

- dures[J]. Am J Clin Pathol, 2000, 113(2): 240-8.
- [24] ROSSUM H H, KEMPERMAN H. A method for optimization and validation of moving average as continuous analytical quality control instrument demonstrated for creatinine[J]. Clin Chim Acta, 2016, 457(1): 1-7.
- [25] ROSSUM H H, KEMPERMAN H. Implementation and application of moving average as continuous analytical quality control instrument demonstrated for 24 routine chemistry assays[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(8): 1142-1151.
- [26] BULL B S, ELASHOFF R M, HEILBRON D C, et al. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices[J]. Am J Clin Pathol, 1974, 61(4): 473-81.
- [27] BENNETT S T. Continuous Improvement in Continuous Quality Control[J]. Clin Chem, 2016, 62(10): 1299-1301.
- [28] CEMBROWSKI G S, WESTGARD J O. Quality control of multichannel hematology analyzers: evaluation of Bull's algorithm[J]. Am J Clin Pathol, 1985, 83(3): 337-345.
- [29] LEVY W C, HAY K L, BULL B S. Preserved blood versus patient data for quality control—Bull's algorithm revisited[J]. Am J Clin Pathol, 1986, 85(6): 719-721.
- [30] LINNET K. The exponentially weighted moving average (EWMA) rule compared with traditionally used quality control rules[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(4): 396-399.
- [31] NEUBAUER A S. The EWMA control chart: properties and comparison with other quality-control procedures by computer simulation[J]. Clin Chem, 1997, 43(4): 594-601.
- [32] BADRICK T, CERVINSKI M, LOH TP. A primer on patient-based quality control techniques[J]. Clin Biochem, 2019, 64(1): 1-5.
- [33] WILSON A, ROBERTS W L, PAVLOV I, et al. Patient result median monitoring for clinical laboratory quality control[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(15/16): 1441-1446.
- [34] LIU J, TAN C H, BADRICK T. Moving standard deviation and moving sum of outliers as quality tools for monitoring analytical precision[J]. Clin Biochem, 2018, 52(2): 112-116.
- [35] VAN ROSSUM H H. Moving average quality control: principles, practical application and future perspectives [J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(6): 773-782.

(收稿日期: 2019-08-07 修回日期: 2019-12-25)

• 综 述 •

转录因子 KLF14 在动脉粥样硬化与 2 型糖尿病和肿瘤进展中的作用*

侯玉丽 综述, 王培昌[△]审校

(首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100053)

摘 要: KLF14 作为转录因子中的一员, 能与靶基因序列进行特异性的结合, 调控靶基因的转录, 参与人体生理和病理过程。目前研究发现 KLF14 在脂肪组织中发挥重要的作用, 参与动脉粥样硬化和 2 型糖尿病疾病的进展, 除此之外, 作为肿瘤抑制因子参与肿瘤的发生发展。

关键词: KLF14; 动脉粥样硬化; 2 型糖尿病; 肿瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.027

中图法分类号: R543.5

文章编号: 1673-4130(2020)11-1395-04

文献标识码: A

Role of transcription factor KLF14 in atherosclerosis, type 2 diabetes, and tumor progression*

HOU Yuli, Wang Peichang[△]

(Department of Clinical Laboratory, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 10053, China)

Abstract: As one of the transcription factors, KLF14 can specifically bind to target gene sequences, regulate the transcription of target genes, and participate in human physiological and pathological processes. At present, KLF14 plays an important role in adipose tissue, and participates in the progression of atherosclerosis and type 2 diabetes diseases. In addition, it participates in tumor development as a tumor suppressor.

Key words: KLF14; atherosclerosis; type 2 diabetes mellitus; tumor

目前有大量关于 KLF 家族在人体的生理和病理过程中的作用的研究^[1-3]。在哺乳动物中, 已经发现

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81871714、81472007); 北京市医管局人才培养计划“登峰”基金项目(DFL20180803)。

[△] 通信作者, E-mail: PCW1905@126.com。

本文引用格式: 侯玉丽, 王培昌. 转录因子 KLF14 在动脉粥样硬化与 2 型糖尿病和肿瘤进展中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(11): 1395-1398.

