FoxO1在非小细胞肺癌中的研究进展

罗 娟,周 晓,程志祥*

南京医科大学第二附属医院疼痛科,江苏 南京 210011

[摘 要] 叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1,FoxO1)作为一种重要的细胞转录因子,通过调节靶基因的表达参与细胞周期阻滞、凋亡、DNA损伤修复等生物学过程,在肿瘤的发生发展及预后中起着重要的作用。FoxO1在肺、心、肝、胰腺、骨骼肌、睾丸、卵巢等人体组织中广泛表达。文章就近年来FoxO1在非小细胞肺癌中研究进展作一综述。

[关键词] 叉头框蛋白O1;非小细胞肺癌;预后

[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-4368(2018)08-1161-06

doi:10.7655/NYDXBNS20180830

Research progress of FoxO1 in non-small cell lung cancer

Luo Juan, Zhou Xiao, Cheng Zhixiang*

Department of Pain Management, the Second Affiliated Hospital, NMU, Nanjing 210011, China

[**Abstract**] Forkhead box protein O1 (FoxO1), as an important cell transcription factor, is involved in many biological processes including cell cycle arrest, apoptosis and DNA damage repair by regulating the expression of target genes. The expression of FoxO1 is closely related to tumorigenesis, development and prognosis. FoxO1 is widely expressed in human tissues such as lung, heart, liver, pancreas, skeletal muscle, testis and ovary. This article reviews the recent research progress of FoxO1 in non-small cell lung cancer.

[**Key words**] FoxO1; non-small cell lung cancer; prognosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(08): 1161-1166]

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,也是造成癌症死亡的主要原因。最新研究数据显示,在中国肺癌引起癌症相关死亡占所有癌症死亡患者的21.68%[1]。肺癌主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),而NSCLC约占83%[2]。与大多数生存率稳步上升肿瘤相比,肺癌治疗现状仍不乐观,目前NSCLC的5年生存率仅21%[2-3]。NSCLC的治疗采取综合治疗的方式,包括手术、化疗、放疗、靶向治疗及细胞免疫治疗[2]。肿瘤抑制蛋白分子和细胞周期调节因子的异常核胞质转运与肺癌的发生密切相关[4]。叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1,FoxO1)作为一种转录因子,其活性受翻译后修饰、亚细胞定位调节。目前研究表明,FoxO1在NSCLC生长抑制和预后中发挥重要作用。

[基金项目] 国家自然科学基金(81372395)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:zhixiangcheng@njmu.edu.cn

1 FoxO1的定位与结构特点

FoxO1原名为FKHR(forkhead in rhabdomyosarcoma),最初是在小儿恶性肺泡横纹肌肉瘤染色体易位研究中被发现[5]。FoxO1属于forkhead转录因子的叉头框O(FoxO)亚家族。FoxO1蛋白由影响其活性的4个主要功能域组成:高度保守的叉头结构域(conserved forkhead domain, FKH),也称为DNA结合域(DNA binding domain, DBD),位于FKH结构域C末端的核定位信号(nuclear localization signal, NLS),位于FKH下游的核输出序列(nuclear export sequence, NES)以及C端转录激活结构域(transactivation domain, TAD)[6-7]。高度保守的含有100个氨

基酸残基的FKH结构域是叉头框转录因子蛋白家族的突出结构特征[8]。晶体结构分析显示FKH结构域包含3个主要的α螺旋和2个翼的环状结构[9]。FKH结构域215位组氨酸与特定的DNA碱基直接接触形成FoxO1 DBD-DNA复合体[10]。通过识别结合FoxO蛋白家族共有序列TTGTTTAC[11],或与其他转录因子相互作用调节靶基因的表达[12]。FoxO1转录因子的NLS由位于FKH结构域C末端的3个精氨酸残基及其下游19个残基处的3个赖氨酸残基组成[6],靶向FoxO1蛋白到细胞核[13]。由于NLS基序中的丝氨酸残基(Ser-256)与AKT磷酸化模体序列(RXRXXS/T)重叠,因此Akt磷酸化共有位点中的丝氨酸残基会影响NLS的功能[14]。NES为富含亮氨酸区域的核输出序列,其丢失会导致FoxO1核输出受阻[6]。

