

# Krüppel 样因子相关 microRNAs 在肺癌中 调控作用的研究进展\*

龚海英<sup>1,2</sup> 何芳<sup>1,2</sup> 黄语嫣<sup>1,2</sup> 庞敏<sup>2</sup> 姜永杰<sup>2</sup> 综述 蒋莉<sup>1,2</sup> 邓太兵<sup>3</sup> 审校

(1. 川北医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院, 四川 南充 637000; 3. 广安市人民医院, 四川 广安 638001)

**【摘要】** 肺癌作为全球死亡率最高的恶性肿瘤, 发病率居高不下, 严重威胁人类健康和社会发展。尽管近年来肺癌在多学科精准医疗诊治方面得到长足发展, 但关于其转移和治疗耐药等方面仍未完全阐明, 因此, 寻找新的药物靶点至关重要。Krüppel 样因子(KLFs)家族成员与肿瘤细胞增殖、迁移、凋亡、肿瘤干细胞调节等密切相关。MicroRNAs(miRNAs)在 Krüppel 样因子调控中起着关键作用, 其失控可能与多种肿瘤的发生、发展相关, miRNAs 的上调或下调可以激活或抑制不同 KLFs, 发挥不同生物学作用。本研究对近年来 KLFs 相关 miRNAs 在肺癌中的调控作用研究进展作一综述, 旨在为进一步寻找治疗靶点提供参考。

**【关键词】** 肺癌; Krüppel 样因子; MicroRNAs; 增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.028

## Research progress in the regulation of Krüppel-like factors related MicroRNAs in lung cancer

GONG Haiying<sup>1,2</sup>, HE Fang<sup>1,2</sup>, HUANG Yuyan<sup>1,2</sup>, PANG Min<sup>2</sup>, JIANG Yongjie<sup>2</sup> Reviewing  
JIANG Li<sup>1,2</sup>, DENG Taibing<sup>3</sup> Checking

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;

3. Guang'an People's Hospital, Guang'an 638001, Sichuan, China)

**【Abstract】** As the malignant tumor with the highest mortality rate in the world, lung cancer has a high incidence, which is a serious threat to human health and social development. Although lung cancer has made great progress in multi-disciplinary accurate medical diagnosis and treatment in recent years, the metastasis and drug resistance of lung cancer have not been fully clarified. Therefore, it is very important to find new drug targets. Krüppel-like factors (KLFs) family members are closely related to tumor cell proliferation, migration, apoptosis, tumor stem cell regulation and so on. MicroRNAs (miRNAs) plays a key role in the regulation of Krüppel-like factors, and its out of control may be related to the occurrence and development of many kinds of tumors. The up-regulation or down-regulation of miRNAs can activate or inhibit different KLFs to play different biological roles. This article reviews the research progress of KLFs-related miRNAs in lung cancer in recent years, in order to provide reference for further finding therapeutic targets.

**【Key words】** Lung cancer; Krüppel-like factors; MicroRNAs; Proliferation; Migration; Invasion; Apoptosis

据统计,2020 年全球恶性肿瘤约有 1930 万新发病例和近 1000 万死亡病例,肺癌仍是癌症死亡的主要原因,为威胁人类

**基金项目:**国家自然科学基金重大研究计划(91859203);四川省科技厅项目(2018JY0416);南充市市校合作项目(18SXHZ0470);广安市科技局项目(2020SYF01、2020SYF03)

**通信作者:**蒋莉,教授,硕士生导师,E-mail:lanqilily@163.com

**引用本文:**龚海英,何芳,黄语嫣,等. Krüppel 样因子相关 microRNAs 在肺癌中调控作用的研究进展[J]. 西部医学,2022,34(1):151-156. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.028

健康和社会发展的重要疾病<sup>[1]</sup>。尽管近年来肺癌在精准医疗诊治方面得到长足发展,但其预后并不令人满意,因此,寻找新的药物靶点至关重要。有研究发现复杂的多功能调控因子网络促成肿瘤进展的潜在机制,如持续的增殖调控,逃避免疫监视,癌基因过度表达,细胞凋亡抑制,以及与在癌症发生和转移中发挥相互作用<sup>[2-3]</sup>。越来越多的研究表明, microRNAs(miRNAs)在 Krüppel 样因子(Krüppel-like factors, KLFs)调控中起着关键作用,其失控可能与多种肿瘤的发生、发展相关, miRNAs 的上调或下调可以激活或抑制不同 KLFs,发挥不同

