专家述评

肝癌相关锌指蛋白/转录因子异常机制及其临床价值

赛文莉[1]，姚　敏[2]，姚登福[1]
1.南通大学附属医院 临床医学研究中心（南通 226001）；2.南通大学医学院免疫学系（南通 226001）

【摘　要】肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是我国常见恶性肿瘤之一，其发生发展机制复杂且尚未完全阐明。锌指蛋白家族（zinc finger protein family，ZNFs）是人类基因组中最大的转录因子家族，越来越多临床和基础研究证据显示ZNFs及其Krüppel-like转录因子（KLFs）在HCC发生、发展中异常表达，发挥促癌或抑癌作用，其中部分因子有望成为HCC的新标志物和治疗靶点。本文述评了肝癌ZNFs/KLFs表达及其临床价值研究的新进展。

【关键词】锌指蛋白　肝细胞癌　调控机制　肿瘤标志物
【中图分类号】R575.1　文献标志码 A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.06.001

Mechanism of liver cancer-associated zinc finger protein/transcription factor disorders and their clinical value

SAI Wen-li[1], *YAO Min*[2], *YAO Deng-fu*[1]
1.*Research Center of Clinical Medicine, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China*; 2.*Department of Immunology, Medical School of Nantong University, Nantong 226001, China*

【**Abstract**】Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in China, with its mechanism of development and progression remaining to be fully elucidated. Zinc finger protein family (ZNFs) is the largest transcription factor family in human genome; more and more clinical and basic research evidences have shown that abnormal ZNFs/Krüppel-like factors (KLFs) expression was observed during the development and progression of HCC, playing a cancer-promoting or -inhibiting role; some of the factors show promise for new tumor biomarkers or therapeutic targets for HCC. This article reviews the recent research advances in ZNFs/KLFs expression in HCC and their clinical value.

【**Key words**】Zinc finger protein　Hepatocellular carcinoma　Regulatory mechanism　Tumor biomarker

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是我国最常见的恶性肿瘤之一。HCC发生的主要病原学因素与慢性持续性乙肝病毒（HBV）、丙肝病毒（HCV）感染，非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）及毒物摄入等密切相关[1-3]，为多基因参与、多阶段进展的肝细胞恶性转化。其机制复杂，早期诊断难，治疗效果不理想，预后差[4-5]。临床与基础的最新研究显示，锌指蛋白家族（zinc finger proteins，ZNFs）是人类基因组中最大的转录因子家族，是参与调控细胞分化、胚胎发育和多种疾病相关的功能性蛋白质[6]。复杂的ZNFs及其多达18种的Krüppel-like转录因子（KLFs）异常与多种肿瘤进展[7]。作为转录激活因子调控细胞周期和增殖分化，在肝细胞恶性转化或HCC进展中，已发现有多种ZNFs和至少7种KLFs参与HCC细胞增殖、分化、侵袭和转移过程[8]。本文综评了HCC进展密切相关ZNFs和KLFs研究的新

基金项目：国家自然科学基金（81673241）；南通市科技项目（MS12019016，MS12020021）
第一作者简介：赛文莉，硕士。
通信作者：姚登福，教授，博士，博导。E-mail：yaodf@ahnmc.com

进展。

1 ZNFs/KLFs结构与功能

由2%人类基因编码ZNFs具丰富生物多样性功能，参与调控细胞分化、胚胎发育，参与多种肿瘤进展[8]。除与DNA结合外，也与RNA、蛋白质和脂质相互作用的能力[9]。依据锌指半胱氨酸（Cys）和组氨酸（His）残基所围绕Zn^{2+}空间构型，可将ZNFs分为C_2H_2样（C_2H_2 like）、塞结状（Gag knuckle）、高音谱号（treble clef）、带状（Zinc ribbon）、Zn_2/Cys_6型（Zn_2/Cys_6）、TAZ_2样（TAZ_2 domain like）、短Zn^{2+}结合环（short Zinc binding loops）和金属硫蛋白（metallothionein）等8种[6]。广泛研究的是C_2H_2型，其蛋白羧基端以线性重复排列，除串联锌指结构外含Krüppel相关保守盒（Krüppel-associated box）、痘病毒锌指（poxvirus zinc finger）等功能域[7]。KLFs含17个成员（KLF1~17）由73个氨基酸组成，羧基端含3个保守C_2H_2结构域，锌指含23～25个氨基酸，不同成员间高度保守，可激活/抑制靶基因转录，优先与“GC box”或“CACCC”位点结合，含与靶DNA结合锌指结构域[10-11]。