17 种 KLF 基因(KLF1~KLF17),并且不同的 KLF 基因在肿瘤进展中扮演不同的角色^[4-5]。KLF14 又名 BTEB5,定位于 7 号染色体长臂 3 区 2 带 3 亚带,编码 323 个氨基酸,全长约 1 059 bp,是 KLF 家族成员中唯一一个不含内含子的基因^[6]。KLF14 作为转录因子的一员,C 端具有一个高度保守的 DNA 结合域,N 端含有一个转录调节域,且 C 端结合区含有三个连续的 C2H2 锌指模体,能特异性识别和结合靶基因启动子区域的 GC 盒、CACCC 盒等核心元件,直接作用于 DNA,调节靶基因的转录,参与肿瘤的发生发展^[7]。基因学研究发现 KLF14 是脂肪组织中的主要调控因子,并且 KLF14 与高脂血症、肥胖及 2 型糖尿病(T2DM)等代谢综合征有着紧密的联系^[8]。现就 KLF14 与动脉粥样硬化、T2DM 和肿瘤发生发展的关系作以下综述。

1 KLF14 与动脉粥样硬化

最近的全基因组相关分析显示 KLF14 基因的变异体与动脉粥样硬化相关的心血管疾病(缺血性中风和心肌梗死)相关。KLF14 的多态性可以通过影响脂质代谢相关的 TPMR、ARSD、SLC7A10、APH1B、NINJ2、KLF13、GNB1 和 MYL5 基因,调节脂质含量^[9]。KLF14 rs4731702 的单核苷酸多态性中 TT 基因型汉族女性的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA I)和载脂蛋白 B(ApoB)的水平较 CT/CC 型高^[10]。有研究表明,KLF14 的 rs972283 突变与 5 169 例 T2DM 患者中的高三酰甘油相关^[11]。在另一项研究中 KLF14 rs1562398 的突变与欧洲女性的高三酰甘油水平相关,但在男性中没有相关性。这种现象有可能与性别差异有关。肥胖是动脉粥样硬化发生的主要危险因素。研究发现 KLF14 还可以影响与肥胖相关的 TPMT、SLC7A10、C8orf82 和 PRMT2 基因,调控三酰甘油的代谢和肥胖指数^[12]。VOIGHT 等^[13]分析 23 720 份皮下脂肪组织标本的数据发现 KLF14 的 rs738134 和 rs972283 的 SNP 与 KLF14 在脂肪组织的表达密切相关。全基因组数据分析显示 KLF14 在进行高脂饮食喂养的雄性小鼠-B6 中的表达较素食喂养小鼠高^[14]。此外,在 ANUNCIADO-KOZA 等^[15]的研究中,进行高脂饮食喂养 2 周后的 C57BL/6J 小鼠的皮下和内脏白色脂肪组织中 KLF14 与脂肪中胚层特异因子 mRNA 的表达具有明显的相关性,认为在白色脂肪组织中 KLF14 转录活性至少可以部分介导 Bmp3、Sfrp5、Nkd1 和 Lep 的表达,从而促进脂肪的积累。

动脉粥样硬化是由脂质代谢失衡和动脉壁中含有胆固醇的巨噬细胞积聚驱动的适应不良免疫反应引起的一种慢性炎症性疾病。载胆固醇巨噬细胞的形成和炎症反应的参与是动脉粥样硬化病变的主要特征^[16]。其中载胆固醇巨噬细胞的形成与血浆游离

胆固醇增多有关,血浆中 ApoA I 是高密度脂蛋白(HDL)对胆固醇进行逆向转运(RCT)的主要蛋白,通过该转运,胆固醇通过 HDL 从周围组织转运回肝脏进行后续的生化过程,RCT 被认为是 HDL 胆固醇抗动脉粥样硬化作用的主要机制。在肝脏中,KLF14 的下调可以通过抑制 ApoA I 的转录,导致 HDL 水平降低,动脉粥样硬化形成的风险增高。同时发现,对小鼠进行高脂肪饲养发现 KLF14 在其肝脏中有高表达,除此之外,在具有高风险动脉粥样硬化的小鼠肝脏中有同样的现象。对小鼠进行 KLF14 敲除观察到动脉粥样硬化斑块减少、血液胆固醇降低、动脉粥样硬化病变延缓^[17]。炎症反应主要是由于 MAPK 和 ERK1/2 等基因激活导致炎症细胞产生各种炎症因子为主,在动脉粥样硬化中对巨噬细胞内胆固醇代谢平衡和相关基因表达有重要调控作用^[18]。研究表明,在巨噬细胞中过表达 KLF14 可以激活 p38 MAPK 和 ERK 1/2 信号,同时伴有白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和单核细胞超化蛋白-1(MCP-1)的水平升高,而加入 p38 MAPK 和 ERK 1/2 抑制剂后可以显著抵消因 KLF14 过表达引起的促炎细胞因子表达的能力,包括 MCP-1、IL-6 和 TNF- α 。抑制 ERK 1/2 和 p38 MAPK 的激活可以进一步加重 KLF14 基因敲除对巨噬细胞产生 IL-6、TNF- α 和 MCP-1 的抑制作用^[19]。这些结果表明,KLF14 可能通过诱导这些信号分子的激活,促进了前炎症细胞因子的释放和炎症反应。这些研究将为 KLF14 在动脉粥样硬化中的更深一步机制及临床研究提供一定的理论基础。

