

RSK4在现代生物医学中的研究进展

何兆兴¹, 付思颖², 尹志勇^{3*}

¹空军军医大学基础医学院学员队一大队, 陕西 西安

²空军军医大学基础医学院学员队六大队, 陕西 西安

³空军军医大学第一附属医院心内科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年5月25日; 录用日期: 2025年6月18日; 发布日期: 2025年6月25日

摘要

RSK4作为一种核糖体S6激酶, 可以通过整合多种信号通路调控下游蛋白, 影响细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程。近年来研究发现, RSK4在不同组织及疾病状态下的表达与作用存在显著差异。如在肿瘤疾病中, RSK4的作用尤为复杂, 在乳腺癌等肿瘤中表现为抑癌作用, 而在肾透明细胞癌等肿瘤中则呈现促癌作用。在非肿瘤性疾病如炎症性肠病和神经退行性疾病中, RSK4发挥着调节炎症、调控神经环路等潜在作用。鉴于其表达特异性与作用复杂性, 目前RSK4在某些方面的作用仍存在争议。本文通过综述RSK4不同生物学作用以及相关的研究进展, 旨在揭示该分子在疾病发生发展中的作用机制, 为未来临床治疗工作提供理论依据。

关键词

RSK4, 信号通路, 恶性肿瘤, 炎症性肠病, 神经退行性疾病

Research Progress of Ribosomal S6 Kinase 4 (RSK4) in Modern Biomedicine

Zhaoxing He¹, Siying Fu², Zhiyong Yin^{3*}

¹Cadet Corps One Brigade, Basic Medical College, Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

²Cadet Corps Six Brigade, Basic Medical College, Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

³The Department of Cardiology of the Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 25th, 2025; accepted: Jun. 18th, 2025; published: Jun. 25th, 2025

Abstract

Ribosomal S6 kinase 4 (RSK4), a member of the ribosomal S6 kinase family, integrates multiple

*通讯作者。

文章引用: 何兆兴, 付思颖, 尹志勇. RSK4 在现代生物医学中的研究进展[J]. 医学诊断, 2025, 15(3): 307-313.
DOI: 10.12677/md.2025.153041

signaling pathways to regulate downstream proteins, thereby influencing cellular processes such as proliferation, differentiation, and apoptosis. Recent studies have shown that RSK4 expression and function vary significantly across different tissues and disease states. In cancer, RSK4 exhibits a complex role: it acts as a tumor suppressor in breast cancer, yet displays oncogenic properties in renal clear cell carcinoma. Beyond oncology, RSK4 plays potential roles in regulating inflammation in inflammatory bowel disease and modulating neural circuits in neurodegenerative diseases. Despite these findings, RSK4's actions remain controversial due to its expression specificity and complexity. This review summarizes RSK4's diverse biological functions and research progress, aiming to elucidate its mechanisms in disease pathogenesis and provide a theoretical basis for future clinical treatments.

Keywords

RSK4, Signaling Pathway, Malignant Tumor, Inflammatory Bowel Disease, Neurodegenerative Disease

