

核因子 E2 相关因子作为结直肠癌化学预防治疗潜在靶点的研究进展

陶雨文¹, 鲁明^{2*}

¹南京医科大学第一临床医学院, ²药理学系, 江苏 南京 211166

[摘要] 结直肠癌是消化系统的常见疾病,近30年来发病率一直呈升高趋势,其发病机制尚不完全清楚,许多研究表明结直肠癌的发生与遗传、饮食、炎症等因素相关。目前,一些针对结直肠癌的化学预防治疗药物在临床研究中展现出了令人惊喜的效果。已证实这些药物可激活核因子E2相关因子,后者促进启动子区域含有抗氧化应激反应元件的一系列二相解毒酶和抗氧化酶基因的表达,从而保护机体免受化学致癌剂的伤害,发挥肿瘤预防作用。本文将结合激活核因子E2相关因子功能与作用机制的报道,综述其在结直肠癌化学预防治疗中的最新研究进展。

[关键词] 结直肠癌;核因子E2相关因子;肿瘤的化学预防;氧化应激

[中图分类号] R735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)07-1004-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20180726

Nuclear factor - erythroid 2 - related factor 2 as a potential target for colorectal cancer chemoprevention

Tao Yuwen¹, Lu Ming^{2*}

¹The First Clinical Medical College, ²Department of Pharmacology, NMU, Nanjing 211166, China

[Abstract] Colorectal cancer is a common digestive system disease with the increasing morbidity in the past 30 years. However, the pathogenesis of it remains unclear. Researches indicate that the occurrence of colorectal cancer is related to many factors such as heredity, diet, and inflammation. At present, chemopreventive drugs targeted at colorectal cancer show surprising results in clinical studies. These drugs are found to protect the body from chemical carcinogens and exert cancer prevention effect by promoting the expression of biphasic detoxification enzymes and antioxidant enzyme genes in the promotor region of nuclear factor E2 related factors. This article will review the latest researches in nuclear factor E2 related factor2 as a chemopreventive target in colorectal cancer.

[Key words] colorectal cancer; Nrf2; tumor chemoprevention; oxidative stress

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(08): 1004-1008, 1013]

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是起源于结肠黏膜上皮的最常见的消化道肿瘤之一,在全世界范围内发病率仅次于肺癌和乳腺癌,居于第3位。在美国和欧洲, CRC发病率在所有肿瘤中排第2位^[1]。CRC的发病过程可以简单地分为发生、发展和转移3个阶段^[2],使用天然或合成的化合物介入上述阶段以减缓或阻止肿瘤发生发展的手段被称作化学预防,近年来成为一种新的肿瘤预防治疗手段^[3]。

[基金项目] 南京医科大学教育研究课题(YB2017032)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lumingnjmu@sina.com

可食性植物中的化学物质因其毒性较低、价格低廉和容易获取的优点,作为开发成化学预防药物的潜在对象被重点关注^[4]。研究发现,许多食物中的肿瘤化学预防成分通过激活抗氧化应激反应元件(antioxidant responsive element, ARE)发挥肿瘤预防作用。ARE是一段位于多种二相解毒酶和抗氧化酶基因启动子区域、对基因表达具有调控作用的保守序列^[5]。核因子E2相关因子(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)属于碱性亮氨酸拉链(basic-leucine-zipper, bZIP)家族,在ARE依赖性的基因表达过程中起关键作用,成为被重点研究的肿

瘤预防靶点^[6]。许多天然抗氧化剂和潜在的化学预防分子包括异硫氰酸酯、吲哚、萜烯、儿茶酚和姜黄素等可通过增加Nrf2从而诱导ARE介导的基因表达^[2,7-10]。本文结合Nrf2功能与作用机制的报道,综述了目前Nrf2/ARE通路作为CRC化学预防治疗潜在靶点的研究进展。

