

• 论 著 •

老年重症肺炎患者血清 FOXO1、ATG7 水平及与短期预后的关系*

生淑红, 许 靖, 付佑辉

上海市第七人民医院呼吸内科, 上海 200137

摘 要:目的 探讨老年重症肺炎患者血清叉头状转录因子 1(FOXO1)、自噬相关基因 7(ATG7)的表达水平及与短期预后的关系。方法 选取 2020 年 8 月至 2022 年 8 月该院收治的 122 例老年重症肺炎患者作为病例组,另选取同期来该院进行健康体检的 105 例老年人作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 FOXO1、ATG7 的表达水平。根据患者重症肺炎确诊后 28 d 内是否死亡分为存活组($n=91$)和死亡组($n=31$)。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 FOXO1、ATG7 表达水平对老年重症肺炎短期死亡的预测价值,采用多因素 Logistic 回归分析探讨老年重症肺炎短期死亡的影响因素。结果 病例组患者血清 FOXO1、ATG7 表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t=7.615, 29.591, P<0.05$);老年重症肺炎死亡组患者血清 FOXO1、ATG7 表达水平均高于生存组,差异有统计学意义($t=10.029, 9.399, P<0.05$)。血清 FOXO1、ATG7 预测老年重症肺炎患者短期死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.733(95%CI:0.673~0.799)、0.826(95%CI:0.756~0.893),两者联合预测的 AUC 为 0.908(95%CI:0.862~0.949)。FOXO1、ATG7 与急性生理与慢性健康评估(APACHE II)评分呈正相关($r=0.693, 0.627$, 均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,APACHE II 评分 ≥ 22.56 分($OR=3.589, 95\%CI:1.714\sim 7.515$),FOXO1 ≥ 10.67 ng/mL($OR=2.529, 95\%CI:1.232\sim 5.193$),ATG7 ≥ 16.35 pg/mL($OR=2.875, 95\%CI:1.414\sim 5.845$)是老年重症肺炎患者死亡的危险因素($P<0.05$)。结论 老年重症肺炎患者血清 FOXO1、ATG7 表达水平明显升高,二者可用于评估老年重症肺炎患者的短期预后。

关键词:重症肺炎; 叉头状转录因子 1; 自噬相关基因 7; 预后; 老年

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.014 **中图法分类号:**R563.1;R446.1

文章编号:1673-4130(2024)10-1218-05 **文献标志码:**A

Levels of serum FOXO1 and ATG7 in elderly patients with severe pneumonia and their relationship with short-term prognosis*

SHENG Shuhong, XU Jing, FU Youhui

Department of Respiratory Medicine, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China

Abstract: **Objective** To explore the levels of serum forkhead transcription factor 1 (FOXO1) and autophagy-related gene 7 (ATG7) in elderly patients with severe pneumonia and their relationship with short-term prognosis. **Methods** A total of 122 elderly patients with severe pneumonia admitted to the hospital from August 2020 to August 2022 were selected as the case group, and 105 elderly people who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of FOXO1 and ATG7 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The patients were divided into the survival group ($n=91$) and the death group ($n=31$) according to whether they died within 28 days after the diagnosis of severe pneumonia. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum FOXO1 and ATG7 levels for short-term mortality in elderly patients with severe pneumonia. The influencing factors for short-term mortality in elderly patients with severe pneumonia were explored by multivariate Logistic regression analysis. **Results** The serum FOXO1 and ATG7 levels in the case group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=7.615, 29.591, P<0.05$). The serum expression levels of FOXO1 and ATG7 in the death group were higher than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($t=10.029, 9.399, P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum FOXO1 and ATG7 for predicting short-term mortality in elderly pa-

* 基金项目:浦东新区科技发展基金项目(PKJ2020-Y14)。

作者简介:生淑红,女,主治医师,主要从事肺部感染方面的研究。

tients with severe pneumonia was 0.733 (95%CI:0.673–0.799) and 0.826 (95%CI:0.756–0.893), respectively, and the AUC of FOXO1 combined with ATG7 for predicting short-term mortality in elderly patients with severe pneumonia was 0.908 (95%CI:0.862–0.949). FOXO1 and ATG7 were positively correlated with acute physiology chronic health evaluation (APACHE II) score ($r=0.693, 0.627, P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression showed that APACHE II score ≥ 22.56 (OR=3.589, 95%CI:1.714–7.515), FOXO1 ≥ 10.67 ng/mL (OR=2.529, 95%CI:1.232–5.193), ATG7 ≥ 16.35 pg/mL (OR=2.875, 95%CI:1.414–5.845) were risk factors for death in elderly patients with severe pneumonia ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of FOXO1 and ATG7 are significantly increased in elderly patients with severe pneumonia, and both could be used to evaluate the short-term prognosis of elderly patients with severe pneumonia.

