

ergic neurons in vivo and in vitro[J]. J Neurosci, 2005,25(3):662-671.

- [31] Lee MJ, Kee KH, Suh CH, et al. Capsaicin-induced apoptosis is regulated by endoplasmic reticulum stress- and calpain-mediated mitochondrial cell death pathways[J]. Toxicology, 2009,264(3):205-214.
- [32] Stevens RM, Ervin J, Nezzar J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intraarticular trans-capsaicin for pain associated with osteoarthritis of the knee[J]. Arthritis Rheumatol, 2019,71(9):1524-1533.
- [34] Derry S, Rice AS, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults[J]. Cochrane Database

Syst Rev, 2017,1(1):CD007393.

- [35] Xu L, Zhang H, Wang Y, et al. De novo design of peptidic positive allosteric modulators targeting TRPV1 with analgesic effects[J]. Adv Sci(Weinh), 2021,8(17):e2101716.
- [36] 杨惠鸿, 喇宏玲, 陈楠, 等.  $\mu$  阿片受体基因多态性对腰椎手术患者痛觉敏感性的影响[J]. 中国临床新医学, 2021,14(1):51-56.

[收稿日期 2021-12-24][本文编辑 韦颖]

#### 本文引用格式

程旭韬, 华震. 瞬时受体电位香草酸亚型 1 受体介导疼痛的机制和治疗应用研究进展[J]. 中国临床新医学, 2022,15(2):171-175.

## 新进展综述

# FOXA 在消化系统恶性肿瘤中的作用研究进展

黄杨媛, 汪丽燕, 陈彩煌(综述), 李滨(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82173075)

作者单位: 541000 广西, 桂林医学院附属医院消化内科

作者简介: 黄杨媛, 在读硕士研究生, 研究方向: 消化系统恶性肿瘤。E-mail:772819093@qq.com

通信作者: 李滨, 医学博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 消化系统恶性肿瘤。E-mail:Leebien@163.com

**[摘要]** FOXA 又称叉头盒转录因子 A, 最初是从大鼠肝核细胞中发现并提取, 分为 FOXA1、FOXA2、FOXA3, 在胚胎发育、代谢、分化、生长等多个方面发挥着重要作用。近年来研究表明, FOXA 在肿瘤代谢、增殖、迁延和转移特别是在上皮间充质转化(EMT)进程中发挥着重要的调节作用。该文对 FOXA 在消化系统恶性肿瘤中的作用研究进展作一综述。

**[关键词]** 叉头盒; 恶性肿瘤; 消化系统; 上皮间充质转化

**[中图分类号]** R 735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)02-0175-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.02.19

**Research progress on the role of FOXA in malignant tumors of the digestive system** HUANG Yang-yuan, WANG Li-yan, CHEN Cai-huang, et al. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi 541000, China

**[Abstract]** FOXA, also known as forkbox transcription factor A, is originally found and extracted from rat hepatocytes and divided into FOXA1, FOXA2 and FOXA3. It plays an important role in embryonic development, metabolism, differentiation, growth and so on. In recent years, studies have shown that FOXA plays an important regulatory role in tumor metabolism, proliferation, extension and metastasis, especially in the process of epithelial-mesenchymal transition(EMT). This paper reviews the research progress on the role of FOXA in malignant tumors of the digestive system.

**[Key words]** Forkhead box; Malignant tumors; Digestive system; Epithelial-mesenchymal transition(EMT)

消化系统恶性肿瘤是临床上常见的恶性肿瘤, 在全球有较高的发病率及病死率, 其早期症状不明显且明确诊断困难, 使得许多患者错失最佳的治疗时间。

根据 2020 年世界肿瘤统计数据估算, 约有 1 930 万新发现的肿瘤患者, 且死亡患者接近 100 万, 其中结肠直肠癌、肝癌、胃癌位于所有肿瘤死亡原因的前列<sup>[1]</sup>。

因早期发现、诊断肿瘤患者的比例少,大部分患者确诊时已经发现疾病进展到了中晚期,治疗上非常困难。叉头盒转录因子 A (forkhead box A, FOXA) 是一类转录因子,在组织分化、胚胎形成中至关重要,而且在许多器官均表达,如乳腺、肝脏、肾脏、男性前列腺、消化道、肺、膀胱等,已有研究报道 FOXA 与肿瘤的转移、侵袭等密切相关<sup>[2]</sup>。消化系统恶性肿瘤急需探寻有效的诊断策略和治疗途径,FOXA 及其转录因子在消化系统肿瘤的预测及治疗中具有巨大的潜力,本文对 FOXA 转录因子在消化道恶性肿瘤中的作用研究进展进行综述。

