

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.010

· 综述 ·

驱动蛋白超家族在肝细胞癌中的作用及其机制和临床意义的研究进展

Research progress in the role, mechanism and clinical significance of kinesin superfamily in hepatocellular carcinoma

安海英 综述;涂建成 审阅(武汉大学中南医院 检验科,湖北 武汉 430071)

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是转移性极高、预后极差的恶性肿瘤之一,寻找与其发生与发展密切相关的预后标志物和治疗靶点是提高HCC预后监测和治疗的关键。驱动蛋白超家族(KIF)在HCC组织中特异性高表达,并且这种异常表达可通过激活上皮间质转化(EMT)促进HCC转移,影响HCC的预后和药物治疗的疗效,提示KIF可能是HCC预后监测和治疗中极具前景的预后标志物和分子治疗靶点。阐明KIF在HCC转移、预后和治疗中的作用及其机制,以及其作为HCC预后标志物和分子治疗靶点的临床意义,对开发HCC的预后监测及靶向治疗新策略至关重要。

[关键词] 驱动蛋白超家族;肝细胞癌;预后;靶向治疗

[中图分类号] R735.7; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)01-0075-07

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)具有极高的发病率和致死率,是危害人类健康的主要原因之一^[1-2]。近年来,虽然国内外在HCC诊断和治疗方法上有所改进,但预后仍不令人满意^[3-4]。因此,寻找有诊断价值的生物标志物和治疗靶点进而改善HCC预后具有重要的临床意义和广阔的应用前景。驱动蛋白超家族(kinesin superfamily protein, KIF)是一类广泛存在于真核生物细胞中的运动蛋白,在细胞内参与细胞器运输、有丝分裂等重要生理过程^[5]。由于有丝分裂是肿瘤治疗领域已被验证的抗肿瘤药物靶标,因此KIF被认为是很有前景的肿瘤生物治疗靶点^[6]。研究^[7-8]发现,KIF在HCC组织中异常表达,并且其表达水平与患者预后密切相关。此外,KIF参与多个信号通路调控HCC发生发展过程^[9-10],可作为HCC的潜在预后标志物和分子治疗靶点。KIF种类繁多,将其作为生物标志物和药物治疗靶点更具多样选择性,可能有助于改善HCC目前的治疗困境。从KIF的结构和功能出发,明了KIF在HCC中的作用及其机制,以及临床意义的研究现状,为KIF作为HCC预后标志物和分子治疗靶点提供参考依据。

1 KIF的结构及其分类

KIF最早于1985年在鱿鱼中发现,并被鉴定为一类与微管运动有关的分子马达蛋白^[11]。KIF非常庞大,为了避免命名混淆,研究人员^[12]根据其结构差异提出了标准化的驱动蛋白命名法,分为14个家族即驱动蛋白-1~14。目前,在人类中已鉴定出45种驱动蛋白成员^[13]。虽然它们的形状不尽相同,但它们都有三个共同的结构域:头部结构域、茎部结构域和尾部结构域(图1)^[14]。头部是高度保守的球状运动域,氨

基酸序列在KIF中具有较大同源性,其子结构域包含一个三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合位点和一个微管(microtubule, MT)结合位点^[14]。根据此结构域在分子中的位置,可大致将KIF分为三种类型:(1)N-驱动蛋白,运动结构域位于氨基末端;(2)M-驱动蛋白,运动结构域位于中间;(3)C-驱动蛋白,运动结构域位于羧基末端^[15-16]。与保守的头部结构域相比,茎部和尾部结构域具有多样性。茎部结构域的差异使KIF成员构象不全相同,其中大部分成员通过茎部结构域相互缠绕形成二聚体,少部分成员以单体、三聚体、四聚体形式存在^[16]。尾部结构域的差异使KIF成员可在细胞内执行不同的转运功能,进行选择性的运输^[17]。由此可见,KIF的头部类似于“马达”,通过相应结合位点与MT和ATP结合,依赖ATP水解产生驱动力,沿着MT移动;而尾部类似于“车厢”,携带线粒体等细胞器发挥运输大分子物质的功能(图1)^[17]。

2 KIF的生物学功能及其与HCC的相关性

KIF是关键性的分子马达蛋白,负责运输囊泡、细胞器和染色体等大分子物质,与多种人类疾病有关。例如,KIF1A可将体细胞合成的突触囊泡前体(synaptic vesicle precursor, SVP)顺着轴突运输到突触前膜^[18]。KIF5A可将神经细胞合成的线粒体和溶酶体等细胞器顺着轴突运输到突触^[19]。SVP和细胞