2 FoxO1的生物学活性调节

FoxO1转录因子的异常调节对细胞生物学过程产生了广泛的影响,包括细胞周期调控、凋亡、DNA损伤修复、应激耐受和肿瘤发生等[6]。在外界刺激应答过程中,FoxO1转录活性的调节主要是通过翻译后修饰、亚细胞定位及其蛋白表达水平的改变来实现的。其中磷酸化、乙酰化、泛素化修饰对FoxO1起主要调节作用[10,15-16]。研究证实FoxO1转录因子是磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路途径的下游底物,含有3个高度保守的丝氨酸/苏氨酸残基(Thr-24、Ser-256、Ser-319)Akt磷酸化位点。Ser-256位点磷酸化或该位点引入负电荷(如突变为天门冬氨酸)可以抑制FoxO1的转录活性。该位点的磷酸化对FoxO1核输出也至关重要,需同时依赖Thr-24和Ser-319位点的磷酸化[13]。Thr-24磷酸化触发FoxO1与14-3-3蛋白结合,介导FoxO1转运至胞质中丧失转录激活功能[17]。

乙酰化修饰在FoxO1对靶基因的转录活性调控过程中起到了重要作用。组蛋白乙酰转移酶P300对FoxO1 DBD侧翼环状结构中氨基酸残基的乙酰化修饰降低FoxO1与靶DNA的亲和力,并且增强AKT的磷酸化促进FoxO1的核输出[10,18]。去乙酰化酶Sirt1(silent information regulator type1)、Sirt2(silent information regulator type2)通过对FoxO1的去乙酰化作用增加细胞核中FoxO1的蛋白水平促进其靶基因的转录激活[19]。

泛素-蛋白酶体系统参与了FoxO1蛋白水平的调节。亚细胞定位有助于蛋白质泛素化。研究发现PI3K-AKT信号通路调控FoxO1转运至细胞质中,通过泛素-蛋白酶体系统介导磷酸化的FoxO1蛋白降解[16]。

3 FoxO1参与凋亡和细胞周期阻滞

FoxO1是一个重要的肿瘤负性调控转录因子,能够降低肿瘤细胞的存活、生长和转移。研究表明FoxO1转录因子通过调节Puma、Bim、Fasl、GADD45、p21Cip1、p27Kip1以及Cyclin D1/2等靶基因的表达参与细胞凋亡、DNA损伤修复、细胞周期阻滞,在肿瘤细胞增殖过程中发挥了显著的抑制作用[20-22]。促凋亡基因Puma和Bim的转录激活导致线粒体功能障碍,触发凋亡级联反应,诱导肝癌细胞死亡[23]。FoxO1通过上调凋亡相关蛋白Fasl的表达促进凋亡细胞的死亡[24]。

在G1早期,有丝分裂信号诱导细胞周期素D(cyclin D)表达水平上调与周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinases 4/6,CDK4/6)结合,引起cyclin D-CDK4/6复合物水平上升,而cyclin D-CDK4/6复合物被认为是推动细胞通过细胞周期限制点进入S期的关键[25]。目前,cyclin D1/2的抑制已经被证明与FoxO1介导的细胞周期阻滞密切相关。活性形式的FoxO1可以抑制cyclin D1/2的表达,诱导细胞处于G1期从而抑制肿瘤细胞的生长[12],过表达活性形式的FoxO1能够抑制CDK4的活性使细胞受阻于G1期[25]。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(cyclin- dependent kinase inhibitor,CKIs)通过抑制cyclin-CDK复合物的形成或其活性而发挥作用。FoxO1能够直接上调CKIs的Cip/Kip家族成员p21Cip1和p27Kip1基因的转录激活介导细胞阻滞于G1期[22,25]。

