

SIX4基因在肿瘤中的研究进展

张帅通¹, 张易青^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院病理科, 青海 西宁

Email: stongzh@163.com, *zhangyiqing_zyq@sina.com

收稿日期: 2021年7月9日; 录用日期: 2021年8月3日; 发布日期: 2021年8月10日

摘要

Six同源盒蛋白4 (Six homeobox 4, Six4)是同源盒蛋白(Sinooculis homologous box, SIX)家族中的成员之一, 是机体生长发育过程中不可或缺的决定因子, 参与胚胎细胞的生长与分化, 并在肌细胞的生成及调节中起到重要作用。已有学者研究揭示了, SIX4的表达异常促进了肿瘤的发生、发展进程。此外, SIX4基因可以作为许多微小RNA (miRNA)的靶基因, 可以同时作为转录抑制因子和激活剂调控癌细胞启动、增殖和转移, 研究SIX4的详细致癌机制在肿瘤形成过程中的作用, 能够为临床在肿瘤治疗方面开阔新的视野, 将来SIX4基因有望成为新的癌症靶标, 用来指导临床肿瘤靶向治疗。本文将从SIX4基因的基本概况、生物遗传学特征、在实体肿瘤中的分子通路及其与miRNA的关系等四个方面来阐述SIX4基因的最新研究进展。

关键词

SIX家族, SIX4, 实体肿瘤, 新靶点, miRNA

Research Progress of SIX4 Gene in Tumor

Shuaitong Zhang¹, Yiqing Zhang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: stongzh@163.com, *zhangyiqing_zyq@sina.com

Received: Jul. 9th, 2021; accepted: Aug. 3rd, 2021; published: Aug. 10th, 2021

Abstract

SIX Homeobox 4 (Six 4) is a member of the Sinooculis homologous box (SIX) protein family, and is an indispensable determinant in the growth and development of the body. It is involved in the

*通讯作者。

文章引用: 张帅通, 张易青. SIX4 基因在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(8): 3447-3453.

DOI: 10.12677/acm.2021.118501

growth and differentiation of embryonic cells, and plays an important role in the generation and regulation of muscle cells. Recent studies have revealed that abnormal expression of Six4 gene promotes the occurrence and progression of tumors. In addition, SIX4 gene can be used as a target gene of various miRNAs, as a transcriptional inhibitor and activator, and regulate the initiation, proliferation and metastasis of cancer cells. Studying the detailed carcinogenic mechanism of SIX4 in the process of tumor formation can open up a new field of vision for clinical treatment of tumor. SIX4 gene in the future is expected to become a potential target and targeted therapy of cancer. In this paper, we will discuss the recent research progress of SIX4 gene from four aspects: the general situation of SIX gene, the biogenetic characteristics, the molecular pathway in solid tumors and the relationship between Six4 gene and microRNA.

Keywords

SIX Family, SIX4, Solid Tumor, New Target, miRNA

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

SIX 蛋白家族最初被认为是果蝇视网膜发育的关键决定因素, 在脊椎动物组织器官的发育和构建中起着重要的作用。SIX4 作为 SIX 蛋白家族中的成员之一, 参与胚胎细胞的生长与分化, 是某些组织、器官的靶基因, 尤其是调控肌细胞的生成与调节过程。近年来随着研究的深入, 国内外学者发现, SIX4 基因可以作为转录因子调节剂, 既可作为转录抑制因子, 又可以充当激活剂, 在肿瘤的形成中起到促进或抑制癌细胞的作用, 在一些实体肿瘤中常有异常表达, 并激活 PI3K/AKT 通路, 促进血管的生成, 并增强癌细胞的侵袭、迁移能力。此外, SIX4 可以与众多 miRNA 的靶基因结合, 共同参与调节肿瘤的进展。目前该基因在国内外的研究中形成热潮, 相信在不久的将来可能有望成为癌症治疗靶点, 本文综合国内外最新研究成果作一简要概述。

