methylation in breast invasive ductal carcinoma and metastasis [J]. Cell Journal, 2021, 23(4): 397-405.
[66] Li L, Guo L B, Wang Q S, et al. DAPK1 as an independent prognostic marker in liver cancer [J]. PeerJ, 2017, 5: e3568.
[67] Xie J Y, Chen P C, Zhang J L, et al. The prognostic significance of DAPK1 in bladder cancer [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175290.
[68] Song Z S, Li Z Y, Han W W, et al. Low DAPK1 expression correlates with poor prognosis and sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma [J]. Aging, 2021, 13(2): 1842-1858.
[69] Gao Y N, Zhang Z Y, Feng Z, et al. DAPK1 identified as a novel biomarker for colorectal cancer liver metastasis [J]. Cancer Cell International, 2025, 25(1): 399.
[70] Luo X J, Li L L, Deng Q P, et al. Grifolin, a potent antitumour natural product upregulates death-associated protein kinase 1 DAPK1 via p53 in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. European Journal of Cancer, 2011, 47(2): 316-325.
[71] Luo X J, Li W, Yang L F, et al. DAPK1 mediates the G_1 phase arrest in human nasopharyngeal carcinoma cells induced by grifolin, a potential antitumor natural product [J]. European Journal of Pharmacology, 2011, 670(2/3): 427-434.
[72] Wu B S, Yao H, Wang S S, et al. DAPK1 modulates a curcumin-induced G_2/M arrest and apoptosis by regulating STAT3, NF-κB, and caspase-3 activation [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013, 434(1): 75-80.
[73] Thongchot S, Vidoni C, Ferraresi A, et al. Dihydroartemisinin induces apoptosis and autophagy-dependent cell death in cholangiocarcinoma through a DAPK1-BECLIN1 pathway [J]. Molecular Carcinogenesis, 2018, 57(12): 1735-1750.
[74] Park G B, Jeong J Y, Kim D. Gliotoxin enhances autophagic cell death via the DAPK1-TAp63 signaling pathway in paclitaxel-resistant ovarian cancer cells [J]. Marine Drugs, 2019, 17(7): 412.
[75] Yang J J, Liu Y, Geng Q, et al. Death associated protein kinase 1 predicts the prognosis and the immunotherapy response of various cancers [J]. Molecular Biology Reports, 2024, 51(1): 670.