## 1 FOXA

FOX 蛋白家族又称为叉头盒转录因子,包括 FOXA 到 FOXS 19 个亚族。FOXA 也叫“先锋因子”,最开始是在大鼠肝核细胞中发现,分为 FOXA1、FOXA2、FOXA3<sup>[3]</sup>。其中以 FOXA1 为代表,存在于人的 14 号染色质中,它有 2 个外显子和 1 个含子,由 2 个转录激活域分别为 n 端转录激活域、c 端组蛋白结合转录激活域,还有 1 个中央 FOX 结构域构成<sup>[4]</sup>。在胚胎发育、能量代谢、细胞生长、肿瘤的形成、迁延等有广泛的影响<sup>[5-6]</sup>。在肿瘤研究进程中,人们发现 FOXA 可能成为肿瘤治疗的一个突破口,FOXA 成为了近几年的研究热点。E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 属于钙依赖性跨膜蛋白,其水平的降低是上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的重要代表之一,可导致肿瘤细胞的联系力减弱,肿瘤的完整性及极性被破坏,最终导致肿瘤更加容易转移和侵袭<sup>[7-8]</sup>。EMT 是许多肿瘤侵袭及转移的先决条件,通过调节其过程,可以干扰癌细胞发展进程。有研究者发现 FOXA1 通过 E-cadherin 在 EMT 过程中起正相关作用<sup>[9]</sup>。FOXA1 在肺癌的起始中起重要作用,FOXA1 的结合位点在 FOXA2 的启动子区,FOXA1 可能通过 FOXA2 起作用<sup>[10]</sup>。FOXA2 通过与 Slug 启动子区的结合对 Slug 负性调节,调控 E-cadherin,表明 FOXA1 可能是通过 FOXA2 调节 Slug,进而调控 E-cadherin 参与 EMT 途径<sup>[11]</sup>。综上认为,FOXA 在肺癌、鼻咽癌中均参与了 EMT 途径,与肿瘤的转移、侵袭密切相关,说明 FOXA 可能会成为肿瘤转移、侵袭的一个可靠的显示指标,并且是肿瘤一个治疗的靶向目标。

## 2 食管癌

食管癌在我国是常见的疾病,发病率和病死率较高,但是其发病机制未能完全明确<sup>[12]</sup>。Sano 等<sup>[13]</sup>的研究中发现角蛋白 7 (keratin 7, KR7) 与食管鳞癌的广泛淋巴结转移及不良预后密切相关,FOXA1 不仅可

以诱导 KR7,也可以诱导调控赖氨酰氧化酶样蛋白 2 (lysyl oxidase-like protein 2, LOXL2)。Hedgehog (Hh) 信号通路是与细胞生长发育、损伤修复和致癌作用有关的信号通路,FOXA2 是 Hh 的靶基因,在 Barrett 食管、食管异性增生以及食管癌中上调,提示 FOXA2 与食管柱状上皮化生相关<sup>[14]</sup>。同样,Chen 等<sup>[15]</sup>的研究报道了 FOXA3 在食道癌和 Barrett 食管都升高,下调 FOXA3 后发现 FOXA1、FOXA2 呈低表达。在食管癌的发生中,特别是管柱状上皮化生过程中致癌,FOXA3 可能通过 FOXA1、FOXA2 的调控来参与肿瘤进程。相反,张偲昂<sup>[16]</sup>的研究发现 FOXA3 被认为是一个抑癌基因,通过对 93 例患者进行免疫组织化学染色分析,发现 FOXA3 的表达高低与淋巴结转移存在相关性。通过生存分析提示,FOXA3 越低患者的生存时间越短,通过上调 FOXA3 可以有效抑制食管癌细胞的增殖、侵袭和转移,考虑 FOXA 的水平可能是预测患者预后的一个指标。由此可见,FOXA1、FOXA2、FOXA3 均参与了食管癌的发展,可能主要参与食管柱状上皮化生调控食管癌形成,提示 FOXA 有望成为一个阻止食管癌形成的靶点。

