



· 论 著 ·

KIF21B在肝细胞癌中的表达及临床意义的研究

董保龙^{1,2}, 何雨¹, 陈世勇¹, 吴彪¹, 高鹏^{1,2,3}, 杨晓军^{1,2,3}

1. 甘肃省人民医院普外二科, 甘肃兰州 730000;
2. 甘肃省外科肿瘤分子诊断与精准治疗重点实验室, 甘肃兰州 730000;
3. 兰州大学人民临床医学院, 甘肃兰州 730000

【摘要】 背景与目的: 驱动蛋白家族(kinesin superfamily, KIF)是一类调控微管运动的分子马达, 参与细胞运动、有丝分裂、细胞内运输及癌变过程。KIF21B作为经典的驱动蛋白分子, 同时也是微管系统动态平衡的调控子, 其在肿瘤中的表达尚未见报道。探讨KIF21B在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达水平与HCC患者临床病理学特征的关系及对预后的影响。**方法:** 通过癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)分析KIF21B在HCC组织及正常组织中的表达差异, 及其与临床病理学特征的关系; 应用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)检测2株HCC细胞及1株正常肝细胞中KIF21B的表达差异; 应用免疫组织化学法检测于甘肃省人民医院2014年3月—2018年6月行HCC手术切除的116例HCC组织及其癌旁组织中KIF21B的表达差异, 验证TCGA数据库结果, 分析KIF21B表达水平与临床病理学特征之间的关系; 应用COX回归模型及Kaplan-Meier法分析KIF21B表达对HCC患者预后的影响。**结果:** KIF21B在HCC组织的表达显著高于正常组织($P<0.01$), 此结果与TCGA数据库结果一致, 与TNM分期、乙肝病毒感染和血管侵犯有关($P<0.05$); KIF21B在2株HCC细胞中的表达明显高于正常肝细胞($P<0.05$); Kaplan-Meier法分析显示, KIF21B高表达组5年生存率明显低于低表达组($P<0.05$); COX分析显示, KIF21B是影响HCC预后的独立因素。**结论:** KIF21B在HCC组织中的表达明显高于正常组织, 且与预后不良密切相关, 可能参与HCC的发生、发展过程。

【关键词】 HCC; 微管; 驱动蛋白家族; KIF21B; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.05.006

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)05-0355-07

Expression of KIF21B in hepatocellular carcinoma and its clinical significance DONG Baolong^{1,2}, HE Yu¹, CHEN Shiyong¹, WU Biao¹, GAO Peng^{1,2,3}, YANG Xiaojun^{1,2,3} (1. The 2nd Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Gansu Provincial Key Laboratory of Surgical Tumor Molecular Diagnosis and Precise Treatment, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3. People's Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

Correspondence to: YANG Xiaojun E-mail: yangxjmd@aliyun.com

【Abstract】 **Background and purpose:** Kinesin superfamily (KIF) is a group of classic molecular motors that regulate microtubule movement and participate in cell motility, mitosis, intracellular transportation and carcinogenesis. KIF21B, a member of KIF and the regulator of microtubule dynamic system, has not been reported in tumor. The study aimed to investigate the correlation between KIF21B expression in hepatocellular carcinoma (HCC) and the pathological features of patients with HCC, and its effect on prognosis. **Methods:** Data on the differential expression of KIF21B in patients with HCC from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database were analyzed. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR) was used to detect the KIF21B mRNA expression in HCC cell lines and hepatocyte lines. To validate the TCGA database results, immunohistochemical analysis was used to evaluate the differential expression of KIF21B in HCC tissues and tumor adjacent tissues from 116 patients with HCC who underwent surgery in Gansu Provincial Hospital from March 2014 to June 2018, and this study further investigated the correlation between KIF21B expression and pathological features of the patient with HCC. The COX and Kaplan-Meier methods were used to assess prognostic significance. **Results:** Immunohistochemistry results were consistent with the TCGA analysis showing increased KIF21B expression levels in HCC tissues compared with adjacent normal tissues, and the correlation between KIF21B expression and TNM stage, hepatitis B surface antigen (HBsAg) and vascular invasion was obvious ($P<0.05$). The expression of KIF21B

