

# 锌指蛋白在非小细胞肺癌中的研究进展

孟慧仙, 刘志波\*

青海大学附属医院肿瘤科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月23日

## 摘要

肺癌是一种严重危害人类健康的恶性肿瘤, 其发生发展的分子机理仍不清楚。锌指蛋白是一种重要的转录因子, 对基因的表达具有重要的调节作用。研究发现, 锌指蛋白在肺癌中发挥着类似于原癌和抑癌基因的功能, 是一种潜在的肿瘤基因治疗靶点。由于小细胞肺癌的发生发展机制复杂, 至今尚未完全揭示。锌指蛋白已被证明在包括非小细胞肺癌在内的许多癌症中起着关键作用。本文就锌指蛋白与非小细胞肺癌的关系做一综述。我们将讨论锌指蛋白的组成和类型及其在非小细胞肺癌中的作用机制。

## 关键词

锌指蛋白, 非小细胞肺癌, 基因调控, 转录因子

# Progress of Zinc Finger Proteins in Non-Small Cell Lung Cancer

Huixian Meng, Zhibo Liu\*

Oncology Department, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2023; accepted: May 15<sup>th</sup>, 2023; published: May 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

Lung cancer is a kind of malignant tumor that seriously endangers human health, and the molecular mechanisms have not been elucidated. Zinc finger proteins are a class of transcription factors with finger-like domains that play an important role in gene regulation. Studies have shown that zinc finger proteins are widely involved in the occurrence of lung cancer, and their effect is similar to that of oncogenes or tumor suppressor genes, which is expected to become a new target for gene therapy of lung cancer. Due to the complex mechanism of small cell lung cancer, it has not

\*通讯作者。

been fully revealed. Zinc-finger proteins have been shown to play a critical role in many cancers, including small-cell lung cancer. This paper summarizes the relationship between zinc finger protein and non-small cell lung cancer. We will discuss the composition and type of zinc finger proteins and their mechanism of action in non-small cell lung cancer.

## Keywords

Zinc Finger Protein, Non-Small Cell Lung Cancer, Gene Regulation, Transcription Factor

Copyright © 2023 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. 引言

肺癌在恶性肿瘤中具有很高的致死率。非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)是肺癌发病率最高的一种。肺癌在我国的发病率和死亡率在恶性肿瘤中一直居高不下。近年来,肺癌的治疗方法也不断地丰富起来。非小细胞肺癌的治疗是肿瘤研究的热点[1] [2] [3]。肺癌的死亡率在世界范围内极高。男女肺癌发病率存在差异,分别为12%和13%,死亡率为22% [4]。它远远超过其他类型癌症的死亡率,在癌症死亡率中排名第一。其中,非小细胞肺癌(NSCLC)约占全部肺癌的85% [5]。非小细胞肺癌与小细胞肺癌相比,其早期临床表现并不显著,大多数在就诊时进展,预后较差。虽然 NSCLC 的靶向药物治疗已经取得了一些进展,但患者在治疗过程中仍可能出现耐药性[6]。因此,寻找新的特异性分子靶点和药物治疗对 NSCLC 的防治具有重要意义。锌指蛋白(Zinc-Finger Proteins, ZNFs)是真核生物中普遍存在的一类蛋白质,可以调节多种生物学功能。它们是最早发现的 DNA 结合蛋白之一,因此也是研究最多的基因调控因子。大多数锌指蛋白都是保守的,并且仅存在于特定类型的细胞中。锌指蛋白在许多恶性肿瘤中起着重要的作用。ZNF 以参与调控基因的转录和翻译的方式参与肿瘤的发生发展过程[7]。转录因子(Transcription Factors, TFs)是真核细胞内普遍存在的一种蛋白,通过与 DNA 特异序列相互作用来调控基因的表达。转录因子可以特异地结合到 DNA 的序列上,也可与 RNA 聚合酶形成转录起始复合物,从而调节特异性序列基因的转录。在 1985 年,非洲爪蟾卵母细胞的 TFIIIA 蛋白中发现了一种新的锌指蛋白,它与重复序列发生了多次的相互作用。1988 年, Frankel 和 Pabo 首次提出了半胱氨酸(Cys)和组氨酸(his)两个保守氨基酸序列的相对独立结构。可以通过  $\beta$  折叠和  $\alpha$  螺旋与  $Zn^{2+}$  结合形成稳定的“指状”结构,因此得名“(Zinc Finger)” [8]。研究表明,锌指蛋白在非小细胞肺癌组织及癌旁组织细胞中的异常表达与非小细胞肺癌的发生发展有关。为了揭示锌指蛋白在非小细胞肺癌中的作用机制,为非小细胞肺癌的诊断和治疗提供新的靶点。本文就锌指蛋白的组成和类型及其在非小细胞肺癌中的作用机制做一综述。