生物学作用。本研究对近年来 KLFs 相关 miRNAs 在肺癌中的研究进展作一综述,旨在为进一步寻找治疗靶点提供参考。

### 1 Krüppel 样因子家族

Krüppel(Kr)是哺乳动物果蝇的一个分节基因,能编码一种和转录因子 IIIA(Transcription factor, TFIIIA)DNA 结合的锌指模序共有蛋白。目前为止,哺乳动物体内 17 个家族成员被发现并得到深入研究<sup>[4]</sup>。所有 KLFs 成员 C-端由 81 个氨基酸组成,均含有三个保守的 Cys2-His2 锌指 DNA 结合区<sup>[5]</sup>,与转录因子 Sp1(Transcription factor Sp1)的 DNA 结合域结构相似,因此 KLFs 是 Sp1/Krüppel 样转录因子家族中的一个亚家族<sup>[6]</sup>,通过与富含 GC 序列(包括 GC 盒和 GT 盒即 CACCC 盒)的多个基因的启动子区结合而发挥调节作用。其 N-端含有转录调节结构域,包括酸性反激活域、SIN-3 相互作用抑制因子结构域和 C 末端结合蛋白(C-Terminal Binding Protein, CtBP),可结合辅助因子发挥不同的功能。通过调节基因转录,在不同条件下 KLFs 参与多种病理生理过程,如细胞增殖、分化、凋亡、迁移和癌细胞调控等<sup>[6]</sup>。文献<sup>[7-9]</sup>报道,KLFs 通过参与调控转化生长因子-β/Smad(transforming growth factor-β, TGF-β)、MAPK、Notch、EGFR 等信号通路,在多种肿瘤细胞转移中发挥调节作用,如 KLF4 与胰腺癌、肺癌,KLF6 与乳腺癌、卵巢癌等。初步研究发现<sup>[10]</sup>肺癌组织中 KLF4 表达降低,且与肿瘤分化程度呈正相关,与 TNM 分期呈负相关,miR-200c、miR-148、miR-29 可能通过下调 KLF4 的表达参与肺

癌的发生、发展,为进一步探索肺癌调控分子机制奠定了基础。

### 2 MicroRNAs

MicroRNAs(miRNAs)是一类具有转录后调节功能的短小非编码 RNA 分子,长约 17~22 个核苷酸。这些分子与其同源转录 mRNAs/lncRNAs 的 3' 端非编码区结合,通过抑制 mRNA 翻译或诱导其降解而调节靶基因的表达<sup>[11-12]</sup>,它们可同时调节多个靶基因,参与多条信号通路途径,成为有吸引力的治疗靶点。据报道,不同的 miRNAs 在同一肿瘤类型中表达上调或者下调,通过调控不同靶基因在肿瘤中作为癌基因或抑癌基因,在肿瘤的增殖、侵袭和迁移、凋亡等生物学过程中发挥调控作用<sup>[13]</sup>。近年来研究发现,肺癌组织、细胞株、外周血中均存在 miRNAs 表达谱的异常,进一步分析发现,miRNAs 的表达失调与肺癌患者存活率、肿瘤耐药性等具有相关性<sup>[14-15]</sup>。鉴于 miRNAs 及 KLFs 在肺癌中的重要性,本研究简要讨论 miRNAs 和 KLFs 之间的相互作用及其与肺癌治疗的相关性。

### 3 Krüppel 样因子相关 microRNAs 与肺癌

3.1 miRNAs 在肺癌细胞增殖中的作用 细胞增殖失控是人类肿瘤的标志,正常的细胞分裂过程涉及一系列高度调控的细胞周期步骤<sup>[16]</sup>。miRNAs 在肺癌增殖过程中扮演癌基因或抑癌基因的作用尚无一致结论,值得深入探讨。目前关于肺癌发病分子机制的研究发现 miRNAs 和 KLFs 在肺癌进展中发挥关键作用,见表 1、图 1。体外实验证实,不同的 miRNAs 在肺癌中的表达不一,通过调控不同的 KLFs 参与肿瘤细胞增殖过程。

