

胃癌中FOXOs基因表达与幽门螺杆菌感染的相关性及临床意义

文俊淞¹, 张效泽¹, 彭强², 刘宝玉³, 朱耀东¹

Correlation Between FOXOs Genes Expression and *Helicobacter Pylori* Infection in Gastric Cancer and Its Clinical Significance

WEN Junsong¹, ZHANG Xiaoze¹, PENG Qiang², LIU Baoyu³, ZHU Yaodong¹

1. Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Oncology Department, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 3. The Second Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding Author: ZHU Yaodong, E-mail: zhuyaodong2013@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression of transcription factor forkhead box protein O (FOXO) genes in gastric cancer tissues and their correlation and clinical significance with *Helicobacter pylori* (Hp) infection. **Methods** The expression levels of FOXOs genes (including FOXO1, FOXO3, FOXO4, and FOXO6) were detected by immunohistochemistry in cancer tissues and paracancerous tissues from 41 gastric cancer patients with Hp (-) and 29 gastric cancer patients with Hp (+), as well as in gastric tissues from 30 healthy individuals. The correlation between FOXOs expression and Hp infection, clinical pathological features was analyzed. The relationship between FOXOs expression and survival prognosis of gastric cancer patients was analyzed using the Kaplan-Meier plotter. **Results** Compared with those in the Hp(-) gastric cancer tissues, the expression levels of FOXO1, FOXO4, and FOXO6 were higher in the Hp(+) gastric cancer tissues ($P<0.05$). Meanwhile, the expression levels of FOXO1, FOXO3, and FOXO4 in the Hp(+) gastric cancer tissues were lower than that in the paracancerous tissues ($P<0.05$) and normal tissues ($P<0.0001$). The expression of FOXOs in gastric cancer tissues was closely correlated with the degree of differentiation, depth of infiltration, lymph node metastasis, and TNM stage of gastric cancer ($P<0.05$). Meanwhile, FOXO1/3 was associated with the survival prognosis of patients with gastric cancer. **Conclusion** Hp infection promotes the expression of FOXO1/4/6 in gastric cancer tissues. The high expression of tumor suppressor genes FOXO1/4 may be one of the reasons for better prognosis in Hp (+) gastric cancer patients. FOXOs genes are widely involved in regulating the disease progression of gastric cancer, which has certain value for disease treatment.

Key words: Gastric cancer; FOXOs; Hp; Clinicopathologic features

Funding: National Natural Science Foundation of China (No.82274355); Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2208085MH278)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 探讨转录因子叉头框蛋白O (FOXOs) 基因在胃癌组织中的表达及其与幽门螺杆菌 (Hp) 感染的相关性和临床意义。**方法** 免疫组织化学法检测41例Hp (-) 和29例Hp (+) 胃癌患者的癌组织、癌旁组织及30名健康者胃组织中FOXOs (包括FOXO1、FOXO3、FOXO4及FOXO6) 基因

的表达水平, 分析其表达与Hp感染、临床病理特征的相关性, Kaplan-Meier plotter数据库分析其与胃癌患者生存预后的关系。**结果** 与Hp (-) 胃癌组织相比, Hp (+) 胃癌组织中FOXO1、FOXO4和FOXO6的表达水平偏高 ($P<0.05$); 而Hp (+) 胃癌患者的癌组织中FOXO1、FOXO3和FOXO4表达水平却低于癌旁组织 ($P<0.05$) 及正常胃组织 ($P<0.0001$)。FOXOs在胃癌组织中的表达率与胃癌分化程

收稿日期: 2024-04-27; 修回日期: 2024-07-01

基金项目: 国家自然科学基金 (82274355); 安徽省自然科学基金 (2208085MH278)

作者单位: 1. 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科; 2. 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院胃肠外科; 3. 230022 合肥, 安徽医科大学第二临床医学院

通信作者: 朱耀东 (1984-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事中西医结合治疗恶性肿瘤的基础与临床研究, E-mail: zhuyaodong2013@163.com, ORCID: 0000-0002-0923-2049

作者简介: 文俊淞 (1996-), 男, 硕士在读, 主要从事中西医结合治疗恶性肿瘤的基础与临床研究, ORCID: 0000-0003-1884-5864

度、浸润深度、淋巴结转移和TNM分期等密切相关 ($P < 0.05$)。同时, FOXO1/3与胃癌患者生存预后有关。

结论 Hp感染促进胃癌组织中FOXO1/4/6的表达, 抑癌基因FOXO1/4的高表达可能是Hp (+)的胃癌患者具有更好预后的原因之一; FOXOs基因广泛参与调控胃癌的疾病进程, 这对疾病治疗具有一定价值。