2. SIX4 蛋白基本概况

SIX 家族一共包括 6 个不同的基因[1], 分别为: SIX1、SIX2、SIX3、SIX4、SIX5 和 SIX6, 其中 SIX1 在前期基础研究及肿瘤研究中已经取得了重大突破并得到了充分的证实, SIX4 作为 SIX 蛋白家族的一员, 与肿瘤的发生、发展进程密不可分, 而作用机制不太明确, 需要我们去进一步阐明。其定位于人类染色体 14q23 上[2], 是一段高度保守 DNA 编码基因序列, 参与胚胎细胞的生长与分化, 并在肌细胞的生成及调节中起到重要作用。目前已经有学者表明, 在一些常见实体肿瘤组织中测得有 SIX4 基因异常表达, 可能参与了肿瘤的发生、发展过程, 但是在各个肿瘤的衍生进程中, SIX4 基因是如何促进肿瘤细胞的增殖与侵袭是不同的, 具体某个肿瘤的作用机制和信号传递通路是有差异的, 因此目前尚无明确的、统一的解释, 将来的研究重点可能会聚焦在 SIX4 基因的作用机制上, 是通过激活/抑制何种信号通路来调控肿瘤的进程, 从而有针对性的对该基因进行靶向药物的研究与开发。由此, 研究 SIX4 基因在肿瘤的发生、发展进程中的具体作用机制, 对于肿瘤的早期诊断、提前干预以及对预后疗效的评估具有重要作用。

3. SIX4 基因与生长发育

同源盒基因家族作为一个基因超家族, 参与机体生长发育, 编码着两个进化上共有的结构域, 即同

源(HD)结构域和 SIX 结构域的转录因子。HD 结构域参与 DNA 结合, 而 SIX 结构域参与蛋白质-蛋白质相互作用。SIX4 基因属于同源盒基因家族中的一员, 其生物学功能是通过调节相关靶基因的表达来介导的, 作为转录调节剂, 既可作为转录抑制因子, 又可以充当激活剂, 还可以作为目的基因参与细胞分化、细胞迁移和细胞存活等过程。此外 SIX4 还与 SIX1 协同作用, 共同参与调控肌肉、肾脏[3]、性腺[4]、神经节、味蕾、嗅上皮和颅骨形成的靶基因。

1) 在肌肉组织中, 由于卫星细胞的存在, 成年骨骼肌可以在损伤后再生, 一旦机体受到外界刺激, 原本处于静止的肌源性祖细胞群就会被激活, 通过进行肌源性分化来修复肌肉损伤。SIX4 基因可以与其他基因结合在肌肉发育过程中共同协调肌细胞的生成, 其中 SIX4 和肌动蛋白 MRF 是在成人肌肉前体中协调调节的一组核心肌肉基因, 在胚胎发生过程中[5] [6], 通过激活初级肌小体中的快速肌肉程序, 参与突触的发生和肌细胞的组织结构, 从而对快速肌肉基因进行上调调控[7]。同时, 也可以激活慢肌肉基因的抑制剂, 从而限制慢肌肉基因的激活。在肌肉再生过程中, 通过下调肌细胞生成素的表达来负调控肌肉卫星细胞的分化, 低水平的 SIX4 和 SIX5 基因通过促进肌肉再生可以改善肌营养不良症(DMD)小鼠的营养不良表型, 提示 SIX4 和 SIX5 基因是治疗包括 DMD 在内的肌肉疾病的新靶点[8]。

2) 在肾脏发育过程中, 转录因子 SIX1 和 SIX4 协同调控 Spalt 样转录因子 1 (spalt like transcription factor 1, Sall1)、盒配对基因 8 (paired-box gene 8, PAX-8)和配对盒基因 2 (paired-box gene 2, PAX2)的表达调控肾后肾的发育和输尿管芽的形成[9], 而 SIX1、SIX4 的缺失将会影响肾脏的发育[3]。

3) SIX4 基因在胚胎颅骨形态发生过程中也起着一定的作用, SIX1、SIX2 和 SIX4 三个基因共同参与了大脑的发育和上颌骨 - 下颌骨和鼻额骨的形态形成, 这三个基因中的任何一个基因的失活都会产生各种各样的脑缺陷, 从神经丛发育不全到轻度或重度全前脑畸形, 甚至会导致面部发育不全或颅面骨骼截断。

4) SIX1 和 SIX4 基因在三叉神经节形成早期的感觉神经元中大量表达, 并对早期产生的感觉神经元的存活中起着保护作用[10]。此外 SIX4 基因可以调 II 型成神经细胞谱系的发育, 阻止与目标基因结合或抑制其转录活性, 从而防止中间神经祖细胞过早分化, 对维持神经干细胞的稳态起重要作用[11]。

