

# 转录因子腺病毒 E4 启动子结合蛋白 4 在肿瘤中的研究进展

张雪莹<sup>1,2</sup>, 王亮<sup>1,2</sup>, 李华男<sup>1,2</sup>

(1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州, 225009;

2. 江苏省非编码 RNA 基础与临床转化重点实验室, 江苏 扬州, 225009)

**摘要:** 腺病毒 E4 启动子结合蛋白 4 (E4BP4) 是一种含有碱性亮氨酸拉链的转录因子, 在乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中高表达, 参与肿瘤的发生发展、转移和侵袭, 但关于 E4BP4 在肿瘤研究中的相关综述较少。本文检索并总结相关文献, 概述了 E4BP4 在不同肿瘤发生发展中的作用, 为深入研究 E4BP4 在肿瘤中的作用机制以及基于 E4BP4 分子治疗靶点的探究提供理论支撑。

**关键词:** 转录因子腺病毒 E4 启动子结合蛋白 4; 肿瘤; 分子机制; 治疗靶点; 研究进展

中图分类号: R 730.1; Q 81 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)23-125-04 DOI: 10.7619/jcmp.20222841

## Research progress of transcription factor E4 promoter-binding protein 4 in tumor

ZHANG Xueying<sup>1,2</sup>, WANG Liang<sup>1,2</sup>, LI Huanan<sup>1,2</sup>

(1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225009; 2. Jiangsu Basic and Clinical Transformation Key Laboratory of Non-coding RNA, Yangzhou, Jiangsu, 225009)

**Abstract:** E4 promoter-binding protein 4 (E4BP4) is a transcription factor containing alkaline leucine zips, which is highly expressed in breast cancer, lung cancer, thyroid cancer, colorectal cancer and other malignant tumors, and is involved in the occurrence, development, metastasis and invasion of tumors. However, there are few reviews on E4BP4 in tumor research. In this paper, relevant literature was searched and summarized, and the role of E4BP4 in the occurrence and development of different tumors was summarized, so as to provide theoretical support for further study of the mechanism of action of E4BP4 in tumors and exploration of therapeutic targets based on E4BP4 molecules.

**Key words:** transcription factor E4 promoter-binding protein 4; tumor; molecular mechanism; therapeutic target; research progress

腺病毒 E4 启动子结合蛋白 4 (E4BP4) 是具有碱性亮氨酸拉链结构的转录因子, 在细胞生理及病理过程中具有重要作用。在多种肿瘤中, E4BP4 的表达异常与肿瘤的发生发展、侵袭和转移相关, 因此深入研究 E4BP4 及其调控的靶基因的作用机制, 有助于探求肿瘤潜在的生物标志物, 为临床治疗肿瘤提供新的靶点。

## 1 概述

E4BP4 是 DNA 结合蛋白碱性亮氨酸拉链蛋白家族 (bZIP) 转录因子超家族的成员之一, 最早被发现具有识别腺病毒 E4 启动子并调控下游基

因转录的功能, 因其能够激活人类 T 细胞白细胞介素 (IL)-3 启动子, 又被称为人白细胞介素 3 介导核因子 (NFIL3)<sup>[1-2]</sup>。

## 2 结构和生物学功能

E4BP4 的 462 个氨基酸序列包含 1 个 bZIP 结构域, 此结构域由 C 端亮氨酸拉链和 N 端碱性结构域组成<sup>[3]</sup>。E4BP4 的亮氨酸拉链结构使 E4BP4 形成二聚体与 DNA 结合, 碱性结构域可以与特异 DNA 序列相结合抑制转录。此外, C 端缺失的 E4BP4 保留了 DNA 结合活性, 但失去了抑制转录的能力, 因此 E4BP4 在某些情况下可以