关键词: 胃癌; FOXOs; Hp; 临床病理特征

中图分类号: R735.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

胃癌 (Gastric cancer, GC) 是常见的消化道肿瘤之一, 据2022年流行病学数据, 其发病率和死亡率均居全球恶性肿瘤的第五位^[1]。胃癌病因、病机纷繁复杂, 且起病隐匿, 早期症状常不典型, 严重影响着疾病的诊治和预后。长久以来, 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 被认为是胃癌的首要致病因素, 约65%的胃癌由Hp引起^[2]。病程中, Hp持续增殖, 刺激胃黏膜促进炎症反应, 死亡后释放细菌组分参与调节宿主细胞功能。转录因子叉头框蛋白O (Forkhead box O, FOXOs) 家族, 包括抑癌的FOXO1、FOXO3 (FOXO3a)、FOXO4及促癌的FOXO6等在肿瘤发生发展中参与癌细胞增殖、发育、代谢和迁移等多种生物过程。有研究表明, Hp激活外泌体细胞因子, 通过癌变相关通路, 如FOXO、PI3K/Akt等, 以刺激炎症反应、癌变和癌症进展^[3]; 而体外胃上皮细胞感染Hp的实验中亦证实, Hp激活PI3K/Akt通路, 促使FOXO1/3a磷酸化和胞质异位^[4]。Hp历来作为促癌因素为人所知, 然而有流行病学数据表明, Hp阳性的胃癌患者拥有更好的临床预后^[5-6]。而在胃癌中, Hp的持续感染与FOXOs基因表达之间的相互关系尚未完全阐明。本研究应用免疫组织化学检测胃癌中FOXOs的表达情况, 分析其表达与Hp感染、患者临床病理特征及生存预后的关系, 旨在为胃癌的临床治疗提供一定理论帮助。

1 资料与方法

1.1 临床资料

组织标本取自2018年1月—2019年12月安徽医科大学第一附属医院手术切除的70例胃癌组织及其相应的癌旁组织。其中男36例, 女34例, 中位年龄56岁 (38~75岁)。Hp (-)者41例, Hp (+)者29例, 中高分化者16例, 低分化者54例, I~II期20例, III~IV期50例, 伴淋巴结转移者46例, 无淋巴结转移者24例。另取30例健康人胃组织标本作为

对照。所有患者均采用2016年国际抗癌联盟 (UICC) 及美国肿瘤学会 (AJCC) 颁布的第八版胃癌TNM分期标准进行胃癌临床分期, 所有患者术前均未采取放疗或化疗。本试验经我院伦理委员会批准, 并获得了所有受试者知情同意。

1.2 主要试剂

FOXO1/3/4/6鼠抗人单克隆抗体和免疫组织化学二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司; DAB显色剂购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 IHC染色

切片脱蜡复水后在含有0.3%过氧化氢的PBS中浸泡30 min阻断过氧化物酶活性, 枸橼酸溶液加热修复抗原, 血清封闭, 滴加FOXO1、FOXO3、FOXO4和FOXO6一抗在37℃下孵育2 h, 再加二抗, 显色, 封片。用PBS液作阴性对照并设置对应的阳性对照。结果判读: 阳性反应显浅黄色、棕黄色或深褐色。每张切片于400倍视野下随机选取5个区域观察, 据其染色强弱和阳性细胞比例进行评分。染色强度: 不着色为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分。染色广度 (即阳性细胞率): 无阳性细胞为0分, 阳性细胞数 $\geq 1\%$ ~25%为1分, $> 25\%$ ~50%为2分, $> 50\%$ ~75%为3分, $> 75\%$ 为4分。染色总分=染色强度 \times 染色广度, 其中0~3分为阴性, 4~12分为阳性。

1.4 统计学方法

采用统计软件SPSS 26.0和GraphPad Prism 10进行数据分析, 结果采用独立样本 t 检验; Cox比例风险回归模型用于单因素和多因素的预后分析, Kaplan-Meier Plotter数据库用于生存分析, 计量资料表示 $\bar{x} \pm s$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FOXOs的表达与胃癌临床病理特征的关系

FOXOs在胃癌组织中的表达与患者的性别、年龄和肿瘤大小无相关性 ($P > 0.05$), 而与胃癌组织分化程度、浸润深度、淋巴结转移和TNM分期等因素密切相关 ($P < 0.05$)。FOXO1/3/4的表达水平在高/中分化组、无淋巴结转移组、I+II期组和未穿透肌层者中分别高于低分化组、有淋巴结转移组、III+IV期组和浸润至浆膜/膜外者 (均 $P < 0.05$); 然而, FOXO6的表达却与之相反, 结果均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表1。

