

AP-1在恶性肿瘤领域的作用

夏俊凯¹, 宋捷², 文雪梅¹, 梁文波^{2*}

(¹大连大学附属新华医院, 大连 116000; ²大连大学医学部, 大连 116000)

摘要: 转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)在某些特定因素的作用下会被过度激活, 导致其异常表达, 从而在多种疾病的发生与发展中发挥作用。尤其是在恶性肿瘤的发生发展中, AP-1的过表达可以促进肿瘤发生发展、增殖分化、浸润转移并影响其耐药。抑制AP-1的活性能够延缓肿瘤的进程, 故AP-1或可成为肿瘤治疗的新靶点。本文介绍了AP-1的结构与功能, 回顾了近年来AP-1在肿瘤生长调控中的作用机制以及其靶向药物制剂开发的相关研究, 旨在对当前相关研究进行总结归纳, 以期阐明现阶段AP-1在恶性肿瘤治疗中的作用机制, 为恶性肿瘤的靶向治疗提供参考。

关键词: 激活蛋白-1; 恶性肿瘤; Jun蛋白; Fos蛋白; 转录因子

Roles of AP-1 in malignant tumor

XIA Junkai¹, SONG Jie², WEN Xuemei¹, LIANG Wenbo^{2*}

(¹Xinhua Clinical College of Dalian University, Dalian 116000, China;

²Department of Medicine, Dalian University, Dalian 116000, China)

Abstract: Transcription factor activating protein-1 (AP-1) is over-activated by certain factors, leading to its abnormal expression, which plays a role in the occurrence and development of various diseases. Especially in the occurrence and development of malignant tumors, the overexpression of AP-1 can promote tumor occurrence and development, proliferation and differentiation, invasion and metastasis, and affect drug resistance. Studies have shown that the process of tumor can be delayed by inhibiting the activity of AP-1. Therefore, AP-1 may become a new target for tumor therapy. This article introduces the structure and function of AP-1, reviews the mechanism of action of AP-1 in the regulation of tumor growth and the relevant studies on the development of its targeted drugs in recent years, and aims to summarize the current relevant studies, in order to clarify the mechanism of action of AP-1 in the treatment of malignant tumors and provide reference for the targeted therapy of malignant tumors.

Key Words: activator protein-1; malignant tumor; Jun protein; Fos protein; transcription factor

激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)是机体细胞内的一个转录激活因子, 主要是由原癌基因蛋白Jun和Fos家族组成的同源或异源二聚体复合物。其在许多因素如细胞因子、生长因子、细菌和病毒感染等刺激下可被激活, 而后通过与目的

基因结合的方式来调控相关靶基因的表达, 进而影响细胞的生长、转化和凋亡等生理进程, 参与相关疾病的发生与发展。近年来, 诸多研究表明, AP-1的过度激活与恶性肿瘤的发生发展密切相关, 在肿瘤细胞的增殖转化、迁徙转移、凋亡

收稿日期: 2022-09-30

基金项目: 大连市高层次人才创新支持计划项目(2021RQ030)

第一作者: E-mail: 1216957364@qq.com

*通信作者: E-mail: dllwb@126.com

以及治疗耐药方面起着不同程度的调节作用,对肿瘤的治疗与预后产生显著影响^[1-5]。因此,为了阐明AP-1在恶性肿瘤的发生发展中所起到的调控作用,本文就AP-1的结构与功能及其在恶性肿瘤领域的相关研究进展进行综述。