作为转录激活因子<sup>[2]</sup>。相关研究<sup>[4-9]</sup>表明, E4BP4 不仅参与调节生物昼夜节律、神经细胞的存活与凋亡、免疫细胞的激活和发育、成骨细胞的信号转导、胚胎着床等生理活动,还在病理状况下参与炎症性肠病、感染性疾病、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病的调控。研究<sup>[10-11]</sup>表明, E4BP4 在各种癌症中过表达,参与癌症进展,支持肿瘤细胞生存并且促进肿瘤细胞迁移和转移。KENIRY M 等<sup>[10]</sup>发现, E4BP4 与 HDAC2 协同作用阻碍 FOXO 转录因子与 TRAIL 结合来影响癌细胞凋亡。KURIBARA R 等<sup>[12]</sup>发现,在哺乳动物前 B 淋巴细胞中致癌的 Ras 蛋白通过 Raf 丝裂原活化蛋白激酶通路和磷脂酰肌醇 3 激酶通路,诱导 E4BP4 的表达。ZHU C 等<sup>[13]</sup>发现, IL-27/E4BP4 信号轴通过诱导 Tim-3、IL-10 和功能失调的 T 细胞表型来抑制效应 T 细胞,从而促进肿瘤生长,提示 E4BP4 高表达有利于肿瘤的发生发展。研究<sup>[10, 14-15]</sup>表明, E4BP4 的高表达与肿瘤的不良预后有关。因此, E4BP4 可能成为指导临床上肿瘤治疗和诊断的标志物。

### 3 E4BP4 与肿瘤相关性研究

#### 3.1 乳腺癌

乳腺癌(BC)是女性发病率最高的恶性肿瘤,

严重影响女性的健康和生存<sup>[16]</sup>。SOSTDC1 与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关,其被认为是一种肿瘤抑制因子<sup>[17-18]</sup>。RAWAT A 等<sup>[19]</sup>在 4 个乳腺癌细胞系(MCF7、T47D、MDAMB231 和 BT549)中,通过逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测发现 E4BP4 在所有被检测的细胞系中都高表达,且与 SOSTDC1 呈负相关。通过 ConSite 软件分析发现, SOSTDC1 启动子中可能存在 E4BP4 结合位点。在乳腺癌细胞中,过表达 E4BP4 抑制 SOSTDC1 表达,增强乳腺癌细胞的增殖能力,而通过 shRNA 敲低 E4BP4 表达,可导致 SOSTDC1 表达上调,乳腺癌细胞的增殖能力下降,这表明在乳腺癌细胞中 E4BP4 通过调控 SOSTDC1 影响乳腺癌细胞的增殖能力(图 1A)。KARTHIK I P 等<sup>[20]</sup>研究发现, E4BP4 可促进 MCF7 细胞增殖,可能是其使组蛋白甲基转移酶 G9a 和组蛋白甲基化酶 SUV39H1 与 RASSF8 启动子结合抑制了 RASSF8,并进一步通过 caspase 依赖途径和调控 Bcl2 家族蛋白抑制细胞凋亡(图 1B)。KENIRY M 等<sup>[10]</sup>发现, E4BP4 与组蛋白脱乙酰基酶 2(HDAC2)共同作用来干扰转录因子 FOXO,与 FOXO 靶基因的启动子结合,抑制了某些具有抑癌作用的 FOXO 靶点表达(TRAIL、GADD45a、GADD45b 和 FAS),从而促进肿瘤的发展(图 1C)。