细胞周期阻滞于G2/M检查点是允许DNA损伤修复进行的关键,G2/M期检查点控制的缺陷通常与基因组不稳定性以及肿瘤的发生密切相关。研究证据表明,过表达FoxO1可以减少G2/M期进程相关基因的表达,例如CDK2、cyclin B1、cyclin B2、CDC2以及NEK2[25],具体作用方式仍有待进一步研究。CDK2通过磷酸化作用使FoxO1定位于细胞质中失活,而在DNA损伤应答过程中CDK2的功能通常是受抑制的,这就表明CDK2的抑制在DNA损伤诱导的细胞周期阻滞和DNA修复中起到了重要的作用。研究发现通过siRNA对FoxO1进行沉默,DNA损伤诱导的细胞死亡明显减少[26]。FoxO1上调细胞生长抑制及DNA损伤应答基因GADD45的表达

使肺癌细胞阻滞于G2期并触发DNA损伤修复[21]。

这些数据都表明FoxO1通过刺激应答反应调节一系列促凋亡蛋白以及细胞周期调控因子参与细胞凋亡和控制G1/S和G2/M期进程，表明FoxO1是细胞存活的关键调控因子。尽管FoxO1的激活可以直接诱导细胞周期调控因子的多种变化，但也因此形成了复杂的转录调控网络。细胞凋亡、DNA损伤修复、细胞周期阻滞与肿瘤的发生密切相关，因此FoxO1对细胞周期、凋亡相关基因调控的进一步深入研究有助于形成以FoxO1为核心的治疗新策略，推动肿瘤治疗进展。

4　FoxO1与NSCLC的关系

尽管近年来有关NSCLC的基因组学和生存进展的报道很多，但关于肺癌发生、发展的潜在决定性分子机制仍然知之甚少[27]。本文着重讨论FoxO1在NSCLC发生、发展与肿瘤耐药中的作用机制及其在肿瘤组织中的表达情况与肿瘤预后的关系。

FoxO1转录因子通过表达定位于细胞核内发挥生物学功能，调控多种靶基因的表达参与细胞生物学过程抑制肿瘤细胞生长。有研究分别采用磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/AKT信号通路特异性抑制剂LY294002和丝裂原活化蛋白激酶MAPK/ERK信号通路特异性抑制剂U0126处理A549细胞，发现抑制剂处理后，FoxO1磷酸化水平明显下降，并且向核内移位激活靶基因Bim、p27Kip1的表达，促进细胞周期阻滞于G1期，并诱导细胞凋亡，抑制细胞增殖[28-29]。Maekawa等[30]通过转染siRNA方法对A549和EBC1细胞AKT进行沉默，发现FoxO1在核内聚集并诱导细胞发生凋亡。上述研究结果表明，在NSCLC细胞生长抑制过程中，亚细胞定位对FoxO1生物学功能的发挥具有重要影响。Li等[22]在研究姜黄素对NSCLC的生长抑制作用研究中发现，姜黄素通过诱导FoxO1的表达上调p27、p21，下调cyclin D1等细胞周期调控相关蛋白抑制NSCLC细胞增殖。Zhao等[31]在研究锌指蛋白ZBTB20促进NSCLC增殖过程中发现，ZBTB2通过抑制FoxO1基因表达下调p27、p21，上调cyclin D1、cyclin E蛋白水平促进细胞增殖。并且，流式细胞术结果显示过表达ZBTB20降低FoxO1水平后，G1/G0期细胞百分比显著减少，而S期细胞百分比明显增加。表明低水平FoxO1促进NSCLC细胞增殖，FoxO1对NSCLC细胞周期进程具有重要阻滞作用。Ju等[21]用烷化剂MNNG处理人NSCLC细胞株H1299诱导细胞DNA化学损伤，探究FoxO1在DNA损伤应答过程中的作用及其调节的分子机制，发现DNA损伤能够引起FoxO1表达及核转位增加，同时伴有FoxO1靶基因p27Kip1、GADD45及Bim的蛋白水平上升；而p27、GADD45及Bim蛋白在细胞周期阻滞、DNA损伤修复、细胞凋亡过程中发挥重要的调控作用。通过流式细胞术检测发现MNNG处理造成肺癌细胞DNA损伤后，与对照组相比，G1和G2期细胞所占比例及细胞凋亡率均明显增加。这些结果表明，FoxO1通过调节靶基因的表达参与了NSCLC的DNA损伤应答、细胞周期调控与凋亡等多种生物学过程，在NSCLC的发生、发展中发挥重要的抑制作用。