1 AP-1蛋白的结构与生物学功能

1.1 AP-1的结构

AP-1最早是由Lee等^[6]发现的一种与特定增强子元件相互作用而发挥功能的转录因子。随着研究的深入,后期Hai等^[7]研究发现,转录因子AP-1本质是一种由Jun蛋白(包括c-Jun、v-Jun、Jun-B和Jun-D)、Fos蛋白(包括Fos-B、c-Fos、v-Fos、Fra-1和Fra-2)、激活转录因子(activating transcription factor, ATF, 包括LRF-1/ATF-3、ATF-2、B-ATF)、Jun二聚化蛋白(Jun dimerization protein, JDP, 包括JDP-1和JDP-2)和肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因同源物(musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue, MAF, 包括MafA、C-Maf、MafB、MafG/F/K和Nrl)家族形成的高度保守的同源或异源二聚体碱性亮氨酸拉链DNA结合结构域。Angle等^[8]发现,AP-1复合物多数是由Jun蛋白(c-Jun、v-Jun、Jun-B和Jun-D)、Fos蛋白(c-Fos、v-Fos、Fos-B、Fra-1和Fra-2)家族成员结合形成的二聚体,Jun蛋白可以形成同源二聚体(Jun-Jun)或异源二聚体(Jun-Fos),而Fos蛋白只能与目的基因启动子区的TPA反应元件或cAMP反应元件结合形成异源二聚体,并且在多种组合形式的AP-1二聚体复合物中,Jun-Fos异源二聚体复合物结构最为稳定并与相应DNA靶序列结合的活性最高。此外,研究发现,AP-1二聚体还可与其他非碱性亮氨酸拉链结构的蛋白质如Rb蛋白^[9]、核转录因子的p65亚基^[10]等相结合而发挥作用,进一步扩大了AP-1家族蛋白的组合多样性及其生物学功能多样性。并且还有研究表明,在机体中不同蛋白亚基结合形成的多种AP-1二聚体复合物发挥的功能有所不同,且其在机体不同类型细胞的不同生长阶段表达情况也有所不同,最终发挥的生物学作用也存在差异,如在不同乳腺癌亚型中,由于雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及人类表皮生长因子

受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)等激素受体表达水平的不同,AP-1家族各类蛋白的表达存在一定的差异。Wutschka等^[11]发现,在乳腺癌Luminal A型、Luminal B型、Her-2阳性型以及三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)这4种乳腺癌亚型中,TNBC组织中AP-1蛋白的总体表达与其他3种乳腺癌亚型相比明显升高,特别是c-Jun和Fra-1的过表达更为明显。

1.2 AP-1的生物学功能

AP-1是机体中调节细胞生长、分化和凋亡的最重要的转录因子之一。在许多生理和病理因素下AP-1可被刺激、诱导、激活,参与调节包括增殖、分化、细胞迁移和凋亡在内的一系列细胞生命过程^[12]。相关刺激传入细胞内激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员[包括细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、p38蛋白激酶和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等]信号途径,可对AP-1的转录活性、结构的稳定性以及与DNA结合的能力等方面进行调节,进而影响下游靶基因的表达,以此应对相关刺激对细胞的影响。ERK是机体细胞的重要信号传导途径,其被激活后发生磷酸化,可进一步调控AP-1、c-Jun和c-Fos的转录活性,从而影响细胞的相关生理功能。Hung等^[13]的研究发现,MAPK通路被激活后,使下游分子ERK1/2磷酸化,进一步促进了c-Jun和c-Fos表达上调,从而加速骨细胞的增殖与分化。p38蛋白激酶通路也是调控AP-1的活性的重要途径。易琼等^[14]发现,心痛泰可下调p38、MMP-9的表达,提高金属蛋白酶组织抑制因子1的水平,减少AP-1核转位,从而进一步减少动脉粥样硬化中的平滑肌细胞胶原纤维的分解。JNK可以通过调节AP-1表达来介导细胞的增殖与凋亡等生物学行为。陆慧敏等^[15]发现,三七总皂苷可以降低乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤组织中的SEKK1以及SEK的活性,进一步使JNK以及c-Jun的表达降低,从而抑制乳腺癌的发展与恶化。此外,还有研究发现,在恶性肿瘤中AP-1过度激活,可影响下游肿瘤相关基因的转录活性,继而导致肿瘤相关蛋白如增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)^[16]、基质金属蛋白酶(matrix

metalloproteinase, MMPs)^[17]、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDKs)^[18]、白细胞介素(interleukin, IL)^[19]等的过度表达, 最终通过影响肿瘤细胞的增殖分化与凋亡促使了肿瘤的发展与恶化。其具体作用机制见图1。