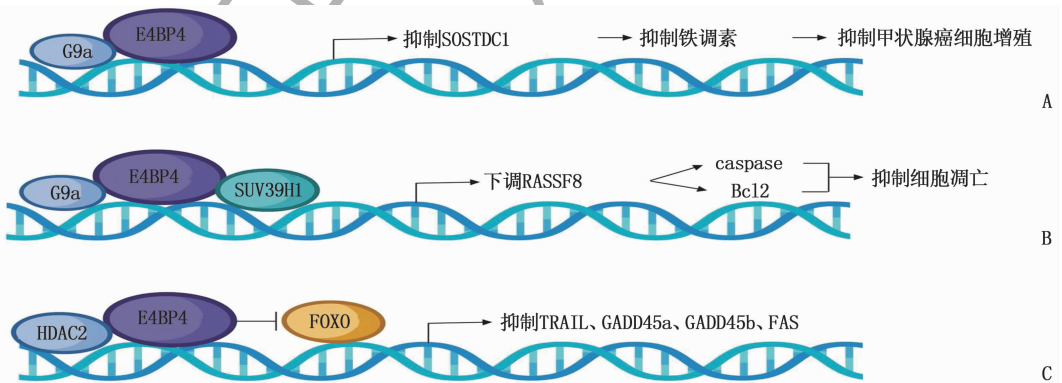


图 1 E4BP4 在乳腺癌中的作用机制

#### 3.2 甲状腺癌

甲状腺癌(TC)是最普遍的内分泌恶性肿瘤<sup>[21]</sup>。SOSTDC1 可以通过抑制铁调素的分泌,进而抑制甲状腺癌细胞增殖<sup>[22]</sup>。SOSTDC1 也能通过磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(BAkt)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路调控甲状腺癌细胞的增殖、凋亡<sup>[23]</sup>。研究<sup>[22]</sup>发现,在甲状腺癌细胞中, E4BP4 使 G9a 与 SOSTDC1 启动子结合,促进

SOSTDC1 启动子甲基化,抑制 SOSTDC1 的表达。在裸鼠体内沉默 E4BP4 基因上调 SOSTDC1 的表达,抑制肿瘤的生长。因此, E4BP4 和 SOSTDC1 可以作为未来甲状腺癌治疗的潜在靶点。

#### 3.3 肺癌

肺癌(LC)是全球癌症死亡率最高的恶性肿瘤,可分为小细胞肺癌(13%)和非小细胞性肺癌(87%)。非小细胞肺癌又可分为腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌。Metabolic gEne RAPid Visualizer

数据库分析显示, E4BP4 水平升高促进肺癌细胞的侵袭性; 过表达和沉默 E4BP4 实验同样证明 E4BP4 与肺腺癌侵袭性相关<sup>[15]</sup>。细胞型朊病毒蛋白(PrP<sup>C</sup>)是由 PRNP 基因编码的 GPI 锚定糖蛋白, PrP<sup>C</sup> 的表达与肺腺癌细胞的片状伪足形成、迁移、侵袭和转移有关<sup>[15, 24]</sup>。基因共表达分析和荧光素酶报告基因检测<sup>[15]</sup>显示, E4BP4 上调了 PRNP 启动子的活性, 提示 E4BP4 在高侵袭性肺腺癌细胞中是促进 PrP<sup>C</sup> 表达的转录激活因子。Western blot 和 Transwell 结果表明, PrP<sup>C</sup> 通过上调 JNK 信号通路促进肺癌细胞的侵袭和迁移。因此, E4BP4/PrP<sup>C</sup> 轴通过 JNK 信号通路在肺癌的侵袭和转移中发挥了关键作用, 为肺腺癌治疗提供了潜在分子治疗靶点。

### 3.4 结直肠癌

人类结直肠癌(CRC)在世界范围内普遍存在, 其死亡主要是由转移引起。FRITZMANN J 等<sup>[25]</sup>利用生物信息分析发现, E4BP4 在结直肠癌转移性肿瘤中表达上调, 可用于结直肠癌转移预测。QI J J 等<sup>[11]</sup>发现, 过表达 E4BP4 促进人结肠癌细胞上皮间充质转化、迁移和实验性转移, 敲除 E4BP4 则表现相反, 这可能是 E4BP4 通过激活 PI3K、p38 和 mTOR 信号而激活特定的细胞迁移相关基因, 增强结直肠癌细胞的细胞运动性。研究证明, PI3K 抑制剂 LY294002 能阻断结肠癌细胞上皮间充质转化, 并增加钙黏蛋白 E 的表达, p38 抑制剂 SB203580 和 mTOR 抑制剂雷帕霉素都能阻止结肠癌细胞上皮间充质转化。