micro-RNAs作为一种非编码小RNA，已经被明确在部分肿瘤中调控FoxO1的表达影响细胞生长[32]。Hou等[33]发现miR-155通过降低NSCLC细胞FoxO1水平促进细胞增殖，过表达FoxO1显著抑制NSCLC细胞增殖，增加S期细胞和减少G2/M期细胞的数量。有研究结果表明miR-411、miR-9、miR-183通过靶向肿瘤抑制因子FoxO1促进NSCLC细胞增殖。上述结果提示，FoxO1的下调有助于NSCLC细胞增殖和存活[34-36]。

手术是NSCLC癌的主要治疗方式。丙泊酚作为一种常用的静脉麻醉剂，最近的研究表明丙泊酚发挥了许多非麻醉作用[37]。Yang等[38]用丙泊酚处理H1299细胞，发现与对照组相比丙泊酚能够明显上调FoxO1表达，抑制细胞生长、诱导细胞凋亡。因此，在NSCLC手术治疗过程中，通过将FoxO1与麻醉用药联合起来，将可能成为提高NSCLC手术治疗效果的新手段，具体机制尚待进一步研究。

大多数肺癌患者确诊时已处于晚期阶段丧失手术切除机会，因此化疗和分子靶向治疗是目前NSCLC的重要治疗手段。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)信号通路在肺癌的发生、发展中起重要作用。EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors，TKIs)厄洛替尼和吉非替尼已广泛应用于临床，对晚期NSCLC有显著疗效，但是用药6~12个月后都会不可避免地形成耐药[39]。因此，克服TKIs耐药仍是提高NSCLC治疗效果的关键难题。Xu等[40]在研究FoxO1翻译后修饰在NSCLC细胞EGFR TKIs耐药机制研究中发现，FoxO1的乙酰化修饰抑制细胞增殖并且促进NSCLC细胞凋亡；而磷酸化修饰则表现出促进细胞增殖和抗凋亡作用，与以往研究发现的FoxO1磷酸化、乙酰化作用模式相反。重要的是，Xu等[40]发现通过组蛋

白去乙酰化酶抑制剂增加FoxO1的乙酰化修饰克服了TKIs耐药，并且有效诱导TKIs耐药NSCLC细胞凋亡。上述研究结果提示了FoxO1的翻译后修饰在NSCLC的发生发展中扮演重要角色，并且与肿瘤耐药密切相关。Chen等[35]研究发现厄洛替尼上调FoxO1蛋白水平，并且通过腺病毒感染A549细胞过表达FoxO1明显增强厄洛替尼的生长抑制作用，说明FoxO1在厄洛替尼抗肿瘤过程中可能发挥重要作用。谌西等[41]在脂肪酸合酶(fatty acid synthase，FASN)对厄洛替尼耐药NSCLC细胞株生长的影响和可能机制研究中发现，通过转染FASN siRNA下调耐药细胞株FASN表达后，FoxO1 mRNA及蛋白水平明显升高，并且耐药细胞株生长明显受抑。过表达FoxO1显著增强FASN siRNA对厄洛替尼耐药细胞株的生长抑制作用。提示FoxO1在抑制NSCLC生长与改善肿瘤耐药方面可能发挥重要的调控作用。盐酸三氟拉嗪(trifluoperazine hydrochloride，TFP)是一种核输出抑制剂，能够有效抑制FoxO1的核输出[42]。Sangodkar等[42]通过建立小鼠厄洛替尼耐药NSCLC模型，然后用厄洛替尼和TFP处理小鼠，发现与对照组和单独TFP给药组小鼠相比，厄洛替尼联合TFP给药组小鼠肿瘤体积明显缩小。证明FoxO1在改善非小细胞肺癌TKIs耐药、抑制NSCLC生长具有重要作用。因此，在非小细胞肺癌治疗过程中，通过将FoxO1与药物靶向治疗联合起来，将显著提高靶向治疗疗效。上调FoxO1蛋白水平或修复其活性有望成为改善非小细胞肺癌TKIs耐药、提高治疗效果和预后的新治疗手段。

