

转录因子在肝癌中调节作用的研究进展

陈辰, 奕天飞, 倪舒静, 王玲琳, 朱婷琰, 徐美倩, 吉米丽古丽·艾尼, 廖奇*

(宁波大学医学院 预防医学系 浙江省病理生理重点实验室, 中国浙江 宁波 315211)

摘要: 肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 由于预后不良而具有较高死亡率, 其中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌最常见的类型。转录因子是在细胞转录过程中通过与基因启动子 DNA 序列结合而影响靶基因表达的调节因子。研究表明, 转录因子通过多种方式调节肝癌发生发展的各个方面, 起着重要的作用。本文主要围绕转录因子在肝癌发生发展相关过程的功能和作用进行总结与展望, 包括引发肝癌的病毒感染过程, 肝癌细胞的增殖、凋亡、转移和活力, 以及作为肝癌治疗和预后的生物标记物等多个方面。

关键词: 肝癌; 肝细胞癌; 转录因子; 调节关系

中图分类号: Q71, R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2021)03-0225-07

Advances in Regulation of Transcription Factors in Liver Cancer

CHEN Chen, YI Tian-fei, NI Shu-jing, WANG Ling-lin, ZHU Ting-yan,

XU Mei-qian, AINI Gimiliguli, LIAO Qi*

(Department of Preventative Medicine, Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology, Medicine School of Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang, China)

Abstract: Liver cancer is one of the most common malignant tumors in the world and has a high mortality rate due to poor prognosis. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer. Transcription factors are regulatory factors that regulate expressions of target genes by binding to target gene promoters during cellular transcription. Transcription factors can regulate various aspects of liver cancer in a variety of ways. The regulatory roles of transcription factors in related processes of HCC initiation and development are summarized, including virus infection, cell proliferation, apoptosis, metastasis and viability, and acting as biomarkers for diagnosis and therapy of liver cancer.

Key words: liver cancer; hepatocellular carcinoma; transcription factor; regulatory relationship

(*Life Science Research*, 2021, 25(3): 225~231)

肝癌是一种发生在肝脏组织中的肿瘤, 是最常见的恶性肿瘤之一。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是第五大最常见癌症, 在全球癌症死亡中排名第二^[1]。尽管近年来关于肝癌的研究越来越多, 并取得一定的进展, 但是由于肝癌的强侵袭性^[2], 其发病率仍在逐年增加, 因此, 肝癌仍然是一个重要的亟需解决的全球公共卫生问题^[3]。肝癌的类型较多, 其中 HCC 是最常

见的类型之一, 属于原发性肝癌, 由于其预后不良而具有较高的死亡率^[4]。

转录因子通过与基因启动子区域 DNA 序列结合来控制基因的转录, 是真核细胞内多种信号通路的关键调节因子^[5]。转录因子对基因的调节方式可以是单个转录因子对靶基因进行调节, 也可以与其他转录因子形成复合物共同参与调节。比如: FOXK2 (forkhead box K2)通过与白细胞介

收稿日期: 2020-08-10; 修回日期: 2020-11-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31970630); 浙江省自然科学基金项目(LY21C060002); 浙江省属高校基本科研业务费项目(SJL-Z2021001)

作者简介: 陈辰(2000—), 女, 浙江嘉兴人, 学生; *通信作者: 廖奇(1985—), 女, 博士, 宁波大学副教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤的生物信息学分析, Tel: 0574-87600757, E-mail: liaoqi@nbu.edu.cn。

素-2 (interleukin-2, IL-2)的基因启动子结合影响 IL-2 mRNA 的转录,从而影响 T 淋巴细胞的活化^[6]; 转录激活因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2)属于激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 转录因子家族,通过与其他 AP-1 家族成员(如 CREB、Fos、Maf 或 Jun)的同二聚化或异二聚化调节相关靶基因的表达^[7]。

