

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.05.016

· 综述 ·

FOXM1 在结直肠癌中的作用及其机制

The role and mechanism of FOXM1 in colorectal cancer

王思毓 综述; 刘珊, 蒋永新 审阅(昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 分子诊断分中心 云南省肺癌研究重点实验室 高原区域性高发肿瘤国际合作联合实验室, 云南 昆明 650118)

[摘要] 晚期结直肠癌患者很难从手术和放化疗等传统治疗中获益, 从结直肠癌发生发展的分子机制入手探索新的治疗靶点和方法意义重大。叉头框 M1(forkhead box M1, FOXM1) 转录因子的异常表达与结直肠癌的发生进展密切相关, 异常表达的 FOXM1 可通过促进上皮-间充质转化、肿瘤血管生成、调节肿瘤干细胞特性、信号转导通路等影响结直肠癌细胞的增殖、侵袭、转移和放化疗抵抗。本文主要就 FOXM1 在结直肠癌中的作用及其作用机制的最新研究进展作一综述, 以为临床结直肠癌的治疗提供新的理论依据和治疗靶标。

[关键词] 结直肠癌; FOXM1; 肿瘤靶向治疗

[中图分类号] R735.3; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)05-0571-06

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤。据全球癌症数据统计显示, 结直肠癌在全世界范围内的发病率和病死率在恶性肿瘤中均位居前三^[1]。目前, 结直肠癌的治疗在手术、新辅助放化疗等方面取得了很大的进展, 但晚期结直肠癌患者的预后仍不理想, 尤其是在中国, 晚期患者的 5 年生存率不足 10%^[2], 迫切需要寻找新的治疗方案。近年来, 分子靶向治疗以其高效、低毒的优势成为结直肠癌治疗的新趋势。因此, 研究结直肠癌发生发展的分子机制, 寻找新的靶向治疗的生物标志物, 有望使失去根治性手术机会患者受益于新的治疗策略。叉头框 M1(forkhead box M1, FOXM1) 作为叉头框转录因子家族的一员, 参与调节多种生命活动^[3]。近年来的研究证据表明, FOXM1 在结直肠癌的发生发展中起促进作用, 与结直肠癌细胞的恶性生物学行为和放化疗抵抗密切相关, 其具体作用机制涉及促上皮间充质转化(EMT)、促肿瘤血管生成、调节肿瘤干细胞特性及调节信号转导通路等多方面, 是结直肠癌诊断、治疗和判断预后的最有前景的分子之一。本文依据国内外对 FOXM1 在结直肠癌中作用的最新研究进展, 主要就 FOXM1 在结直肠癌中的作用及其作用机制进行综述。

1 FOXM1 的结构与生理功能

FOXM1 的编码基因位于 12 号染色体短臂第 1 区第 3 带第 3 亚带(12p13.3), 包含 10 个相互剪接的外显子, 介导 3 种蛋白质异构体(FOXM1a、FOXM1b 和 FOXM1c)的合成^[3]。在结构上, FOXM1 具有 3 个定义明确的结构域: N-端自抑制结构域, C-端反式激活结构域和高度保守的螺旋翼 DNA 结合结构域。

FOXM1 转录因子是参与 G1/S 和 G2/M 细胞周期转化和 M 期进展的主要因子, 与有丝分裂过程中正常的染色体稳定性和分离有关; 并参与细胞衰老、干细胞样自我更新、细胞分化和增殖、组织稳态、DNA 损伤修复和血管生成、氧化应激调节等生命活动^[4]。而这些功能的异常都可能介导肿瘤的发生发展。

2 FOXM1 的调控

FOXM1 的表达主要受转录水平、转录后水平及翻译后修饰的多水平多生物分子调控。

在转录水平, Hedgehog 信号通路的转录因子胶质瘤相关致癌基因同系物 1(glioma-associated oncogene homolog 1, Gli1)^[5]、cAMP 应答元件结合蛋白(cAMP responsive element-binding protein, CREB)^[6]和 CCCTC 结合因子(CCCTC-binding factor, CTCF)^[7]等通过与 FOXM1 启动子区域的相应的位点结合可转录激活结直肠癌细胞 FOXM1 的表达。而肝脏 X 受体 a(liver X receptor a, LXRA)与 FOXM1 启动子区域的反转重复序列的结合会抑制 FOXM1 的转录。另外, 一些反应元件对 FOXM1 的转录具有双重作用,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 17947530); 云南省科技厅-昆明医科大学联合立项资助(No. 2017FE468-219)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 17947530), and the Joint Foundation of Science and Technology Department of Yunnan Province and the Kunming Medical University (No. 2017FE468-219)

