

• 国家自然科学基金进展综述 •

FoxO3a 与泌尿系肿瘤关系的研究进展*

田跃军 陶燕 郭琦 王志平 洪梅

摘要 FoxO 转录因子家族通过对其靶基因的调节作用,在细胞代谢、凋亡、增殖、应激反应、DNA 修复和免疫应答等生命活动中发挥着重要作用。该家族成员 FoxO3a 可调控靶基因启动子发生组蛋白磷酸化、乙酰化、甲基化等修饰从而影响其表达。FoxO3a 在泌尿系肿瘤中存在异常的低表达,其蛋白质修饰状态和活性受到以 PI3K/Akt 为主的多条信号通路的复杂调控,对泌尿系肿瘤的发生、发展和预后产生重要的影响。本文将对 FoxO3a 在泌尿系肿瘤中的研究进展进行综述,探讨 FoxO3a 调控的机制,为临床诊断和靶向治疗提供新的策略。

关键词 FoxO3a 泌尿系肿瘤 信号转导

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20150645

New development in the research on FoxO3a and urologic neoplasm

Yuejun TIAN, Yan TAO, Qi GUO, Zhiping WANG, Mei HONG

Correspondence to: Mei HONG; E-mail: meihong@bjmu.edu.cn

Urinary Surgery Institute, the Second Hospital of Lanzhou University, Key Laboratory of Gansu Province for Urological Diseases, Clinical Center of Gansu Province for Nephro-urology, Lanzhou 730030, China.

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81302240), the Natural Science Project of Gansu Province (No. 145RJZA153), and the Fundamental Scientific Research Funds for the Colleges and Universities Directly Under the Ministry of Education (No. lzujbky-2014-165).

Abstract The forkhead box O (FoxO) transcription factor family plays an important role in cell functions, including metabolism, apoptosis, cellular proliferation, stress reactions, DNA repair, and immune response. As a member of this family, forkhead box O3a (FoxO3a) regulates its target genes by modulating histone modifications, including phosphorylation, acetylation, and methylation. FoxO3a expression is abnormally downregulated in urologic neoplasm. Protein modifications and FoxO3a activity are mainly controlled by PI3K/Akt signal pathway and other signaling pathways. FoxO3a is also involved in the initiation, progression, and prognosis of urologic neoplasm. This review focuses on the function of FoxO3a in urologic neoplasm and elucidates the regulatory mechanisms involved. This article will provide novel strategies to clinical diagnosis and drug therapy of urologic neoplasms.

Keywords: FoxO3a, urologic neoplasm, signal transduction

泌尿系肿瘤主要包括膀胱癌、肾癌和前列腺癌,在我国其发病率和死亡率均呈显著增高趋势,多数患者在发现时已属晚期,传统治疗方法无法取得显著的效果。因此探索泌尿系肿瘤的发病机制,寻找新的分子治疗靶点显得尤为迫切。FoxO3a 在泌尿系肿瘤中表达降低,而且 FoxO3a 过表达能抑制肿瘤的生长,与泌尿系肿瘤密切相关,有望成为临床诊断和生物治疗的新靶点。

1 FoxO3a 的结构和功能

Fox 家族具有特征性结构 Fox 结构域,即由 110 个氨基酸组成的高度保守的 DNA 结合区域。Fox 家族包括从 A 至 S 的 19 个亚族,其中 FoxO 亚群又包括 FoxO1、FoxO3、FoxO4 和 FoxO6,各自有不同的基因编

码。FoxO3 基因定位于染色体 6q21,含有 2 个内含子和 3 个外显子,cDNA 全长 2.8 kb,编码一种含有 673 个氨基酸的蛋白质。FoxO3a 主要通过调控下游靶基因发挥作用,其靶基因的功能涉及细胞凋亡、自噬、细胞周期、氧化应激、细胞分化、机体代谢和免疫应答等多个方面^[1-4]。

2 FoxO3a 的信号转导通路

2.1 PI3K/Akt 信号通路

FoxO3a 受 PI3K/Akt 通路的负性调控,Akt 使 FoxO3a 的 3 个位点(Thr32、Ser253、Ser315)发生磷酸化,使 FoxO3a 与 DNA 的亲和力下降,与 14-3-3 蛋白亲和力增强,由细胞核转运至细胞质,丧失转录活性;而当 Akt 受到抑制时,脱磷酸化的 FoxO3a 则进入