## 2. 锌指蛋白的结构及功能

锌指结构是一类广泛存在于多种蛋白中的指状结构。在基因表达调节中,起重要作用的蛋白质多为锌指结构。ZNF 是一类由多肽中特有的氨基酸残基形成的稳定蛋白,是一类稳定蛋白。到目前为止,基于锌结合部位周围的结构特征,报道了 8 种不同类型的锌指结构:类 C2H2 型锌指(C2H2-likefinger)、塞结状锌指(Gag knuckle)、高音谱号锌指(Treble clef finger)、带状锌指(Zinc ribbon)、Zn2Cys6 锌指(Zn2/Cys6-likefinger)、类 TAZ2 型锌指(TAZ2-domain like finger)、锌离子结合短环锌指(Short zinc binding loops)及金属硫蛋白锌指(Metallothionein) [9]。由于锌指结构丰富多样的组合,ZNFs 在不同的细胞状态和

刺激条件下具有不同的基因调控作用,在细胞分化,凋亡、自噬中发挥着重要作用[10]。最近的研究提示,ZNFs 在肿瘤发生、发展、侵袭、转移、凋亡等过程中起着关键的调控作用。此外,ZNFs 的调控机制在不同类型的肿瘤中,在同一肿瘤的不同亚型中也是不同的。

### 3. 与非小细胞肺癌相关的锌指蛋白

#### 3.1. 锌指蛋白 217 (Zinc Finger Protein 217)

锌指蛋白 217 (Zinc-Finger 217, ZNF217)是在人类 20 q13.2 号染色体上发现的一种蛋白质。有调查表明[11], ZNF217 在多种肿瘤的发生发展中起着重要作用,并在多种人类肿瘤的发生、发展、侵袭、转移和凋亡中发挥致癌基因作用。ZNF217 也是一种核转录调控因子,可以特异性地与 DNA 结合,抑制肿瘤抑制基因如 TGF-和 P53 的转录[12]。在乳腺癌中,有研究表明[13] ZNF217 的高表达是乳腺癌骨转移的中介因子和重要指标。首先,研究人员发现 ZNF217mRNA 高表达的患者比低表达的乳腺癌患者更容易发生骨转移。其次,体内无创多模态成像显示,ZNF217 高表达的患者加速了严重溶骨性病变的发展。因此,在乳腺癌中,ZNF217 具有促肿瘤生长及转移的作用,这与乳腺癌患者的总生存率和无进展生存率呈负相关。研究发现[14],在非小细胞肺癌组织和癌旁组织中 ZNF217 表达较高。因此,我们可以推断,ZNF217 可能通过调控参与内皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)过程中的关键分子的翻译转录,从而影响到非小细胞肺癌的侵袭及转移。另外,更为精确的分子机制水平还需要通过进一步的细胞水平实验来证实。

