

转录因子 KLF5 在恶性肿瘤发生中作用的研究进展

李响¹, 宁倩², 戴诗琴¹, 唐圣松^{1,2*}

(1. 南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001; 2. 湖南医药学院新型抗体药物及其智能运输系统湖南省重点实验室, 湖南 怀化 418000)



唐圣松, 博士、二级教授、博士生导师。现任湖南医药学院院长、国家教育部药学类教学指导委员会委员、中国医药整合联盟副理事长、湖南省药理学学会副理事长、新型抗体药物及其智能运输系统湖南省重点实验室主任。担任国家自然科学基金的函审专家, 湖南省和浙江省自然科学基金评审专家。政协湖南省第十一、十二届委员会委员。主要从事肿瘤细胞 Automation 调控机制及抗肿瘤药物筛选等研究, 先后主持国家自然科学基金、湖南省科技计划重点研发项目、湖南省创新平台科技基金等项目 20 余项; 在国内外杂志发表论文 120 余篇、SCI 收录 40 余篇。

摘要: Krüppel 样因子 5 (KLF5) 是一种能与 DNA 结合的锌指转录调节因子, 其在乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌和肺癌等多种恶性肿瘤中的作用具有环境依赖性。微 RNA 和长链非编码 RNA 可以调控 KLF5 的表达。同时 KLF5 也可以调控众多的下游靶基因的表达。本文主要介绍了 KLF5 在恶性肿瘤中的作用, 也分析了在不同的细胞状态下通过调节 KLF5 蛋白的水平而影响下游基因表达的机制差异。深入研究这些差异性可能进一步揭示 KLF5 在肿瘤发生发展中的作用规律。

关键词: Krüppel 样因子 5; 恶性肿瘤; 环境依赖性; 微 RNA

中图分类号: R73 文献标识码: A

Role of transcription factor KLF5 in tumorigenesis

LI Xiang¹, NING Qian², DAI Shiqing¹, TANG Shengsong^{1,2*}

(1. Learning Key Laboratory for Pharmacoproteomics of Hunan Province, Institute of Pharmacy & Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China;

2. Hunan Province Key Laboratory for Antibody-based Drug and Intelligent Delivery System, Hunan University of Medicine, Huaihua 418000, Hunan, China)

Abstract: Krüppel-like factor 5 (KLF5) is a DNA-binding transcriptional regulator which plays an important role in most tumors. The functions of KLF5 are context-dependent in breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer and lung cancer. It can be regulated by microRNAs and non-coding RNAs. It can also regulate the expression of many downstream target genes. This article presents the differential roles of KLF5 in different cancers, and the mechanisms by which these differences are affected through the regulation of KLF5 protein function in response to different cellular states and the direct effect on downstream genes expression. Exploring these differences is likely to be important in discoveries and new research ideas about KLF5.

Key words: KLF5; tumor; context-dependent; microRNA

收稿日期: 2019-02-25; 修回日期: 2019-03-30

基金项目: 湖南省科技计划重点资助项目 (2017SK2183); 湖南省自然科学基金 (2019JJ50416)。

* 通信作者, E-mail: tangss111@163.com.

1993 年人们在黑腹果蝇基因 Krüppel 中发现其同系物 KLF1, 随后陆续证实其有多种同源基因, 现称为 Krüppel 样因子家族 (Krüppel-like factors, KLFs)^[1]。KLF5 是 KLFs 家族中研究较多的成员之

一,其蛋白的C末端有三个能与DNA结合的锌指结构,属于DNA结合转录调节因子家族,具有多种生物学功能。KLF5在人体结肠、食管、皮肤、小肠、胃、膀胱等组织中广泛表达,在炎症、肿瘤、肥胖、心血管等生理病理进程中发挥着重要作用。近年来研究发现KLF5与肿瘤的发生发展密切相关,KLF5在不同类型肿瘤中均出现异常表达,且在不同肿瘤中发挥不同的作用。研究者目前正竭力进行KLF5在肿瘤中的作用机制研究,为其成为肿瘤治疗的有效靶标提供理论依据。

1 KLF5的分子特性

人源性KLF5基因位于第13号染色体长臂21区1带,cDNA长达3350bp,由4个外显子和3个内含子组成,基因总长度为18.5Kb,编码蛋白由457个氨基酸组成。KLF5蛋白的多个位点能进行相应的结构修饰,图1为KLF5的遗传示意图并包含其主要蛋白修饰位点^[1]。KLF5蛋白上有多个位点能发生苏素化调节KLF5的核定位。同时其蛋白