研究发现FoxO1在人体器官及组织中广泛表达[43]，FoxO1在宫颈癌、膀胱癌、肝癌、前列腺癌等许多肿瘤组织中呈低表达状态，且其表达水平高低与肿瘤预后密切相关[44-47]。然而，国内外关于FoxO1在非小细胞肺癌中表达状态与预后关系的相关报道并不是很多。Krüppel样因子6(Krüppel-like factor 6，KLF6)作为一种肿瘤抑制基因，与肺腺癌预后密切相关[48]。Sangodkar等[42]研究发现在肺腺癌中FoxO1通过结合KLF6基因启动子直接调控KLF6转录激活。通过RT-PCR和Western blot方法检测发现与肺部正常组织相比，KLF6在肺腺癌组织中表达水平显著下降，且FoxO1表达水平与KLF6呈正相关。提示FoxO1可能与肺腺癌预后相关。Maekawa等[30]采用免疫组化和免疫荧光技术检测185例NSCLC手术切除样本的FoxO1表达情况。相关数据分析发现，染色阳性与无淋巴结转移并且处于病理早期肿瘤明显相关，而与肿瘤状态或淋巴及静脉浸润之间没有明显关联。研究结果表明，FoxO1在抑制NSCLC发展中起重要作用，并且FoxO1表达是NSCLC有利的预后因素。

5 展 望

综上所述，转录因子FoxO1通过磷酸化、乙酰化等翻译后修饰调节靶基因的表达参与NSCLC细胞的凋亡、细胞周期阻滞、DNA损伤修复等生物学过程抑制NSCLC生长。FoxO1的表达与病理早期NSCLC显著相关，因此FoxO1可作为早期NSCLC预后的一个评估指标。根据FoxO1翻译后修饰在调节非小细胞肺癌TKIs耐药机制研究中的发现，FoxO1与改善非小细胞肺癌TKIs耐药密切相关。因此，增强FoxO1表达或修复FoxO1活性有望成为克服肺癌TKIs耐药、提高进展期NSCLC治疗效果的新策略。对FoxO1与非小细胞肺癌关系的进一步深入研究有望为非小细胞肺癌治疗提供新的治疗靶点，改善肿瘤耐药，提高预后。

[参考文献]

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
[2] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289
[3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30
[4] Gupta A, Saltarski JM, White MA, et al. Therapeutic targeting of nuclear export inhibition in lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(9): 1446-1450
[5] Galili N, Davis RJ, Fredericks WJ, et al. Fusion of a fork head domain gene to PAX3 in the solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma[J]. Nat Genet, 1993, 5(3): 230-235
[6] Lu H, Huang H. FoxO1: a potential target for human diseases[J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(9): 1235-1244
[7] Shi F, Li T, Liu Z, et al. FOXO1: Another avenue for treating digestive malignancy?[J]. Semin Cancer Biol, 2017, S1044-579X(17): 30183-30189
[8] Weigelt J, Climent I, Dahlmanwright K, et al. Solution structure of the DNA binding domain of the human forkhead transcription factor AFX (FoxO4)†[J]. Biochemistry, 2001, 40(20): 5861-5869
[9] Clark KL, Halay ED, Lai E, et al. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5[J]. Nature, 1993, 364(6436): 412-420
[10] Brent MM, Anand R, Marmorstein R. Structural basis for

DNA recognition by FoxO1 and its regulation by posttranslational modification[J]. Structure, 2008, 16(9): 1407-1416

[11] Furuyama T, Nakazawa T, Nakano I, et al. Identification of the differential distribution patterns of mRNAs and consensus binding sequences for mouse DAF-16 homologues [J]. Biochem J, 2000, 349(Pt2): 629-634

[12] Ramaswamy S, Nakamura N, Sansal I, et al. A novel mechanism of gene regulation and tumor suppression by the transcription factor FKHR[J]. Cancer Cell, 2002, 2(1): 81-91

