· 临床研究 ·

老年鼻咽癌癌组织中 Kruppel 样因子 5 及 Kruppel 样因子 9 表达与患者复发的相关性

徐敏[1],周金[1],范冶[1],徐飞[2*]
(湖南省脑科医院:[1] 病理科,[2] 检验科,长沙 410007)

【摘 要】 **目的** 探讨老年鼻咽癌癌组织中 Kruppel 样因子 5(KLF5)、Kruppel 样因子 9(KLF9)表达与患者复发间的关系。**方法** 回顾性分析 2016 年 5 月至 2018 年 5 月湖南省脑科医院收治的 263 例老年鼻咽癌患者的临床资料,患者治疗后均行 5 年院外随访,观察患者是否出现复发。通过 Western blotting 技术检测老年鼻咽癌患者癌组织中 KLF5、KLF9 相对蛋白表达量,比较复发患者与非复发患者的基础资料信息[性别、年龄、国际抗癌联盟(UICC)分期、病理类型、疗程延长时间、放疗剂量、是否放疗联合化疗、是否鼻腔受侵、是否口咽受侵、是否颅底骨质受侵、是否颅内受损、是否颅神经损伤]及 KLF5、KLF9 差异。通过多因素 logistic 逐步回归分析老年鼻咽癌患者复发的危险因素。采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验及 χ^2 检验。**结果** 263 例老年鼻咽癌患者治疗结束后行 5 年院外随访,复发患者共 27 例(10.27%)。与非复发组患者相比,复发组患者 UICC 分期Ⅲ~Ⅳ期、未行放疗联合化疗、颅底骨质受侵、颅神经损伤占比较高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。与非复发组患者相比,复发组患者 KLF5、KLF9 相对蛋白表达量下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。对 KLF5、KLF9 进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,其对老年鼻咽癌患者复发有较好的预测价值,且联合预测价值更高,曲线下面积分别为 0.800、0.790、0.894,且均有 $P<0.05$。多因素 logistic 回归分析显示,UICC 分期Ⅲ~Ⅳ期($OR=3.420$,95%CI 1.715~6.820)、未行放疗联合化疗($OR=1.434$,95%CI 1.106~1.859)、颅底骨质受侵($OR=2.790$,95%CI 1.337~5.822)、颅神经损伤($OR=1.249$,95%CI 1.026~1.520)、KLF5<2.495($OR=4.453$,95%CI 1.469~13.498)、KLF9<0.305($OR=2.719$,95%CI 1.604~4.609)是老年鼻咽癌患者复发的危险因素。**结论** 老年鼻咽癌患者癌组织内 KLF5、KLF9 表达下降,且 KLF5、KLF9 表达为患者复发的影响因素。

【关键词】 老年人;鼻咽癌;复发;Kruppel 样因子 5;Kruppel 样因子 9
【中图分类号】 R739.6; R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.04.056

Correlation of expression of Kruppel-like factor 5 and Kruppel-like factor 9 in cancer tissues with recurrence of nasopharyngeal carcinoma in elderly patients

Xu Min[1], Zhou Jin[1], Fan Ye[1], Xu Fei[2*]
([1]Department of Pathology, [2]Clinical Laboratory, Hunan Provincial Brain Hospital, Changsha 410007, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the relationship of the expressions of Kruppel-like factor 5 (KLF5) and Kruppel-like factor 9 (KLF9) with the recurrence of nasopharyngeal carcinoma (NPC) in the elderly patients. **Methods** A retrospective analysis was made of the clinical data of 263 elderly NPC patients admitted to Hunan Provincial Brain Hospital from May 2016 to May 2018. All patients were followed up for 5 years after treatment to observe for recurrence. Protein expression levels of KLF5 and KLF9 in the cancer tissues of the patients were detected using Western blotting technique. The recurrent and non-recurrent patients were compared for the basic data [gender, age, union for international cancer control (UICC) stage, pathological type, duration of extended treatment, radiotherapy dose, radiotherapy combined with chemotherapy, nasal invasion, oropharyngeal invasion, skull base bone invasion, intracranial damage, cranial nerve injury] and KLF5 and KLF9. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of recurrence in the elderly NPC patients. SPSS 22.0 was used for statistical analysis. Comparison between two groups was performed using t test or χ^2 test depending on the data type. **Results** A total of 263 elderly NPC patients were followed up for 5 years after treatment, and 27 (10.27%) experienced relapse. Compared with the non-recurrent patients, the recurrent patients had higher proportions of those with UICC stage Ⅲ to Ⅳ, those without radiotherapy combined with chemotherapy, those with skull base bone invasion, and those with cranial nerve injury, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Compared with non-relapse patients, the expression of KLF5 and KLF9