[作者简介] 王思毓(1995-), 女, 硕士生, 主要从事抗肿瘤药物研究, E-mail: wangsiyuh2@qq.com

[通信作者] 蒋永新(JIANG YongXin, corresponding author), 硕士, 主任技师, 教授, 硕士生导师, 主要从事抗肿瘤药物研究, E-mail: 598104374@qq.com

如雌激素反应元件(estrogen-response element, ERE)和FOXM1基因近端启动子区域内的E盒。雌激素受体 α 可与ERE结合上调FOXM1的表达,相反,雌激素受体 β 与ERE结合下调FoxM1的表达^[8]。

在转录后水平,多种非编码RNA参与了FOXM1的调控。例如miR-149^[9-10]、miR-215-3p^[11]、miR-6868-5p^[12]和miR-361^[13]等均可通过与FOXM1 mRNA的3'-UTR序列结合直接靶向FoxM1,抑制FOXM1的表达,进而抑制结直肠癌细胞的增殖、侵袭、转移和耐药。

在翻译后修饰层面,磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化对FoxM1蛋白的转录活性、蛋白质稳定性、与DNA结合力等的调节起重要作用。细胞周期素D依赖性激酶4和6(Cyclin D-dependent kinases, CDK4 and CDK6)通过多位点磷酸化FOXM1,增强其转录活性^[14]。乙酰化转移酶CBP/p300通过多位点乙酰化FOXM1,提高FOXM1的DNA结合能力、蛋白质稳定性、磷酸化敏感性和转录活性。相反,沉默信号调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)通过去乙酰化FoxM1抑制FOXM1的转录活性^[15]。ZHOU等^[16]报道,FOXM1存在有组蛋白3第79位赖氨酸二的甲基化(dimethylation on H3 lysine 79, H3K79me2),抑制介导H3K79甲基化的酶的表达,能降低FOXM1的表达,提示FOXM1受到H3K79甲基化修饰的表观调控。另有研究^[17-18]证实, F盒亮氨酸重复蛋白2(F-box/LRR-repeat protein 2, FBXL2)和F盒WD重复蛋白7(F box/WD repeat-containing protein 7, FBW7)可通过泛素化FOXM1介导降解,抑制肿瘤细胞增殖和侵袭。而泛素特异性蛋白酶21(ubiquitin-specific protease 21, USP21)通过结合并去除FoxM1中多聚泛素链保护其不受蛋白酶体的降解,维持其稳定性^[19]。

3 FOXM1表达对结直肠癌发生发展的影响

现有研究^[20]证据表明,FOXM1在肿瘤发生发展中主要起促进作用,其异常过表达出现在包括肝癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、宫颈癌和肺癌等各类人类肿瘤中。近年来随着科研的深入,越来越多的证据显示FOXM1的异常过表达与结直肠癌的疾病进展和预后不良密切相关,介导了结直肠癌的发生、增殖、迁移、侵袭、转移和放疗抵抗。

3.1 FOXM1促进结直肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭和转移

肿瘤细胞过度增殖且具有高度迁移、侵袭能力和转移的发生是结直肠癌恶性程度高和预后差的主要原因。研究^[21]发现,FOXM1的高表达与结直肠癌的淋巴结转移、肝转移的发生率和晚期TNM分期密

切相关。不仅如此,FOXM1表达水平高的结直肠癌患者总体生存时间和5年总生存率显著低于表达水平较低的患者,同时Meta分析^[22]显示,FOXM1的表达状态是结直肠癌患者的独立预后因素。SHAATH等^[23]为了解与结直肠癌相关的潜在基因信号,对来自同一队列的结直肠癌组织及其邻近正常组织进行了整个转录组RNA-seq分析,基于结直肠癌差异表达的基因,富集网络分析确定了多个激活和抑制的上游调控因子,其中最显著激活的上游调控因子中包括FOXM1。另外,ZHANG等^[24]对103例结直肠癌患者的结直肠癌组织标本中FOXM1的mRNA和蛋白表达水平进行检测,发现相比于癌旁正常组织,FOXM1在结直肠癌组织中的表达明显增加,而抑制FOXM1的表达能抑制结直肠癌细胞的增殖、侵袭和迁移。