[13] Zhang X, Gan L, Pan H, et al. Phosphorylation of serine 256 suppresses transactivation by FKHR(FoxO1)by multiple mechanisms. Direct and indirect effects on nuclear/cytoplasmic shuttling and DNA binding[J]. J Biol Chem, 2002, 277(47): 45276-45284

[14] Zhao X, Gan L, Pan H, et al. Multiple elements regulate nuclear/cytoplasmic shuttling of FoxO1: characteri- zation of phosphorylation- and 14-3-3- dependent and -independent mechanisms[J]. Biochem J, 2004, 378(Pt3): 839-849

[15] Heide LPVD, Hoekman MF, Smidt MP. The ins and outs of FoxO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation [J]. Biochem J, 2004, 380(Pt2): 297-309

[16] Matsuzaki H, Daitoku H, Hatta M, et al. Insulin- induced phosphorylation of FKHR (FoxO1) targets to proteasomal degradation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(20): 11285-11290

[17] Rena G, Prescott AR, Guo S, et al. Roles of the forkhead in rhabdomyosarcoma (FKHR) phosphorylation sites in regulating 14-3-3 binding, transactivation and nuclear targetting[J]. Biochem J, 2001, 354(3): 605-612

[18] Chae YC, Kim KB, Kang JY, et al. Inhibition of FoxO1 acetylation by INHAT subunit SET/TAF-Ibeta induces p21 transcription[J]. FEBS Lett, 2014, 588(17): 2867-2873

[19] Jing E, Gesta S, Kahn CR. SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO1 acetylation/deacetylation [J]. Cell Metab, 2007, 6(2): 105-114

[20] Matsuzaki H, Lee S, Maeda M, et al. FoxO1 regulates apoptosis induced by asbestos in the MT-2 human T-cell line[J]. J Immunotoxicol, 2016, 13(5): 620-627

[21] Ju YH, Xu TJ, Zhang H, et al. FoxO1-dependent DNA damage repair is regulated by JNK in lung cancer cells [J]. Int J Oncol, 2014, 44(4): 1284-1292

[22] Li ZC, Zhang LM, Wang HB, et al. Curcumin inhibits lung cancer progression and metastasis through induction of FoxO1[J]. Tumor Biol, 2013, 35(1): 111-116

[23] Shukla S, Sharma A, Pandey VK, et al. Concurrent acetylation of FoxO1/3a and p53 due to sirtuins inhibition elicit Bim/PUMA mediated mitochondrial dysfunction and apoptosis in berberine-treated HepG2 cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 291(1): 70-83

[24] Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a forkhead transcription factor[J]. Cell, 1999, 96(6): 857-868

[25] Ho KK, Myatt SS, Lam EW. Many forks in the path: cycling with FoxO[J]. Oncogene, 2008, 27(16): 2300-2311

[26] Huang HJ, Regan KM, Lou ZK, et al. CDK2-dependent phosphorylation of FoxO1 as an apoptotic response to DNA damage[J]. Science, 2006, 314(5797): 294-297

[27] Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment [J]. Lancet, 2013, 382(9893): 720-731

[28] 张洪开,具英花,徐韬钧,等. PI3K和MAPK信号通路对A549细胞FoxO1蛋白表达及其亚细胞定位的调节[J]. 解剖科学进展,2012,18(2):126-129

[29] 张洪开,徐韬钧,具英花,等. PI3K和MAPK信号通路通过FOXO1转录因子诱导A549细胞周期的阻滞和凋亡的研究[J]. 中国医科大学学报,2012,41(10):908-911

[30] Maekawa T, Maniwa Y, Doi T, et al. Expression and localization of FoxO1 in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Rep, 2009, 22(1): 57-64

[31] Zhao JG, Ren KM, Tang J. Zinc finger protein ZBTB20 promotes cell proliferation in non-small cell lung cancer through repression of FoxO1 [J]. FEBS Lett, 2014, 588(24): 4536-4542

[32] Coomans DBA, Demoulin JB. FOXO transcription factors in cancer development and therapy[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(6): 1159-1172

