

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.024

Stratifin 蛋白在肿瘤中的研究进展*

陈梦蝶¹, 万秀贤², 朱 霞², 安仲武² 综述, 何学明^{2Δ} 审校

徐州医科大学附属连云港东方医院: 1. 呼吸内科; 2. 转化医学中心, 江苏连云港 222042

摘 要: 14-3-3 蛋白是一种相对分子质量为 $(28 \sim 30) \times 10^3$ 的酸性糖蛋白, 在所有真核细胞中普遍表达且进化上相对保守。14-3-3 蛋白家族由 7 种亚型($\beta, \gamma, \epsilon, \eta, \zeta, \sigma, \tau/\theta$)组成, 在调控细胞增殖、分化、衰老、凋亡、迁移、侵袭、细胞内信号转导、细胞周期进程、炎症等过程中发挥作用。Stratifin 蛋白(14-3-3 σ)是 14-3-3 蛋白家族中较为独特的一种亚型, 它是一种同型二聚体蛋白, 内含两亲性结合槽, 可以与磷酸化的蛋白质氨基酸位点结合, 从而调控蛋白质功能。该文就 14-3-3 σ 状态的变化, 对肿瘤的周期调控, 在肿瘤发生、发展中细胞行为和代谢改变的调控, 与结合蛋白的相互作用和未来临床治疗的研究方向进行综述。

关键词: Stratifin 蛋白; 磷酸化丝氨酸; 磷酸化苏氨酸结合蛋白

中图法分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)07-0969-05

Study progress in Stratifin protein in tumor*

CHEN Mengdie¹, WAN Xiuxian², ZHU Xia², AN Zhongwu², HE Xueming^{2Δ}

1. Department of Respiratory Medicine; 2. Transformation Medical Center, Affiliated Lianyungang Oriental Hospital of Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222042, China

Abstract: The 14-3-3 protein is an acidic glycoprotein with a molecular weight of $(28 - 30) \times 10^3$, generally expressed in all eukaryotic cells and relatively conserved in evolution. The 14-3-3 protein family consists of seven subtypes ($\beta, \gamma, \epsilon, \eta, \zeta, \sigma, \tau/\theta$), and plays a role in the processes of regulating the cell proliferation, differentiation, senescence, apoptosis, migration, invasion, intracellular signal transduction, cell cycle progression and inflammation. Stratifin protein (14-3-3 σ) is a more unique subtype of the 14-3-3 protein family, it is a homodimer protein containing an amphiphilic binding groove that can bind to phosphorylated amino acid sites of the protein, thereby regulate the protein function. This paper reviews the 14-3-3 σ status change on cycle regulation of tumor, cellular behavior during the tumor occurrence and development, regulation of metabolic change, interaction with the binding protein and research directions of future clinical therapeutic.

Key words: Stratifin protein; phosphorylated serine; phosphorylated threonine binding protein

Stratifin 蛋白(14-3-3 σ)也称为 SFN 或 HME-1, 是磷酸化丝氨酸或磷酸化苏氨酸结合蛋白, 在所有真核细胞中表达且该蛋白所有亚型的初级氨基酸序列在进化上均高度保守。每个 14-3-3 σ 均含有能够与目标蛋白结合的两亲性结合槽, 磷酸化的目标结合蛋白通过与两亲性结合槽内不同的氨基酸位点相互作用, 调控下游蛋白表达和信号通路转导^[1-2]。14-3-3 σ 与目标蛋白相互作用调控细胞生长、增殖、凋亡、分化、有丝分裂、细胞周期、信号转导、衰老、代谢重编程、迁移和侵袭。本文就 14-3-3 σ 状态的变化对肿瘤的周期调控, 对肿瘤发生、发展中细胞行为和代谢改变等调控, 与结合蛋白的相互作用和未来临床治疗的研究方向进行综述。