以上提示FOXM1过表达促进了结直肠癌的增殖、迁移、侵袭、转移,是预测大肠癌较高侵袭、转移潜能和预后较差的分子标志物,靶向FOXM1有望成为结直肠癌治疗的新策略。

3.2 FOXM1参与结直肠癌放化疗抵抗

放化疗是目前结直肠癌治疗手段的中坚力量,然而近年来肿瘤放化疗抵抗现象日趋普遍,成为影响结直肠癌疗效的关键问题。研究^[25]发现,在5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)耐药的结直肠癌细胞中FOXM1的表达显著上调,同时过表达FoxM1能增强癌细胞对5-Fu的耐药性,相反抑制其表达可恢复耐药细胞对5-Fu的敏感性。其内在机制可能为FoxM1通过增强ABCC10的转录活性进而增强癌细胞对5-Fu的抗性。相似的研究^[13]证实FOXM1表达降低介导ABCC5和ABCC10表达下调,抑制细胞活力、集落形成和诱导细胞凋亡,恢复耐药结直肠癌细胞对5-Fu的敏感性;胸苷酸合酶(thymidine synthase, TYMS)的过度表达与结直肠癌对5-Fu等药物的耐药相关。低水平的TYMS预示着结直肠癌对5-Fu具有良好的反应性,并在晚期结直肠癌患者中有明显更长的生存期^[26]。有研究^[27]报道,在人结直肠癌组织标本和获得性5-Fu耐药的结肠癌细胞中,FOXM1和TYMS普遍过表达,且存在显著的相关性。FoxM1的过表达增强了结直肠癌对5-Fu的耐药能力,并能显著增加TYMS蛋白和mRNA的表达;提示FoxM1在结直肠癌对5-Fu的抗性中起关键作用,至少部分是通过调节TYMS来实现的。LIU等^[21]发现,辐射处理后,辐射敏感的结直肠癌细胞FOXM1表达降低,而具有辐射抗性的细胞中FOXM1表达增加;敲除FOXM1基因的癌细胞在辐射后的存活率、迁移和侵袭能力均低于阴性对照细胞和野生型细胞

(SW480^{WT})。

以上多项研究表明, FOXM1 在结直肠癌放化疗抵抗中起重要作用, 可作为放化疗疗效预测的一种新的生物标志物, 且可能成为克服放化疗抵抗的潜在治疗靶点。

4 FOXM1 影响结直肠癌的机制

FOXM1 在结直肠癌的发生、发展、转移和放化疗抵抗中起重要的促进作用, 其具体作用机制与促进 EMT、肿瘤血管生成、调节肿瘤干细胞特性和信号转导通路等相关。

4.1 FOXM1 促进结直肠癌细胞发生 EMT

EMT 在胚胎发育、伤口愈合和干细胞行为中起着不可或缺的作用, 并在病理上促进了纤维化和肿瘤的进展、转移及耐药^[28], FoxM1 可通过调节 EMT 促进结直肠癌的增殖、侵袭和转移。下调 FoxM1 在结直肠细胞中的表达, 可通过上调上皮细胞标记物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)和下调间充质细胞标记物 N-钙黏蛋白(N-cadherin), 波形蛋白(Vimentin)和锌指结构转录抑制因子 Snail 的表达逆转 EMT 表型^[29-30]。另外, 大肠癌组织中 FoxM1、小窝蛋白-1(Caveolin-1, Cav-1)和 E-cadherin 的表达水平分别与病理分级、肿瘤临床分期和转移相关, 与癌旁正常组织相比, 大肠癌组织中 FoxM1 和 Cav-1 表达明显升高且呈正相关; 而 E-cadherin 呈现低表达状态, 与 FOXM1 和 Cav-1 的表达呈负相关。推测在结直肠癌中可能存在 FOXM1-Cav-1-E-cadherin 信号通路, FoxM1 和 Cav-1 通过负调控 E-cadherin 的表达在结直肠的发生和进展中起关键作用^[31]。