基金资助: 国家自然科学基金(81660398); 国家级科研培育计划院内重点项目(19SYPA-12)。

通信作者: 杨晓军 E-mail: yangxjmd@aliyun.com

was obviously higher in HCC cell lines compared with hepatocyte lines ($P<0.01$). Kaplan-Meier analysis showed that the 5-year survival rate was significantly higher in lower KIF21B expression group compared with higher KIF21B expression group ($P<0.05$). COX proportional hazards regression analysis showed that KIF21B was an independent factor affecting the prognosis of HCC. **Conclusion:** KIF21B expression is significantly higher in HCC tissues compared with normal adjacent tissues, which is closely related to prognosis, and may be involved in development of HCC.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; Microtubule; Kinesin superfamily; KIF21B; Prognosis

2018年全球癌症统计数据显示,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发病率和死亡率分别位居癌症的第6位和第3位^[1]。在中国其发病率和死亡率分别位居癌症的第4位和第3位^[2]。尽管近年来对HCC的治疗有了很大发展,包括手术、射频/微波消融、介入、放射性粒子植入等,但HCC患者5年生存率依然不到7%^[3]。研究表明,癌基因和抑癌基因等肿瘤相关基因在HCC的发生、发展过程中发挥重要作用,基因治疗为HCC提供了一种新的治疗选择^[4]。

近年研究发现,肿瘤细胞中某些微管相关蛋白的异常表达会导致微管动态系统的失衡,对肿瘤的发生、发展起重要的作用^[5-6]。驱动蛋白家族(kinesin superfamily, KIF)是一类调控微管运动的分子马达,参与细胞运动、有丝分裂、细胞器运输、细胞骨架重塑及细胞癌变过程^[6]。既往研究显示, KIF (KIF3B、KIF18A、KIF14、KIF4A、KIF20A、KIF23)的异常表达与HCC的发生、发展及预后密切相关^[6-10]。KIF21B作为经典的驱动蛋白分子,多见于神经元细胞和免疫细胞中,其异常表达与神经退行性病变密切相关^[11]。然而,目前尚未见有研究报道KIF21B在肿瘤中的表达及其作用。因此,本研究通过癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库分析KIF21B的表达差异及其与临床病理学特征的关系;应用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)检测HCC细胞及正常肝细胞中KIF21B的表达差异;应用免疫组织化学法进一步验证KIF21B在HCC中的表达及其临床意义。

1 资料和方法

1.1 标本收集

收集甘肃省人民医院2014年3月—2018年

6月行HCC手术切除的116例患者存档蜡块。所有患者均未接受化放疗或射频消融,具有完整的临床、病理学和随访资料。其中男性67例,女性49例;年龄27~74岁,中位年龄57岁,≥57岁60例,<57岁56例;肿瘤直径≥5 cm 51例,<5 cm 65例;乙肝病毒表面抗原(hepatitis virus B surface antigen, HBsAg)阴性48例,HBsAg阳性68例;合并肝硬化43例,无肝硬化73例;血清中甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP) >400 ng/mL 64例,≤400 ng/mL 52例;TNM分期I~II期63例,III~IV期53例;合并有血管侵犯57例,无血管侵犯59例;总生存期(overall survival, OS)是指末次随访时间或死亡时间;无病生存期(disease-free survival, DFS)是指疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间。本研究通过甘肃省人民医院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

免疫组织化学KIF21B抗体购自北京博奥森生物技术有限公司,辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗和二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色剂购自武汉塞维尔生物科技有限公司;人HCC细胞系Huh-7和SK-Hep-1及正常肝细胞HL-7702购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。DMEM和RPMI-1640细胞培养液购自美国Gibco公司,TRIzol试剂购自上海普飞生物技术有限公司,RTFQ-PCR试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司;cDNA反转录试剂盒购自美国Promega公司;KIF21B和GADPH基因引物由上海吉凯基因化学技术有限公司设计合成。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学法分析