收稿日期: 2023-05-29; **接受日期**: 2023-09-12
基金项目: 湖南省自然科学基金科卫联合项目(2021JJ70012)
通信作者: 徐飞, E-mail: 13755158455@126.com

in the relapse patients decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of KLF5 and KLF9 showed better predictive value for the NPC recurrence in the elderly patients, and the combined predictive value was higher, and the area under the curve (AUC) was 0.800, 0.790 and 0.894, respectively ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that UICC stage Ⅲ-Ⅳ (*OR*=3.420, 95%*CI* 1.715-6.820), no radiotherapy combined with chemotherapy (*OR*=1.434, 95%*CI* 1.106-1.859), skull base bone invasion (*OR*=2.790, 95%*CI* 1.337-5.822), cranial nerve injury (*OR*=1.249, 95%*CI* 1.026-1.520), KLF5 < 2.495 (*OR*=4.453, 95%*CI* 1.469-13.498), KLF9<0.305 (*OR*=2.719, 95%*CI* 1.604-4.609) were risk factors for NPC recurrence in the elderly patients. **Conclusion** The expressions of KLF5 and KLF9 in the cancer tissues of the elderly NPC patients decrease and are factors affecting the recurrence.

【Key words】 aged; nasopharyngeal carcinoma; recurrence; Kruppel-like factor 5; Kruppel-like factor 9

This work was supported by Joint Project of the Hunan Provincial Natural Science Foundation and the Department of Science and Technology of Health (2021JJ70012).

Corresponding author: *Xu Fei*, *E-mail*: *13755158455@126.com*

鼻咽癌即发生于鼻咽腔顶部及侧壁的恶性肿瘤,具有较高的发生率[1]。目前放疗是治疗鼻咽癌的首选方式,伴随着医疗技术的进步,患者的临床症状及预后均有较好的改善,但治疗后仍具有较高的复发风险[2,3]。Kruppel 样因子 5(Kruppel-like factor 5,KLF5)、Kruppel 样因子 9(Kruppel-like factor 9,KLF9)属于 Kruppel 样因子家族成员,属于锌指型转录因子的一种,可参与至多种生物学过程中,如细胞的增殖、分化、转移以及胚胎发育等过程中,目前已证实 KLF5、KLF9 在食管癌[4]、子宫内膜癌[5]、肺癌[6]等恶性肿瘤中均有表达。同时亦有证据指出喉癌患者癌组织中 KLF5 表达与喉癌的病情、复发等关系密切[7]。然而关于癌组织中 KLF5、KLF9 表达与老年鼻咽癌患者复发间的关系尚不清晰。本研究对老年鼻咽癌患者癌组织中 KLF5、KLF9 进行检测,并分析 KLF5、KLF9 与患者治疗后复发间的关系,期望为此类患者的治疗及预后改善提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2016 年 5 月至 2018 年 5 月湖南省脑科医院收治的 263 例老年鼻咽癌患者的临床资料。纳入标准:(1)经病理检查证实为鼻咽癌;(2)年龄≥60 岁;(3)各项临床资料信息完善。排除标准:(1)既往有治疗史,如放疗、化疗、靶向治疗等;(2)存在远处转移;(3)治疗前经评估存活时间不足 3 个月;(4)近期有重大外科手术治疗史或未得到控制的全身感染;(5)合并血液系统疾病或自身免疫性疾病;(6)入院时存在严重的心、肝、肾功能异常。

1.2 方法

1.2.1 信息收集 所有患者均在入院 3 d 内及治疗结束后收集基础资料信息,包括性别、年龄、国际抗癌联盟(union for international cancer control, UICC)分期、病理类型、疗程延长时间、放疗剂量、是否放疗联合化疗、是否鼻腔受侵、是否口咽受侵、是否颅底骨质受侵、是否颅内受损、是否颅神经损伤。