Key words: severe pneumonia; forkhead transcription factor 1; autophagy related gene 7; prognosis; elderly

据报道,我国 60 岁及以上老年人口达 2.64 亿人,占总人口的 18.70%,其中 65 岁及以上人口为 1.9 亿人,占总人口的 13.50%^[1]。近年来,我国人口老龄化趋势明显加快,老年肺部感染的患病率逐年上升^[2]。老年人群器官开始退化,免疫力下降,且大多有基础疾病,易发生肺部感染并可发展成重症甚至死亡,且预后较差,治疗费用高。因此,早期诊断并及时采取有效治疗是提高患者生活质量与改善预后的重要保障。叉头状转录因子 1(FOXO1)是一种重要的细胞信号转导因子,它在调节细胞增殖、凋亡和氧化应激等方面起着重要的作用^[3]。有研究表明^[4], FOXO1 与心血管疾病、糖尿病、肥胖等慢性疾病的发生发展有关,其作为生物标志物可用于预测和诊断多种疾病。自噬相关基因 7(ATG7)是一种重要的自噬相关基因,其表达产物在细胞自噬过程中发挥重要作用,ATG7 的表达水平可以调节细胞自噬水平,当 ATG7 表达水平升高时,细胞自噬水平也相应升高,其与多种疾病的发生发展有关,如神经退行性疾病、癌症、自身免疫性疾病等^[5-7]。血清 FOXO1 和 ATG7 的表达水平与老年重症肺炎患者短期预后之间的关系尚未见研究报道,本研究拟探讨血清 FOXO1、ATG7 联合检测用于预测老年重症肺炎短期预后的效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 8 月至 2022 年 8 月本院收治的 122 例老年重症肺炎患者纳入研究作为病例组,其中男 68 例,女 54 例,平均体重指数(BMI)为 (23.35 ± 3.37) kg/m²,年龄 60~82 岁,平均 (70.47 ± 6.65) 岁。另选取同期来本院进行健康体检的 105 例老年人作为对照组,其中男 55 例,女 50 例,平均 BMI 为 (22.87 ± 2.89) kg/m²,年龄 60~83 岁,平均 (70.21 ± 8.14) 岁。两组研究对象的 BMI、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)重症肺炎诊断标准参考 2018 年版中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南^[8];(3)患者或家属知情同意。排除标准:(1)合并严重的肝肾功能障碍患者;(2)合并恶性肿瘤患者;(3)严重

免疫抑制患者;(4)临床资料不完整患者;(5)合并新型冠状病毒感染患者;(6)近期接受过放疗、化疗的患者。对照组为体检的健康人群。收集记录所有患者确诊当天的病历资料及 28 d 的预后情况(生存或死亡)。病历资料包括年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、冠心病、糖尿病、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病情况。所有受试者均知情同意且自愿参与本研究。本研究已获院内医学伦理委员审核批准。

1.2 方法

1.2.1 指标检测 病例组于入院次日(对照组于体检当日)清晨采集空腹静脉血 4 mL,2 500 r/min 离心 10 min,取血清至 -70°C 冰箱保存,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 FOXO1、ATG7、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、血清 C 反应蛋白(CRP)、急性生理与慢性健康评估(APACHE II)评分水平,最低检出限分别为 0.062 ng/mL、0.094 pg/mL、0.08 ng/mL、0.01 ng/L、0.039 mg/L,试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司,所有操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,批间变异系数 $<10\%$,批内变异系数 $<8\%$ 。检测仪器为 Varioskan LUX 多功能酶标仪,购自美国赛默飞世尔科技公司。采用全自动流式血细胞计数仪检测白细胞计数(WBC),试剂盒购自青旗(上海)生物技术有限公司,检测仪器为深圳市瑞沃德生命科技有限公司生产的 C100 自动细胞计数仪。

