

# KLF4 在胃癌组织中的表达 与临床病理特征相关性的 Meta 分析\*

杜正平<sup>1a,2</sup>, 王转兄<sup>1a,2</sup>, 宋耀辉<sup>1a,2</sup>, 张雪燕<sup>1a,2</sup>, 颜春鲁<sup>1b</sup>, 汪永峰<sup>1c</sup>, 李海龙<sup>1a,2</sup>

(1. 甘肃中医药大学 a. 临床医学院临检基础教研室; b. 教学实验实训中心;  
c. 基础医学院, 兰州 730030; 2. 甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室,  
甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室, 兰州 730030)

**摘要:**目的 系统评价 Kruppel 样转录因子 4(KLF4)在胃癌中的表达与临床病理特征的关系。方法 计算机检索 PubMed, Web of Science, EMBASE, 万方数据库和中国知网(CNKI)数据库等, 检索关于 KLF4 基因表达与胃癌相关性的病例对照研究。检索时间为建库至 2018 年 5 月。根据纳入和排除标准筛选文献, 提取数据后, 使用 Review Manager5.3 软件统计分析。结果 最终纳入 10 个研究, 共 1 063 例样本量。Meta 分析结果显示: KLF4 的表达在胃癌组织组与正常组织或癌旁组织组间[OR=0.22, 95%CI(0.09, 0.55), P=0.001]、淋巴结转移组与无淋巴结转移组间[OR=0.38, 95%CI(0.28, 0.51), P<0.000 01]、高中分化组与低分化组间[OR=2.98, 95%CI(1.93, 4.61), P<0.000 01], I~II 期与 III~IV 期间[OR=2.93, 95%CI(1.53, 5.62), P=0.001]、胃癌浸润浆膜以外组与未及浆膜组间[OR=0.42, 95%CI(0.27, 0.65), P=0.000 1]差异均有统计学意义。结论 KLF4 在胃癌中的表达与其发生、淋巴结转移、分化程度、TNM 分期及浸润程度密切相关。

**关键词:** Kruppel 样转录因子 4; 胃癌; Meta 分析

中图分类号: R735.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)05-023-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.007

## Meta-Analysis of the Correlation between KLF4 Expression and Clinicopathological Features in Gastric Cancer

DU Zheng-ping<sup>1a,2</sup>, WANG Zhuan-xiong<sup>1a,2</sup>, SONG Yao-hui<sup>1a,2</sup>,

ZHANG Xue-yan<sup>1a,2</sup>, YAN Chun-lu<sup>1b</sup>, WANG Yong-feng<sup>1c</sup>, LI Hai-long<sup>1a,2</sup>

(1a. Department of Clinical Laboratory of Clinical College of Medicine;

1b. Teaching Experiment Training Center; 1c. School of Basic Medicine,

Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China;

2. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Recipe and Innovation Transformation  
in Gansu Province, Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine and Traditional

Chinese Medicine Prevention and Control, University of Gansu Province, Lanzhou 730030, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the correlation between KLF4 expression and its clinicopathological features in gastric cancer systematically. **Methods** Used computer to search Case-control study research on KLF4 gene expression and gastric cancer correlation from PubMed, Web of Science, EMBASE, Wanfang Database and CNKI, etc. The search time was from database construction to 2018 May. According to the inclusion and exclusion criteria, filtered the literature and extract the data, and then used the Review Manager 5.3 software for statistical analysis. **Results** This paper eventually included 10 studies with a total of 1 063 sample sizes. Meta analysis results showed that: KLF4 expression in the gastric cancer tissue group and normal tissue or adjacent tissue group [OR=0.22, 95%CI(0.09, 0.55), P=0.001], lymph node metastasis group and no lymph node metastasis group [OR=0.38, 95%CI(0.28, 0.51), P<0.000 01], high and medium differentiation group and low differentiation group [OR=2.98, 95%CI(1.93, 4.61), P<0.00001], stage I-II group and stage III-IV group [OR=2.93, 95%CI(1.53, 5.62), P=0.001], serous membrane group and non-serous membrane group [OR=0.42, 95%CI(0.27, 0.65), P=0.0001] had statistical significance. **Conclusion** The expression of KLF4 in gastric cancer was closely related to its occurrence, lymph node metastasis, differentiation degree, TNM stage and invasive degree.