1 Nrf2基本介绍

1.1 Nrf2的结构

Nrf2属于bZIP蛋白家族,其结构内包含有亮氨酸拉链^[11],在调节细胞氧化还原状态中起关键作用。1994年,Moi及其同事^[12]首次鉴定描述了人类的Nrf2基因。Nrf2具有7个高度保守的多肽区域被命名为Nrf2-ECH homology (Neh)域1~7^[13-15]。其中Neh1区域的特征性bZIP结构含有与小Maf蛋白及下游靶基因ARE结合的区域^[16]。Neh2是与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合的结构域^[17]。Neh3位于Nrf2的C末端区域,并且作为引发色素-ATP酶/解旋酶DNA结合蛋白家族(CHD6)的反式激活域^[18],而Neh4和Neh5都是反式激活域,共同作用于cAMP反应元件结合蛋白起到转录活化的作用^[19]。Neh6结构域通过一段天冬氨酸-丝氨酸-甘氨酸-异亮氨酸-丝氨酸(DSGIS)的序列和二聚体的 β -转导内含蛋白重复蛋白(β -TrCP)的募集来介导不依赖于Keap1的Nrf2降解途径^[20]。由Wang及其同事^[21]鉴定的Neh7结构域与Nrf2阻遏物类视黄醇X受体 α (RXR α)相互作用。

1.2 Nrf2的应激活化

在正常情况下,细胞对Nrf2有一套负调控机制:通过Keap1与Nrf2结合将其定位于细胞质中,使其无法进入细胞核启动下游靶基因^[22]。进一步研究发现,敲除Nrf2 N端的Neh2结构域可以增强Nrf2的转录活性,这一结果显示Neh2区域参与Nrf2的负性调控。以Neh2作为诱饵的酵母双杂交实验发现Nrf2通过其Neh2结构域与Keap1结合。同时,Keap1是Cullin 3泛素E3连接酶复合物(Cul3)的衔接剂组分,Keap1-Nrf2复合体则成为E3泛素连接酶的底物,促进Nrf2的泛素化降解,使得Nrf2在体内维持较低的基础水平,从而保持环境的稳定^[23-24]。

当细胞处于氧化应激状态时,Nrf2通过阻断Keap1结合以及磷酸化等一系列途径转位至细胞核发挥转录因子功能。Keap1和Nrf2构成了氧化应激的关键细胞传感器,Nrf2与Keap1的解离是Nrf2-ARE的激活并发挥转录活性的关键步骤,其解离主

要有两种机制。一是Keap1的构象改变:在正常情况下,Keap1与Nrf2结合将其限制在细胞质中,在暴露于氧化或亲电应激时,Keap1的IVR结构域内半胱氨酸残基Cys273、Cys288被修饰,同时E3泛素连接酶的酶活性被抑制,使得Nrf2从Keap1中释放出来,积累在细胞核中,与小Maf蛋白二聚化,结合到ARE序列上激活其下游靶基因的转录^[25]。二是Nrf2的磷酸化修饰:多种蛋白激酶的活化诱导Nrf2的磷酸化,如促分裂原活化蛋白激酶(MAPK);蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和蛋白激酶C(PKC)均能够磷酸化Nrf2诱导其构象改变。另外,亲电子试剂通过竞争性结合Keap1,减弱其对Nrf2的抑制也可以激活Nrf2,使得更多的Nrf2进入细胞核发挥作用。

1.3 Nrf2下游靶基因及功能

Nrf2被激活后与Keap1解离,转位进入细胞核内,通过其高度保守的bZIP结构域与小Maf蛋白形成异源二聚体并结合多种靶基因启动子区域的ARE序列,激活其靶基因的转录^[26]。Nrf2的靶蛋白可分为3类:①具有抗氧化功能的蛋白,如血红素加氧酶-1(HO-1)、过氧化物酶(peroxiredoxin)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)等;②二相解毒酶,如谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferases)、醌氧化还原酶(NADPH)等;③膜转运蛋白,如多药耐药相关蛋白(MRP)。

这些靶蛋白的主要功能是清除细胞内已有的对机体有害的氧化物质,增加细胞的抗氧化能力。氧化应激是指当机体处于有害刺激的环境压力时,体内高活性分子如活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)产生过多,超出了机体的清除能力导致氧化物无法被有效清除而积聚,从而引起细胞内脂质、蛋白质和核酸的氧化损伤,最终引发细胞凋亡和组织器官损伤^[25,27]。因此Nrf2介导的抗氧化能力对维持细胞正常生理功能有至关重要的作用。