1.2.2 治疗方法 患者入院后均接受放射治疗,完成定位后常规行外照射,剂量 63~88 Gy,颈部预防照射剂量 50~54 Gy。其中 $T_{3\sim4}$、$N_{2\sim3}$、M_0 期患者接受 4 个周期的化疗治疗,顺铂(生产单位:山东罗欣药业集团股份有限公司,国准药字:H20046375,规格:10 mg)75 mg/m^2,静脉滴入,1 次/d,5-氟尿嘧啶(生产单位:西安海欣制药有限公司,国准药字:H20050511,规格:0.25 g)500 mg/m^2,静脉滴入,1 次/d。

1.2.3 Western blotting 待检瘤体经匀浆机处理后离心,弃上清,加人含有 1%苯甲基磺酰氟(phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF)的放射免疫共沉淀试剂(radio immunoprecipitation assay, RIPA;上海碧云天生物技术有限公司)1 000 μl,二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)法检测蛋白含量。蛋白变性后每孔上样 30 μg,经 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)分离蛋白质,随后在 300 mA 的恒定电流下将蛋白电转移到聚偏氟乙烯(polyvinylidenefluoride, PVDF)膜(Millipore, Bedford, MA, USA)上。用 5%脱脂奶粉将膜封闭 1h 后,加入一抗 KLF5(1∶1 000, ab137676, Abcam, MA, USA),抗 KLF9(1∶1 000, ab313447, Abcam, MA, USA),抗 β-actin(1∶1 000, ab6276, Abcam, MA, USA)于 4℃孵育过夜,常规洗涤,加二抗室温孵育 60 min,再用含 Tween 的三羟甲基氨基甲烷缓冲盐溶液(tris-buffered saline with Tween, TBST)洗膜 4 次,每次 8 min。采用 Thermo 公司的增强型底物化学发光(enhancedchemiluminescence, ECL) Western blotting Substrate 试剂盒(Amersham Pharmacia Biotech, Little Chalfont, UK)进行 X 光显影。

1.2.4 院外随访 所有患者治疗结束后均行 5 年院外随访,均通过电话或门诊复查的方式随访,若电话无法接通则 1 周后再次随访。第 1 年每 3 个月随访 1 次,后续每 6 个月随访 1 次,

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验正态性,符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析 KLF5、KLF9 预测老年鼻咽癌患者复发的价值;采用非条件 logistic 逐步回归分析老年鼻咽癌患者复发的危险因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组老年鼻咽癌患者基础资料信息比较

263 例老年鼻咽癌患者治疗结束后行 5 年院外随访,复发患者共 27 例(10.27%)。与非复发组患者相比,复发组患者 UICC 分期Ⅲ~Ⅳ期、未行放疗联合化疗、颅底骨质受侵、颅神经损伤占比较高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);其他指标比较,差异无统计学意义(表 1)。

2.2 两组老年鼻咽癌患者 KLF5、KLF9 相对蛋白表达量比较

与非复发组患者相比,复发组患者 KLF5、KLF9 相对蛋白表达量下降,差异有统计学意义($P<0.05$;图 1)。

表 1 两组老年鼻咽癌患者基础资料信息比较

Table 1 Comparison of basic data of elderly patients with nasopharyngeal carcinoma between two groups