[33] Hou L, Chen J, Zheng Y, et al. Critical role of miR-155/FoxO1/ROS axis in the regulation of non-small cell lung carcinomas[J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 5185-5192

[34] Zhao Z, Qin L, Li S. MiR-411 contributes the cell proliferation of lung cancer by targeting FoxO1[J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 5551-5560

[35] Chen X, Zhu L, Ma Z, et al. Oncogenic miR-9 is a target of erlotinib in NSCLCs[J]. Sci Rep, 2015, 5: 17031

[36] Zhang L, Quan H, Wang S, et al. MiR-183 promotes growth of non-small cell lung cancer cells through FoxO1 inhibition[J]. Tumour Biol, 2015, 36(10): 8121-8126

[37] Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, et al. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 605(3): 1-8

[38] Yang N, Liang Y, Yang P, et al. Propofol inhibits lung cancer cell viability and induces cell apoptosis by upregulat-

ing microRNA-486 expression[J]. Braz J Med Biol Res, 2017,50(1):e5794

[39] Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG, et al. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers[J]. Lung Cancer, 2007,58(1):95-103

[40] Xu ZH, Shun WW, Hang JB, et al. Posttranslational modifications of FoxO1 regulate epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance for non-small cell lung cancer cells[J]. Tumour Biol, 2015, 36(7): 5485-5495

[41] 谌 茜,李 敏,马 倬,等.FASN对Erlotinib耐药细胞株生长的影响及其机制[J]. 中国临床药理学与治疗学,2014,19(10):1120-1125

[42] Sangodkar J, Dhawan NS, Melville H, et al. Targeting the FOXO1/KLF6 axis regulates EGFR signaling and treatment response[J]. J Clin Invest, 2012,68(4):2637-2651

[43] Anderson MJ, Viars CS, Czekay S, et al. Cloning and characterization of three human forkhead genes that comprise an FKHR-like gene subfamily[J]. Genomics, 1998, 47(2):187-199

[44] Zhang B, Gui LS, Zhao XL, et al. FoxO1 is a tumor suppressor in cervical cancer[J]. Genet Mol Res, 2015, 14: 6605-6616

[45] Kim TH, Jo SW, Lee YS, et al. Forkhead box O-class 1 and forkhead box G1 as prognostic markers for bladder cancer[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(3):468-473

[46] Dong T, Zhang Y, Chen Y, et al. FoxO1 inhibits the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by reversing ZEB2-induced epithelial-mesenchymal transi-tion[J]. Oncotarget, 2017, 8(1):1703-1713

[47] Fendler A, Jung M, Stephan C, et al. The antiapoptotic function of miR-96 in prostate cancer by inhibition of FoxO1[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e80807

[48] DiFeo A, Feld L, Rodriguez E, et al. A functional role for KLF6-SV1 in lung adenocarcinoma prognosis and chemotherapy response[J]. Cancer Res, 2008, 68(4):965-970

[收稿日期] 2018-01-03

参考文献著录原则和方法

1.为了反映论文的科学依据和作者尊重他人研究成果的严肃态度,以及读者提供有关信息的出处,应在论文的结论(无致谢段时)或致谢之后列出参考文献。

2.参考文献列出的一般应限于作者直接阅读过的、最主要的、发表在正式出版物上的文献。私人通信和未公开发表的资料,一般不宜列入参考文献,可紧跟在引用的内容之后注释或标注在当页的地脚。

3.参考文献著录应执行GB7714-2005的规定,建议采用顺序编码制。

4.顺序编码制的要求如下:

(1)在引文处按论文中引用文献出现的先后,用阿拉伯数字连续编序,将序号置于方括号内,并视具体情况把序号作为上角标,或作为语句的组成部分。如“张××[1]研究发现……”,“李××等[2]认为……”,“模型构建参考文献[3]”。

(2)参考文献的每条文献著录项目应齐全,著录格式为:

主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志]. 其他责任者. 版本项. 出版地:出版者,出版年,引文页码[引用日期]. 获取和访问路径

(3)论文中若同一篇参考文献出现引用多次的情况,则不需重复著录,按参考文献首次出现的顺序标注上角即可。