2 AP-1与肿瘤的相关研究

2.1 AP-1与肿瘤的发生

近年来不断有研究发现AP-1的异常表达在肿瘤的发生机制中发挥着重要的作用。有报道称, 转录因子AP-1在幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, HP)促使胃癌的发生机制中有着特殊的意义, 如Ito等^[20]发现, 在长期暴露于HP环境的胃组织细胞中的表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)启动子活性增强, 同时AP-1家族成员c-Jun以及c-Fos表达上调且与EGFR启动子位点的结合增加, 进一步加速了胃肿瘤的发生发展。与此类似的是, AP-1蛋白在结直肠癌中过表

达与肿瘤的发生也有一定的关系。Yang等^[21]研究表明, 内源性致癌物质4-羟基-2-壬烯醛可激活AP-1家族中的c-Jun以及Nrf2信号通路相关蛋白, 并使其相互作用, 以增加人结肠癌细胞中解毒酶的表达, 从而进一步促进结肠癌的发生发展。AP-1是肺组织中原癌基因RAS家族的突变体K-RAS诱导肺肿瘤发生发展所必需的转录因子, 尤其是Fra-1在K-RAS基因驱动肺癌发生中起决定性作用。Elangovan等^[22]的研究发现, 在Fra-1缺陷小鼠中, 突变型K-RAS诱导的肺肿瘤类型明显减少, 而进一步研究发现, 在肺组织内, Fra-1可通过与相应目的DNA结合的方式, 调节肺组织细胞内抗氧化和抗凋亡相关基因的表达, 来参与K-RAS诱导的肺肿瘤的发生。此外, AP-1家族蛋白的异常表达与肝癌的发生也密切相关。Zhao等^[23]在对肝癌小鼠模型的研究中发现, 当肝细胞特异性缺失c-Fos时可降低肝细胞癌的发生率, 与此相反, 当肝细胞内c-Fos过表达时, 肝脏会出现癌前肝细胞等向肝