上的磷酸化位点发生磷酸化时可以增强其转录激活能力,但磷酸化的KLF5容易被泛素化降解。位于其蛋白324-328位的转录激活结构域(Transcription Activation Domain,TAD)有利于KLF5发挥转录因子活性。E3泛素连接酶能特异性识别TAD,促进底物的泛素化和降解。乙酰转移酶p300诱导KLF5的K369位点发生乙酰化修饰,从而诱导KLF5的转录活性增加。KLF5蛋白的C末端是一个由81个氨基酸构成的锌指结构(zinc finger,XZF),该结构能识别GC碱基丰富的DNA序列,介导XZF与靶基因的DNA结合。XZF发生脱乙酰化,使KLF5更容易被蛋白酶体降解。同时KLF5基因编码的蛋白质也是一种核转录激活因子。在细胞质完成翻译之后通过核孔进入细胞核,直接与目标基因的启动子5'端上游特定序列结合,调控基因的表达。因此KLF5可能通过调控不同功能基因的表达而发挥不同的生理作用。KLF5结构的修饰及其对靶基因的调控作用参与了多种病理生理过程,并能特异性地影响肿瘤的发生发展。

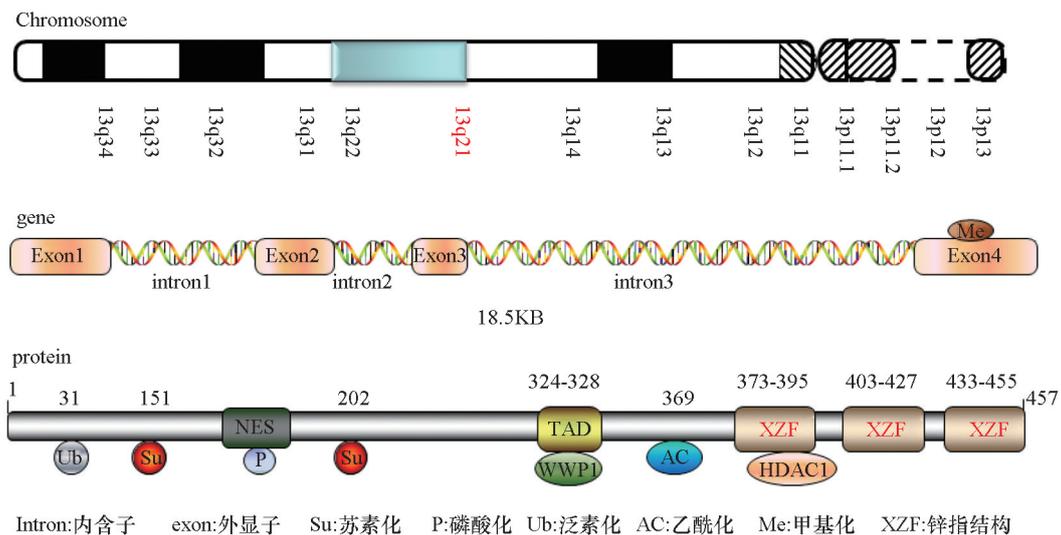


图1 KLF5基因遗传示意图

2 KLF5与肿瘤

肿瘤的低治愈率和高复发率是肿瘤患者死亡的主要原因。肿瘤已严重威胁人类的健康,如何有效地治疗肿瘤已成为一个亟待解决的问题。研究证实多种肿瘤在13q21-22位存在染色体缺失,基因组学分析3.3Mb的基因组区域,发现其中明星分子

KLF5与肿瘤发生有关。临床数据显示KLF5在多数肿瘤中都有不同比例的基因缺失,进一步提示KLF5在肿瘤发展过程中发挥着重要作用。

2.1 KLF5与乳腺癌

大量临床和基础研究均证实KLF5在乳腺癌中的表达水平和患者的生存率呈负相关。在不同类型的乳腺癌细胞中其表达水平有较大差异,KLF5在三阴性乳腺癌(Triple Negative Breast Cancer, TNBC)