## 3 胃癌

胃癌在我国发病率居高不下,并且许多胃癌患者确诊时已有远处转移<sup>[17]</sup>。Hippo-Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 信号转导已被证实是在胃癌的发病机制中起重要作用,有学者研究 FOXA1 和 YAP 在胃癌组织上的表达情况呈明显升高趋势,并且它们的高表达水平可以促进肿瘤细胞的生长,起到抑制肿瘤细胞凋亡的作用,通过下调 FOXA1 可引起 YAP 下降<sup>[18-19]</sup>。彭俊文等<sup>[20]</sup>的研究中胃癌组织 FOXA2 mRNA 和蛋白均是降低的,FOXA2 越低,患者的恶性程度越高并且预后越差。FOXA2 与胃癌恶性临床病理特征及不良预后有关。但也有研究发现胃癌组织和细胞中 FOXA1 mRNA 增高但蛋白水平低,FOXA1 过表达可显著影响胃癌细胞的增殖、凋亡和肿瘤侵袭,这可能是通过逆转 EMT 引起的<sup>[21]</sup>。同时,Yamamura 等<sup>[22]</sup>检测了在胃腺癌分泌甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 的 FOXA2 的作用,发现 FOXA2 结合了 AFP 增强子,抑制 FOXA2 降低了 AFP 和其他肝脏特异性蛋白 (如白蛋白和转铁蛋白) 的表达,说明 FOXA2 在产生 AFP 的腺癌的肝脏表型表达中起关键作用。FOXA 不同分型通过不同途径参与胃癌发展,包括 Hippo-YAP 信号通路、EMT 途径、调节胃腺癌分泌 AFP 等,对胃癌的发病机制仍需要全面、系统地深入研究。

## 4 肝癌

原发性肝细胞癌在癌症中占有重要的一席之地。由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)介导的慢性肝病与原发性肝细胞癌的发展紧密相连,病毒的不断转录、复制可以引起肝炎的持续进程。FOXA1 转录因子在 HBV 生物合成的重要性,其通过阻断 HBV 的复制和转录有效地降低由 HBV 引发的肝癌<sup>[23]</sup>。Yu 等<sup>[24]</sup>的研究中提示肝癌细胞中长链非编码核糖核酸(lncRNA)的金属硫蛋白 1D、假基因下调,增加 FOXA1 蛋白的合成而对 AFP 起负性调节作用。有文献报道原发性肝细胞癌组织中 FOXA2 升高,且与肿瘤数目、血管侵犯和 TNM 分期有关。此外,FOXA2 升高的同时,E-cadherin 表达也升高<sup>[25]</sup>。说明在 FOXA2 在肝癌的转移过程中是通过 EMT 途径起作用。在肝的胆管细胞癌的研究中发现<sup>[26]</sup>,FOXA1 的降低可以对胆管细胞癌起到抑制作用,而上调的 FOXA3 对胆管细胞癌起到促进作用。也有研究提示 FOXA3 在肝癌中低表达,甲基化转移酶 14 介导的 m6A 甲基化修饰所调控促进 FOXA3 mRNA 的降解增加引起其表达下调<sup>[27]</sup>。与女性相比,原发性肝细胞癌在男性中更常见且更具侵袭性,这与性激素水平有关<sup>[28-29]</sup>。有研究在肝癌小鼠模型中发现,FOXA1、FOXA2 促进雄性小鼠的肝癌,而在雌性小鼠中,可通过调节 MYC 蛋白保护雌性小鼠免受肝癌的侵袭<sup>[30]</sup>。综合以上,FOXA 在肝癌的进程中同样参与了 AFP 分泌、EMT 途径、m6A 甲基化修饰、性激素的影响等,为肝癌的发生、转移、肿瘤检测上提供思路,值得后续深入研究。

## 5 胰腺癌

胰腺癌是严重威胁着人类生命健康的恶性肿瘤,它除了遗传和年龄因素,还有慢性胰腺炎、吸烟、肥胖和 2 型糖尿病等其他因素。FOXA 家族在人体生长的过程中是不可缺少的,特别是在内胚层的发育、上皮分化中。Bailey 等<sup>[31]</sup>对胰腺癌的基因变异形式进行研究,确定了 32 个突变位点和相关的 10 种通路机制,发现 FOXA2 和 FOXA3 基因不仅影响早期胰腺发育,也在胰腺肿瘤组织呈高表达。Royston 等<sup>[32]</sup>发现 FOXA1 和 FOXA2 对胰腺癌的 EMT 起着抑制作用,沉默 FOXA1、FOXA2 可以诱导 EMT 发生。综上所述,表明了胰腺癌恶性进展过程中,FOXA 对胰腺癌的抑制作用是通过 EMT 实现的。

