

# FOXP1对宫颈癌顺铂耐药细胞活力和凋亡的影响及机制研究



王 筱, 董千靖

陕西省人民医院产科 (西安 710068)

**【摘要】目的** 探究叉头框蛋白 P1 (FOXP1) 对宫颈癌顺铂 (DDP) 耐药细胞活力和凋亡的影响及其作用机制。**方法** 利用 siRNA 构建 FOXP1 干扰的宫颈癌耐药细胞模型, CCK-8 检测细胞活力, 流式细胞仪检测细胞凋亡, LC3 免疫荧光检测细胞自噬水平, Western blot 检测细胞自噬相关蛋白和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路蛋白表达的变化。使用自噬激活剂雷帕霉素或 Wnt 通路激活剂 SKL2001 处理干扰 FOXP1 的 HeLa/DDP 细胞, 并进行功能回复实验。**结果** 与正常宫颈癌细胞相比, FOXP1 在宫颈癌耐药细胞 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 中高表达。抑制 FOXP1 显著降低 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 的细胞活性, 提升细胞对 DDP 的敏感性, 促进细胞凋亡。此外, 干扰 FOXP1 下调 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 细胞内 LC3-II 和 Beclin-1 的蛋白表达, 上调 LC3-I 和 p62 的蛋白表达, 抑制细胞自噬水平和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活。雷帕霉素或 SKL2001 处理可部分逆转上述效应。**结论** FOXP1 能够通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路提升自噬降低宫颈癌 DDP 耐药细胞株 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 对 DDP 的敏感性。

**【关键词】** FOXP1; 宫颈癌; 耐药性; 凋亡; 自噬; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

**【中图分类号】** R 737.33 **【文献标识码】** A

## Effect and mechanism of FOXP1 on the viability and apoptosis of cisplatin resistant cervical cancer cells

WANG Xiao, DONG Qianjing

Department of Obstetrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: DONG Qianjing, Email: qj\_dong@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the effect and underlying mechanism of fork-head box protein 1 (FOXP1) on the viability and apoptosis of cisplatin (DDP) resistant cervical cancer cells. **Methods** Construction of FOXP1 interference DDP-resistant cervical cancer cell models using siRNA. Cell viability was assessed using CCK-8 assay, apoptosis was measured by flow cytometry, autophagy levels were detected via LC3 immunofluorescence, and changes in autophagy-related proteins and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway components were analyzed by Western blot. Functional rescue experiments were performed using the autophagy activator rapamycin (RAPA) or the Wnt pathway activator SKL2001 in FOXP1-silenced HeLa/DDP cells. **Results** Compared to normal cervical cancer cells, FOXP1 was highly expressed in DDP-resistant HeLa/DDP and SiHa/DDP cells. Inhibition of FOXP1 significantly reduced the cellular activity of HeLa/DDP and SiHa/DDP, elevated the sensitivity of cells to DDP, and promoted apoptosis. Additionally, FOXP1

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411179

通信作者: 董千靖, 主治医师, Email: qj\_dong@163.com

silencing downregulated LC3-II and Beclin-1 protein expression while upregulating LC3-I and p62, indicating suppressed autophagy and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling activation. These effects were partially reversed by RAPA or SKL2001 treatment. **Conclusion** FOXP1 can elevate autophagy to reduce the sensitivity of cervical cancer DDP-resistant cell lines HeLa/DDP and SiHa/DDP to DDP by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway.

**【Keywords】** FOXP1; Cervical cancer; Drug resistance; Apoptosis; Autophagy; Wnt/ $\beta$ -catenin signaling

宫颈癌是全球范围内常见的恶性肿瘤，也是造成女性癌症死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。近年来我国宫颈癌的发病率和死亡率已有所下降，但由于该病发生早期通常没有症状，并且不同地区癌症筛查工作和诊疗水平存在差异，多数患者在确诊时已进入中晚期，因此宫颈癌的防治形势仍十分严峻<sup>[2]</sup>。化疗是宫颈癌的主要治疗方法之一，并且是临床上延长晚期宫颈癌患者生命的主要手段。顺铂（cisplatin, DDP）是宫颈癌治疗的一线化疗药物，通过诱导DNA损伤使癌细胞死亡，在治疗初期具有良好的效果，但多数患者在中后期产生DDP耐药，导致化疗失败<sup>[3]</sup>。因此，探索宫颈癌DDP耐药机制有助于提高化疗敏感性，开发新的癌症治疗策略。

叉头框蛋白P1（forkhead box protein 1, FOXP1）是FOXP蛋白家族成员之一<sup>[4]</sup>，能够和细胞核内DNA结合发挥转录调节作用，通过调控多种信号转导通路在不同的肿瘤组织中发挥致癌或者抑癌的作用<sup>[5]</sup>。在卵巢癌中，FOXP1呈高表达，促进癌症恶性发展，在卵巢癌细胞中干扰FOXP1的表达能够通过抑制自噬降低细胞耐药性<sup>[6-7]</sup>。FOXP1还能通过调控氧化应激降低白血病细胞对化疗药物敏感性<sup>[8]</sup>。在宫颈癌组织中，FOXP1表达异常升高，发挥致癌作用，但未有研究报道其对宫颈癌细胞耐药的影响<sup>[9-10]</sup>。本研究通过构建DDP耐药宫颈癌细胞HeLa/DDP和SiHa/DDP，探讨FOXP1对宫颈癌细胞耐药的影响及其作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞及主要试剂

人宫颈癌HeLa和SiHa细胞购于武汉普诺赛生命科技有限公司；胎牛血清、DMEM培养基购于美国Gibco公司；DDP购于江苏恒瑞医药有限公司；BCA蛋白定量试剂盒购于美国Thermo公司；抗体FOXP1、LC3、p62、Beclin-1、Wnt3、

p-GSK-3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin、GAPDH和二抗购于美国Abcam公司；Lipofectamine<sup>TM</sup> 3000转染试剂购于美国Invitrogen公司；siFOXP1购于上海生工生物工程技术有限公司；雷帕霉素（rapamycin, RAPA）和SKL2001购于上海碧云天生物技术有限公司；Annexin V/PI流式双染试剂盒购于美国Promega公司。