### 3.5 骨肉瘤

骨肉瘤(OS)是最常见的原发性恶性、侵袭性骨肿瘤之一。XU J X 等<sup>[26]</sup>利用公共数据库将骨肉瘤组织与正常骨组织比较, 骨肉瘤组织中 E4BP4 的表达上调; 过表达 E4BP4 可促进 MG-63 和 SaOS2 骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 敲除 E4BP4 基因后, 骨肉瘤细胞的增殖能力、侵袭能力和转移能力明显受到抑制。这些结果提示 E4BP4 的表达与骨肉瘤的发生发展以及转移密切相关。E4BP4 参与骨肉瘤进展的具体机制尚未明确, 未来可通过生物信息分析和实验研究预测 E4BP4 在骨肉瘤中的功能和作用机制, 以为 E4BP4 应用于骨肉瘤治疗提供新思路。

### 3.6 绒毛膜癌

绒毛膜癌(CC)是一种对化疗药物敏感的恶性滋养细胞肿瘤。对于低危绒毛膜癌, 甲氨蝶呤

和氟尿嘧啶是绒毛膜癌单药治疗的一线化疗药物, 易引起耐药性, 耐药性是绒毛膜癌患者治疗失败的首要原因<sup>[27]</sup>。PENG Z 等<sup>[28]</sup>发现, 在人绒毛膜耐药细胞的建立过程中, 随着化疗药物的加入, E4BP4 水平随着传代次数的增加而升高。在耐药绒毛膜癌细胞中, E4BP4 的表达受 STAT3 的影响。生物信息学表明, E4BP4 启动子含有 STAT3 的结合位点, 通过人为干扰 STAT3 的表达发现, 随着 STAT3 的表达变化, E4BP4 的表达量以及耐药绒毛膜癌细胞半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)均随之变化, 可见通过调控 STAT3 可影响 E4BP4 的抗凋亡作用, 导致化疗耐药。研究<sup>[28]</sup>发现, 竹节香附素 A (RA)可以抑制绒毛膜癌 JEG-3 细胞的增殖, 并且以剂量依赖的方式显著抑制 STAT3 的激活和 E4BP4 的表达。

### 3.7 白血病

白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病, 是由于造血组织中血细胞, 尤其是白细胞发生恶性突变异常增殖产生。BEACH JA 等<sup>[29]</sup>研究表明, 糖皮质激素(GC)在人急性淋巴白血病细胞(CCRF-CEM)通过诱导 E4BP4 的表达上调, 进而促进 Bcl-2 家族蛋白 Bim 上调, 导致 CCRF-CEM 凋亡。转录因子结合位点预测程序分析表明, Bim 启动子中没有 E4BP4 和糖皮质激素受体的结合位点, 提示 E4BP4 可能通过一个尚未明确的中间物或通过 Bim 启动子上的另一个转录因子来调节 Bim 表达, 进而调控 GC 诱导的 CCRF-CEM 的凋亡<sup>[29-30]</sup>。另有研究<sup>[31-32]</sup>发现, GC 在 CEM 淋巴细胞中通过提高细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度, 诱导 E4BP4 水平提高, 从而引起细胞凋亡。DORN DC 和 YEUNG J 等<sup>[33-34]</sup>研究斑蝥素的抗肿瘤特性发现, 斑蝥素通过上调 E4BP4 的表达, 抑制 HLF 的抗凋亡特性, 从而发现斑蝥素对急性髓细胞性白血病有一定的治疗优势。