2.2 FOXOs的表达与Hp感染的关系

与Hp (-)胃癌组织相比, Hp (+)胃癌组织中的FOXO1/3/4阳性染色主要定位于腺上皮细胞的

表 1 FOXOs与胃癌临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between FOXOs and clinicopathologic features of gastric cancer patients

Clinical characteristics	n	FOXO1		χ^2	P	FOXO3		χ^2	P	FOXO4		χ^2	P	FOXO6		χ^2	P
		+	-			+	-			+	-			+	-		
Gender				0.549	0.459			0.172	0.678			3.603	0.058			0.206	0.650
Male	36	18	18			27	9			24	12			21	15		
Female	34	20	14			24	10			15	19			18	16		
Age (years)				0.007	0.934			0.050	0.822			0.379	0.538			1.747	0.186
<55	31	17	14			23	8			16	15			20	11		
≥55	39	21	18			28	11			23	16			19	20		
Tumor size (cm)				2.053	0.152			0.001	0.973			0.059	0.809			0.066	0.789
<5	26	17	9			20	6			14	12			15	11		
≥5	44	21	23			34	10			25	19			24	20		
Tumor growth site				0.002	0.967			0.266	0.606			0.446	0.504			1.588	0.208
Antrum	37	20	17			26	11			22	15			18	19		
Non-antrum	33	18	15			25	8			17	16			21	12		
Tumor differentiation				6.077	0.014			4.578	0.032			8.493	0.004			7.930	0.005
Moderate+well	16	12	4			15	1			14	2			4	12		
Poor	54	26	28			36	18			25	29			35	19		
Serosal invasion				5.557	0.010			7.065	0.008			14.68	<0.001			6.346	0.012
No	29	21	8			26	3			24	5			11	18		
Yes	41	17	24			25	16			15	26			28	13		
Lymph node metastasis				3.018	0.003			6.534	0.011			11.29	0.001			4.911	0.027
No	24	19	5			22	2			20	4			9	15		
Yes	46	19	27			29	17			19	27			30	16		
TNM stage				10.64	0.001			10.43	0.001			17.51	<0.001			7.504	0.006
I+II	20	17	3			20	0			19	1			6	14		
III+IV	50	21	29			31	19			20	30			33	17		

胞质，胞核中少有分布；在Hp（+）胃癌患者癌旁组织和正常组织中更倾向于在胞核中表达。而FOXO6不论是在胃癌组织，还是癌旁及正常组织中，仅于核中可见。FOXO1在Hp（+）胃癌患者组织中的表达水平明显高于Hp（-）组患者（ $P < 0.001$ ），FOXO4/6的表达亦偏高（ $P < 0.05$ ），但FOXO3的表达与是否感染Hp无明显相关性（ $P > 0.05$ ）；同时，FOXO1/3/4在Hp（+）胃癌组织中的表达低于癌旁及正常组织（ $P < 0.05$ ），但胃癌组织中FOXO6的表达较癌旁及正常组织却无明显差异，见表2、图1。

表 2 FOXOs在胃癌组织中的表达(n (%))

Table 2 Expression of FOXOs in gastric cancer tissues (n (%))

FOXOs	Groups		χ^2	P
	Hp(+)(n=29)	Hp(-)(n=41)		
FOXO1(+)	20(69.0)	18(43.9)	4.299	0.038
FOXO3(+)	22(75.9)	29(70.7)	0.226	0.634
FOXO4(+)	23(79.3)	16(39.0)	11.170	0.0008
FOXO6(+)	22(75.9)	17(41.5)	8.146	0.0043