#### 3.2. E 盒结合锌指蛋白 2 (ZEB2)

E 盒结合锌指蛋白 2 (Zinc finger E-box-Binding homeobox 2, ZEB2)也属于锌指蛋白家族[15],但其调控机制尚不清楚。ZEB2 是 snail 家族中的一个关键转录抑制因子。它通过 BMP 和 TGF 信号通路对下游转录因子产生影响,并发挥相应的生物学功能。在以往的实验中[16],双荧光素酶分析和 Western blot 结果证实 miR-124 可以靶向作用于 ZEB2 进而抑制 ZEB1 的表达。首次阐明了 miR-124 通过 3'-UTR 与 ZEB 2 相互作用调控肝癌的增殖、凋亡、迁移、侵袭和 EMT。WU [17]等证实 ZEB2mRNA 和蛋白在宫颈癌组织中高表达,本研究将有助于阐明 ZEB2 在宫颈癌发生发展中的作用及机制,为宫颈癌的防治提供新的理论依据。WANG [18]发现 miR-383-5p 可能通过下调 ZEB2 的表达,抑制 Eca-109 细胞的增殖、浸润及上皮间质转化,延缓食管癌的进展。先前的一些研究[19]分析了 ZEB2 在非小细胞肺癌(NSCLC)和癌旁组织中均有表达,提示 ZEB2 在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达明显高于癌旁组织。这表明 ZEB2 基因在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达水平与肿瘤大小、分期、淋巴结转移及细胞分化密切相关。该研究中,通过对非小细胞肺癌(NSCLC)病人的长期随访,发现 ZEB2 基因表达与非小细胞癌患者的总体生存及无病生存显著相关,表明 ZEB2 小分子信号通路可能是预测 NSC 患者预后的一个重要指标。

#### 3.3. CXXC 锌指蛋白

CXXC 锌指蛋白 1 (CXXC Finger Protein-1, CFP1)是一种在哺乳动物细胞中参与 DNA 甲基化和组蛋白修饰的表观遗传调控因子 CXXC 锌指蛋白 1 (CXXC Finger Protein-1, CFP1),其 CFP1 基因点定位于 18q21,位于人类染色体的一个区域,长度为 2487 bp,656 个氨基酸序列组成的转录蛋白位于细胞核中[20]。CFP1 蛋白在哺乳动物细胞中只能与未甲基化的核苷酸序列结合,并通过调节 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)参与胞嘧啶的甲基化[21]。此外,CFP1 是 Set1 的一种亚基,可通过三甲基化(H3K4me3)修饰组蛋白 H3 的赖氨酸 4,影响 DNA 损伤修复和 DNA 损伤修复[22]。CFP1 是一种参与 DNA 甲基化及组蛋白修饰的关键基因,与肿瘤的发生发展关系密切。