**Keywords:** KLF4; gastric cancer; meta-analysis

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 发生率和病死率极高, 预后不良<sup>[1]</sup>。Kruppel 样转录因子

\* 基金项目: 2018 年度甘肃省高校毕业生就业创新能力提升工程项目(6-1)。

作者简介: 杜正平(1995-), 女, 从事肿瘤分子学研究, E-mail: 1623225597@qq.com。

通讯作者: 李海龙, 副教授, 博士, 硕士研究生导师, E-mail: gslz860931@163.com。

(KLF)是含有锌指的转录因子,在多种细胞的发育、分化、增殖和凋亡等过程中发挥调节作用<sup>[2]</sup>。KLF4为KLFs家族成员之一,在胃肠道、皮肤和肺部的组织中高度表达<sup>[3]</sup>。研究显示,KLF4在前列腺癌、黑色素瘤中表达上调,而在胃癌、食管癌、结肠癌、胰腺癌、肝癌等肿瘤中表达下调<sup>[4]</sup>。可见KLF4针对不同的靶基因和作用机制,同时起原癌基因和癌基因的作用<sup>[5]</sup>。有文献表明,KLF4对胃癌的发生发展至关重要<sup>[6]</sup>。为此,本研究通过荟萃分析,对国内外已发表文献进行综合评价,旨在系统分析其临床病理特征,为将其应用于临床诊断和分子靶向治疗提供基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 文献来源:使用计算机检索PubMed,万方数据库,CNKI,Web of Science数据库和EMBASE生物医学数据库等,检索关于KLF4与胃癌相关性的所有文献,检索年限均从建库到2018年5月。中文检索词有:胃癌,胃肿瘤,胃瘤,KLF4,Kruppel样转录因子4。英文检索词有:gastric cancer, stomach neoplasm, gastric neoplasm, kruppel-like 4。

1.1.2 纳入与排除标准:纳入标准:①均经组织病理检查明确诊断的胃癌组织标本、正常组织或癌旁组织(距癌旁组织边缘5cm)标本才可确立为研究对象;②纳入的研究中信息完整,主要内容包含作者、文章发表时间、所在地、研究方向、研究方法以及评价指标等;③关于KLF4与胃癌及其临床病理特征的研究,包含胃癌的发生、转移、浸润深度、TNM分期、分化程度等5个指标的分析;④实验方法为免疫学法。

排除标准:①重复发表,数据不完整,只有摘要却无全文的文献;②实验性研究,病例报告,荟萃分析;③缺少所有原始数据或无法直接计算OR,95%CI,P值等指标。

### 1.2 方法

1.2.1 检索方法:两名研究人员独立完成文献检索、筛选和数据提取以及交叉检验,如果产生分歧,可以协商第三方,直到双方达成协议为止。数据提取包括:①研究中所包含的主要信息,如第一作者、出版年份、研究课题、研究方法等;②纳入研究的基本特征,胃癌的发生、转移、浸润深度、TNM分期、分化程度;③KLF4的表达与胃癌的发生、转移、浸润深度、TNM分期、分化程度相关性的结局指标,提取的数据等。

1.2.2 文献质量评价:两位研究人员根据Newcastle-Ottawa Scale (NOS)标准,对纳入的研究进

行质量评价,如果意见不同,可通过讨论达成一致。通过对病例-对照的选择、可比性和暴露信息三个方面的分析,将文献质量分为两级,其中一级质量研究为0~4分的文献;而5~9分则被分为二级质量研究。

1.3 统计学分析 采用Review Manager 5.3软件对数据进行统计学分析,计算相关效应性指标OR,95%CI,P值。用 $\chi^2$ 检验检验纳入研究的一致性,并用 $I^2$ 来判断异质性的程度。 $I^2 < 25\%$ 为低度异质性, $I^2 = 50\%$ 为中度异质性, $I^2 > 75\%$ 为高度异质性。若 $I^2 < 25\%$ ,采用固定效应模型分析,反之则采用随机效应模型分析。如果纳入的研究中效应量间存在差异,则需要进一步分析异质性来源,如若纳入的研究异质性很大,则应采取必要的解决方案,进行亚组分析或敏感性分析。Meta分析检验水准 $\alpha = 0.05$ , $P < 0.05$ 具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献筛选过程及结果 根据关键词初次搜索文献259篇,去重97篇,根据文献题目与摘要剔除单纯的实验研究,不符合本研究目的和方法的文献117篇,余下45篇按照纳入排除标准阅读全文进行筛选,并对其进行质量评价,最后纳入10个研究,共包括1063例样本量。