鉴于转录因子的重要调节作用,转录因子的失调和紊乱将会导致各种疾病的发生或发展,如糖尿病、炎症性疾病、心血管疾病和癌症等^[5]。在癌症的发生发展中,多种转录因子家族在多个方面均参与了调节,不仅可以影响癌细胞的生长,而且还可以影响癌细胞的转移,如: FOXO3a (fork-head box O3a)通过上调周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21Cip1、p27Kip1 和 p57Kip2 的表达诱导细胞生长停滞,从而实现了对乳腺癌的抑制^[8]; 粒状头样 2 (grainyhead-like 2, GRHL2)通过抑制上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)发挥肿瘤抑制作用^[9]。在肝癌中,转录因子通过对靶基因的调控影响肝癌细胞的多个信号通路,如 FOXO3a 通过诱导促凋亡基因的表达或干扰 Wnt/ β -catenin、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B-mammalian target of rapamycin, PI3K-Akt-mTOR)、丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路抑制肝癌的发展^[10]。由此可见,转录因子在肝癌的发生发展中起着关键的作用。基于此,本文就转录因子在肝癌中调节作用的研究进展进行系统概述。

1 转录因子调节肝癌发生相关的病毒感染过程

病毒感染是导致肝癌的原因之一。常见的导致肝癌的病毒包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)。其中,HBV 是最常见的导致肝硬化和 HCC 的肝炎病毒^[11]; HCV 感染则扰乱脂质,从而可能导致肝脂肪变性和 HCC^[12]。在肝癌发生发展过程中,转录因子和病毒的作用是互相调节的。

一方面,转录因子可以通过抑制病毒的生长和增殖来抑制肝癌的发生发展。E 盒结合锌指蛋白 2 (zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2)是几种信号转导通路的转录因子。近年研究发现,ZEB2 可以与 HBV 核心启动子结合,从而抑

制其活性; ZEB2 过表达会抑制 HBV 的转录、复制和蛋白质表达,以及乙肝表面抗原(HBsAg)和乙肝 e 抗原(HBeAg)的分泌,从而减少由 HBV 所引起的肝癌发生^[11]。

另一方面,转录因子也可以反过来被病毒抑制,从而影响肝癌细胞的生长。例如,转录因子的核受体超家族成员 HNF4A (hepatocyte nuclear factor 4alpha)是肝脏中最丰富的转录因子,也是参与肝脏脂质代谢基因的调节因子,对肝脏发育、肝细胞分化和功能相当重要^[13]。正常情况下,HNF4A 可以通过抑制白细胞介素-6 受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)的表达沉默信号转导及转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)。在 HCV 异位表达后,HCV 可以通过影响 HNF4A 基因的近端启动子区调控其转录水平,下调 HNF4A 的表达,进而激活 STAT3-IL-6R 的表达,导致 STAT3 蛋白磷酸化,从而增强 STAT3 蛋白和 AP 基因的表达,促进肝细胞的转化,最终导致 HCC 的发生发展^[12]。

综上所述,转录因子可通过调节病毒基因的转录来影响病毒在人体内的复制,同时病毒也会通过影响人体肝脏内重要转录因子的表达来影响肝癌的发生发展。

2 转录因子调节肝癌细胞的增殖和凋亡

肝癌细胞的增殖和凋亡是肝癌发生发展的重要步骤。一般情况下,转录因子通过调节与细胞增殖、凋亡有关的基因来实现对肝癌细胞增殖和凋亡的控制。溴区结构域转录因子(bromodomain and PHD domain transcription factor, BPTF)是在发育过程中调节 DNA 可及性和基因表达的重要转录因子^[14]; 人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)是参与细胞信号转导,影响细胞增殖、凋亡、迁移以及干细胞功能的酶^[15]。研究表明,转录因子 BPTF 可以与 hTERT 启动子结合,从而在转录水平上增强其表达,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进 HCC 肿瘤细胞的发生、增殖和凋亡^[16]。此外,转录因子 NFAT5 (nuclear factor of activated T cells 5)通过启动子结合方式对 D_{ASR2} 基因起负调节作用。在由 HBV 引起的 HCC 中,HBV 抑制了转录因子 NFAT5 的表达,从而上调 D_{ASR2} 基因的表达水平,降低 HCC 的细胞凋亡率^[17]。

一些关键的信号转导通路在转录因子调节中

起着至关重要的作用。例如, Wnt/ β -catenin 通路是发育过程中调节肝细胞增殖和凋亡的重要信号途径^[18-21]。T-box 转录因子 3 (T-box transcription factor 3, TBX3)是 T-box 转录因子家族的一员, 其高表达与多种癌症有关, 如黑色素瘤、乳腺癌、胰腺癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌、膀胱癌和许多肉瘤亚型等, 其中也包括肝癌^[22]。研究发现, 小鼠肝脏和人肿瘤细胞系中 β -catenin 的异位表达会激活 TBX3 的转录, 而 TBX3 的异位表达反过来会抑制 β -catenin 耗竭诱导的细胞凋亡^[21]。可见, TBX3 对 Wnt/ β -catenin 通路的调控是介导癌细胞增殖和存活的关键。