### 1.2 细胞培养

宫颈癌细胞HeLa和SiHa采用含10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素的DMEM培养基，放置于37℃、5%CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中培养。通过向HeLa或SiHa细胞中加入浓度不断增加的DDP，梯度法培养获得宫颈癌DDP耐药细胞株HeLa/DDP和SiHa/DDP。

### 1.3 CCK-8检测细胞活性

取对数期生长的宫颈癌细胞或宫颈癌DDP耐药细胞，分别加入终浓度为0、1、5、10、25、50  $\mu$ mol/L的DDP培养24 h，随后加入CCK-8试剂与细胞培养基以1:10混合形成的培养液，37℃孵育4 h，用酶标仪读取450 nm吸光值，并计算细胞半数抑制浓度（IC<sub>50</sub>）。

### 1.4 Western blot检测蛋白表达

收集待测细胞后，加入65  $\mu$ L RIPA细胞裂解液在冰上裂解30 min。收集总蛋白用BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度。随后SDS-PAGE电泳分离蛋白，转膜后加入5%脱脂奶粉室温封闭1 h。分别加入以下一抗4℃孵育过夜：FOXP1（1:1 000）、LC3（1:2 000）、p62（1:10 000）、Beclin-1（1:2 000）、Wnt3（1:10 000）、p-GSK-3 $\beta$ （1:1 000）、 $\beta$ -catenin（1:10 000）及GAPDH（1:2 500）。PBS清洗后加入二抗孵育1 h（1:1 000）。添加新鲜配置的ECL化学发光液，凝胶成像分析系统成像，Image J软件分析条带灰度值。

### 1.5 细胞转染和分组

取对数期生长的HeLa/DDP和SiHa/DDP细

胞, 采用 Lipofectamine™ 3000 试剂盒, 分别将 100 nmol/L 的 si-FOXP1 或 si-NC 转染至细胞, 培养 24 h。si-FOXP1 序列为 5'-GCAGCAAGT TAGTGGATTA AAA-3'; si-NC 序列为 5'-UUCUC CGAACGUGUCACGUTT-3'。在 si-FOXP1 转染的 HeLa/DDP 细胞中分别加入 20 nmol/L 自噬激活剂 RAPA (si-FOXP1+RAPA 组) 或 20 μmol/L Wnt/β-catenin 信号通路激活剂 SKL 2001 (si-FOXP1+SKL2001 组) 进行功能回复实验, 并分别在 12、24、36、48 h 检测各组细胞的活性。

### 1.6 细胞凋亡检测

采用流式细胞仪 (Beckman Coulter) 双染法检测细胞凋亡。在待测细胞中加入 0.5% 胰蛋白酶进行消化。离心重悬后分别加入 5 mL 的 Annexin V-FITC 和 PI 混匀, 室温避光孵育 20 min。采用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

### 1.7 免疫荧光检测细胞自噬

采用 LC3 免疫荧光检测方法测定细胞自噬水平。在待测细胞中加入多聚甲醛固定 15 min, 加入 5% 胎牛血清蛋白后室温封闭 1 h, 按说明加入稀释的 LC3 蛋白一抗 4 °C 过夜, 随后加入二抗室温孵育 1 h。最后在荧光显微镜下观察并记录细胞荧光状况。

### 1.8 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 使用 GraphPad Prism 9 软件绘图。所有数据采用均数和标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 Bonferroni 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FOXP1在正常和DDP耐药宫颈癌细胞中的表达差异

CCK-8 结果显示, 宫颈癌细胞 (HeLa 和 SiHa) 以及 DDP 耐药细胞 (HeLa/DDP 和 SiHa/DDP) 的细胞活性随着 DDP 的浓度升高而降低 (图 1-A、1-C)。HeLa 和 HeLa/DDP 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 4.83 μmol/L 和 35.70 μmol/L; SiHa 和 SiHa/DDP 的 IC<sub>50</sub> 分别为 6.23 μmol/L 和 45.12 μmol/L。HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 的 IC<sub>50</sub> 显著高于 HeLa 或 SiHa 细胞, 符合耐药细胞特性。Western blot 结果表明, 与正常宫颈癌细胞 HeLa 组相比, FOXP1 的表达在 DDP 耐药的宫颈癌细胞 HeLa/DDP 组中显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图 1-B)。同样的 SiHa/DDP 细胞中 FOXP1 的表达显著高于 SiHa 细胞 ( $P < 0.05$ , 图 1-D)。

### 2.2 干扰FOXP1对DDP耐药宫颈癌细胞活性的影响

siFOXP1 分别转染至 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 细胞, 培养 24 h 后 Western blot 检测细胞中 FOXP1 的表达。干扰 FOXP1 显著抑制了 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 细胞中 FOXP1 的蛋白表达 (图 2-A、2-B)。CCK-8 结果显示, 与 control 组相比, si-FOXP1 组 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 细胞活性显著降低; 同时在 5 μmol/L DDP 作用下, si-FOXP1 转染的 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 细胞活性较 si-NC 组显著降低 (图 2-C、2-D)。