2.2 纳入研究的基本信息 见表1。

2.3 Meta分析结果 ①KLF4在胃癌组织与正常组织或癌旁组织中表达情况:10篇研究均报告了KLF4在胃癌组与正常组织或癌旁组织组中的表达情况,其结果(图1)为 $\chi^2 = 50.70$ , $P < 0.00001$ , $I^2 = 88\%$ ,采用随机效应模型分析。结果显示:KLF4在胃癌中的表达低于正常组织或癌旁组织组,差异具有统计学意义[OR = 0.22, 95%CI (0.09, 0.55),  $P = 0.001$ ]。②KLF4在淋巴结转移有无组的表达情况:10篇文献均描述了KLF4在淋巴结转移组与无淋巴结转移组中的表达,其结果(图2)为 $\chi^2 = 10.58$ , $P = 0.31$ , $I^2 = 15\% < 50\%$ ,使用固定效应模型进行分析。结果表明:KLF4在淋巴结转移组的表达更低,差异具有统计学意义[OR = 0.38, 95%CI (0.28, 0.51),  $P < 0.00001$ ]。③KLF4在高中分化组与低分化组的表达情况:有6篇文献报告了KLF4在高中分化组和低分化组的表达情况,结果(图3)为 $\chi^2 = 3.97$ , $P = 0.55$ , $I^2 = 0\%$ ,使用固定效应模型分析。结果显示:KLF4在低分化组中的表达相对较低,差异具有统计学意义[OR = 2.98, 95%CI (1.93, 4.61),  $P < 0.00001$ ]。④KLF4在I~II期与III~IV期的表达情况:10个研究全部报告了KLF4与胃癌TNM

分期的相关性,其结果(图4)为  $chi^2 = 43.07, P < 0.00001, I^2 = 79\%$ ,表明各研究之间存在异质性,采用随机效应模型分析。结果显示:与I~II期相比,KLF4在III~IV期的表达明显降低,差异具有统计学意义[OR = 2.93, 95% CI(1.53, 5.62), P = 0.001]。⑤KLF4在侵犯及浆膜与否组的表达情

况:仅有3篇文献报告了其胃与胃癌浸润程度的相关性,其结果(图5)为  $chi^2 = 3.30, P = 0.19, I^2 = 39\%$ ,采用固定效应模型分析。结果表明:KLF4在浆膜以外组与未及浆膜组中的表达差异具有统计学意义[OR = 0.42, 95% CI(0.27, 0.65), P = 0.0001]。

表1 纳入研究的基本信息

作者	n	性别(男/女)	年龄(岁)	KLF4 阳性率(%)	结局指标
ZHANG N(2012) <sup>[7]</sup>	49	23/26	—	14.3	②④
翟晓艳(2016) <sup>[8]</sup>	140	101/39	28~75	48.6	①②③④
吴钊(2010) <sup>[9]</sup>	102	66/36	32~81	69.6	②③④
张佑蕊(2011) <sup>[10]</sup>	76	55/21	28~75	48.7	①②③④
张能(2011) <sup>[11]</sup>	84	60/24	21~83	8.3	①②③④
于伟勇(2015) <sup>[12]</sup>	54	34/20	25~85	46.3	①②③④
龚绍新(2010) <sup>[13]</sup>	158	98/60	27~82	40.5	②④⑤
李明学(2012) <sup>[14]</sup>	264	157/107	27~89	43.2	①②④⑤
WEI D(2005) <sup>[15]</sup>	86	56/30	—	68.6	①②④
谢春燕(2015) <sup>[16]</sup>	50	31/19	23~78	78.0	①②③④

注:“—”代表未描述;①在胃癌组与正常组织或癌旁组织中KLF4的表达情况;②在胃癌淋巴结转移组与无淋巴结转移组中的KLF4的表达情况;③在高中分化组与低分化组中KLF4的表达情况;④在临床I~II与III~IV期中的KLF4的表达情况。