Item	Recrudescence group($n=27$)	No recrudescence group($n=236$)	t/χ^2	P value
Gender[n(%)]			0.000	0.996
Male	15(55.56)	131(55.51)		
Female	12(44.44)	105(44.49)		
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	69.13±5.08	70.11±5.30	0.914	0.362
UICC staging[n(%)]			5.143	0.023
Ⅰ-Ⅱ period	12(44.44)	157(66.53)		
Ⅲ-Ⅳ period	15(55.56)	79(33.47)		
Pathological type[n(%)]			0.007	0.934
Keratinous carcinoma	3(11.11)	25(10.59)		
Non-keratinous carcinoma	24(88.89)	211(89.41)		
Duration of treatment[n(%)]			0.178	0.673
≥3 d	12(44.44)	115(48.73)		
<3 d	15(55.56)	121(51.27)		
Radiotherapy dose[n(%)]			1.553	0.213
≥70 Gy	11(40.74)	126(53.39)		
<70 Gy	16(59.26)	110(46.61)		
Radiotherapy combined with chemotherapy[n(%)]			9.785	0.002
Yes	8(29.63)	144(61.02)		
No	19(70.37)	92(38.98)		
Nasal invasion[n(%)]			0.004	0.953
Yes	9(33.33)	80(33.90)		
No	18(66.67)	156(66.10)		
Oropharyngeal invasion[n(%)]			0.884	0.347
Yes	11(40.74)	75(31.78)		
No	16(59.26)	161(68.22)		
Skull base bone invasion[n(%)]			11.882	0.001
Yes	20(74.07)	93(39.41)		
No	7(25.93)	143(60.59)		
Intracranial invasion[n(%)]			0.005	0.945
Yes	10(37.04)	89(37.71)		
No	17(62.96)	147(62.29)		
Cranial nerve injury[n(%)]			7.666	0.006
Yes	19(70.37)	100(42.37)		
No	8(29.63)	136(57.63)		

UICC: union for international cancer control.

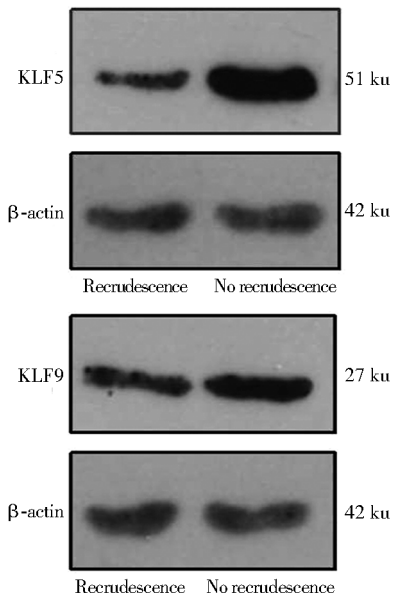


图1 Western blotting检测老年鼻咽患者KLF5、KLF9表达

Figure 1 Western blotting image of KLF5 and KLF9 expression in elderly nasopharyngeal carcinoma tissues

KLF5: Kruppel-like factor 5; KLF9: Kruppel-like factor 9.

2.3 KLF5、KLF9对老年鼻咽癌患者复发的预测价值

对KLF5、KLF9进行ROC曲线分析,其对老年鼻咽癌患者复发有较好的预测价值,且联合预测价值更高,曲线下面积分别为0.800、0.790、0.894,灵敏度分别为0.704、0.704、0.815,特异度为0.949、0.881、0.962,其中KLF5、KLF9的最佳截断点分别为2.495、0.305,且均$P<0.05$(图2)。

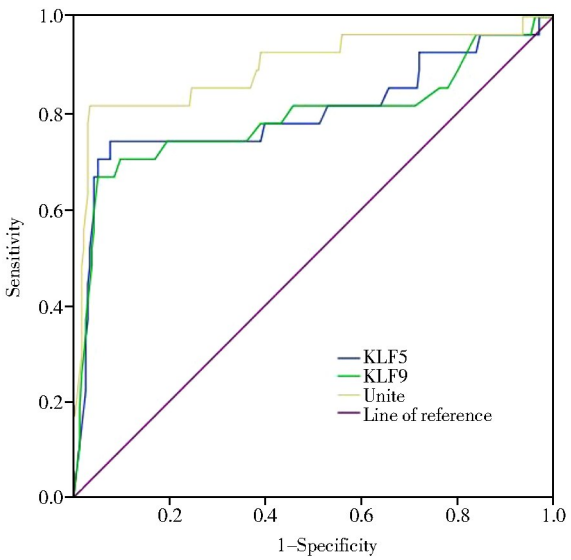


图2 KLF5、KLF9预测老年鼻咽癌患者复发的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of KLF5 and KLF9 in predicting recurrence of elderly patients with nasopharyngeal carcinoma

ROC: receiver operating characteristic; KLF5: Kruppel-like factor 5; KLF9: Kruppel-like factor 9; AUC: area under the curve.