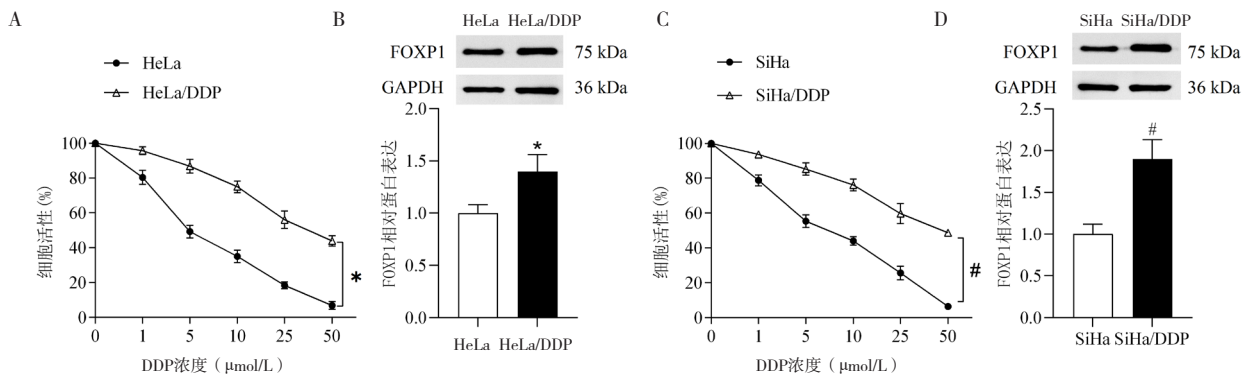


图1 FOXP1在DDP耐药宫颈癌细胞HeLa/DDP和SiHa/DDP中的表达水平

Figure 1. The expression levels of FOXP1 in HeLa/DDP and SiHa/DDP cells

注: A.HeLa和HeLa/DDP细胞经DDP处理24 h后的细胞活性; B.HeLa和HeLa/DDP细胞中FOXP1的蛋白表达; C.SiHa和SiHa/DDP细胞经DDP处理24 h后的细胞活性; D.SiHa和SiHa/DDP细胞中FOXP1的蛋白表达; \*与HeLa组相比 $P < 0.05$ ; #与SiHa组相比 $P < 0.05$ 。

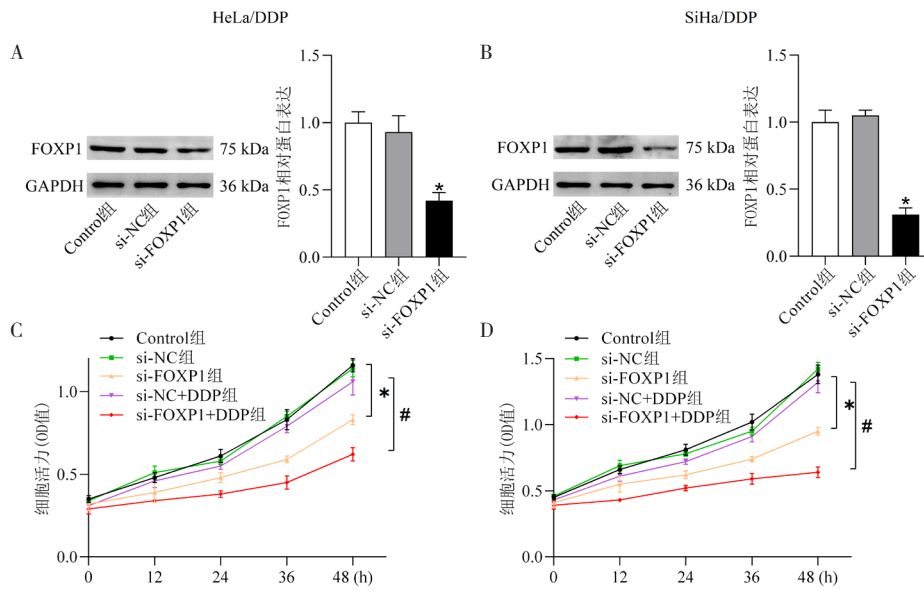


图2 干扰FOXP1对HeLa/DDP和SiHa/DDP细胞活力的影响

Figure 2. Effect of FOXP1 inhibition on viability of HeLa/DDP and SiHa/DDP cells

注: A和B.HeLa/DDP (左)和SiHa/DDP (右)细胞中FOXP1的蛋白表达水平及定量分析; C和D.HeLa/DDP (左)和SiHa/DDP (右)细胞活力检测; \*与control组相比 $P < 0.05$ ; #与si-NC组相比 $P < 0.05$ 。

### 2.3 干扰FOXP1对DDP耐药宫颈癌细胞凋亡的影响

与 control 组相比, si-FOXP1 组 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 细胞凋亡水平升高, 差异有统计学意义 (图 3)。

### 2.4 干扰FOXP1对DDP耐药宫颈癌细胞自噬的影响

与 control 组相比, si-FOXP1 组细胞中 LC3-II 表达上调, LC3-II 表达下调, LC3-II/LC3-I 比值显著降低, p62 蛋白表达升高, 并下调 Beclin-1