ZNFs含通过结合Zn^{2+}稳定的短的可自我折叠形成“手指”结构的蛋白质，具有重复结构的氨基酸模板，相隔特定距离的胱氨酸结合锌指，因其自身结构特点可选择性结合特异的靶结构[12-13]，与靶分子DNA、RNA、DNA-RNA序列特异性结合，在转录和翻译水平上调控靶向基因表达，在基因表达调控、细胞分化、胚胎发育等过程中发挥重要作用[14-15]。KLFs通过多种调控机制对靶基因进行激活或抑制，控制靶基因表达，功能异同，可分为：①与羧基末端结合蛋白（Ctbp）相互作用的转录抑制因子KLF_3、KLF_8和KLF_{12}；②结合去乙酰酶的转录激活因子$KLF_{1\sim2}$、$KLF_{4\sim7}$；③与共同转录辅助抑制因子sin3A相互作用而产生抑制因子$KLF_{9\sim11}$、$KLF_{13\sim14}$和KLF_{16}[6,16-17]。KLFs可调节生长、发育、分化、增殖和胚胎发育等，通过多种调控机制激活或抑制靶基因表达，具有相对组织特异性，诱导多能干细胞，参与机体免疫调节和新血管生成，或与不同启动子结合后异常转录，从而影响肿瘤的生物行为[18-19]。

2 肿瘤相关ZNFs/KLFs表达与调控机制

ZNFs/KLFs分布于人体多种组织，在前列腺癌、甲状腺癌、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、肠癌、膀胱癌、乳腺癌和宫颈癌等多种肿瘤中异常表达，发挥促癌或抑癌作用[20-25]。睾丸组织表达的ZNF165为组织特异性抗原（CT-Ag），但三阴性乳腺癌（TNBC）中见CT-Ag表达，与SMAD3结合调控转化生长因子-β依赖基因转录，促进TNBC细胞增殖和肿瘤生长[26]。原发性结肠癌中ZNF281表达在肿瘤进展过程中增加，并与复发相关，ZNF281是EMT调控网络的一个组成部分，它有助于结直肠癌的转移形成[27]。膀胱癌中ZNF165 mRNA和蛋白均过表达，可作为一种新的诊断生物标志物或用于发展膀胱肿瘤特异性免疫治疗的靶点。KLF_6在前列腺癌、神经胶质细胞瘤、结直肠癌、肝癌等中是一种肿瘤抑制因子，不同剪接变异体可在不同肿瘤起源、发展过程中发挥作用[28-29]。

ZNFs结构复杂，功能巨大，调控机制形式多样[12,30]，如C_2H_2型ZNF在HCC进展中调控可归类①转录水平调控：*ZNFs*基因启动子CpG岛区域被甲基化，从而抑制*ZNFs*基因转录；②转录后水平调控：ZNFs蛋白在肿瘤组织中的表达差异由癌症相关的miRNA调控；③翻译后水平调控：不同的环境刺激会激活信号转导级联反应，使ZNFs发生翻译后修饰，如乙酰化、磷酸化等，PTMs调控影响ZNFs蛋白与其他蛋白和靶基因DNA结合的能力；④与序列特异性DNA结合水平调控：ZNFs以不同结构域或蛋白翻译后修饰（protein post-translational modifications，PTMs）结合方式招募相互作用蛋白[31]，包括转录辅助激活因子/辅助抑制因子、染色质修饰因子和其他转录因子，最终与序列特异性DNA结合激活或抑制下游基因调控细胞的增殖、凋亡、侵袭与转移，且不同调控层次致ZNFs在肿瘤发生中的作用机制异同[32]。

3 ZNFs/KLFs对HCC的促进作用

ZNFs/KLFs表达在HCC进展过程中发挥调控作用，包括转录辅助激活因子/辅助抑制因子、染色质修饰因子和其他转录因子，最终与序列特异性DNA结合激活下游基因调控癌细胞增殖、抑制凋亡、促进侵袭或转移等，肝癌相关ZNFs/KLFs的促进作用归纳详见表1。

3.1 促进肝癌细胞增殖

由12个锌指结构域组成的ZNF233在HCC组织中显著过表达，与患者的肿瘤分期及预后相关，细胞研究证实敲除*ZNF233*基因可抑制癌细胞增殖[30]；定位于1号染色体的ZNF281（ZBP99）由Snail和

表1 几种肝癌相关ZNFs/KLFs的促癌作用[33-48]