### 3.8 E4BP4 与其他肿瘤

根据已有文献<sup>[15, 17, 22, 25-26, 35-36]</sup>报道, E4BP4 在人类恶性肿瘤中多呈高水平表达, 相当于一个潜在的致癌因子, 如乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、结直肠癌、骨肉瘤、神经胶质瘤和胶质母细胞瘤。也有研究<sup>[29, 37-38]</sup>显示, E4BP4 在白血病、卵巢癌、甲状旁腺癌等肿瘤中表达水平下降, 并起抑癌因子的作用, 但具体机制尚不清楚。

## 4 展望

目前研究结果显示, E4BP4 的致癌因素主要

是其转录调控特性,其表达量的变化会引起其下游靶点的变化,从而影响了肿瘤的发生发展。虽然 E4BP4 被认为是活跃的转录抑制因子,但是亦有研究表明 E4BP4 可能通过新的机制激活基因的转录。此外, E4BP4 与多种恶性肿瘤的进展密切相关,虽然在众多恶性肿瘤中高表达,但是在一些肿瘤中低表达,因此说明细胞中的 E4BP4 存在一个复杂的调节网络。在不同的肿瘤中 E4BP4 参与不同的信号通路调节肿瘤的进展,即使在同一肿瘤中也通过不同的信号通路发挥作用,但是 E4BP4 的作用机制是否还存在其他方式,在其他通路中是否还存在更好的治疗靶点等问题还需要进一步研究。