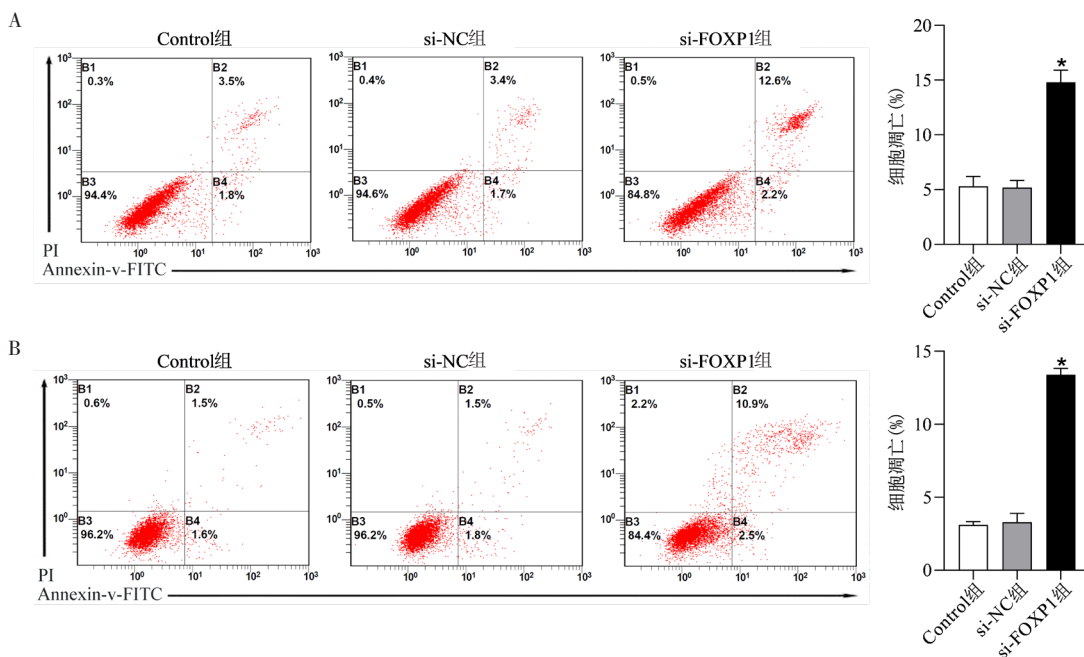


图3 干扰FOXP1对HeLa/DDP和SiHa/DDP细胞凋亡的影响

Figure 3. Effect of FOXP1 inhibition on apoptosis of HeLa/DDP and SiHa/DDP cells

注: A.流式细胞术检测HeLa/DDP细胞凋亡; B.流式细胞术检测SiHa/DDP细胞凋亡; \*与control组相比 $P < 0.05$ 。

蛋白表达(图4-A、4-C)。同时,免疫荧光检测结果显示,siFOXP1显著抑制了HeLa/DDP和SiHa/DDP的细胞自噬水平(图4-B、4-D)。

### 2.5 干扰FOXP1对DDP耐药宫颈癌细胞Wnt/β-catenin通路的影响

与control组相比,si-FOXP1组HeLa/DDP或SiHa/DDP细胞中Wnt3和β-catenin的表达下降,p-GSK-3β的蛋白表达提升(图5)。

### 2.6 干扰FOXP1通过调控Wnt/β-catenin信号通路和自噬影响HeLa/DDP细胞活性和凋亡

Western blot结果显示,si-FOXP1+RAPA组和si-FOXP1+SKL2001组中FOXP1蛋白表达水平

与si-FOXP1组相比无显著差异(图6-A)。在5 μmol/L DDP处理条件下,与si-FOXP1组相比,RAPA和SKL2001处理显著提高细胞活力(图6-B)并降低了细胞凋亡水平(图6-C)。进一步机制研究发现,RAPA和SKL2001处理逆转了干扰FOXP1诱导的自噬抑制,表现为LC3-II/LC3-I比值升高、Beclin-1表达下调和p62的上调(图7-A),免疫荧光结果也证实了自噬水平的恢复(图7-B)。值得注意的是,SKL2001处理特异性地增加了Wnt3和β-catenin的表达,同时降低了p-GSK-3β水平(图7-A);而RAPA处理对这些Wnt通路相关蛋白的表达无显著影响( $P > 0.05$ )。

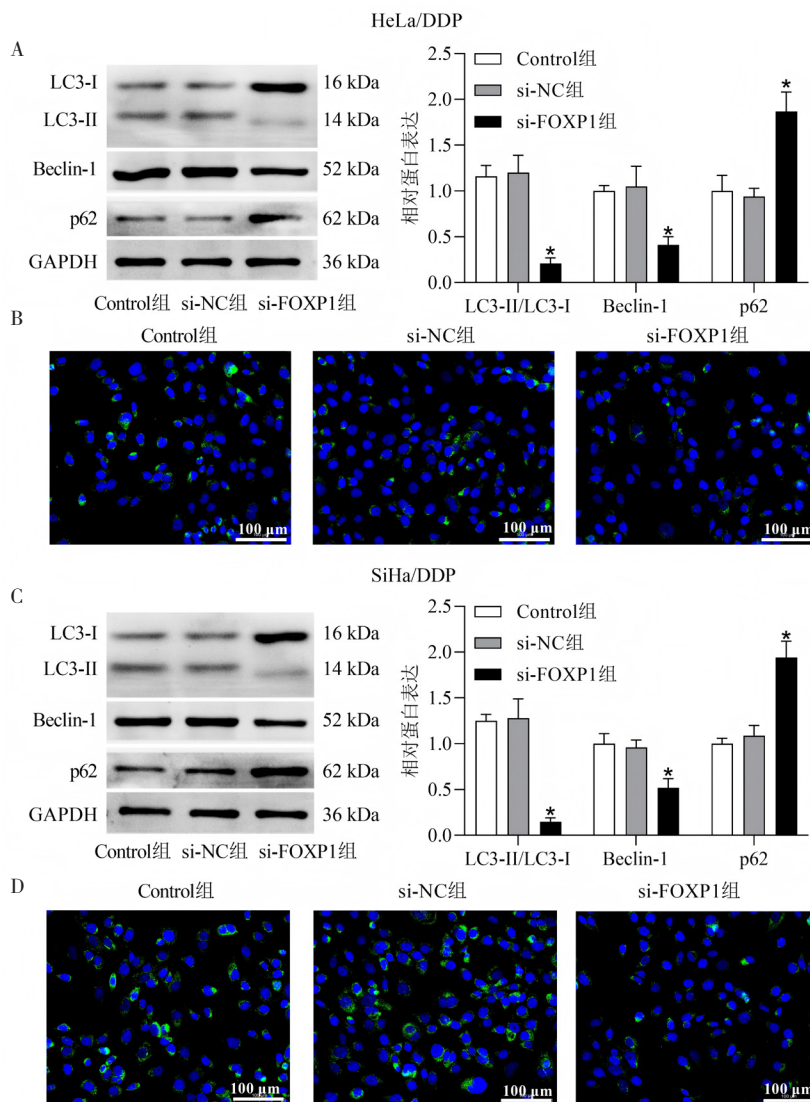


图4 干扰FOXP1对HeLa/DDP和SiHa/DDP细胞自噬的影响  
Figure 4. Effect of FOXP1 inhibition on autophagy of HeLa/DDP and SiHa/DDP cells