2.3 患者预后的Cox回归分析

Cox风险比例回归模型对胃癌患者的预后进行单因素和多因素回归分析，其结果显示，FOXO1/3/4

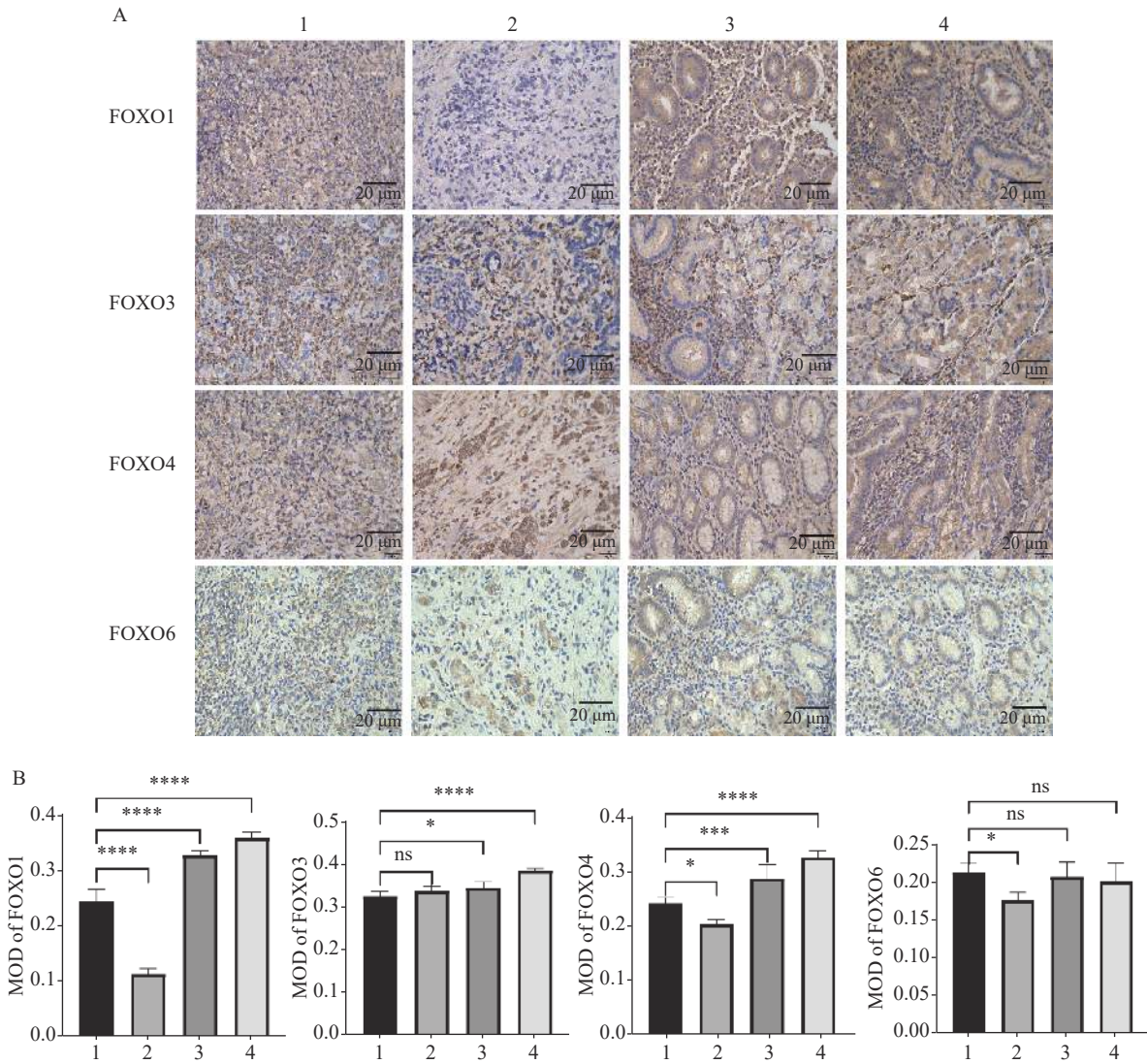
基因表达阳性提示有更好的临床预后，而分化程度低、浸润深度深、有淋巴结转移和TNM分期高等则是胃癌预后不良的因素（ $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 Kaplan-Meier Plotter生存预后分析

根据Kaplan-Meier Plotter数据库建议，因数据集GSE62254（ $n=300$ ）具有与其他数据集明显不同的特征（更长的生存期和转移表达），故去除该数据集。再对其余数据集进行FOXOs基因的生存预后分析，包括GSE14210（ $n=145$ ）、GSE15459（ $n=200$ ）、GSE22377（ $n=43$ ）、GSE29272（ $n=268$ ）、GSE51105（ $n=94$ ）等数据集中的592例患者。结果显示，FOXO1/3高表达的胃癌患者总生存期（OS）明显高于低表达患者，结果均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）；FOXO4/6基因表达水平却与患者OS无明显相关性（ $P > 0.05$ ），见图2。

2.5 FOXO1/4在胃癌中的表达与其他基因的关系

通过LinkedOmics分析TCGA数据库中415例患者的FOXO1/4及其他基因的表达情况，以探究胃癌中FOXO1/4与其他基因的表达关系。火山图结果显示，共有11 903个基因与FOXO1共同表达，其中包括MAPK13、AKT3等；10 135个基因与FOXO4共表达，其中包括HIF-1 α 、PKM2、HK2、LDHA等，见图3。



1: Hp (+) cancerous tissue group; 2: Hp (-) cancerous tissue group; 3: Hp (+) paracancerous tissue group; 4: Hp (+) normal tissue group; A: expression of FOXO1, FOXO3, FOXO4, and FOXO6 in cancerous, paracancerous of gastric cancer patients (n=70), and normal tissues (n=30); B: quantification of FOXO1, FOXO3, FOXO4 and FOXO6 expression in various tissues; *: P<0.05, ***: P<0.001, ****: P<0.0001, ns: no significant.