1 肿瘤基因的表现遗传学改变

基因组中 CPG 岛的甲基化使基因沉默或抑制。14-3-3 σ 分子 5' 端启动子区域内 CPG 岛的甲基化在眼表鳞癌、舌癌、肺癌中都被证实, 并且这种甲基化导致的基因沉默不同程度地改变了蛋白功能及其相关通路的活性, 调控着肿瘤进展。14-3-3 σ 启动子的低甲基化参与了侵袭性肺腺癌中 14-3-3 σ 的异常过表达, 且不依赖于其上游调控基因 P53 的改变, 说明其可作为单一因素促进肿瘤的相关蛋白表达。14-3-3 σ 的 DNA 低甲基化先于肺部病变的恶性转化, 所以在肺部肿瘤侵袭转变中其可作为判断疾病早期进展的可靠指标^[3]。与此相反, 在结直肠癌中 14-3-3 σ 基因表达的下调是由 LASP1(LIM 和 SH3 结构域蛋白 1)

* 基金项目: 江苏省连云港市卫生健康委员会妇幼健康科研基金(F202006)。

Δ 通信作者, E-mail: 15261379088@139.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230213.1644.006.html\(2023-02-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230213.1644.006.html(2023-02-14))

调控的,并未发现 14-3-3 σ 基因启动子的高甲基化^[4]。这说明 14-3-3 σ 与甲基化状态之间的关系因组织或细胞特异性而有所不同。表观遗传学改变影响肿瘤基因状态进而影响肿瘤的发生,这是独立于肿瘤基因突变的。相对于基因突变所导致肿瘤的治疗,通过抑制促肿瘤发生蛋白的甲基化似乎更为容易。目前,对于甲基化对基因表达的影响仍有争议,并且抑制甲基化的药物作用有限,同时要确定这种甲基化是否因组织特异性而改变。14-3-3 σ 肿瘤基因的甲基化调控机制仍有待于进一步研究,全基因组甲基化测序和分析方法的进展在将来可能使人们对基因的状态和 DNA 甲基化调控机制有更深入的了解。

2 肿瘤蛋白的功能调控

2.1 细胞周期 14-3-3 σ 是一种细胞周期负调控因子,通过将细胞周期蛋白 B1(CyclinB1)与 cdc2 蛋白复合物隔离在细胞质,促进 G₂/M 周期阻滞。在人的前列腺癌细胞中上调的 14-3-3 σ 降低了磷酸化的细胞周期依赖性激酶 1(CDK1)的表达,促进细胞 G₂/M 周期阻滞和肿瘤细胞生长停滞^[5]。14-3-3 σ 除了通过磷酸化修饰调节细胞周期相关蛋白和激酶外,也可通过泛素化参与肿瘤周期调控。SCF 型 E3 泛素连接酶的底物识别亚基 FBW7 通过促进 γ -连环蛋白 K63 的泛素化和含 RING 指结构的 E3 泛素连接酶 RNF126 下调下游 14-3-3 σ 的表达以抑制 G₂/M 细胞周期的转变,参与肿瘤放疗的调控^[6-7]。此外,在放疗后 G₂/M 周期阻滞细胞中进一步研究发现,14-3-3 σ 诱导细胞周期检查点激酶 2(CHK2)表达并上调 ADP-核糖多聚合酶 1(PARP1),促进 DNA-蛋白激酶 C(DNA-PKCs)招募到 DNA 损伤位置对断裂的 DNA 双链进行修复^[8]。因此,14-3-3 σ 是细胞周期的保护因子,通过阻滞细胞周期向 S 期转变同时修复损伤肿瘤细胞 DNA 使其避免死亡,在肿瘤放疗中起到放疗抵抗作用。当 14-3-3 σ 缺失后,细胞周期阻滞的维持和对损伤 DNA 的及时修复都不能进行,所以接触紫外线 B 照射后的细胞最终因为有无丝分裂而死亡。调控 14-3-3 σ 的表达是调节细胞周期进程的关键,也是未来调节肿瘤发生及进展的有效措施,同时还是减轻肿瘤放疗抵抗的潜在手段。

2.2 细胞行为及代谢调控

2.2.1 增殖与凋亡 基因的甲基化是部分肿瘤的促发因素,14-3-3 σ 过表达或表达缺失的肿瘤细胞的增殖则是肿瘤行为学改变的第 1 站。14-3-3 σ 作为一种肿瘤细胞周期调节因子被熟知,但是越来越多的证据表明其也是肿瘤的驱动因子。14-3-3 σ 与磷酸化的表皮生长因子受体(EGFR)和肝细胞生长因子受体(MET)结合后抑制泛素特异性肽酶 8(USP8)介导的泛素化降解,参与肿瘤的增殖^[9]。在胃癌中观察到当