注: A和C.HeLa/DDP和SiHa/DDP细胞中自噬相关蛋白的表达水平; B和D.通过LC3免疫荧光检测的HeLa/DDP和SiHa/DDP细胞自噬水平(绿色: LC3蛋白; 蓝色: DAPI标记细胞核; 标尺: 100 μm); \*与control组相比 $P < 0.05$ 。

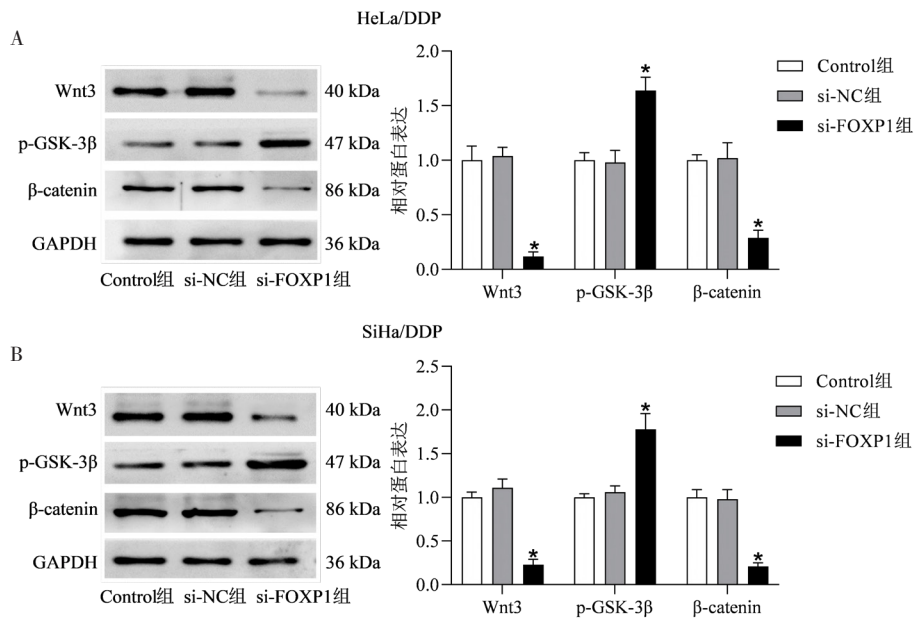


图5 干扰FOXP1对HeLa/DDP和SiHa/DDP细胞中Wnt/β-catenin通路的影响

Figure 5. Effect of FOXP1 inhibition on Wnt/β-catenin signaling pathway in HeLa/DDP and SiHa/DDP cells

注：A. Western blot检测HeLa/DDP细胞Wnt/β-catenin通路表达及定量分析；B. Western blot检测SiHa/DDP细胞Wnt/β-catenin通路表达及定量分析；\*与control组相比 $P < 0.05$ 。

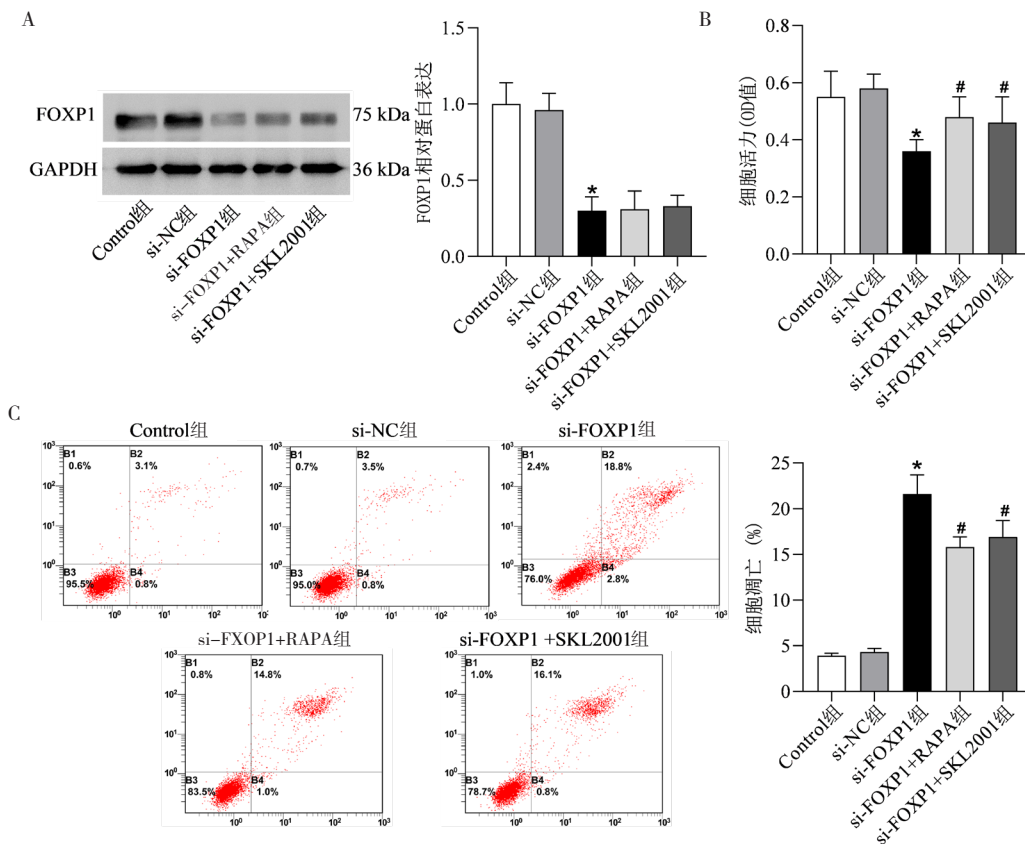


图6 干扰FOXP1通过调控Wnt/β-catenin信号通路和自噬影响HeLa/DDP细胞活性和凋亡

Figure 6. FOXP1 inhibition modulated cell viability and apoptosis in HeLa/DDP cells through regulating Wnt/β-catenin signaling and autophagy