## 6 结肠癌

我国结肠癌较高发,由于早期难以察觉,许多患者出现明显症状时已经到了晚期,整体上患者治疗效果差。结直肠癌的发病原因与饮食、肠道菌群、基

因异常等相关<sup>[32]</sup>,但它的发生发展机制仍不完全明确。目前对于结肠癌的治疗,特别是晚期结肠癌的治疗效果仍不满意,大部分研究者把关注点转向靶向治疗<sup>[33-34]</sup>。有学者指出 FOXA1 促进了大肠癌的进展,其敲除上调了凋亡调控因子 p53 的表达从而诱导细胞凋亡,并且敲除 FOXA1 基因增加了信号转导和转录激活蛋白 3 的磷酸化,从而抑制大肠癌细胞侵袭和细胞周期阻滞<sup>[35]</sup>。陈刚等<sup>[36]</sup>研究发现上调结肠癌细胞中的 FOXA1 可增加 E-cadherin,进一步抑制肿瘤细胞 EMT 的进程。同样,有学者发现 FOXA2 mRNA 与 E-cadherin mRNA 在肿瘤中同步减少,FOXA2 在结肠癌的发展过程起到促进作用是通过影响 EMT 的进程实现<sup>[37]</sup>。因此,E-cadherin 减少是肿瘤转移、侵袭的重要标志,EMT 进程是肠癌转移的经典途径。FOXA1、FOXA2 均参与了 EMT 的进程,值得进一步深入探讨。

## 7 小结

FOXA 与胚胎发育、能量代谢、分化生长、肿瘤发展等有着千丝万缕的联系。在肿瘤的进展中,许多研究提示 FOXA 是通过调节 E-cadherin 参与 EMT 进程,如肺癌、鼻咽癌。在消化系统恶性肿瘤研究中,FOXA 参与了很多通路,包括 EMT 进程、Hippo-YAP 信号通路、调节 AFP 分泌、基因突变、m6A 甲基化修饰等。现阶段 FOXA 对消化系统恶性肿瘤的作用研究仍未全面展开,机制未能完全明确,需要加大力度去寻找。其中 FOXA 在 EMT 进程的报道尤为明显。E-cadherin 可促使肿瘤细胞的联系力减弱,肿瘤的完整性、极性被破坏,使得肿瘤更加容易转移和侵袭,其水平是研究 EMT 可靠的指标。FOXA 通过 E-cadherin 实现对 EMT 进程的调节,进而控制肿瘤的转移、侵袭。通过针对性研究,不断探索 FOXA 的上游、下游靶点,分析它们的联系,可能会是 FOXA 对消化系统恶性肿瘤调节的一个重要途径。随着研究不断的进步,FOXA 有望为肿瘤的诊断、治疗带来新的治疗策略。

## 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.
- [2] DeGraff DJ, Clark PE, Cates JM, et al. Loss of the urothelial differentiation marker FOXA1 is associated with high grade, late stage bladder cancer and increased tumor proliferation[J]. PLoS One, 2012,7(5):e36669.
- [3] Lam EW, Brosens JJ, Gomes AR, et al. Forkhead box proteins: tuning forks for transcriptional harmony[J]. Nat Rev Cancer, 2013,13(7):482-495.