14-3-3 σ 表达缺陷时,基质金属蛋白酶 1(MMP-1)、磷酸化细胞外信号调节激酶 ERK 和磷酸化 P38 蛋白水平下降,肝细胞生长因子(HGF)介导的细胞增殖和体外侵袭减少;当胃癌中 14-3-3 σ 高表达时,Ki-67 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的水平升高,促进肿瘤细胞增殖并减少凋亡^[10-11]。由此,笔者推测 14-3-3 σ 在肿瘤增殖调控方面可能与 EGFR/ERK 通路以及肝细胞生长因子配体、受体作用有关,并且 14-3-3 σ 可能通过 EGFR/ERK 调控 MMP-1 等侵袭的蛋白的表达。14-3-3 σ 的肿瘤驱动作用在人类表皮生长因子受体 2(HER-2)诱导的乳腺癌中也得到了进一步验证^[12],但其是作为独立的致肿瘤因子还是需在 HER-2 影响下才能发挥作用的肿瘤因子目前仍不清楚。14-3-3 σ 对下游靶蛋白的调控强化了细胞的增殖行为,影响了疾病的过程。

肺腺癌 A549 细胞中 14-3-3 σ 上调 G₁/S 特异性周期蛋白 D1(CyclinD1)和抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达并抑制细胞周期依赖性激酶抑制剂 P21、促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase3 的表达,减少肿瘤细胞凋亡^[13]。14-3-3 σ 可能通过调控细胞周期相关蛋白影响细胞周期转变进而调节 DNA 损伤的修复,促进或抑制凋亡。14-3-3 σ 促进损伤 DNA 修复,使肿瘤细胞免于分裂和凋亡,这可能进一步降低临床疗效。在胰腺癌化疗中 14-3-3 σ 上调 Yes 关联蛋白 1(YAP1),抑制了吉西他滨诱导的凋亡蛋白 Caspase8 的激活^[14]。14-3-3 σ 对肿瘤细胞凋亡的调控与细胞周期密切相关,但细胞周期是通过何种通路以及如何影响凋亡蛋白表达目前仍不清楚。14-3-3 σ 通过抗肿瘤细胞凋亡来减弱放疗效果,所以如何调控 14-3-3 σ 的表达以促进肿瘤细胞凋亡和增强放疗的疗效还需实验探索。

2.2.2 分化与代谢 在口腔鳞癌中 14-3-3 σ mRNA 水平的上调与高分化肿瘤及较好的预后相关^[15]。控制肿瘤向高分化方向发展,为疾病争取更好的预后或许是进一步调控 14-3-3 σ 表达的意义。

14-3-3 σ /热休克蛋白 74(HSP74)复合物通过高糖、胰岛素和棕榈酸参与代谢性疾病的调控,这开启了 14-3-3 σ 参与代谢的新篇章^[16]。在肿瘤进展过程中细胞代谢的改变影响着细胞的生存环境和行为,所以控制代谢过程至关重要。在结直肠癌 HCT116 细胞中,表达增加的增殖细胞核抗原(PCNA)、c-Jun 的 N-末端激酶-1(JNK1)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)分别通过靶向 Rho 相关激酶 1(ROCK1)/14-3-3 σ 复合物促进或抑制中心体的扩增,促进肿瘤细胞代谢、增殖^[17]。相反,高表达的 14-3-3 σ 则促进癌基因 myc 的降解,抑制了 myc 介导的有氧糖酵解、谷氨酰胺分解和线粒体氧化磷酸化来抵制和逆转癌症的代谢重编程^[18]。高代谢环境间接调控肿瘤细胞中 14-3-3 σ 的表达,使细胞中心体分裂增殖改变,肿瘤

细胞内相对缺氧的环境使糖酵解代谢增强和新生血管生成增多,促进肿瘤的发生和转移,而 14-3-3 σ 改变肿瘤细胞内的代谢进程,控制肿瘤的增殖。因此,14-3-3 σ 在肿瘤增殖上似乎不只是驱动因子,也是一种肿瘤抑制因子,其作用因组织细胞特异性而不同。14-3-3 σ 在肿瘤代谢中的独特作用可能是未来肿瘤治疗以及代谢性疾病可控制的治疗靶点。