注：A. HeLa/DDP细胞中FOXP1蛋白表达水平；B. 5 μmol/L DDP处理的HeLa/DDP细胞活力；C. HeLa/DDP细胞凋亡情况；\*与control组相比 $P < 0.05$ ；#与si-FOXP1组相比 $P < 0.05$ 。

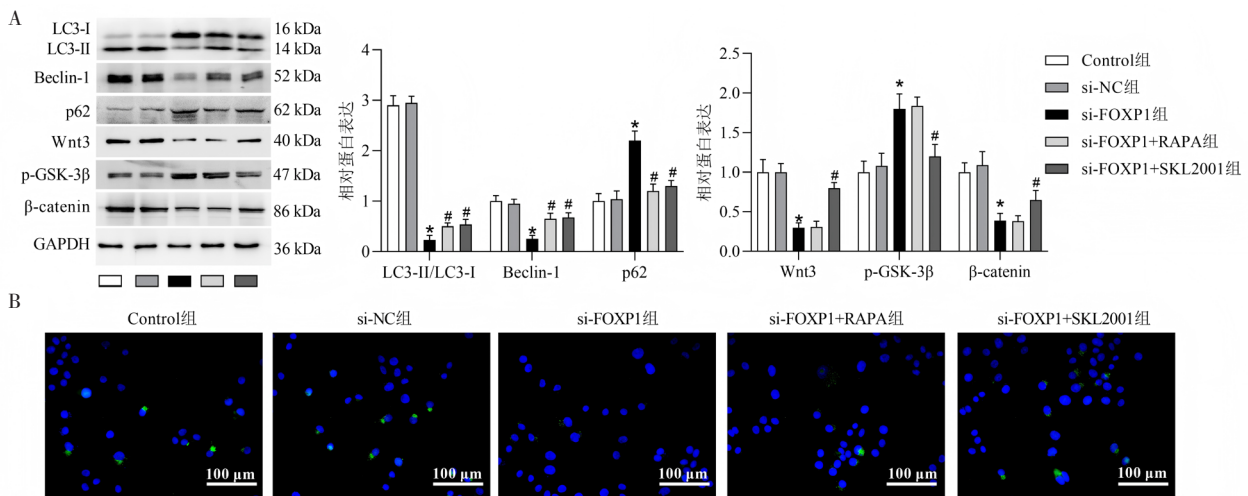


图7 干扰FOXP1通过抑制Wnt/β-catenin信号通路影响HeLa/DDP细胞自噬

Figure 7. FOXP1 inhibition affected autophagy in HeLa/DDP cells by inhibiting Wnt/β-catenin signaling

注：A.HeLa/DDP细胞中自噬相关蛋白和Wnt/β-catenin信号通路蛋白的表达水平及定量分析；B.LC3免疫荧光检测的HeLa/DDP细胞自噬水平（绿色：LC3蛋白；蓝色：DAPI标记细胞核；标尺：100 μm）；\*与control组相比P<0.05；#与si-FOXP1组相比P<0.05。

### 3 讨论

原发性和获得性肿瘤化疗耐药的产生是包括宫颈癌在内多种癌症治疗失败、癌症转移以及复发的主要原因之一<sup>[11-12]</sup>。DDP在宫颈癌的临床治疗中应用广泛，可作为化疗药物和放疗增敏剂发挥双重作用，但长期应用容易产生肿瘤耐药<sup>[13]</sup>。目前关于DDP化疗耐药产生的原因认识尚浅，探索宫颈癌化疗耐药的内在机制，寻找耐药的治疗靶点已成为该疾病治疗的研究热点。

FOXP1做为转录因子，可通过影响不同下游分子的转录，在不同肿瘤中起促癌或抑癌作用。在骨肉瘤、前列腺癌以及乳腺癌中，FOXP1在肿瘤组织中高表达并发挥促癌作用<sup>[14-16]</sup>；在肝癌和卵巢癌中，FOXP1低表达，发挥抑癌作用<sup>[16-17]</sup>。有研究表明，FOXP1蛋白的阳性表达是白血病、乳腺癌等恶性肿瘤化疗耐药产生的危险因素，表明FOXP1具有作为恶性肿瘤耐药治疗靶点的潜能<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示，FOXP1在宫颈癌细胞中的表达水平低于宫颈癌DDP耐药细胞株HeLa/DDP和SiHa/DDP，表明FOXP1的表达和宫颈癌的发生发展密切相关。进一步通过干扰FOXP1抑制宫颈癌DDP耐药细胞中FOXP1的表达，结果表明干扰FOXP1抑制了HeLa/DDP和SiHa/DDP的细胞活力，诱导了细胞凋亡，并且提升了耐药细胞对DDP的敏感性，提示FOXP1可能作为调控宫颈癌耐药的靶向标点之一。

细胞自噬是在营养缺乏、氧化应激、感染、低氧等外源性刺激下，细胞通过形成自噬溶酶体和自噬体，消化已受损的细胞器和大分子物质维持细胞稳态<sup>[20]</sup>。细胞自噬是肿瘤发生发展的机制之一<sup>[21]</sup>。近年来研究发现，有多种化疗药物能够刺激肿瘤细胞自噬的产生，并且自噬可以导致肿瘤耐药的发展<sup>[22]</sup>。在紫杉醇耐药的宫颈癌细胞HeLa中自噬水平增加，而使用自噬抑制剂后，HeLa耐药细胞对紫杉醇的药物敏感性增强<sup>[23]</sup>。Huang等<sup>[24]</sup>通过抑制宫颈癌DDP耐药细胞株HeLa/DDP自噬的激活，提升了细胞对DDP的敏感性。LC3-II/LC3-I的比值常用于评估自噬水平的高低<sup>[25]</sup>。Beclin-1是自噬调节的关键因子，可通过招募其他相关蛋白参与自噬体膜的形成<sup>[26]</sup>。P62蛋白是重要的自噬受体，在自噬激活后表达降低<sup>[27]</sup>。已有报道表明FOXP1能够影响耐药的肿瘤细胞中自噬的激活<sup>[7]</sup>。本研究结果证实干扰FOXP1显著抑制HeLa/DDP和SiHa/DDP细胞中自噬标记蛋白LC3-II/LC3-I和Beclin-1的表达，并上调p62的表达。结合LC3免疫荧光结果，证实了干扰FOXP1对DDP耐药宫颈癌细胞自噬的抑制作用。通过功能回复实验，发现自噬激活剂RAPA可以部分逆转干扰FOXP1对细胞活性和凋亡的影响，这直接证明了自噬在FOXP1介导的DDP耐药中的关键作用。