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

RSK4 (Ribosomal S6 kinase 4, 核糖体 S6 激酶 4) 是一种在细胞增殖、分化及凋亡等生物学过程中起重要作用的信号分子。它属于核糖体 S6 激酶家族, 具有独特的分子结构, 包括 N 端激酶功能区 and C 端激酶功能区, 通过调节 PI3K/Akt、MAPK/ERK 等细胞内信号转导通路的关键蛋白参与多种生理和病理过程。近年来, RSK4 在多种疾病中的作用受到广泛关注和研究, 尤其是在肿瘤领域, RSK4 的双重作用愈发明显。在乳腺癌等部分癌症中, RSK4 可能通过调控 CXCR4、Claudin-2 等基因表达发挥抑癌作用, 然而在肾透明细胞癌、胰腺癌等肿瘤中, 其高表达却与疾病不良预后相关, 具有促癌效果[1]。同时, RSK4 在炎症性肠病和神经退行性疾病等非肿瘤疾病中也存在潜在影响。RSK4 在不同疾病中的功能存在显著异质性可能与 RSK4 参与的信号通路多样、表观遗传调控及肿瘤微环境交互密切有关。但目前关于 RSK4 的研究仍存在许多争议, 它在不同疾病背景下的作用机制和功能复杂性导致研究结果出现分歧, 而且研究技术瓶颈和实验模型的局限也制约了一定研究进展。鉴于此, 本文系统整理当前关于 RSK4 的研究进展, 梳理其在恶性肿瘤及其他疾病中的多重作用, 探讨该领域面临的研究挑战与未来方向, 希望为 RSK4 的研究及临床应用提供科学依据, 助力相关疾病的诊断和治疗。

2. RSK4 的结构与功能

2.1. RSK4 的分子结构与家族成员比较

RSK4 (Ribosomal S6 kinase 4), 由 X 染色体上的 RPS6KA6 基因编码, 它在结构上与其他 RSK 家族成员一样, 具有两个串联的激酶结构域, 分别为 C 端激酶结构域(CTKD)和 N 端激酶结构域(NTKD), 而在具体功能上, RSK4 又展示出独特的调节特性。与 RSK1-3 不同, RSK4 的激活并不依赖于 PDK1 磷酸化, 而是通过 ERK/MAPK 信号通路实现, 这种非经典激活模式使其具备独特的生物学功能。在正常生理状态下, RSK4 广泛分布于脑、心脏等高代谢器官, 参与调控蛋白质翻译、细胞周期进程及 DNA 损伤修复等关键过程。例如, RSK4 可通过磷酸化 p27Kip1 促进 G1/S 期转换, 或通过抑制 Bad 蛋白活性抑制

凋亡[1]。

此外,与 RSK1 和 RSK2 相比,RSK4 在基因表达调控方面有着特定的作用,如在胰腺癌中的差异表达,提示了其在某些癌症中具备抑制或促进的双重效果。这种功能的多样性为肿瘤的靶向治疗提供了更多角度。

2.2. RSK4 在细胞信号传导中的作用

RSK4 在细胞信号传导网络中占据重要地位,尤其是在 MAPK 信号传导通路中发挥着关键作用。MAPK 通路是细胞内重要的信号转导途径,参与细胞的生长、分化等关键过程。RSK 在其中可以通过磷酸化作用,调控多种信号蛋白的活性,从而影响细胞周期的进程和细胞凋亡程序。

其中具体机制如下:首先,RSK4 通过磷酸化修饰,直接调控 p53 蛋白的活性,这一过程可增强 p53 介导的 DNA 损伤修复能力,调控细胞凋亡进程,从而维持基因组稳定性。其次,RSK4 通过抑制促凋亡蛋白 Bad 的泛素化降解途径,使 Bad 在胞内稳定性增加,进而促进线粒体途径的细胞凋亡活化[2]。此外,RSK4 还具有显著的肿瘤抑制功能,通过表观遗传调控或转录激活机制诱导肿瘤抑制基因表达上调,能有效抑制肿瘤细胞的异常增殖和恶性转化。这些多层次调控机制共同揭示了 RSK4 在细胞命运决定和肿瘤发生发展的复杂调控网络中有着重要地位[2] [3]。

2.3. RSK4 的生物学功能与疾病相关性

RSK4 不仅参与细胞信号通路调控,还具有多种生物学功能,与许多疾病的发生发展密切相关。这种能力也使得 RSK4 成为疾病演化的关键因子之一。研究表明,RSK4 可能在肿瘤和非肿瘤等多种病理过程中起到重要作用。