[基金项目] 武汉大学中南医院科技创新培育基金(No. WJ2019H034/ZNPY2018067)

[作者简介] 安海英(1998—),女,硕士生,主要从事肝癌发生发展的分子机制及早期诊断标志物的研究。E-mail: An2021@whu.edu.cn

[通信作者] 涂建成, E-mail: jianchengtu@whu.edu.cn

器的轴突运输在维持神经元稳态和功能方面具有重要作用。因此, KIF1A^[20]和KIF5A^[21]功能失调会导致神经系统疾病。此外, 在细胞周期中, 驱动蛋白负责纺锤体的形成以及染色体的排列和分离, 当KIF表达异常时, 染色体的聚集和排列过程出现差错, 导致后期出现染色单体的频率增加, 从而破坏染色体的稳定性使子代细胞功能障碍并导致细胞分裂周期失控, 最终可能渐进性地导致恶性肿瘤的发生与发展(图2)^[5, 22]。例如, 敲低KIF3B会诱导HCC细胞停滞在细胞周期的G0/G1期, 调控细胞分裂周期进而减

弱HCC细胞的恶性增殖^[23], 遗憾的是此项研究并未使用延时图像系统监测有丝分裂过程, 尚未明确敲低KIF3B后是否由于引起染色体不稳定进而影响细胞分裂周期。此外, 在HCC细胞中敲低KIF14会出现大量双核细胞现象^[24]。敲低KIF4A会诱导HCC细胞停滞在细胞周期的G2/M期停滞并伴有多核细胞现象^[25], 而双/多核细胞涉及额外的染色体, 常指示染色体状态不稳定^[26]。上述一系列研究结果提示, KIF的过表达有助于肝细胞中失控的细胞分裂周期进程进而促进HCC的发生与发展。

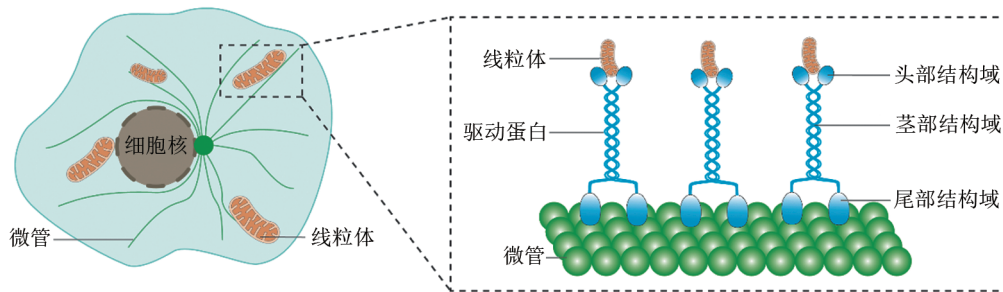


图1 KIF结构及其运输模式图

综上所述, KIF与包括HCC在内的多种人类疾病密切相关, 并且KIF种类众多使其拥有众多可选择性, 因此, 更好地了解KIF在肿瘤发生发展中的作用及其机制可能有利于开发针对不同类型人类肿瘤的分子靶向治疗。

3 KIF在HCC中的作用及其机制

HCC是肿瘤疾病中的重大公共卫生问题, 其致死率居高不下, 鉴于其危害性, 下面主要介绍KIF在HCC中的作用及其机制, 以期对HCC的治疗和预后评估有新的认识, 开发出更好的治疗方法。

在HCC中, KIF表达水平异常, 并且这种异常表达影响细胞增殖、迁移及侵袭、细胞凋亡, 以及免疫浸润、血管生成和耐药性^[23, 27-30], 而这些过程都与HCC的发生与发展密切相关。基于KIF在HCC中的重要作用, 表1总结了KIF成员在HCC中的定位、作用、表达及其临床意义。

3.1 促进HCC转移

HCC是一种高转移性恶性肿瘤, 这种特性是导致患者复发率高、生存率低的主要原因之一。因此, 阐明KIF在HCC转移中的作用及其机制十分重要^[49]。肿瘤转移涉及一系列相互依赖的事件, 包括肿瘤细胞的侵袭和迁移^[50]。目前的研究结果(表1)表明, 部分KIF的表达水平与HCC细胞的侵袭和迁移密切相关。例如, 静脉侵犯与HCC的侵袭和迁移高