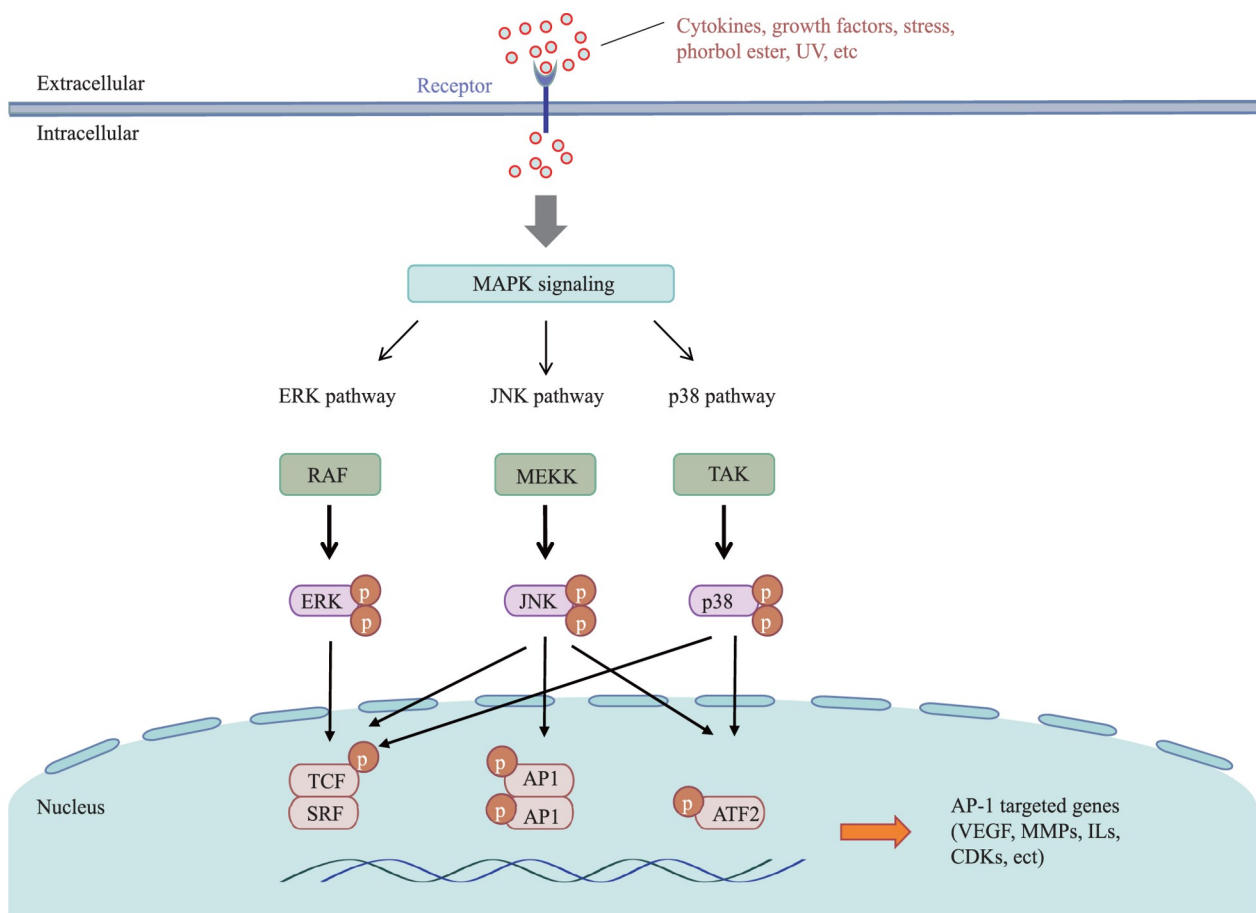


图1 作用于AP-1的信号通路机制

癌细胞转化的迹象。以上研究均显示, AP-1过表达在肿瘤的早期发生机制中发挥重要作用, 并在一定程度上推动了肿瘤的进展, 且因其在癌前以及肿瘤早期高表达的特征或可成为肿瘤早筛的一新方式。但由于AP-1蛋白亚基的多样性, 目前并未有任何统一标准将其作为早筛标志, 且以AP-1为肿瘤早期筛查标志物的研究较少, 后续还需不断对其进行研究并整合, 为解决肿瘤早期筛查这一医学难题提供新途径。

2.2 AP-1与肿瘤的增殖分化

肿瘤细胞的增殖分化是肿瘤进展中最关键的阶段之一, AP-1在此阶段中充当着重要角色。AP-1能够通过调控癌细胞的细胞周期进程以调节癌细胞的增殖。Elliott等^[24]发现, 在前列腺癌细胞中, 当Jun-D过表达时, 肿瘤细胞的增殖分化速度明显加快; 而当使用基因编辑技术敲除癌细胞的Jun-D基因使其表达减少时, 癌细胞出现G₁期阻滞, 且细胞周期相关蛋白如细胞周期蛋白1(cyclin D1)、肿瘤增殖抗原Ki67和c-MYC表达减少, 进一步抑制了前列腺癌细胞的增殖。此外, 还有研究表明, AP-1在信号传导通路被过度激活而导致癌细胞异常增殖分化的过程中也起重要作用, 如Ruiz等^[1]研究发现, 在小鼠肺腺癌肿瘤组织中JNK通路被过度激活, 使Jun-D蛋白表达水平升高, 从而加速肺肿瘤细胞的增殖。与此类似的是, Kou等^[25]也发现, 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)可以通过激活JNK通路来促进AP-1相关蛋白的表达, 以诱导肝癌细胞的增殖。在肿瘤细胞内AP-1还可以通过影响其下游肿瘤相关基因的转录活性来调控肿瘤细胞的增殖。Min等^[4]研究发现, c-Fos的过表达可通过抑制肝肿瘤细胞中组蛋白H3K9的乙酰化和核转录因子- κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)的激活, 诱导沉默调节蛋白6转录, 降低其凋亡抑制蛋白的表达, 从而为肿瘤细胞的增殖创造条件。综上, AP-1可通过调控细胞周期、信号转导通路以及下游靶基因的表达等方式影响肿瘤细胞的增殖与分化, 当其过表达时肿瘤细胞的增殖与分化能力增强。由此, 以AP-1为靶点调控其表达程度可影响肿瘤的增殖与分化, 抑制其表达或可成为治疗肿瘤的新策略。