表 1 Krüppel 样因子相关 miRNAs 在肺癌中的研究概况

Table1 An overview of KLFs-related miRNAs in lung cancer

miRNA	miRNA 水平	KLFs	细胞株	模型	生物学过程	效应
miR-185	下调	KLF7	A549、H1299、H1975、HCC827	体内、外	增殖、侵袭、EMT	抑癌基因
miR-326	下调	KLF3	A549、95D	体内、外	增殖、迁移、侵袭	抑癌基因
miR-141	上调	KLF9	H460、H1650、H1299	体外	增殖、侵袭	抑癌基因
miR-889	上调	KLF9	A549、H1299、H358、SPCA1、16HBE	体外	增殖、迁移	癌基因
miR-660-5p	上调	KLF9	A549、H1299	体内、外	增殖、迁移、侵袭	癌基因
miR-20a-5p	上调	KLF9	A549、H1299、PC9	体外	增殖、侵袭	癌基因
miR-141	上调	KLF9	A549、H460	体外	增殖、侵袭	癌基因
miR-570	上调	KLF9	A549、NCIH358	体外	增殖	癌基因
miR-132-3p	上调	KLF7	A549、H1650、H292、H1299、H1944	体外	增殖、迁移、侵袭、EMT	癌基因
miR-4262	上调	KLF3	A549	体外	增殖、迁移、侵袭	癌基因
miR-10b	上调	KLF4	95-C、A549	体外	增殖、侵袭	癌基因
miR-3120-5p	上调	KLF4	A549、H1299、H1970、H460	体外	增殖、侵袭	癌基因
miR-7	上调	KLF4	A549、HaCaT	体内、外	增殖、EMT	癌基因
miR-124-3p	上调	KLF4	NCI-H460	体外	增殖、迁移	癌基因
miR-1182	下调	KLF8	H358、H23	体外	增殖、迁移、侵袭	癌基因
miR-145b	上调	KLF4	A549	体内、外	增殖、迁移、侵袭、凋亡	抑癌基因
miR-103	上调	KLF4	A549、H1299	体外	增殖、侵袭、死亡	抑癌基因
miR-376b-3p	下调	KLF15	A549、H1299	体内、外	增殖、凋亡	抑癌基因
miR-933	下调	KLF6	A549、H460	体外	增殖、迁移、侵袭、凋亡	抑癌基因
miR-1224	下调	KLF3	A549	体外	增殖、侵袭、凋亡	癌基因
miR-103	上调	KLF7	A549、H1299、H460	体外	增殖、迁移、侵袭、凋亡、EMT	癌基因
miR-24-3p	下调	KLF8	A549、H1299	体内、外	迁移、EMT	抑癌基因
miR-1236-3p	下调	KLF8	A549	体内、外	迁移、侵袭	抑癌基因
miR-135a	下调	KLF8	A549、H1299	体外	迁移、侵袭、EMT	抑癌基因
miR-190a-5p	下调	KLF15	A549	体外	迁移、侵袭	抑癌基因
miR-204	下调	KLF7	A549	体外	迁移、侵袭、EMT	抑癌基因
miR-193a	下调	KLF7	H1975、H1299、PC9	体外	迁移、侵袭	癌基因
miR-25	上调	KLF4	A549	体外	迁移、侵袭	癌基因
miR-141	上调	KLF12	H446、H1048	体内、外	增殖、迁移、血管生成	癌基因
miR-103	上调	KLF4	A549/DDP	体外	耐药	-