度相关^[51]。YANG等^[52]发现, 静脉侵犯的HCC组织中KIF1B的蛋白表达水平明显低于无静脉侵犯的HCC组织。LI等^[44]研究发现, KIF26B的mRNA和蛋白在HCC组织和细胞中均过表达, 并且敲低其表达水平可在体外抑制HCC细胞的侵袭和迁移能力。HAN等^[53]研究发现, 转移性HCC组织中KIFC1的蛋白表达水平显著高于非转移性HCC组织, 敲低KIFC1的表达水平会抑制HCC细胞和HCC小鼠肺转移模型的侵袭和迁移能力。这些研究表明, 部分KIF促进HCC转移, 进一步探究KIF调节HCC侵袭和迁移的分子机制或可改进转移性HCC的治疗措施。

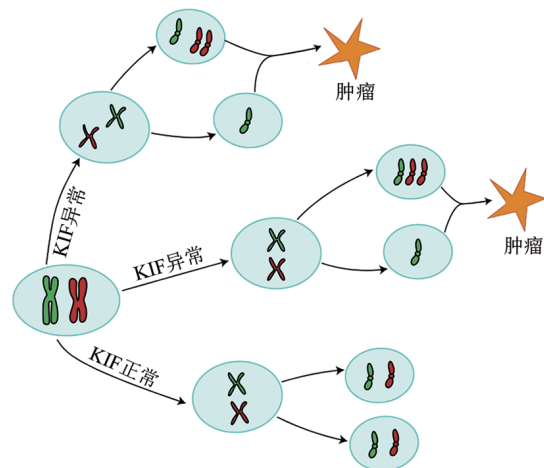


图2 细胞分裂周期中KIF表达功能模式图

表1 KIF成员在HCC中的定位、作用及其临床意义

TIF	家族成员	基因定位	亚细胞定位	表达	功能	临床价值
驱动蛋白-1	KIF5A	12q13.3	细胞质, 细胞骨架	上调	-	预后标志物和靶向治疗 ^[28]
驱动蛋白-2	KIF3B	20q11.21	细胞质, 细胞骨架	上调	细胞增殖、细胞周期和细胞凋亡 ^[23]	预后标志物和靶向治疗 ^[23]
驱动蛋白-3	KIF14	1q32.1	细胞核, 细胞质, 纺锤体, 中小体	上调	细胞增殖、侵袭和迁移 ^[31] , 细胞周期和细胞分裂 ^[24] , 细胞凋亡 ^[32] , 细胞耐药 ^[33]	预后标志物 ^[31] , 靶向治疗 ^[32-33]
驱动蛋白-4	KIF4A	Xq13.1	细胞核, 细胞质, 细胞骨架, 纺锤体, 中小体	上调	细胞增殖、体内致瘤和细胞周期 ^[25] , 细胞迁移 ^[34] , 细胞凋亡 ^[35]	靶向治疗 ^[25,35] , 诊断和预后标志物 ^[34-36]
驱动蛋白-5	KIF11	10q23.33	细胞质, 细胞骨架, 纺锤体	上调	细胞增殖、侵袭和迁移 ^[37]	预后标志物和靶向治疗 ^[38]
驱动蛋白-6	KIF20B	10q23.31	细胞核, 中心体, 纺锤体, 中小体	上调	细胞增殖和细胞凋亡 ^[39] , 细胞耐药 ^[40]	靶向治疗 ^[39]
	KIF23	15q23	细胞核, 细胞质, 细胞骨架, 纺锤体, 中小体	上调	细胞增殖、细胞周期、侵袭和迁移 ^[41] , 细胞耐药 ^[30]	预后标志物 ^[31] , 靶向治疗 ^[42]
驱动蛋白-8	KIF18A	11p14.1	中心体, 细胞质, 细胞核	上调	细胞增殖、侵袭和迁移 ^[43]	靶向治疗 ^[43]
驱动蛋白-11	KIF26B	1q44	细胞骨架, 细胞质	上调	细胞增殖、侵袭和体内致瘤 ^[44]	预后标志物和靶向治疗 ^[44]
驱动蛋白-12	KIF15	3p21.31	细胞质, 细胞骨架, 纺锤体	上调	细胞增殖、侵袭、迁移 ^[45]	靶向治疗 ^[45]
驱动蛋白-13	KIF2A	5q12.1	中心体, 纺锤体, 细胞质	上调	细胞增殖、侵袭、迁移和血管形成 ^[29]	预后标志物 ^[46] , 靶向治疗 ^[29]
	KIF2C	1p34.1	细胞核, 细胞骨架, 着丝粒, 动粒	上调	细胞增殖、侵袭和迁移 ^[47]	预后标志物和靶向治疗 ^[47]
驱动蛋白-14	KIFC1	6p21.32	细胞核, 细胞质, 细胞骨架, 中心体	上调	细胞增殖、侵袭、迁移和体内致瘤 ^[27]	预后标志物 ^[7] , 靶向治疗 ^[27]
	KIFC3	16q21	细胞质, 细胞骨架, 中心体	上调	细胞增殖、侵袭、迁移和体内致瘤 ^[48]	预后标志物和靶向治疗 ^[48]