中特异性高表达,并是维持 TNBC 干性的关键转录因子。下调 KLF5 能抑制肿瘤细胞的干性可用于 TNBC 的治疗。在乳腺癌中多种药物能够调控 KLF5 的表达。降血糖药物二甲双胍药理作用广泛并在多种肿瘤中都有治疗作用^[2]。Shi 等^[3]发现二甲双胍通过调控糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen Synthase Kinase-3 β , GSK-3 β) 直接在蛋白的 S303 位磷酸化 KLF5,而磷酸化的 KLF5 能被 E3 泛素连接酶泛素化并被 26S 蛋白酶体降解。二甲双胍显著降低 TNBC 中 KLF5 蛋白的稳定性并下调其蛋白的表达从而抑制 TNBC 干细胞。Li 等^[4]发现 KLF5 是地塞米松 (Dexamethasone, Dex) 的诱导基因, Dex 能上调 KLF5 提高 TNBC 对紫杉醇,多西他赛,多柔比星等化疗药物的耐受性,诱导肿瘤细胞耐药。另有研究表明 KLF5 受到 MicroRNA 的调控,在 TNBC 中 MicroRNA-217 能作为一种肿瘤抑制因子下调 KLF5 以及其下游靶基因成纤维细胞生长因子结合蛋白 (Fibroblast growth factor-binding protein, FGF-BP) 和 cyclinD1 的表达,从而抑制 TNBC 细胞生长、迁移和侵袭^[5]。长链非编码 RNA 也能调控 KLF5 的表达, Tang 等^[6]发现长链非编码 RNA PVT1 通过调控 KLF5 蛋白的表达进一步促进 β -catenin 的表达从而促进肿瘤的形成。上述研究提示药物、MicroRNA 和长链非编码 RNA 都能调控 KLF5 的表达, KLF5 在 TNBC 中可促进肿瘤形成发挥促肿瘤的作用。但另一方面, KLF5 在一些乳腺癌中存在表达缺失的情况并发挥着肿瘤抑制的作用。在 ER 受体阳性的细胞中发现 KLF5 与激素及其受体相互调控影响乳腺癌的生长。Guo 等^[7]发现 KLF5 能与雌激素受体 ER α 相互作用,并下调雌激素 E2 水平调控 E2-ER-ERE 信号传导,从而抑制雌激素诱导细胞增殖。此时 KLF5 所发挥的作用与细胞激素水平或受体状态有关,也可能与其调控的下游靶蛋白有关。

2.2 KLF5 与结肠癌

KLF5 属于肠道富集型 Krüppel 样因子并在结肠癌中发挥着重要的作用。人类结肠癌中最常见的突变基因是 RAS 基因, RAS 和 WNT 通路可以正向调节 KLF5 的表达从而提高肿瘤细胞的增殖活性。同时 WNT 信号通路通过 KLF5 增强 β -catenin 的稳定性并促进其核转位以加速结肠癌的发展进程。KLF5 小分子抑制剂 ML264 可阻滞肿瘤细胞周期并抑制细胞增殖活性^[8], 表明 KLF5 是致癌信号通路中的关键转录因子。除受上述信号通路调节外,晚期糖基化终产物 (Advanced glycation end products, AGEs) 也能调控 KLF5。AGEs 是过量的糖和蛋

白质结合的产物,它能促进 KLF5 的转录和核转位。AGEs 促使 KLF5 在细胞核与致癌基因小鼠双微体基因 (Murine double minute 2, MDM2) 结合并上调 MDM2 的表达,促进结肠癌细胞的增殖^[9]。这表明 KLF5 在结直肠癌中致癌信号通路和 AGEs 可以调控 KLF5 发挥促肿瘤的作用。然而 Bateman 等^[10]研究发现 KLF5 能促进正常肠道细胞增长,在肿瘤中能发挥抗肿瘤的特性。在正常的肠上皮细胞系如 IEC-18 和 IMCE 细胞中 KLF5 上调 cyclinD1 的表达,促进集落形成。而在结肠癌细胞系中 KLF5 的表达水平与细胞生长呈负相关,上调 KLF5 能减少结肠癌细胞的集落数目。例如在结肠癌 HCT116b 细胞中沉默 KLF5 可以使细胞增殖加快,但实验并未深入研究,其具体机制也有待进一步探索^[10]。

