



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.006
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(1):55-63.

· 专题研究 ·

KIF4A 在肝细胞癌中的表达及预后价值分析

蓝祝晶, 王继龙, 王珏, 易麒麟, 王维, 黄柯豫, 金宗睿, 吴国林, 朱海, 徐邦浩, 郭雅, 文张

(广西医科大学第一附属医院 肝胆外科, 广西南宁 530021)

摘要

背景与目的: 肝细胞癌 (HCC) 是原发性肝癌最常见的病理类型, 其起病隐匿, 预后较差, 位居癌症相关死亡原因第3位。KIF4A 在多种恶性肿瘤中呈高表达且与不良预后密切相关, 然而其在 HCC 中的作用及机制尚不清楚。因此, 本研究分析 KIF4A 基因在 HCC 中的表达情况及预后价值, 并探讨相关的分子机制。

方法: 从癌症基因组图谱 (TCGA) 下载获取 HCC 相关的表达数据和临床参数, 使用 R 语言和 Perl 包等软件分析 KIF4A 在正常肝组织、HCC 组织中的表达水平及其与临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 生存分析方法和随时间变化的 ROC 曲线评估 KIF4A 在 HCC 中的预后价值; 单因素和多因素 Cox 回归分析用于预测影响 HCC 患者预后的危险因素。纳入相关临床病理因素, 使用 R 软件构建预测肝癌患者预后的列线图。采用免疫组化法验证 KIF4A 在 HCC 组织及其对应癌旁组织的临床标本中的表达水平; GSEA 富集分析用于探讨 KIF4A 在 HCC 中可能调控的分子信号通路。

结果: KIF4A 在 HCC 组织中的表达水平明显高于正常肝组织 ($P < 0.001$), 且 KIF4A 高表达患者的总体生存时间 (OS) 明显短于低表达患者 ($P = 0.002$), ROC 曲线 1、3、5 年 OS 的曲线下面积 (AUC) 依次为 0.783、0.662、0.574。肿瘤临床分期 ($HR = 2.084$, 95% $CI = 1.590 \sim 2.733$, $P < 0.001$)、T 分期 ($HR = 1.980$, 95% $CI = 1.541 \sim 2.543$, $P < 0.001$) 和 KIF4A 表达水平 ($HR = 1.113$, 95% $CI = 1.062 \sim 1.167$, $P < 0.001$) 与患者 OS 明显有关, 且 KIF4 高表达 ($HR = 1.089$, 95% $CI = 1.034 \sim 1.147$, $P = 0.001$) 是 HCC 患者预后的独立危险因素。列线图结果显示 KIF4A 表达水平对总分值有显著影响, 而其他临床病理因素对总评分的影响相对较小。免疫组织化学检测证实 KIF4A 在 HCC 组织中呈阳性表达, 而在癌旁肝组织中呈弱阳性或阴性表达; GSEA 富集分析结果提示 KIF4A 可能参与调控碱基切除修复、细胞周期、DNA 复制、错配修复、mTOR 信号通路、核酸切除修复、P53 信号通路、癌症通路、磷脂酰肌醇信号传导等 9 条信号通路。

结论: KIF4A 在 HCC 组织中呈高表达, 与 HCC 患者的肿瘤临床分期、组织学分级以及生存预后密切相关, 并参与调控多条肿瘤相关信号通路, 提示 KIF4A 可能是 HCC 患者预后预测和靶向治疗的潜在分子标志物。

关键词

癌, 肝细胞; 驱动蛋白; 预后; 计算生物学

中图分类号: R735.7

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81902983); 广西自然科学基金资助项目 (2018JJB140382); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用基金资助项目 (S2018100); 广西医科大学第一附属医院“优秀医学英才”科研创新能力培养基金资助项目 (180327)。

收稿日期: 2021-06-03; **修订日期:** 2021-12-18。

作者简介: 蓝祝晶, 广西医科大学第一附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科临床与基础方面的研究 (王继龙为本文共同第一作者)。

通信作者: 文张, Email: wenzgxmu@163.com

Expression of KIF4A in hepatocellular carcinoma and its prognostic value

LAN Zhujing, WANG Jilong, WANG Jue, YI Qiling, WANG Wei, HUANG Keyu, JIN Zongrui, WU Guolin, ZHU Hai, XU Banghao, GUO Ya, WEN Zhang

(Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract

Background and Aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most prevalent primary liver cancer, with insidious onset and poor prognosis, and ranks the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. KIF4A is highly expressed in a variety of malignancies and strongly associated with poor prognosis. However, the role and mechanism underlying KIF4A in HCC remain unclear. Therefore, this study was conducted to investigate the expression and prognostic value of KIF4A in HCC, and the associated mechanism.

Methods: The expression data and clinical parameters associated with HCC were obtained from the Cancer Genome Atlas (TCGA) and the expression levels of KIF4A in HCC and its relationship with clinicopathologic features were analyzed using software such as R language and Perl package. The prognostic value of KIF4A in HCC was evaluated by the Kaplan-Meier survival analysis and time-dependent ROC curves. The independent risk factors for the prognosis of HCC patients were determined by univariate and multivariate Cox regression analysis. A nomogram for predicting the prognosis of HCC patients was constructed by including relevant clinicopathologic factors using R software. Immunohistochemical staining was performed to verify the expression levels of KIF4A in the clinical specimens of HCC tissues and their adjacent noncancerous tissues. The molecular signaling pathways potentially regulated by KIF4A in HCC were analyzed by GSEA enrichment analysis.