图1 FOXOs基因在胃癌、癌旁及正常组织中的表达

Figure 1 Expression of FOXO genes in gastric cancer, paracancerous and normal tissues

表3 影响胃癌患者预后的Cox单因素及多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox analyses of factors affecting the prognosis of patients with gastric cancer

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
FOXO1 (+ vs. -)	0.566 (0.395-0.737)	<0.05	0.136 (0.021-0.887)	<0.05
FOXO3 (+ vs. -)	0.266 (0.083-0.848)	<0.05	0.132 (0.055-0.320)	<0.05
FOXO4 (+ vs. -)	0.317 (0.115-0.869)	<0.05	0.217 (0.069-0.683)	<0.05
FOXO6 (+ vs. -)	0.250 (0.028-2.219)	>0.05		
Gender (Male vs. Female)	1.208 (0.477-3.062)	>0.05		
Age (<55 vs. ≥55 years)	0.682 (0.296-1.729)	>0.05		
Differentiation (Poor vs. Moderate+well)	7.236 (1.335-38.648)	<0.05	14.059 (4.433-44.590)	<0.05
Serosal invasion (No vs. Yes)	0.249 (0.068-0.907)	<0.05	0.071 (0.022-0.226)	<0.05
Lymph node metastasis (Yes vs. No)	4.555 (1.010-20.546)	<0.05	6.168 (1.238-30.725)	<0.05
TNM stage (III+IV vs. I+II)	9.534 (1.186-71.115)	<0.05	21.210 (3.810-164.331)	<0.05

3 讨论

FOX蛋白质是“螺旋-转角-螺旋”类蛋白质超家

族的一个亚群，其中O亚型FOXO蛋白是该家族中重要成员，其在哺乳动物中有四种亚型：FO-

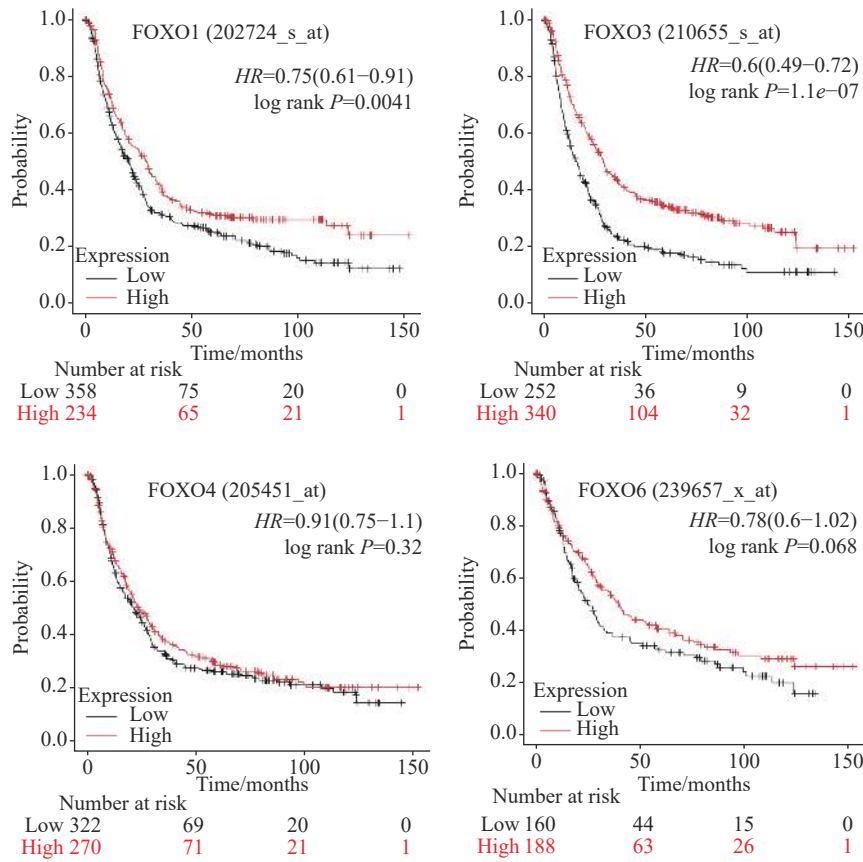


图2 Kaplan-Meier Plotter分析FOXOs基因表达与胃癌患者生存预后的关系
Figure 2 Kaplan-Meier plotter analysis of the relationship between FOXOs gene expression and survival prognosis of patients with gastric cancer