4. SIX4 与肿瘤

SIX4 基因是机体生长发育过程中不可或缺的决定因子, 参与胚胎细胞的生长与分化, 尤其是在胚胎发生过程中, 通过激活初级肌小体中的快速肌肉程序, 参与突触的发生和肌细胞的组织结构, 而且最新越来越多的研究表明 SIX4 基因也参与了肿瘤的发生、发展, 增强了肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移。

4.1. SIX4 与结直肠癌

结直肠癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 尽管通过积极的治疗策略, 其预后逐渐改善, 但许多结直肠癌患者仍然会面临着死亡。因此, 鉴定新的结直肠癌生物标志物以提高对结直肠癌预后的预测价值是非常必要的, 这可以增强我们对癌发生和肿瘤进展的理解。PI3K/AKT 通路作为一条经典的信号传导通路, 在大多数肿瘤的作用机制中都能见到, 尤其是实体肿瘤, 如肝细胞肝癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌等都有 PIK/AKT 通路的激活, AKT 磷酸化可以激活下游一系列通路, 该通路在实体肿瘤发生、发展的过程中对于血管的生成起促进作用, 而肿瘤生长环境往往是乏氧的, 通过刺激缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)来增强血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 进一步诱导血管的生成。在结直肠癌中, Sun, X 等认为 SIX4 基因可以调节肿瘤血管的生成, 依赖 AKT 激活上调缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达, SIX4 可以通过与 HIF-1 α 协同作用增加 VEGF- α 的表达, 进而促进了肿瘤内皮细胞的细胞增殖、迁移和血管形成, 而 SIX4

的低表达抑制了上述效应[12]。

4.2. SIX4 与非小细胞肺癌

肺癌在世界上恶性肿瘤疾病中是最常见的, 在过去, 肺癌虽然在放疗、化疗及手术切除等综合治疗取得了突破性进展, 但非小细胞肺癌(NSCLC)的总生存率依然较低。临床治疗效果的进一步改善需要精确医学的发展, 促使我们寻求新的分子标志物。TANG [13]等人发现 SIX4 是癌基因的主要调节因子, SIX4 的生物学功能是通过调节下游靶基因的表达来介导的, 在 NSCLC 中可以加快肿瘤细胞的增殖, 增强侵袭与迁移能力。首次证实了 SIX4 在非小细胞肺癌样本中的基因和蛋白质水平上都高度表达。并印证了在非小细胞肺癌细胞系 A549 和 PC9 中过度表达或沉默了 SIX4 基因, 产生相似的生物效应。另外, 实验证实了在 A549 和 PC9 中 SIX4 调节的基因中有部分基因重叠现象, 而这些重叠基因可能包含负责介导 SIX4 恶性功能的关键基因。另外, 在张等人进行的一项[14]研究中表明, miR-621 通过下调 SIX4 的表达来抑制非小细胞肺癌的恶性进展。

4.3. SIX4 与乳腺癌

乳腺癌目前已是世界上发病人数最多的肿瘤之一, 且发病率越来越高, 一直困扰着我国的女性患者, 幸运的是, 目前乳腺癌的治疗手段日渐成熟, 根治手术、新辅助化疗、靶向治疗、免疫抑制剂治疗等技术手段联合治疗给乳腺癌患者带来了福音, 但目前有些晚期患者治疗效果不尽人意, 亟需我们对乳腺癌的发病机制进行进一步深入的研究。先前研究证据表明, STAT3 信号通路参与了乳腺癌的血管生成、增殖、侵袭与转移, 并可导致肿瘤干细胞的自我更新特性, 诱导上皮-间质转化(EMT)的发生; Sun, X. [15]等研究证实 SIX4 在乳腺癌组织中的表达异常增高, 且 SIX4 的高表达使癌细胞更容易发生远处转移, 预示患者预后不良。在离体组织中发现 SIX4 表达上调明显促进了乳腺癌细胞的迁移和侵袭, 加速 EMT 进程, 此外 SIX4 基因对乳腺癌肺转移有明显的促进作用。机制上, SIX4 与 STAT3 可以直接相互作用, 促进磷酸化的 STAT3 核易位, 从而诱导 EMT 程序的激活, 加速肿瘤的侵袭与转移。