Results: The expression level of KIF4A in HCC tissues was significantly higher than that in normal liver tissues ($P < 0.001$). The overall survival (OS) time of patients with high KIF4A expression was shorter than that of those with low KIF4A expression ($P = 0.002$), and the area under curve (AUC) of ROC curves for the 1-, 3-, and 5-year OS were 0.783, 0.662 and 0.574, respectively. The clinical stage ($HR = 2.084$, 95% $CI = 1.590-2.733$, $P < 0.001$), T stage ($HR = 1.980$, 95% $CI = 1.541-2.543$, $P < 0.001$) and KIF4A expression level ($HR = 1.113$, 95% $CI = 1.062-1.167$, $P < 0.001$) were significantly associated with OS, and high expression of KIF4A ($HR = 1.089$, 95% $CI = 1.034-1.147$, $P = 0.001$) was an independent risk factor for the prognosis of HCC patients. The nomogram results showed that KIF4A expression had a significant effect on the total score, while other clinicopathologic factors had relatively little effect on the total score. Immunohistochemical detection confirmed that KIF4A was positively expressed in HCC tissues, whereas it was weakly positively or negatively expressed in adjacent liver tissues. The results of GSEA enrichment analysis suggested that KIF4A was possibly involved in the regulation of nine signaling pathways that included base excision repair, cell cycle, DNA replication, mismatch repair, mTOR signaling pathway, nucleotide excision repair, P53 signaling pathway, pathways in cancer, and phosphatidylinositol signaling system.

Conclusion: KIF4A is highly expressed in HCC tissue and significantly correlated with the clinical stage and histological grade as well as poor prognosis of HCC patients, suggesting that KIF4A may be a potential molecular marker for prognostic prediction and targeted therapy for HCC patients.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Kinesin; Prognosis; Computational Biology

CLC number: R735.7

原发性肝癌是全球第六大常见癌症和第三大癌症相关死亡原因。其中,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌最常见病理类型(占75%~85%)。世界癌症最新统计数据示,2020年全球新增HCC病例约724 800例,死亡约664 000例^[1]。而我国HCC的发病率和病死率仍居世界首位,是第二大癌症相关死亡原因^[2]。尽管HCC患者的早期发现率已有很大提高,但5年生存率仍然不到35%^[3]。HCC是一种异质性很强的疾病,遗传变异和细胞微环境对肿瘤的发生、发展和转移都有一定影响^[4]。目前,获得普遍认可的HCC早期诊断的方法包括甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)检测、B超和CT等影像检查,但存在一定的误诊率^[5-6]。因此,深入探讨HCC的发生发展机制,寻找敏感度高的分子标志物,对HCC早期诊断、临床治疗和预后预测有着重要的意义。

驱动蛋白超家族蛋白(kinesin superfamily proteins, KIFs)分为14个亚家族^[7],是以微管(MT)为基础的马达蛋白,含有一个保守的运动催化结构域,与ATP结合并水解ATP,产生能量,从而参与各种细胞质成分的运输和MT稳定性的调节^[8]。驱动蛋白超家族成员在细胞分裂中起着关键作用,特别是在有丝分裂不同阶段,参与调节有丝分裂纺锤体的形成、取向和伸长,以及有丝分裂中染色体的分离^[9]。KIF4A是KIFs中的一员,也是重要的染色体相关分子马达,定位于人类基因组中的Xq13.1,编码1个由1 232个氨基酸组成的分子量为140 kDa的蛋白质^[10]。KIF4A参与了多种重要的细胞过程,特别是有丝分裂过程中染色体凝聚和分离的调控^[11],KIF4A的异常表达被认为与纺锤体异常分离和子细胞的非整倍体有关^[12],从而进一步导致遗传物质的异常分布。既往研究发现,KIF4A在肾细胞癌组织中表达上调,且KIF4A高表达与肾细胞癌患者的肿瘤发生、转移和预后显著相关,可作为肾细胞癌的潜在治疗靶点^[13]。在食管癌中的研究表明,KIF4A可通过调控Hippo信号促进肿瘤细胞增殖、迁移并提示食管鳞状细胞癌患者的不良预后^[14]。而在肺腺癌、胆管癌、乳腺癌、膀胱癌中的研究显示,KIF4A与上述肿瘤的进展密切相关,并具有一定的预后预测价值^[15-18]。目前,KIF4A在HCC中的研究报道相对较少,因此,本研究拟采用生物信息学方法结合免

疫组织化学染色分析KIF4A基因在HCC中的表达水平及预后价值,并探讨其潜在的分子机制。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从TCGA数据库门户网站(<https://portal.gdc.cancer.gov>)下载HCC的mRNA表达数据,包含有374例肝肿瘤组织和50例正常肝组织,并同时下载相关临床病理资料的数据集,临床病理资料包括年龄、性别、肿瘤临床分期、肿瘤组织学分级、TMN分级和生存时间等。