2.2.3 迁移与侵袭 肿瘤细胞迁移、侵袭的前提条件是细胞的形态和表达的相关蛋白发生改变,在这一过程中较为明显的是细胞骨架蛋白,以及上皮和间质中的不同类型钙黏蛋白的表达水平变化。14-3-3 σ 与磷酸化的血小板亲和蛋白 3(PKP3)相互作用使桥粒钙黏蛋白稳定和细胞迁移减少。此外,14-3-3 σ 也调控细胞骨架复合物肌动蛋白/细胞角蛋白的溶解度以及通过动力学调控乳腺肿瘤细胞迁移和侵袭。在 14-3-3 σ 缺失的 HCT116 细胞中 c-Jun 的核定位和稳定性增加,进而下游转录因子 Slug 表达增加,诱导了上皮间质转化(EMT),促进肿瘤迁移和侵袭^[19]。14-3-3 σ 对 c-Jun 的调控是否受其他蛋白影响以及通过何种信号通路调控,在关于结直肠癌的研究中得到进一步阐述,14-3-3 σ 与过表达的 LIM 和 SH3 蛋白 1(LASP1)相互作用后被抑制,导致下游 PI3K/AKT 信号通路激活并促进肿瘤侵袭;此外,LASP1 与 14-3-3 σ 下游 c-Jun 的激活域结合蛋白 1(COPS5)相互作用调节 SCF 泛素家族 Cullin-RING 连接酶(CRL)介导的泛素化活性,进一步协同下调 14-3-3 σ 的表达,激活 PI3K/AKT 通路促进结直肠癌进展^[20]。鉴于 PI3K/AKT 和 c-Jun 在结直肠癌转移中的作用,笔者猜测 14-3-3 σ 可能通过 PI3K/AKT/c-Jun/slug 对 EMT 进行调控,参与肿瘤的迁移、侵袭。这需要进行进一步检测各信号通路中的蛋白对下游的调控和 EMT 相关蛋白表达。在非小细胞肺癌(NSCLC)中 14-3-3 σ 与 E3 泛素连接酶 SCFFBW7 的适配器蛋白 SKP1 特异性结合,阻断了 FBW7 的功能,使下游细胞周期蛋白 E1、c-myc、c-Jun 和 Notch1 等癌蛋白逃避泛素化,导致了癌细胞增殖和疾病进展^[21]。由此推测 COPS5 可能通过 SCFFBW7/14-3-3 σ /PI3K/AKT/Notch1 或 c-myc 等通路进一步促进肿瘤迁移、侵袭。目前对于 14-3-3 σ 调控迁移、侵袭的研究并不多见,其是否通过 PI3K/AKT 通路对 Notch1、c-myc、c-Jun 等进一步调控 EMT 仍需要研究证明。肝细胞癌的 14-3-3 σ 通过细胞膜上金属蛋白酶 APN 依赖的方式促进癌变细胞表达与 EMT 相关的基质金属蛋白酶(MMPs),其表达降低可以减少肿瘤细胞迁移、侵袭和失巢抵抗的能力;还可以通过糖激酶 3 β (GSK3 β)/ β -连环蛋白/热休克因子 1 α (HSF-1 α)/热休克蛋白 70(HSP70)通路 and EGFR-ERK1/2 通路调控肝癌的迁移和侵袭^[22-24]。

14-3-3 σ 对肿瘤侵袭的调控作用毋庸置疑,但 14-3-3 σ 涉及肿瘤侵袭和抵抗的具体通路以及调控机制仍未明确。证明各信号通路的可行性是进一步调控肿瘤侵袭的可靠方法。EMT 是肿瘤侵袭的指标,抑制 14-3-3 σ 介导的肿瘤细胞 EMT 或许是治疗的一个突破口。