名称	别名	靶基因	可能机制	文献
ZNF233	–	–	促癌细胞增殖	[30-33]
ZNF281	ZBP99	–	促癌细胞增殖	[34]
ZNF384	NM, CIZ	*Cyclin D1*↑	促癌细胞增殖	[35]
ZNF191		*Wnt 8B*	促癌细胞增殖	[36]
ZNF143		*CDC6*, *MDIG*	促癌细胞增殖	[37]
ZNF267	HZF2	–	促癌细胞增殖和迁移	[38]
ZNF217	ZABC1	*CDH1*↓	促癌细胞增殖、侵袭	[39]
ZNF667	MIPU1	*Bax*↓	促癌细胞增殖、迁移和侵袭	[40]
KLF5		*RAS/ERK*,*p53*,*PI3K/AKT*,*TGF*-β	调控癌细胞增殖、凋亡、血管生成、干细胞转化和EMT等	[41]
ZNF689	TIPUH1	*Bak*↓,*miR-339*	抑制凋亡,拮抗miR-339	[42]
ZNF32	ZNF637	*C1QBP*↑	经SP1-ZNF32-C1QBP抑制凋亡	[43]
ZNF687	PDB6	*BMI*↑,*OCT4*↑, *NANOG*↑	促HCC复发	[44]
KLF8		*MMP-9*,*I3K/AKT*等	调控VEGF,促进浸润及转移	[45]
ZFHX3		*VEGFA*, *HIF-1*α	发挥血管生成活性	[46]
ZFX	ZNF926	*Nanog*↑,*SOX2*↑	诱导癌细胞自我更新和化疗耐药	[47]
ZNF165	CT53等	–	诱导体液免疫反应	[48]

miR-34a/b/c共同调控,参与胚胎干细胞分化与组织发育,其表达促HCC增殖与转移有关;沉默ZNF281显著下调炎症介质(IL-8, IL-1 β, IL-17, IL-23)和上皮间质转化(EMT)信号、TIMP-1、纤维连接蛋白和α-SMA表达,EMT诱导因子Snail直接诱导*ZNF281*转录,抑制miR-34a/b/c,缓解ZNF281mRNA被miR-34下调[34]。HCC组织ZNF384表达,上调Cyclin D1促HCC细胞增殖,且与肿瘤复发和总体生存率差明显相关[35]。ZNF191与Wnt8B启动子nt1491(ATTAATT)和nt1178 (ATTC ATT)结合,经Wnt通路促进HCC增殖;HCC组织中ZNF143过表达,通过与序列特异性DNA结合,具转录因子活性在体内外促进癌细胞增殖、集落形成和肿瘤生长[36-37]。肝癌ZNF267、ZNF217和ZNF667过表达,通过调节Bcl-2和Bax表达促进细胞增殖、侵袭和迁移[38-40];KLF5过表达上调CD44使HCC细胞耐药,小干扰RNA敲除KLF5,影响HCC细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等生物学行为[41]。

3.2 阻断促凋亡信号

*ZNF32*定位于10q23-q24染色体区域,在HCC显著上调,在活性氧(ROS)下SP1靶向激活*ZNF32*转录、靶基因补体1q结合蛋白(C1QBP)活化逃避氧化应激诱导的凋亡;ZNF689具有致瘤性,与转录辅助阻遏物TIF1β相互作用,通过抑制Bak/Bax/Bid通路阻断促凋亡信号,其表达与瘤体大小、包膜浸润及微血管浸润显著相关;ZNF689过表达者总生存时间短、预后差[42-43]。

3.3 促新血管生成与复发

HCC组织ZNF687为C_2H_2型,其上调活化NF-kB靶基因参与调节新血管生成[44]。*KLF8*为促癌基因,肝癌*KLF8*表达与*MMP-9*正相关,*MMP-9*是*KLF8*下游靶基因,KLF8表达致MMP-9增加,促进癌细胞的浸润及转移,KLF8通过PI3K/AKT通路诱导VEGF表达,可活化Wnt/β-catenin通路参与肝癌浸润和转移,Wnt3a可刺激KLF8表达;另KLF8表达提高β-catenin对T-cell factor 4的招募能力,诱导下游靶基因c-Myc、cyclin D1及Axin1活化,促进HCC转移与复发[45-46]。

3.4 其它作用

胚胎干细胞(ESC)和造血干细胞中ZFX高表达,在51.8%肝癌过表达,体外细胞水平上,沉默*ZFX*基因转录使癌细胞发生G0/G1期阻滞,而抑制HCC细胞的自我更新、集落形成和细胞增殖能力,使HCC对顺铂药物敏感性增加;ZFX与Nanog和Sox-2启动子结合后在HCC细胞中过表达,体内移植模型显示ZFX过表达促进HCC生长,显示肝癌细胞具有干性和多功能性[47]。HCC中表达的ZNF165核苷酸序列与睾丸中ZNF165相同,以重组ZNF165,测定HCC患者ZNF165,仅5%患者血清检到ZNF165抗体,表明ZNF165为新的CT抗原,引起体液免疫反应参与