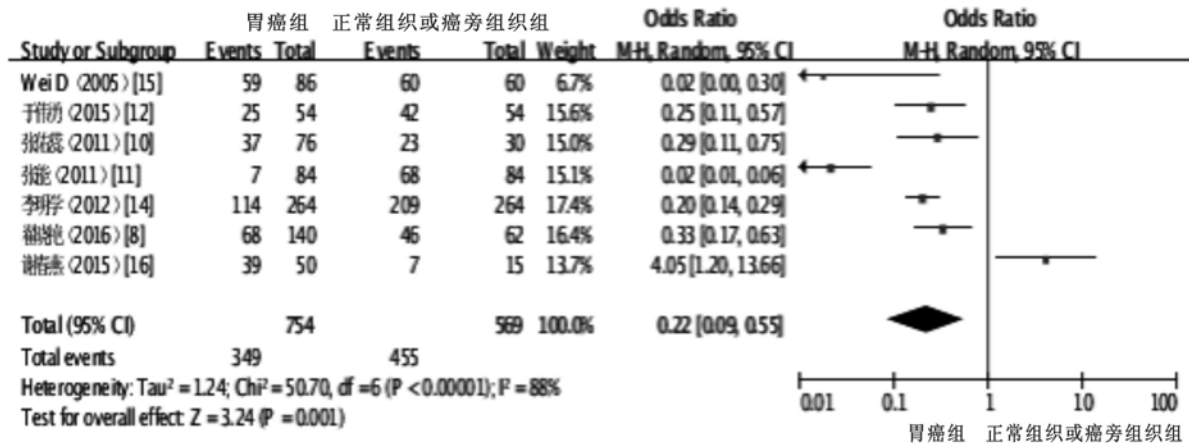


图1 胃癌组织与正常组织或癌旁组织中KLF4表达的Meta分析

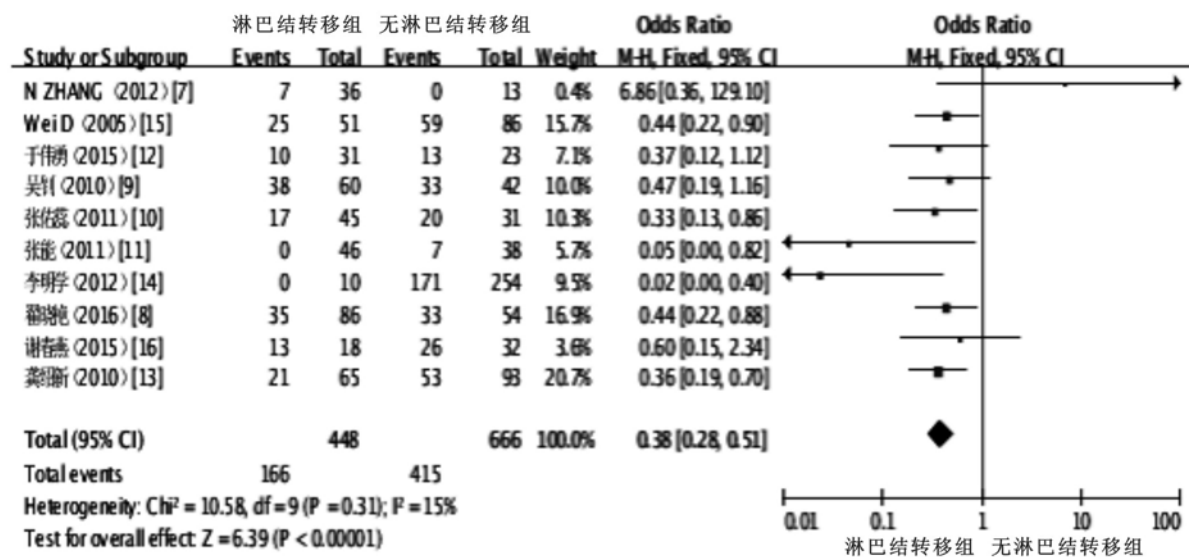


图2 淋巴结转移组与无淋巴结转移组中KLF4表达的Meta分析

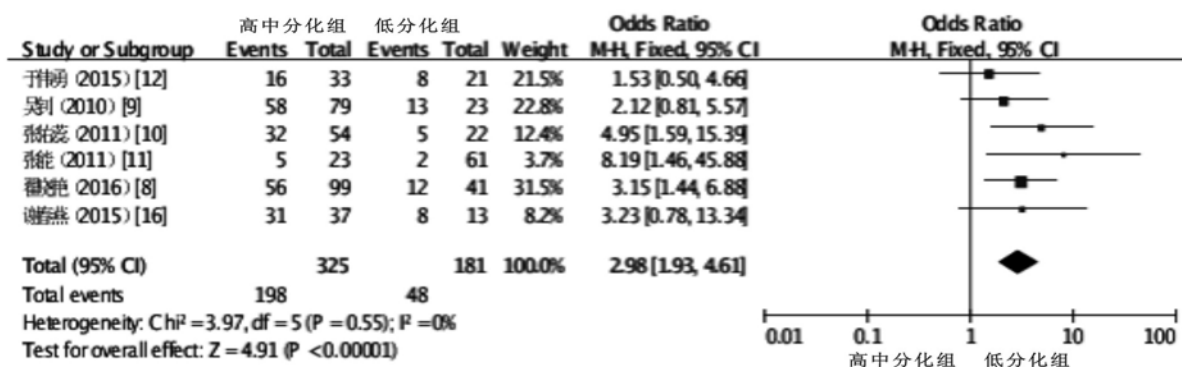


图3 高中分化组和低分化组中 KLF4 表达的 Meta 分析

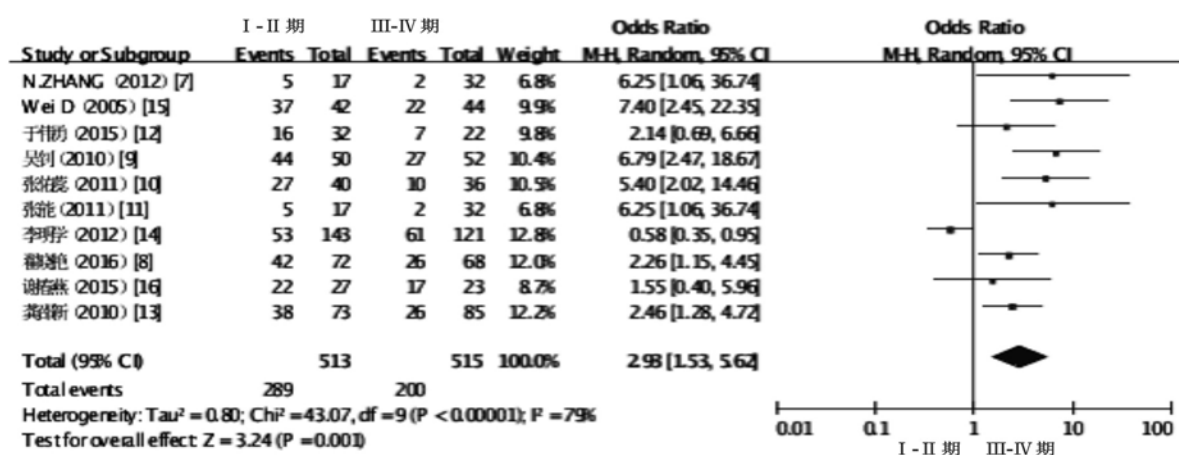