1.2.2 APACHE II 评分^[9] 包括 3 个部分:急性生理评分(APS)、年龄评分和慢性健康评分。其中,APS 包括 12 项生理指标,应该选择入 ICU 最初 24 h 内的最差值进行评分;年龄评分基于入院时的年龄,分数为 0~6 分;慢性健康评分基于以下 3 个因素:(1)慢性健康状况的严重程度,分数为 0~2 分;(2)急性生理学的变化,分数为 0~2 分;(3)器官衰竭的数量,分数为 0~2 分。APACHE II 评分的理论最高值为 71 分。

1.2.3 预后分组 根据患者重症肺炎确诊后 28 d 内是否死亡,分为存活组($n=91$)和死亡组($n=31$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行

数据分析。计量资料采用单样本 K-S 拟合优度法进行正态性检验,若呈正态分布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本比较采用 t 检验;采用四格表 χ^2 检验比较构成比表示的计数资料;应用 Pearson 相关分析探讨血清 FOXO1、ATG7 水平与 APACHE II 评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 FOXO1、ATG7 水平对老年重症肺炎短期死亡的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析探讨老年重症肺炎短期死亡的影响因素。双侧检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 病例组与对照组临床特征的比较 病例组患者年龄、性别、BMI、高血压史及糖尿病史等与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),血清 FOXO1、ATG7 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 死亡组与生存组血清 FOXO1、ATG7 水平比较 老年重症肺炎死亡组患者血清 FOXO1、ATG7 表达水平均高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 FOXO1、ATG7 表达水平对老年重症肺炎患者短期死亡的预测效能 当血清 FOXO1、ATG7 截断值分别为 10.67 ng/mL、16.35 pg/mL 时,其预测老年重症肺炎患者短期死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.733(95%CI:0.673~0.799)、0.826(95%CI:0.756~0.893)。两者联合预测的 AUC 为 0.908(95%CI:0.862~0.949)。见表 3。

2.4 FOXO1、ATG7 与 APACHE II 评分的关系 Pearson 相关分析结果显示,血清 FOXO1、ATG7 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.693$ 、 0.627 ,均 $P<0.05$)。见图 1。

表 1 病例组与对照组临床特征及 ATGT、FOXO1 水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n 或 $n(\%)$]				
项目	病例组 ($n=122$)	对照组 ($n=105$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	70.47±6.65	70.21±8.14	0.265	0.791
性别			0.786	0.375
男	68	55		
女	54	50		
BMI(kg/m ²)	23.35±3.37	22.87±2.89	1.142	0.255
高血压史	43(35.25)	31(29.52)	2.582	0.108
糖尿病史	89(72.95)	80(76.19)	0.956	0.328
ATG7(pg/mL)	16.11±1.37	7.56±2.83	29.591	<0.001
FOXO1(ng/mL)	10.37±2.53	8.25±1.42	7.615	<0.001

2.5 老年重症肺炎患者短期死亡的单因素分析 老年重症肺炎死亡组与生存组年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、冠心病、糖尿病、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、IL-6、CRP 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),死亡组 WBC、PCT、APACHE II 评分均大于生存组,差异有统计学意义($t=9.602$ 、 12.189 、 8.917 , $P<0.05$),见表 4。

表 2 死亡组与生存组血清 FOXO1、ATG7 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	FOXO1(ng/mL)	ATG7(pg/mL)
死亡组	31	13.72±2.35	20.34±4.15
生存组	91	9.23±1.46	14.66±2.66
t		10.029	9.399
P		<0.001	<0.001

表 3 血清 FOXO1、ATG7 水平对老年重症肺炎患者短期死亡的预测效能					
检测指标	AUC	95%CI	截断值	特异度(%)	灵敏度(%)
FOXO1	0.733	0.673~0.799	10.67 ng/mL	57.25	90.28
ATG7	0.826	0.756~0.893	16.35 pg/mL	66.44	90.28
FOXO1+ATG7	0.908	0.862~0.949	—	85.16	86.37