- [4] Reizel Y, Morgan A, Gao L, et al. Collapse of the hepatic gene regulatory network in the absence of FoxA factors[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(15-16):1039-1050.
- [5] Thackray VG. Fox tales: regulation of gonadotropin gene expression by forkhead transcription factors[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 385(1-2):62-70.
- [6] Tsuchiya K, Ogawa Y. Forkhead box class O family member proteins: the biology and pathophysiological roles in diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(6):726-734.
- [7] Gloushankova NA. Changes in regulation of cell-cell adhesion during tumor transformation[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2008, 73(7):742-750.
- [8] 黄永塔, 莫祥兰. miRNA 与肿瘤转移调控机制的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(1):94-98.
- [9] Ammous-Boukhris N, Ayadi W, Derbel M, et al. FOXA1 expression in nasopharyngeal carcinoma: association with clinicopathological characteristics and EMT markers[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:4234632.
- [10] Wang H, Meyer CA, Fei T, et al. A systematic approach identifies FOXA1 as a key factor in the loss of epithelial traits during the epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14:680.
- [11] Tang Y, Shu G, Yuan X, et al. FOXA2 functions as a suppressor of tumor metastasis by inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition in human lung cancers[J]. *Cell Res*, 2011, 21(2):316-326.
- [12] 陈茹, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国食管癌发病和死亡情况分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2019(11):1094-1097.
- [13] Sano M, Aoyagi K, Takahashi H, et al. Forkhead box A1 transcriptional pathway in KRT17-expressing esophageal squamous cell carcinomas with extensive lymph node metastasis[J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(2):321-330.
- [14] Wang DH, Tiwari A, Kim ME, et al. Hedgehog signaling regulates FOXA2 in esophageal embryogenesis and Barrett's metaplasia[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(9):3767-3780.
- [15] Chen B, Yu J, Lu L, et al. Upregulated forkhead-box A3 elevates the expression of forkhead-box A1 and forkhead-box A2 to promote metastasis in esophageal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(5):4351-4360.
- [16] 张偲昂. FOXA3 对食管鳞癌生长及侵袭迁移能力的影响[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [17] 白惠惠, 邓靖宇. 胃癌淋巴结转移的分期与影像学诊断研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(12):1345-1349.
- [18] Ren H, Zhang P, Tang Y, et al. Forkhead box protein A1 is a prognostic predictor and promotes tumor growth of gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:3029-3039.
- [19] 张正良, 车向明, 白郑海, 等. FOXA1 和 YAP 在胃癌中的表达及临床意义[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36(5):667-671.
- [20] 彭俊文, 陈健, 许海林, 等. FOXA2 在人胃癌中的表达及预后意义[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(2):150-153.
- [21] Lin M, Pan J, Chen Q, et al. Overexpression of FOXA1 inhibits cell proliferation and EMT of human gastric cancer AGS cells[J]. *Gene*, 2018, 642:145-151.
- [22] Yamamura N, Fugo K, Kishimoto T. Forkhead box protein A2, a pioneer factor for hepatogenesis, is involved in the expression of hepatic phenotype of alpha-fetoprotein-producing adenocarcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(9):1082-1088.
- [23] Oropeza CE, Tarnow G, Sridhar A, et al. The regulation of HBV transcription and replication[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1179:39-69.
- [24] Yu W, Qiao Y, Tang X, et al. Tumor suppressor long non-coding RNA, MT1DP is negatively regulated by YAP and Runx2 to inhibit FoxA1 in liver cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(12):2961-2968.
- [25] 陈俊任, 杨定华, 孙艳华, 等. FOXA2 在肝细胞癌中的临床意义及其与 E-cadherin 的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(21):5987-5989.
- [26] Thanan R, Kaewler W, Sakonsinsiri C, et al. Opposing roles of FoxA1 and FoxA3 in intrahepatic cholangiocarcinoma progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1796.
- [27] 周腾飞. m6A 甲基化介导的 FOXA3 下调促进肝癌细胞去分化和索拉非尼耐药的研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [28] Li Y, Xu A, Jia S, et al. Recent advances in the molecular mechanism of sex disparity in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(5):4222-4228.
- [29] Zhao Y, Li Z. Interplay of estrogen receptors and FOXA factors in the liver cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418 Pt 3(3):334-339.
- [30] Li Z, Tuteja G, Schug J, et al. Foxa1 and Foxa2 are essential for sexual dimorphism in liver cancer[J]. *Cell*, 2012, 148(1-2):72-83.
- [31] Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2016, 531(7592):47-52.
- [32] Royston KJ, Adedokun B, Olopade OI. Race, the microbiome and colorectal cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(10):773-787.
- [33] 陈亮, 张红雁. 直肠癌放疗敏感性相关 miR-93-5p 靶基因的预测及其临床意义[J]. *中国临床新医学*, 2018, 11(5):413-418.
- [34] Ma YS, Li W, Liu Y, et al. Targeting colorectal cancer stem cells as an effective treatment for colorectal cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19:1533033819892261.
- [35] Park YL, Kim SH, Park SY, et al. Forkhead box A1 regulates tumor cell growth and predicts prognosis in colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(6):2169-2178.
- [36] 陈刚, 梁辰, 缪琛, 等. 叉头盒蛋白 A1 过表达对 SW480 细胞增殖和凋亡及 EMT 形成影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(3):184-189.
- [37] 陈吉, 李曦璐, 崔宏, 等. FOXA2、E-Cadherin 在结肠癌、腺瘤组织中的表达及意义[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2019, 28(3):308-312.

[收稿日期 2021-09-01][本文编辑 韦颖]

#### 本文引用格式

黄杨媛, 汪雨燕, 陈彩煌, 等. FOXA 在消化系统恶性肿瘤中的作用研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(2):175-178.