XO1、FOXO3、FOXO4和FOXO6^[7-8]。FOXO1/3/4常借助在细胞核和细胞质之间的穿梭通过转录调节参与炎症反应、糖代谢、细胞周期阻滞、细胞凋亡、DNA修复和抵抗氧化应激等生物过程，从而发挥着广泛的抗肿瘤作用。本研究中LinkedOmics数据库的基因共表达分析结果也预示着FOXO1/4在胃癌治疗研究中的巨大潜力。研究表明，FOXO1可抑制胃癌细胞中NF-κB的激活，进而通过抑制NF-κB/cyclin D1信号通路，阻止胃癌细胞增殖^[9]；FOXO3参与细胞凋亡、分化、代谢、增殖等多种生物过程，正常细胞中FOXO3可通过降低细胞周期蛋白的表达水平来抑制细胞周期进程，Xie等^[10]发现下调FOXO3可激活PI3K/Akt通路增加Snail的表达，导致胃癌生长、侵袭、转移；而PI3K/AKT的激活又导致FOXO4磷酸化^[11-12]。FOXOs从胞核转移并保留在胞质，进而可通过诱导细胞周期抑制蛋白p27^{KIP1}等的表达诱导细胞凋亡和生长停滞^[13]。这与我们的研究结果一致，FOXO1/3/4在胃癌细胞的胞核及胞质中均可见阳性表达，而更集中于胞质。在Hp(+)的胃癌组织中，这一现象更加明显，可能的解释是Hp促进其从胞核向胞质中的转移，这也被Tabassam等^[4]在体外胃上皮细胞感染Hp的实验中被证明，Hp自身毒力因子OipA可促进FOXO1/3a的

磷酸化和胞质易位。

FOXO6最初仅在中枢神经系统中被发现，然而随后的研究证实FOXO6也表达于外周组织，但由于其缺乏NES序列，因此不能在细胞核和细胞质之间穿梭，仅位于细胞核^[14]。因此，我们未曾在胞质中发现FOXO6的阳性表达，由此我们猜测，Hp促进FOXOs基因的核质转移依赖于FOXOs基因本身的序列结构。

大量研究表明，作为Correa级联学说中“炎-癌”链反应的始动因素之一，Hp感染可通过诱导氧化应激造成DNA损伤、或促使DNA甲基化调控肿瘤相关基因的表达、或影响胃癌干细胞分化，进而促进胃癌的发生与进展。FOXO1/3/4历来作为抑癌基因为人所熟知，He等^[15]研究发现在Hp裂解液长期的刺激下，可促进ERK磷酸化，进而通过抑制FOXO4及其下游基因BCL-6、BNIP3和ATG12的水平，参与调控上皮细胞增殖及抑制细胞的自噬和凋亡；张超等^[16]的研究亦表明Hp感染率与FOXO4的表达呈负相关。而Tabassam等^[4]的实验中发现Hp并不影响FOXO1/3a表达的总量。根据既往相关流行病学研究，与Hp(-)胃癌患者相比，Hp(+)胃癌患者却有更好的总生存期^[5-6]；也有研究表明来自于Hp的空泡毒素A(VacA)能诱导人胃癌细胞