此外, 现有研究表明, 核糖体活性增加会促进癌症的发展^[23]。在肝癌中, 转录因子也可以通过调节核糖体的活性来影响肝癌细胞的增殖。例如, 转录终止因子 I (transcription termination factor I, TTF1)的过表达可以上调核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA)的表达, 增强核糖体活性, 从而增强体外 HCC 细胞的增殖^[23]。

3 转录因子调节肝癌细胞的转移

EMT 是一个复杂的过程, 其主要特征是细胞表型的转变, 即上皮细胞的表型改变为间充质细胞, 与肝癌细胞的转移密切相关^[24-25]。大部分转录因子通过参与 EMT 过程影响肝癌细胞的转移。例如: 转录因子 FOXP4 (forkhead box P4)属于 FOXP 亚家族, 其表达上调会促进 HCC 细胞的迁移和侵袭; 同时, FOXP4 还可以通过直接结合 *SLUG* 基因的启动子区域来增强其表达^[25]。*SLUG* 是一种参与 EMT 的转录因子, 是 E-钙黏着蛋白(cadherin-1, *CDH1*)编码基因的主要转录抑制因子^[26], 可以抑制 *CDH1* 的转录, 导致 *CDH1* 蛋白的表达减少, 降低上皮细胞中细胞与细胞之间的黏附作用, 最终促进 EMT, 增强肝癌细胞的转移能力^[25]。此外, Jun 二聚体蛋白 2 (Jun dimerization protein 2, *JDP2*)是碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)转录因子家族的成员, 在 HCC 组织和细胞中均下调, 使得 *CDH1* 蛋白的表达减少, 而 N-钙黏蛋白和波形蛋白(vimentin)的表达增加, 从而增强细胞 EMT 水平, 促进 HCC 细胞侵袭^[27]。

有些转录因子不仅参与调节 EMT 过程, 而且参与调节肝癌细胞转移的相关基因。如 HNF4A 是肝细胞分化的关键调控因子, 调节肝细胞中近 42% 基因的表达, 其通过抑制 snail 家族转录抑制

因子 1 (snail family transcriptional repressor 1, *SN-AI1*)和 *SNAI2* 干扰 EMT 的水平, 从而抑制肝癌细胞的迁移^[28]。作为抑癌因子, HNF4A 还可以通过诱导周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1A, *CDKN1A*)的表达、抑制骨形态发生蛋白 7 (bone morphogenetic protein-7, *BMP7*)和 *MYC* 基因的表达, 调节 p53/p63 依赖性凋亡效应物 *PERP* 基因的表达水平。另外, 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, *HIF*)是一个由 β -亚基和氧敏感的 α -亚基组成的异二聚体复合物, 不仅参与 EMT 过程^[29], 而且可以通过上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, *MMP*)的表达增强 *MMP* 降解细胞外基质的能力, 从而促进肿瘤细胞的转移^[30]。

4 转录因子调节肝癌细胞的活力

在肝癌中, 肝癌细胞活力是肝癌细胞生长、增殖和转移能力的重要评估指标。因此, 转录因子调节肝癌细胞活力的机制研究对于肝癌的治疗具有重大意义。有氧糖酵解是癌细胞的独特特征, 为癌症的干预和治疗提供了靶标^[31]。现有研究显示, 转录因子可通过调节肝癌细胞的有氧糖酵解影响肝癌细胞的活力。与正常人肝细胞系相比, 转录因子 *FOXK1* 在肝癌细胞中上调, 是 HCC 的致癌因子。研究表明, *FOXK1* 表达下调可以降低肝癌细胞活力和己糖激酶 2 的表达, 从而降低糖酵解过程。同时, *FOXK1* 表达下调也可以抑制 *Akt/mTOR* 信号通路的激活, 从而降低肝癌细胞的活力和减少糖酵解的发生^[31]。