## 4. 锌指蛋白在非小细胞肺癌中的作用

### 4.1. 促进细胞增殖、生长

非小细胞肺癌组织中 ZNF217 蛋白表达水平显著升高, ZNF217 高表达的 NSCLC 患者生存时间较短 [23]。进一步研究表明, ZNF217 可能通过 miR101/ZNF217/CDH1 信号通路介导 EMT, 进而促进 HCC 侵袭转移 [24]。神经元限制性沉默因子(NRSF)是一种在人肝细胞癌中显著高表达的锌指蛋白, 通过招募组蛋白去乙酰化酶等辅助因子在转录调控中起负作用。NRSF 基因敲除后, HepG2 细胞增殖受到显著抑制, 其迁移、浸润能力显著降低 [25]。ZNF233 基因定位于 19 q13.31, 为 Kruppel 的 C2 类型 H2 ZNF 家族成员, 编码 670 个氨基酸。我们前期研究发现, ZNF233mRNA 在肝癌中显著上调。我们还发现 ZNF233 能促进 SMMC-7721 的 G1/S 期转换, 从而促进 SMMC-7721 的增殖 [26]。LI 等 [27] 研究表明, 含 13 型锌指 CCHC (ZCCHC 13) 是一类在 HCC 细胞中高表达的印迹基因。ZCCHC13 可通过活化细胞周期相关信号 (ATK/ERK/c-MYC/CDK) 通路促进肝癌的增殖 [28]。前期研究发现, ZNF191 可通过上调 Wnt8B 基因的 mRNA 及蛋白表达, 增强 Wnt8B 启动子区转录活性, 进而影响肝癌细胞的增殖。据 WANG 等 [29] 报道, ZNF300 是一个新发现的 ZNF300, 可活化 TRAF2, 结合 IKK $\beta$ , 进而激活 NF- $\kappa$ B 通路, 促进肿瘤进展。进一步研究发现, 在肝癌中过表达 ZNF300 后, 肝癌细胞增殖和转移能力明显增强。大量的血液肿瘤数据显示, ZFR 是一种潜在的致癌基因。在肝癌中, ZFR 的过表达和 shRNA 的沉默都能促进肝癌细胞的增殖, 这说明 ZFR 是通过调控肝癌细胞的增殖来促进肝癌发展的 [30]。LUO 等 [31] 报道, MYC 关联锌指蛋白(MAZ)在肝细胞癌中高表达, 且与肝细胞癌的远处转移密切相关。并且, MAZ 可诱导肝癌细胞发生 EMT, 进而促进肝癌的侵袭转移。ZHENG 等 [32] 发现, E74 样转录因子 3 (ELF3) 在肿瘤组织中表达升高, 且 ELF3 的高表达与病人的预后密切相关。ELF3 下调后, miR-141-3P 和 ZEB1 的表达水平降低, 进而抑制 EMT 的发生。

### 4.2. 侵袭、转移

与癌旁组织相比, ZNF300 和 P-糖蛋白(P-gp)在耐药细胞中的表达显著升高。过表达 ZNF300 后, 长春新碱抵抗细胞(Vincristine Oncovin, VCR)水平升高, 胞内表达水平升高。在 Hep G2/VCR 耐药细胞中: ZNF300 基因的表达明显增加, 并通过上调耐药蛋白 P-gp 的表达促进肝癌细胞的耐药 [33]。与丝裂原活化蛋白激酶 1 (P-MNK1) 相互作用是 p38 和 ERK 信号通路下游的常见激酶。其通过磷酸化真核翻译促进因子(eIF4E)的第 209 位丝氨酸, 调控蛋白的生物合成, 导致致癌基因的 mRNA 的翻译, 从而促进肿瘤的生长。MAPK 信号转导途径在多种生命活动中发挥着重要的调控作用 [34]。MAPK 信号通路在肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭转移等过程中发挥着重要作用。在关于 ZNF217 的文章中, P-MNK1 和 ZNF217 在 NSCLC 中有高表达, 这两个基因对 NSCLC 的预后有一定的影响。可作为非小细胞肺癌患者预后评价的参考指标 [23]。结果显示, ZNF217 蛋白在肝癌组织中的表达明显高于正常组织, 肝癌 TNM 晚期(III + IV 期)、ZNF217 高表达 [35]。

### 4.3. 耐药

肿瘤免疫抵抗一般分为两种机制: 1) 肿瘤内源性机制: 基因及相关信号通路改变, 肿瘤突变(Tumor mutational Burden, TMB)基因负荷下降, 新抗原降低, pd1, 抗原提前降低; 2) 肿瘤外源性机制: 免疫效应细胞、替代免疫分析位点、免疫抑制细胞、肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)。研究发现, 在胃癌、乳腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤中, 蛋白连接蛋白 Annexin A3、ZNF217 蛋白的表达存在异常 [36] [37]。Annexin A3 蛋白属于依赖于 Ca<sup>2+</sup> 的磷脂结合蛋白家族。在肿瘤的发生、转移及耐药中起重要作用。