1.2 KIF4A在正常肝组织和HCC组织中的表达验证

利用从TCGA下载的基因表达数据,通过R软件(4.0.4)中“Limma”包工具分析KIF4A在正常肝组织和HCC组织中的表达水平。

1.3 列线图的构建

将相关临床病理因素纳入预测模型,使用R软件(4.0.4)中“Hmisc”、“lattice”、“Formula”、“ggplot2”、“foreign”和“rms”包工具构建预测HCC患者预后的列线图。

1.4 患者组织样本和伦理声明

回顾性收集2020年1月—2020年3月在广西医科大学第一附属医院行肝肿瘤切除术的20例HCC患者的癌组织及相应癌旁组织标本(切片厚度4 μm),10%中性福尔马林室温固定16 h,石蜡包埋。入选标准如下:(1)性别不限,年龄>18岁;(2)肝肿瘤根治性切除;(3)病理诊断为HCC。排除标准包括:(1)合并其他肿瘤;(2)术前接受放疗或化疗;(3)拒绝签署知情同意书。本研究是根据“赫尔辛基宣言”进行的,在研究之前,所有患者都签署了知情同意书,并获得了伦理委员会批准。

1.5 免疫组化染色

对石蜡包埋的组织样本切片后进行脱蜡并水化。用柠檬酸缓冲液(0.01 mol/L)高压12 min进行抗原修复,冷却5 min,然后PBS缓冲液洗涤3 min × 3次。再用3%过氧化氢溶液处理,以阻断内源性过氧化物酶活性。用山羊血清白蛋白(BSA)封闭,后加入稀释的一抗,在4℃下孵育过夜。次日加二抗,室温孵育20 min, PBS缓冲液洗涤3 min × 3次。DAB显色、苏木素复染、0.25%的盐酸乙醇中浸没后洗涤,室温晾干后封片。

1.6 基因集富集分析(GSEA)

为了分析 KIF4A 潜在调控的分子信号通路，我们使用从 TCGA 获得的标准化 RNA-Seq 数据进行基因集富集分析。以 75% 的临界值为基础，在转录组水平上分析 KIF4A 高表达和低表达之间的代谢途径和生物学过程。采用 GSEA 软件 (v4.1.0) 对 KIF4A 高表达和低表达之间的差异代谢途径和生物过程进行分析。GSEA 参数设置选择 c2KEGG 基因集 (c2.cp.kegg, V6.2.symbol s.gmt)，基因集排列数量设定为 1 000 个，标准化的 $P < 0.05$ 和错误发现率 < 0.25 的富集结果被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 KIF4A 基因在 HCC 组织中高表达

利用从 TCGA 下载的 HCC 基因表达数据，使用 R 软件 (4.0.4) 中 “Limma” 包工具分析 KIF4A 在正常肝组织和 HCC 组织中的表达水平。如图 1 所示，KIF4A 在 HCC 组织中的表达水平显著高于正常

肝组织 ($P < 0.001$)。

2.2 KIF4A 表达与临床病理特征的关系

进一步分析 KIF4A 表达水平与 HCC 患者临床病理特征的关系。结果显示，KIF4A 表达水平与组织学分级 ($P < 0.001$) (图 2A)、临床分期 ($P < 0.001$) (图 2B) 明显有关。与 KIF4A 低表达患者相比，KIF4A 高表达 HCC 患者组织学分级和临床分期往往更高。

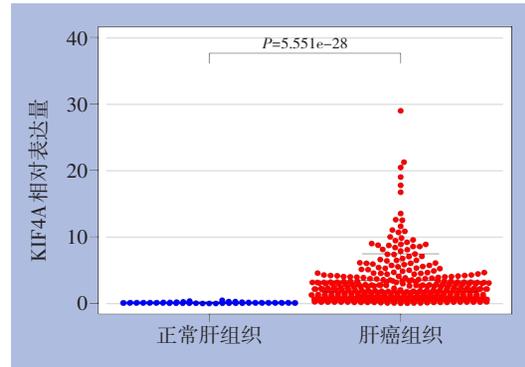


图 1 KIF4A 在 HCC 组织和正常肝组织中的表达比较
Figure 1 Comparison of KIF4A expressions in HCC and normal liver tissues

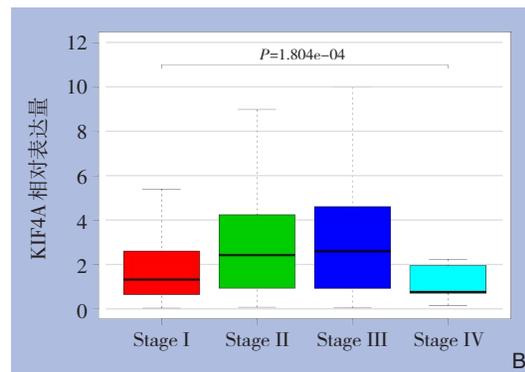
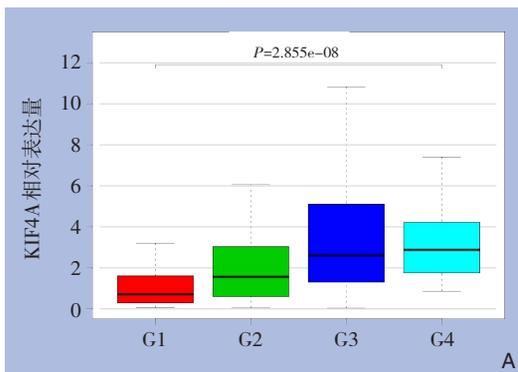