2.4 多因素logistic回归分析老年鼻咽癌患者复发的危险因素

以$P<0.05$的变量为自变量,以是否发生复发为因变量(表2),进行多变量logistic回归分析,结果显示UICC分期Ⅲ~Ⅳ期、未行放疗联合化疗、颅底骨质受侵、颅神经损伤、KLF5<2.495、KLF9<0.305是老年鼻咽癌患者复发的危险因素($P<0.05$;表3)。

表2 量化赋值表

Table 2 Quantization assignment table

Variable		Quantization assignment
UICC staging	X1	Ⅲ-Ⅳ period=1, Ⅰ-Ⅱ period=0
Radiotherapy combined with chemotherapy	X2	No=1, Yes=0
Skull base bone invasion	X3	Yes=1, No=0
Cranial nerve injury	X4	Yes=1, No=0
KLF5	X5	<2.495=1, ≥2.495=0
KLF9	X6	<0.305=1, ≥0.305=0
Recrudescence	Y	Yes=1, No=0

KLF5: Kruppel-like factor 5; KLF9: Kruppel-like factor 9; UICC: union for international cancer control.

表3 多因素logistic回归分析老年鼻咽癌患者复发的危险因素

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for recurrence in elderly patients with nasopharyngeal carcinoma

Variable	*OR*	*B*	*SE*	*Wald* χ^2	95%*CI*	*P* value
UICC staging	3.420	1.230	0.352	12.192	1.715-6.820	0.000
Radiotherapy combined with chemotherapy	1.434	0.360	0.133	7.400	1.106-1.859	0.007
Skull base bone invasion	2.790	1.026	0.375	7.474	1.337-5.822	0.006
Cranial nerve injury	1.249	0.222	0.100	4.910	1.026-1.520	0.027
KLF5	4.453	1.494	0.566	0.698	1.469-13.498	0.008
KLF9	2.719	1.000	0.269	13.799	1.604-4.609	0.000

UICC: union for international cancer control; KLF5: Kruppel-like factor 5; KLF9: Kruppel-like factor 9.

3 讨 论

鼻咽癌的致病因素较多,包括遗传、病毒感染、环境等,近年来随着人们生活方式的改善及致病因素的增多,此类患病群体呈现出明显增加的趋势,故如何积极有效地治疗该疾病受到众多临床医师及患者的关注[8]。鼻咽癌对于放射治疗具有较高的灵敏性,可较好的改善患者预后,然而患者治疗后复发仍是临床亟需解决的难题。

本研究结果显示,263例老年鼻咽癌患者5年复发率为10.27%,与既往吴晓峰等[9]报道的10.61%相接近。本研究结果显示UICC分期Ⅲ~Ⅳ期、未行放疗联

合化疗、颅底骨质受侵、颅神经损伤为患者治疗后复发的危险因素。同时吴晓峰等[9]、林灿峰等[10]在研究中亦指出未行化疗、颅底受侵、颅神经损伤为鼻咽癌治疗后复发的危险因素,可与本研究结果佐证。

Kruppel 样因子是一种可参与至细胞增殖、分化中的高度保守锌指蛋白家族,KLF5、KLF9 均广泛存在于人体各组织中,可通过调节相关靶基因对细胞的增殖与凋亡发挥作用,其中 KLF5 具有致癌与抑癌的双重作用,可对下游的靶基因细胞周期蛋白 D1、整合素亚单位 α3 等进行调节,周期蛋白 D1 高表达时可造成细胞增殖失控、恶性成长,进而形成恶性肿瘤[11]。孟聪聪等[12]在研究中指出 KLF5 的高表达与甲状腺乳头癌患者出现淋巴结转移和腺外侵犯的发生关联密切,可能会促使甲状腺乳头癌患者肿瘤细胞的侵袭和转移,从而导致淋巴结转移和腺外侵犯等恶性表型的形成。同时孙振层等[13]也指出 KLF5 高表达可导致前列腺癌患者的存活期缩短,影响预后。但赵影颖等[7]亦指出 KLF5 低表达与喉癌患者的复发及病情进展有关。由此可见不同恶性肿瘤中 KLF5 呈现出不同表达,本研究中复发患者 KLF5 呈低表达,可能是 KLF5 低表达后调控了周期蛋白 D1 的上调。KLF9 则能与基质金属蛋白酶 28 的启动子区域产生特异性结合,通过调节基质金属蛋白酶 28 的表达可达到抑制肿瘤细胞的作用,同时 KLF9 通过对氧化应激进行调节可促使肿瘤细胞凋亡,KLF9 表达降低则可能导致其对肿瘤细胞的抑制作用减弱[14,15]。最后为明确老年鼻咽癌患者复发的影响因素,本研究开展多因素 logistic 回归分析,证实 UICC 分期Ⅲ~Ⅳ期、未行放疗联合化疗、颅底骨质受侵、颅神经损伤、KLF5、KLF9 是老年鼻咽癌患者复发的危险因素,同时 ROC 分析证实 KLF5< 2.495、KLF9<0.305 时可用于老年鼻咽癌患者治疗后复发的预测,且两者联合预测价值更高。因此后续在老年鼻咽癌的治疗中或可对上述因素予以积极的关注,或可为疾病的治疗提供新的思路、为预后的改善提供积极帮助。