Hedgehog 信号通路在胚胎发生和调节各种器官和组织的发育方面具有重要贡献。此外, 新的证据表明其与结直肠癌初始转移部位的脱分化, 淋巴管生成和肿瘤细胞再生密切相关^[32-33]。有研究^[5,34]表明, Hedgehog 信号通路的转录因子 Gli1 通过与 FOXM1 启动子区域的 BS4 位点结合调控 FoxM1 的转录。Gli1 和 FOXM1 在结直肠癌组织和细胞中过表达, 与 E-cadherin 的表达呈负相关, 与波形蛋白的表达呈正相关。提示 Gli1-FoxM1 轴通过促进结直肠癌细胞 EMT, 促进大肠癌转移。

Ras 同源基因/Rock 相关卷曲螺旋蛋白激酶(Rho/Rocks)信号通路在协调肌动蛋白细胞骨架、促进 EMT 和肿瘤侵袭中起着关键作用。研究^[35]发现, 一种新的 FOXM1 亚型 FOXM1d 在 Rocks 活化中起重要作用。FOXM1d 通过直接与 Rocks 结合并激活其激酶活性, 调节 Rho/Rocks 信号通路, 进而显著聚合肌动蛋白组装, 抑制 E-钙粘蛋白的表达, 调节 EMT,

促进肿瘤的侵袭和转移。

综上所述, FOXM1 在结直肠癌 EMT 中起重要的促进作用, 可作为结直肠癌转移评估的潜在生物标志物, 也是未来抑制结直肠癌 EMT 和抗转移治疗发展的有希望的治疗靶点。

4.2 FOXM1 调节结直肠癌血管生成

血管生成在肿瘤的发生发展中起着重要的促进作用, 主要受血管生成因子和抗血管生成因子的调控来达到平衡。其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进生理和病理血管生成的关键因子之一^[36]。研究^[24]发现, FoxM1 的改变对结直肠癌中 VEGF 的表达有显著的影响, 对 FoxM1 表达的抑制能明显抑制结直肠癌细胞中 VEGF 的表达; 然而, 在高表达 FoxM1 的克隆中, FOXM1 抑制剂硫链脲菌素对 VEGF 释放的抑制作用不明显, 提示 FOXM1 过表达可保护结直肠癌细胞免受硫代链脲菌素诱导的抑制血管生成^[37], 进一步验证了 FoxM1 在结直肠癌血管生成中的促进作用。另有研究^[38]发现, VEGF 介导的血管生成途径中的蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB, 又称 Akt)的磷酸化可介导 FOXM1 的表达并与结直肠癌的进展呈正相关。以上研究提示 VEGF 与 FOXM1 之间可能存在正反馈环路, 它们之间的具体关联及精确的相互作用分子机制, 尚需进一步研究完善。

白细胞介素-8(IL-8)是趋化因子家族中的一种细胞因子, 具有很强的促血管生成作用^[39]。临床上 FOXM1 在大肠癌组织中过表达, 与肿瘤组织微血管密度及 IL-8 水平呈正相关。FoxM1 在结直肠癌细胞中过表达后, IL-8 的 mRNA 和蛋白的表达显著增强。相似的, FoxM1 过表达的异种移植瘤中的微血管密度和 IL-8 蛋白水平也明显高于对照组。生物信息学分析和染色质免疫共沉淀实验进一步证实 FoxM1 在 IL-8 启动子的两个区段上富集。此外, 对 IL-8 的抑制能有效地逆转 FoxM1 增强的血管内皮形成作用, 提示 FoxM1 可通过激活 IL-8 转录促进结直肠癌血管生成^[12]。

以上研究结果证实 FoxM1 参与了调节结直肠癌的血管生成, 但其具体调节血管生成的作用靶点目前的研究尚存在局限性, 有待更深入的研究探讨。

4.3 FOXM1 调节肿瘤干细胞特性

标准抗癌治疗效果不佳被归因于存在一种相对罕见的、高度耐药的、静止或缓慢增殖的肿瘤细胞群体, 称为肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)^[40]。与非 CSC 相比, CSC 具有增强线粒体功能的作用, 而线粒体基因 Prx3 对于结直肠 CSC 的干性和存活是必需的。对结直肠癌组织和邻近正常组织中 FOXM1、