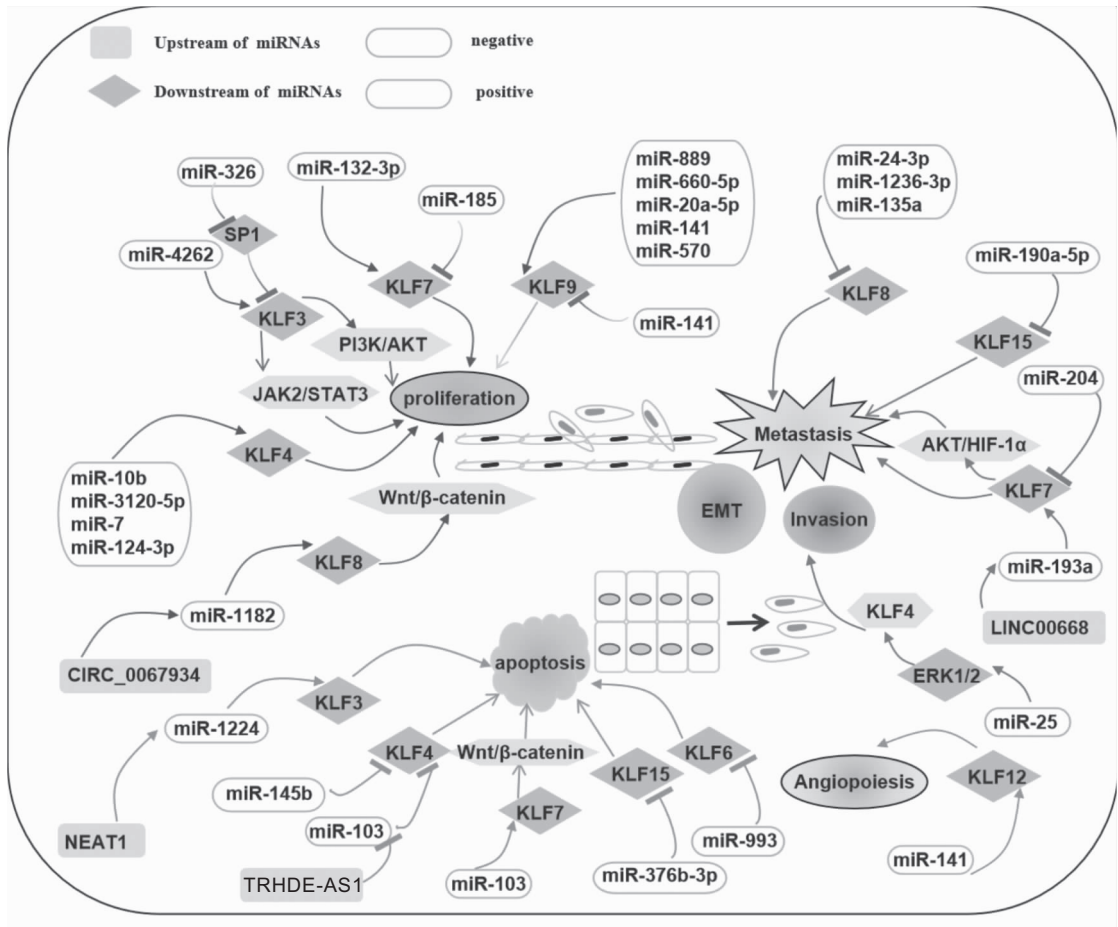


图 1 Krüppel 样因子相关 miRNAs 在肺癌中的调控机制

Figure 1 Regulatory mechanism of KLFs-related miRNAs in lung cancer

3.1.1 miRNAs 发挥抑癌基因的作用 Zhao 等<sup>[17]</sup> 研究报道, 在肺癌中, 生物信息学分析和荧光素酶报告基因分析表明, *KLF7* 是 miR-185 的靶基因, miR-185 在非小细胞肺癌组织中表达下调, 过表达 miR-185 能负向调节 *KLF7* 的表达, 抑制肺癌细胞的增殖、侵袭和上皮间质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Wang 等<sup>[18]</sup> 发现 miR-326 靶向下调 *KLF3* 抑制 A549 和 95D 细胞的增殖、迁移、侵袭能力。miR-326 表达降低与肺癌患者的不良预后有关。此外, 研究还发现 *KLF3* 在体内外通过调节 JAK2/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路参与肿瘤细胞的生长。与 Kong 等<sup>[19]</sup> 研究报道相反, 马玲等<sup>[20]</sup> 发现上调或下调 miR-141 均可增加 *KLF9* 的表达水平, 从而显著抑制非小细胞肺癌的增殖和侵袭。

3.1.2 miRNAs 发挥癌基因的作用 Han 等<sup>[21]</sup> 研究表明过表达 miR-889 能靶向下调 *KLF9* 水平, 促进肺癌细胞的增殖和迁移, 上调 *KLF6* 能逆转 miR-889 对肺癌细胞增殖潜能的促进作用; 此外该 miR-889 的表达水平与肿瘤大小和转移有关, 而与性别、年龄、吸烟史和组织学无关。Qi 等<sup>[22]</sup> 研究发现 miR-660-5p 在肺癌患者血浆和外泌体中表达显著上调并能下调 *KLF9* 的表达, 促进肺癌细胞增殖、迁移和侵袭。肺癌中, miR-20a-5p 靶向下调 *KLF9* 的表达, 促进非小细胞肺癌的增殖和侵袭。研究还发现 miR-20a-5p 在肿瘤组织和细胞系中表达上

调, 且其水平与肿瘤大小、淋巴结转移呈正相关, 肿瘤  $\geq 5$  cm 或伴有淋巴结转移的肺癌患者 miR-20a-5p 表达水平尤为明显<sup>[23]</sup>。Kong 等<sup>[19]</sup> 研究报道 miR-141 在非小细胞肺癌组织和细胞中表达显著升高, 且其表达水平与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移显著有关, 与肿瘤大小可能相关, 而与年龄、性别无相关性。miR-141 通过靶向抑制 *KLF9* 表达促进非小细胞肺癌增殖、侵袭, 上调 *KLF9* 基因可部分逆转高表达 miR-141 对非小细胞肺癌细胞增殖、侵袭的促进作用。Tong 等<sup>[24]</sup> 研究发现, 生物信息学软件和荧光素酶分析显示 *KLF9* 是 miR-570 的靶基因, miR-570 能负向调节 *KLF9* 的表达, 进而显著促进肺癌细胞的增殖和侵袭。Wang 等<sup>[25]</sup> 发现, miR-132-3p 在肺癌组织和细胞中的表达水平显著升高并能直接靶向 *KLF7*, 通过调节 EMT, 促进非小细胞肺癌的增殖、迁移和侵袭。朱丽等<sup>[26]</sup> 采用 qRT-PCR 检测发现 miR-4262 在肺癌细胞中表达上调, 转染 miR-4262 inhibitor 后能够逆转肺癌细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT 等恶性表型。同时, 生物信息学软件和荧光素酶报告基因实验显示 miR-4262 和 *KLF3* 互为靶向关系, 下调 miR-4262 通过靶向上调 *KLF3* 的表达抑制肺癌细胞 A549 转移潜能。刘翼等<sup>[27-28]</sup> 研究均发现 miR-10b 能促进肺癌细胞株 95-C 和 A549 细胞的增殖及侵袭能力, 其作用可能是通过下调 *KLF4* 蛋白表达相关, 下调 miR-10b 表达有望成为非小细胞肺癌的潜

在治疗靶点,与唐静等<sup>[29]</sup>报道一致。XU 等<sup>[30]</sup>研究发现过表达 miR-3120-5p 能靶向下调 KLF4 水平,促进非小细胞肺癌的增殖和侵袭,上调 KLF4 能逆转 miR-3120-5p 对非小细胞肺癌生长的促进作用,此研究也发现 miR-3120-5p 表达水平与淋巴结转移和肿瘤分期呈正相关,miR-3120-5p 可作为非小细胞肺癌患者的诊断标记物及干预治疗的潜在靶点。同时,Meza-Sosa 等<sup>[31]</sup>研究证实 miR-7 能明显促进肺癌 A549 和 HaCaT 细胞的增殖和 EMT。环状 RNA(Circular RNAs, circRNAs) 是一类新的没有 5' 端和 3' 尾端的共价闭环的非编码 RNA(Noncoding RNA, ncRNAs)<sup>[32]</sup>。王焯等<sup>[33]</sup>研究证实 hsa-miR-124-3p 负向调控 KLF4,促进肺癌细胞的增殖及迁移。Zhao 等<sup>[34]</sup>研究发现 CIRC\_0067934 在非小细胞肺癌组织和细胞中表达上调并能够调节 miR-1182/KLF8 信号轴和激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,促进非小细胞肺癌的增殖、迁移、侵袭和内胚层转化。