此外，本研究发现干扰FOXP1抑制了宫颈癌DDP耐药细胞中Wnt/β-catenin通路的激活。

已有文献报道 FOXP1 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的一个上游调控分子, 本研究验证了 FOXP1 在宫颈癌 DDP 耐药细胞中对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路蛋白表达的影响<sup>[28]</sup>。在众多恶性肿瘤中, Wnt/ $\beta$ -catenin 参与细胞生长、死亡、侵袭和迁移等多种细胞过程的调节<sup>[29]</sup>。有文献报道肿瘤细胞中自噬水平的提升和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活有关<sup>[30-32]</sup>, 另有研究<sup>[33-34]</sup>表明, 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可逆转宫颈癌细胞的 DDP 耐药性。功能回复实验证明 Wnt 通路激活剂 SKL2001 处理不仅可以部分恢复细胞对 DDP 的耐药性, 还能逆转自噬抑制的表型。表明干扰 FOXP1 是通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活诱导自噬水平降低, 从而提升宫颈癌 DDP 耐药细胞对 DDP 的敏感性。在今后的研究中, 应进一步深入研究 FOXP1 是否还能通过其他自噬相关通路(如 mTOR、AMPK 等)影响肿瘤耐药; 并探索 FOXP1 对宫颈癌中其他化疗药物以及多药耐药的影响。

综上所述, 干扰 FOXP1 可能通过抑制自噬, 降低 HeLa/DDP 和 SiHa/DDP 的细胞活力, 促进细胞凋亡, 提升细胞对 DDP 化疗的敏感性。因此 FOXP1 具有作为治疗宫颈癌细胞 DDP 耐药治疗靶点的潜力, 为提升宫颈癌临床治疗效果提供新思路。

**伦理声明:** 不适用

**作者贡献:** 研究设计、实验操作、数据分析、论文撰写: 王筱; 论文审定: 董千靖

**数据获取:** 本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者获取

**利益冲突声明:** 无

**致谢:** 不适用

## 参考文献

- Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A review of cervical cancer: incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.03.002.
- 戴琼芳, 罗欢, 程岚, 等. 宫颈癌患者性健康管理的最佳证据总结[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(8): 619-629. [Dai QF, Luo H, Cheng L, et al. Sexual health management in cervical cancer patients: best evidence summary[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(8): 619-629.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202404109.
- Makovec T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy[J]. Radiol Oncol, 2019, 53(2): 148-158. DOI: 10.2478/raon-2019-0018.
- Co M, Anderson AG, Konopka G. FOXP transcription factors in vertebrate brain development, function, and disorders[J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2020, 9(5): e375. DOI: 10.1002/wdev.375.
- Kim JH, Hwang J, Jung JH, et al. Molecular networks of FOXP family: dual biologic functions, interplay with other molecules and clinical implications in cancer progression[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 180. DOI: 10.1186/s12943-019-1110-3.
- Hu Z, Cai M, Zhang Y, et al. miR-29c-3p inhibits autophagy and cisplatin resistance in ovarian cancer by regulating FOXP1/ATG14 pathway[J]. Cell Cycle, 2020, 19(2): 193-206. DOI: 10.1080/15384101.2019.1704537.
- Xia X, Li Z, Li Y, et al. LncRNA XIST promotes carboplatin resistance of ovarian cancer through activating autophagy via targeting miR-506-3p/FOXP1 axis[J]. J Gynecol Oncol, 2022, 33(6): e81. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e81.
- Levavasseur F, Oussous S, Zubaidan T, et al. FOXP1 regulates oxidative stress, SIRT1 expression, and resistance to chemotherapies in acute myeloid leukemia cells[J]. Blood Adv, 2023, 7(13): 3265-3275. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008585.
- Yang Q, Jiang W, Li L, et al. Forkhead box protein P1 is a useful marker for the diagnosis of mucinous minimal deviation adenocarcinoma of uterine cervix[J]. Ann Diagn Pathol, 2014, 18(4): 232-237. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2014.04.003.
- Cheng L, Shi X, Huo D, et al. MiR-449b-5p regulates cell proliferation, migration and radioresistance in cervical cancer by interacting with the transcription suppressor FOXP1[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 856: 172399. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.05.028.
- Nussinov R, Tsai CJ, Jang H. Anticancer drug resistance: an update and perspective[J]. Drug Resist Updat, 2021, 59: 100796. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100796.
- 姚梦圆, 温敏, 黄正元, 等. 丁苯酞调节 PI3K/Akt/CREB 信号通路对顺铂诱导的 PC12 细胞炎症和凋亡的影响[J]. 药学前沿, 2025, 29(5): 721-729. [Yao MY, Wen M, Huang ZY, et al. The effect of butylphthalin regulating the PI3K/Akt/CREB signaling pathway on cisplatin-induced inflammation and apoptosis in PC12 cells[J]. Frontiers in Pharmaceutical Sciences, 2025, 29(5): 721-729.] DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202502073.
- 张玉清, 邢惠海, 刘立秋, 等. miR-196b 调控 PI3K/Akt 通路对宫颈癌细胞顺铂耐药的影响研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(23): 2865-2870. [Zhang YQ, Xing HH, Liu LQ, et al. Effect of miR-196b on cisplatin resistance of cervical cancer cells by regulating PI3K/Akt pathway[J]. Chinese Journal of Immunology, 2021, 37(23): 2865-2870.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.23.010.