图4 胃癌临床 I~II 期与 III~IV 期中 KLF4 表达的 Meta 分析

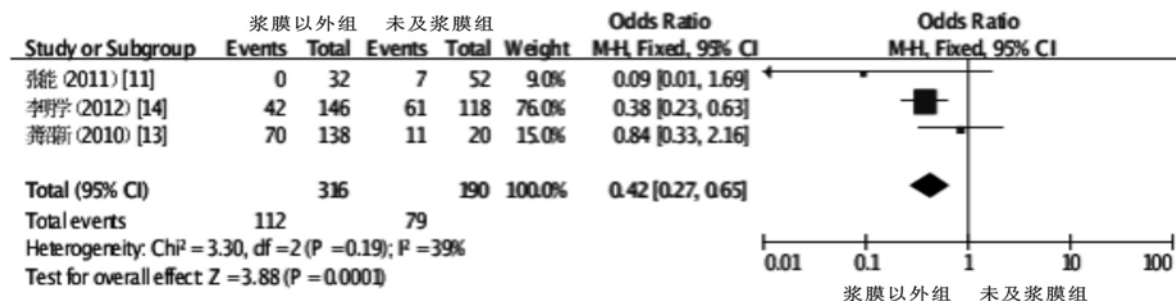


图5 浆膜以外组与未及浆膜组中 KLF4 表达的 Meta 分析

3 讨论 Kruppel 样转录因子 (kruppel-like, KLF) 的序列包含 C-末端三个  $C_2H_2$  型锌和 N-末端的激活结构域, 通过结合 GC-rich DNA 序列或 CACC 启动子, KLFs 调控细胞的增殖、分化、凋亡和肿瘤转化等<sup>[17]</sup>。