2 KLF14 与 T2DM

胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍是 T2DM 的共同特点^[20]。大量研究表明 T2DM 是环境和基因多态性共同作用的结果,尤其是基因因素在 T2DM 中发挥重要的作用^[21]。最近,全基因组分析发现 KLF14 基因多态性与 T2DM 的发病密切相关。在日本人中,KLF14 rs972283 突变可能是代谢疾病的危险因素,并与 T2DM 的发病有相关性^[22]。WANG 等^[23]对全球影响 T2DM 的基因 Meta 分析显示,KLF14 rs972283-G 表位与 T2DM 的高易感性相关。在妊娠性糖尿病发病过程中,KLF14 基因 rs4731702 位点 CC 基因型发挥一定的作用,且与胰岛功能异常、脂代谢异常有关,研究 KLF14 基因 rs4731702 位点的多态性有助于揭示脂代谢异常和胰岛素抵抗的发病机制^[24]。

T2DM 变异的风险因素与脂肪形成缺陷和脂肪功能缺陷有关。下调 KLF14 的表达导致脂肪分布发生障碍,使脂肪易堆积在腹部而不是臀部,脂肪形成发生障碍,脂肪在身体中的代谢发生改变。脂肪细胞的大小是脂肪组织功能障碍和代谢疾病的重要标志,在某些研究中,脂肪组织的大小可以预测胰岛素抵抗和 T2DM 的发生,而与肥胖无关。KLF14 不同的等

位基因的脂肪细胞的大小不同,并与胰岛素抵抗相关。KLF14 下调还可导致葡萄糖摄取障碍而使脂肪细胞生成和成熟受损^[8]。INS 受体(INSR)/AKT 是胰岛素作用的经典通路,当 INS 与 INSR 结合后,可以激活 INSR 中具有酪氨酸激酶活性的 β 亚基,进一步激活下游的磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 B (AKT)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路(mTOR)等。通过此通路促进葡萄糖转运、糖原合成等参与糖代谢。INSR、IRS 的酪氨酸激酶活性降低和/或 AKT 丝/苏氨酸激酶活性下降,能够明显抑制 INS 发挥作用,进而导致胰岛素抵抗的发生^[25]。研究表明 KLF14 可以通过活化胰岛素经典 INSR/AKT 信号通路,增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗^[26]。最近的体外研究表明 KLF14 还可以通过 PI3K/AKT 信号通路提高葡萄糖摄取和胰岛素敏感性^[27]。因此 KLF14 作为一种胰岛素敏感化转录因子,可作为一种新的预防胰岛素抵抗及相关疾病的治疗目标。

3 KLF14 与肿瘤

KLF 家族中的 KLF4、KLF6 和 KLF17 都扮演抑癌基因的作用^[28-30]。在结肠癌中研究发现,miR-1275 可以促进结肠癌的进展,进一步研究发现,KLF14 作为 miR-1275 的靶基因,被 miR-1275/HAND2-AS1 调节轴负调控,抑制结肠癌细胞的扩增和转移^[31]。肿瘤细胞的无限增殖需要摄取大量的葡萄糖和碳源,其能量主要来源为糖酵解方式,在结肠癌研究中发现,作为抑癌基因的 KLF14 过表达可以导致糖酵解速率降低,其主要是通过调控 LDHB 的表达,而 LDHB 的功能是催化丙酮酸和乳酸的相互转化,并伴随着 NADH 和 NAD⁺在糖酵解后过程中相互转化的酶。因此,KLF14 在结肠癌中通过调节 LDHB 的表达,参与糖酵解途径,抑制癌细胞能量供应和癌症进展^[32]。