图 2 KIF4A 表达与临床病理特征的关系 A: 组织学分级; B: 临床分期

Figure 2 Relationship between KIF4A expression and clinicopathologic features A: Histological grade; B: Clinical stage

2.3 KIF4A 表达与 HCC 患者预后的关系

根据 KIF4A 表达量的中位值将 HCC 患者分为 KIF4A 高表达组和低表达组。采用 Kaplan-Meier 生存分析方法分析 KIF4A 高表达组和低表达组患者的生存状况。如图 3A 所示，KIF4A 高表达组患者总体生存时间 (overall survival, OS) 明显短于低表达组患者 ($P = 0.002$)。采用随时间变化的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 KIF4A 在 TCGA 数据集中预测 HCC 预后的敏感度和特异度。结果显示 ROC 曲线 1、3、5 年 OS 的曲

线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.783、0.662、0.574 (图 3B)，提示 KIF4A 预测 HCC 患者预后的敏感度和特异度较高。上述数据表明 KIF4A 高表达提示 HCC 患者预后差，是一个潜在的 HCC 预后预测分子标志物。

采用 Cox 回归单、多因素分析探讨影响 HCC 患者预后的独立危险因素。单因素 Cox 回归分析结果表明，HCC 患者的临床分期 ($HR = 2.084$, $95\% CI = 1.590 \sim 2.733$, $P < 0.001$)、T 分期 ($HR = 1.980$, $95\% CI = 1.541 \sim 2.543$, $P < 0.001$) 和 KIF4A 表达水平 ($HR = 1.113$,

95% CI=1.062~1.167, P<0.001) 与OS明显有关; 多因素Cox回归分析结果显示, KIF4A高表达 (HR=1.089,

95% CI=1.034~1.147, P=0.001) 是影响HCC患者预后的独立危险因素 (表1)。

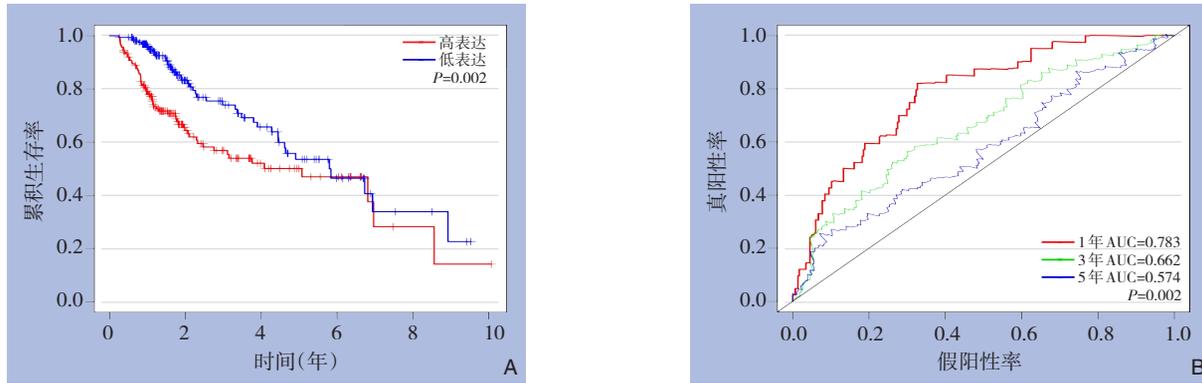


图3 KIF4A表达水平与HCC患者预后的关系 A: Kaplan-Meier曲线; B: ROC曲线

Figure 3 Relationship between KIF4A expression and prognosis of HCC patients A: Kaplan-Meier curves; B: ROC curves

表1 Cox回归分析HCC患者预后的独立危险因素

Table 1 Cox regression analysis of independent risk factors affecting the prognosis of patients with HCC

| 变量 | 单因素 | | | 多因素 | | |
|-------|-------|--------------|--------|-------|--------------|-------|
| | HR | 95% CI | P | HR | 95% CI | P |
| 年龄 | 0.995 | 0.976~1.014 | 0.603 | 1.002 | 0.981~1.023 | 0.857 |
| 性别 | 0.893 | 0.532~1.500 | 0.669 | 1.103 | 0.612~1.990 | 0.744 |
| 组织学分级 | 1.083 | 0.772~1.520 | 0.644 | 1.309 | 0.912~1.880 | 0.144 |
| 临床分期 | 2.084 | 1.590~2.733 | <0.001 | 1.194 | 0.405~3.520 | 0.747 |
| T分期 | 1.980 | 1.541~2.543 | <0.001 | 1.591 | 0.598~4.234 | 0.353 |
| M分期 | 4.769 | 1.485~15.311 | 0.009 | 1.906 | 0.482~7.530 | 0.357 |
| N分期 | 2.439 | 0.593~10.035 | 0.217 | 2.583 | 0.382~17.483 | 0.331 |
| KIF4A | 1.113 | 1.062~1.167 | <0.001 | 1.089 | 1.034~1.147 | 0.001 |