在肿瘤疾病中,RSK4 的表达情况可作为某些癌症的潜在生物标志物。例如,在乳腺癌组织中,RSK4 的低表达表现出抑制癌细胞侵袭与转移的能力,且这种表达变化与肿瘤的病理特征紧密相关。不仅如此,RSK4 在胰腺癌中的表达变化也提示其可能在肿瘤发生和发展的不同阶段发挥不同的功能作用。但是在不同肿瘤细胞中 RSK4 的具体作用角色可能存在差异,这需要通过更加深入的研究去阐明其机制。

除肿瘤外,RSK4 在炎症性肠病及神经系统疾病中的潜在作用也被逐渐发掘。RSK4 可通过调控信号通路来影响炎症性肠病的炎症反应和免疫细胞活性,从而影响疾病状况。同时在神经系统疾病的相关研究中表明,RSK4 可影响神经退行性疾病的病理过程发展,预示着 RSK4 有着能作为这些疾病干预靶点的潜力。所以系统地了解 RSK4 在各种病理状态下的作用,将有助于开发新的治疗策略[4]。

3. RSK4 在肿瘤疾病中的作用

目前普遍认为恶性肿瘤的发生发展与许多因素尤其是环境和遗传物质的相互作用密切相关,具有正常细胞增殖、分化等生物学过程。RSK4 作为 RSK 家族中的一员,也同样具有调节多种节点底物的功能。多项研究表明 RSK4 对于恶性肿瘤的作用十分复杂,在不同组织中有着不同表现。所以,进一步研究 RSK4 在不同疾病中的表达水平和相应机制具有重要意义。

3.1. RSK4 的促癌作用

RSK4 的促癌功能在多种恶性肿瘤中已被证实,其作用机制涉及调控细胞增殖、耐药性及肿瘤微环境重塑等。

在食管鳞状细胞癌中,免疫组化及生存分析显示,RSK4 的高表达与患者不良预后显著相关。研究显示,RSK4 阳性患者的生存时间(39.0 ± 7.57 个月)明显短于阴性患者(56.0 ± 2.81 个月),且其表达水平与肿瘤分期、淋巴结转移呈正相关($P < 0.05$),提示 RSK4 可能通过促进肿瘤的侵袭和转移,从而推动疾病进

展[5]。在卵巢癌中, RSK4 的上调与紫杉醇耐药性密切相关[6]。耐药细胞系 PE01-pac 中 RSK4 的 mRNA 和蛋白表达显著升高, 并通过磷酸化翻译起始因子 eIF4B (Ser422) 增强蛋白合成, 从而维持癌细胞存活[7]。在肾透明细胞癌(RCC)中, RSK4 高表达与预后相关, 作用机制可能是通过调节下游的 GSK-3 β 和核糖体蛋白 S6(rpS6)等底物来影响肿瘤细胞的增殖及侵袭迁移能力。研究表明, RSK4 的高表达可能导致 RCC 细胞系的侵袭和迁移能力增强[8] [9]。此外, 胶质母细胞瘤中 RSK4 的高表达与肿瘤干细胞标志物相关, RSK4 能够直接磷酸化 EZH2 的 S21 位点, 激活 EZH2/STAT3 通路, 从而增强 GBM 对 EZH2 抑制剂的耐药性, 促进肿瘤复发和侵袭[1] [10]。同时 RSK4 在其他神经胶质瘤细胞中也能高表达, 并且其表达水平与肿瘤的恶性程度、患者的生存率显著相关[11]。