Nrf2的功能除了激活抗氧化蛋白的表达外,还可以改变细胞代谢:①Nrf2激活磷酸戊糖途径(PPP)中相关蛋白的表达以促进NADPH的合成;②Nrf2能够激活核苷酸从头合成途径的相关基因,加速核苷酸合成代谢;③Nrf2影响多条脂质代谢途径,对脂质代谢主要起负调节作用。

2 Nrf2在肿瘤中的作用

研究显示多种肿瘤细胞中Nrf2的表达显著提高,现有研究表明主要有以下3种机制会引起肿瘤

中 Nrf2 的升高:①突变:肿瘤中 Keap1 位于 Kelch/DRG 结构域和 IVR 结构域的突变^[14]会导致其与 Nrf2 的结合减弱,从而抑制 Nrf2 的泛素化降解,激活其下游靶基因;②甲基化修饰:研究表明,在 CRC 中可以观察到 Keap1 的表观遗传修饰对 Nrf2 的积累和激活也有作用,异常升高的甲基化会抑制 Keap1 基因表达,导致 Nrf2 的积累^[28];③非基因组改变:很多证据表明在不存在基因组突变的情况下,Nrf2 与 Keap1 的结合也会发生变化^[12]。如 P21 能够通过抑制 Keap1 介导的 Nrf2 泛素化降解来维持 Nrf2 的稳定性^[29]; Thi/PfpI 超家族成员 DJ-1,通过竞争性结合 Keap1 从而减少 Nrf2 的泛素化降解^[30-31]。以上这些机制均能够引发肿瘤细胞中 Nrf2 的降解异常,从而导致 Nrf2 的积累升高。

肿瘤中 Nrf2 的表达升高提示其在肿瘤发生发展中发挥重要作用。现有研究发现 Nrf2 可以从以下几个方面改变肿瘤细胞的代谢途径,促进肿瘤增殖。

2.1 Nrf2 调节肿瘤细胞的合成代谢

Nrf2 可通过影响 ROS 间接调控代谢相关酶如线粒体酶系、丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)等相关酶的活性。Nrf2 影响 ROS 氧化代谢酶的半胱氨酸残基,形成二硫键导致酶失活,进而调控细胞脂肪酸氧化及丙酮酸进入三羧酸循环等代谢过程^[32]。

Nrf2 的增加会启动磷酸戊糖途径,产生大量的 NADPH 和磷酸戊糖,从而为脂肪酸和固醇类物质的合成反应提供还原剂和分子原料。NADPH 和磷酸戊糖分别是合成脂质和核酸分子不可或缺的代谢中间产物,直接决定细胞的增殖速度^[33],影响肿瘤细胞的合成代谢效率。

Nrf2 能够通过调控下游靶基因增加细胞抗氧化能力,通过降低肿瘤细胞中的 ROS 水平,减轻 ROS 对肿瘤细胞造成的损伤,从而促进肿瘤细胞的生长^[13]。

2.2 Nrf2 调控肿瘤细胞的增殖生长

表皮生长因子受体(epidermal growth factor, EGFR)介导的信号通路能够与 Nrf2 信号通路形成正反馈环路以促进肿瘤增殖。Nrf2 活化可以促进 AKT 的磷酸化激活 PI3K-AKT 信号通路,PI3K-AKT 信号通路作为最常见的 EGFR 下游通路之一,能够进一步增加 Nrf2 的核转位以增强其转录活性。这种正反馈机制是 Nrf2 促进肿瘤生长增殖的基础^[34]。

Nrf2 能够通过其下游靶基因调控肿瘤细胞增殖和死亡的过程。例如 Nrf2 通过上调葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、磷酸葡萄糖酸脱氢酶、转铁蛋白酶和转醛醇酶 1

激活磷酸戊糖途径,促进 NADPH 和嘌呤再生,为肿瘤细胞增殖提供充足的原料,加速癌细胞生长^[14]。

此外,肿瘤的血管生成也与 Nrf2 增加有关。肿瘤的血管生成由一种能够感受氧稳态的转录因子缺氧诱导因子(HIF-1 α)所调控。当肿瘤处于缺氧环境时高表达 HIF-1 α ^[35],并且诱导氧依赖性脯氨酸羟化酶(PHD)的失活抑制 HIF-1 α 的泛素化增加其稳定性,导致其靶基因血管内皮生长因子(VEGF)的表达增强促进血管生成。已经有研究表明,Nrf2 敲减的 HT29 结肠癌细胞系中,HIF-1 α 依赖性的 VEGF 表达被阻断,伴随着小鼠异种移植模型中 VEGF 诱导的血管生成降低,肿瘤的生长被抑制^[36]。