2.4 列线图预测HCC患者预后

综合分析包括KIF4A表达水平在内的各临床病理因素与HCC患者预后的关系, 并利用R软件绘制列线图, 以便更直观地了解各临床病理因素对HCC患者预后的预测能力。将不同的临床病理因素赋予相应的分值, 通过相加得到总分值, 最后根据总分值评估每位HCC患者的1、3、5年生存率。列线图上的总分值越高, 提示预后越差。从图4可以看出, KIF4A表达水平对总分值有显著影响, 而其他临床病理因素对总评分的影响相对较小。

2.5 免疫组化证实KIF4A在HCC组织中高表达

应用免疫组织化学方法检测HCC组织和相应癌旁肝组织中KIF4A蛋白的表达和亚细胞定位。KIF4A蛋白的免疫染色主要定位于HCC细胞的胞浆和胞核中。KIF4A在HCC组织中呈阳性表达, 而在癌旁肝组织中呈弱阳性或阴性表达。与相应癌旁

组织相比, HCC组织中KIF4A蛋白的表达水平显著升高 (图5)。

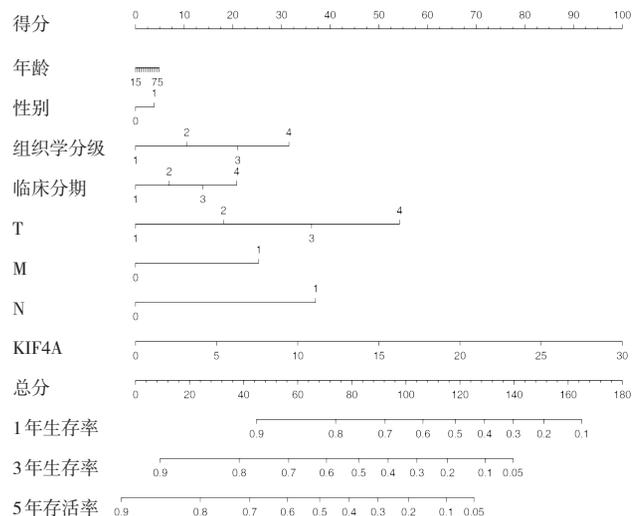


图4 列线图用于预测HCC患者预后

Figure 4 Nomogram for predicting the prognosis of patients with HCC

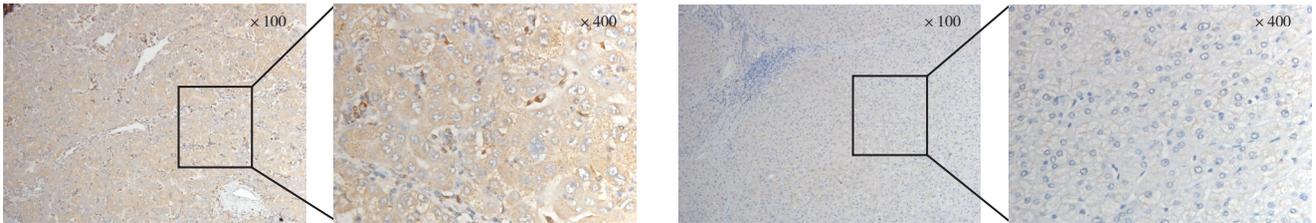


图5 免疫组化检测 KIF4A 在 HCC 及癌旁组织中的表达

Figure 5 Immunohistochemical staining for expression of KIF4A in HCC and adjacent tissues