肿瘤生物学[48]。

4 ZNFs/KLFs对HCC的抑制作用

同样，庞大的ZNFs/KLFs表达在HCC进展过程中，发挥转录抑制、激活下游抑癌基因、诱导细胞凋亡、激活P53、抑制相关通路关键信号分子阻止癌细胞EMT转化，对HCC侵袭或转移等具有抑制作用，临床及基础研究发现的主要相关ZNFs/KLFs，见表2。

4.1 诱导肝癌细胞凋亡

表2 几种肝癌相关ZNFs/KLFs的抑癌作用[49-60]

名称	别名	靶基因	可能机制	文献
ZNF307	ZNF427	*BAX*、*BCL-2*	调节Caspase-3、BAX和BCL-2，诱导凋亡	[49]
ZBP89	ZNF-148	*Bak*↑	诱导细胞凋亡，抑制干细胞更新	[50]
KLF9		*p53*	稳定p53、诱导细胞凋亡、Sin3A抑制	[51]
ZNF545	ZFP82	*NF-kB*	抑制NF-kB、增殖、迁移、侵袭，诱导凋亡 等	[52]
ZNF774		*Notch2*↓	NuRD下调Notch2分子、抑制增殖、侵袭和转移	[53]
KLF10	TIEG1	*TGF-β/SMAD*	介导TGF-β 诱导凋亡、Sin3A抑制	[54]
ZNF382	KS1	*FOS*↓、*JUN*↓、*DVL2*↓、*FZD1*↓	抑制Wnt/β -catenin及AP-1通路，激活P53，诱导凋亡	[55]
KLF4	胃、肠富集	*CD9*, *CD81*	抑制Wnt、EMT，上调Notch，诱导干细胞，激活p53、p21等	[56]
KLF17		*TGF-β1/Smad3*	调节EMT，上调DNA增加转移能力	[57]
KLF6	SV_{1-3}		抗细胞增殖、促进细胞凋亡	[58-59]
ZHX2		*SREBP1c*	增加miR-24-3p，抑制NAFLD进展HCC	[60]

ZNF307（ZKSCAN4、ZSCAN36和ZNF427）显著下调，作为一种肿瘤抑制剂通过诱导细胞凋亡抑制癌细胞增殖。HCC组织和细胞中ZNF307过表达，调控凋亡关键因子如caspase-3、BAX和BCL-2，促进细胞凋亡[49]。ZBP89（ZNF148、BFCOL1和BERF-1）与Bak启动子靶向结合促进其转录，抑制干性细胞更新，诱导癌细胞凋亡[50]。KLF9为抑癌基因，在肝癌组织表达下调。KLF9直接结合p53启动子近端区域内GC盒稳定p53，其药理学或遗传活化对HCC可能具有治疗作用，对SK-Hep1和HepG2细胞生长有明显抑制作用，并致细胞凋亡[51]。位于19q13.13号染色体上ZNF545过表达，可抑制肝癌Snur449和Huh7细胞增殖、迁移和侵袭，诱导细胞G1/S期阻滞和凋亡，体内、外研究证实其机制为抑制NF-KB活化、细胞增殖和移植瘤生长[52]。

4.2 抑制相关通路信号分子

ZNF774是一个转录抑制因子，亲和纯化偶联质谱法显示ZNF774与胞中Mi-2/核小体重构和去乙酰化酶复合物（NuRD）有关联，全基因组鉴定ZNF774/NuRD复合体表明，ZNF774抑制含notch2肝癌生长和迁移密切相关基因，体外抑制癌细胞增殖和侵袭，体内抑制癌细胞生长和转移。ZNF774明显下调与高notch2表达、晚期病理分期及患者总体生存率低密切相关，提示ZNF774/NuRD-notch 2轴在肝癌发生中的关键作用[53]。KLF10或称转化生长因子-β诱导早期基因1（TIEG1），为含三C2H2锌指结构域的DNA结合转录调节因子，与DNA上特异性蛋白1（SP1）位点结合并与其他调控转录因子相互作用促进/抑制基因表达，具有抗增殖作用，诱导多种癌细胞凋亡[54]。