2.3 Nrf2 增加肿瘤细胞的耐药性

体内抗肿瘤药物的代谢一般经历两相过程。一相代谢主要是官能团反应,药物分子在 P₄₅₀ 酶系的作用下进行氧化、还原、羟化等作用,最终失活;二相代谢发挥作用的是代谢酶,在一相代谢物的基础上共价结合一些内源性的极性小分子致其失活。

肿瘤的耐药性往往与二相代谢相关酶的异常表达有密切关系,而 Nrf2-Keap1-ARE 途径就是很重要的一条调控肿瘤耐药性的通路,其调控的多种下游基因与肿瘤耐药机制有密切联系^[37-38]。研究表明,持续激活的 Nrf2 不仅在 CRC,还在胆囊癌、乳腺癌、肺癌中增强肿瘤对不同化疗药物的抵抗,敲减 Nrf2 后,能够显著增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[26]。

3 Nrf2 作为 CRC 化学预防治疗的靶点

3.1 增加 Nrf2 激动剂摄入预防 CRC

氧化应激会导致 DNA 损伤突变,增加肿瘤发生的风险,因此预防氧化应激损伤能够有效降低肿瘤发生的风险。作为细胞调节抗氧化能力的关键因子,Nrf2 成为 CRC 化学预防治疗的潜在靶点。基于 Nrf2-Keap1 信号通路的化学预防策略之一是使用食物中的 Nrf2 激活剂启动下游靶基因来诱导二相解毒酶和抗氧化酶如谷胱甘肽-S-转移酶和血红素加氧酶-1 的表达^[25],保护细胞和组织免受内源性或外源性致癌物诱导的 ROS 引起的损伤。

这类化合物在我们日常生活中不难获取,如叔丁基对羟基茴香醚(BHA)、乙氧喹(EQ)、奥替普拉(oltipraz)、吡啶-3-醇(I3C)、香豆素(coumarin)、 α -当归内酯(α -angelicalactone)、紫檀芪(pterostilbene)、苹果汁、姜黄素。这些天然化合物存在于日常的水果蔬菜中,能够直接被肠道吸收,能够通过诱导 Nrf2 靶基因的表达,增加细胞的 ROS 抵抗能力,降

低突变诱导肿瘤的概率。例如小鼠动物实验显示, 苹果汁灌胃能够增强小鼠结肠中 GPX2、GSR、CAT 等抗 ROS 基因的表达, 对细胞起到保护作用^[39]。细胞实验中, 姜黄素能够诱导 Nrf2 入核激活 GST、NQO 的表达并提高还原型谷胱甘肽水平从而增加细胞清除 ROS 的能力^[40]。这些食物来源的天然化合物安全性高、价格便宜、来源丰富, 因此具有很高的应用价值, 更适宜于预防的要求。

3.2 抑制肿瘤 Nrf2 活性在 CRC 治疗中的作用

Nrf2 激活对 CRC 发生发展有重要作用, 因此抑制 Nrf2 是抑制肿瘤生长、降低耐药性的潜在手段。靶向 Nrf2 的抑制剂还有待进一步开发。目前, 来自东南亚和北澳大利亚布鲁氏菌的提取物 Brusatol 被证明能够抑制 Nrf2 蛋白表达, 从而降低其靶基因的转录活性, 增强几种化疗药物对体内/体外肿瘤的细胞毒性作用^[36,41]。类黄酮木犀草素已被发现是一种有效的高选择性 Nrf2 抑制剂, 在芹菜、青椒、荷兰芹、紫苏叶和洋甘菊茶中都有较高浓度^[42]。在生理浓度下, 木犀草素通过抑制 ROS 诱导的 Nrf2 转录活性的升高来降低 Nrf2 的表达。