此外, 转录因子也可通过调节肝癌细胞的无氧糖酵解来影响肝癌细胞的活力。HCC 细胞由于其强烈的厌氧糖酵解而具有强大的葡萄糖摄取能力, 从而可为癌细胞生长提供足够的能量, 使其能够在复杂的肿瘤微环境中存活^[32-33], 由此, 肝癌细胞糖酵解活性和摄取葡萄糖的能力可作为肝癌细胞活力的指标。胆固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein-1, *SREBP-1*)是细胞脂质代谢的核心转录因子, 可诱导一系列与脂肪酸和甘油三酸酯合成有关的基因的转录^[34], 即通过其下游基因(*FASN*、*ACC*、*ACLY*、*SCD*等)的转录调控来控制脂质的合成。由于葡萄糖和脂质代谢密切相关, 葡萄糖中 60% 的碳用于脂肪酸合成, 因此, 脂质代谢在调节葡萄糖摄取和糖酵解活性中也起着至关重要的作用。由此可得,

转录因子 SREBP-1 可通过调节脂质代谢影响肝癌细胞的糖酵解活性和葡萄糖摄取能力,从而调节肝癌细胞的活力^[35]。

5 转录因子作为肝癌治疗和预后的生物标记物

部分转录因子在参与肝癌细胞增殖、凋亡及转移等生物过程的同时,表现出有别于其他疾病的表达特性,从而可以作为可能的生物标记物对肝癌进行诊断和治疗。比如,由于癌细胞经常表现为相对高的核仁活性和较多的核糖体合成^[36],所以调节核糖体活性的转录因子 TTF1 (transcription termination factor, RNA polymerase I)被认为可能是一种新型的生物标志物,是 HCC 潜在的治疗靶点^[23]。另外, bHLH-LZ (basic helix-loop-helix leucine-zipper) 转录因子家族成员 TFAP4 (transcription factor AP-4), 已被发现广泛参与恶性肿瘤的增殖、分化、转移、血管生成和其他生物学调节功能^[37-38]。研究表明, TFAP4 可以通过激活 Akt 信号通路激活下游糖原合成激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 上 Ser9 的磷酸化,降低其活性,从而促进 EMT^[39]。与此同时,肝癌中 Akt 信号通路的激活还会导致核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的激活^[40],后者可直接与 MMP-9 基因的启动子结合,导致 MMP-9 高表达^[41-43],从而促进细胞外基质降解,增强肝癌细胞的侵袭与转移能力。因此, TFAP4 作为激活 Akt 信号通路的关键转录因子,被认为是具有预后价值的肝癌新型生物标记物^[44]。

6 转录因子调节肝癌的治疗过程

由于临床诊断方法的局限性,大多数 HCC 患者在被确诊时已是晚期,无法实施肝脏移植或切除手术。同时,由于 HCC 细胞对化疗药物具有高度耐药性,晚期 HCC 患者在常规细胞毒性化疗后往往预后较差。因此,针对肝癌建立有效的化学治疗、分子靶向治疗方法已成为近年来的研究热点。研究发现,转录因子可在药物和相关酶类的共同影响下,调节与肝癌细胞死亡相关的靶基因。例如:在药物阿霉素诱导肝癌细胞死亡的过程中,若没有药物阿霉素处理,转录因子 FOXO3 和组蛋白脱乙酰酶 SIRT6 (sirtuin 6) 相互作用,使 SIRT6 基因过表达而阻断 FOXO3 的核转位,进而促进 FOXO3 去乙酰化和泛素化,导致其降解而减

少对靶基因的调节,最终阻止细胞死亡;而在阿霉素治疗后, SIRT6 基因被下调,转录因子 FOXO3 易位到细胞核并与其靶基因 p27 和 Bim 结合,导致癌细胞死亡^[45]。