作者单位:兰州大学第二医院泌尿外科研究所,甘肃省泌尿系疾病研究重点实验室,甘肃省泌尿系疾病临床医学中心(兰州市 730030)

*本文课题受国家自然科学基金(编号:81302240)、甘肃省科技计划项目(编号:145RJZA153)和兰州大学中央高校基本科研业务费专项基金(编号:lzujbky-2014-165)资助

通信作者:洪梅 meihong@bjmu.edu.cn

细胞核,调控靶基因的表达^[5]。

2.2 RAS-ERK 信号通路

RAS-ERK 信号通路促进细胞增殖,在肿瘤发生中扮演重要角色。ERK 能够磷酸化 FoxO3a 的 3 个位点 (Ser294, Ser344, Ser425), 磷酸化后 FoxO3a 与 MDM2 亲和力增强, MDM2 通过 E3 连接酶促进 FoxO3a 泛素化, 使其被蛋白酶体降解^[6]。

2.3 IKK 信号通路

IKK β 能够结合 FoxO3a 并磷酸化其 Ser644 位点, 使其从细胞核转运至细胞质, 通过泛素蛋白酶体途径被降解。在乳腺癌标本中如果同时检测到细胞质定位的 FoxO3a 和 IKK β , 患者的生存期则通常较短^[7]。IKK β 过表达可促进细胞增殖, 但如同时过表达 FoxO3a 则能诱导 p27 对抗 IKK β 的促增殖作用, 说明 IKK β 负性调控 FoxO3a 是其促进细胞生长的重要机制。

2.4 JNK 信号通路

与 ERK 和 Akt 相反, JNK 可促进 FoxO3a 向细胞核转移, 提高其转录活性。抗癌药物紫杉醇能促进 FoxO3a 表达及向细胞核转移, 同时伴有 Akt 的失活和 JNK 的激活, 但添加 JNK 的抑制物 SP600125 后, Akt 的失活和 FoxO3a 的细胞核转移均消失, 说明 JNK 的激活导致了 Akt 的失活以及 FoxO3a 的去磷酸化和向细胞核转移^[8]。

2.5 AMPK 信号通路

AMPK 使 FoxO3a 的 6 个位点 (Thr179, Ser399, Ser413, Ser555, Ser588, Ser626) 发生磷酸化, 如果将这些位点突变为无法被磷酸化的丙氨酸, FoxO3a 则丧失了转录激活能力, 说明 AMPK 激活了 FoxO3a^[9]。另外, AMPK 还通过间接途径对 FoxO3a 的活性进行调控, 即 AMPK 上调 NAD⁺, NAD⁺ 进一步激活去乙酰化酶 SIRT1, 使 FoxO3a 蛋白发生去乙酰化, 从而激活 FoxO3a。

3 FoxO3a 与泌尿系肿瘤

3.1 FoxO3a 与前列腺癌

前列腺癌在欧美国家较为常见, 近几年在我国的发病率也明显上升, 大多数患者都会进展为去势抵抗性前列腺癌。由于治疗方案非常有限, 进展期患者往往中位生存期 < 20 个月, 因此国内外众多学者都在寻求基因治疗的新靶点。前列腺癌中 FoxO3a 的表达和活性均降低, 而且 FoxO3a 具有抑制增殖、促进凋亡和阻碍肿瘤转移等抗癌作用。

Shukla 等^[10]检测了前列腺癌组织中 FoxO3a 的变化, 与正常和良性肿瘤相比, 高级别前列腺癌中 FoxO3a mRNA 显著降低, 而且肿瘤中 FoxO3a 的亚细胞定位发生变化, 细胞质中堆积了大量被 Akt 磷酸化而失活的 FoxO3a, FoxO3a 与 DNA 的亲和力下降, 说明前列腺癌中 FoxO3a 的表达和活性均受到抑制。有研究报道, 在 TRAMP (transgenic adenocarcinoma of

the mouse prostate) 前列腺癌小鼠中, 肿瘤进展过程中 Akt 被激活, FoxO3a 被 Akt 磷酸化而与 14-3-3 蛋白结合, FoxO3a 转录活性降低。如果用 FoxO3a 多肽抑制 FoxO3a 的转录活性, 则会加速肿瘤的形成, 提示 FoxO3a 在前列腺癌中扮演着抑癌基因的角色^[11]。