3.3 Nrf2 在肿瘤化学预防治疗中的双面作用

由于 Nrf2 对正常细胞和肿瘤细胞均具有保护作用, 其在 CRC 的化学预防中扮演着复杂的角色。在正常细胞中, 通过服用食物来源的天然化合物激活肠道细胞 Nrf2 通路启动下游靶基因的表达能够保护细胞免受致癌物诱导的 ROS 引起的损伤, 降低 DNA 损伤修复过程中的突变诱发肿瘤的风险。而在早期肿瘤细胞中, 激活 Nrf2 通路能够增强肿瘤细胞对缺氧、免疫系统攻击等压力环境的抵抗能力, 此时则需要使用 Nrf2 的抑制剂减缓或阻止肿瘤的发生发展, 预防肿瘤侵袭和转移。然而需要注意的是, 虽然抑制 Nrf2 活性可以有效控制肿瘤, 但同时也削弱了正常细胞对氧化应激的抵抗能力, 增加了致癌突变发生的可能性。因此, 设计发掘选择性靶向肿瘤细胞 Nrf2 的抑制剂将成为下一阶段 CRC 化学预防治疗靶点研究的重点。

4 展 望

越来越多的证据表明, Nrf2 通过诱导二相解毒酶与抗氧化酶在细胞保护、防止肿瘤发生过程中起关键作用。本文报道了一些潜在的天然 CRC 化学预防化合物, 考虑到这些化合物在结构上的差异以及上游调控 Nrf2/ARE 通路活性的复杂性, 尚需做更多的努力来阐明不同化合物调控 Nrf2/ARE 信号转

导通路的精确机制。此外, 由于体外细胞实验所用的化合物浓度远高于药物体内代谢所能够达到的浓度, 在进行人体临床实验时需要用药量进行更精确的矫正。尽管存在上述不足, 考虑到这些天然的化学预防化合物安全性高、价格便宜、来源丰富, 继续投入精力去研究不同化合物的 CRC 化学预防活性仍是非常有价值的, 即使最终的实验结果无法从这些化合物中发掘出高效的抗肿瘤药物, 我们仍可以通过这些研究认识这些食物来源的天然化合物预防肿瘤发生的机制。

【参考文献】

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386
- [2] Moolgavkar SH. The multistage theory of carcinogenesis and the age distribution of cancer in man[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1978, 61(1): 49-52
- [3] Moses HL, Roberts AB, Derynck R. The discovery and early days of TGF- β : A historical perspective [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(7): 7-10
- [4] Jeong WS, Kim IW, Hu R, et al. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappaB signaling pathway[J]. *Pharm Res*, 2004, 21(4): 661-670
- [5] Kong AN, Yu R, Hebbar V, et al. Signal transduction events elicited by cancer prevention compounds [J]. *Mutat Res*, 2001, 480-481(5): 231-241
- [6] Li W, Kong AN. Molecular mechanisms of Nrf2-mediated antioxidant response [J]. *Mol Carcinog*, 2009, 48(2): 91-104
- [7] Balogun E, Hoque M, Gong P, et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element [J]. *Biochem J*, 2003, 371(Pt 3): 887-895
- [8] Chen C, Pung D, Leong V, et al. Induction of detoxifying enzymes by garlic organosulfur compounds through transcription factor Nrf2: effect of chemical structure and stress signals [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37(10): 1578-1590
- [9] Kim BR, Hu R, Keum YS, et al. Effects of glutathione on antioxidant response element-mediated gene expression and apoptosis elicited by sulforaphane [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21): 7520-7525
- [10] Venugopal R, Jaiswal AK. Nrf1 and Nrf2 positively and c-Fos and Fra1 negatively regulate the human antioxidant response element-mediated expression of NAD(P)H: qui-