综上,老年鼻咽癌患者复发受到诸多因素的影响,其中 KLF5、KLF9 与患者治疗后复发关系密切,患者治疗过程中积极检测 KLF5、KLF9 表达或可为疾病的治疗及预后改善提供帮助。

【参考文献】

[1] 周勇, 陈浩, 窦前,等. 基于 5 种 EB 病毒抗体评估广州地区人群患鼻咽癌的危险度[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(5): 602-606. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.05.013.

[2] 姚鑫森, 尹勇, 巩贯忠,等. 基于形变配准分析 18 例鼻咽癌放疗中肿瘤靶区和危及器官剂量变化[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(1): 53-58. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.01.08.

[3] Tang LL, Guo R, Zhang N, *et al*. Effect of radiotherapy alone *vs* radiotherapy with concurrent chemoradiotherapy on survival without disease relapse in patients with low-risk nasopharyngeal carcinoma: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 328(8): 728-736. DOI: 10.1001/jama.2022.13997.

[4] Jiang YY, Jiang Y, Li CQ, *et al*. TP63, SOX2, and KLF5 establish a core regulatory circuitry that controls epigenetic and transcription patterns in esophageal squamous cell carcinoma cell lines[J]. Gastroenterology, 2020, 159(4): 1311-1327. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.050.

[5] Viola L, Londero AP, Bertozzi S, *et al*. Prognostic role of krüppel-like factors 5, 9, and 11 in endometrial endometrioid cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(4): 2265-2272. DOI: 10.1007/s12253-020-00817-z.

[6] 马玲, 李海明, 翟展艺,等. 检测 miR-141 和 KLF9 在非小细胞肺癌中的表达水平及对细胞的增殖和侵袭的影响[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 762-766. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.05.025.

[7] 赵影颖, 吴晴伟. KLF5 和 ITGA3 在喉癌组织中的表达水平及其与患者预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(4): 467-471. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2019.04.019.

[8] Chang ET, Ye W, Zeng YX, *et al*. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021, 30(6): 1035-1047. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1702.

[9] 吴晓峰. 无远处转移鼻咽癌患者治疗后局部复发的回顾性研究[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(6): 551-554. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B005.

[10] 林灿峰, 李东升, 林柏翰,等. 鼻咽癌治疗后局部复发回顾性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(3): 189-191. DOI: CNKI: SUN: QLZL.0.2017-03-009.

[11] 王志强, 贺璇, 李思维,等. Yes 相关蛋白、哺乳动物不育系 20 样激酶 1、细胞周期蛋白 D1 在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(9): 39-43. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.09.008.

[12] 孟聪聪, 张艳凯, 于利利,等. 甲状腺乳头癌组织中 KLF5, TAZ, UHRF1 的表达水平及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(5): 771-774. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.05.019.

[13] 孙振层, 王睿, 刁玉荣. miR-143-3p 和 KLF5 在前列腺癌中的表达关系及意义[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(8): 7-11.

[14] 蔡卫梅, 李伟伟, 陆志红,等. 癌组织中 KLF9、TFAP4 基因表达在非小细胞肺癌患者预后中的应用价值[J]. 广东医学, 2021, 42(2): 157-161. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20200471.

[15] 易亭伍, 梁睿, 宿向东. 长链非编码 RNA SNHG15 通过 miR-141-3p/KLF9 机制调控鼻咽癌细胞增殖的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(1): 10-14. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2021.01.003.

(编辑: 温玲玲)