#### 参考文献

- [1] COWELL I G, SKINNER A, HURST H C. Transcriptional repression by a novel member of the bZIP family of transcription factors[J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(7): 3070-3077.
- [2] ZHANG W, ZHANG J, KORNUC M, *et al.* Molecular cloning and characterization of NF-IL3A, a transcriptional activator of the human interleukin-3 promoter[J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(11): 6055-6063.
- [3] HURST H C. Transcription factors 1: bZIP proteins[J]. *Protein Profile*, 1995, 2(2): 101-168.
- [4] WANG Y H, KUANG Z, YU X F, *et al.* The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock[J]. *Science*, 2017, 357(6354): 912-916.
- [5] VELMURUGAN B K, CHANG R L, MARTHANDAM ASOKAN S, *et al.* A minireview of E4BP4/NFIL3 in heart failure[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11): 8458-8466.
- [6] LI D, WANG Y D, YANG M X, *et al.* mTORC1 and mTORC2 coordinate early NK cell development by differentially inducing E4BP4 and T-bet[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(6): 1900-1909.
- [7] HIRAI T, TANAKA K, TOGARI A. B-adrenergic receptor signaling regulates Ptg2 by driving circadian gene expression in osteoblasts[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 17): 3711-3719.
- [8] YIN J H, ZHANG J, LU Q J. The role of basic leucine zipper transcription factor E4BP4 in the immune system and immune-mediated diseases[J]. *Clin Immunol*, 2017, 180: 5-10.
- [9] 王健, 黄哲平, 杨增明, 等. 腺病毒 E4 启动子结合蛋白 4 (E4BP4) 基因在小鼠胚胎着床期间子宫组织中的表达[J]. *分子细胞生物学报*, 2006, 39(2): 123-131.
- [10] KENIRY M, PIRES M M, MENSE S, *et al.* Survival factor NFIL3 restricts FOXO-induced gene expression in cancer[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(8): 916-927.
- [11] QI J J, YU Y, AKILLI ÖZTÜRK Ö, *et al.* New Wnt/ $\beta$ -catenin target genes promote experimental metastasis and migration of colorectal cancer cells through different signals[J]. *Gut*, 2016, 65(10): 1690-1701.
- [12] KURIBARA R, KINOSHITA T, MIYAJIMA A, *et al.* Two distinct interleukin-3-mediated signal pathways, Ras-NFIL3 (E4BP4) and Bcl-xL, regulate the survival of murine pro-B lymphocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(4): 2754-2762.
- [13] ZHU C, SAKUISHI K, XIAO S, *et al.* An IL-27/NFIL3 signalling axis drives Tim-3 and IL-10 expression and T-cell dysfunction[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6072.
- [14] RHODES D R, KALYANA-SUNDARAM S, MAHAVISNO V, *et al.* OncoPrint 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles[J]. *Neoplasia*, 2007, 9(2): 166-180.
- [15] LIN S C, LIN C H, SHIH N C, *et al.* Cellular prion protein transcriptionally regulated by NFIL3 enhances lung cancer cell lamellipodium formation and migration through JNK signaling[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 385-398.
- [16] 陆宁宁, 郝萍, 马珠月, 等. 乳腺癌患者一级亲属乳腺癌早期筛查的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(22): 129-132.
- [17] LIU L, WU S S, YANG Y, *et al.* SOSTDC1 is down-regulated in non-small cell lung cancer and contributes to cancer cell proliferation[J]. *Cell Biosci*, 2016, 6: 24.
- [18] GOPAL G, RAJA U M, SHIRLEY S, *et al.* SOSTDC1 down-regulation of expression involves CpG methylation and is a potential prognostic marker in gastric cancer[J]. *Cancer Genet*, 2013, 206(5): 174-182.
- [19] RAWAT A, GOPISETTY G, THANGARAJAN R. E4BP4 is a repressor of epigenetically regulated SOSTDC1 expression in breast cancer cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2014, 37(6): 409-419.
- [20] KARTHIK I P, DESAI P, SUKUMAR S, *et al.* E4BP4/NFIL3 modulates the epigenetically repressed RAS effector RASSF8 function through histone methyltransferases[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(15): 5624-5635.
- [21] 周树伟, 苏蓓蓓, 冯跃庆, 等. 分化型甲状腺癌患者血清基质金属蛋白酶-13 表达水平与肺转移的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(1): 77-80.
- [22] ZHOU Q Y, CHEN J, FENG J L, *et al.* E4BP4 promotes thyroid cancer proliferation by modulating iron homeostasis through repression of hepcidin[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 987.
- [23] ZHOU Q Y, CHEN J, FENG J L, *et al.* SOSTDC1 inhibits follicular thyroid cancer cell proliferation, migration, and EMT via suppressing PI3K/Akt and MAPK/Erk signaling pathways[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 435(1/2): 87-95.
- [24] CHA S, SIN M J, KIM M J, *et al.* Involvement of cellular prion protein in invasion and metastasis of lung cancer by inducing treg cell development[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 285.
- [25] FRITZMANN J, MORKEL M, BESSER D, *et al.* A colorectal cancer expression profile that includes transforming growth factor beta inhibitor BAMBI predicts metastatic potential[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1): 165-175.
- [26] XU J X, XU G P, ZHANG T X, *et al.* NFIL3 acts as a nuclear factor to increase osteosarcoma progression[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4068521. (下转第 133 面)

Preventive role of diet interventions and dietary factors in type 2 diabetes mellitus: an umbrella review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2722.

- [24] ASSAF-BALUT C, GARCIADDELATORRE N, DURÁN A, *et al.* Medical nutrition therapy for gestational diabetes mellitus based on Mediterranean Diet principles: a subanalysis of the St Carlos GDM Prevention Study[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2018, 6(1): e000550.
- [25] DELA TORRE N G, ASSAF-BALUT C, JIMÉNEZVARAS I, *et al.* Effectiveness of following Mediterranean diet recommendations in the real world in the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse maternal-foetal outcomes: a prospective, universal, interventional study with a single group. the st Carlos study [J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1210.
- [26] ASSAF-BALUT C, GARCIADDELATORRE N, DURÁN A, *et al.* Medical nutrition therapy for gestational diabetes mellitus based on Mediterranean Diet principles: a subanalysis of the St Carlos GDM Prevention Study[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2018, 6(1): e000550.
- [27] HOD M, KAPUR A, SACKS D A, *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(Suppl 3): S173 – S211.
- [28] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医

学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(1): 3 – 12.