2.3 KLF5 与前列腺癌

前列腺癌中 KLF5 在染色体 13q21 区段经常出现杂合性缺失。KLF5 的基因表达缺失与肿瘤的发生发展密切相关。与乳腺癌中的情况类似,在前列腺癌中 KLF5 也能与激素及其受体相互作用。研究显示雌激素受体 ER β 通过与 KLF5 共激活从而抑制前列腺癌生长。当使用高剂量的雌激素 E2 处理小鼠, E2 能通过 ER β 和 KLF5 途径抑制前列腺肿瘤生长^[11]。上述研究说明 KLF5 可能在雌激素诱导的抗肿瘤效应中发挥着重要作用。与之相反雄激素受体可通过诱导 KLF5 表达升高来促进前列腺癌的发展^[12]。由此可知 KLF5 在不同的激素及激素受体作用下能表现出双重作用。除激素的影响之外, KLF5 还受肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor α , TNF- α) 的调控。敲低 KLF5 的表达之后发现 TNF- α 诱导的前列腺癌细胞凋亡明显减少^[13], 表明 KLF5 能介导 TNF- α 的促凋亡作用。转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 也能与 KLF5 相互作用。TGF- β 能进入细胞核并募集乙酰化酶 P300 使 KLF5 在赖氨酸 369 (K369) 位上发生乙酰化。乙酰化的 KLF5 稳定性增加并能抑制前列腺癌细胞的生长和增殖。同时,组蛋白去乙酰化酶 1/2 (Histone deacetylase 1/2, HDAC1/2) 能促进前列腺癌的增殖。实验发现 HDAC1/2 使 KLF5 去乙酰化,去乙酰化后 KLF5 稳定性降低并容易被蛋白酶体降解,从而促进前列腺肿瘤细胞增殖^[14]。KLF5 在前列腺癌中受激素和细胞因子的调控并发挥着不同作用,其作用机制可能与细胞所处的微环境或 KLF5 的乙酰化状态有关。

2.4 KLF5 与肺癌

KLFs 家族中有 8 个成员与肺癌的发生相关,其

中大部分成员表现为抑癌作用,但 KLF5 在肺癌发生发展中发挥双重作用。一方面,人补体片断 5a (Human Complement fragment 5a, C5a) 能诱导非小细胞肺癌的增殖,在非小细胞肺癌所处的微环境中发现 C5a 的产生增多, C5a 上调 KLF5、组蛋白乙酰基转移酶 GCN5 (General control of nucleotide synthesis, GCN5) 和人生长分化因子 15 (Growth differentiation factor-15, GDF15) 进而影响肿瘤的形成。KLF5 直接与 GCN5 结合形成复合物,这种复合物能结合 GDF15 的启动子并使 GDF15 的表达升高从而促进肺癌的增殖。另一方面,沉默裸鼠中的 KLF5 基因,异种移植肿瘤的生长被极大地抑制^[15],表明 KLF5 在介导 C5a 的促非小细胞肺癌增殖的过程中发挥着不可或缺的作用。KLF5 也能通过多种下游靶标影响肺癌的增殖。在缺氧条件下敲低 KLF5 可以下调周期蛋白 cyclinB1 和凋亡抑制基因 Survivin 表达,同时也能上调 caspase-3 表达进而抑制非小细胞肺癌的活性。上述情况中 KLF5 多表现为促增殖作用,然而 Meyer 等^[16]在肺癌模型中研究发现,通常情况下 KLF5 不会促使肺癌增殖。与之前存在 RAS 突变的结肠癌相比,在无 RAS 突变的肺癌中, KLF5 不受致癌基因 RAS 的调控。此时 KLF5 的高表达不会诱导肺癌的恶性增殖,反而在一些药物的作用环境中上调 KLF5 的表达能减少多药耐药蛋白 ABCG2 的表达,从而减弱肿瘤细胞的耐药,增强肿瘤对药物的敏感性。因此,过表达 KLF5 能提高非小细胞肺癌患者的生存率。这些研究结果揭示在一些药物作用的微环境中, KLF5 能减少耐药蛋白的产生,增强药物的抗肿瘤作用。

2.5 KLF5 与肾透明细胞癌

肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 是致命的泌尿系统恶性肿瘤之一。研究发现胆固醇与肿瘤的发生密切相关,在 ccRCC 中发现胆固醇能以时间依赖的方式上调 KLF5 的 mRNA 和蛋白水平。在 ccRCC 中 KLF5 直接结合并上调 miR-27a 的表达,从而促进肿瘤的发展导致肿瘤的不良预后。miR-27a 通过与含 F 框/WD 重复域蛋白 7 (F-box/WD repeat-containing protein 7, FBXW7) 的 3'UTR 结合下调 FBXW7 的表达,从而抑制 KLF5 的泛素化降解,这种反馈调节进一步导致 KLF5 的累积,进而促进 ccRCC 迁移和侵袭^[17]。另一方面 KLF5 高表达也能改善肿瘤的不良预后,使 ccRCC 患者的总体存活率显著提高。DNA 高甲基化是肿瘤抑制基因失调的一种常见表现。KLF5 基因在 ccRCC 中多被甲基化修饰所沉默,并在甲基化修饰