3 肿瘤化疗药物敏感性的调控

14-3-3 σ 对肿瘤治疗中化疗药物的作用有显著影响。过表达的 14-3-3 σ 与核翻译起始因子 2B 亚基(EIF2B4)融合后激活 PI3K/AKT 信号通路促进 NSCLC 的顺铂耐药^[13]。在食管鳞癌中 14-3-3 σ 促进了高迁移率簇蛋白 B1(HMGB1)和 DNA 修复蛋白 XPA 表达,增强了 HKESC-2 细胞的顺铂耐药性;当其被抑制时,促进 SLMT-1 细胞对顺铂敏感^[25]。这说明 14-3-3 σ 表达或抑制是通过同一肿瘤不同类型的细胞来调控对药物的敏感性,并且 14-3-3 σ 对药物敏感性调控与细胞内 DNA 活动有关。14-3-3 σ 调控 DNA 活动导致的胰腺癌获得性吉西他滨耐药,在胰腺癌中是通过 YAP1 上调核糖核苷酸还原酶 M1 和 M2 的表达进而促进化疗损伤肿瘤细胞的修复实现的^[14]。14-3-3 σ 还可以通过糖激酶 3 β (GSK3 β)/ β -连环蛋白/锌指 E 盒结合蛋白 1(ZEB1)调节舌癌的化疗敏感性^[26]。14-3-3 σ 通过对 DNA 转录、翻译、损伤后修复的调节,参与肿瘤化疗过程。其促进肿瘤细胞迁移、侵袭和药物耐药,导致了 NSCLC、胆囊腺癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺导管腺癌、肝细胞癌等较差的临床预后。进一步明确其调控靶点和相关信号通路以及探寻治疗方案,将来或许是缓解化疗药物耐药现象的可行方法。

4 损伤和免疫调控

在缺血缺氧环境中钙网蛋白(CRT)/缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)/14-3-3 σ 信号通路促进肾小管上皮细胞纤维化;当 14-3-3 σ 缺失时巨噬细胞浸润和炎症反应减轻,顺铂诱导的肾损伤被抑制^[27-28]。14-3-3 σ 还可影响 BCR 信号通路和 IgE 产生从而参与免疫反应。14-3-3 σ 在顺铂诱导的急性肾损伤中的保护作用在使用 MEK1/2 抑制剂的含有 KRAS G12V 突变的 NSCLC 荷瘤小鼠模型中进一步得到验证^[29]。这说明 14-3-3 σ 与免疫、损伤息息相关。缺氧导致细胞内代谢改变也使得免疫微环境中的细胞功能受到影响,导致炎症损伤。HIF1 α /14-3-3 σ 是否能够通过调控细胞代谢影响免疫应答以减轻损伤、保护肾功能,目前未能找到更多证据,仍需要实验去证明。在肿瘤发生过程中免疫系统的异常应答使细胞逃避杀伤,而 14-3-3 σ 与结合蛋白的相互作用可调控免疫反应信号转导,因此,14-3-3 σ 对免疫系统防御和应答细胞的调节或许是未来减轻化疗药物不良反应的一个有前景的靶点。

5 小 结

14-3-3 σ 在肿瘤中特异性表达,并且通过表观遗传改变基因表达状态,通过细胞周期调控损伤肿瘤细胞的修复,通过细胞的增殖、分化、迁移、侵袭等行为改变调控肿瘤发生和进展,通过与结合蛋白的蛋白质-蛋白质相互作用(PPIs)贯穿参与肿瘤的全过程。基于其表观遗传学特性,可以通过测定其基因的甲基化状态对疾病进行早期诊断,并通过蛋白的表达量对疾病的恶性进展进行辅助诊断。其对细胞周期的调控在细胞增殖、凋亡、放疗化疗抵抗中均起到核心的作用。因此,调控 14-3-3 σ 在肿瘤中的功能至关重要。目前发现的调节剂除天然产物褐霉素 A 和半合成衍生物 DP-005、ISIR-005 外,在蛋白质-肽相互作用界面上,氨硫醇类化合物 WR-1065、骨调节蛋白 Schnurri-3、二硫化物以及共价亚胺体系通过“分子胶”稳定 PPIs。非肽抑制剂 BV02、磷酸盐抑制剂肌磷酸、磷酸吡哆醛、赖氨酸特异性分子镊子和超分子抑制剂镊子分子 CLR01 则起到抑制作用。这些物质对 14-3-3 σ 介导的 PPIs 界面的调控及其对 14-3-3 σ 下游信号通路的调节都将是未来肿瘤药物开发的重要研究方向。目前对于 14-3-3 σ 在肿瘤中的研究不是很多,关于其潜在功能仍有很多未被探知,这将是一个重大挑战。