目前研究可知,miR-185、miR-326、miR-889、miR-660-5p、miR-20a-5p、miR-141、miR-570、miR-132-3p、miR-4262、miR-10b、miR-3120-5p、miR-7、miR-1182 等不同 miRNAs 分子靶向调控不同 KLFs 因子的表达,参与调控肿瘤细胞增殖过程,其参与调控的分子信号通路包括 JAK2/STAT3、PI3K/AKT、Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导途径。此外,同一 KLF 分子在同一肿瘤类型中也可能受到不同 miRNAs 基因的调节,对细胞增殖结局的影响也不一样。目前为止,本研究对 miRNA/KLF 轴影响肿瘤细胞增殖的分子机制有了一定的了解,但仍处于初级阶段,miRNAs 对 p53、NF- $\kappa$ B 等信号通路的作用机制目前报道鲜少,其他 miRNAs、KLFs 成员如何调控细胞周期无从得知。因此阐释 miRNA 在肺癌细胞增殖中的作用机制仍是未来的研究重点,进行体内实验探索不同 miRNA 表达水平在肿瘤增殖中的影响机制,其与肺癌生存及预后的关系似乎更具有临床价值。

### 3.2 miRNAs 在肺癌细胞凋亡中的作用

3.2.1 miRNAs 发挥抑癌基因的作用 促进癌细胞存活的一种机制是规避程序性细胞死亡或凋亡,凋亡失控与肿瘤的形成密切相关。体外实验研究报道,多种 miRNAs 参与调控凋亡相关多种基因的表达,抑制肿瘤的发生发展。体内外实验均证实 A549 肺腺癌细胞转染 hsa-miR-145-5p 基因后,可通过下调 KLF4、八聚体结合转录因子 4(Octamer-binding transcription factor 4, Oct4) 诱导细胞周期阻滞于 S/G2 期,导致肿瘤生长受抑,迁移、侵袭能力降低并诱导细胞凋亡<sup>[35]</sup>。Zhuan 等<sup>[36]</sup>报道,通过对 41 例肺癌组织样本检测发现长非编码 RNA(Long noncoding RNA, lncRNA) TRHDE-AS1 在肺癌组织中的表达下调,miR-103 在组织中表达显著上调,并且 TRHDE-AS1 过表达使 A549 和 H1299 细胞克隆形成能力降低,侵袭能力下降,细胞凋亡率增加,进一步分析证实 miR-103 是 TRHDE-AS1 的靶基因,而 KLF4 是 miR-103 的靶基因,且与其呈负相关。结果表明 TRHDE-AS1/miR-103/KLF4 轴调控肺癌发生,miR-103 受到 lncRNA TRHDE-AS1 的调节,通过直接靶向 KLF4 抑制肺癌细胞的增殖、侵袭,加速细胞死亡。Liu 等<sup>[37]</sup>研究发现下调的 miR-376b-3p 靶向调控 KLF15 的表达,诱导细

胞周期阻滞于 G1/G0 期,发挥抑制非小细胞肺癌的增殖和促进凋亡作用。最新研究发现<sup>[38]</sup> KLF6 在肺癌组织中显著下调,分析显示高表达 KLF6 与肺癌患者的生存率呈正相关,与临床分期无相关性,miR-933 通过调控 KLF6 基因的表达,抑制肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,同时诱导细胞凋亡,影响肺癌的发生、发展。

3.2.2 miRNAs 发挥癌基因的作用 Yu 等<sup>[39]</sup>研究证实, lncRNA NEAT1 能下调 miR-1224 的表达并与靶基因 KLF3 结合,发挥促进肺癌细胞增殖、侵袭的作用并抑制细胞凋亡。Li 等<sup>[40]</sup>报道在肺癌 miR-103 表达上调后,通过靶向 KLF7 促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT,并抑制细胞凋亡,研究还发现 miR-103 可通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进非小细胞肺癌内皮细胞转化。

miRNA/KLF 轴可通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 等信号途径参与调节肿瘤细胞凋亡作用。此外,miRNA 是否与 Bcl-2、p53、NF- $\kappa$ B 等信号通路共同介导细胞凋亡情况,值得思考。

3.3 miRNAs 在肺癌细胞迁移和侵袭中的作用 转移是指癌细胞从肿瘤块中扩散、通过上皮向间充质转化获得更多间充质表型,癌细胞从肿块向外迁移,侵袭到正常的间质从而产生新肿瘤的过程,肿瘤细胞的迁移和侵袭在肿瘤发生发展中扮演重要角色。大量体外实验发现,miRNAs 通过调控靶基因的表达,进而调节肿瘤细胞的迁移和侵袭。