Prx3 和干细胞标记之一 CD133 的表达情况的研究^[41]发现, FOXM1 的表达与 Prx3 和 CD133 的表达水平呈显著正相关。与非 CSC 相比, 来自结直肠癌细胞系的 CSC 和新鲜分离自结直肠癌组织的 CD133⁺ 细胞中 FOXM1 的表达显著增加。FOXM1 通过直接与 Prx3 和 CD133 的启动子区域结合, 上调 Prx3 和 CD133 的表达, 进而增强线粒体功能来维持 CSC 的干性和存活, 从而促进结肠癌的发生发展。另外, BOWEN 等^[42]研究发现, 癌细胞中 FOXM1 和 UHRF1 的缺失降低了 CD44⁺ 和 CD 133⁺ 的 CSC 亚群, 同时与干细胞相关的分子 ALDH1、NANOG、SOX2 和 SHH 的表达也显著下降, 而它们的过表达则有相反的效果。FOXM1 可通过与 uhrf1 基因启动子区域的 FKH 基序直接结合调节 UHRF1 基因的转录, 达到调节 CSC 干性的作用。因此, 推断 FOXM1 通过多种不同途径在调节 CSC 特性方面发挥关键作用, 相信随着对 FOXM1 对调节肿瘤干细胞的深入了解, 未来有望从 FOXM1 入手解决肿瘤干细胞难题, 提高结直肠癌治疗疗效。

4.4 FOXM1 调节信号转导通路

Wnt/ β -catenin 信号通路的激活和组成成分突变与肿瘤密切相关, 尤其是在结直肠癌的进展中发挥重要作用。其异常活化可通过上调下游靶基因(如 MYC 和周期蛋白 D1) 的表达促进结直肠癌细胞增殖、浸润和转移^[43]。最近的研究^[44]发现, 结直肠癌组织中的 FoxM1 和 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达较正常组织明显升高且他们在癌与癌旁组织中的表达呈显著正相关。FOXM1 的过表达可通过影响 β -catenin 的核易位而触发 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活, 诱导 β -catenin 下游效应靶基因 TCF-4、c-Myc 和 cyclinD1 的表达, 进而促进结直肠癌的生长和转移。类似的, HONG 等^[45]的研究发现抑制 FOXM1 表达后, 直肠癌细胞核中的 β -catenin 的表达降低到正常水平的 40%, 其下游靶点 Tcf-1 和 cyclinD1 的表达也显著降低, 提示 Wnt/ β -catenin 信号通路在 FOXM1 下调后受到抑制。

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 及其相关通路是结直肠癌发生、发展的关键调节因子。PI3K/AKT 信号通路是 EGFR 激活的主要细胞内途径之一^[46]。Gli1-FoxM1 轴和 EGFR-PI3K/AKT 信号在促进结直肠癌细胞转移能力方面具有协同作用, Gli1-FoxM1 轴通过促进磷酸化表皮生长因子 (phosphorylated epidermal growth factor receptor, pEGFR) 和磷酸化酪氨酸残基 Y1068 的表达激活 AKT 信号, 而 AKT 信号可通过增加 Gli1 的表达刺激 Gli1-FoxM1 轴^[5]。提示 Gli1-FoxM1 轴与 EGFR-

PI3K/AKT 在结直肠癌中存在串扰, 但两者之间具体的相互作用有待进行更直观的分子研究, 以期为临床新型靶向药物的研发提供更广阔的思路。

4.5 其他分子作用机制

细胞外蛋白水解系统对肿瘤细胞的侵袭和转移至关重要, 其中的组成成分尿激酶型纤溶酶原激活剂 (urokinase-type plasminogen activator PLAU) 通过与尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (urokinase-type plasminogen activator receptor, PLAU) 结合而被激活, 将纤溶酶原转化为有活性的纤溶酶, 进而降解细胞外基质的成分, 促进肿瘤侵袭和转移^[47]。研究^[48]发现, FoxM1 和 PLAU 过表达与结直肠癌患者淋巴结转移与病理分期有很强的相关性, 是整体生存不良的独立预测因子。结直肠癌细胞中 FoxM1 能通过 PLAU 启动子中的第二位点结合, 在转录水平调控 PLAU, 激活 PLAU 的转录、表达。因此, 推测 FoxM1 可通过促进 PLAU 的表达, 进而激活 PLAU, 促进结直肠癌的侵袭和转移。