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞转化为间充质细胞的生物学过程, 可促进细胞的侵袭和迁移能力, 在包括HCC在内的许多肿瘤的转移过程中起关键作用^[54]。最近的研究证据表明, KIF可通过相同或不同的信号通路调节EMT诱导HCC细胞的侵袭和迁移。DING等^[55]发现, 敲低KIF2C显著促进HCC细胞中上皮标志物E-钙黏素(E-cadherin)的mRNA和蛋白表达, 但抑制细胞中间充质标志物波形蛋白(vimentin)的表达。深入研究^[55-56]发现, 敲低KIF2C抑制HCC细胞中MEK和ERK的磷酸化, MEK/ERK信号可以激活HCC细胞EMT过程, 提示KIF2C通过MEK/ERK/EMT通路促进HCC的转移。此外, Wnt/ β -catenin信号通路也能激活HCC细胞的EMT过程^[57]。转录因子4(transcription factor 4, TCF4)是Wnt/ β -catenin信号通

路的重要组成部分, KIF2C是TCF4的直接靶标, Wnt/ β -catenin信号通路的激活导致HCC细胞中KIF2C表达升高^[47], 类似的结果也出现在KIFC1中^[27]。这些证据表明, KIF2C和KIFC1可通过Wnt/EMT通路促进HCC的转移。此外, KIF11也能通过Wnt/EMT通路促进HCC的转移^[37], KIFC3可通过PI3K/AKT/mTOR/EMT通路促进HCC的转移^[48]。以上研究证实, KIF可通过参与多种信号通路激活EMT进程进而促进HCC转移, 因此, 阻断EMT通路或许是治疗伴有KIF表达升高的转移性HCC的有效策略。

3.2 潜在预后标志物

HCC是一种起病隐匿并且高度异质性的恶性肿瘤^[58]。目前, 用于HCC的临床诊断和预后生物标志物存在局限性, 导致HCC患者在诊断后存活超过1年的人数还不到20%^[59]。因此, 筛选出更有意义的

潜在HCC生物标志物,对HCC患者的早期诊断或预后预测具有重要意义。目前的研究提示,大量KIF在HCC组织中高表达,并且其表达水平与HCC的分期和预后不良密切相关,对KIF表达的分析是改善患者预后有价值的工具(表1)。例如,LI等^[44]通过93对HCC组织和癌旁组织的免疫组织化学染色结果发现,KIF26B的高表达与病理分期晚、组织分化和总生存期短有关。WEI等^[47]对149例HCC患者临床数据进行多因素分析结果显示,KIF2C是HCC患者的独立预后因素。大量研究结果(表1)显示,KIF是HCC的潜在预后标志物,然而其与现有HCC预后标志物的单一预后价值比较仍有待阐明。此外,预后组合模型在HCC预后方面也占据着重要位置^[60],因此,探究KIF相关组合模型的预后价值或可成为未来的重点研究方向。