- none oxidoreductase1 gene[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(25): 14960-14965
- [11] Jeong WS, Jun M, Kong AN. Nrf2: a potential molecular target for cancer chemoprevention by natural compounds [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(6): 99-106
- [12] Moi P, Chan K, Asunis I, et al. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(21): 9926-9930
- [13] Hayes JD, Dinkova-Kostova AT. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(13): 199-218
- [14] Jaramillo MC, Zhang DD. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(20): 2179-2191
- [15] Moon EJ, Giaccia A. Dual roles of NRF2 in tumor prevention and progression: possible implications in cancer treatment [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 79(2): 292-299
- [16] Hirotsu Y, Katsuoka F, Funayama R, et al. Nrf2-MafG heterodimers contribute globally to antioxidant and metabolic networks [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(20): 10228-10239
- [17] Tong KI, Katoh Y, Kusunoki H, et al. Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: characterization of the two-site molecular recognition model [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(8): 2887-2900
- [18] Hayes JD, McMahon M. NRF2 and KEAP1 mutations: permanent activation of an adaptive response in cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(4): 176-188
- [19] Kim JH, Yu S, Chen JD, et al. The nuclear cofactor RAC3/AIB1/SRC-3 enhances Nrf2 signaling by interacting with transactivation domains [J]. *Oncogene*, 2013, 32(5): 514-527
- [20] Rada P, Rojo AI, Chowdhry S, et al. SCF/ β -TrCP promotes glycogen synthase kinase 3-dependent degradation of the Nrf2 transcription factor in a Keap1-independent manner [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(4): 1121-1133
- [21] Wang H, Liu K, Geng M, et al. RXR α inhibits the NRF2-ARE signaling pathway through a direct interaction with the Neh7 domain of NRF2 [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 3097-3108
- [22] Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(1): 76-86
- [23] Cullinan SB, Gordan JD, Jin J, et al. The Keap1-BTB protein is an adaptor that bridges Nrf2 to a Cul3-based E3 ligase: oxidative stress sensing by a Cul3-Keap1 ligase [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(19): 8477-8486
- [24] Kobayashi A, Kang MI, Okawa H, et al. Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2 [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(16): 7130-7139
- [25] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(9): 3886-3907
- [26] Furfaro AL, Traverso N, Domenicotti C, et al. The Nrf2/HO-1 axis in cancer cell growth and chemoresistance [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(16): 1958174
- [27] Bartz RR, Piantadosi CA. Clinical review: oxygen as a signaling molecule [J]. *Crit Care (London, England)*, 2010, 14(5): 234
- [28] Hanada N, Takahata T, Zhou Q, et al. Methylation of the KEAP1 gene promoter region in human colorectal cancer [J]. *BMC cancer*, 2012, 12(13): 66
- [29] Chen W, Sun Z, Wang XJ, et al. Direct interaction between Nrf2 and p21 (Cip1/WAF1) upregulates the Nrf2-mediated antioxidant response [J]. *Mol Cell*, 2009, 34(6): 663-673
- [30] Clements CM, McNally RS, Conti BJ, et al. DJ-1, a cancer- and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(41): 15091-15096
- [31] Gan L, Johnson DA, Johnson JA. Keap1-Nrf2 activation in the presence and absence of DJ-1 [J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(6): 967-977
- [32] Hurd TR, Prime TA, Harbour ME, et al. Detection of reactive oxygen species-sensitive thiol proteins by redox difference gel electrophoresis: implications for mitochondrial redox signaling [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(30): 22040-22051
- [33] Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(1): 66-79
- [34] Papaiahgari S, Yerrapureddy A, Hassoun PM, et al. EGFR-activated signaling and actin remodeling regulate cyclic stretch-induced NRF2-ARE activation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(3): 304-312
- [35] Semenza GL. Intratumoral hypoxia, radiation resistance, and HIF-1 [J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(5): 405-406
- [36] Ren D, Villeneuve NF, Jiang T, et al. Brusatol enhances the efficacy of chemotherapy by inhibiting the Nrf2-mediated defense mechanism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(4): 1433-1438