Wnt 信号通路通过抑制细胞质中 β -catenin 的降解诱发上皮间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT)。Liu 等^[12]认为 FoxO3a 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路使 EMT 受阻, 从而遏制肿瘤细胞的迁移和侵袭。该研究发现, 在前列腺癌细胞中 FoxO3a 通过诱导 miR-34b/c 的转录干扰 β -catenin 表达, FoxO3a 还能直接结合 β -catenin 蛋白, 竞争性抑制 β -catenin 与 TCF (T cell factor) 的结合, 从而抑制 β -catenin/TCF 下游 EMT 相关靶基因的转录, 最终抑制细胞迁移和 EMT 过程。

FoxO3a 通过多种途径促进前列腺癌细胞的凋亡。促凋亡因子 PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis) 是 p53 的靶基因, 也可由 p53 非依赖的途径被 FoxO3a 上调。Dey 等^[13]发现, 在前列腺癌中过表达雌激素受体 ER β 能够促进细胞凋亡, ER β 通过转录激活提高 FoxO3a 表达, FoxO3a 进而诱导促凋亡因子 PUMA 表达, 从而启动线粒体途径和 Caspase-9 依赖的凋亡。以上研究结果揭示了 ER β /FoxO3a/PUMA 通路在前列腺癌基因治疗中的潜在价值。另有研究表明, 抑癌蛋白 PML (promyelocytic leukemia protein) 通过抑制 Akt 激活 FoxO3a, 进而降低 Bim 和 p27 表达, 促进前列腺癌细胞的凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖^[14]。

早幼粒细胞白血病锌指蛋白 (promyelocytic leukemia zinc finger, PLZF) 在前列腺癌中表达明显降低, 动物实验也表明 PLZF 能够抑制移植瘤的形成。Cao 等^[15]发现, PLZF 是 PTEN 信号通路的下游效应分子, 在低分化的前列腺癌标本中, PLZF 和 PTEN 表达水平同时降低, 而且二者呈正相关。该研究在前列腺癌细胞中人为过表达 PTEN 或添加 PI3K 抑制剂 LY294002, 均能提高 PLZF 表达, 荧光素酶报告实验和染色质免疫沉淀法进一步证明, FoxO3a 直接结合于 PLZF 的启动子。说明 PTEN 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活 FoxO3a, 进而增强 PLZF 表达, 发挥抗肿瘤作用。

3.2 FoxO3a 与肾癌

肾细胞癌是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤, 在我国其发病率居泌尿系肿瘤第 2 位。目前手术是最佳的治疗方法, 但术后 20% ~ 40% 的患者会复发, 而且晚期患者无法进行手术, 肾癌对放疗和化疗均不敏感, 临床上缺乏有效的治疗方法。

FoxO3a 在肾癌发病和信号转导中扮演着一个重要的角色。mTORC1 是一个蛋白激酶复合物, 在肾癌中存在过度活化, 被认为是肿瘤治疗的有效靶点。Gan 等^[16]建立了 Tsc1 缺陷小鼠 (mTORC1 过度激活),

发现在多囊肾良性疾病的小鼠中, FoxO3a 处于高度活化状态, 当疾病进展到肾细胞癌阶段时, FoxO3a 表达消失。该研究在临床肾癌标本中通过免疫组织化学检测也发现, FoxO3a 在肾癌中表达显著低于良性肾肿瘤, 在肾癌细胞系中人为过表达 FoxO3a, 促进了细胞周期阻滞和细胞凋亡, 其机制为 FoxO3a 通过上调 Myc 转录抑制因子 (Mxi1-SR α) 和 miRNA-145 抑制 Myc 信号通路, 推断 FoxO3a 抑制 mTOR 介导的肾癌发展。