对细胞增殖起正向调控的中心体扩增是癌症的主要特征^[33]。在哺乳动物细胞中,中心粒组织中心体,准确控制它们的数量,这对维持中心体完整性至关重要。PLK4 作为控制中心粒扩增的关键调节因子,对肿瘤的发生发展至关重要^[34]。在 31 例乳腺癌中研究发现 21 例乳腺癌患者 PLK4 高表达但是 KLF14 低表达,在 15 例结肠癌中研究发现 11 例结肠癌组织表现为 PLK4 高表达而 KLF14 低表达,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 KLF14 和 PLK4 在体内表达之间存在明显的负相关关系^[35]。进一步深度分析发现,KLF14 的敲除可以诱导多极纺锤体的形成和中心粒的多重复,而 PLK4 的缺乏可以明显地减少 KLF14 敲除引起的中心粒扩增的作用,这些数据表明 KLF14 在 PLK4 的表达和中心体完整性控制中起重要作用。KLF14 过度表达导致有丝分裂停滞,有丝分裂的纺锤体极完整性破坏,DNA 凝集,DNA 断裂最后至细胞死亡。共转染 PLK4 可以抑制 KLF14 过表达诱导的细胞死亡,表明 PLK4 表达降低在一定程度上

上与 KLF14 过表达引起的有丝分裂紊乱有关。但是,考虑到 PLK4 共表达仅部分阻断 KLF14 过表达诱导的 G2/M 阻滞和细胞死亡,本文认为或许还有其他的通路参与 KLF14 过表达引起的有丝分裂灾难,但是 PLK4 的缺失会明显地减少 KLF14 缺失引起的中心粒扩增。综上所述,KLF14 作为 PLK4 的转录抑制因子在肿瘤中扮演抑癌基因的作用。

4 小 结

KLF14 作为转录因子,参与基因的转录、表达和调控,参与多种疾病的进展。动脉粥样硬化中,KLF14 作为调节脂质代谢的关键点,通过 ERK1/2 和 P38 MAPK 途径促进炎症因子的释放和动脉粥样硬化的形成。在 T2DM 中,KLF14 通过胰岛素相关信号通路,增加胰岛素的敏感性,缓解疾病的进展。除此之外,KLF14 还可以通过调节与糖酵解相关的 LDHB 基因与调节中心粒增殖的 PLK4 基因,在肿瘤中扮演抑癌基因的角色。作为转录因子的 KLF14 主要是通过参与糖代谢和脂肪代谢调控动脉粥样硬化、T2DM 和肿瘤的进展,并且在不同疾病中扮演不同的角色,具体的机制有待更深一步的研究和探讨。

参考文献

- [1] LUO X H, LIU J Z, WANG B, et al. KLF14 potentiates oxidative adaptation via modulating HO-1 signaling in castrate-resistant prostate cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(1): 181-195.
- [2] GOTTLIEB R A, BHOWMICK N A. Pushing the Heart Over a KLF(15)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(14): 1820-1822.
- [3] GIAMMARTINO D C, KLOETGEN A, POLYZOS A. KLF4 is involved in the organization and regulation of pluripotency-associated three-dimensional enhancer networks [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(10): 1179-1190.
- [4] MARRERO-RODRIGUEZ D, CRUZ H A, TANIGUCHI-PONCIANO K, et al. Krüppel Like Factors Family-Expression in Cervical Cancer Cells[J]. *Arch Med Res*, 2017, 48(4): 314-322.
- [5] HU W, LU H, ZHANG J, et al. Krüppel-like factor 14, a coronary artery disease associated transcription factor, inhibits endothelial inflammation via NF- κ B signaling pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 39-48.
- [6] CHASMAN D I, PARE G, MORA S, et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(11): e1000730.
- [7] HAO J S, ZHU C J, YAN B Y, et al. Stimulation of KLF14/PLK1 pathway by thrombin signaling potentiates endothelial dysfunction in Type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 859-866.
- [8] SMALL K S, TODORCEVIC M, CIVELEK M, et al. Regulatory variants at KLF14 influence type 2 diabetes risk via a female-specific effect on adipocyte size and