4.3 抑制HCC侵袭转移

抑制肿瘤转移和上皮间质转化（EMT）有关。位于19q13.13号染色体ZNF382，在HBV阴性肝组织和HBV感染肝硬化组织中表达显著增高，是mir-6867靶标，作为一种潜在癌细胞抑制因子，可激活蛋白1（AP-1）和Wnt/β-catenin通路活化，激活p53表达，诱导凋亡，抑制原癌基因*FOS*和*JUN*等下游靶点发挥作用，抑制裸鼠癌细胞增殖、集落形成、迁移、侵袭和致瘤潜能，抑癌基因*ZNF382*在HBV相关HCC中受表观遗传机制调节[55]。CD9和CD81是KLF4转录靶点，调控KLF4-CD9/CD81-jnk信号通路，有望抑制HCC发展[56]。转化生长因子β-1（TGF-β1）/Smad信号通路在肿瘤抑制中起重要作用，KLF17调控Smad3依赖途径增强TGF-β1/smad信号

转导,是抗肿瘤转移和抑制肿瘤生长关键环节。沉默KLF17可降低Smad结合元件上Smad3-DNA形成,影响TGF-β1/Smad靶基因表达,调控该通路经EMT抑制HCC侵袭转移[57]。

4.4 其它作用

由4个外显子构成的KLF6位于10p15,含有3个剪接变异体(SV1、SV2、SV3)。KLF6为癌胚抗原具有转录激活功能,不同剪接变异体在肿瘤中发挥不同作用;肝癌中KLF6 SV1为促癌基因,KLF6 SV2是抑癌因子,分别发挥促癌细胞增殖和抗细胞增殖或凋亡作用[58-59]。脂肪生成被认为是肝癌发生发展关键,ZHX2为新生脂肪形成的重要抑制因子,异位表达显著抑制HCC新脂肪生成,降低FASN、ACL、ACC1和SCD1转录,与脂肪调控因子SREBP1c呈负相关。沉默或过表达ZHX2,转录水平上增加mir-24-3p作用于SREBP1c靶点致其降解,提示ZHX2抑制肝癌进展新机制,可为HCC治疗提供新策略[60]。

5 ZNFs/KLFs分析的临床价值

肝癌相关*ZNFs/KLFs*基因转录异常,在肝癌组织或循环血中的表达水平改变,有助于良恶性肝病诊断、HCC预后判别或分子靶向治疗。

5.1 良、恶性肝病鉴别

肝癌ZNF191过表达直接转录调控,在HCC增殖中发挥关键作用[36];KLF4为诱导HCC分化介质,可提高HCC预测准确性[61];KLF5转录因子在良、恶肝病中的表达存在显著差异,有助于良、恶性肝病的诊断与鉴别诊断,初步临床应用(待发表资料),显示可特异诊断HCC,优于常规AFP分析。

5.2 预后标志物

肝癌患者组织或血ZNF281、ZNF384、KLF5等表达升高,与瘤体大小、肿瘤分期、肿瘤复发及血管侵袭性等呈正相关,与患者的总体生存率差相关;HCC组织KLF4和Sp1表达与肿瘤分化显著相关;KLF6与HCC患者淋巴血管空间侵袭呈负相关,KLF6阴性患者生存时间短。*KLF17*是抑癌基因,能与突变型p53形成复合物抑制HCC患者的EMT形成。HCC中ZFHX3上调,是HIF-1a/VEGFA的血管生成因子所必需,可见ZNF281、ZNF384、KLF5等表达升高,与瘤体大小、肿瘤分期、肿瘤复发及血管侵袭性等相关,与患者总体生存率相关,可作为HCC预后标志物[34-35,41,58]。

5.3 分子靶标

ZNF267参与调控发育、增殖和分化等生物学过程,在肝硬化及癌组织均升高,靶向ZNF267可抑制HCC增殖和迁移[38]。ZNF191与Wnt8b mRNA启动子ATTAATT(nt-1491)和ATTCATT(nt-1178)结合,直接调控转录,在HCC进展中发挥关键作用[36]。KLF6过表达抑制了异种移植肿瘤的生长,在体外和体内抑制HCC生长和侵袭,具抑癌功能可能用于预防和治疗[58]。KLF5激活PI3K/AKT/Snail通路诱导EMT发生,是调控HCC中CSCs关键转录因子[41]。KLF8激活wnt/β-连环蛋白促干细胞样,靶向KLF8可抑制HCC[45]。另ZHX2表达增加miR-24-3p,可靶向SREBP1c抑制HCC进展[60]。位于20q13的ZNF217基因与miR101结合,可促进癌细胞增殖与侵袭,以及ZNF23等调控HCC增殖和分化,均可望成为HCC治疗靶点[30, 39, 62]。

6 展望

ZNFs/KLFs作为人类基因组中最大的转录因子家族,广泛参与了人体多种生物学过程,在肝细胞恶性转化中调节下游基因转录,参与细胞增殖、凋亡、侵袭与转移,发挥促癌/抑癌作用。现有资料显示ZNFs/KLFs的转录表达,与HCC关系密切,已引起医学界的高度重视,但因该家族相关分子种类繁多、结构复杂,随着对该家族相关因子研究的深入,解析HCC发病机制和论证有价值的关键ZNFs/KLFs分子,将有助于HCC早期诊断和预后判断,以及特异分子靶向干预技术开发与临床应用。

参 考 文 献

[1] McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2021, 73(S1): 4-13.