- 14 Li H, Han X, Yang S, et al. FOXP1 drives osteosarcoma development by repressing P21 and RB transcription downstream of P53[J]. *Oncogene*, 2021, 40(15): 2785–2802. DOI: [10.1038/s41388-021-01742-4](https://doi.org/10.1038/s41388-021-01742-4).
- 15 Panigrahi SK, Broustas CG, Cuiper PQ, et al. FOXP1 and NDRG1 act differentially as downstream effectors of RAD9-mediated prostate cancer cell functions[J]. *Cell Signal*, 2021, 86: 110091. DOI: [10.1016/j.cellsig.2021.110091](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110091).
- 16 Hu Z, Zhu L, Gao J, et al. Expression of FOXP1 in epithelial ovarian cancer (EOC) and its correlation with chemotherapy resistance and prognosis[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(9): 7269–7275. DOI: [10.1007/s13277-015-3383-5](https://doi.org/10.1007/s13277-015-3383-5).
- 17 He J, Yang Z, Wu Z, et al. Expression of FOXP1 and FOXO3a in extrahepatic cholangiocarcinoma and the implications in clinicopathological significance and prognosis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 2955–2965. DOI: [10.2147/OTT.S197001](https://doi.org/10.2147/OTT.S197001).
- 18 Chen Z, Wang T, Li C, et al. FOXP1–GINS1 axis promotes DLBCL proliferation and directs doxorubicin resistance[J]. *J Cancer*, 2023, 14(12): 2289–2300. DOI: [10.7150/jca.85906](https://doi.org/10.7150/jca.85906).
- 19 Wang B, Li D, Filkowski J, et al. A dual role of miR-22 modulated by RelA/p65 in resensitizing fulvestrant-resistant breast cancer cells to fulvestrant by targeting FOXP1 and HDAC4 and constitutive acetylation of p53 at Lys382[J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(7): 54. DOI: [10.1038/s41389-018-0063-5](https://doi.org/10.1038/s41389-018-0063-5).
- 20 Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases[J]. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863. DOI: [10.15252/embj.2021108863](https://doi.org/10.15252/embj.2021108863).
- 21 Debnath J, Gammoh N, Ryan KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023, 24(8): 560–575. DOI: [10.1038/s41580-023-00585-z](https://doi.org/10.1038/s41580-023-00585-z).
- 22 Zamame Ramirez JA, Romagnoli GG, Kaneno R. Inhibiting autophagy to prevent drug resistance and improve anti-tumor therapy[J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118745. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.118745](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118745).
- 23 Peng X, Gong F, Chen Y, et al. Autophagy promotes paclitaxel resistance of cervical cancer cells: involvement of Warburg effect activated hypoxia-induced factor 1-alpha-mediated signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(8): e1367. DOI: [10.1038/cddis.2014.297](https://doi.org/10.1038/cddis.2014.297).
- 24 Huang H, Han Q, Zheng H, et al. MAP4K4 mediates the SOX6-induced autophagy and reduces the chemosensitivity of cervical cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 13(1): 13. DOI: [10.1038/s41419-021-04474-1](https://doi.org/10.1038/s41419-021-04474-1).
- 25 Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. *Cell*, 2019, 176(1–2): 11–42. DOI: [10.1016/j.cell.2018.09.048](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.048).
- 26 Xu HD, Qin ZH. Beclin 1, Bcl-2 and autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 109–126. DOI: [10.1007/978-981-15-0602-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_5).
- 27 Turco E, Savova A, Gere F, et al. Reconstitution defines the roles of p62, NBR1 and TAX1BP1 in ubiquitin condensate formation and autophagy initiation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5212. DOI: [10.1038/s41467-021-25572-w](https://doi.org/10.1038/s41467-021-25572-w).
- 28 Walker MP, Stopford CM, Cederlund M, et al. FOXP1 potentiates Wnt/beta-catenin signaling in diffuse large B cell lymphoma[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(362): ra12. DOI: [10.1126/scisignal.2005654](https://doi.org/10.1126/scisignal.2005654).
- 29 Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/beta-catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 165. DOI: [10.1186/s13045-020-00990-3](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3).
- 30 Zhou C, Yi C, Yi Y, et al. LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/beta-catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 118. DOI: [10.1186/s12943-020-01237-y](https://doi.org/10.1186/s12943-020-01237-y).
- 31 Wu Q, Ma J, Wei J, et al. LncRNA SNHG11 promotes gastric cancer progression by activating the wnt/beta-catenin pathway and oncogenic autophagy[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 1258–1278. DOI: [10.1016/j.ymthe.2020.10.011](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.10.011).
- 32 张月阳, 刘青松, 邓琳, 等. 宫颈癌细胞自噬与 Wnt/β-catenin 信号通路关系的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(14): 2639–2642. [Zhang YY, Liu QS, Deng L, et al. Review of the relationship between autophagy and Wnt/β-catenin signal pathway in cervical cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2022, 30(14): 2639–2642.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2022.14.034](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2022.14.034).
- 33 Chi C, Hou W, Zhang Y, et al. PDHB-AS suppresses cervical cancer progression and cisplatin resistance via inhibition on Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 90. DOI: [10.1038/s41419-022-05547-5](https://doi.org/10.1038/s41419-022-05547-5).
- 34 Wang T, Liu Z, Shi F, et al. Pin1 modulates chemo-resistance by up-regulating FoxM1 and the involvements of Wnt/beta-catenin signaling pathway in cervical cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 413(1–2): 179–187. DOI: [10.1007/s11010-015-2651-4](https://doi.org/10.1007/s11010-015-2651-4).

收稿日期: 2024 年 11 月 22 日 修回日期: 2025 年 04 月 28 日  
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 王筱, 董千靖. FOXP1对宫颈癌顺铂耐药细胞活力和凋亡的影响及机制研究[J]. *医学新知*, 2025, 35(9): 1057–1065. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411179](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411179).  
Wang X, Dong QJ. Effect and mechanism of FOXP1 on the viability and apoptosis of cisplatin resistant cervical cancer cells [J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(9): 1057–1065. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411179](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411179).