根据试剂盒操作步骤如下:取4 μm厚石蜡包埋组织切片,二甲苯脱蜡、无水乙醇(100%、85%、75%)水化;在柠檬酸抗原修复缓冲液(pH=6.0)的修复盒中于微波炉内进行抗原修复;切片放入3%

双氧水溶液, 室温避光温育25 min, 阻断内源性过氧化物酶; 兔抗人KIF21B抗体(1:100)4 °C温育过夜; 洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(1:200), 于室温下温育50 min后加入DAB显色、苏木精复染、脱水、透明和中性树脂封片。用PBS代替一抗作为阴性对照。

1.3.2 免疫组织化学结果分析

免疫组织化学检测结果判断标准: 细胞质内出现黄色颗粒染色判定为阳性, 每张切片在高倍镜下取3个不同视野, 并各计数100个细胞。染色阳性细胞比例计分: 阳性细胞比例 $\leq 10\%$, 计0分; $10\% <$ 阳性细胞比例 $\leq 25\%$, 计1分; $25\% <$ 阳性细胞比例 $\leq 50\%$, 计2分; 阳性细胞比例 $> 50\%$, 计3分。细胞染色强度强弱: 无明显染色计0分, 染色浅黄色计1分, 染色棕黄色计2分, 染色棕褐色计3分。染色阳性细胞比例计分与染色强度强弱相乘即为免疫组织化学染色强度计分, 0~1分为(-), 2~3分为(+), 3~4分为(++), > 4 分为(+++)。计分 ≥ 2 分为阳性, 计分 ≤ 1 分为阴性^[12]。

1.3.3 RTFQ-PCR检测KIF21B在HCC细胞系及正常肝细胞系中的基因表达

SK-Hep-1和HL-7702培养于含有10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)的RPMI-1640培养液中, Huh-7培养于含有10%FBS的DMEM培养液中。将所有细胞置于培养箱中在37 °C、CO₂体积分数为5%的条件下进行培养。取对数期的细胞进行实验。KIF21B引物序列: 顺义链为5'-GGATGCCACAGATGAGTT-3', 反义链为5'-TGTCCCGTAACCAAGTTC-3'。GAPDH引物序列: 顺义链为5'-TGACTTC AACAGCGACACCCA-3', 反义链为5'-CACCC TGTTGCTGTAGCCAAA-3'。TRIzol法提取细胞总RNA并反转录为cDNA后进行后续RTFQ-PCR, 反应条件为: 94 °C, 3 min; 94 °C, 30 s; 60 °C, 45 s; 72 °C, 45 s; 72 °C, 5 min; 40个循环后转为4 °C保存, 共40个循环。以GAPDH为参照, 在Rotor-Gene MX3000p RTFQ-PCR仪上进行; 用Rotor-Gene 6.1 software分析数据, 结果采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 分析法计算。

1.4 生物信息学分析

通过TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/legacyarchive/search/f>)分析KIF21B在HCC

组织及正常组织中的表达, 选取RNAseq及RNAseqV2的成对样本数据进行分析。TCGA数据库现存377个有可用数据的样本, 其中RNAseq样本有371个, 有50对有成对样本数据。

1.5 统计学处理

应用SPSS 23.0软件进行统计分析, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示各组数据, 两组之间的比较采用非配对 t 检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验; 采用Mann-Whitney U 检验对KIF21B在不同情况下的表达水平进行分析。用Kaplan-Meier法(log-rank法检验统计量)检验KIF21B表达水平对OS和DFS的影响, 单因素及多因素分析用COX风险比例回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TCGA数据库中KIF21B在HCC组织及正常组织中的表达情况