[2] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, *et al*. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.

[3] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(4): 223-238.

[4] Doycheva I, Thuluvath PJ. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: an update of a rapidly evolving field[J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(5): 588-596.

[5] Casadei-Gardini A, Orsi G, Caputo F, *et al*. Developments in predictive biomarkers for hepatocellular carcinoma therapy[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2020, 20(1): 63-74.

[6] Kim CK, He P, Bialkowska AB, *et al*. SP and KLF transcription factors in digestive physiology and diseases[J]. Gastroenterology, 2017, 152(8): 1845-1875.

[7] 孙建英, 巫梦娜, 姚敏, 等. 肝细胞癌相关转录激活因子KLFs的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(9): 1056-1062.

[8] Liu Y, Ma D, Ji C. Zinc fingers and homeoboxes family in human diseases[J]. Cancer Gene Ther, 2015, 22(5): 223-226.

[9] Ilsley MD, Gillinder KR, Magor GW, *et al*. Krüppel-like factors compete for promoters and enhancers to fine-tune transcription[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(11): 6572-6588.

[10] Eom KS, Cheong JS, Lee SJ. Structural analyses of zinc finger domains for specific interactions with DNA[J]. J Microbiol Biotechnol, 2016, 26(12): 2019-2029.

[11] Noman A, Aqeel M, Khalid N, *et al*. Zinc finger protein transcription factors: integrated line of action for plant antimicrobial activity[J]. Microb Pathog, 2019, 132: 141-149.

[12] Fu MG, Blackshear PJ. RNA-binding proteins in immune regulation: a focus on CCCH Zinc finger proteins[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(2): 130-143.

[13] Jen J, Wang YC. Zinc finger proteins in cancer progression[J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 53.

[14] Ye Q, Liu JY, Xie K. Zinc finger proteins and regulation of the hallmarks of cancer[J]. Histol Histopathol, 2019, 34(10): 1097-1109.

[15] Yi PS, Shu Y, Bi WX, *et al*. Emerging role of zinc finger protein A20 as a suppressor of hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 21479-21484.

[16] Shao M, Ge GZ, Liu WJ, *et al*. Characterization and phylogenetic analysis of Krüppel-like transcription factor (KLF) gene family in tree shrews (Tupaia belangeri chinensis)[J]. Oncotarget, 2017, 8(10): 16325-16339.

[17] Hu K, Zheng QK, Ma RJ, *et al*. Krüppel-Like factor 6 splice variant 1: an oncogenic transcription factor involved in the progression of multiple malignant tumors[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 661731.

[18] Bialkowska AB, Yang VW, Mallipattu SK. Krüppel-like factors in mammalian stem cells and development[J]. Development, 2017, 144(5): 737-754.

[19] Chen YF, Shao XJ, Cao J, *et al*. Phosphorylation regulates cullin-based ubiquitination in tumorigenesis[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(2): 309-321.

[20] Jiang WB, Xu XQ, Deng SL, *et al*. Methylation of Kruppel-like factor 2 (KLF2) associates with its expression and non-small cell lung cancer progression[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(4): 2024-2037.

[21] Ma MQ, Zhang HD, Tang P, *et al*. Association of Kruppel-like factor 4 expression with the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma patients[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 6679-6685.

[22] Tarapore RS, Yang YZ, Katz JP. Restoring KLF5 in esophageal squamous cell cancer cells activates the JNK pathway leading to apoptosis and reduced cell survival[J]. Neoplasia, 2013, 15(5): 472-480.

[23] Sawaki D, Hou L, Tomida S, *et al*. Modulation of cardiac fibrosis by Krüppel-like factor 6 through transcriptional control of thrombospondin 4 in cardiomyocytes[J]. Cardiovasc Res, 2015, 107(4): 420-430.

[24] Liu YF, Yao XF, Zhang Q, *et al*. Expression of kruppel-like factor 8 and Ki67 in lung adenocarcinoma and prognosis[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1351-1356.