发现该蛋白在前列腺癌、肺腺癌、胆囊癌、结直肠癌、甲状腺癌等肿瘤中与肿瘤细胞功能、肿瘤浸润转移、异常血管形成及肿瘤耐药等有关,近年来学者将该蛋白作为卵巢癌顺铂耐药的标志蛋白[38]。研究表明,ZNF217能显著下调阿霉素诱导的乳腺癌细胞凋亡,并通过RNA技术下调ZNF217的表达后,乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性明显下降[39]。ZNF217在食管癌、前列腺癌、胃癌和乳腺癌等多种癌症中发挥重要作用。此外,对大肠癌的研究显示,ZNF217基因表达水平的提高会增加肝转移的几率,使患者的预后变得极其糟糕。卵巢癌患者中也检出ZNF217基因扩增及表达增强,提示ZNF217也可能是卵巢癌发生的促进因子之一。研究表明[40],与ZNF217蛋白在卵巢良性肿瘤和正常卵巢组织中的表达相比,Annexin A3蛋白在耐药卵巢癌组织中的高表达率明显高于一些敏感和高度敏感的卵巢癌组织,且ZNF217蛋白在耐药卵巢癌组织中的高表达率明显高于部分高敏感卵巢癌组织,与部分敏感卵巢癌组织无显著差异。最近的研究表明[41]非小细胞肺癌患者血清miR-532-3p水平升高和MAPK水平降低与EGFR-TKI耐药有关。两者均可作为评价EGFR-TKI耐药性的血清指标,并与患者预后密切相关。由此可见,非小细胞肺癌的耐药机制是复杂的,需要我们进入更深入的研究。

## 5. 小结

锌蛋白家族是人类基因组中最大的转录因子家族。不同水平的ZNF蛋白表达在非小细胞肺癌的发生发展中发挥着不同的调控作用。1) 锌指蛋白在非小细胞肺癌中的表达差异由与非小细胞肺癌相关的miRNA控制,包括mir101、cdh1轴等。2) 多种蛋白的翻译后修饰(Protein Post-Translational Modification, PTM)也是ZNF的重要组成部分。3) 另外,在多种因子中,ZNF蛋白对基因的活化和抑制作用也各不相同。4) 不同的ZNF蛋白因其序列和与DNA特异性的不同而形成了不同的组合。因此,本项目拟深入研究ZNF蛋白的结构与功能,探索其在NSCLC发生发展中的分子机制,为NSCLC的靶向治疗提供理论依据。然而,ZNF在非小细胞肺癌发生发展中的具体分子机制仍不清楚,有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] Ferlay, J., et al. (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [2] 夏露花, 崇乐, 王新华, 董占飞, 万晶晶, 秦永德. 靶向逆转NM23对非小细胞肺癌放疗敏感性的影响及其可能机制[J]. 现代医学, 2019, 47(10): 1210-1214.
- [3] 许露, 朱晓莉, 王欢, 韩淑华, 黄亭亭. 藤黄酸对顺铂诱导A549/DDP细胞凋亡的增敏作用[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(3): 438-444.
- [4] 夏思雨, 赵梓彤, 李里. STK11基因突变与非小细胞肺癌免疫治疗相关性研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(8): 850-854.
- [5] 王莉新, 吴文斌, 朱诗国. 非小细胞肺癌免疫治疗的策略与展望[J]. 现代免疫学, 2018, 38(3): 247-251.
- [6] 吴冠锦, 刘祎, 焦丽静, 等. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂耐药通路抑制剂的临床应用现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(6): 893-897. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.06.028>
- [7] 李立方, 仇丽, 胡凯. 锌指蛋白在基因转录翻译及肿瘤发生发展中的调控作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(30): 83-87.
- [8] Frankel, A.D. and Pabo, C.O. (1988) Fingering Too Many Proteins. *Cell*, **53**, 675. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90083-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90083-9)
- [9] Krishna, S.S., Majumdar, I. and Grishin, N.V. (2003) Structural Classification of Zinc Fingers: Survey and Summary. *Nucleic Acids Research*, **31**, 532-550. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg161>
- [10] 张婷, 刘畅, 余钧辉, 等. 锌指蛋白883在胃癌组织中的表达及生物学功能[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(10): 1854-1858.
- [11] Rahman, M.T., Nakayama, K., Rahman, M., et al. (2012) Prognostic and Therapeutic Impact of the Chromosome 20q13.2 ZNF217 Locus Amplification in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Cancer*, **118**, 2846-2857.