报道显示,20%无法进行切除术的肝癌患者对化疗的敏感性较低,无法从化疗中获益^[46]。而转录因子可通过调节与耐药性相关的基因,调节肝癌细胞的耐药性。多药耐药相关蛋白 1 (multidrug resistance-associated protein 1, MDR1) 作为 ATP 依赖性药物的外排泵,可减少化疗药物(如顺铂、5-氟尿嘧啶和阿霉素)的细胞内积聚,从而限制其抗癌作用^[47-48]。因此,阻断 MDR1 可能有助于减轻肝癌细胞的耐药性。Twist 家族 bHLH 转录因子 1 (twist family bHLH transcription factor 1, TWIST) 是一种高度保守的碱性螺旋-环-螺旋转录因子,在抗阿霉素的肝母细胞瘤细胞(doxorubicin-resistant HepG2, R-HepG2)中, TWIST 的低表达可降低其与 MDR1 基因启动子的结合活性,从而下调 MDR1 的表达,进而使得药物外流能力减弱,导致 R-HepG2 细胞内阿霉素水平及其对化疗药物的敏感性增加,即化疗药物在 R-HepG2 中的细胞毒性增强;同时,转录因子 TWIST 的低表达也会导致 EMT 逆转成间质表型上皮样转化(mesenchymal-epithelial transition, MET),这也会增强化疗药物在 R-HepG2 中的细胞毒性^[46]。可见,转录因子 TWIST 在化疗中起着重要的调节作用。此外,转录因子 RUNX3 (runt-related transcription factor 3) 的表达下调会刺激 MRP1、MRP2、MRP3 和 MRP5 基因的表达,从而增强肝癌细胞对 5-氟尿嘧啶和顺铂的抗性,导致肝癌细胞的耐药性增强^[49]。

7 总结与展望

众所周知,肝癌是世界上最致命的癌症之一^[50]。目前,肝癌的发病率仍然较高,且其预后不良导致死亡率也较高。肝癌的发生由多个方面引起,比如病毒感染、过度饮酒等。转录因子在肝癌发生发展中起着极其重要的作用,不仅可以调节引发肝癌的生物过程,还可以调节肝癌细胞的多种状态。除此之外,转录因子还可以用作肝癌诊断和预后的生物标记物。表 1 整理了肝癌发生发展过程中较为关键的转录因子及其靶基因和功能作用。

有些转录因子家族在肝癌中起着多重功能和作用,比如: HIF 转录因子家族可在肝癌细胞的凋亡和转移两方面起调节作用^[29, 51]; FOX 家族中的转

表1 肝癌发生发展过程中关键的转录因子及其靶基因和功能作用

Table 1 Key transcription factors and their target genes and functional roles in the development of liver cancer

Transcription factor	Expression in liver cancer	Target gene	Function	Reference
ZEB2	Up	HBV	Inhibit HBV transcription, replication and protein expression	[11]
HNF4A	Down	IL6R, STAT3	Enhance the expression of STAT3 protein and AP gene, promote hepatocyte proliferation; coordinate with SNAI1 and SNAI2, interfere with the level of EMT, and inhibit the migration of liver cancer cells	[12, 28]
BPTF	Up	hTERT	Enhance the expression of hTERT, activate the Wnt/ β -catenin signaling pathway, and promote the proliferation of liver cancer cells	[16]
NFAT5	Down	DASR2	Up-regulate DASR2, and reduce the apoptosis rate of HCC	[17]
TBX3	Up	β -catenin	Inhibit cell apoptosis induced by β -catenin depletion	[21]
TTF1	Up	rRNA	Enhance ribosomal activity, thereby enhancing the proliferation of HCC cells <i>in vitro</i> , as a biomarker for the treatment of liver cancer	[23]
FOXP4	Up	SLUG	Co-regulate with SLUG to reduce the expression of CDH1 and promote EMT to promote the migration and invasion of HCC cells	[24]
SLUG	Up	CDH1	Reduce the expression of CDH1 and promote EMT to promote the migration and invasion of HCC cells	[25]
JDP2	Down	CDH1	Enhance cell EMT level and promote HCC cell invasion	[27]
SNAI1/2	Down	CDH1	Co-regulate with HNF4A to interfere with the level of EMT, thereby inhibiting the migration of liver cancer cells	[28]
HIF	Up	MMPs	Up-regulate the expression of MMP and promote the metastasis of tumor cells	[30]
FOXK1	Up		Affect the glycolytic activity of liver cancer cells and regulate the vitality of liver cancer cells	[31]
SREBP-1	Up	FASN, ACC, AGLY, SCD	Affect the glycolytic activity and glucose uptake capacity of liver cancer cells, and regulate the vitality of liver cancer cells	[35]
TFAP4	Up	MMP-9	Enhance the metastasis ability of liver cancer cells, as a biomarker for the prognosis of liver cancer	[44]
FOXO3	Down	p27, Bim	FOXO3 translocates to the nucleus and combines with its target genes p27 and Bim to cause cancer cell death	[45]
TWIST	Down	MDR1	Enhance the cytotoxicity of chemotherapy drugs in liver cancer cells	[46]
RUNX3	Down	MRP1, MRP2, MRP3, MRP5	Enhance the drug resistance of liver cancer cells	[49]