2.3 AP-1与肿瘤的迁移浸润

AP-1家族蛋白Fos能够提高癌细胞的侵袭与浸润能力以进一步加速结直肠癌的进展。Zhang等^[26]在对人结直肠癌组织进行免疫组化实验时发现, Fra-1在结直肠癌细胞中的表达水平远高于正常结直肠细胞, 并且在病灶边缘的癌细胞表达水平高于病变中心。随后, Yun等^[27]研究发现, 泛素特异性蛋白酶21能够通过抑制Fra-1的泛素化, 增强Fra-1的稳定性和AP-1靶基因的表达, 从而使结直肠癌细胞产生更强的侵袭与浸润能力。此外, Gao等^[28]在一种天然化合物胡椒碱对结直肠癌作用效果的研究中发现, 其可以通过抑制ERK1/2和Akt信号通路, 降低c-Fos的表达水平, 同时还可以通过降低c-Fos的泛素化依赖性水平, 从而抑制肿瘤的迁移以及恶化, 由此更进一步证实了AP-1在结直肠癌侵袭转移的机制中发挥重要作用。AP-1还可以调控下游肿瘤相关基因表达来影响肿瘤细胞的浸润。Qiao等^[29]发现, 过度表达的c-Jun和Fra-1能够通过上调结合锌指蛋白2转录活性、抑制钙黏蛋白E表达, 从而促进TNBC癌细胞的侵袭。Han等^[30]发现, c-Fos的过表达可诱导血管生成调节因子和血管内皮生长因子的产生, 进一步加速肝肿瘤细胞生长和血管生成, 促进肝肿瘤细胞的浸润。综上, AP-1过表达时不仅能够通过自身泛素化等因素直接调控肿瘤的浸润程度, 还可以通过调控下游肿瘤迁移浸润相关基因的表达间接影响肿瘤细胞的侵袭能力。由此, 以AP-1为靶点使其泛素化或降低其表达, 能使肿瘤进展得到一定程度的控制, 从而减缓癌症的发展及转移。

2.4 AP-1与肿瘤的治疗耐药

肿瘤治疗耐药是目前化疗中存在的最难解决的问题, 而AP-1表达失调就是肿瘤治疗产生耐药现象的关键因素之一。Wang等^[31]发现, 组蛋白去乙酰酶抑制剂JNJ-2648158能够诱导耐阿霉素人乳腺癌细胞(MCF-7/ADR)中c-Fos蛋白的快速形成以及AP-1的过度激活, 使癌细胞中的AP-1蛋白高表达, 从而促使抗凋亡因子XIAP的表达上调, 最终加速癌细胞对化疗产生耐药。与此类似的是, Meng等^[32]研究发现, 与正常的非小细胞肺癌细胞相比, 对吉非替尼具有耐药性的非小细胞肺癌细胞的c-Jun蛋白表达水平较高。这提示AP-1的过表

达可能与肺癌治疗的耐药相关。此外, Sasaki等^[33]的研究发现, 肝癌的化疗药物瑞戈非尼可通过下调人肝癌细胞系HepG2和Huh7中的c-Jun表达, 从而抑制肝癌细胞的增殖, 并且还发现其对缓解索拉非尼治疗肝肿瘤的耐药也存在一定作用。以上研究均显示, AP-1的过表达能够加速肿瘤在治疗过程中产生耐药现象, 并且当其低表达时肿瘤治疗耐药现象减弱, 因此充分证明了AP-1的表达水平在肿瘤产生耐药机制中的重要作用。故以AP-1为靶点降低其表达或是解决肿瘤治疗过程中产生耐药现象的新途径。