3.3.1 miRNAs 发挥抑癌基因的作用 Jing 等<sup>[41]</sup>报道 miR-24-3p 通过靶向抑制 KLF8 的表达,在肺腺癌细胞的迁移和 EMT 中发挥抑癌作用,上调 KLF8 的表达可逆转其抑癌作用。在肺腺癌中,miR-1236-3p 通过负向调控 KLF8 的表达,抑制肺癌细胞株 A549 细胞的迁移和侵袭<sup>[42]</sup>。Shi 等<sup>[43]</sup>指出 miR-135a 在非小细胞肺癌组织和细胞中的表达水平显著降低,且低表达 miR-135a 与淋巴结转移相关。miR-135a 通过靶向 EMT 调节因子 KLF8 来抑制非小细胞肺癌细胞的迁移和侵袭。刘克强等<sup>[44]</sup>研究发现骨髓间充质干细胞中外泌体 miR-190a-5p 表达显著上调,并能够通过提高肺癌细胞中的 miR-190a-5p 含量,靶向下调 KLF15 的表达,从而抑制肺癌细胞迁移和侵袭,为探索肺癌的治疗靶点提供了新的视角。最新研究发现,骨髓间充质干细胞 miR-204 通过 KLF7/AKT/HIF-1 $\alpha$  抑制非小细胞肺癌的迁移和侵袭,此外非小细胞肺癌组织中 miR-204 的表达降低与 TNM 分期增高有关,低表达 miR-204 者预示生存率降低<sup>[45]</sup>。

3.3.2 miRNAs 发挥癌基因的作用 肺癌差异表达的 LINC00668 与 miR-193a 直接结合靶向调节 KLF7,促进非小细胞肺癌的迁移和侵袭,由此可见 LINC00668/miR-193a/KLF7 信号轴与非小细胞肺癌的发生发展有关,为非小细胞肺癌的治疗和预后提供了潜在靶点<sup>[46]</sup>。Ding 等<sup>[47]</sup>通过 RT-qPCR 对 31 例非小细胞肺癌组织标本检测 miR-25 表达水平,结果表明癌组织中高表达 miR-25,通过直接靶向 KLF4 激活 ERK 信号通路,促进肿瘤细胞迁移和侵袭。

3.3.3 miRNAs 在肺癌血管生成中发挥癌基因的作用 肿瘤相关血管向肿瘤细胞输送氧气和营养物质,促进肿瘤细胞的存活和生长,并为肿瘤细胞的转移提供机会,因此血管生成与

瘤的发生发展密切相关<sup>[48]</sup>。Mao 等<sup>[49]</sup>对 122 例小细胞肺癌患者外周血检测发现,与健康对照组相比 miR-141 在小细胞肺癌血浆和血清中表达上调,进一步分析发现高表达 miR-141 与肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移和广泛分期有关。体外实验中,转染 miR-141 模拟物于肺癌细胞株 H446 和 H1048 细胞中,检测发现 KLF12 表达下调,基因数据库及荧光素酶活性测定证实 KLF12 是 miR-141 的靶基因,miR-141 通过调节 KLF12 的水平促进人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和血管生成。同时,体内实验也证实 miR-141 可增加小鼠肿瘤微血管密度并促进肿瘤生长。众所周知,血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种具有高度生物活性的促血管内皮细胞生长因子,通过刺激血管新生在肿瘤细胞迁移和侵袭过程中起着重要作用。miRNAs 能否靶向 VEGF 及其分子机制如何,未来仍需要深入研究。

miRNA 调节肿瘤细胞迁移和侵袭的主要作用靶基因包括 KLF8、KLF15、KLF7、KLF4、KLF12 等,涉及的主要作用途径包括 KLF7/AKT/HIF-1 $\alpha$ 、ERK 信号通路等,这些靶点在肿瘤中通过调节不同的信号通路,作用于肿瘤的靶向转移过程。因此,考虑到转移对肿瘤患者预后的破坏性影响,开发针对 EMT 的基于 miRNA/KLF 轴的靶向治疗方法可能是有益的。

#### 4 miRNAs 在肿瘤细胞耐药中的作用

肿瘤化疗耐药是当前化学治疗的主要难题之一,也是影响预后的主要原因。近期研究证实 miR-103/KLF4 在肿瘤耐药过程中发挥重要调控作用。刘胜岗等<sup>[50]</sup>报道 miR-103 在肺癌顺铂耐药细胞株中高表达,负向调控 KLF4 产生耐药。但目前关于 miRNA/KLF 与肿瘤化疗耐药机制的案例鲜有报道,未来仍需要深入研究。

#### 5 小结与展望

miRNA 与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡和血管生成等生物学行为息息相关,且不同的 miRNA 表达不一,通过调节不同 KLF 家族成员发挥癌基因或抑癌基因的作用,或许能够成为当今治疗肺癌的一个潜在新靶点。本课题组研究了 PI3K/AKT/Bad 信号通路在非小细胞肺癌中的作用,探讨了其介导凋亡途径的分子机制,取得了一定的成果<sup>[51-53]</sup>。miRNA/KLF 轴在肺癌 JAK2/STAT3、PI3K/AKT、Wnt/ $\beta$ -catenin、ERK 等信号通路中具有关键作用,但目前其参与肺癌靶向治疗和化疗耐药机制的相关研究仍然较少。因此,探讨 miRNAs 对 KLFs 的调节有助于深入探讨其发病机制,发现新的肺癌诊断标志物和潜在治疗靶点,靶向 miRNAs 或 KLFs 是未来研究肺癌治疗和预防的新方向。

#### 【参考文献】

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.