录因子,不仅可以调节肝癌细胞的凋亡和活力,还可以作为肝癌的生物标记物^[31, 51-52]。另外,有些转录因子家族中的不同成员可调节肝癌的同一生物过程,比如:FOX转录因子超家族中的FOXC2和FOXP4都可以在肝癌细胞的转移过程中起调节作用,其高表达都会增强肝癌细胞的转移能力^[53]。

本文仅就转录因子对肝癌部分生物过程的调节作用、转录因子在肝癌治疗过程及治疗与预后的生物标记物方面进行简单概述,但转录因子在肝癌中的作用绝不仅局限于此。随着生物学和临床医学研究的进一步开展与深入,转录因子在肝癌中更多的调节功能有待研究和发现。

在转录因子调节肝癌的生物过程中,文中仅对转录因子调节肝癌发生的相关病毒感染过程进行了描述,但转录因子还可以调节其他引发肝癌的生物过程,我们也可以从转录因子调节紊乱引发肝癌的生物过程的角度来预防肝癌的发生。此外,基于转录因子在肝癌细胞状态方面的功能作

用,我们也可以从转录因子角度开发相关的治疗方案,缓解肝癌的进展。总而言之,研究转录因子在肝癌中的分子机制,可以为肝癌的预防以及治疗提供新的方向,创造更多的可能。

虽然现阶段我们已经可以将转录因子作为生物标记物来诊断肝癌,但仍无法有效准确地诊断出早期肝癌,期望未来可以通过对转录因子的进一步研究,发现可以对肝癌进行早期诊断的生物标记物,从而提高肝癌的治愈率。此外,由于肝癌预后太差,其高死亡率仍然是当今的难题,转录因子在肝癌的治疗及预后方面的研究也是未来的一大挑战。

参考文献(References):

- [1] RECIO-BOILES A, BABIKER H M. Liver Cancer[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.
- [2] ALTEKRUSE S F, MCGLYNN K A, REICHMAN M E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005[J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(9): 1485-1491.