- <https://doi.org/10.1002/cncr.26598>
- [12] Thillainadesan, G., Chitilian, J.M., Isovica, M., *et al.* (2012) TGF- $\beta$ -Dependent Active Demethylation and Expression of the p15<sup>ink4b</sup> Tumor Suppressor Are Impaired by the ZNF217/CoREST Complex. *Molecular Cell*, **46**, 636-649. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.03.027>
- [13] Letessier, A., Sircoulomb, F., Ginestier, C., *et al.* (2006) Frequency, Prognostic Impact, and Subtype Association of 8p12, 8q24, 11q13, 12p13, 17q12, and 20q13 Amplifications in Breast Cancers. *BMC Cancer*, **6**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-245>
- [14] 常世川, 朱川, 任必勇, 等. 非小细胞肺癌组织 ZNF217 蛋白表达变化及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(10): 72-74.
- [15] Kumar, P.A., Kotlyarevskaya, K., Dejkharon, P., *et al.* (2010) Growth Hormone (GH)-Dependent Expression of a Natural Anti-Sense Transcript Induces Zinc Finger E-Box-Binding Homeobox 2 (ZEB2) in the Glomerular Podocyte: A Novel Action of GH with Implications for the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 31148-31156. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.132332>
- [16] 方卉, 杨俊发, 姚瑶, 等. miR-124 靶向 ZEB2 对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(8): 1155-1163.
- [17] 吴小颖, 陈彤华, 邢增丽, 等. miR-25-3p 和 ZEB2 在宫颈癌中表达的临床意义及对宫颈癌细胞增殖和侵袭的作用探讨[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(11): 1170-1176, 1182.
- [18] 王小娟, 张珺, 鲜胜, 等. miR-383-5p 靶向 ZEB2 抑制食管癌细胞侵袭及间质转化[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(21): 2606-2610.
- [19] 刘志波, 刘春玲. E 盒结合锌指蛋白 2 对非小细胞肺癌预后的意义及其介导的多药耐药机制[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(27): 37-44.
- [20] Voo, K.S., Carlone, D.L., Jacobsen, B.M., Flodin, A. and Skalnik, D.G. (2000) Cloning of a Mammalian Transcriptional Activator That Binds Unmethylated CpG Motifs and Shares a CXXC Domain with DNA Methyltransferase, Human Trithorax and Methyl-CpG Binding Domain Protein 1. *Molecular and Cellular Biology*, **20**, 2108-2121. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.6.2108-2121.2000>
- [21] Fujino, T., Hasegawa, M., Shibata, S., *et al.* (2000) PCCX1, a Novel DNA-Binding Protein with PHD Finger and CXXC Domain, Is Regulated by Proteolysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **271**, 305-310. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2614>
- [22] Yang, Y., Joshi, M., Takahashi, Y.H., *et al.* (2020) A Non-Canonical Monovalent Zinc Finger Stabilizes the Integration of Cfp1 into the H3K4 Methyltransferase Complex COMPASS. *Nucleic Acids Research*, **48**, 421-431. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1037>
- [23] 胡海峰, 谢圆媛, 薛兰辉. 非小细胞肺癌中 P-MNK1、ZNF217 的表达及与预后关系探析[J]. 四川医学, 2022, 43(3): 232-237. <https://doi.org/10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2022.03.005>
- [24] 姜业臻, 李超, 王宇峰, 等. ZNF217 在肝细胞癌中的表达及对肿瘤侵袭的影响[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(3): 349-353.
- [25] Si, W.Z., Zhao, Y., Zhou, J.S., Zhang, Q. and Zhang, Y. (2019) The Coordination between ZNF217 and LSD1 Contributes to Hepatocellular Carcinoma Progress and Is Negatively Regulated by miR-101. *Experimental Cell Research*, **379**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.03.017>