RNAseq数据经过比对后, 通过比对深度计算得到的原始表达量值, 50对HCC组织中的KIF21B在HCC癌组织中的mRNA表达丰度(659.90 ± 744.95)显著高于癌旁组织(129.48 ± 139.76 , $P < 0.01$, 图1)。

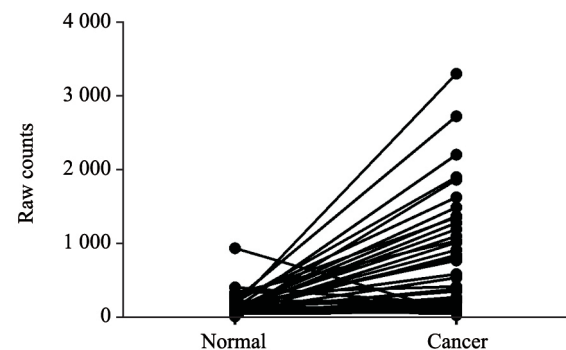


图1 HCC与正常肝组织中KIF21B表达差异

Fig. 1 The differential expression of KIF21B in HCC and normal tissues

2.2 目的基因表达水平与临床病理学参数的相关性

自TCGA数据库检索出377个有可用数据的样本, 其中RNAseq样本有371个, 368个有完整的T分期, 347个有完整的病理学分期。Mann-Whitney U 检验分析显示, KIF21B表达与T分期、病理分期相关, 差异有统计学意义($P < 0.01$, 表1~2, 图2)。

表 1 KIF21B表达与临床T分期之间的关系

Tab. 1 The relationship between KIF21B and T stage

Item	KIF21B expression		Total	P value
	Low	High		
T stage				0.001**
T ₁	105	76	181	
T ₂	43	51	94	
T ₃	35	58	93	
Total	183	185	368	

The P value was calculated by Mann-Whitney U test; **: P<0.01

表 2 KIF21B表达与临床病理分期之间的关系

Tab. 2 The relationship between KIF21B and pathological stage

Item	KIF21B expression		Total	P value
	Low	High		
Pathological stage				0.006**
Stage I	98	73	171	
Stage II	40	46	86	
Stage III/IV	36	54	90	
Total	174	173	347	

The P value was calculated by Mann-Whitney U test; **: P<0.01

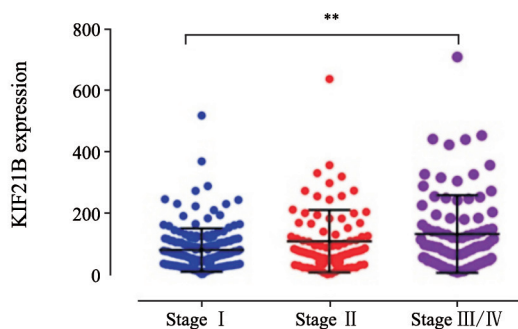


图 2 KIF21B表达与病理分期的关系

Fig. 2 The correlation between KIF21B expression and pathological stage

The P value was calculated by Pearson's χ^2 test; **: P<0.01

2.3 KIF21B在HCC细胞系及正常肝细胞系中的表达差异

RTFQ-PCR检测KIF21B基因在HCC细胞系及正常肝细胞中的表达水平, 结果表明, KIF21B mRNA在HCC细胞系Huh-7 ($\Delta Ct=13.64\pm 0.062$) 和SK-Hep-1 ($\Delta Ct=12.82\pm 0.190$) 中的表达均高于正常肝细胞HL-7702 ($\Delta Ct=16.87\pm 0.183$), 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, 图3)。

2.4 免疫组织化学法检测结果

免疫组织化学法检测结果显示, KIF21B表达于细胞质中, 棕色区域为KIF21B表达位置, 蓝色

区域为细胞核位置(图4), 依据半定量评分将患者分为KIF21B低表达组和高表达组。HCC组织中KIF21B低表达组42例(36.2%), 高表达组74例(63.8%); 癌旁组织中KIF21B低表达组102例(87.9%), 高表达组14例(12.1%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