注:—表示无数据。

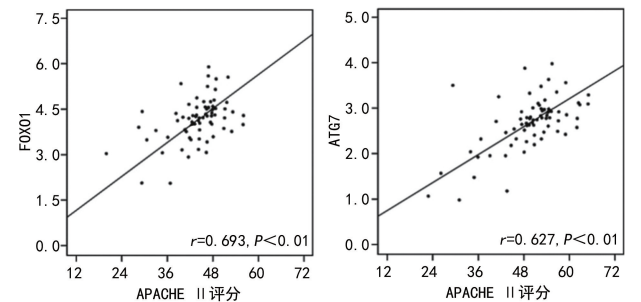


图 1 FOXO1、ATG7 与 APACHE II 评分的关系

2.6 老年重症肺炎短期死亡的多因素 Logistic 回归

分析 本研究将老年重症肺炎患者预后死亡设为因变量(否=0、是=1),将单因素分析中差异有统计学意义的指标及 FOXO1、ATG7 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,赋值:WBC($<10.45 \times 10^9 \cdot L^{-1}=0$ 、 $\geq 10.45 \times 10^9 \cdot L^{-1}=1$),PCT($<4.14 \text{ ng/mL}=0$ 、 $\geq 4.14 \text{ ng/mL}=1$),APACHE II 评分($<22.56 \text{ 分}=0$ 、 $\geq 22.56 \text{ 分}=1$),FOXO1($<10.67 \text{ ng/mL}=0$ 、 $\geq 10.67 \text{ ng/mL}=1$),ATG7($<16.35 \text{ pg/mL}=0$ 、 $\geq 16.35 \text{ pg/mL}=1$)。结果显示,APACHE II 评分 ≥ 22.56 分,FOXO1 $\geq 10.67 \text{ ng/mL}$,ATG7 $\geq 16.35 \text{ pg/mL}$ 是老年重症肺炎患者死亡的危险因素($P<$

0.05),见表 5。

表 4 老年重症肺炎患者短期死亡的单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或 n 或 $n(\%)$]

项目	死亡组($n=31$)	生存组($n=91$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	73.89 $\pm$ 7.22	73.15 $\pm$ 8.26	0.444	0.658
性别(n)			0.115	0.735
男	18	50		
女	13	41		
吸烟史	21(67.74)	46(50.55)	3.473	0.062
饮酒史	13(41.94)	33(36.26)	0.398	0.528
BMI(kg/m ²)	23.11 $\pm$ 3.45	23.38 $\pm$ 2.46	0.474	0.637
支气管哮喘	31(100.00)	90(98.90)	0.016	0.899
慢性阻塞性肺疾病	29(93.55)	87(95.60)	0.034	0.853
高血压	10(32.26)	33(36.26)	0.205	0.651
冠心病	25(80.65)	78(85.71)	0.569	0.451
糖尿病	22(70.97)	67(73.62)	0.104	0.747
IL-6(ng/L)	12.72 $\pm$ 2.16	11.74 $\pm$ 2.67	1.847	0.067
CRP(mg/L)	13.47 $\pm$ 2.51	12.18 $\pm$ 2.28	1.568	0.147
WBC($\times 10^9\cdot L^{-1}$)	13.56 $\pm$ 3.62	8.35 $\pm$ 2.17	9.602	<0.001
PCT(ng/mL)	7.26 $\pm$ 1.71	3.68 $\pm$ 0.46	14.067	<0.001
APACHE II 评分	26.49 $\pm$ 5.31	19.28 $\pm$ 3.28	8.917	<0.001

表 5 老年重症肺炎短期死亡的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
WBC	1.147	0.643	3.182	0.074	3.149(0.893~11.104)
PCT	0.914	0.475	3.703	0.054	2.494(0.983~6.328)
APACHE II 评分	1.278	0.377	11.492	0.001	3.589(1.714~7.515)
FOXO1	0.928	0.367	6.394	0.011	2.529(1.232~5.193)
ATG7	1.056	0.362	8.510	0.004	2.875(1.414~5.845)