3.2. RSK4 的抑癌作用

尽管 RSK4 在部分肿瘤中扮演促癌角色, 但其在结直肠癌、胃癌和乳腺癌等恶性肿瘤中却发挥着显著的抑癌作用。

在结直肠癌中, RSK4 的低表达与患者生存率下降有关, 但其过表达可诱导细胞周期阻滞并抑制肿瘤细胞侵袭[12]。在乳腺癌的研究中显示, RSK4 在癌组织中表达下调, 而其过表达可通过上调 p21 等抑癌基因的表达从而抑制细胞增殖, 并阻断氧化应激反应诱导的衰老逃逸[13]。在甲状腺乳头状癌中, RSK4 通过调控 PODXL 蛋白的降解抑制 MAPK/ERK 通路的活性, 进而抑制了 PTC 细胞的迁移、侵袭等恶性生物学行为, 发挥抑癌作用[14]。在非小细胞肺癌(NSCLC)中, RSK4 蛋白在癌组织中的阳性表达率(35.00%)显著低于癌旁组织(69.00%), 且其低表达与晚期 TNM 分期、低分化及淋巴结转移密切相关($P < 0.05$)。生存分析显示, RSK4 阳性患者生存率(74.29%)显著高于阴性患者(53.85%), 提示其可能通过抑制上皮-间质转化(EMT)及上调 p21 表达等机制来发挥抑癌作用[15]。此外, 在口腔鳞癌(OSCC)中, RSK4 的 mRNA 和蛋白表达水平在癌旁组织中高于癌组织。无淋巴结转移、临床分期为 I-II 期及高分化的 OSCC 患者中, RSK4 mRNA 和蛋白表达较高。这表明 RSK4 可能作为抑癌基因参与 OSCC 的发生发展。然而, RSK4 的 mRNA 在 OSCC 中的可变剪接情况与临床病理特征无直接关系, 其具体功能尚需进一步研究[16]。

3.3. RSK4 在肿瘤治疗中的方向

针对 RSK4 在多种肿瘤中的复杂作用, 我们认为肿瘤治疗中肿瘤治疗可针对 RSK4 的不同功能采取相应策略。

在某些肿瘤中, RSK4 发挥促癌作用, 此时研发特异性 RSK4 抑制剂成为一种关键的治疗手段。例如, 在食管鳞状细胞癌中, RSK4 高表达与不良预后相关, 使用 RSK 抑制剂 BI-D1870 可逆转耐药性, 诱导凋亡[5]。同样地, 在肾透明细胞癌(RCC)中, 特异性小分子激酶抑制剂 CZ-54 可以显著降低 RSK4 及其下游分子的表达, 从而抑制 RCC 的增殖及侵袭迁移能力[8]。在胶质母细胞瘤中, RSK4 抑制剂 BI-D1870 联合 EZH2 抑制剂可有效改善 GBM 细胞对 EZH2 抑制剂的耐药性, 提高治疗效果[1] [10]。然而, 由于 RSK4 亦具有抑癌功能, 因此在设计相关抑制剂时须确保特异性和选择性, 使治疗效益最大化。

对于 RSK4 在其中发挥抑癌作用的肿瘤, 目前的研究仍着眼于机制方面, 未明确提及治疗方法并进行系统的讨论与实验, 未来需继续探索如何增强 RSK4 表达或激活 RSK4 功能, 直接或间接抑制细胞增殖, 使其在结直肠癌、胃癌和乳腺癌等恶性肿瘤中发挥抑癌作用。所以控制 RSK4 的表达程度也是未来重要研究内容之一。

综上所述, RSK4 在肿瘤中作用的复杂性虽然增加了治疗的挑战性, 但同时也为肿瘤治疗带来了更多的方向与可能性。通过深入研究 RSK4 在不同肿瘤中的具体作用机制, 可以更好地开发出针对性的治疗策略, 以实现更有效的临床治疗效果。

4. RSK4 在非肿瘤疾病中的作用

4.1. RSK4 与炎症性肠病

炎症性肠病(IBD)包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)，是慢性复发性肠道炎症性疾病。

RSK4 与 IBD 的关联研究发现，RSK4 在 UC 患者结肠组织中表达下调，且与 CD8+T 细胞浸润呈负相关[17]。这表明 RSK4 可能通过调节 T 细胞活性影响肠道黏膜免疫反应，参与 UC 发病。RSK4 基因敲除(KO)小鼠在 DSS 诱导的急性结肠炎模型中表现出更严重的肠道炎症和组织损伤，肠道固有层中 CD8+T 细胞浸润显著增加，显示 RSK4 在调节肠道黏膜免疫中具有保护作用[17]。