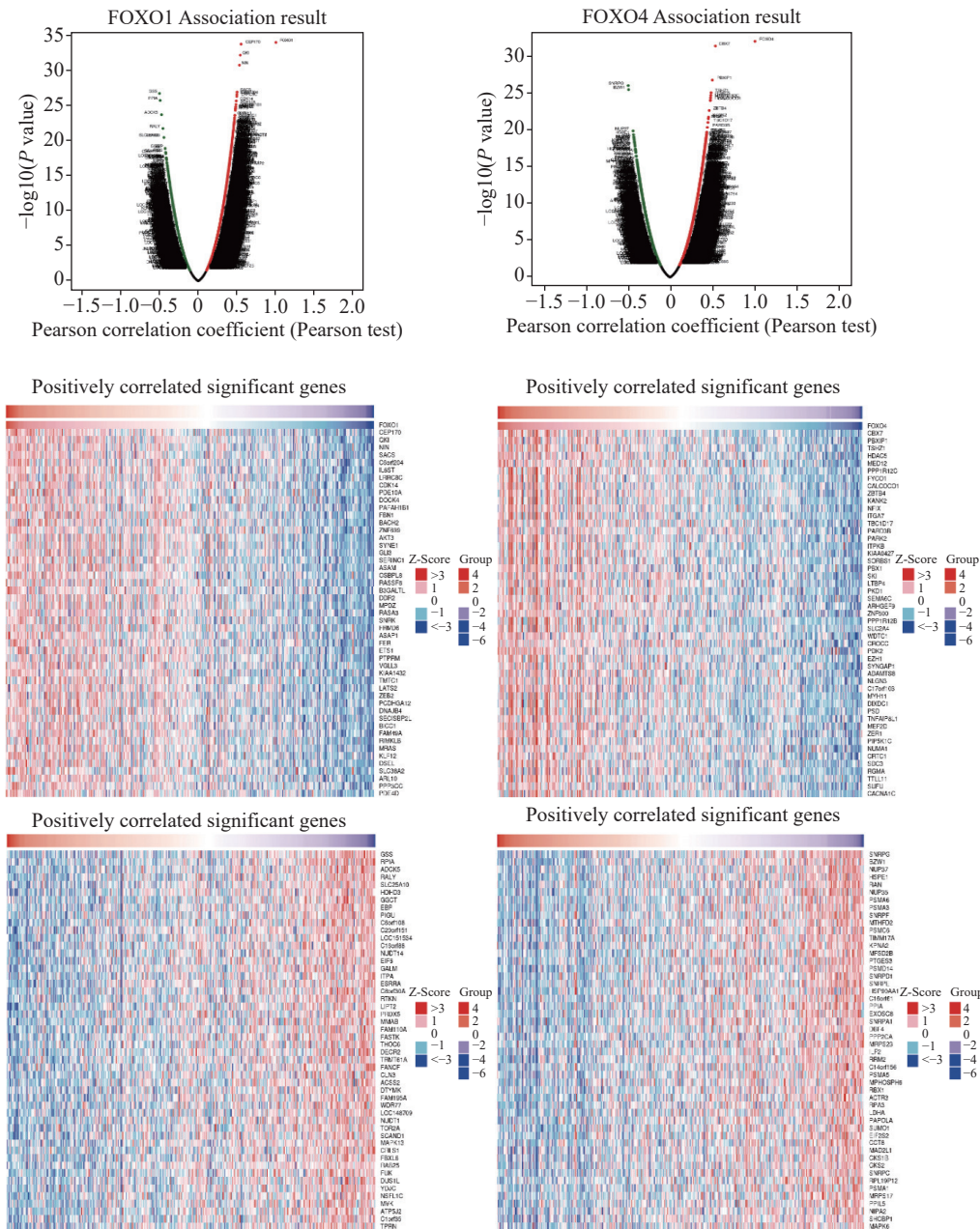


图3 LinkedOmics数据库分析FOXO1/4的共同表达基因
Figure 3 LinkedOmics database analysis of FOXO1/4 coexpressed genes

株 (SGC7901) 自噬^[17-18]。而FOXO6的高表达却常与胃癌的进展及不良预后呈正相关^[19]。本研究结果显示, 与Hp (-) 胃癌患者相比, Hp (+) 胃癌患者其癌组织中FOXO1/4/6表达水平均偏高 ($P < 0.05$), 这提示其表达水平与Hp感染呈正相关, 而Kaplan-Meier Plotter数据库的生存预后分析结果显示, FOXO1/3的高表达与患者总生存期 (OS) 的延长有关。综上所述, Hp可通过调控FOXOs基因表达、影响其活性、促进其胞质转移和FOXOs相关通路等影响疾病进程及临床预后, 但Hp对FOXOs的调控方向可能并不单一, 其可能受他因素影响, 如Hp的种属、疾病阶段, 这需要进一步探究。

另外, 我们的研究亦表明, FOXOs基因的表达与性别、年龄、肿瘤生长部位及肿瘤大小等无相关性 ($P > 0.05$), 而与肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移、TNM分期相关 (均 $P < 0.05$), FOXO1/3/4在胃癌组织中表达明显下调, 且随着肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移的加重而降低, 而FOXO6与之相反, 这与既往大多数学者的研究结果一致^[20-22], 这表明FOXOs可能与胃癌细胞的分化及其转移、侵袭过程有关, 且FOXO1/3/4在胃癌的发生和进展过程中发挥着负调控作用, 而FOXO6则促进胃癌进程。