[25] Zhong ZW, Zhou F, Wang D, *et al*. Expression of KLF9 in pancreatic cancer and its effects on the invasion, migration, apoptosis, cell cycle distribution, and proliferation of pancreatic cancer cell lines[J]. Oncol Rep, 2018, 40(6): 3852-3860.

[26] Gibbs ZA, Reza LC, Cheng CC, *et al*. The testis protein ZNF165 is a SMAD3 cofactor that coordinates oncogenic TGFβ signaling in triple-negative breast cancer[J]. Elife, 2020, 9: e57679.

[27] Qin CJ, Bu PL, Zhang Q, *et al*. ZNF281 regulates cell proliferation, migration and invasion in colorectal cancer through Wnt/β-catenin signaling[J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 52(6): 1503-1516.

[28] Brown AR, Simmen RCM, Raj VR, *et al*. Krüppel-like factor 9 (KLF9) prevents colorectal cancer through inhibition of interferon-related signaling[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(9): 946-955.

[29] Kim SH, Park YY, Cho SN, *et al*. Krüppel-like factor 12 promotes colorectal cancer growth through early growth response protein 1[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159899.

[30] Xie WJ, Qiao XJ, Shang LY, *et al*. Knockdown of ZNF233 suppresses hepatocellular carcinoma cell proliferation and tumorigenesis[J]. Gene, 2018, 679: 179-185.

[31] Vilas CK, Emery LE, Denchi EL, *et al*. Caught with one's zinc fingers in the genome integrity cookie jar[J].

Trends Genet, 2018, 34(4): 313-325.

[32] Yin J, Zhu JM, Shen XZ. The role and therapeutic implications of RING-finger E3 ubiquitin ligases in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2015, 136 (2): 249-257.

[33] Huan HB, Yang DP, Wen XD, *et al*. HOXB7 accelerates the malignant progression of hepatocellular carcinoma by promoting stemness and epithelial-mesenchymal transition[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 86.

[34] Zhang ZB, Yang LF, Yao X, *et al*. LncRNA-ZNF281 interacts with miR-539 to promote hepatocellular carcinoma cell invasion and migration[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020, 35(2): 137-142.

[35] He LF, Fan XX, Li YR, *et al*. Overexpression of zinc finger protein 384 (ZNF 384), a poor prognostic predictor, promotes cell growth by upregulating the expression of cyclin D1 in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 444.

[36] Liu YF, Wu D, Cheng HH, *et al*. Wnt8B, transcriptionally regulated by ZNF191, promotes cell proliferation of hepatocellular carcinoma via Wnt signaling[J]. Cancer Sci, 2021, 112(2): 629-640.

[37] Zhang LL, Huo Q, Ge C, *et al*. ZNF143-mediated H3K9 trimethylation upregulates CDC6 by activating MDIG in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2020, 80(12): 2599-2611.

[38] Schnabl B, Valletta D, Kirovski G, *et al*. Zinc finger protein 267 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes tumor cell proliferation and migration[J]. Exp Mol Pathol, 2011, 91(3): 695-701.

[39] Si WZ, Zhao Y, Zhou JS, *et al*. The coordination between ZNF217 and LSD1 contributes to hepatocellular carcinoma progress and is negatively regulated by miR-101[J]. Exp Cell Res, 2019, 379(1): 1-10.

[40] Cheng K, Chen ZZ, Liu L, *et al*. ZNF667 serves as a putative oncogene in human hepatocellular carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(6): 2523-2533.

[41] Gao W, Lu YX, Wang F, *et al*. miRNA-217 inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma cells by regulating KLF5[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (18): 7874-7883.

[42] Yi PS, Wu B, Deng DW, *et al*. Positive expression of ZNF689 indicates poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 5122-5130.

[43] Li K, Zhao G, Ao J, *et al*. ZNF32 induces anoikis resistance through maintaining redox homeostasis and activating Src/FAK signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2019, 442: 271-278.

[44] Zhang T, Huang Y, Liu W, *et al*. Overexpression of zinc finger protein 687 enhances tumorigenic capability and promotes recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. Oncogenesis, 2017, 6(7): e363.

[45] Cheng S, Zhang XP, Xu YL, *et al*. Krüppel-like factor 8 regulates VEGFA expression and angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17415.

[46] Fu CY, An N, Liu JM, *et al*. The transcription factor ZFHX3 is crucial for the angiogenic function of hypoxia-inducible factor 1α in liver cancer cells[J]. J Biol Chem, 2020, 295(20): 7060-7074.

[47] Lai KP, Chen JW, He M, *et al*. Overexpression of ZFX confers self-renewal and chemoresistance properties in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2014, 135 (8): 1790-1799.