4.4. SIX4 与肝细胞肝癌

我国是世界上的肝炎大国, 据最新数据显示, 2020 年肝癌死亡人数在逼近新增人数, 我们都知道肝炎三部曲, 肝炎的终末阶段是肝细胞肝癌及肝衰竭, 严重的影响了患者的生活质量。虽然目前影像学及血清学检查大大的提高了肝细胞肝癌(HCC)的检出率, 但有些患者被发现时就已处于晚期, 错失了手术治疗及介入治疗的最佳治疗时期, 而靶向治疗成了治疗晚期肝癌患者的最佳方案。有必要全面的了解肝癌的发生机制, 探索新的治疗作用靶点, 大大提升病者的生活质量。在肝细胞肝癌中, HGF-c-MET 信号是促进 HCC 肿瘤形成的重要通路之一, 可以调节胚胎发生过程中上皮-间充质和细胞迁移, 促进肝脏再生和皮肤修复。肝细胞生长因子(HGF), 作为酪氨酸激酶受体(c-MET)的配体, 可以与 c-MET 特异性结合 [16], 可以激活下游通路, 如 ERK1/2、JNK、p38、AKT 和 NF- κ B 通路。He, Q., Lin, Z. [17]等人发现 SIX4 通过反式激活 YAS 相关蛋白 1 (YAP1)和 c-MET 促进 HCC 转移。有研究显示[18], 在 HCC 中 SIX4 基因可能参与了 EMT 进程, 这为我们研究其致癌机制提供了新思路与新方式。

5. SIX4 与 mi RNAs

mi RNA 是一小段非编码核糖核酸, 可以结合到靶微小核糖核酸的非翻译区(3'UTR)来调节许多基因的翻译。众所周知, 微小核糖核酸参与了癌症的发展和进程。越来越多的研究表明, 微小核糖核酸在多种癌症中异常表达, 它们在癌症的发展和进展过程中对肿瘤细胞起着抑制或促进作用。先前的证据表明 mi RNA 是 EMT 的关键介质, 可作为胃癌、肺癌、膀胱癌、多形性胶质母细胞瘤等癌症的新的预后指标,

将来有可能成为上述肿瘤新的治疗靶点。基于生物信息学分析, *SIX4* 基因可以作为许多 miRNA 的靶基因, 可以同时作为转录抑制因子和激活剂, 已有国内外学者在体内外实验中测得, 在一些实体肿瘤组织中测得有一些 miRNA 和 *SIX4* 异常表达, 且两者之间存在着一定的关系。Na, X.Y.等[19]研究发现在膀胱癌组织中, miR-203a 与 *SIX4* 基因相互作用, 共同调节肿瘤的进展, miR-203a 的过表达抑制了肿瘤的发生, 而 *SIX4* 的表达抵消了 miR-203a 在体外对肿瘤细胞的抑制作用。另外, 在张等人进行的一项研究中[14]表明, miR-621 通过下调 *SIX4* 的表达, 延缓了非小细胞肺癌的疾病进展。在胃癌组织中, Hsa-circ-0000670 通过与 miR-384 基因结合上调 *SIX4* 癌基因表达水平以促进肿瘤的进展[20]; Huang, W. [21]等发现 miR-802 的表达与多形性胶质母细胞瘤中 *SIX4* 的表达呈负相关, *SIX4* 的过度表达部分阻断了 miR-802 对多形性胶质母细胞瘤细胞进展的抑制作用, 并逆转了 miR-802 诱导的 EMT 相关标记物的变化, miR-802 可以通过靶向 *SIX4* 来调节胶质瘤的进展。miR375 通过抑制 *SIX4* 的表达促进细胞凋亡, 在阿尔茨海默病进展中发挥作用, 而 *WT1-AS* 基因可以通过调节 Wilms 瘤(*WT1*)基因来抑制 miR375 的表达, 这可能为研究阿尔茨海默病的发病机制和潜在治疗提供新的思路[22]。miR-309 通过将 *SIX4* 靶向于卵巢, 在蚊子繁殖过程中起着至关重要的作用, 并可作为调节开关, 允许卵巢 *SIX4* mRNA 的特定阶段降解[4]。