- [3] WONG M C S, JIANG J Y, GOGGINS W B, *et al.* International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 45846.
- [4] BOSCH F X, RIBES J, DÍAZ M, *et al.* Primary liver cancer: worldwide incidence and trends[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127 (5 Suppl. 1): S5–S16.
- [5] PAPAVALASSILIOU K A, PAPAVALASSILIOU A G. Transcription factor drug targets[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2016, 117(12): 2693–2696.
- [6] NESTAL DE MORAES G, CARNEIRO L D T, MAIA R C, *et al.* FOXK2 transcription factor and its emerging roles in cancer[J]. *Cancers*, 2019, 11(3): 393.
- [7] HAI T, CURRAN T. Cross-family dimerization of transcription factors Fos/Jun and ATF/CREB alters DNA binding specificity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1991, 88(9): 3720–3724.
- [8] ZOU Y Y, TSAI W B, CHENG C J, *et al.* Forkhead box transcription factor FOXO3a suppresses estrogen-dependent breast cancer cell proliferation and tumorigenesis[J]. *Breast Cancer Research*, 2008, 10: R21.
- [9] FRISCH S M, FARRIS J C, PIFER P M. Roles of grainyhead-like transcription factors in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(44): 6067–6073.
- [10] CARBAJO-PESCADOR S, MAURIZ J L, GARCÍA-PALOMO A, *et al.* FoxO proteins: regulation and molecular targets in liver cancer[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2014, 21(10): 1231–1246.
- [11] HE Q, LI W Y, REN J H, *et al.* ZEB2 inhibits HBV transcription and replication by targeting its core promoter[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 16003–16011.
- [12] VALLIANOU I, DAFOU D, VASSILAKI N, *et al.* Hepatitis C virus suppresses hepatocyte nuclear factor 4 alpha, a key regulator of hepatocellular carcinoma[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2016, 78: 315–326.
- [13] HAYHURST G P, LEE Y H, LAMBERT G, *et al.* Hepatocyte nuclear factor 4alpha (nuclear receptor 2A1) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2001, 21(4): 1393–1403.
- [14] LI H T, ILIN S, WANG W, *et al.* Molecular basis for site-specific read-out of histone H3K4me3 by the BPTF PHD finger of NURF[J]. *Nature*, 2006, 442(7098): 91–95.
- [15] ZHANG K, GUO Y J, WANG X, *et al.* WNT/ β -catenin directs self-renewal symmetric cell division of hTERT (high) prostate cancer stem cells[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(9): 2534–2547.
- [16] ZHAO X R, ZHENG F U, LI Y Z, *et al.* BPTF promotes hepatocellular carcinoma growth by modulating hTERT signaling and cancer stem cell traits[J]. *Redox Biology*, 2019, 20: 427–441.
- [17] QIN X, LI C S, GUO T, *et al.* Upregulation of DARS2 by HBV promotes hepatocarcinogenesis through the miR-30e-5p/MAPK/NFAT5 pathway[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2017, 36: 148.
- [18] SUKSAWEANG S, LIN C M, JIANG T X, *et al.* Morphogenesis of chicken liver: identification of localized growth zones and the role of beta-catenin/Wnt in size regulation[J]. *Developmental Biology*, 2004, 266(1): 109–122.
- [19] MONGA S P S, MONGA H K, TAN X P, *et al.* Beta-catenin antisense studies in embryonic liver cultures: role in proliferation, apoptosis, and lineage specification[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(1): 202–216.
- [20] MICSENYI A, TAN X P, SNEDDON T, *et al.* Beta-catenin is temporally regulated during normal liver development[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(4): 1134–1146.
- [21] RENARD C A, LABALETTE C, ARMENGOL C, *et al.* Tbx3 is a downstream target of the Wnt/ β -catenin pathway and a critical mediator of β -catenin survival functions in liver cancer[J]. *Cancer Research*, 2007, 67(3): 901–910.
- [22] WILLMER T, COOPER A, PERES J, *et al.* The T-box transcription factor 3 in development and cancer[J]. *Bioscience Trends*, 2017, 11(3): 254–266.
- [23] KOMATSU H, IGUCHI T, UEDA M, *et al.* Clinical and biological significance of transcription termination factor, RNA polymerase I in human liver hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology Reports*, 2016, 35(4): 2073–2080.
- [24] BARASCH J. Genes and proteins involved in mesenchymal to epithelial transition[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2001, 10(3): 429–436.
- [25] ZHANG G, ZHANG G Y. Upregulation of FoxP4 in HCC promotes migration and invasion through regulation of EMT[J]. *Oncology Letters*, 2019, 17(4): 3944–3951.
- [26] NIETO M A. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002, 3(3): 155–166.
- [27] YU W X, DENG W, ZHAO Q, *et al.* miR-501 acts as an independent prognostic factor that promotes the epithelial-mesenchymal transition through targeting JDP2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Human Cell*, 2019, 32(3): 343–351.
- [28] KRIVTSOVA O, MAKAROVA A, LAZAREVICH N. Aberrant expression of alternative isoforms of transcription factors in hepatocellular carcinoma[J]. *World Journal of Hepatology*, 2018, 10(10): 645–661.
- [29] LIU Y, LIU Y W, YAN X L, *et al.* HIFs enhance the migratory and neoplastic capacities of hepatocellular carcinoma cells by promoting EMT[J]. *Tumour Biology*, 2014, 35(8): 8103–8114.
- [30] OKAZAKI I, INAGAKI Y. Novel strategies for hepatocellular carcinoma based on MMPs science[J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2012, 12(7): 753–763.
- [31] CUI H, GAO Q Q, ZHANG L, *et al.* Knockdown of FOXK1 suppresses liver cancer cell viability by inhibiting glycolysis[J]. *Life Sciences*, 2018, 213: 66–73.
- [32] HUANG X, GAN G M, WANG X X, *et al.* The HGF-MET axis coordinates liver cancer metabolism and autophagy for chemotherapeutic resistance[J]. *Autophagy*, 2019, 15(7): 1258–1279.
- [33] ZHANG Q, QIN Y, ZHAO J M, *et al.* Thymidine phosphorylase promotes malignant progression in hepatocellular carcinoma through pentose Warburg effect[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(2): 43.
- [34] BERTHIER A, VINOD M, POREZ G, *et al.* Combinatorial regulation of hepatic cytoplasmic signaling and nuclear transcriptional events by the OGT/REV-ERB α complex[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2018, 115 (47): E11033–E11042.