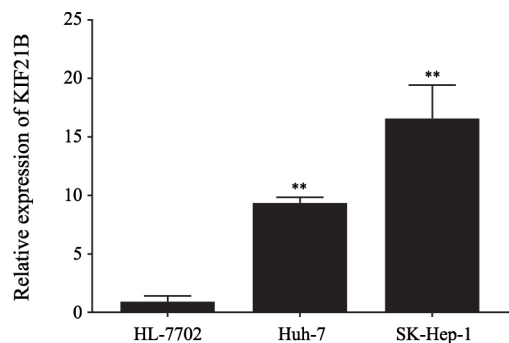


图 3 KIF21B在HCC细胞系及肝细胞系中的差异性表达

Fig. 3 The differential expression of KIF21B in HCC cell lines and hepatocyte lines

The P value was calculated by t test; **: P<0.01

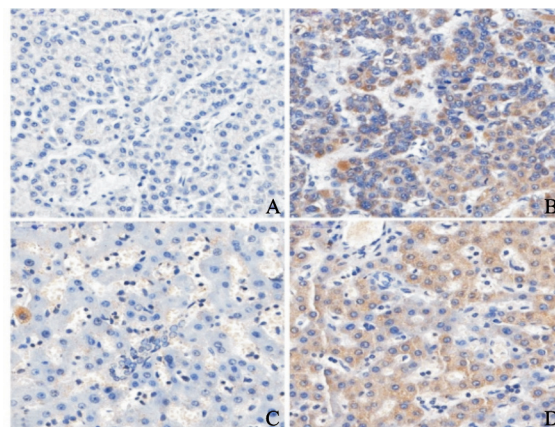


图 4 免疫组织化学法检测KIF21B在HCC组织及癌旁组织中的表达

Fig. 4 The expression of KIF21B in HCC tissues and adjacent tissues detected by immunohistochemical analysis

A: Low expression of KIF21B in HCC tissues; B: High expression of KIF21B in HCC tissues; C: Low expression of KIF21B in tumor-adjacent tissues; D: High expression of KIF21B in tumor-adjacent tissues

2.5 KIF21B表达与HCC患者临床病理学特征的关系

χ^2 检验分析显示, KIF21B表达与HCC患者年龄、性别、肿瘤大小、肝硬化、血清AFP水平无明显关系 ($P > 0.05$), 而与HCC患者TNM分期相关 ($P < 0.05$), 与HBsAg、血管侵犯显著相关 ($P < 0.01$, 表3)。

表3 KIF21B与HCC患者临床病理学特征之间的关系

Tab. 3 Correlation between KIF21B expression and clinicopathological characteristics of HCC patients

Characteristic	Case <i>n</i>	KIF21B expression		χ^2	<i>P</i> value
		Low	High		
Age/year				2.733	0.098
≥ 57	60	26	34		
< 57	56	16	40		
Gender				0.010	0.919
Male	67	24	43		
Female	49	18	31		
Tumor size <i>D</i> /cm				0.325	0.568
≥ 5	51	17	34		
< 5	65	25	40		
Liver cirrhosis				0.394	0.530
Yes	43	14	29		
No	73	28	45		
TNM stage				5.078	0.024*
I - II	63	17	46		
III - IV	53	25	28		
HBsAg				8.936	0.003**
Yes	68	17	51		
No	48	25	23		
AFP ρ_B /(ng·mL ⁻¹)				3.517	0.061
> 400	64	28	36		
≤ 400	52	14	38		
Vascular invasion				8.094	0.004**
Yes	57	28	29		
No	59	14	45		

The *P* value was calculated by Pearson's χ^2 test; *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$

2.6 KIF21B表达与HCC患者OS和DFS的关系

KIF21B高表达者的中位OS为26个月，低表达者为40个月，差异有统计学意义 ($P=0.004$ ，图5A)；KIF21B高表达者的中位DFS为21个月，低表达者为30个月，差异有统计学意义 ($P=0.035$ ，图5B)。