作为转录因子, FoxO3a 既能调控 mRNA 的转录, 也能影响 miRNA 的表达。有文献报道, 使用 PI3K/Akt 抑制剂或 Akt siRNA 处理肾癌 ACHN 细胞后 miR-30d 表达明显升高, 因为抑制 Akt 后激活了 FoxO3a, FoxO3a 促进 miR-30d 转录。该文献还显示人为过表达 miR-30d 能够诱导 ACHN 细胞的凋亡, FoxO3a 通过提高 miR-30d 抑制癌基因 MTDH 表达, 为肾癌的治疗提供了潜在的分子靶点^[17]。FoxO3a 能调节 miRNA 表达, 相反, FoxO3a 的活性也受到 miRNA 的调控。Xu 等^[18]发现在肾癌组织中 miR-182-5p 表达降低, 而且该 miRNA 启动子的甲基化明显高于癌旁组织。该研究中 CCK-8 和克隆形成实验显示, miR-182-5p 抑制 786-O 和 Caki-1 肾癌细胞的增殖, 同样也抑制小鼠移植瘤的生长, miRNA-182-5p 通过抑制 Akt 和 FoxO3a 的磷酸化, 提高 FoxO3a 的转录活性, 降低 cyclin D1 表达, 使细胞周期阻滞在 G₁ 期, 从而抑制肾癌细胞的增殖能力。

生物信息学分析发现, FoxO3a 是肾癌转移的关键分子, 其在原发转移性肾癌中的表达水平明显低于非转移组^[19]。该研究在 786-O 肾癌细胞中干扰 FoxO3a 表达后, 细胞的迁移和侵袭能力明显增强; 在 SN12-PM6 肾癌细胞中人为过表达 FoxO3a, 导致细胞的迁移和侵袭能力受到明显抑制。该研究还发现敲低 FoxO3a 后可提高锌指转录因子 SNAI1 (snail family zinc finger 1) 的表达, 而 SNAI1 可促进 EMT 的发生, 提高肿瘤的转移能力, 而且 FoxO3a mRNA 降低的患者生存期更短, 提示 FoxO3a 在肾癌转移中可作为一个独立的预后因子。

3.3 FoxO3a 与膀胱癌

在我国膀胱癌是泌尿系最常见的恶性肿瘤, 90% 以上是尿路上皮癌, 吸烟和接触芳香胺类化学物质是其致病危险因素。表浅型膀胱癌多采用经尿道膀胱肿瘤电切术和术后膀胱灌注治疗, 但术后极易复发, 或进展为肌层浸润型膀胱癌。

FoxO3a 在膀胱癌中表达降低, 而且能够抑制膀胱癌细胞的运动能力。Shiota 等^[20]发现, 浸润性膀胱癌标本中 FoxO3a 的表达水平显著低于非浸润组, 免疫组织化学检测也提示, FoxO3a 在高级别和预后不良患者的肿瘤中显著降低。该研究中 Transwell 和划

痕实验表明, 用 siRNA 敲低 FoxO3a 的表达后, 尿路上皮癌 KK47 细胞和 TCCsup 细胞的运动能力增强。Twist1 和 E-Cadherin 是调控侵袭转移的关键分子, 进一步的研究发现, FoxO3a 负性调控 Twist1 和 YB-1 (Y box binding protein-1) 的活性, 而对 E-Cadherin 则是正性调控作用。该研究小组还报道, FoxO3a 的上述功能依赖 p300 对 FoxO3a 的乙酰化和激活作用, 干扰 p300 的表达或突变 FoxO3a 的乙酰化位点后细胞迁移能力增强。

抑癌基因 Nkx2.8 (Nk2 homeobox 8) 在膀胱癌中表达降低, 并能抑制膀胱癌细胞系的增殖。有文献报道, 当在 T24 或 5637 细胞中人为过表达 Nkx2.8 时, 细胞周期受阻, p27 升高而 cyclin D1 降低。由于 p27 和 cyclin D1 的转录均受 FoxO3a 的调控, 检测 MEK/ERK/FoxO 信号通路的改变发现 Nkx2.8 抑制 MEK、ERK 和 FoxO3a 的磷酸化, 激活 FoxO3a^[21]。因此, 该研究认为 Nkx2.8 通过抑制 MEK/ERK 通路激活 FoxO3a, 使膀胱癌细胞的增殖受到抑制, 说明 Nkx2.8/FoxO3a 通路对膀胱癌具有重要的抑制作用。