2.6 KIF4A 基因功能富集分析

通过 GSEA 富集分析，探讨 KIF4A 潜在的生物学功能。结果显示，与 KIF4A 高表达相关的基因集参与调控碱基切除修复、细胞周期调控、DNA 复

制、错配修复、mTOR 信号通路、核酸切除修复、P53 信号通路、癌症通路、磷脂酰肌醇信号传导等 9 条信号通路（图 6）。

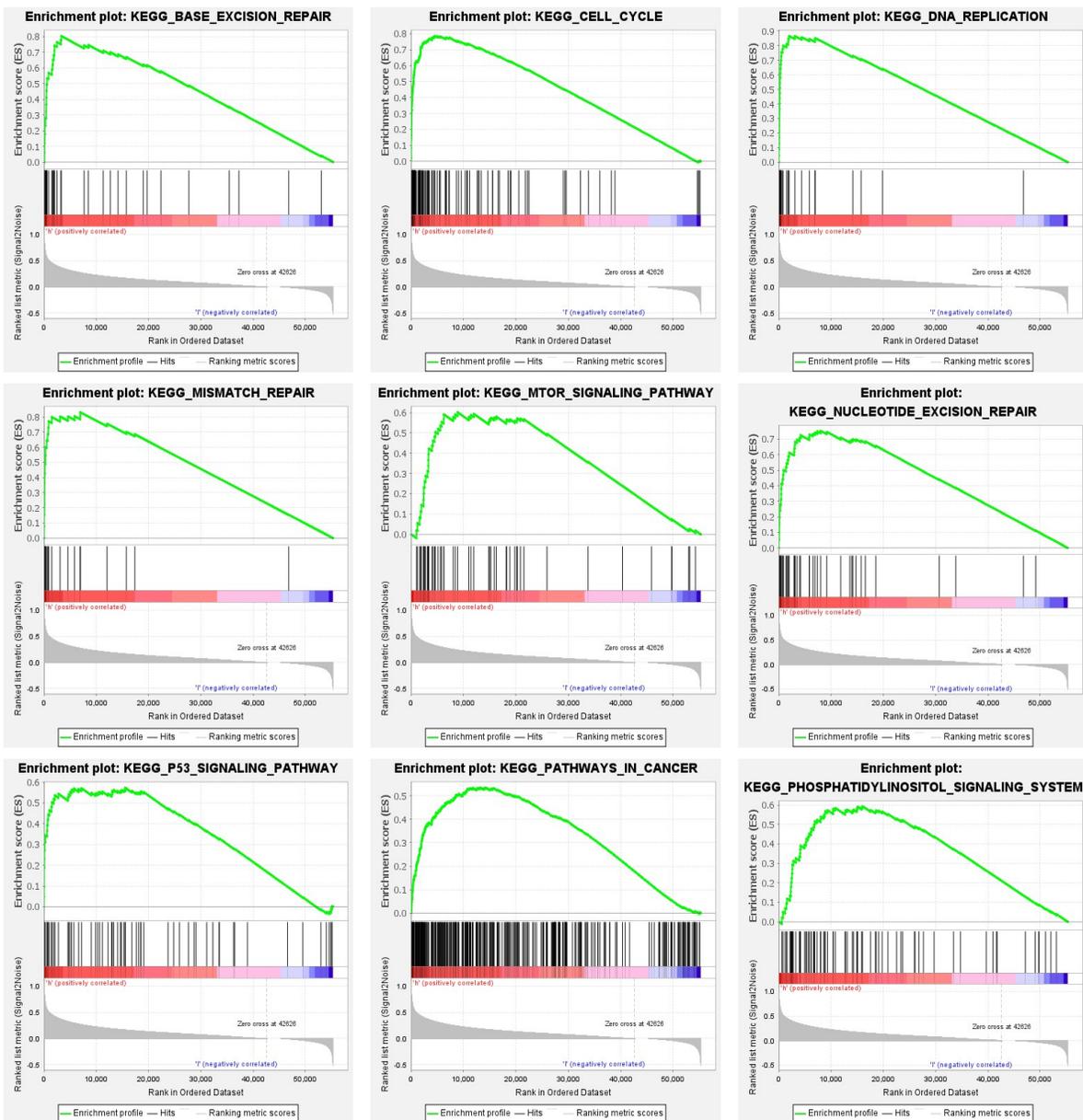


图6 KIF4A 基因集富集分析 (GSEA)

Figure 6 Gene set enrichment analysis of KIF4A (GSEA)

3 讨论

HCC是最常见肿瘤之一,近年来其患病率持续上升^[19]。肝切除、肝移植和局部消融术仍然是目前最有效根治手段,但HCC患者5年生存率依然较低^[20-21]。很多HCC患者在确诊时就已经处于中晚期且常合并有严重的肝硬化,这些患者不适合行手术切除或肝移植治疗^[22]。因此,寻找到新的敏感度高的分子标志物和治疗靶点对改善HCC患者预后至关重要。

KIFs共有一个保守的运动区,并且有一类微管依赖的分子马达蛋白被证明参与多种细胞活动,包括有丝分裂、细胞器和囊泡运输等。KIF4A是一种属于Kinesin 4亚家族的N型Kinesin,含有ATP酶/运动结构域,可以与微管结合,提供动力,在有丝分裂纺锤体形成和染色体分离过程中发挥关键作用^[23]。以往研究发现,KIF4A在一些恶性肿瘤中高表达与患者的不良预后有关。如Song等^[15]基于生物信息学分析发现KIF4A作为枢纽基因,促进肺腺癌的进展,与患者的不良预后显著相关,并可能成为肺腺癌治疗的潜在治疗靶点。Yang等^[24]综合生物信息学分析发现KIF4A是与卵巢癌患者预后密切相关的关键基因,可作为卵巢癌潜在的预后生物标志物。此外,Huang等^[25]基于Oncomine数据库的Meta分析发现KIF4A基因在HCC中表达上调,并通过激活Akt信号促进细胞增殖并预测HCC的不良预后。也有文献^[26]报道上调KIF4A的表达可促进FOXM1介导的HCC细胞增殖和肿瘤生长,提示FOXM1-KIF4A轴可能成为HCC治疗的潜在靶点。Matsushita等^[27]利用TCGA数据库中的DNA甲基化数据分析发现KIF4A启动子附近的CpGs低甲基化,并与HCC的预后密切相关。本研究使用TCGA肝癌数据库分析发现KIF4A在HCC组织中的表达显著高于正常肝组织,还通过免疫组织化学检测发现与相应的癌旁组织相比,HCC组织中KIF4A蛋白的表达水平显著升高,进一步验证了KIF4A基因在HCC组织中可能发挥致癌作用。临床病理因素相关性分析发现KIF4A表达与HCC患者的组织学分级、临床分期显著相关。Li等^[28]基于UALCAN在线数据库分析发现KIF4A上调与HCC患者的肿瘤分期和病理分级密切相关,这与本研究结果一致。本研究分析KIF4A高表达和低表达患者的生存预后,结果显示KIF4A高表达组患者总体生存时间短