2.7 影响HCC患者OS的危险因素

单因素分析结果显示，肿瘤大小 ($P=0.011$)、血清AFP水平 ($P=0.015$)及KIF21B表达 ($P=0.044$)为影响HCC患者OS的因素(表4)；多因素分析结果显示，肿瘤大小 ($P=0.023$)及KIF21B表达 ($P=0.010$)为影响HCC患者OS的独立危险因素(表5)。

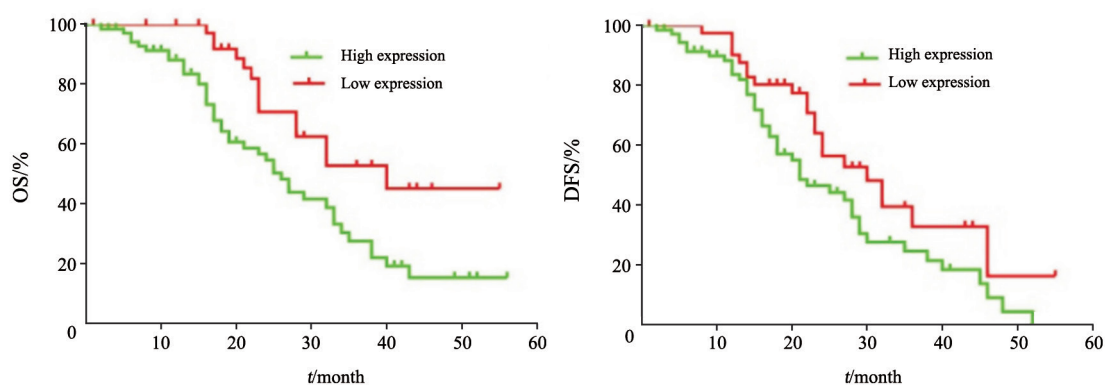


图5 KIF21B表达与HCC患者OS和DFS的关系

Fig. 5 The correlation between KIF21B expression and OS or DFS in HCC patients

表 4 单因素分析HCC患者OS相关危险因素

Tab. 4 Univariate analysis of OS in 116 HCC patients

Variable	HR	95% CI	P value
Age (≥ 57 years vs < 57 years)	0.696	0.353-1.369	0.293
Gender (male vs female)	0.796	0.439-1.441	0.450
Tumor size (≤ 5 cm vs > 5 cm)	2.216	1.202-4.087	0.011*
Liver cirrhosis (no vs yes)	1.353	0.760-2.408	0.305
TNM stage (I - II vs III -IV)	0.827	0.453-1.507	0.534
HBV infection (no vs yes)	0.565	0.306-1.044	0.069
AFP (> 400 ng/mL vs ≤ 400 ng/mL)	0.447	0.234-0.885	0.015*
Vascular invasion (no vs yes)	0.778	0.447-1.355	0.375
KIF21B expression (low vs high)	0.494	0.249-0.980	0.044*

The P value was calculated by COX analysis; *: $P < 0.05$

表 5 多因素分析HCC患者OS相关危险因素

Tab. 5 Multivariate analysis of OS in 116 HCC patients

Variable	HR	95% CI	P value
Tumor size (≤ 5 cm vs > 5 cm)	1.951	1.098-3.465	0.023*
HBV infection (no vs yes)	0.576	0.317-1.048	0.071
AFP (> 400 ng/mL vs ≤ 400 ng/mL)	0.541	0.301-0.973	0.040*
KIF21B expression (low vs high)	0.438	0.235-0.818	0.010*

The P value was calculated by COX analysis; *: $P < 0.05$

2.8 影响HCC患者DFS的危险因素

单因素结果分析显示, 年龄 ($P=0.024$) 和 KIF21B表达 ($P=0.024$) 为影响HCC患者DFS的因素 (表6); 多因素结果分析显示, KIF21B表达 ($P=0.036$) 为影响HCC患者DFS的独立危险因素 (表7)。