血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 的扩增参与膀胱癌的进展, TXA2 受体 β (TXA2 isoform- β receptor, TPB) 能够诱导正常膀胱细胞在体外发生恶性转化。在正常膀胱上皮 UROsta 细胞和 SV-HUC 细胞中干扰 FoxO3a 的表达后, 促进细胞的迁移和侵袭; 相反, 过表达 ERK 抵抗的突变型 FoxO3a, 则抑制 UMUC3 膀胱癌细胞的迁移和侵袭^[22]。该研究还发现, 如果过表达 TPB 或添加 TPB 激动剂 U46619, 则会促进 FoxO3a-S294 的磷酸化, 使 FoxO3a 在细胞质中堆积, 降低 FoxO3a 的转录活性, 而且 TPB 还诱导组蛋白去乙酰化酶 SIRT1, 抑制 FoxO3a 蛋白的乙酰化。说明 TXA2 通过改变磷酸化和乙酰化状态调控 FoxO3a 的亚细胞定位, 抑制 FoxO3a 的活性, 进而促进膀胱癌细胞的迁移和侵袭。

4 FoxO3a 与泌尿系肿瘤的靶向治疗

FoxO3a 的降低和失活参与泌尿系肿瘤的发生, 针对 FoxO3a 及其相关信号通路的治疗策略能够有效遏制肿瘤的进展。使用芹菜甙元治疗前列腺癌小鼠后, 肿瘤体积缩小, 肿瘤转移消失, Akt 和 FoxO3a 的磷酸化降低, FoxO3a 滞留于细胞核内, 同时 Ki-67 和 cyclin D1 降低, FoxO3a 的靶基因 BIM (bcl-2 interacting mediator) 和 p27 升高^[23]。哌嗪烷基衍生物 NSC126188 能够诱导前列腺癌 PC-3 细胞发生凋亡, 其机制为抑制 Akt, 促进 FoxO3a 进入细胞核, 进一步诱导 RhoB, 促进 PC-3 细胞凋亡^[24]。提示 NSC126188 可被用于研发针对 Akt/FoxO3a 信号通路的抗肿瘤药物。

桔梗皂苷 D (platycodein D, PD) 对多种前列腺癌细胞系具有细胞毒作用, 能够抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期。研究报道, PD 促进 FoxO3a 的表达和活

性,提高 FoxO3a 靶基因 p21 和 p27 的水平,在裸鼠荷瘤实验中也取得了类似的结果,为前列腺癌的临床治疗提供了一个新的思路^[25]。使用 TP3 抑制剂 PTX2 或 ERK 抑制剂 U0126 处理膀胱癌 UMUC3 细胞,能够阻碍 FoxO3a 在细胞质中堆积,抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭,拮抗 TXA2 信号通路、进而阻止 ERK 对 FoxO3a 的修饰,将为膀胱癌的治疗提供理想的靶点^[22]。

5 结语

近年来 FoxO3a 在细胞增殖、分化、凋亡和肿瘤发病中的重要作用逐步被阐明,其作用机制和靶向治疗已成为肿瘤学的研究热点。FoxO3a 在泌尿系肿瘤中也存在表达水平、亚细胞定位和相关信号通路的异常,使其有望成为泌尿系肿瘤诊断和预后的新型分子标志物。但是目前相关研究仍处于起步阶段,如何对 FoxO3a 的下游靶基因及其转录调控机制进行更深入的研究,如何进一步阐明其蛋白活性调控及信号转导机制,仍是面临的难题。但是,随着研究的不断深入, FoxO3a 必将为泌尿系肿瘤的临床治疗提供一个全新的策略和工具。