另一项研究通过药理学蛋白质组学技术，探讨了中药“龙血”(Chinese dragon blood, CDB)对 DSS 诱导的急性 UC 小鼠模型的影响，发现 CDB 能够通过调节 mTOR/核糖体通路，促进核糖体合成，进而缓解急性 UC 的症状和肠道损伤[18]。作为 mTOR 通路的上游调节因子，RSK4 可能通过影响 mTOR 的活性，进而调节核糖体合成和蛋白合成，对 UC 的发病机制产生影响。

此外，RSK4 在免疫调节方面的作用也为 IBD 的治疗提供了新的思路。RSK4 在 UC 患者结肠组织中表达与 CD8+T 细胞浸润呈负相关，表达下调引起 CD8+T 细胞浸润增加，加重病情。RSK4 同时还可以调节 Th1/Th2 细胞因子的平衡，进而影响肠道黏膜免疫。在 RSK4 基因敲除小鼠中，Th1 细胞亚群中的 TNF- α 被过度激活，导致 Th1/Th2 平衡向 Th1 方向偏移，促进了 CD8+T 细胞的浸润，加剧了结肠炎[18]。这表明 RSK4 可作为一种胞内免疫节点，调节 T 细胞的免疫反应，对 IBD 发病机制的探索和治疗具有重要意义。

还有相关研究通过布尔建模分析 RSK4 在蛋白质相互作用网络中的作用，揭示了 RSK4 在调节 mTOR 和 Wnt 信号通路中的关键作用。其研究表明，RSK4 的突变可能导致 mTOR 和 Wnt 信号通路的异常激活，影响细胞增殖、分化和存活[2]。而且 RSK4 还可以通过调节 β -catenin 的稳定性来影响 Wnt 信号通路， β -catenin 的异常积累可能导致肠道上皮细胞的过度增殖和炎症反应的加剧[2]。

综上所述，RSK4 在 IBD 的发病机制中可能通过调节 T 细胞的活性和功能，影响肠道黏膜免疫反应，进而对 IBD 的发生和发展发挥作用。而在生理功能方面，RSK4 通过调节 mTOR 和 Wnt 信号通路，影响核糖体合成和细胞增殖，对维持肠道黏膜稳态有着重要作用。未来的研究可以进一步探讨 RSK4 在 IBD 中的具体作用机制，以及作为潜在治疗靶点的可行性。

4.2. RSK4 与神经退行性疾病

神经退行性疾病是一类以神经系统功能进行性衰退为特征的疾病，包括、亨廷顿舞蹈症(HD)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)等，这些疾病的发病机制复杂，涉及遗传、环境、代谢等多方面因素。RSK 家族在大脑中表达量较高[19][20]，因此 RSK4 的作用自然也逐渐受到研究者的关注。

在关于 Coffin-Lowry 综合征(CLS)的研究中发现，RSK2 基因的突变可导致认知功能障碍等症状，这表明 RSK 在神经系统功能中发挥着至关重要的作用。RSK4 在大脑中具有独特的表达模式，其在大鼠大脑中的表达量较高，且在不同脑区的表达存在差异，这可能提示 RSK4 与神经退行性疾病的区域特异性病变存在关联[19]。而在亨廷顿舞蹈症(HD)的研究中，关注的对象主要集中在 RSK1 和 RSK2 上，RSK4 的具体作用仍然尚不明确。HD 是一种由亨廷顿蛋白突变引起的疾病，其特征是纹状体神经元的退化，导致运动和认知障碍。鉴于 RSK 在结构和功能上的相似性，推测 RSK4 在 HD 的发病过程中也可能发挥着关键作用[20]。