[48] Dong XY, Yang XA, Wang YD, *et al*. Zinc-finger protein ZNF165 is a novel cancer-testis antigen capable of eliciting antibody response in hepatocellular carcinoma patients[J]. Br J Cancer, 2004, 91(8): 1566-1570.

[49] Liang YH, Li QS, Chen KL, *et al*. Zinc finger protein 307 functions as a tumor-suppressor and inhibits cell proliferation by inducing apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2017, 38(4): 2229-2236.

[50] Wang NZ, Li MY, Liu Y, *et al*. ZBP-89 negatively regulates self-renewal of liver cancer stem cells via suppression of Notch1 signaling pathway[J]. Cancer Lett, 2020, 472: 70-80.

[51] Sun JB, Wang BS, Liu Y, *et al*. Transcription factor KLF9 suppresses the growth of hepatocellular carcinoma cells in vivo and positively regulates p53 expression[J]. Cancer Lett, 2014, 355(1): 25-33.

[52] Yang WL, Yang SA, Zhang MY, *et al*. ZNF545 suppresses human hepatocellular carcinoma growth by inhibiting NF-kB signaling[J]. Genes Cancer, 2017, 8(3-4): 528-535.

[53] Guan CJ, He L, Chang ZY, *et al*. ZNF774 is a potent suppressor of hepatocarcinogenesis through dampening the NOTCH2 signaling[J]. Oncogene, 2020, 39 (8): 1665-1680.

[54] Memon A, Lee WK. KLF10 as a tumor suppressor gene and its TGF-β signaling[J]. Cancers (Basel), 2018, 10 (6): 161.

[55] Dang SW, Zhou JS, Chen YJ, *et al*. Dynamic expression of ZNF382 and its tumor-suppressor role in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis[J]. Oncogene, 2019, 38(24): 4804-4819.

[56] Li YD, Yu SJ, Li L, *et al*. KLF4-mediated upregulation of CD9 and CD81 suppresses hepatocellular carcinoma development via JNK signaling[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(4): 299.

[57] Ali A, Zhang P, Liangfang Y, *et al*. KLF17 empowers TGF-β /Smad signaling by targeting Smad3-dependent pathway to suppress tumor growth and metastasis during cancer progression[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(3): e1681.

[58] Wen PH, Wang DY, Zhang JK, *et al*. Kruppel-like factor 6 suppresses growth and invasion of hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016, 29(4): 666-675.

[59] Hanoun N, Bureau C, Diab T, *et al*. The SV2 variant of KLF6 is down-regulated in hepatocellular carcinoma anddisplaysanti-proliferativeandpro-apoptoticfunctions[J]. J Hepatol, 2010, 53(5): 880-888.

[60] Yu XG, Lin QH, Wu ZC, *et al*. ZHX2 inhibits SREBP1c-mediated de novo lipogenesis in hepatocellular carcinoma via miR-24-3p[J]. J Pathol, 2020, 252(4): 358-370.

[61] Wu WZ, Liu SG, Liang YF, *et al*. MiR-7 inhibits progression of hepatocarcinoma by targeting KLF-4 and promises a novel diagnostic biomarker[J]. Cancer Cell Int, 2017, 17: 31.

[62] Kabashima A, Shimada S, Shimokawa M, *et al*. Molecular and immunological paradigms of hepatocellular carcinoma: special reference to therapeutic approaches[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2021, 28(1): 62-75.

（2021-08-25 收稿）

专 家 简 介



姚登福，南通大学教授（二级），享受国务院政府特贴专家，博士，博/硕士研究生及博士后导师，江苏大学兼职教授；中国抗癌协会肝癌专业委员、中华医学会专业委员、江苏省药物基因组学副主任委员、江苏省医学会理事、南通市抗癌协会副理事长等。中华肝脏病杂志等20多种杂志编委、副主编、共同主编；国内、外SCI期刊编委及审稿专家；江苏省“333人才工程”首批领军人才、江苏省医学重点和优秀人才、江苏省优秀科技工作者、江苏省“六大人才高峰”优秀人才；承担与完成国家国际科技合作专项、国家自然科学基金及省部级项目十多项。在国内、外医学专业期刊发表论文数百篇，国家发明专利六项；参编国内、外专著12部，获江苏省人民政府科学技术奖10项，中华预防医学科技奖及市厅级科技奖数十项；任科技部国家重点项目、国家自然科学基金、长江学者、中国博士后科学基金、省部及香港、市厅级科技项目评审专家及省、市科技奖奖励评审专家；教育部博士/硕士学位论文评审专家；指导博士后、博士/硕士研究生70多名等。