3 AP-1相关抑制剂的开发

上述研究均表明, AP-1在恶性肿瘤中的表达失调是推动肿瘤发展恶化的关键因素之一。以AP-1为靶点, 研究开发其相关抑制剂, 或为肿瘤的治疗提供全新视角。

3.1 小分子抑制剂

SP100030是最早研究出的一种可以同时抑制AP-1和NF- κ B转录活性的抑制剂, 其主要是通过调控蛋白水解系统的活性以影响AP-1等蛋白的表达。Moore-Carrasco等^[34]研究发现, 在肝癌腹水模型小鼠腹腔注射SP100030后, 模型小鼠的腹水情况有所缓解, 后续研究发现其通过抑制肝肿瘤细胞内AP-1活性, 加速肿瘤细胞的凋亡坏死, 从而抑制肿瘤的生长。随着研究的不断深入, T-5224成为迄今为止唯一进入人体临床试验的选择性AP-1抑制剂, 其主要是通过抑制c-Jun蛋白的活性发挥抑制疾病进展的作用。Zhao等^[35]的一项研究证实, T-5224不仅能以剂量依赖性方式显著抑制头颈部鳞状细胞癌的侵袭和迁移, 还能抑制颈部淋巴结向远处扩散, 在进一步的研究中发现, T-5224可以在不影响其他转录因子活性的前提下, 特异性的抑制AP-1复合物c-Fos/c-Jun的结合活性, 并进一步通过AP-1/OLFML2A轴抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭。此外, 李胜涛等^[36]又发现, T-5224可以通过JNK-AP1-CCL2/CXCL2信号抑制趋化作用, 减弱c-Jun蛋白的表达, 最终进一步降低小鼠胆汁淤积性肝损伤水平。当前, 以AP-1为靶点研制其小分子抑制剂的相关应用研究较少且方向不尽相同, 但其在肿瘤等相关疾病的治疗方面的作用不

容忽视, 相信未来会有更多且对AP-1更具针对性的抑制剂研究被报道, 为肿瘤等疾病的治疗提供新策略。

3.2 天然化合物

目前发现的大多数天然化合物对AP-1活性的调控主要是通过直接作用于AP-1相关信号通路或与其协同作用的其他靶点来发挥抑制作用的。姜黄素可以使口腔癌细胞内的p50/p50同源二聚体变为p50/p65异源二聚体, 使c-Jun/JunB变为JunD/JunD同源二聚体, 改变了AP-1和NF- κ B超家族成员复合物的组成, 并且极大程度降低了它们的转录活性, 促使人乳头瘤病毒16型感染的口腔癌细胞凋亡^[37]; 苦瓜素 I 是AP-1的另一种能够通过抑制NF- κ B和AP-1的激活的转录活性抑制剂, 其可通过使NF- κ B抑制蛋白激酶降解和c-Fos表达减少, 抑制破骨细胞生成, 从而降低破骨细胞活性和存活率^[10]。还有研究发现, 新型AP-1抑制剂藜芦胺衍生物能够通过结合靶基因DNA序列, 抑制AP-1复合物与DNA的结合, 进而抑制下游MMP-9和MMP-2的表达, 发挥其抗TNBC侵袭和转移的作用^[38]。另一项研究表明, 穿心莲内酯可以抑制结肠癌细胞HCT116中的Src/MAPKs/AP-1和NADPH氧化酶/ROS/NF- κ B信号通路来拮抗肿瘤坏死因子- α 诱导的IL-8的表达, 从而抑制结肠癌肿瘤微环境中的血管生成^[39]。由此可见, 天然化合物通过靶向AP-1治疗肿瘤具有重大研究意义。然而目前, 大多数有关天然化合物作用于AP-1靶点的研究还停留在体外试验阶段并未进入临床试验, 未来还需更多的临床试验对其可行性及安全性加以验证。

4 结语与展望

AP-1家族蛋白在多种肿瘤细胞内作为信号调控的枢纽, 参与调节癌细胞的增殖、浸润以及凋亡等过程。当AP-1相关蛋白在恶性肿瘤细胞内过表达时, 其不仅能够加速肿瘤细胞的增殖与恶化, 同时在肿瘤化疗耐药以及对癌症患者预后等方面也起到了一定程度的作用。而当AP-1在恶性肿瘤中低表达时, 其表现出抑制肿瘤进展, 缓解化疗药物耐药等效果。因此, 以AP-1作为新的治疗靶点开发相关抑制剂或可成为肿瘤治疗的新方

向, 且其在肿瘤中的表达水平也可作为新的临床诊断和预后判断标志。但AP-1家族成员众多, 在不同类型肿瘤细胞内表达具有特异性, 并且在某些肿瘤细胞内的相关病理生理机制尚未完全阐明, 未来仍需要更多且更深入的研究对AP-1与不同类型肿瘤的具体作用机制进行探究。相信未来针对AP-1的检测方法以及相关药物研制是肿瘤诊断、治疗、预后判断等的重要研究方向。