参考文献

- [1] Nho RS, Hergert P. FoxO3a and disease progression[J]. World J Biol Chem, 2014, 5(3):346–354.
- [2] van Grevenynghe J, Cubas RA, DaFonseca S, et al. Foxo3a: an integrator of immune dysfunction during HIV infection[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2012, 23(4–5):215–221.
- [3] Karadedou CT, Gomes AR, Chen J, et al. FoxO3a represses VEGF expression through FOXM1-dependent and -independent mechanisms in breast cancer[J]. Oncogene, 2012, 31(14):1845–1858.
- [4] Zheng T, Lu Y. Changes in SIRT1 expression and its downstream pathways in age-related cataract in humans[J]. Curr Eye Res, 2011, 36(5):449–455.
- [5] Zhang X, Tang N, Hadden TJ, et al. Akt, FoxO and regulation of apoptosis[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(11):1978–1986.
- [6] Yang JY, Zong CS, Xia W, et al. ERK promotes tumorigenesis by inhibiting FoxO3a via MDM2-mediated degradation[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(2):138–148.
- [7] Hu MC, Lee DF, Xia W, et al. IkappaB kinase promotes tumorigenesis through inhibition of forkhead FoxO3a[J]. Cell, 2004, 117(2):225–237.
- [8] Sunter A, Madureira PA, Pomeranz KM, et al. Paclitaxel-induced nuclear translocation of FoxO3a in breast cancer cells is mediated by c-Jun NH2-terminal kinase and Akt[J]. Cancer Res, 2006, 66(1):212–220.
- [9] Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity[J]. Nature, 2009, 458(7241):1056–1060.
- [10] Shukla S, Shukla M, MacLennan GT, et al. Deregulation of FoxO3A during prostate cancer progression[J]. Int J Oncol, 2009, 34(6):1613–1620.
- [11] Shukla S, Bhaskaran N, MacLennan GT, et al. Deregulation of FoxO3a accelerates prostate cancer progression in TRAMP mice[J]. Prostate, 2013, 73(14):1507–1517.
- [12] Liu H, Yin J, Wang H, et al. FoxO3a modulates WNT/beta-catenin signaling and suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer cells[J]. Cell Signal, 2015, 27(3):510–518.
- [13] Dey P, Ström A, Gustafsson JÅ. Estrogen receptor β upregulates FOXO3a and causes induction of apoptosis through PUMA in prostate cancer[J]. Oncogene, 2014, 33(33):4213–4225.
- [14] Chatterjee A, Chatterjee U, Ghosh MK. Activation of protein kinase CK2 attenuates FoxO3a functioning in a PML-dependent manner: implications in human prostate cancer[J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e543.
- [15] Cao J, Zhu S, Zhou W, et al. PLZF mediates the PTEN/AKT/FoxO3a signaling in suppression of prostate tumorigenesis[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e77922.
- [16] Gan B, Lim C, Chu G, et al. FoxOs enforce a progression checkpoint to constrain mTORC1-activated renal tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2010, 18(5):472–484.
- [17] Wu C, Jin B, Chen L, et al. MiR-30d induces apoptosis and is regulated by the Akt/FoxO pathway in renal cell carcinoma[J]. Cell Signal, 2013, 25(5):1212–1221.
- [18] Xu X, Wu J, Li S, et al. Downregulation of microRNA-182-5p contributes to renal cell carcinoma proliferation via activating the AKT/FoxO3a signaling pathway[J]. Mol Cancer, 2014, 13:109.
- [19] Ni D, Ma X, Li HZ, et al. Downregulation of FoxO3a promotes tumor metastasis and is associated with metastasis-free survival of patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(7):1779–1790.
- [20] Shiota M, Song Y, Yokomizo A, et al. FoxO3a suppression of urothelial cancer invasiveness through Twist1, Y-box-binding protein 1, and E-cadherin regulation[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(23):5654–5663.
- [21] Yu C, Zhang Z, Liao W, et al. The tumor-suppressor gene Nkx2.8 suppresses bladder cancer proliferation through upregulation of FoxO3a and inhibition of the MEK/ERK signaling pathway[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(3):678–686.
- [22] Sobolesky PM, Halushka PV, Garrett-Mayer E, et al. Regulation of the tumor suppressor FoxO3 by the thromboxane-A2 receptors in urothelial cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(9):e107530.
- [23] Shukla S, Bhaskaran N, Babcook MA, et al. Apigenin inhibits prostate cancer progression in TRAMP mice via targeting PI3K/Akt/FoxO pathway[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2):452–460.
- [24] Won KJ, Kim BK, Han G, et al. NSC126188 induces apoptosis of prostate cancer PC-3 cells through inhibition of Akt membrane translocation, FoxO3a activation, and RhoB transcription[J]. Apoptosis, 2014, 19(1):179–190.
- [25] Zhou R, Lu Z, Liu K, et al. Platycodin D induces tumor growth arrest by activating FoxO3a expression in prostate cancer in vitro and in vivo[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2015, 14(9):860–871.

(2015-06-12 收稿)

(2015-08-04 修回)

(编辑:张侃)



作者简介

田跃军 专业方向为泌尿系肿瘤的基础与临床研究。

E-mail: tianyuejunlzu@163.com