表 6 单因素分析HCC患者DFS相关危险因素

Tab. 6 Univariate analysis of DFS in 116 HCC patients

Variable	HR	95% CI	P value
Age (≥ 57 years vs < 57 years)	0.488	0.261-0.961	0.024*
Gender (male vs female)	1.017	0.590-1.754	0.950
Tumor size (≤ 5 cm vs > 5 cm)	1.405	0.830-2.379	0.205
Liver cirrhosis (no vs yes)	0.987	0.567-1.717	0.962
TNM stage (I - II vs III -IV)	0.978	0.565-1.693	0.936
HBV infection (no vs yes)	1.463	0.848-2.526	0.172
AFP (> 400 ng/mL vs ≤ 400 ng/mL)	0.674	0.383-1.186	0.171
Vascular invasion (no vs yes)	0.727	0.434-1.218	0.226
KIF21B expression (low vs high)	0.498	0.272-0.910	0.024*

The P value was calculated by COX analysis; *: $P < 0.05$

表 7 多因素分析HCC患者DFS相关危险因素

Tab. 7 Multivariate analysis of DFS in 116 HCC patients

Variable	HR	95% CI	P value
Age (≥ 57 years vs < 57 years)	0.683	0.416-1.122	0.132
KIF21B expression (low vs high)	0.572	0.340-0.963	0.036*

The P value was calculated by COX analysis; *: $P < 0.05$

3 讨 论

KIF在细胞内负责沿着微管, 向其正极运送不同的分子, 是细胞内小泡、细胞器、蛋白复合物和RNA等转运的重要分子之一^[13-14]。驱动蛋白与其他的分子马达一起, 以微管等细胞骨架为依托, 将不同的分子运送到指定的细胞内位置, 对维持细胞的基本功能具有极其重要的作用^[5]。

KIF21B作为KIF中的成员之一, 与强直性脊柱炎、炎性肠病、多发性硬化症、糖尿病密切相关^[15-18]。目前关于KIF21B的功能及相关机制研究大多集中在神经退行性疾病上。Ghiretti等^[19]的研究证实, KIF21B能够作为树突中活性依赖性转运和微管动力的分子调节子。然而, KIF21B在肿瘤中的研究鲜见报道。但其家族成员 (KIF3B、KIF18A、KIF14、KIF4A、KIF20A、KIF23) 在肿瘤中已被广泛研究, 且与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。最近的研究还发现, KIF3B^[6]、KIF18A^[20]和KIF20A^[21]在人HCC和HCC组织中高表达, 其高表达与HCC分级和不良预后有关。

本研究首先通过TCGA数据库发现KIF21B在HCC组织中的表达高于癌旁组织, 并应用免疫组织化学法分析发现KIF21B在HCC组织及癌旁组织中的表达差异, 这与前期TCGA数据库结果一致。利用HCC组织样本检测KIF21B的表达发现, KIF21B高表达与合并乙肝感染、TNM分期和微血管侵犯密切相关 ($P < 0.05$); 生存分析显示, KIF21B高表达的HCC患者生存时间短且易复发; COX分析显示, KIF21B表达状态可作为预测HCC患者预后的独立危险因素。大量研究表明, KIF参与了多种肿瘤进程, 发挥促癌或抑癌作用, 其表达水平的变化与很多肿瘤的发生、发展有直接关联^[22-24]。基于KIF3B、KIF18A和KIF20A在HCC的报道, 本研究推测KIF21B高表达促进HCC患者的进展, 也是术后患者OS和DFS预后的独立危险因素。

综上,本研究首次报道了KIF21B表达在HCC组织中明显增加,且与预后不良密切相关,为确立以KIF21B为靶点的肝癌治疗策略提供了一定的理论依据。然而,本研究也存在一些不足之处,明确KIF21B参与HCC发生、发展的相关机制还值得深入研究。