- [35] YIN F, FENG F, WANG L, *et al.* SREBP-1 inhibitor betulin enhances the antitumor effect of sorafenib on hepatocellular carcinoma via restricting cellular glycolytic activity[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(9): 672.
- [36] TAKADA H, KURISAKI A. Emerging roles of nucleolar and ribosomal proteins in cancer, development, and aging[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2015, 72(21): 4015-4025.
- [37] JONES S. An overview of the basic helix-loop-helix proteins[J]. *Genome Biology*, 2004, 5(6): 226.
- [38] HU Y F, LÜSCHER B, ADMON A, *et al.* Transcription factor AP-4 contains multiple dimerization domains that regulate dimer specificity[J]. *Genes & Development*, 1990, 4(10): 1741-1752.
- [39] HSIEH H Y, SHEN C H, LIN R I, *et al.* Cyproheptadine exhibits antitumor activity in urothelial carcinoma cells by targeting GSK3 β to suppress mTOR and β -catenin signaling pathways[J]. *Cancer Letters*, 2016, 370(1): 56-65.
- [40] TANG Y F, LV P F, SUN Z Y, *et al.* 14-3-3 ζ up-regulates hypoxia-inducible factor-1 α in hepatocellular carcinoma via activation of PI3K/Akt/NF- κ B signal transduction pathway[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(12): 15845-15853.
- [41] CHEN Y J, CHANG L S. NF κ B- and AP-1-mediated DNA looping regulates matrix metalloproteinase-9 transcription in TNF- α -treated human leukemia U937 cells[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Gene Regulatory Mechanisms*, 2015, 1849(10): 1248-1259.
- [42] TANG Y F, LV P F, SUN Z Y, *et al.* 14-3-3 β promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by modulating expression of MMP2 and MMP9 through PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146070.
- [43] HSIEH M J, LIN C W, YANG S F, *et al.* Glabridin inhibits migration and invasion by transcriptional inhibition of matrix metalloproteinase 9 through modulation of NF- κ B and AP-1 activity in human liver cancer cells[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2014, 171(12): 3037-3050.
- [44] HUANG T, CHEN Q F, CHANG B Y, *et al.* TFAP4 promotes hepatocellular carcinoma invasion and metastasis via activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Disease Markers*, 2019, 2019: 7129214.
- [45] HU J Q, DENG F, HU X P, *et al.* Histone deacetylase SIRT6 regulates chemosensitivity in liver cancer cells via modulation of FOXO3 activity[J]. *Oncology Reports*, 2018, 40(6): 3635-3644.
- [46] LI R, WU C L, LIANG H Y, *et al.* Knockdown of TWIST enhances the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs in doxorubicin-resistant HepG2 cells by suppressing MDR1 and EMT[J]. *International Journal of Oncology*, 2018, 53(4): 1763-1773.
- [47] MCCORMICK J W, VOGEL P D, WISE J G. Multiple drug transport pathways through human P-glycoprotein[J]. *Biochemistry*, 2015, 54(28): 4374-4390.
- [48] JANIGRO D, PERJU C, FAZIO V, *et al.* Alternating current electrical stimulation enhanced chemotherapy: a novel strategy to bypass multidrug resistance in tumor cells[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 72.
- [49] KATAOKA J, SHIRAHARA H, HORIGUCHI S, *et al.* Loss of runt-related transcription factor 3 induces resistance to 5-fluorouracil and cisplatin in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology Reports*, 2016, 35(5): 2576-2582.
- [50] ZHANG S H, ZHOU D. Role of the transcriptional coactivators YAP/TAZ in liver cancer[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2019, 61: 64-71.
- [51] XIA L M, MO P, HUANG W J, *et al.* The TNF- α /ROS/HIF-1-induced upregulation of FoxM1 expression promotes HCC proliferation and resistance to apoptosis[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(11): 2250-2259.
- [52] CAO H W, CHU X L, WANG Z K, *et al.* High FOXK1 expression correlates with poor outcomes in hepatocellular carcinoma and regulates stemness of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Life Sciences*, 2019, 228: 128-134.
- [53] SHIMODA Y, UBUKATA Y, HANDA T, *et al.* High expression of forkhead box protein C2 is associated with aggressive phenotypes and poor prognosis in clinical hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 597.