6. 讨论

SIX 家族基因最初被认为是果蝇视网膜发育的关键决定因素, 在脊椎动物组织器官的发育和构建中起着重要的作用。随着研究的进一步深入, 一些研究学者发现 *SIX* 家族基因可以调控肿瘤的分化与进展过程, 对癌细胞的分化起促进或抑制作用, 增强了肿瘤的增殖、侵袭与转移, 高度提示肿瘤的预后不良。其中 *SIX1* 基因在前期的研究中已取得众多研究成果, 在乳腺癌中通过激活转化生长因子 β 信号和 MAPK 信号, 增加磷酸化 ERK 来诱导 EMT 进程, 并增加癌症干细胞(CSC)的数量。在结直肠癌中, *SIX1* 基因可以通过增强赖氨酰氧化酶(LOX)、VEGF 和基质金属蛋白酶(MMP9)等的表达水平, 参与促进支持肿瘤生长和转移过程中逃逸所需的肿瘤基质重塑, 进而为肿瘤的迁徙与转移提供良好条件[23]。*SIX1* 的表达与多种癌症的侵袭性增加和患者预后不良有关, 这与其增加肿瘤干细胞数量和诱导 EMT 的能力一致。此外, *SIX1* 通过组蛋白乙酰转移酶调节糖酵解过程, 研究人员发现: miR-548a-3p/*SIX1* 轴参与了糖酵解进程, miR-548a-3p 水平与磷酸甘油酸激酶 1 (PGK-1)、乳酸脱氢酶 A (LDHA)等糖酵解基因呈负相关, 而 *SIX1* 基因则与糖酵解基因的表达成正相关[24]。*SIX2* 的异常表达高度提示结直肠癌、乳腺癌、胃癌和肺癌等几种实体肿瘤的预后不佳[25] [26]。相比之下, *SIX3* 在许多人类肿瘤中的表达显著降低, 并作为肿瘤抑制基因来抑制增殖、侵袭和转移[27], 高 *SIX3* 表达被认为是基底样乳腺癌患者总生存率和无复发生存率的潜在保护因素[28], 在 NSCLC 肿瘤细胞中, 高水平的 *SIX3* 基因削弱了细胞增殖、集落形成和体外迁移[29], 表明 *SIX3* 具有拮抗关键的促癌细胞表型, 并可下调转录因子 E2F1 水平, 触发 G1/S 细胞周期停滞[28]。*SIX4* 基因作为 *SIX* 家族的一员, 与 *SIX1* 协同作用, 共同调控肌肉、肾脏[3]、性腺[4]、神经节、味蕾、嗅上皮和颅骨形成的靶基因, 参与胚胎细胞的分化, 两者的生物学行为具有较强的一致性, 目前研究发现, *SIX4* 基因虽然已经在众多实体肿瘤中有异常表达, 但在各个肿瘤的发病机制尚不明确, 可能存在一定的差异性。目前研究发现 *SIX4* 基因可以刺激缺氧诱导因子激活 PI3K/AKT 通路, 增强肿瘤血管的形成, 加速肿瘤进展。在一些实体肿瘤中, *SIX4* 可以作为众多 miRNA 的靶基因, 共同调节肿瘤的进展。此外 *SIX4* 基因在食管鳞状细胞癌[30] [31]和肝细胞肝癌中参与了 EMT 过程。但在大多数肿瘤中的机制并不清楚, 是否参与了其他致癌机制, 是否与肿瘤耐药相关, 都需要我们对该基因的作用机制进行深入的探讨, 将来的研究重点可能会聚焦在 *SIX4* 基因的作用机制上, 是通过激活/抑制何种信号通路来调控肿瘤的进程, 有望成为新的癌症治疗靶点, 从而有针对性地对该基因进行靶向药物的研制与开