- [26] Ma, M., Zhou, Y., Sun, R., *et al.* (2020) STAT3 and AKT Signaling Pathways Mediate Oncogenic Role of NRSF in Hepatocellular Carcinoma. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **52**, 1063-1070. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa069>
- [27] Xie, W.J., Qiao, X.J., Shang, L.Y., *et al.* (2018) Knockdown of ZNF233 Suppresses Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation and Tumorigenesis. *Gene*, **679**, 179-185. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.070>
- [28] Li, Z.M., Li, Z., Wang, L.J., Long, C., Zheng, Z.Z. and Zhuang, X. (2019) ZCCHC13-Mediated Induction of Human Liver Cancer Is Associated with the Modulation of DNA Methylation and the AKT/ERK Signaling Pathway. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1852-0>
- [29] Liu, Y.F., Wu, D., Cheng, H., *et al.* (2021) Wnt8B, Transcriptionally Regulated by ZNF191, Promotes Cell Proliferation of Hepatocellular Carcinoma via Wnt Signaling. *Cancer Science*, **112**, 629-640. <https://doi.org/10.1111/cas.14738>
- [30] Wang, T., Wang, X.G., Xu, J.H., *et al.* (2012) Overexpression of the Human ZNF300 Gene Enhances Growth and Metastasis of Cancer Cells through Activating NF- $\kappa$ B Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **16**, 1134-1145. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01388.x>
- [31] Long, Y.R., Marian, T.A. and Wei, Z.B. (2019) ZFR Promotes Cell Proliferation and Tumor Development in Colorectal and Liver Cancers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **513**, 1027-1034.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.103>
- [32] Luo, W., Zhu, X., Liu, W., *et al.* (2016) MYC Associated Zinc Finger Protein Promotes the Invasion and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Inducing Epithelial Mesenchymal Transition. *Oncotarget*, **7**, 86420-8643. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13416>
- [33] 李静, 王涛. ZNF300 基因在肝癌耐药细胞 HepG2/VCR 中的表达及功能初探[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(7): 951-955.
- [34] 林晓东, 吴庆恩, 梁建峰, 等. 非小细胞肺癌患者 p-MNK1 表达与术后生存率的相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(4): 623-626.
- [35] 陈伟博, 等. PRRX1 缺乏症通过肝细胞癌中 PITX2/miR-200 依赖性 SLUG/CTNNB1 调节诱导间充质——上皮转变[J]. 癌症科学, 2021, 112(6): 2158-2172.
- [36] 吴娜, 侯志杰, 刘淑清, 等. 膜联蛋白 A3 与肿瘤相关性研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2011, 31(5): 415-419.
- [37] 马学强, 梁斌, 袁世超, 等. 锌指蛋白 217 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 中华全科医学, 2016, 14(4): 555-558.
- [38] Yin, J., Yan, X.D., Yao, X., *et al.* (2012) Secretion of Annexin A3 from Ovarian Cancer Cells and Its Association with Platinum Resistance in Ovarian Cancer Patients. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, **16**, 337-348. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01316.x>
- [39] Huang, G.Q., Krig, S., Kowbel, D., *et al.* (2005) ZNF217 Suppresses Cell Death Associated with Chemotherapy and Telomere Dysfunction. *Human Molecular Genetics*, **14**, 3219-3225. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi352>
- [40] 刘道真, 郑敏云. Annexin3 A3 与锌指蛋白 217 在卵巢癌组织表达与铂类药物耐药的关系[J]. 江西医药, 2017, 52(2): 113-115, 120.
- [41] 马彦娥, 符号, 郝光军, 等. miR-532-3p、MAPK 在非小细胞肺癌患者靶向治疗耐药中的表达及其相关性分析[J]. 海南医学, 2023, 34(1): 6-10.