总之, 我们的研究显示, FOXOs家族在胃癌

的发生发展中扮演者重要的角色, 在Hp (+) 胃癌患者的胃黏膜组织中, 抑癌基因FOXO1及FOXO4的高表达与Hp感染密切相关, 这可能是Hp (+) 胃癌患者通常具有更好预后的原因之一, 研究结果或许能帮助我们Hp (+) 胃癌的临床治疗提供一定帮助, 但影响疾病预后的因素是复杂的, 其不仅受制于菌株种属, 也与环境因子、宿主基因型特征和治疗因素等有关, 这有待于进一步的探究。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Bures J, Kopácová M, Rejchrt S, *et al.* Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Vnitřní lékařství*, 2011, 57(12): 993-999.
- [3] Atrisco-Morales J, Ramírez M, Castañón-Sánchez CA, *et al.* In Peripheral Blood Mononuclear Cells *Helicobacter pylori* Induces the Secretion of Soluble and Exosomal Cytokines Related to Carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8801.
- [4] Tabassam FH, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori*-associated regulation of forkhead transcription factors FoxO1/3a in human gastric cells[J]. *Helicobacter*, 2012, 17(3): 193-202.
- [5] Jia Z, Zheng M, Jiang J, *et al.* Positive *H. pylori* status predicts better prognosis of non-cardiac gastric cancer patients: results from cohort study and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 155.
- [6] Pan S, Li K, Huang B, *et al.* Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4): 290.
- [7] Yadav RK, Chauhan AS, Zhuang L, *et al.* FOXO transcription factors in cancer metabolism[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 50: 65-76.
- [8] Murtaza G, Khan AK, Rashid R, *et al.* FOXO Transcriptional Factors and Long-Term Living[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3494289.
- [9] Yu DA, Yoon J, Ko YS, *et al.* Forkhead transcription factor FOXO1 inhibits nuclear factor- κ B in gastric cancer[J]. *APMIS*, 2014, 122(9): 848-855.
- [10] Xie T, Wu D, Li S, *et al.* microRNA-582 potentiates liver and lung metastasis of gastric carcinoma cells through the FOXO3-mediated PI3K/Akt/snail pathway[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5201-5212.
- [11] Zhang M, Zhang X. The role of PI3K/AKT/FOXO signaling in psoriasis[J]. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311(2): 83-91.
- [12] Lu W, Ni Z, Jiang S, *et al.* Resveratrol inhibits bile acid-induced gastric intestinal metaplasia via the PI3K/AKT/p-FoxO4 signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(3): 1495-1507.
- [13] Chen Q, Ganapathy S, Singh KP, *et al.* Resveratrol induces growth arrest and apoptosis through activation of FOXO transcription factors in prostate cancer cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15288.
- [14] Moon KM, Lee B, Kim DH, *et al.* FOXO6 inhibits melanogenesis partly by elevating intracellular antioxidant capacity[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101624.
- [15] He Y, Wang C, Zhang X, *et al.* Sustained Exposure to *Helicobacter pylori* Lysate Inhibits Apoptosis and Autophagy of Gastric Epithelial Cells[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 581364.
- [16] 张超, 王德荣, 曲飞, 等. 转录因子FOXO4与胃癌及Hp感染关系的临床研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2013, 16(3): 210-213. [Zhang C, Wang DR, Qu F *et al.* Clinical study of transcription factor FOXO4 in gastric cancer and its relationship with *H. pylori* infection[J]. *Zhongguo Xian Dai Pu Tong Wai Ke Jin zhan*, 2013, 16(3): 210-213.]
- [17] Luo J, Bai L, Tao J, *et al.* Autophagy induced by *H. pylori* VacA regulated the survival mechanism of the SGC7901 human gastric cancer cell line[J]. *Genes Genomics*, 2021, 43(10): 1223-1230.
- [18] 李云, 罗娟. 幽门螺杆菌Vac A通过SIRT1/FOXO1信号轴促进胃癌细胞的自噬[J]. *云南师范大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(4): 74-78. [Li Y, Luo J. *Helicobacter pylori* Vac A promotes autophagy in gastric cancer cells via the SIRT1/FOXO1 signaling axis[J]. *Yunnan Shi Fan Da Xue Xue Bao(Zi Ran Ke Xue Ban)*, 2021, 41(4): 74-78.]
- [19] Wang JH, Tang HS, Li XS, *et al.* Elevated FOXO6 expression correlates with progression and prognosis in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31682-31691.
- [20] 刘丰瑞, 姚明, 汤宁. 胃癌组织中FoxO1、MAPLC3、Beclin1的表达及临床意义[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(2): 159-162. [Liu FR, Yao M, Tang N. Expression and clinical significance of FoxO1, MAPLC3 and Beclin1 in gastric cancer[J]. *Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2020, 26(2): 159-162.]
- [21] 常亮, 李婧婧, 区应亮, 等. 胃癌组织中miR-21、STAT3、FOXO3a表达及临床意义[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(1): 71-73. [Chang L, Li JJ, Ou YL, *et al.* Expression and clinical significance of miR-21, STAT3 and FOXO3a in gastric cancer tissues[J]. *Lin Chuang Jun Yi Za Zhi*, 2019, 47(1): 71-73.]
- [22] 申昌军, 张帅. FOXO6和SPON2表达水平与胃癌患者疾病进展和预后的关系分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(2): 128-133. [Shen CJ, Zhang S. Analysis of relationship between FOXO6 and SPON2 expression and disease progression and prognosis in gastric cancer[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Xiao Hua Za Zhi*, 2020, 28(2): 128-133.]

[编辑校对: 刘红武]

作者贡献:

文俊淞: 试验实施、结果分析、论文撰写与修改

张效泽: 试验实施、结果分析

彭强: 试验标本收集

刘宝玉: 数据收集与整理

朱耀东: 研究设计、主持并指导研究