于低表达组患者。此外,本研究利用TCGA数据构建了预测HCC患者预后的列线图,有助于更加直观地了解KIF4A表达水平在HCC预后预测方面的重要性。Cox回归单因素分析显示HCC患者的临床分期、T分期和KIF4A表达水平与OS显著相关;Cox回归多因素分析发现KIF4A高表达是影响HCC患者预后的独立危险因素。上述研究结果显示,KIF4A高表达提示HCC患者预后差,有可能成为HCC患者预后预测的潜在分子标志物。

为了探讨KIF4A在HCC进展中的潜在分子机制,本研究使用从TCGA获得的标准化RNA-Seq数据进行GSEA富集分析。结果提示KIF4A基因高表达组HCC样本主要富集于碱基切除修复、细胞周期调控、DNA复制、错配修复、mTOR信号通路、核酸切除修复、P53信号通路、癌症通路、磷脂酰肌醇信号传导通路等生物学过程。以往研究表明,KIF4A参与细胞周期调控并在DNA修复、DNA复制、纺锤体组织和胞质分裂中发挥重要作用^[29-30]。Wang等^[31]报道KIF4A可通过细胞周期相关途径促进食管鳞状细胞癌的细胞增殖和迁移。最近研究^[32]表明KIF4A可加快乳腺癌的进展,并参与调控错配修复、P53信号通路。在HCC中,Chen等^[33]研究发现KIF4A可通过调控细胞周期促进肿瘤进展,并与HCC患者预后显著相关。Hou等^[34]研究显示KIF4A通过影响细胞周期、有丝分裂相关通路和P53信号通路促进HCC细胞增殖和迁移。此外,Li等^[28]也报道了KIF4A参与HCC细胞的细胞周期调控,并与HCC的不良预后有关。与上述研究结果一致,本研究GSEA富集分析结果也表明KIF4A高表达可能通过细胞周期调控、DNA复制、错配修复、P53信号通路促进HCC的进展,从而导致HCC患者预后不良。此外,本研究中GSEA富集分析结果提示KIF4A影响HCC预后的潜在机制可能还涉及碱基切除修复、mTOR信号通路、核酸切除修复、癌症通路、磷脂酰肌醇信号传导通路等途径,此发现进一步拓宽了对KIF4A在HCC发生发展过程中作用的认识。然而,这些机制尚需在后续研究中使用体内和体外实验进一步验证。

综上所述,本研究利用TCGA数据进行生物信息学分析,结合免疫组织化学验证,发现KIF4A在HCC组织中高表达,且提示HCC患者预后差,KIF4A表达水平是影响HCC患者预后的独立危险因素,提示KIF4A有可能成为HCC患者预后预测的

潜在分子标志物。GSEA 富集分析进一步显示碱基切除修复、细胞周期调控、DNA 复制、错配修复、mTOR 信号通路、核酸切除修复、P53 信号通路、癌症通路、磷脂酰肌醇信号传导通路等可能在 KIF4A 促进 HCC 进展中发挥重要作用，这为以后进一步阐明 KIF4A 在 HCC 发生发展中的作用机制提供了理论基础。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

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. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Zheng RS, Qu CF, Zhang SW, et al. Liver cancer incidence and mortality in China: temporal trends and projections to 2030[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(6): 571–579. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.06.01.
- [3] Kanwal F, Singal AG. Surveillance for hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1):54–64. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.049.
- [4] 高强, 樊嘉. 肝癌异质性研究的现状和展望[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(7): 1081–1083. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.07.001.
Gao Q, Fan J. Clonal heterogeneity and tumor evolution in liver cancer: the cutting edge and the future[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2017, 34(7):1081–1083. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.07.001.
- [5] 李民, 熊俊. 《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(7): 785–789. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.003.
Li M, Xiong J. Interpretation of guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2017 edition)[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(7):785–789. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.003.
- [6] Mehta N, Dodge JL, Grab JD, et al. National experience on downstaging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: influence of tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time[J]. *Hepatology*, 2020, 71(3):943–954. doi: 10.1002/hep.30879.
- [7] Lawrence CJ, Dawe RK, Christie KR, et al. A standardized kinesin nomenclature[J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(1): 19–22. doi: 10.1083/jcb.200408113.
- [8] Chang Q, Nitta R, Inoue S, et al. Structural basis for the ATP-induced isomerization of kinesin[J]. *J Mol Biol*, 2013, 425(11): 1869–1880. doi: 10.1016/j.jmb.2013.03.004.
- [9] Lucanus AJ, Yip GW. Kinesin superfamily: roles in breast cancer, patient prognosis and therapeutics[J]. *Oncogene*, 2018, 37(7):833–838. doi: 10.1038/onc.2017.406.
- [10] Ha MJ, Yoon J, Moon E, et al. Assignment of the kinesin family member 4 genes (KIF4A and KIF4B) to human chromosome bands Xq13.1 and 5q33.1 by in situ hybridization[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 2000, 88(1/2):41–42. doi: 10.1159/000015482.
- [11] Sheng L, Hao SL, Yang WX, et al. The multiple functions of kinesin-4 family motor protein KIF4 and its clinical potential[J]. *Gene*, 2018, 678:90–99. doi: 10.1016/j.gene.2018.08.005.
- [12] Wordeman L. How kinesin motor proteins drive mitotic spindle function: lessons from molecular assays[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(3):260–268. doi: 10.1016/j.semcdb.2010.01.018.
- [13] Liu GH, Lu YC, Li LT, et al. The kinesin motor protein KIF4A as a potential therapeutic target in renal cell carcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(6): 1730–1742. doi: 10.1007/s10637-020-00961-y.
- [14] Sun XZ, Chen PX, Chen X, et al. KIF4A enhanced cell proliferation and migration via Hippo signaling and predicted a poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(4):512–524. doi: 10.1111/1759-7714.13787.
- [15] Song YX, Tang WF, Li H. Identification of KIF4A and its effect on the progression of lung adenocarcinoma based on the bioinformatics analysis[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1):BSR20203973. doi: 10.1042/BSR20203973.
- [16] Zhang DY, Ma SS, Sun WL, et al. KIF4A as a novel prognostic biomarker in cholangiocarcinoma[J]. *Medicine*, 2021, 100(21): e26130. doi: 10.1097/MD.00000000000026130.
- [17] Li TF, Zeng HJ, Shan Z, et al. Overexpression of kinesin superfamily members as prognostic biomarkers of breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:123. doi: 10.1186/s12935-020-01191-1.
- [18] Zheng PY, Wu KJ, Gao ZW, et al. KIF4A promotes the development of bladder cancer by transcriptionally activating the expression of CDCA3[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(6): 99. doi: 10.3892/ijmm.2021.4932.
- [19] Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(6):394–399. doi: 10.3322/caac.21161.
- [20] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7): 910–923. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.016.
Chen SF, Zhao LJ. Research progress on mechanisms for occurrence of liver cancer and its treatment status[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(7):910–923. doi: 10.3978/j.