发, 为临床治疗提供进一步依据。

参考文献

- [1] Hu, S., Mamedova, A. and Hegde, R.S. (2008) DNA-Binding and Regulation Mechanisms of the SIX Family of Retinal Determination Proteins. *Biochemistry*, **47**, 3586-3594. <https://doi.org/10.1021/bi702186s>
- [2] Ozaki, H., Yamada, K., Kobayashi, M., Asakawa, S., Minoshima, S., Shimizu, N., et al. (1999) Structure and Chromosome Mapping of the Human SIX4 and Murine Six4 Genes. *Cytogenet Cell Genet*, **87**, 108-112. <https://doi.org/10.1159/000015407>
- [3] Wang, J., Liu, M., Zhao, L., Li, Y., Zhang, M., Jin, Y., et al. (2019) Disabling of Nephrogenesis in Porcine Embryos via CRISPR/Cas9-Mediated SIX1 and SIX4 Gene Targeting. *Xenotransplantation*, **26**, Article No. e12484. <https://doi.org/10.1111/xen.12484>
- [4] Zhang, Y., Zhao, B., Roy, S., Saha, T.T., Kokoza, V.A., Li, M., et al. (2016) microRNA-309 Targets the Homeobox Gene SIX4 and Controls Ovarian Development in the Mosquito *Aedes aegypti*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 4828-4836. <https://doi.org/10.1073/pnas.1609792113>
- [5] Niro, C., Demignon, J., Vincent, S., Liu, Y., Giordani, J., Sgarioni, N., et al. (2010) Six1 and Six4 Gene Expression Is Necessary to Activate the Fast-Type Muscle Gene Program in the Mouse Primary Myotome. *Developmental Biology*, **338**, 168-182. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.11.031>
- [6] Wurmser, M., Chaverot, N., Madani, R., Sakai, H., Negroni, E., Demignon, J., et al. (2020) SIX1 and SIX4 Homeoproteins Regulate PAX7+ Progenitor Cell Properties during Fetal Epaxial Myogenesis. *Development*, **147**, Article ID: dev185975. <https://doi.org/10.1242/dev.185975>
- [7] Magli, A., Baik, J., Mills, L.J., Kwak, I.-Y., Dillon, B.S., Mondragon Gonzalez, R., et al. (2019) Time-Dependent Pax3-Mediated Chromatin Remodeling and Cooperation with Six4 and Tead2 Specify the Skeletal Myogenic Lineage in Developing Mesoderm. *PLoS Biology*, **17**, e3000153. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000153>
- [8] Yajima, H. and Kawakami, K. (2016) Low Six4 and Six5 Gene Dosage Improves Dystrophic Phenotype and Prolongs Life Span of Mdx Mice. *Development, Growth & Differentiation*, **58**, 546-561. <https://doi.org/10.1111/dgd.12290>
- [9] Kobayashi, H., Kawakami, K., Asashima, M., et al. (2007) Six1 and Six4 Are Essential for Gdnf Expression in the Metanephric Mesenchyme and Ureteric Bud Formation, While Six1 Deficiency alone Causes Mesonephric-Tubule Defects. *Mechanisms of Development*, **124**, 290-303. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2007.01.002>
- [10] Konishi, Y., Ikeda, K., Iwakura, Y. and Nishinakamura, R. (2006) Six1 and Six4 Promote Survival of Sensory Neurons during Early Trigeminal Gangliogenesis. *Brain Research*, **1116**, 93-102. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009371>
- [11] Chen, R., Hou, Y., Connell, M. and Zhu, S. (2021) Homeodomain Protein Six4 Prevents the Generation of Supernumerary *Drosophila* Type II Neuroblasts and Premature Differentiation of Intermediate Neural Progenitors. *PLoS Genetics*, **17**, e1009371. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009371>
- [12] Sun, X., Hu, F., Hou, Z., Chen, Q., Lan, J., Luo, X., et al. (2019) SIX4 Activates Akt And Promotes Tumor Angiogenesis. *Experimental Cell Research*, **383**, Article ID: 111495. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111495>
- [13] Tang, X., Yang, Y., Song, X., Liu, X., Wang, X., Huang, F., et al. (2019) SIX4 Acts as a Master Regulator of Oncogenes That Promotes Tumorigenesis in Non-Small-Cell Lung Cancer Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **516**, 851-857. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.06.114>
- [14] Zhang, M., Shi, H., Zhang, C. and Zhang, S.Q. (2019) MiRNA-621 Inhibits the Malignant Progression of Non-Small Cell Lung Cancer via Targeting SIX4. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 4807-4814. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18066
- [15] Sun, X., Ma, J., Chen, Q., Hou, Z., Luo, X., Wang, G., et al. (2020) SIX4 Promotes Metastasis through STAT3 Activation in Breast Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 224-236.
- [16] 杨蕊萍. HGF 调控 Notch 信号通路抑制人血管内皮细胞内皮 - 间充质转化机制的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2019.
- [17] He, Q., Lin, Z., Wang, Z., Huang, W., Tian, D., Liu, M., et al. (2020) SIX4 Promotes Hepatocellular Carcinoma Metastasis through Upregulating YAP1 and c-MET. *Oncogene*, **39**, 7279-7295. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01500-y>
- [18] 周艳彩, 周兵, 魏晓霞, 吴虹杰, 孙立华, 朱斌. Six 同源盒蛋白 4 蛋白在肝癌组织的表达及其对肝癌细胞恶性细胞生物学行为的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(2): 277-280.
- [19] Na, X.Y., Shang, X.S., Zhao, Y., Ren, P.P. and Hu, X.Q. (2019) MiR-203a Functions as a Tumor Suppressor in Bladder Cancer by Targeting SIX4. *Neoplasia*, **66**, 211-221. https://doi.org/10.4149/neo_2018_180512N312