尽管目前还没有直接证据表明 RSK4 与阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)相关，但考虑到 RSK4 在调节神经元存活和突触可塑性方面的作用，它可能与这些疾病的某些病理特征存在潜在关联[21]-[23]。

此外, 研究还表明 RSK4 在调节炎症反应和抗氧化应激方面具有一定作用。神经性炎症和氧化应激是神经退行性疾病的重要病理特征之一。而炎症性肠病(IBM)和神经退行性疾病之间就存在一定的联系, 其共同机制可能涉及自噬反应与炎症反应[24] [25]。因此, RSK4 可能通过调节这些共同途径来影响神经退行性疾病的发展。

总体而言, RSK4 作为 RSK 家族的重要成员, 在神经系统功能中扮演着关键角色, 与神经退行性疾病的关系体现在多个方面: 如调节突触可塑性、炎症反应和抗氧化应激等。目前关于 RSK4 与神经退行性疾病关系的研究仍处于初步阶段, 未来需要更多的深入研究来揭示其在不同神经退行性疾病中的具体作用机制和潜在的治疗价值。

5. 结语

综上所述, RSK4 在多种生物学过程发挥着关键作用, 在不同疾病中也存在着典型的功能差异。在恶性肿瘤疾病中, RSK4 对于不同肿瘤发挥促癌或者抑癌作用, 这与其信号通路多样、调控表观遗传及影响肿瘤微环境密切相关。在非肿瘤性疾病如炎症性肠病和神经退行性疾病中, RSK4 同样展现出重要的调节作用, 影响疾病的进程。目前对于 RSK4 的研究虽然取得了一定进展, 但仍然存在许多需要探索的方向, 未来可以进一步研究在不同疾病背景下的具体作用机制, 开发针对性药物, 推动其临床转化。

参考文献

- [1] Pang, F., Zhang, L., Li, M., Yi, X., Wang, Y., Yang, P., *et al.* (2023) Ribosomal S6 Protein Kinase 4 Promotes Resistance to EZH2 Inhibitors in Glioblastoma. *Cancer Gene Therapy*, **30**, 1636-1648. <https://doi.org/10.1038/s41417-023-00666-3>
- [2] Nezamuldeen, L. and Jafri, M.S. (2024) Boolean Modeling of Biological Network Applied to Protein-Protein Interaction Network of Autism Patients. *Biology*, **13**, Article 606. <https://doi.org/10.3390/biology13080606>
- [3] Arechavaleta-Velasco, F., Dominguez-Lopez, P., Acosta-Jimenez, E. and Diaz-Cueto, L. (2023) Ribosomal S6 Kinase 4 (RSK4) Tumor Suppressor Gene Promoter Methylation Status in Ovarian Cancer. *Molecular Biology Reports*, **50**, 6863-6870. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08609-9>
- [4] Koutsogianni, F., Alexopoulou, D., Uvez, A., Lamprianidou, A., Sereti, E., Tsimplouli, C., *et al.* (2023) P90 Ribosomal S6 Kinases: A Bona Fide Target for Novel Targeted Anticancer Therapies? *Biochemical Pharmacology*, **210**, Article ID: 115488. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115488>
- [5] 刘艳红, 张哲, 王哲, 等. 食管鳞状细胞癌组织中 RSK4、p63 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2023, 63(10): 16-20.
- [6] He, S., Lu, M., Zhang, L. and Wang, Z. (2024) RSK4 Promotes the Macrophage Recruitment and M2 Polarization in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1870**, Article ID: 166996. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166996>
- [7] Nagumo, Y., Villareal, M.O., Isoda, H. and Usui, T. (2023) RSK4 Confers Paclitaxel Resistance to Ovarian Cancer Cells, Which Is Resensitized by Its Inhibitor BI-D1870. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **679**, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.08.060>
- [8] 马静, 彭阳, 许军鹏, 等. RSK4 小分子抑制剂在肾透明细胞癌中的作用研究[J]. 空军军医大学学报, 2024, 45(7): 800-804.
- [9] 马静. RSK4 促肾透明细胞癌恶性进展的分子机制及干预策略研究[D]: [博士学位论文]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2024.
- [10] 杨江林, 许远红, 廖德仲. 核糖体 S6 蛋白激酶 4 基因在多种肿瘤中的表达及其生物信息学分析[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(13): 1778-1784.
- [11] Chen, L., Xu, T., Jia, Q., Wang, X., Li, M. and Liang, G. (2020) RSK4: A New Prognostic Factor in Glioma. *Pathology—Research and Practice*, **216**, Article ID: 153020. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153020>
- [12] Chen, S., Seckl, M.J., Lorentzen, M.P.G. and Pardo, O.E. (2022) Differential Expression of RSK4 Transcript Isoforms in Cancer and Its Clinical Relevance. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 14569. <https://doi.org/10.3390/ijms232314569>