[2] HANAHAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011,144(5):646-674.

[3] OZBEY U, ATTAR R, ROMERO MA, *et al.* Apigenin as an effective anticancer natural product: Spotlight on TRAIL,

WNT/ $\beta$ -catenin, JAK-STAT pathways, and microRNAs[J]. J Cell Biochem, 2018,2.

[4] TETREAULT MP, YANG Y, KATZ JP. Krüppel-like factors in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013,13(10):701-713.

[5] SUSKE G, BRUFORD E, PHILIPSEN S. Mammalian SP/KLF transcription factors: bring in the family[J]. Genomics, 2005,85(5):551-556.

[6] BUREAU C, HANOON N, TORRISANI J, *et al.* Expression and Function of Kruppel Like-Factors (KLF) in Carcinogenesis [J]. Curr Genomics, 2009,10(5):353-360.

[7] MEMON A, LEE WK. KLF10 as a Tumor Suppressor Gene and Its TGF- $\beta$  Signaling [J]. Cancers (Basel), 2018,10(6):161.

[8] J. LIU, T. DU, Y. YUAN, *et al.* KLF6 inhibits estrogen receptor-mediated cell growth in breast cancer via a c-Src-mediated pathway[J]. Mol. Cell, Biochem, 2010,335:29-35.

[9] R. SARFSTEIN, A. BELFIORE, H. WERNER. Identification of insulin-like growth Factor-I receptor (IGF-IR) gene promoter-binding proteins in estrogen receptor (ER)-positive and ER-depleted breast cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2010,2:233-261.

[10] 朱捷,徐驰,杨鲸蓉,曾志勇. 肺癌组织中 miRNAs 的表达及其与 Oct4、Klf4 的关系[J]. 中国医药导报, 2016,2:100-103.

[11] BARTEL DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009,136(2):215-233.

[12] SONG G, WANG R, GUO J, *et al.* miR-346 and miR-138 competitively regulate hTERT in GRSF1- and AGO2-dependent manners, respectively[J]. Sci Rep, 2015,5:15793.

[13] NAIDU S, GAROFALO M. microRNAs: An Emerging Paradigm in Lung Cancer Chemoresistance [J]. Front Med (Lausanne), 2015,2:77.

[14] HU Z, CHEN X, ZHAO Y, *et al.* Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010,28(10):1721-1726.

[15] ZHAO Z, ZHANG L, YAO Q, *et al.* miR-15b regulates cisplatin resistance and metastasis by targeting PEBP4 in human lung adenocarcinoma cells[J]. Cancer Gene Ther, 2015,22(3):108-114.

[16] INGHAM M, SCHWARTZ GK. Cell-Cycle Therapeutics Come of Age[J]. J Clin Oncol, 2017,35(25):2949-2959.

[17] ZHAO L, ZHANG Y, LIU J, *et al.* miR-185 Inhibits the Proliferation and Invasion of Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting KLF7[J]. Oncol Res, 2019,27(9):1015-1023.

[18] WANG R, XU J, XU J, *et al.* MiR-326/Sp1/KLF3: A novel regulatory axis in lung cancer progression[J]. Cell Prolif, 2019,52(2):e12551.

[19] KONG YJ, TAN XX, ZHANG Y, *et al.* MiR-141 promotes cell proliferation and invasion in non-small cell lung cancer by targeting KLF9[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019,23(23):10370-10378.

[20] 马玲,李海明,翟展艺,等. 检测 miR-141 和 KLF9 在非小细胞肺癌中的表达水平及对细胞的增殖和侵袭的影响[J]. 临床肺科杂志, 2021,5:762-766.