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是细胞迁移的物理障碍, 肿瘤细胞要从原发肿瘤转移到其他器官, 必须局部降解 ECM 成分。其中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 是导致 ECM 分解的关键酶, 其通过降解 ECM 能够促进肿瘤的侵袭, 影响肿瘤细胞的恶性行为, 导致肿瘤的进展。MMP 家族成员 MMP2 和 MMP9 与基底膜胶原降解和血管生成直接相关, 能够促进肿瘤的侵袭转移。有研究^[7]表明, FoxM1 过表达的结直肠癌细胞与对照载体克隆相比, 可通过上调靶基因 MMP2 和 MMP9, 获得更强的增殖、迁移、侵袭能力。另外, FOXM1 能通过直接与热激 70 kDa 蛋白 5 (heat shock 70 kDa protein 5, HSPA5) 的启动子结合促进 HSPA5 的转录, 因此推测 FOXM1 增强结直肠癌细胞中 MMP2 和 MMP9 的活性, 部分是依赖于细胞表面 HSPA5, 而实现对肿瘤的促进作用^[49]。

5 结 语

分子靶向治疗作为结直肠癌综合治疗的一部分, 可与手术、放疗、化疗等治疗手段相互配合, 以提高结直肠癌的治愈率, 寻找结直肠癌新的有效的治疗靶标的已成为当今的研究热点和研究方向。迄今为止, 研究发现 FOXM1 转录因子通过促进 EMT、肿瘤血管生成、调节肿瘤干细胞特性、信号通路转导以及激活其下游靶基因 PLAU 和 MMP2、MMP9 等机制, 在结直肠癌的增殖、侵袭、转移和放疗抵抗中发挥重要的作用。但对其具体作用机制和其下游靶基因的研究尚存在局限性, 有待更深入的研究探索。

相信随着对 FOXM1 作用机制研究的不断深入, 其有望作为结直肠癌未来治疗的新靶标, 进一步筛选和验证针对 FOXM1 的药物有望成为结直肠癌治疗和逆转结直肠癌放化疗抵抗的新方向。