- body composition[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(4):572-580.
- [9] CIVELEK M, LUSIS A J. Conducting the metabolic syndrome orchestra[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(6):506-508.
 - [10] HUANG P, YIN R X, HUANG K K, et al. Association of the KLF14 rs4731702 SNP and serum lipid levels in the Guangxi Mulao and Han populations[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:231515.
 - [11] GAO K, WANG J, LI L, et al. Polymorphisms in Four Genes (KCNQ1 rs151290, KLF14 rs972283, GCKR rs780094 and MTNR1B rs10830963) and Their Correlation with Type 2 Diabetes Mellitus in Han Chinese in Henan Province, China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(3):26.
 - [12] SMALL K S, HEDMAN A K, GRUNDBERG E, et al. Identification of an imprinted master trans regulator at the KLF14 locus related to multiple metabolic phenotypes [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(6):561-564.
 - [13] VOIGHT B F, SCOTT L J, STEINTHORSDDOTTIR V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(7):579-589.
 - [14] KOZA R A, NIKONOVA L, HOGAN J, et al. Changes in gene expression foreshadow diet-induced obesity in genetically identical mice[J]. *PLoS Genet*, 2006, 2(5):e81.
 - [15] ANUNCIADO-KOZA R P, MANUEL J, KOZA R A. Molecular correlates of fat mass expansion in C57BL/6J mice after short-term exposure to dietary fat[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1363(1):50-58.
 - [16] 孙小淋, 鲁敏, 楚英杰. 巨噬细胞的异质性与动脉粥样硬化[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(8):660-663.
 - [17] 李小强, 李伶. 动脉粥样硬化的新调控基因-JAZF1 和 KLF14[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
 - [18] LI N, MCLAREN J E, MICHAEL D R, et al. ERK is integral to the IFN-gamma-mediated activation of STAT1, the expression of key genes implicated in atherosclerosis, and the uptake of modified lipoproteins by human macrophages[J]. *J Immunol*, 2010, 185(5):3041-3048.
 - [19] WEI X, YANG R, WANG C, et al. A novel role for the Krüppel-like factor 14 on macrophage inflammatory response and atherosclerosis development [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 27:1-8.
 - [20] CROPANO C, SANTORO N, GROOP L, et al. The rs7903146 Variant in the TCF7L2 Gene Increases the Risk of Prediabetes/Type 2 Diabetes in Obese Adolescents by Impairing beta-Cell Function and Hepatic Insulin Sensitivity [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8):1082-1089.
 - [21] ALHARBI A A, SHAQRAN T M, ELTOBGY A A. Physicians' Perspective on Diabetes Mellitus Management within the Context of Personalized Medicine Era in Tabuk Governorate, Saudi Arabia [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(10):1706-1711.
 - [22] OHSHIGE T, IWATA M, OMORI S, et al. Association of new loci identified in European genome-wide association studies with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e26911.
 - [23] WANG J, ZHANG J, SHEN J, et al. Association of KCNQ1 and KLF14 polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus: A global meta-analysis[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(4):342-347.
 - [24] 杨祖菁, 叶兰, 王梅. KLF14 基因 rs4731702 位点多态性与妊娠期糖尿病的关联性研究[J]. 2017, 38(4):455-457.
 - [25] WU T, ZHANG Q, WU S, et al. CILP-2 is a novel secreted protein and associated with insulin resistance[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(12):1083-1094.
 - [26] 任艳, 李伶, 杨刚, 等. KLF14 过表达促进肝细胞糖摄取的机制研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5):457-461.
 - [27] YANG M, REN Y, LIN Z, et al. Kruppel-like factor 14 increases insulin sensitivity through activation of PI3K/AKT signal pathway[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(11):2201-2208.
 - [28] ZHU Z, YU Z, WANG J, et al. Kruppel-Like Factor 4 Inhibits Pancreatic Cancer Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Metastasis by Down-Regulating Caveolin-1 Expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1):238-252.
 - [29] HE A D, XIE W, SONG W, et al. Platelet releasates promote the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by suppressing the expression of KLF6[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3989.
 - [30] LI S, QIN X, CUI A, et al. Low expression of KLF17 is associated with tumor invasion in esophageal carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):11157-11163.
 - [31] ZHOU J, LIN J, ZHANG H, et al. LncRNA HAND2-AS1 sponging miR-1275 suppresses colorectal cancer progression by upregulating KLF14[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3):1848-1853.
 - [32] WU G, YUAN S, CHEN Z, et al. The KLF14 Transcription Factor Regulates Glycolysis by Downregulating LDHB in Colorectal Cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(3):628-635.
 - [33] LOPES C, MESQUITA M, CUNHA A I, et al. Centrosome amplification arises before neoplasia and increases upon p53 loss in tumorigenesis[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(7):2353-2363.
 - [34] FOURNIER M, ORPINELL M, GRAUFFEL C, et al. KAT2A/KAT2B-targeted acetylome reveals a role for PLK4 acetylation in preventing centrosome amplification [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13227.
 - [35] FAN G, SUN L, SHAN P, et al. Loss of KLF14 triggers centrosome amplification and tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8450.