3.3 潜在治疗靶点

目前,HCC治疗方案主要是手术切除、肝移植、局部放疗或化疗及联合治疗。然而大部分HCC患者在确诊时已处于疾病中晚期,不适合采取手术切除的治疗方案。此外,肝移植也因为供体稀缺受到了极大的限制,因此大部分HCC患者都需要通过抗肿瘤药物进行治疗。索拉菲尼(sorafenib)是一种多激酶抑制剂,用于HCC一线治疗,但其耐药性发生频率变得越来越高^[61]。因此,探索逆转索拉菲尼耐药性或更有效的药物靶点在HCC治疗方面展现出巨大的潜力和应用前景。LGI-147是一种特异性KIF11抑制剂,不会抑制其他驱动蛋白的活性。研究^[38]发现,LGI-147扰乱人HCC细胞周期并诱导细胞凋亡,还抑制裸鼠HCC细胞移植瘤的生长,提示LGI-147为HCC药物治疗方面带来了新的希望,但进一步探究其疗效和安全性是必要的。ZHU等^[33]将KIF14的小干扰RNA、索拉菲尼、KIF14的小干扰RNA联合索拉菲尼分别注射进对索拉菲尼耐药的HCC小鼠体内,发现只注射索拉菲尼对肿瘤生长的抑制效果最差,联合注射抑制肿瘤生长的效果最佳,提示以KIF14为药物靶点可能是替代索拉菲尼治疗失败或加强索拉菲尼抗HCC效果的有效方案。由此可见,在未来的HCC治疗研究中,KIF可能成为又一重要的HCC治疗的分子靶点,针对其分子结构研发出有效的靶向治疗药物具有重要临床指导意义。

4 结 语

目前,可供HCC患者选择的预后监测标志物和治疗药物十分有限,一定程度上致使HCC预后效果不容乐观,5年生存率较低,因此寻找新的预后标志物和分子治疗靶点亟待解决。KIF在有丝分裂、减数

分裂以及大分子物质转运等重要生理过程中承担关键作用,且这些过程在HCC的发生和发展中起着至关重要的作用,因此KIF作为潜在的HCC治疗靶点已成为研究热点。虽然KIF导致HCC发生的潜在分子机制仍有待阐明,但其在HCC预后监测和治疗中的作用都显示出良好的应用前景。当前阶段,KIF促进HCC进展的分子机制已被初步揭示,但仍需要进一步完善,需重点阐明KIF是否具有在HCC细胞中补偿彼此功能的能力,进而选择合适的家族成员构建用于患者风险分层的临床预测组合模型,以实现个体化精准治疗。此外,设计靶向KIF蛋白的药物分子需全面了解KIF蛋白的结构,但目前其结构尚未被阐明,因此仍有待更深入地研究KIF蛋白的结构。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] TOH M R, WONG E Y T, WONG S H, *et al.* Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(5): 766-782. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.033.
- [3] LIU Z Y, LIU X, LIANG J X, *et al.* Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future prospects[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 765101[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8524467/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.765101.
- [4] 王芊文,李文华,王小芳,等. CCDC137基因在肝细胞癌组织中表达的临床意义及其对MHCC97H细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(10): 904-910. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.006.
- [5] LU Y, SONG T, XUE X, *et al.* Kinesin superfamily proteins: roles in osteosarcoma[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(8): 370-378. DOI: 10.52586/4950.
- [6] HUANG M, LIU C, SHAO Y, *et al.* Anti-tumor pharmacology of natural products targeting mitosis[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(6): j. issn. 2095-3941. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0006.
- [7] LI D, YU T, HAN J J, *et al.* Prognostic value and immunological role of KIF11 in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2022, 8: 799651[2023-08-12]. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.799651>. DOI: 10.3389/fmolb.2021.799651.
- [8] KITAGAWA A, MASUDA T, TAKAHASHI J, *et al.* KIF15 expression in tumor-associated monocytes is a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2020, 17(2): 141-149[2023-08-12].