KLF4 是目前研究较为广泛的肿瘤基因, 因其 N-端中包含了转录抑制域和转录抑制域, 可以对肿瘤生物学产生双向的调节作用<sup>[18]</sup>。例如, KLF4 作为抑癌基因, 可抑制食管癌的细胞迁移和侵袭<sup>[19]</sup>; KLF4 转录下调  $\beta$ -catenin 表达并抑制胃癌的增殖、入侵和转移<sup>[20]</sup>。此外, KLF4 在结肠癌中也明显下调表达<sup>[21]</sup>。KLF4 作为致癌基因, 在前列腺癌中高表达, 调节细胞周期, 促进细胞增殖<sup>[22]</sup>。近年来, 有新研究表明, KLF4 可通过维持正常干细胞和肿瘤干细胞的端粒酶活性, 在干细胞的长期增殖潜能方面扮演重要角色<sup>[23]</sup>。KLF4 也可抑制

上皮间质转化, 改变肝癌间质细胞特征, 使之呈现上皮表型, 从而抑制肝癌细胞的侵袭、转移和定植能力<sup>[24]</sup>。

虽然已有文献报道了 KLF4 的异常表达与胃癌的发生发展有关, 但文献中对于 KLF4 表达与胃癌临床病理特征性的报道并不一致, 有必要进行系统评价, 以明确其在胃癌中的表达, 并探明其表达与胃癌临床病理特征的关系。为阐明其分子机制, 为应用于临床诊断和分子靶向治疗提供依据。

综上所述, KLF4 与胃癌的发生、TNM 分期、淋巴结转移、分化程度明显相关, 但 KLF4 作为锌指转录因子, 因其具有转录激活剂和转录抑制剂的双重功能而变得复杂, KLF4 无论是在正常干细胞还是肿瘤干细胞, 亦或是癌细胞中, 其作用机制尚不清楚, 仍需继续探究。本研究旨在通过纳入近些年来发表的文献对 KLF4 表达与胃癌临床病理特

征的相关性进行 Meta 分析, 以期为临床的治疗和预后提供理论依据。但本研究仍存在很多不足, 例如纳入研究中的样本量相对不足; 只考虑了 KLF4 这一单因素对胃癌的影响, 而没有考虑 KLF4 与其他蛋白的协同作用。