参考文献

- [1] KHORRAMI A, SHARIF BAGHERI M, TAVALLAEI M, et al. The functional significance of 14-3-3 proteins in cancer: focus on lung cancer[J/OL]. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 2017, 32(3): 8-17.
- [2] SLUCHANKO N N, GUSEV N B. Moonlighting chaperone-like activity of the universal regulatory 14-3-3 proteins[J]. *FEBS J*, 2017, 284(9): 1279-1295.
- [3] RAUNGRUT P, PETJAROEN P, GEATER S, et al. Methylation of 14-3-3 σ gene and prognostic significance of 14-3-3 σ expression in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5257-5264.
- [4] SHAO Z, CAI Y, XU L, et al. Loss of the 14-3-3 σ is essential for LASP1-mediated colorectal cancer progression via activating PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 1-10.
- [5] ZHANG B, LAI Y, LI Y, et al. Antineoplastic activity of isoliquiritigenin, a chalcone compound, in androgen-independent human prostate cancer cells linked to G₂/M cell cycle arrest and cell apoptosis[J]. *Euro J Pharmacol*, 2018, 821: 57-67.
- [6] LI Y, HU K, XIAO X, et al. FBW7 suppresses cell proliferation and G₂/M cell cycle transition via promoting γ -catenin K63-linked ubiquitylation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2): 473-479.
- [7] FA P, QIU Z, WANG Q, et al. A novel role for RNF126 in the promotion of G₂ Arrest via interaction with 14-3-3 σ

- [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(2): 542-553.
- [8] CHEN Y, LI Z, DONG Z, et al. 14-3-3 σ contributes to radioresistance by regulating DNA repair and cell cycle via PARP1 and CHK2[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(4): 418-428.
- [9] KIM Y, SHIBA-ISHII A, NAKAGAWA T, et al. Stratifin regulates stabilization of receptor tyrosine kinases via interaction with ubiquitin-specific protease 8 in lung adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(40): 5387-5402.
- [10] JUNG J, KOH S, LEE K, et al. 14-3-3 Sigma protein contributes to hepatocyte growth factor-mediated cell proliferation and invasion matrix metalloproteinase-1 regulation in human gastric cancer[J]. *Anti Res*, 2022, 42(1): 519-530.
- [11] LI Y L, LIU L, XIAO Y, et al. 14-3-3 σ is an independent prognostic biomarker for gastric cancer and is associated with apoptosis and proliferation in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(1): 290-294.
- [12] BEN-DAVID U, HA G, KHADKA P, et al. The landscape of chromosomal aberrations in breast cancer mouse models reveals driver-specific routes to tumorigenesis[J]. *Nature Commun*, 2016, 7(1): 1-13.
- [13] MA Y S, HOU L K, YAO S H, et al. Elevated stratifin promotes cisplatin-based chemotherapy failure and poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Ther Oncol*, 2021, 22: 326-335.
- [14] QIN L, DONG Z, ZHANG J. 14-3-3 σ regulation of and interaction with YAP1 in acquired gemcitabine resistance via promoting ribonucleotide reductase expression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 17726-17736.
- [15] KENGKARN S, PETMITR S, BOONYUEN U, et al. Identification of novel candidate biomarkers for oral squamous cell carcinoma based on whole gene expression profiling[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4): 2315-2325.
- [16] LU Y C, WANG P, WU Q G, et al. Hsp74/14-3-3 σ complex mediates centrosome amplification by high glucose, insulin, and palmitic acid[J]. *Proteomics*, 2019, 19(7): e1800197.
- [17] LU Y C, WANG P, WANG J, et al. PCNA and JNK1-Stat3 pathways respectively promotes and inhibits diabetes-associated centrosome amplification by targeting at the ROCK1/14-3-3 σ complex in human colon cancer HCT116 cells[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(7): 11511-11523.
- [18] SHARMA B K, MUREB D, MURAB S, et al. Fibrinogen activates focal adhesion kinase (FAK) promoting colorectal adenocarcinoma growth[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(10): 2480-2494.
- [19] RAYCHAUDHURI K, CHAUDHARY N, GURJAR M, et al. 14-3-3 σ gene loss leads to activation of the epithelial to mesenchymal transition due to the stabilization of c-jun protein[J]. *J Bio Chem*, 2016, 291(31): 16068-16081.