参考文献

- [1] Ruiz EJ, Lan L, Diefenbacher ME, et al. JunD, not c-Jun, is the AP-1 transcription factor required for Ras-induced lung cancer. *JCI Insight*, 2021, 6(13): e124985
- [2] Wang Q, Zhu G, Lin C, et al. Vimentin affects colorectal cancer proliferation, invasion, and migration via regulated by activator protein 1. *J Cell Physiol*, 2021, 236(11): 7591-7604
- [3] Riedel M, Berthelsen MF, Cai H, et al. *In vivo* CRISPR inactivation of Fos promotes prostate cancer progression by altering the associated AP-1 subunit Jun. *Oncogene*, 2021, 40(13): 2437-2447
- [4] Min L, Ji Y, Bakiri L, et al. Liver cancer initiation is controlled by AP-1 through SIRT6-dependent inhibition of survivin. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(11): 1203-1211
- [5] Yao CD, Haensel D, Gaddam S, et al. AP-1 and TGF β cooperativity drives non-canonical Hedgehog signaling in resistant basal cell carcinoma. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5079
- [6] Lee W, Mitchell P, Tjian R. Purified transcription factor AP-1 interacts with TPA-inducible enhancer elements. *Cell*, 1987, 49(6): 741-752
- [7] Hai TW, Liu F, Allegretto EA, et al. A family of immunologically related transcription factors that includes multiple forms of ATF and AP-1. *Genes Dev*, 1988, 2(10): 1216-1226
- [8] Angel P, Karin M. The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation and transformation. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1072(2-3): 129-157
- [9] Sanidas I, Lee H, Rumde PH, et al. Chromatin-bound RB targets promoters, enhancers, and CTCF-bound loci and is redistributed by cell-cycle progression. *Mol Cell*, 2022, 82(18): 3333-3349
- [10] Hwang YH, Lee JW, Hahm ER, et al. Momordin I, an inhibitor of AP-1, suppressed osteoclastogenesis through inhibition of NF- κ B and AP-1 and also reduced osteoclast activity and survival. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(3): 815-823
- [11] Wutschka J, Kast B, Sator-Schmitt M, et al. JUNB suppresses distant metastasis by influencing the initial metastatic stage. *Clin Exp Metastasis*, 2021, 38(4): 411-423
- [12] Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(5): E131-E136
- [13] Hung SY, Lin CY, Yu CC, et al. Visfatin promotes the metastatic potential of chondrosarcoma cells by stimulating AP-1-dependent MMP-2 production in the MAPK pathway. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8642
- [14] 易琼, 李雅, 郭志华, 等. 基于“心受气于脾”探讨心痛泰调控p38 MAPK/AP-1对动脉粥样硬化兔的中医证候和VSMC胶原纤维的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(19): 56-65
- [15] 陆慧敏, 孙文熙, 霍晨星, 等. 基于MEKK1/SEK1/JNK1/AP-1通路探讨三七皂苷对4T1乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤模型的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(24): 75-81
- [16] Hyakusoku H, Sawakuma K, Sano D, et al. FosL1 regulates regional metastasis of head and neck squamous cell carcinoma by promoting cell migration, invasion, and proliferation. *Anticancer Res*, 2021, 41(7): 3317-3326
- [17] Wu C, Liu J, Tsai H, et al. Interleukin-11/gp130 upregulates MMP-13 expression and cell migration in OSCC by activating PI3K/Akt and AP-1 signaling. *J Cell Physiol*, 2022, 237(12): 4551-4562
- [18] Nagesh R, Kiran Kumar KM, Naveen Kumar M, et al. Regulation of Jun and Fos AP-1 transcription factors by JNK MAPKs signaling cascade in areca nut extract treated KB cells. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 27: 101090
- [19] Gao Y, Xu Z, Li X, et al. Resibufogenin, one of bufadienolides in toad venom, suppresses LPS-induced inflammation via inhibiting NF- κ B and AP-1 pathways. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113: 109312
- [20] Ito N, Tsujimoto H, Ueno H, et al. Helicobacter pylori-mediated immunity and signaling transduction in gastric cancer. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3699
- [21] Yang Y, Huycke MM, Herman TS, et al. Glutathione S-transferase alpha 4 induction by activator protein 1 in colorectal cancer. *Oncogene*, 2016, 35(44): 5795-5806
- [22] Elangovan IM, Vaz M, Tamatam CR, et al. FOSL1 promotes Kras-induced lung cancer through amphiregulin and cell survival gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(5): 625-635
- [23] Zhao L, Sun X, Chen L, et al. Hepatitis C virus core protein promotes the metastasis of human hepatocytes by activating the MAPK/ERK/PEA3-SRF/c-Fos/MMPs axis. *Arch Med Res*, 2022, 53(5): 469-482
- [24] Elliott B, Millena AC, Matyunina L, et al. Essential role of JunD in cell proliferation is mediated via MYC signaling in prostate cancer cells. *Cancer Lett*, 2019, 448: 215-221