#### 参考文献:

- [1] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.  
ZUO Tingting, ZHENG Rongshou, ZENG Hongmei, et al. Epidemiology of stomach cancer in China[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2017, 44(1): 52-58.
- [2] YADAV S S, NAIR R R, YADAVA P K. KLF4 signalling in carcinogenesis and epigenetic regulation of hTERT[J]. Medical Hypotheses, 2018, 115: 50-53.
- [3] DUAN Fujiao, WANG Kaijuan, DAI Liping, et al. Prognostic significance of low microRNA-218 expression in patients with different types of cancer: Evidence from published studies[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(37): e4773.
- [4] 田川, 李琦. 消化系统肿瘤中 KLF4 功能研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(7): 662-665.  
TIAN Chuan, LI Qi. Research progression of Kruppel-like factor 4 in the digestive system neoplasms[J]. Chinese Clinical Oncology, 2015, 20(7): 662-665.
- [5] LIU Mingyue, LI Xiqing, PENG Kezheng, et al. Sub-cellular localization of KLF4 in non-small cell lung cancer and its clinical significance[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 480-485.
- [6] KONG Fanyang, SUN Tao, KONG Xiangyu, et al. Kruppel-like factor 4 suppresses serine/threonine kinase 33 activation and metastasis of gastric cancer through reversing epithelial-mesenchymal transition[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(10): 2440-2451.
- [7] ZHANG N, ZHANG J, WANG Z W, et al. Altered expression of Kruppel-like factor 4 and  $\beta$ -catenin in human gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2012, 3(5): 1017-1022.
- [8] 翟晓艳. KLF4, Sp1 和胃癌临床病理的关系[D]. 大连: 大连医科大学, 2016.  
ZHAI Xiaoyan. Relationship between KLF4, Sp1 and gastric pathology [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2016.
- [9] 吴钊. KLF4 蛋白在胃癌组织中的表达及其在临床中的意义[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2010.  
WU Zhao. Expression and clinical significance of KLF4 in gastric cancer [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2010.
- [10] 张佑蕊. 胃癌中 KLF4 的表达与 Sp1, Notch1 表达的关系及意义[D]. 太原: 山西医科大学, 2011.  
ZHANG Yourui. Expression of correlation relationship and significance of Sp1, Notch1 and KLF4 in gastric cancer[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2011.
- [11] 张能. Kruppel-like factor 4 与  $\beta$ -catenin 相互作用对胃癌生物学行为影响的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.  
ZHANG Neng. Mechanism of interaction effects between Kruppel-like factor 4 and  $\beta$ -catenin in malignant behaviors of gastric cancer [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2012.
- [12] 于伟勇, 何敬东, 陈小飞, 等. 胃癌组织 KLF4 表达变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2016, 56(24): 49-50.  
YU Weiyong, HE Jingdong, CHEN Xiaofei, et al. Expression of KLF4 in gastric cancer and its clinical significance[J]. Shandong Medical Journal, 2016, 56(24): 49-50.
- [13] 龚邵新, 庄英帆, 赵强, 等. KLF4 和 KLF5 蛋白在不同临床分期胃癌组织中的表达及意义[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(10): 756-759.  
GONG Shaoxin, ZHUANG Yingzhi, ZHAO Qiang, et al. Expression the KLF4 and the KLF5 protein in the gastric carcinoma of the different clinical stage and their significance[J]. China Oncology, 2010, 20(10): 756-759.
- [14] 李明学. 胃肠道富集 Kruppel 样因子在胃癌中的表达及意义[D]. 济南: 山东大学, 2012.  
LI Mingxue. Expression of gut-enriched Kruppel-like factor 4 in gastric cancer and its impication[D]. Shandong University, 2012.
- [15] WEI Daoyan, GONG Weida, KANAI M, et al. Drastic down-regulation of Kruppel-like factor 4 expression is critical in human gastric cancer development and progression[J]. Cancer Res, 2005, 65(7): 2746-2754.
- [16] 谢春燕, 柯琦, 季语祝, 等. KLF4, Sp1, Notch1 和胃癌临床病理的相关性研究[C]. 北京: 2015 年临床急重症经验交流第二次高峰论坛, 2015.  
XIE Chunyan, KE Qi, Ji Yuzhu, et al. Correlation between KLF4, Sp1, Notch1 and clinical pathology of gastric cancer[C]. Beijing: the Second Peak of 2015 Clinical Acute and Severe Disease Experience Exchange Was BBS, 2015.
- [17] HASHIMOTO H, WANG D, STEVES A N, et al. Distinctive KLF4 mutants determine preference for DNA methylation status [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(21): 10177-10185.
- [18] ZHU Zhonglin, YU Zhilong, WANG Jianfeng, 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.
- [19] YANG Yizeng, KATZ J P. KLF4 is downregulated but not mutated during human esophageal squamous cell carcinogenesis and has tumor stage-specific functions[J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(4): 422-429.
- [20] ZHANG Jing, ZHU Zhonglin, WU Huijing, et al. PODXL, negatively regulated by KLF4, promotes the EMT and metastasis and serves as a novel prognostic indicator of gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(1): 48-59.
- [21] GHALEB A M, ELKARIM E A, BIALKOWSKA A B, et al. KLF4 suppresses tumor formation in genetic and pharmacological mouse models of colonic tumorigenesis[J]. Mol Cancer Res, 2016, 14(4): 385-396.
- [22] ZHANG Neng, SU Peng, LI Xiaoguang, et al. Down-regulated kruppelike factor 4 expression is associated with the aggressiveness of prostate cancer[J]. Oncol Rep, 2019, 41(3): 1789-1796.
- [23] HSIEH M H, CHEN Y T, CHEN Y T, et al. PARRP1 controls KLF4-mediated telomerase expression in stem cells and cancer cells[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(18): 10492-10503.
- [24] TIWARI A, SWAMYNATHAN S, ALEXANDER N, et al. KLF4 regulates corneal epithelial cell cycle progression by suppressing canonical TGF- $\beta$  signaling and upregulating CDK inhibitors P16 and P27 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(2): 731-740.