3 讨 论

重症肺炎危害大,可能导致呼吸衰竭、休克等并发症,甚至危及生命。由于老年患者的特殊身体状况,肺炎在老年人中具有自身的特点,包括疾病进展迅速、症状不典型、易导致漏诊和误诊等^[10]。此外,老年人也可能出现肺外症状,如意识异常、食欲减退、腹痛、腹泻等,部分患者还可能有相应的器官功能障碍。近年来,重症肺炎已成为常见的感染性疾病,且发病率逐渐升高^[11]。因此,若早期能较准确地评估患者预后并及时采取有效治疗措施,对老年重症肺炎患者的生命健康将有重要意义。

在临床实践中,疾病严重情况及预后评估常采用 APACHE II 评分,其在 ICU 患者病情评估方面能提供较准确的信息^[12]。本研究中多因素 Logistic 回归分析显示,APACHE II 评分是老年重症肺炎不良预后的危险因素之一,但其涉及指标较多,无法快速评估风险大小。FOXO1 是 FOXO 家族中发现最早的成员之一,其在肝细胞、脂肪细胞及胰岛 β 细胞的胰岛素作用中扮演重要角色^[13]。有研究表明^[14],FOXO1 通过 PI3K/AKT 信号通路聚集多重下游信号分子,

以调节细胞内外应激信号之间的平衡,最终导致机体发生与之相关的疾病。FOXO1 在 DNA 损伤/修复、糖代谢、血管生成、应激、细胞凋亡和肿瘤发生等过程中发挥重要作用^[15]。有研究显示^[16],FOXO1 可作为乳腺癌等肿瘤疾病的生物标志物,其在乳腺癌组织中的表达水平低于正常组织,且表达水平与肿瘤的分级和预后有关。另一项研究表明^[17],在 2 型糖尿病和肥胖患者中,FOXO1 的表达水平升高,且其与胰岛素抵抗和 β 细胞功能受损有关,FOXO1 可以作为糖尿病和胰岛素抵抗的预测和诊断标志物之一。本研究结果显示,血清 FOXO1 预测老年重症肺炎患者短期预后的 AUC 为 0.733,可作为预测老年重症肺炎短期死亡的血清指标之一,血清 FOXO1 的表达水平与老年重症肺炎患者的短期预后密切相关,高 FOXO1 表达水平的患者具有更高的病死率,血清 FOXO1 可以作为预测老年重症肺炎患者预后的生物标志物,但存在预测特异度较低的缺点。

有研究显示^[18],ATG7 是一种重要的自噬相关基因,其调控机制和生物学特性在机体的生理和病理过程中发挥重要作用。ATG7 的水平和活性受到多种

因素的调节,如营养物质、能量状态、激素和细胞因子等^[19]。在自噬启动阶段,ATG7 需要通过泛素化修饰来激活其功能,同时还需要与其他自噬相关因子如 ATG1、ATG5 和 ATG12 等相互作用,以完成自噬体的形成^[20]。本研究结果显示,死亡组患者血清 ATG7 水平明显高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$),多因素 Logistic 回归分析中,调整混杂因素后,ATG7 仍是老年重症肺炎患者死亡的独立危险因素,提示 ATG7 在重症肺炎预后的评价中具备一定价值。本研究发现,血清 FOXO1、ATG7 联合检测时预测老年重症肺炎短期死亡的 AUC 明显高于各项单独预测,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 FOXO1、ATG7 对老年重症肺炎短期死亡的预测均具有较高的灵敏度、特异度,且两者联合检测时的预测效能更佳。血清中高水平 FOXO1、ATG7 可能预示着老年重症肺炎患者的短期预后不良,这为深入了解老年重症肺炎的发病机制提供了新的视角,并可能为开发新的治疗策略提供线索。本研究首次探讨了老年重症肺炎患者血清 FOXO1 和 ATG7 水平与短期预后之间的关系,为深入理解老年重症肺炎的发病机制提供了新的视角。采用多因素回归分析方法,对血清 FOXO1 和 ATG7 的水平与患者短期预后之间的关系进行了客观评估,为临床预测老年重症肺炎患者的预后提供了新的生物标志物。

综上所述,血清 FOXO1、ATG7 具有诊断老年肺部感染严重程度的价值,也可用于评估患者的短期预后,临床上具有重要意义。本研究仍存在一定的局限性,首先,这是一项单中心研究,结果可能存在一定的偏差。其次,本文未能在研究中探究如何通过调控 FOXO1 和 ATG7 的水平来改善老年重症肺炎患者的预后,这需要在未来的研究中进一步探讨。

参考文献

[1] 张现苓,明艳.第七次全国人口普查年龄数据准确性分析[J].人口研究,2022,46(4):27-39.