的微环境中作为肿瘤抑制因子而存在。Fu 等^[18]发现在 ccRCC 中使用甲基化抑制剂 5-氮杂-2,脱氧胞苷 (5-Aza-2,-deoxycytidine, 5-Aza-CdR) 抑制 DNA 甲基转移酶 1 能恢复 KLF5 的表达从而抑制肿瘤的形成。同时,体外实验证实,恢复 KLF5 的表达可以抑制 ccRCC 增殖、迁移和侵袭。小鼠体内实验也验证 KLF5 可抑制 ccRCC 异种移植物的生长和转移。这些结果均揭示,甲基化导致的肿瘤抑制基因失调可能介导了 KLF5 的肿瘤抑制作用。而在胆固醇的调控下 KLF5 却能发挥促肿瘤的作用。提示 KLF5 在 ccRCC 中发挥的具体作用与其所处的微环境以其被调控的因素有关。

2.6 KLF5 与其他恶性肿瘤

KLF5 不仅在乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等肿瘤中发挥着双重作用,还与其他肿瘤密切相关并受多种因素调控。多项研究表明, KLF5 过表达可以促进肿瘤的形成导致肿瘤恶化。miR-152 在多数肿瘤中都被视为一种肿瘤抑制因子。在宫颈癌中, miR-152 通过下调 KLF5 进而调控周期蛋白而发挥肿瘤抑制作用。在肝癌中,肿瘤抑制因子 miR-1455-p 与 KLF5 表达水平呈负相关, KLF5 过表达能拮抗 miR-1455-p 的肿瘤抑制作用^[19]。提示多种微 RNA 与 KLF5 相互作用参与调控肿瘤的形成过程。此外, KLF5 通过调节不同的靶蛋白影响肿瘤的发生。KLF5 直接靶向肿瘤坏死因子受体超家族成员 11a (Tumor necrosis factor receptor superfamily 11a, TNFRSF11a) 与其启动子结合促进 TNFRSF11a 的表达,从而促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭并增加宫颈癌患者的死亡风险^[20]。在人卵巢腺癌细胞中, KLF5 过表达能诱导 Survivin 基因表达促进肿瘤的发生, KLF5 低表达增加顺铂或紫杉醇对肿瘤细胞的抗癌效力。在急性淋巴细胞白血病细胞中, KLF5 诱导 Survivin 表达,或与肿瘤抑制因子 p53 相互作用进而发挥抗凋亡作用。敲低 KLF5 后, Survivin 表达明显下调,同时阿霉素的抗肿瘤活性增加,其机制是 KLF5 与 Survivin 启动子结合后与 p53 相互作用从而发挥肿瘤抑制作用。在甲状腺癌组织中, KLF5 高表达能促进 NF- κ B 的核转位,进而促进了甲状腺癌细胞的生长和淋巴转移^[21]。关于 KLF5 抑癌的研究都未深入研究,其参与肿瘤的具体作用机制还有待进一步探讨。总而言之, KLF5 是一个具有多种生理功能的转录因子,其与肿瘤的发生发展密不可分。KLF5 通过调控多种微 RNA 和靶蛋白水平,参与肿瘤的发生发展过程。

3 总结与展望

恶性肿瘤能通过改变糖代谢途径等方式诱导肿瘤细胞对化疗药物的耐药^[22],因而通过基因治疗调控转录因子水平或能带来恶性肿瘤治疗的新思路。转录因子 KLF5 与恶性肿瘤的发生发展密切相关,其作用机制复杂,在恶性肿瘤中的作用与细胞的类型或细胞所处的状态有关,具有肿瘤环境依赖性。在不同的恶性肿瘤组织中药物、激素、细胞因子和微 RNA 等上游调控因素能介导 KLF5 发挥不同的生物学效应。同时 KLF5 也能通过调控 Survivin 基因、肿瘤坏死因子、耐药蛋白和周期蛋白等下游靶点对恶性肿瘤产生截然不同的生理作用。即在不同的恶性肿瘤组织中因 KLF5 的上下游调控因素的差异而产生促肿瘤或抑肿瘤两种完全相反的作用。调控 KLF5 的水平能影响恶性肿瘤的发生发展。因此,KLF5 可能将成为恶性肿瘤治疗的有效靶标。但是这种能调控 KLF5 的上游或者下游因子仍需进一步去发掘和证实。总之,调控 KLF5 水平有望为恶性肿瘤患者提供有效的治疗策略。