- tron, a clustering region for frontotemporal dementia mutations[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 34(1):48-58
- [12] Morrison AA, Viney RL, Lodomery MR. The post-transcriptional roles of WT1, a multifunctional zinc-finger protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1785(1):55-62
- [13] Lin JC, Hsu M, Tarn WY. Cell stress modulates the function of splicing regulatory protein RBM4 in translation control [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(7):2235-2240
- [14] Hock J, Weinmann L, Ender C, et al. Proteomic and functional analysis of Argonaute-containing mRNA-protein complexes in human cells[J]. *EMBO Rep*, 2007, 8(11):1052-1060
- [15] McNeil GP, Zhang X, Roberts M, et al. Maternal function of a retroviral-type zinc-finger protein is essential for *Drosophila* development [J]. *Dev Genet*, 1999, 25(4):387-396
- [16] Huang Y, Genova G, Roberts M, et al. The LARK RNA-binding protein selectively regulates the circadian eclosion rhythm by controlling E74 protein expression [J]. *PLoS One*, 2007, 2(10):e1107
- [17] Diederichs S, Baumer N, Ji P, et al. Identification of interaction partners and substrates of the cyclin A1-CDK2 complex[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(32):33727-33741
- [18] Rao MK, Pham J, Imam JS, et al. Tissue-specific RNAi reveals that WT1 expression in nurse cells controls germ cell survival and spermatogenesis[J]. *Gene Dev*, 2006, 20(2):147-152
- [19] Lin JC, Tarn WY. RBM4 down-regulates PTB and antagonizes its activity in muscle cell-specific alternative splicing[J]. *J Cell Biol*, 2011, 193(3):509-520
- [20] Lin JC, Tarn WY. RNA-binding motif protein 4 translocates to cytoplasmic granules and suppresses translation via argonaute2 during muscle cell differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(50):34658-34665
- [21] Lin JC, Yan YT, Hsieh WK, et al. RBM4 promotes pancreatic cell differentiation and insulin expression [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(2):319-327
- [22] Tarn WY, Kuo HC, Yu HI, et al. RBM4 promotes neuronal differentiation and neurite outgrowth by modulating Numb isoform expression [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(10):1676-1683
- [23] Wang Y, Chen D, Qian H, et al. The splicing factor RBM4 controls apoptosis, proliferation, and migration to suppress tumor progression [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(3):374-389
- [24] Liang YC, Lin WC, Lin YJ, et al. The impact of RNA binding motif protein 4-regulated splicing cascade on the progression and metabolism of colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35):38046-38060
- [25] Yong H, Zhu H, Zhang S, et al. Prognostic value of decreased expression of RBM4 in human gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28222
- [26] Lin JC, Lin CY, Tarn WY, et al. Elevated SRPK1 lessens apoptosis in breast cancer cells through RBM4-regulated splicing events[J]. *RNA*, 2014, 20(10):1621-1631
- [27] Markus MA, Yang YH, Morris BJ. Transcriptome-wide targets of alternative splicing by RBM4 and possible role in cancer[J]. *Genomics*, 2016, 107(4):138-144
- [28] Jin W, Wu J, Zhuang Z, et al. Gene expression profiling in apoptotic k562 cells treated by homoharringtonine [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2007, 39(12):982-991
- [29] Yang L, Han Y, Suarez Saiz F, et al. A tumor suppressor and oncogene: the WT1 story [J]. *Leukemia*, 2007, 21(5):868-876
- [30] Bernert G, Fountoulakis M, Lubec G. Manifold decreased protein levels of matrin 3, reduced motor protein HMP and hlark in fetal Down's syndrome brain [J]. *Proteomics*, 2002, 2(12):1752-1757

[收稿日期] 2016-12-11

(上接第1008页)

- [37] Wang XJ, Sun Z, Villeneuve NF, et al. Nrf2 enhances resistance of cancer cells to chemotherapeutic drugs, the dark side of Nrf2[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(6):1235-1243
- [38] Lau A, Villeneuve NF, Sun Z, et al. Dual roles of Nrf2 in cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2008, 58(5):262-270
- [39] Soyalan B, Minn J, Schmitz HJ, et al. Apple juice intervention modulates expression of ARE-dependent genes in rat colon and liver[J]. *Eur J Nutr*, 2011, 50(15):135-143
- [40] Ye SF, Hou ZQ, Zhong LM, et al. Effect of curcumin on the induction of glutathione S-transferases and NADP(H): quinone oxidoreductase and its possible mechanism of action[J]. *Acta Pharm Sin*, 2007, 42(7):376-380
- [41] Olayanju A, Copple IM, Bryan HK, et al. Brusatol provokes a rapid and transient inhibition of Nrf2 signaling and sensitizes mammalian cells to chemical toxicity-implications for therapeutic targeting of Nrf2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 78(12):202-212
- [42] Zhang T, Kimura Y, Jiang S, et al. Luteolin modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in hepatic cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 557(1):36-46

[收稿日期] 2018-03-19