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078836/>. DOI: 10.21873/cgp.20174.
- [9] LI Q, QIU J N, YANG H, *et al.* Kinesin family member 15 promotes cancer stem cell phenotype and malignancy *via* reactive oxygen species imbalance in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2020, 482: 112-125. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.008.
- [10] YANG B, WANG S Z, XIE H, *et al.* KIF18B promotes hepatocellular carcinoma progression through activating Wnt/ β -catenin-signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6507-6514. DOI: 10.1002/jcp.29444.
- [11] VALE R D, REESE T S, SGEETZ P M. Identification of a novel force-generating protein, kinesin, involved in microtubule-based motility[J]. *Cell*, 1985, 42(1): 39-50. DOI: 10.1016/S0092-8674(85)80099-4.
- [12] LAWRENCE C J, DAWE R K, CHRISTIE K R, *et al.* A standardized kinesin nomenclature[J/OL]. *J Cell Biol*, 2004, 167(1): 19-22[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2041940/>. DOI: 10.1083/jcb.200408113.
- [13] MIKI H, SETOU M, KANESHIRO K, *et al.* All kinesin superfamily protein, KIF, genes in mouse and human [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(13): 7004-7011 [2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34614/>. DOI: 10.1073/pnas.111145398.
- [14] PEÑA A, SWEENEY A, COOK A D, *et al.* Structure of microtubule-trapped human kinesin-5 and its mechanism of inhibition revealed using cryoelectron microscopy[J/OL]. *Structure*, 2021, 29(7): 778[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8266383/>. DOI: 10.1016/j.str.2020.06.003.
- [15] BELSHAM H R, ALGHAMDI H M, DAVE N, *et al.* A synthetic ancestral kinesin-13 depolymerizes microtubules faster than any natural depolymerizing kinesin[J/OL]. *Open Biol*, 2022, 12(8): 220133[2023-08-12]. <https://doi.org/10.1098/rsob.220133>. DOI: 10.1098/rsob.220133.
- [16] YAO M X, QU H Y, HAN Y T, *et al.* Kinesins in mammalian spermatogenesis and germ cell transport[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 837542[2023-08-12]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.837542>. DOI: 10.3389/fcell.2022.837542.
- [17] CASON S E, HOLZBAUR E L F. Selective motor activation in organelle transport along axons[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(11): 699-714. DOI: 10.1038/s41580-022-00491-w.
- [18] CHIBA K, TAKAHASHI H, CHEN M, *et al.* Disease-associated mutations hyperactivate KIF1A motility and anterograde axonal transport of synaptic vesicle precursors [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(37): 18429-18434 [2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6744892/>. DOI: 10.1073/pnas.1905690116.
- [19] NAREN P, SAMIM K S, TRYPHENA K P, *et al.* Microtubule acetylation dyshomeostasis in Parkinson's disease[J/OL]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 20[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10165769/>. DOI: 10.1186/s40035-023-00354-0.
- [20] ANAZAWA Y, KITA T, IGUCHI R, *et al.* De novo mutations in KIF1A-associated neuronal disorder (KAND) dominant-negatively inhibit motor activity and axonal transport of synaptic vesicle precursors[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(32): e2113795119[2023-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917346/>. DOI: 10.1073/pnas.2113795119.
- [21] PANT D C, PARAMESWARAN J, RAO L, *et al.* ALS-linked KIF5A Δ Exon27 mutant causes neuronal toxicity through gain-of-function[J/OL]. *EMBO Rep*, 2022, 23(8): e54234[2023-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35735139/>. DOI: 10.15252/embr.202154234.
- [22] DALE K L, ARMOND J W, HYND S R E, *et al.* Modest increase of KIF11 expression exposes fragilities in the mitotic spindle, causing chromosomal instability[J/OL]. *J Cell Sci*, 2022, 135(17): jcs260031[2023-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35929456/>. DOI: 10.1242/jcs.260031.
- [23] HUANG X D, LIU F, ZHU C L, *et al.* Suppression of KIF3B expression inhibits human hepatocellular carcinoma proliferation[J/OL]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(4): 795-806 [2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958719/>. DOI: 10.1007/s10620-013-2969-2.
- [24] XU H D, CHOE C, SHIN S H, *et al.* Silencing of KIF14 interferes with cell cycle progression and cytokinesis by blocking the p27(Kip1) ubiquitination pathway in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Exp Mol Med*, 2014, 46(5): e97[2023-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854087/>. DOI: 10.1038/emm.2014.23.
- [25] HU G H, YAN Z W, ZHANG C, *et al.* FOXM1 promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating KIF4A expression[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 188 [2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507024/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1202-3.
- [26] DONG P P, CAI Z Q, LI B F, *et al.* HFE promotes mitotic cell division through recruitment of cytokinetic abscission machinery in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Oncogene*, 2022, 41(36): 4185-4199[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5958738/>. DOI: 10.1038/s41388-022-02419-2.
- [27] TENG K, WEI S, ZHANG C, *et al.* KIFC₁ is activated by TCF-4 and promotes hepatocellular carcinoma pathogenesis by regulating HMGA1 transcriptional activity[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 329[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657086/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1331-8.
- [28] LIU Q, LIU Y Y, CHEN X M, *et al.* KIF5A upregulation in hepatocellular carcinoma: a novel prognostic biomarker associated with unique tumor microenvironment status [J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1071722[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10165769/>. DOI: 10.1186/s40035-023-00354-0.