- issn.1005-6947.2018.07.016.
- [21] 刘勤,周少波.小肝癌射频消融与经腹腔镜切除治疗的近期疗效及成本效果分析[J].中国普通外科杂志,2020,29(5):596-602. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.011.
- Liu Q, Zhou SB. Analysis of short-term efficacy and cost-effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation and laparoscopic hepatectomy in treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(5): 596-602. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.011.
- [22] 奉建祁,王志明.中晚期原发性肝癌治疗的新进展[J].中国普通外科杂志,2021,30(7):847-857. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011.
- Feng JQ, Wang ZM. Latest developments in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(7): 847-857. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011.
- [23] Wu GK, Chen PL. Structural requirements of chromokinesin Kif4A for its proper function in mitosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372(3):454-458. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.05.065.
- [24] Yang D, He Y, Wu B, et al. Integrated bioinformatics analysis for the screening of hub genes and therapeutic drugs in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1):10. doi: 10.1186/s13048-020-0613-2.
- [25] Huang YL, Wang HB, Lian YF, 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]. Cell Death Dis, 2018, 9(2):141. doi: 10.1038/s41419-017-0114-4.
- [26] Hu GH, Yan ZW, Zhang C, et al. FOXM1 promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating KIF4A expression[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 188. doi: 10.1186/s13046-019-1202-3.
- [27] Matsushita J, Suzuki T, Okamura K, et al. Identification by TCGA database search of five genes that are aberrantly expressed and involved in hepatocellular carcinoma potentially via DNA methylation changes[J]. Environ Health Prev Med, 2020, 25(1):31. doi: 10.1186/s12199-020-00871-8.
- [28] Li XS, Huang WM, Huang WB, et al. Kinesin family members KIF2C/4A/10/11/14/18B/20A/23 predict poor prognosis and promote cell proliferation in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(5):1614-1639.
- [29] Schlisio S, Kenchappa RS, Vredeveld LCW, et al. The kinesin KIF1Bbeta acts downstream from EglN3 to induce apoptosis and is a potential p36 tumor suppressor[J]. Genes Dev, 2008, 22(7):884-893. doi: 10.1101/gad.1648608.
- [30] Rath O, Kozielski F. Kinesins and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(8):527-539. doi: 10.1038/nrc3310.
- [31] Wang LW, Liu G, Bolor-Erdene E, et al. Identification of KIF4A as a prognostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Aging, 2021, 13(21):24050-24070. doi: 10.18632/aging.203585.
- [32] Song X, Zhang T, Wang X, et al. Distinct diagnostic and prognostic values of kinesin family member genes expression in patients with breast cancer[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 9442-9464. doi: 10.12659/msm.913401.
- [33] Chen JL, Li S, Zhou S, et al. Kinesin superfamily protein expression and its association with progression and prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13(4):651-659. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_491_17.
- [34] Hou GJ, Dong CP, Dong ZH, et al. Upregulate KIF4A Enhances Proliferation, Invasion of Hepatocellular Carcinoma and Indicates poor prognosis Across Human Cancer Types[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):4148. doi: 10.1038/s41598-017-04176-9.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 蓝祝晶,王继龙,王珏,等. KIF4A在肝细胞癌中的表达及预后价值分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(1):55-63. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.006

Cite this article as: Lan ZJ, Wang JL, Wang J, et al. Expression of KIF4A in hepatocellular carcinoma and its prognostic value[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(1): 55-63. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.006