- [20] Liu, P., Cai, S. and Li, N. (2020) Circular RNA-Hsa-Circ-0000670 Promotes Gastric Cancer Progression through the microRNA-384/SIX4 Axis. *Experimental Cell Research*, **394**, Article ID: 112141. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112141>
- [21] Huang, W., Shi, Y., Han, B., Wang, Q., Zhang, B., Qi, C., *et al.* (2020) miR-802 Inhibits the Proliferation, Invasion, and Epithelial-Mesenchymal Transition of Glioblastoma Multiforme Cells by Directly Targeting SIX4. *Cell Biochemistry and Function*, **38**, 66-76. <https://doi.org/10.1002/cbf.3451>
- [22] Wang, Q., Ge, X., Zhang, J. and Chen, L. (2020) Effect of lncRNA WT1-AS Regulating WT1 on Oxidative Stress Injury and Apoptosis of Neurons in Alzheimer's Disease via Inhibition of the miR-375/SIX4 Axis. *Aging*, **12**, 23974-23995. <https://doi.org/10.18632/aging.104079>
- [23] Xu, H., Zhang, Y., Pena, M.M., Pirisi, L. and Creek, K.E. (2017) Six1 Promotes Colorectal Cancer Growth and Metastasis by Stimulating Angiogenesis and Recruiting Tumor-Associated Macrophages. *Carcinogenesis*, **38**, 281-292. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw121>
- [24] Sato, S., Furuta, Y. and Kawakami, K. (2018) Regulation of Continuous but Complex Expression Pattern of Six1 during Early Sensory Development. *Developmental Dynamics*, **247**, 250-261. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24603>
- [25] Oliphant, M.U.J., Vincent, M.Y., Galbraith, M.D., Pandey, A., Zaberezhnyy, V., Rudra, P., *et al.* (2019) SIX2 Mediates Late-Stage Metastasis via Direct Regulation of SOX2 and Induction of a Cancer Stem Cell Program. *Cancer Research*, **79**, 720-734. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-1791>
- [26] Li, L., Liang, Y., Kang, L., Liu, Y., Gao, S., Chen, S., *et al.* (2018) Transcriptional Regulation of the Warburg Effect in Cancer by SIX1. *Cancer Cell*, **33**, 368-385.E7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.010>
- [27] Zheng, Y., Zeng, Y., Qiu, R., Liu, R., Huang, W., Hou, Y., *et al.* (2018) The Homeotic Protein SIX3 Suppresses Carcinogenesis and Metastasis through Recruiting the LSD1/NuRD(MTA3) Complex. *Theranostics*, **8**, 972-989. <https://doi.org/10.7150/thno.22328>
- [28] Kingsbury, T.J., Kim, M. and Civin, C.I. (2019) Regulation of Cancer Stem Cell Properties by SIX1, a Member of the PAX-SIX-EYA-DACH Network. *Advances in Cancer Research*, **141**, 1-42. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.12.001>
- [29] Mo, M.L., Okamoto, J., Chen, Z., Hirata, T., Mikami, I., Bosco-Clément, G., *et al.* (2013) Down-Regulation of SIX3 Is Associated with Clinical Outcome in Lung Adenocarcinoma. *PLoS ONE*, **8**, 718-723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071816>
- [30] Li, Y., Jiang, X., Yan, X. and Wang, Y. (2021) Upregulation of SIX4 Indicates Poor Clinical Outcome and Promotes Tumor Growth and Cell Metastasis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Thoracic Cancer*, **10**, 532-550. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13832>
- [31] 马跃伟, 陈奎生, 戴丽萍. 敲低 SIX4 对食管癌细胞系增殖能力的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(6): 659-665.