- //doi.org/10.3389/fonc.2022.1071722. DOI: 10.3389/fonc.2022.1071722.
- [29] WU Q, REN X T, CHEN Y, *et al.* KIF2A participates in the progression of hepatocellular carcinoma and angiogenesis by interacting with Notch1[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(5): 683[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9533111/>. DOI: 10.3892/etm.2022.11619.
- [30] ZHU C L, GUO H, MA Z Y, *et al.* FOXM1 augments sorafenib resistance and promotes progression of hepatocellular carcinoma by epigenetically activating KIF23 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 656: 1-9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.03.036.
- [31] CHENG C X, WU X X, SHEN Y, *et al.* KIF14 and KIF23 promote cell proliferation and chemoresistance in HCC cells, and predict worse prognosis of patients with HCC[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 13241-13257[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7767722/>. DOI: 10.2147/CMAR.S285367.
- [32] YANG T, ZHANG X B, ZHENG Z M. Suppression of KIF14 expression inhibits hepatocellular carcinoma progression and predicts favorable outcome[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(5): 552-557. DOI: 10.1111/cas.12128.
- [33] ZHU Q K, REN H Y, LI X D, *et al.* Silencing KIF14 reverses acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22): 22975-23003[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7746348/>. DOI: 10.18632/aging.104028.
- [34] HOU G J, DONG C P, DONG Z H, *et al.* Upregulate KIF4A enhances proliferation, invasion of hepatocellular carcinoma and indicates poor prognosis across human cancer types[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 4148[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482880/>. DOI: 10.1038/s41598-017-04176-9.
- [35] HUANG Y L, WANG H B, LIAN Y F, *et al.* Upregulation of kinesin family member 4A enhanced cell proliferation via activation of Akt signaling and predicted a poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 141[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833581/>. DOI: 10.1038/s41419-017-0114-4.
- [36] SONG X D, DU R, GUI H, *et al.* Identification of potential hub genes related to the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma through integrated bioinformatics analysis[J/OL]. *Oncol Rep*, 2020, 43(1): 133-146[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6908929/>. DOI: 10.3892/or.2019.7400.
- [37] WU B, HU C Y, KONG L B. ASPM combined with KIF11 promotes the malignant progression of hepatocellular carcinoma via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1154. DOI: 10.3892/etm.2021.10588.
- [38] SHAO Y Y, SUN N Y, JENG Y M, *et al.* Eg5 as a prognostic biomarker and potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(7): 1698 [2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8303881/>. DOI: 10.3390/cells10071698.
- [39] LIU X R, ZHOU Y F, LIU X Y, *et al.* MPHOSPH1: a potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(22): 6623-6634. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1279.
- [40] LIU X R, LI Y K, ZHANG X, *et al.* Inhibition of kinesin family member 20B sensitizes hepatocellular carcinoma cell to microtubule-targeting agents by blocking cytokinesis[J/OL]. *Cancer Sci*, 2018, 109(11): 3450-3460[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215872/>. DOI: 10.1111/cas.13794.
- [41] SHEN E H, ZHANG J Z, LU Y J. DEP domain containing 1B (DEPDC1B) exerts the tumor promoter in hepatocellular carcinoma through activating p53 signaling pathway via kinesin family member 23 (KIF23)[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 1103-1114. DOI: 10.1080/21655979.2021.2017629.
- [42] SAITO Y, YIN D Z, KUBOTA N, *et al.* A therapeutically targetable TAZ-TEAD2 pathway drives the growth of hepatocellular carcinoma via ANLN and KIF23[J/OL]. *Gastroenterology*, 2023, 164(7): 1279-1292[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10335360/>. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.043.
- [43] LUO W W, LIAO M J, LIAO Y, *et al.* The role of kinesin KIF18A in the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 36 [2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822562/>. DOI: 10.1186/s12957-018-1342-5.
- [44] LI H, SHEN S, CHEN X L, *et al.* miR-450b-5p loss mediated KIF26B activation promoted hepatocellular carcinoma progression by activating PI3K/AKT pathway [J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 205[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6670205/>. DOI: 10.1186/s12935-019-0923-x.
- [45] ZHANG H P, LI C Y, LIAO S C, *et al.* PSMD12 promotes the activation of the MEK-ERK pathway by upregulating KIF15 to promote the malignant progression of liver cancer [J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1): 1-11[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9519003/>. DOI: 10.1080/15384047.2022.2125260.
- [46] LIU W J, XU C L, MENG Q Y, *et al.* The clinical value of kinesin superfamily protein 2A in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(4): 101527 [2023-08-12]. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.08.005>. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.08.005.
- [47] WEI S, DAI M M, ZHANG C, *et al.* KIF2C: a novel link between Wnt/ β -catenin and mTORC1 signaling in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Protein Cell*, 2021, 12(10): 788-809[2023-08-12]. <https://www.ncbi>

- nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464548/. DOI: 10.1007/s13238-020-00766-y.
- [48] LU S M, LIU Y H, TIAN S, *et al.* KIFC3 regulates progression of hepatocellular carcinoma *via* EMT and the AKT/mTOR pathway[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2023, 426(1): 113564[2023-08-12]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113564>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2023.113564.
- [49] HUANG X Y, HUANG Z L, HUANG J, *et al.* Exosomal circRNA-100338 promotes hepatocellular carcinoma metastasis *via* enhancing invasiveness and angiogenesis [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 20[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6979009/>. DOI: 10.1186/s13046-020-1529-9.
- [50] KUMAR S, WEAVER V M. Mechanics, malignancy, and metastasis: the force journey of a tumor cell[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1): 113-127. DOI: 10.1007/s10555-008-9173-4.
- [51] LIU R K, YIN G Z, TUO H, *et al.* METTL3-induced lncRNA GBAP1 promotes hepatocellular carcinoma progression by activating BMP/SMAD pathway[J/OL]. *Biol Direct*, 2023, 18(1): 53[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10472583/>. DOI: 10.1186/s13062-023-00409-2.
- [52] YANG S Z, WANG J T, YU W W, *et al.* Downregulation of KIF1B mRNA in hepatocellular carcinoma tissues correlates with poor prognosis[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(27): 8418-8424[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507112/>. DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8418.
- [53] HAN J H, WANG F Y, LAN Y L, *et al.* KIFC1 regulated by miR-532-3p promotes epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of hepatocellular carcinoma *via* gankyrin/AKT signaling[J/OL]. *Oncogene*, 2019, 38(3): 406-420[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336682/>. DOI: 10.1038/s41388-018-0440-8.
- [54] MAJIDPOOR J, MORTEZAEE K. Steps in metastasis: an updated review[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(1): 3. DOI: 10.1007/s12032-020-01447-w.
- [55] DING Q, JIANG C H, ZHOU Y J, *et al.* Kinesin family member 2C promotes hepatocellular carcinoma growth and metastasis *via* activating MEK/ERK pathway[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85(11): 2241-2249. DOI: 10.1093/bbb/zbab154.
- [56] LI Q, WANG C, WANG Y F, *et al.* HSCs-derived COMP drives hepatocellular carcinoma progression by activating MEK/ERK and PI3K/AKT signaling pathways[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 231[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6146743/>. DOI: 10.1186/s13046-018-0908-y.
- [57] LIAO S T, CHEN H Y, LIU M, *et al.* Aquaporin 9 inhibits growth and metastasis of hepatocellular carcinoma cells *via* Wnt/ β -catenin pathway[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2): 1527-1544[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053619/>. DOI: 10.18632/aging.102698.
- [58] CALDERARO J, ZIOL M, PARADIS V, *et al.* Molecular and histological correlations in liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(3): 616-630. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.001.
- [59] JOHNSON P, ZHOU Q, DAO D Y, *et al.* Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(10): 670-681. DOI: 10.1038/s41575-022-00620-y.
- [60] LIN Z H, ZHANG J, ZHUANG L K, *et al.* Establishment of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on bioinformatics and the role of NR6A1 in the progression of HCC[J/OL]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(5): 901-912[2023-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9547269/>. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00191.
- [61] TANG W W, CHEN Z Y, ZHANG W L, *et al.* The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 87[2023-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3253260/>. DOI: 10.1038/s41392-020-0187-x.

[收稿日期] 2023-08-14

[修回日期] 2023-12-07

[本文编辑] 党瑞山