[2] 戴靖榕,李婕,李燕,等.老年多病共存住院患者肺部感染影响因素[J].中华医院感染学杂志,2022,32(24):3731-3735.

[3] ZHANG M, SUI W, XING Y, et al. Angiotensin IV attenuates diabetic cardiomyopathy via suppressing FOXO1-induced excessive autophagy, apoptosis and fibrosis[J]. Theranostics, 2021, 11(18):8624-8639.

[4] ADIGUZEL D, CELIK-OZENCI C. FOXO1 is a cell-specific core transcription factor for endometrial remodeling and homeostasis during menstrual cycle and early pregnancy[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(3):570-583.

[5] BASELLI G A, JAMIALAHMADI O, PELUSI S, et al. Rare ATG7 genetic variants predispose patients to severe fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2022, 77(3):596-606.

[6] COLLIER J J, GUISSART C, OLÁHOVÁ M, et al. De-

velopmental consequences of defective ATG7-Mediated autophagy in humans[J]. N Engl J Med, 2021, 384(25):2406-2417.

[7] 贾艳燕,刘婷,方敬爱,等.糖尿病肾病患者血清 Beclin1、ATG7 与蛋白尿相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(3):228-230.

[8] 于翠香,王西艳.《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》解读[J].中国医刊,2021,56(9):951-953.

[9] 李茹,杨晓宇,杜贤荣,等.红细胞分布宽度与血小板比值联合乳酸、APACHE II 评分对脓毒症休克的预测价值[J].浙江医学,2023,45(7):697-701.

[10] 刘丽红,屈满英,刘莹,等.成人重症肺炎临床特征及病原学分析[J].中华急诊医学杂志,2022,31(11):1521-1525.

[11] 贾亚杰.重症肺炎患者外周血 MCP-1、KL-6、CD64 指数对预后的联合预测价值及临床意义[J].国际检验医学杂志,2023,44(5):571-575.

[12] 孙才智,仲伯蒙,沈华,等.血清甲状腺激素对脓毒症休克患者短期预后的预测价值[J].中华急诊医学杂志,2021,30(2):183-188.

[13] CAI P, LU Y, YIN Z, et al. Baicalein ameliorates osteoporosis via AKT/FOXO1 signaling[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(13):17370-17379.

[14] LI W, ZHU Q, XU X, HU X. MiR-27a-3p suppresses cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting FOXO1[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(8):11727-11737.

[15] HUANG J C, DUAN C C, JIN S, et al. HB-EGF induces mitochondrial dysfunction via estrogen hypersecretion in granulosa cells dependent on cAMP-PKA-JNK/ERK-Ca²⁺-FOXO1 pathway[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(5):2047-2059.

[16] NATHANAEL J, SUARDANA P, VIANNEY Y M, et al. The role of FOXO1 and its modulation with small molecules in the development of diabetes mellitus: a review[J]. Chem Biol Drug Des, 2022, 99(2):344-361.

[17] ZHANG Z, HUANG N, XV F, et al. Decreased FOXO1 expression is correlated with poor prognosis in myelodysplastic syndromes[J]. Curr Oncol, 2022, 29(10):6933-6946.

[18] YAO H, LI J, LIU Z, et al. Ablation of endothelial Atg7 inhibits ischemia-induced angiogenesis by upregulating Stat1 that suppresses Hif1a expression[J]. Autophagy, 2023, 19(5):1491-1511.

[19] LIVINGSTON M J, SHU S, FAN Y, et al. Tubular cells produce FGF2 via autophagy after acute kidney injury leading to fibroblast activation and renal fibrosis[J]. Autophagy, 2023, 19(1):256-277.

[20] WANG Y, LU X, WANG X, et al. atg7-Based autophagy activation reverses doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Circ Res, 2021, 129(8):166-182.