- [29] BLUMER I, HADAR E, HADDEN D R, *et al.* Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): 4227 – 4249.
- [30] KNOPP R H, MAGEE M S, RAISYS V, *et al.* Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women[J]. *J Am Coll Nutr*, 1991, 10(6): 649 – 667.
- [31] SCHIATTARELLA A, LOMBARDO M, MORLANDO M, *et al.* The impact of a plant-based diet on gestational diabetes: a review[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(4): 557.
- [32] KESARY Y, AVITAL K, HIERSCH L. Maternal plant-based diet during gestation and pregnancy outcomes[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(4): 887 – 898.
- [33] DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE, FEIG D S, BERGER H, *et al.* Diabetes and pregnancy[J]. *Can J Diabetes*, 2018, 42(Suppl 1): S255 – S282.
- [34] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 14. management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (Suppl 1): S200 – S210.

(本文编辑: 吕振宇)

(上接第128面)

- [27] LURAIN J R. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4(11): 2005 – 2017.
- [28] PENG Z, ZHANG C, ZHOU W J, *et al.* The STAT3/NF $\kappa$ B signaling axis-mediated chemotherapy resistance is reversed by Raddeanin A via inducing apoptosis in choriocarcinoma cells[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5370 – 5382.
- [29] BEACH J A, NARY L J, HIRAKAWA Y, *et al.* E4BP4 facilitates glucocorticoid-evoked apoptosis of human leukemic CEM cells via upregulation of Bim[J]. *J Mol Signal*, 2011, 6(1): 13.
- [30] BEACH J A, NARY L J, HOVANESSIAN R, *et al.* Correlation of glucocorticoid-mediated E4BP4 upregulation with altered expression of pro-and anti-apoptotic genes in CEM human lymphoblastic leukemia cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 451(3): 382 – 388.
- [31] PRICEMAN S J, KIRZNER J D, NARY L J, *et al.* Calcium-dependent upregulation of E4BP4 expression correlates with glucocorticoid-evoked apoptosis of human leukemic CEM cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344(2): 491 – 499.
- [32] NISHIMURA Y, TANAKA T. Calcium-dependent activation of nuclear factor regulated by interleukin 3/adenovirus E4 promoter-binding protein gene expression by calcineurin/nuclear factor of activated T cells and calcium/calmodulin-dependent protein kinase signaling[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(23): 19921 – 19928.
- [33] DORN D C, KOU C A, PNG K J, *et al.* The effect of cantharidin on leukemic stem cells[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(9): 2186 – 2199.
- [34] YEUNG J, OSULLIVAN E, HUBANK M, *et al.* E4BP4 expression is regulated by the t(17; 19)-associated oncoprotein E2A-HLF in pro-B cells[J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(5): 560 – 567.
- [35] WU S J, LI J Y, CAO M S, *et al.* A novel integrated gene coexpression analysis approach reveals a prognostic three-transcription-factor signature for glioma molecular subtypes[J]. *BMC Syst Biol*, 2016, 10(Suppl 3): 71.
- [36] KENIRY M, DEARTH R K, PERSANS M, *et al.* New frontiers for the NFIL3 bZIP transcription factor in cancer, metabolism and beyond[J]. *Discoveries (Craiova)*, 2014, 2(2): e15.
- [37] UNOKI M, NAKAMURA Y. Growth-suppressive effects of BPOZ and EGR2, two genes involved in the PTEN signaling pathway[J]. *Oncogene*, 2001, 20(33): 4457 – 4465.
- [38] SADOWSKI S M, PUSZTASZERI M, BRULHART-MEYNET M C, *et al.* Identification of differential transcriptional patterns in primary and secondary hyperparathyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6): 2189 – 2198.

(本文编辑: 周娟)