【参 考 文 献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] 冯雅靖, 王宁, 方利文, 等. 1990 年与 2013 年中国人群结直肠癌疾病负担分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(6): 768-772. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.005
- [3] YAO K M, SHA M, LU Z, et al. Molecular analysis of a novel winged *Helix* protein, WIN. Expression pattern, DNA binding property, and alternative splicing within the DNA binding domain[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(32): 19827-19836. DOI: 10.1074/jbc.272.32.19827.
- [4] NANDI D, CHEEMA P S, JAISWAL N, et al. FoxM1: Repurposing an oncogene as a biomarker[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 1): 74-84. DOI:10.1016/j.semcancer.2017.08.009.
- [5] WANG D J, HU G H, DU Y, et al. Aberrant activation of hedgehog signaling promotes cell proliferation via the transcriptional activation of forkhead Box M1 in colorectal cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36: 23. DOI:10.1186/s13046-017-0491-7.
- [6] XIA L M, HUANG W J, TIAN D A, et al. Upregulated FoxM1 expression induced by hepatitis B virus X protein promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3): 600-612. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.020.
- [7] ZHANG B, ZHANG Y J, ZOU X P, et al. The CCCTC-binding factor (CTCF)-forkhead box protein M1 *Ax1s* regulates tumour growth and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Pathol*, 2017, 243(4): 418-430. DOI:10.1002/path.4976.
- [8] HORIMOTO Y, HARTMAN J, MILLOUR J, et al. ERbeta1 represses FOXM1 expression through targeting ERalpha to control cell proliferation in breast cancer [J]. *The American journal of pathology*, 2011, 179(3): 1148-56. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.05.052.
- [9] LIU X B, XIE T, MAO X B, et al. MicroRNA-149 increases the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by targeting forkhead box transcription factor FOXM1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(2): 617-629. DOI:10.1159/000445653.
- [10] LI D Z, YANG R X, YANG L, et al. CircANKS1B regulates FOXM1 expression and promotes cell migration and invasion by functioning as a sponge of the miR-149 in colorectal cancer[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 4065-4073[2019-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6536817/>. DOI: 10.2147/OTT.S201310.
- [11] TANG X W, SHI X F, WANG N F, et al. MicroRNA-215-3p suppresses the growth, migration, and invasion of colorectal cancer by targeting FOXM1[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819874776[2019-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791039/>. DOI:10.1177/1533033819874776.
- [12] WANG Y, WU M J, LEI Z J, et al. Dysregulation of miR-6868-5p/ FOXM1 circuit contributes to colorectal cancer angiogenesis[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 292[2019-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6264626/>. DOI:10.1186/s13046-018-0970-5.
- [13] ZHANG L Y, LI B, ZHANG B L, et al. MiR-361 enhances sensitivity to 5-fluorouracil by targeting the FOXM1-ABCC5/10 signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4064-4073. DOI:10.3892/ol.2019.10741.
- [14] ANDERS L, KE N, HYDBRING P, et al. A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(5): 620-634. DOI:10.1016/j.ccr.2011.10.001.
- [15] LV C, ZHAO G Y, SUN X P, et al. Acetylation of FOXM1 is essential for its transactivation and tumor growth stimulation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60366-60382. DOI:10.18632/oncotarget.11332.
- [16] ZHOU Z S, CHEN H D, XIE R, et al. Epigenetically modulated FOXM1 suppresses dendritic cell maturation in pancreatic cancer and colon cancer[J/OL]. *Mol Oncol*, 2019, 13(4): 873-893. DOI: 10.1002/1878-0261.12443.
- [17] LI L Q, PAN D, CHEN H, et al. F-box protein FBXL2 inhibits gastric cancer proliferation by ubiquitin-mediated degradation of forkhead box M1[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(4): 445-452. DOI:10.1002/1873-3468.12071.
- [18] CHEN Y H, LI Y, XUE J F, et al. Wnt-induced deubiquitination FoxM1 ensures nucleus β -catenin transactivation[J]. *EMBO J*, 2016, 35(6): 668-684. DOI:10.15252/embj.201592810.
- [19] ARCECI A, BONACCI T, WANG X X, et al. FOXM1 deubiquitination by USP21 regulates cell cycle progression and paclitaxel sensitivity in basal-like breast cancer[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(11): 3076-3086. DOI:10.1016/j.celrep.2019.02.054.
- [20] BACH D H, LONG N P, LUU T T, et al. The Dominant Role of Forkhead Box Proteins in Cancer [J]. *International journal of molecular sciences*, 2018, 19(10). DOI: 10.3390/ijms19103279.
- [21] LIU N, CUI W, JIANG X, et al. The critical role of dysregulated RhoB signaling pathway in radioresistance of colorectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(5): 1153-1164. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.04.021.
- [22] YAO Y Z, WANG X C, JIANG L H, et al. Prognostic and clinicopathological value of FoxM1 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52): e13899[2019-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314739/>. DOI:10.1097/MD.00000000000013899.
- [23] SHAATH H, TOOR S M, NAIR V S, et al. Transcriptomic analyses revealed systemic alterations in gene expression in circulation and tumor microenvironment of colorectal cancer patients[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): E1994[2019-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966620/>. DOI: 10.3390/cancers11121994.
- [24] ZHANG H G, XU X W, SHI X P, et al. Overexpression of forkhead box protein M1 (FOXM1) plays a critical role in colorectal cancer [J]. *Clin Trans Oncol*, 2016, 18(5): 527-532. DOI: 10.1007/s12094-015-1400-1.
- [25] XIE T, GENG J, WANG Y, et al. FOXM1 evokes 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer depending on ABCC10[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8574-8589. DOI:10.18632/oncotarget.14351.