参考文献:

- [1] TETREAULT MP, YANG Y, KATZ JP. Kruppel-like factors in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10): 701-13.
- [2] 王珍,秦旭平.二甲双胍药理作用及其机制研究进展 [J]. *中南医学科学杂志*,2018,46(3): 326-8.
- [3] SHI P, LIU W, TALA, et al. Metformin suppresses triple-negative breast cancer stem cells by targeting KLF5 for degradation [J]. *Cell Discov*, 2017, 18(3): 17010.
- [4] LI Z, DONG J, ZOU T, et al. Dexamethasone induces docetaxel and cisplatin resistance partially through up-regulating Kruppel-like factor 5 in triple-negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11555-65.
- [5] ZHOU W, SONG F, WU Q, et al. miR-217 inhibits triple-negative breast cancer cell growth, migration, and invasion through targeting KLF5 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176395.
- [6] TANG J, LI Y, SANG Y, et al. LncRNA PVT1 regulates triple-negative breast cancer through KLF5/beta-catenin signaling [J]. *Oncogene*, 2018, 37(34): 4723-34.
- [7] GUO P, DONG XY, ZHAO KW, et al. Estrogen-induced interaction between KLF5 and estrogen receptor (ER) suppresses the function of ER in ER-positive breast cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1): 81-9.
- [8] RUIZ DE SABANDO A, WANG C, HE Y, et al. ML264, A novel small-molecule compound that potently inhibits growth of colorectal cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(1): 72-83.
- [9] WANG P, LU YC, LI YF, et al. Advanced glycation end products increase MDM2 expression via transcription factor KLF5 [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 3274084.
- [10] BATEMAN NW, TAN D, PESTELL RG, et al. Intestinal tumor progression is associated with altered function of KLF5 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(13): 12093-101.
- [11] FUJIMURA T, TAKAYAMA K, TAKAHASHI S, et al. Estrogen and androgen blockade for advanced prostate cancer in the era of precision medicine [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(2). pii: cancers10020029.
- [12] FRIGO DE, SHERK AB, WITTMANN BM, et al. Induction of Kruppel-like factor 5 expression by androgens results in increased CXCR4-dependent migration of prostate cancer cells in vitro [J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(9): 1385-96.
- [13] SHI Q, GAO Y, XU S, et al. Kruppel-like factor 5 promotes apoptosis triggered by tumor necrosis factor alpha in LNCaP prostate cancer cells via up-regulation of mitogen-activated protein kinase kinase 7 [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(2): 58 e11-8.
- [14] TAO R, ZHANG B, LI Y, et al. HDAC-mediated deacetylation of KLF5 associates with its proteasomal degradation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 777-82.
- [15] ZHAO C, LI Y, QIU W, et al. C5a induces A549 cell proliferation of non-small cell lung cancer via GDF15 gene activation mediated by GCN5-dependent KLF5 acetylation [J]. *Oncogene*, 2018, 37(35): 4821-37
- [16] MEYER SE, HASENSTEIN JR, BAKTULA A, et al. Kruppel-like factor 5 is not required for K-RasG12D lung tumorigenesis, but represses ABCG2 expression and is associated with better disease-specific survival [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(3): 1503-13.
- [17] LIU Z, LIU X, LIU S, et al. Cholesterol promotes the migration and invasion of renal carcinoma cells by regulating the KLF5/miR-27a/FBXW7 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(1): 69-75.
- [18] FU RJ, HE W, WANG XB, et al. DNMT1-maintained hypermethylation of Kruppel-like factor 5 involves in the progression of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2952.
- [19] LIANG H, SUN H, YANG J, et al. miR1455p reduces proliferation and migration of hepatocellular carcinoma by targeting KLF5 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8332-8.
- [20] MA D, CHANG LY, ZHAO S, et al. KLF5 promotes cervical cancer proliferation, migration and invasion in a manner partly dependent on TNFRSF11a expression [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15683.
- [21] MA Y, WANG Q, LIU F, et al. KLF5 promotes the tumorigenesis and metastatic potential of thyroid cancer cells through the NF-kappaB signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2608-18.
- [22] 田云,刘臻,宁倩,等.巨噬细胞集落刺激因子经 PI3K/AKT 信号途径影响人乳腺癌 MCF-7 细胞糖代谢[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2019(4): 1-8.

(本文编辑:蒋湘莲)