- [25] Kou Y, Yan X, Liu Q, et al. HBV upregulates AP-1 complex subunit mu-1 expression via the JNK pathway to promote proliferation of liver cancer cells. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 456
- [26] Zhang Z, Zhang Y, Zhang L, et al. Incomplete radio-frequency ablation provokes colorectal cancer liver metastases through heat shock response by PKCa/Fra-1 pathway. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(3): 542-555
- [27] Yun SI, Hong HK, Yeo SY, et al. Ubiquitin-specific protease 21 promotes colorectal cancer metastasis by acting as a Fra-1 deubiquitinase. *Cancers*, 2020, 12(1): 207
- [28] Gao F, Zhou L, Li M, et al. Inhibition of ERKs/Akt-mediated c-Fos expression is required for piperlongumine-induced cyclin D1 downregulation and tumor suppression in colorectal cancer cells. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5591-5603
- [29] Qiao Y, Shiue CN, Zhu J, et al. AP-1-mediated chromatin looping regulates ZEB2 transcription: new insights into TNF α -induced epithelial-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7804-7814
- [30] Han D, Yang P, Qin B, et al. Upregulation of Nogo-B by hypoxia inducible factor-1 and activator protein-1 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 2021, 112(7): 2728-2738
- [31] Wang Y, Wan GH, Wu YM, et al. AP-1 confers resistance to anti-cancer therapy by activating XIAP. *Oncotarget*, 2018, 9(18): 14124-14137
- [32] Meng S, Wang G, Lu Y, et al. Functional cooperation between HIF-1 α and c-Jun in mediating primary and acquired resistance to gefitinib in NSCLC cells with activating mutation of EGFR. *Lung Cancer*, 2018, 121: 82-90
- [33] Sasaki R, Kanda T, Fujisawa M, et al. Different mechanisms of action of regorafenib and lenvatinib on Toll-like receptor-signaling pathways in human hepatoma cell lines. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3349
- [34] Moore-Carrasco R, Busquets S, Figueras M, et al. Both AP-1 and NF-kappaB seem to be involved in tumour growth in an experimental rat hepatoma. *Anticancer Res*, 2009, 29(4): 1315-1317
- [35] Zhao Q, Zhang K, Li Y, et al. OLFML2A is necessary for anti-triple negative breast cancer effect of selective activator protein-1 inhibitor T-5224. *Transl Oncol*, 2021, 14(8): 101100
- [36] 李胜涛, 卢卓恒, 罗佳, 等. 转录因子AP-1抑制剂T5224减轻模型小鼠胆汁淤积性肝损伤. *基础医学与临床*, 2022, 42(11): 1721-1726
- [37] Chien MH, Shih PC, Ding YF, et al. Curcumin analog, GO-Y078, induces HO-1 transactivation-mediated apoptotic cell death of oral cancer cells by triggering MAPK pathways and AP-1 DNA-binding activity. *Expert Opin Therapeutic Targets*, 2022, 26(4): 375-388
- [38] 李霞. 新型AP-1抑制剂藜芦胺衍生物的设计、合成及抗三阴性乳腺癌活性评价[D]. 上海: 中国医药工业研究总院, 2020
- [39] Yuan M, Meng W, Liao W, et al. Andrographolide antagonizes TNF- α -induced IL-8 via inhibition of NADPH oxidase/ROS/NF- κ B and src/MAPKs/AP-1 axis in human colorectal cancer HCT116 cells. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(20): 5139-5148