- [26] MILCZAREK M, ROSSOWSKA J, KLOPOTOWSKA D, et al. Tacalcitol increases the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by downregulating the thymidylate synthase[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 190: 139-151. DOI: 10.1016/j.jsmb.2019.03.017.
- [27] VARGHESE V, MAGNANI L, HARADA-SHOJI N, et al. FOXM1 modulates 5-FU resistance in colorectal cancer through regulating TYMS expression[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1505[2019-12-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6365533/>. DOI: 10.1038/s41598-018-38017-0.
- [28] SKARKOVA V, KRALOVA V, VITOVCOVA B, et al. Selected aspects of chemoresistance mechanisms in colorectal carcinoma-A focus on epithelial-to-mesenchymal transition, autophagy, and apoptosis[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(3): E234[2019-12-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468859/>. DOI:10.3390/cells8030234.
- [29] YANG K K, JIANG L H, HU Y, et al. Short hairpin RNA-mediated gene knockdown of FOXM1 inhibits the proliferation and metastasis of human colon cancer cells through reversal of epithelial-to-mesenchymal transformation[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 40[2019-12-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427949/>. DOI:10.1186/s13046-015-0158-1.
- [30] FEI B Y, HE X J, MA J, et al. FoxM1 is associated with metastasis in colorectal cancer through induction of the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6553-6561. DOI:10.3892/ol.2017.7022.
- [31] ZHANG J, ZHANG K D, ZHOU L S, et al. Expression and potential correlation among Forkhead box protein M1, Caveolin-1 and E-cadherin in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2381-2388. DOI:10.3892/ol.2016.4915.
- [32] WU C Q, ZHU X J, LIU W Z, et al. Hedgehog signaling pathway in colorectal cancer: function, mechanism, and therapy[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3249-3259[2019-12-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501640/>. DOI: 10.2147/OTT.S139639.
- [33] KATO M. Genomic testing, tumor microenvironment and targeted therapy of Hedgehog-related human cancers[J]. *Clin Sci*, 2019, 133(8): 953-970. DOI:10.1042/CS20180845.
- [34] ZHANG C, WANG Y, FENG Y F, et al. Gli1 promotes colorectal cancer metastasis in a Foxm1-dependent manner by activating EMT and PI3K-AKT signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 86134-86147. DOI:10.18632/oncotarget.13348.
- [35] ZHANG X, ZHANG L, DU Y, et al. A novel FOXM1 isoform, FOXM1D, promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis through ROCKs activation in colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(6): 807-819. DOI:10.1038/onc.2016.249.
- [36] LAN J Q, LI H J, LUO X L, et al. BRG1 promotes VEGF-A expression and angiogenesis in human colorectal cancer cells[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2): 236-242. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.09.013.
- [37] UDDIN S, AHMED M, HUSSAIN A, et al. Genome-wide expression analysis of Middle Eastern colorectal cancer reveals FOXM1 as a novel target for cancer therapy[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2): 537-547. DOI:10.1016/j.ajpath.2010.10.020.
- [38] BLANCHARD T G, CZINN S J, BANERJEE V, et al. Identification of cross talk between FoxM1 and RASSF1A as a therapeutic target of colon cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): E199[2019-12-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406751/>. DOI:10.3390/cancers11020199.
- [39] ALFARO C, SANMAMED M F, RODRÍGUEZ-RUIZ M E, et al. Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 24-31. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.08.004.
- [40] MUNRO M J, WICKREMESEKERA S K, PENG L F, et al. Cancer stem cells in colorectal cancer: a review[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(2): 110-116. DOI:10.1136/jclinpath-2017-204739.
- [41] SONG I S, JEONG Y J, JEONG S H, et al. FOXM1-induced PRX3 regulates stemness and survival of colon cancer cells via maintenance of mitochondrial function[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4): 1006-1016. DOI:10.1053/j.gastro.2015.06.007.
- [42] YUAN B W, LIU Y H, YU X H, et al. FOXM1 contributes to taxane resistance by regulating UHRF1-controlled cancer cell stemness [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 562. DOI: 10.1038/s41419-018-0631-9.
- [43] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999. DOI:10.1016/j.cell.2017.05.016.
- [44] YANG K K, JIANG B, LU Y C, et al. FOXM1 promotes the growth and metastasis of colorectal cancer via activation of β -catenin signaling pathway[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 3779-3790. DOI: 10.2147/cmar.s185438.
- [45] ZHAO H C, ZHAO C L, LI H H, et al. E2A attenuates tumor-initiating capacity of colorectal cancer cells via the Wnt/ β -catenin pathway[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 276[2019-12-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591938/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1261-5.
- [46] YANG J, LI S, WANG B, et al. Potential biomarkers for anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer [J]. *Tumour Bio*, 2016, 37(9): 11645-11655. DOI: 10.1007/s13277-016-5140-9.
- [47] MADUNIC J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: an overview of its prognostic and predictive role [J]. *Throm Haemos*, 2018, 118(12): 2020-2036. DOI: 10.1055/s-0038-1675399.
- [48] LI D, WEI P, PENG Z, et al. The critical role of dysregulated FOXM1-PLAUR signaling in human colon cancer progression and metastasis [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 62-72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1588.
- [49] LUO X, YAO J, NIE P, et al. FOXM1 promotes invasion and migration of colorectal cancer cells partially dependent on HSPA5 transactivation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26480-26495. DOI: 10.18632/oncotarget.8419.

[收稿日期] 2019-12-11

[修回日期] 2020-04-21

[本文编辑] 黄静怡