- [13] 张旗, 杨华伟. RSK4、ACTN4 和 Ki-67 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(10): 1537-1541.
- [14] 赵燕芸. 甲状腺乳头状癌中 RSK4-PODXL 通路异常的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [15] Lou, R. (2024) Expression of RSK4 Protein in Non-Small Cell Lung Cancer Tissues, Adjacent Tissues and Its Correlation with Clinicopathological Features. *American Journal of Translational Research*, **16**, 3273-3279. <https://doi.org/10.62347/zleq9498>
- [16] 陈娜. RSK4 在口腔鳞癌组织中的表达及可变剪接发生与临床意义的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州医科大学, 2024.
- [17] 李凌霏. RSK4 在溃疡性结肠炎中的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2024.
- [18] Lin, Y., Xiong, W., Xiao, S., Li, F., Lu, Z., Yan, J., *et al.* (2020) Pharmacoproteomics Reveals the Mechanism of Chinese Dragon's Blood in Regulating the RSK/TSC2/mTOR/Ribosome Pathway in Alleviation of DSS-Induced Acute Ulcerative Colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, **263**, Article ID: 113221. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113221>
- [19] Zeniou, M. (2002) Expression Analysis of RSK Gene Family Members: The RSK2 Gene, Mutated in Coffin-Lowry Syndrome, Is Prominently Expressed in Brain Structures Essential for Cognitive Function and Learning. *Human Molecular Genetics*, **11**, 2929-2940. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.23.2929>
- [20] Xifró, X., Anglada-Huguet, M., Rué, L., Saavedra, A., Pérez-Navarro, E. and Alberch, J. (2011) Increased 90-Kda Ribosomal S6 Kinase (RSK) Activity Is Protective against Mutant Huntingtin Toxicity. *Molecular Neurodegeneration*, **6**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-74>
- [21] 康馨谣, 许梅花, 董海静. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(22): 5625-5628.
- [22] 杨李厂. 阿尔兹海默病的发病机制、早期干预和治疗研究进展[J]. 生物医学工程学进展, 2024, 45(1): 14-20.
- [23] 张厚文, 朱虹, 李春荣, 等. 帕金森病伴周围神经病变的机制[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(2): 133-136.
- [24] Zeng, R., Wang, J., Jiang, R., Yang, J., Zheng, C., Wu, H., Zhuo, Z., Yang, Q., Li, J., Leung, F.W., Sha, W. and Chen, H. (2023) Investigating Causality and Shared Genetic Architecture between Neurodegenerative Disorders and Inflammatory Bowel Disease. *Aging and Disease*, **14**, 1349-1359.
- [25] Kim, J.S., Chen, M., Wang, H.E., Lu, C., Wang, Y. and Zhang, B. (2023) Inflammatory Bowel Disease and Neurodegenerative Diseases. *Gut and Liver*, **17**, 495-504. <https://doi.org/10.5009/gnl220523>