[20] ZHOU R,SHAO Z,LIU J,et al. COPS5 and LASP1 synergistically interact to downregulate 14-3-3σ expression and promote colorectal cancer progression via activating PI3K/AKT pathway[J]. Int J Cancer, 2018, 142 (9): 1853-1864.

[21] SHIBA-ISHII A,HONG J,HIROKAWA T,et al. Stratifin inhibits scffbw7 formation and blocks ubiquitination of oncoproteins during the course of lung adenocarcinogenesis[J]. Clin Cancer Res,2019,25(9):2809-2820.

[22] LIU C,CHANG T,LIN Y,et al. Paracrine regulation of matrix metalloproteinases contributes to cancer cell invasion by hepatocellular carcinoma-secreted 14-3-3σ [J]. Oncotarget,2016,7(24):36988-36999.

[23] SONG J,LIU Y,LIU F,et al. The 14-3-3σ protein promotes HCC anoikis resistance by inhibiting EGFR degradation and thereby activating the EGFR-dependent ERK1/2 signaling pathway [J]. Theranostics, 2021, 11 (3):996-1015.

[24] 杨振杰. 14-3-3sigma 在肝内胆管细胞癌中作用及其机制的研究[D]. 杭州:浙江大学,2018.

[25] LAI K K Y,CHAN K T,CHOI M Y,et al. 14-3-3σ con-

fers cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma cells via regulating DNA repair molecules [J]. Tumor Biol,2015,37(2):2127-2136.

[26] PENG C,JIA X,XIONG Y,et al. The 14-3-3σ/GSK3β/β-catenin/ZEB1 regulatory loop modulates chemo-sensitivity in human tongue cancer[J]. Oncotarget,2015,6(24): 20177-20189.

[27] RIZOU M,FRANGOU E A,MARINELI F,et al. The family of 14-3-3 proteins and specifically 14-3-3σ are up-regulated during the development of renal pathologies [J]. J Cell Mole Med,2018,22(9):4139-4149.

[28] WANG F,WANG J N,HE X Y,et al. Stratifin promotes renal dysfunction in ischemic and nephrotoxic AKI mouse models via enhancing RIPK3-mediated necroptosis [J]. Acta Pharmacol Sinica,2021,43(2):330-341.

[29] BROWN C N,ATWOOD D J,POKHREL D,et al. The effect of MEK1/2 inhibitors on cisplatin-induced acute kidney injury (AKI) and cancer growth in mice[J]. Cell Signal,2020,71:109605.

(收稿日期:2022-08-29 修回日期:2022-12-21)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.025

容量保证的高频振荡通气模式在新生儿疾病中的应用研究^{*}

王 湘 综述,史 源[△]审校

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病
研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014

摘 要:有创容量保证的高频振荡通气(HFOV+VG)模式目前作为治疗新生儿呼吸系统疾病的一种创新型呼吸支持模式,在新生儿疾病的治疗中应用越来越多。其以最低的通气压力来达到需要的目标潮气量,从而可以有效减少肺顺应性和阻力的影响,甚至可以减少机械通气带来的容量伤和压力伤。因此,HFOV+VG 模式在新生儿呼吸系统疾病的临床诊治中有着较为重要的作用。该文就 HFOV+VG 模式在新生儿疾病中的应用进行综述。

关键词:新生儿呼吸系统疾病; 高频振荡通气; 容量保证

中图法分类号:R722.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)07-0973-05

Application researches of volume-guaranteed high-frequency oscillatory ventilation in neonatal diseases^{*}

WANG Xiang,SHI Yuan[△]

Department of Neonatology, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/
National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Key Laboratory of Ministry of
Education for Study of Child Developmental Disorders /Chongqing
Municipal Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China

Abstract: High-frequency oscillatory ventilation with invasive volume assurance (HFOV+VG) mode is currently used as an innovative mode of respiratory support, which is used more and more in treating neonatal respiratory disease. It achieves the required target tidal volume with the lowest ventilation pressure, thus, could effectively reduce the effects of lung compliance and resistance, and even decrease the volume and pres-

^{*} 基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项重点项目(CSTC2021jscx-gksb-N0015)。

[△] 通信作者, E-mail: Petshi530@vip.163.com。