【参 考 文 献】

- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941–1953.
- [2] AKINYEMIJU T, ABERA S, AHMED M M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(12): 1683–1691.
- [3] WHITTAKER S, MARAIS R, ZHU A X. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2010, 29(36): 4989–5005.
- [4] HWANG L H. Gene therapy strategies for hepatocellular carcinoma [J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13(4): 453–468.
- [5] HIROKAWA N, NIWA S, TANAKA Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease [J]. *Neuron*, 2010, 68(4): 610–638.
- [6] HUANG X, LIUF, ZHU C, et al. Suppression of KIF3B expression inhibits human hepatocellular carcinoma proliferation [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(4): 795–806.
- [7] CHEN J, 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.
- [8] SUN X, JIN Z, SONG X, et al. Evaluation of KIF23 variant 1 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 961.
- [9] HUANG Y, WANG H, LIAN Y, 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.
- [10] XU H, 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]. *Exp Mol Med*, 2014, 46(5): e97.
- [11] VAN RIEL W E, RAI A, BIANCHI S, et al. Kinesin-4 KIF21B is a potent microtubule pausing factor [J]. *Elife*, 2017, 6: e24746.
- [12] 李会琴, 吴欣爱, 董文杰, 等. MARK2在肝癌中的表达及其对肝癌细胞迁移的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(10): 733–739.
- LI H Q, WU X A, DONG W J, et al. Expression of MARK2 in hepatocellular carcinoma and its effect on the migration of hepatocellular carcinoma cells [J]. *China Oncol*, 2018, 28(10): 733–739.
- [13] MIKI H, SETOU M, KANESHIRO K, et al. All kinesin superfamily protein, KIF, genes in mouse and human [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(13): 7004–7011.
- [14] YU Y, FDENG Y M. The role of kinesin family proteins in tumorigenesis and progression [J]. *Cancer*, 2010, 116(22): 5150–5160.
- [15] MARSZALEK J R, WEINER J A, FARLOW S J, et al. Novel dendritic kinesin sorting identified by different process targeting of two related kinesins: KIF21A and KIF21B [J]. *J Cell Biol*, 1999, 145(3): 469–479.
- [16] DUGAS J C, TAI Y C, SPEED T P, et al. Functional genomic analysis of oligodendrocyte differentiation [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(43): 10967–10983.
- [17] ANDERSON C A, MASSEY D C, BARRETT J C, et al. Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 523–529.
- [18] HUNTER K, RAINBOW D, PLAGNOL V, et al. Interactions between Idd5.1/Ctla4 and other type 1 diabetes genes [J]. *J Immunol*, 2007, 179(12): 8341–8349.
- [19] GHIRETTI A E, THIES E, TOKTIO M K, et al. Activity-dependent regulation of distinct transport and cytoskeletal remodeling functions of the dendritic kinesin KIF21B [J]. *Neuron*, 2016, 92(4): 857–872.
- [20] LIAO W, HUANG G, LIAO Y, et al. High KIF18A expression correlates with unfavorable prognosis in primary hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(21): 10271–10279.
- [21] SHI C, HUANG D, LU N, et al. Aberrantly activated Gli2–KIF20A axis is crucial for growth of hepatocellular carcinoma and predicts poor prognosis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26206–26219.
- [22] CHANDRASEKARAN G, TATRAI P, GERGELY F. Hitting the brakes: targeting microtubule motors in cancer [J]. *Brit J Cancer*, 2015, 11(5): 693–698.
- [23] CHEN S, STOUT J R, DHARMAIAH S, et al. Transient endoreplication down-regulates the kinesin-14 HSET and contributes to genomic instability [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(19): 2911–2923.
- [24] KATO T, LEE D, WU L C, et al. Kinesin family members KIF11 and KIF23 as potential therapeutic targets in malignant pleural mesothelioma [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(2): 448–456.

(收稿日期: 2019-11-06 修回日期: 2020-04-09)