[21] HAN X, TANG Y, DAI Y, *et al.* MiR-889 promotes cell

- growth in human non-small cell lung cancer by regulating KLF9 [J]. *Gene*, 2019, 699:94-101.
- [22] QI Y, ZHA W, ZHANG W. Exosomal miR-660-5p promotes tumor growth and metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *J BUON*, 2019, 24(2):599-607.
- [23] FANG QY, DENG QF, LUO J, *et al.* MiRNA-20a-5p accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by targeting and downregulating KLF9[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5):2548-2556.
- [24] TONG XD, LIU TQ, WANGGB, *et al.* MicroRNA-570 promotes lung carcinoma proliferation through targeting tumor suppressor KLF9[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3):2829-2834.
- [25] WANG N, XU Y, GUO Q, *et al.* Effects of miR-132-3p on progress and epithelial mesenchymal transition of non-small cell lung cancer via regulating KLF7[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(4):2426-2436.
- [26] 朱丽, 龚波. 下调 miR-4262 抑制肺癌细胞 A549 转移潜能的机制[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 10:1375-1379.
- [27] 刘翼. MicroRNA-10b 在非小细胞肺癌中的表达及功能的研究[D]. 新疆医科大学, 2013.
- [28] SU QL, LI SQ, WANG DN, *et al.* Effects of MicroRNA-10b on lung cancer cell proliferation and invasive metastasis and the underlying mechanism[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7(5):364-367.
- [29] 唐静, 石中全, 胡玲, 等. 过表达 miR-10b 促进肺癌细胞系 A549 增殖[J]. *基础医学与临床*, 2017, 8:1108-1112.
- [30] XU H, WEN Q. miR31205p acts as a diagnostic biomarker in nonsmall cell lung cancer and promotes cancer cell proliferation and invasion by targeting KLF4[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5):4621-4628.
- [31] MEZA-SOSA KF, PÉREZ-GARCÍA EI, CAMACHO-CONCHA N, *et al.* MiR-7 promotes epithelial cell transformation by targeting the tumor suppressor KLF4[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e103987.
- [32] L. QIAN, S. YU, Z. CHEN, *et al.* The emerging role of circRNAs and their clinical significance in human cancers, *Biochim. Biophys[J]. Acta Rev, Cancer 1870 (2)(2018)247-260.*
- [33] 王焯, 谢旺, 张洁, 等. Hsa-miRNA124-3p 调控肺癌细胞株 NCI-H460 增殖和迁移的作用机制[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 8:1051-1058.
- [34] ZHAO M, MA W, MA C. Circ\_0067934 promotes non-small cell lung cancer development by regulating miR-1182/KLF8 axis and activating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110461.
- [35] 徐驰. MicroRNA-145 调控 Klf4 和 Oct4 对肺癌细胞生物学行为的影响[D]. 第二军医大学, 2014.
- [36] ZHUAN B, LU Y, CHEN Q, *et al.* Overexpression of the long noncoding RNA TRHDE-AS1 inhibits the progression of lung cancer via the miRNA-103/KLF4 axis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10):17616-17624.
- [37] LIU XW, ZHANG CC, ZHANG T. MiR-376b-3p functions as a tumor suppressor by targeting KLF15 in non-small cell lung cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18):9480-9486.
- [38] 李海洲, 张艳炜, 许英杰, 等. miR-933 调控 KLF6 基因影响非小细胞肺癌的作用研究[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 7:581-588.
- [39] YU PF, WANG Y, LV W, *et al.* LncRNA NEAT1/miR-1224/KLF3 contributes to cell proliferation, apoptosis and invasion in lung cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19):8403-8410.
- [40] LI K, YUAN C. MicroRNA-103 modulates tumor progression by targeting KLF7 in nonsmall cell lung cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(3):1013-1028.
- [41] JING P, XIE N, ZHAO N, *et al.* miR-24-3p/KLF8 Signaling Axis Contributes to LUAD Metastasis by Regulating EMT[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020:4036047.
- [42] BIAN T, JIANG D, LIU J, *et al.* miR-1236-3p suppresses the migration and invasion by targeting KLF8 in lung adenocarcinoma A549 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(3):461-467.
- [43] SHI H, JI Y, ZHANG D, *et al.* MiR-135a inhibits migration and invasion and regulates EMT-related marker genes by targeting KLF8 in lung cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(1):125-130.
- [44] 刘克强, 姜晶晶, 马静波, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体 miR-190a-5p 通过靶向 KLF15 抑制肺癌细胞迁移和侵袭[J]. *生物技术通讯*, 2020, 4:379-385.
- [45] LIU XN, ZHANG CB, LIN H, *et al.* microRNA-204 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibits the migration and invasion of non-small-cell lung cancer cells via the KLF7/AKT/HIF-1 $\alpha$  axis [J]. *Neoplasma*, 2021, 13:201208N1328.
- [46] AN YX, SHANG YJ, XU ZW, *et al.* STAT3-induced long noncoding RNA LINC00668 promotes migration and invasion of non-small cell lung cancer via the miR-193a/KLF7 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116:109023.
- [47] DING X, ZHONG T, JIANG L, *et al.* miR-25 enhances cell migration and invasion in non-small-cell lung cancer cells via ERK signaling pathway by inhibiting KLF4[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5):7005-7016.
- [48] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [49] MAO S, LU Z, ZHENG S, *et al.* Exosomal miR-141 promotes tumor angiogenesis via KLF12 in small cell lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):193.
- [50] 刘胜岗, 杨红忠. miR-103/KLF4 在肺癌 A549 细胞及耐药细胞中的表达检测及靶向关系验证[J]. *中国医师杂志*, 2018, 3:402-407.
- [51] JIANG L, LUO M, LIU D, *et al.* BAD overexpression inhibits cell growth and induces apoptosis via mitochondrial-dependent pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1):53.
- [52] 蒋莉, 刘丹, 李为民, 等. shAkt2 慢病毒表达载体的构建及其对 H292 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *西部医学*, 2016, 28(1):22-27.
- [53] 蒋莉, 何芳, 刘丹, 等. Akt2-Bad 信号通路参与 NSCLC 凋亡[J]. *西部医学*, 2021, 33(3):357-362.