



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.013
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(7):884-889.

· 文献综述 ·

14-3-3 ζ 蛋白在肝细胞癌发生发展中的作用及研究进展

简如丽, 刘霆

(中南大学湘雅医院 消化内科, 湖南 长沙 410008)

摘要

14-3-3 ζ 蛋白作为细胞内信号传导过程的主要调控因子, 在肝细胞癌(HCC)的发生发展中发挥着重要的作用。多项研究表明, 14-3-3 ζ 蛋白在 HCC 中表达明显增加, 并参与细胞增殖、侵袭及凋亡等多种细胞进程。另外, 14-3-3 ζ 蛋白可通过与多种靶蛋白结合来调节多种信号通路从而促进 HCC 的发生发展, 表明其可能可以作为 HCC 早期诊断、预后预测、化疗耐药性及治疗的潜在生物学标志物。14-3-3 ζ 蛋白的过表达, 与 HCC 患者的复发转移风险的增加及生存率降低相关。笔者对 14-3-3 ζ 蛋白在 HCC 中的表达调控、生物学功能及其对 HCC 发生发展的影响及相关研究进展作一综述。

关键词

癌, 肝细胞; 14-3-3 ζ 蛋白; 致癌作用; 综述文献

中图分类号: R735.7

Role of 14-3-3 ζ protein in occurrence and development of hepatocellular carcinoma and the research progress

JIAN Ruli, LIU Ting

(Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha Hunan 410008, China)

Abstract

14-3-3 ζ protein as the central regulatory factor of intracellular signal transduction process plays an important role in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma (HCC). Several studies indicated that the expression of 14-3-3 ζ protein is elevated significantly in HCC, and participate in various cellular processes such as cell proliferation, invasion, and apoptosis. Additionally, by interacting with a multitude of target proteins, 14-3-3 ζ protein can regulate a variety of signaling pathways that contribute to the occurrence and development of HCC, this suggests that it may be used as a potential biomarker for the early diagnosis, prognostic prediction, chemoresistance and treatment of HCC. The overexpression of 14-3-3 ζ protein is associated with the increased risk of recurrence and metastasis and the reduced survival rate of HCC patients. The authors review the impact of 14-3-3 ζ protein on regulation of expression, biological function and the occurrence and development of HCC and the relevant research progress.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; 14-3-3 ζ Protein; Carcinogenesis; Review

CLC number: R735.7

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2018JJ2664)。

收稿日期: 2020-05-25; 修订日期: 2020-06-21。

作者简介: 简如丽, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事肝癌发病机制方面的研究。

通信作者: 刘霆, Email: liuting818@126.com

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是常见的消化道肿瘤之一,我国所有癌症中,HCC的发病率居于第4位,病死率居于第3位^[1],研究探索HCC新的诊断、筛查、治疗及预测预后的生物学靶点十分重要。HCC的发生发展涉及细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡和组织微环境的改变等多种过程^[2]。14-3-3 ζ 蛋白作为参与多种信号转导通路的枢纽蛋白,已被证实在HCC中存在过表达。作为致癌基因,14-3-3 ζ 的过表达可激活下游分子并激发HCC细胞的恶性潜能^[3]。越来越多的证据表明14-3-3 ζ 在HCC的诊断、预后和化疗耐药性方面具有重要作用^[4-5]。最近,Lin等^[6]通过生物信息学分析,研究了14-3-3 ζ 在mRNA水平上对HCC的作用,他们发现14-3-3 ζ 在HCC癌组织和细胞系中表达升高,另外,靶向14-3-3 ζ 的microRNA表达水平与HCC患者预后改善存在相关性,这提示14-3-3 ζ 蛋白可能成为HCC的治疗靶点。因此,14-3-3 ζ 蛋白作为一种重要的癌症相关蛋白,在HCC的诊断、预后、化疗耐药性和治疗等方面展现出越来越大的潜力,值得深入研究探索。

1 14-3-3 ζ 蛋白的生物学功能

1.1 14-3-3蛋白家族概要

1967年,Moore等^[7]从牛脑匀浆中首次发现14-3-3蛋白。经过几十年的研究,对14-3-3蛋白的不同靶点及其细胞功能取得了较深的认识。14-3-3蛋白家族是真核细胞表达的高度保守调控分子,分子质量约为30 kD,共有7种亚型(β 、 γ 、 ϵ 、 ζ 、 η 、 σ 、 τ),分别由7种不同的基因编码^[8],主要以同源/异源二聚体形式存在于细胞质内,二聚体状态通常比较稳定,Ser58的磷酸化会打破14-3-3蛋白单体和二聚体之间的平衡,导致二聚体的进一步解离和单体的蓄积,这可能会破坏细胞内稳态,导致14-3-3靶向通路的激活,从而导致癌症的发生^[9]。14-3-3蛋白缺乏蛋白酶活性,其与丝氨酸/苏氨酸磷酸化的胞内蛋白相互作用,通过改变构象、影响蛋白活性及复合物的稳定性或改变亚细胞定位等多种方式调控靶蛋白,从而参与细胞信号转导、细胞周期调控、增殖代谢、凋亡及细胞表型转化等多种生理过程^[10]。研究^[11]表明14-3-3蛋白在神经系统疾病、关节炎、恶性肿瘤、感染性疾病、代谢性疾病等均扮演了重要角色。

1.2 14-3-3 ζ 蛋白的功能

在14-3-3蛋白家族中,14-3-3 σ 蛋白发挥肿瘤抑制作用, ζ 、 β 、 γ 这3种亚型在HCC的发生发展中发挥促进作用^[12]。其中,14-3-3 ζ 蛋白可结合包括晶状体蛋白(α B-crystallin)、丝切蛋白、BAD、激酶、磷酸酶等在内的多种蛋白质,是信号通路中重要的接头蛋白,参与多种生理活动的调节。14-3-3 ζ 蛋白在心脏疾病及中风中可通过与血小板受体糖蛋白GPIb-IX-V形成复合体发挥抗血小板作用^[13]。研究发现,哺乳动物14-3-3的7种亚型中,仅14-3-3 ζ 与代谢相关,在敲除14-3-3 ζ 小鼠中通过增加胰高血糖素样肽1(GLP-1)水平增强口服葡萄糖耐量,调节葡萄糖稳态^[14]。14-3-3 ζ 蛋白也参与了神经退行性疾病的发展^[15]。此外,14-3-3 ζ 蛋白是目前广为关注的新的抗肿瘤靶点,不仅在HCC、食管癌、乳腺癌、非小细胞肺癌中表达水平均显著升高,且作为多种癌症诊断、复发、预后和化疗耐药性的潜在生物标志物被广泛研究^[5]。

2 14-3-3 ζ 蛋白对HCC发生发展的影响

2.1 14-3-3 ζ 蛋白在HCC中的表达

多项研究^[4, 16-17]表明,HCC的发生发展与14-3-3 ζ 蛋白的异常表达密切相关,14-3-3 ζ 蛋白在HCC癌组织中的表达显著高于癌旁组织,与HCC细胞的浸润转移、化疗耐药性及不良预后等具有相关性。Tang等^[18]研究发现,在HCC细胞中,14-3-3 ζ 蛋白可与乙型肝炎病毒蛋白X(hepatitis B virus protein X, HBx)结合并维持其蛋白稳定性,Akt通路的激活参与了14-3-3 ζ 与pSer31-HBx之间的相互作用,且基因敲除14-3-3 ζ 的表达可抑制HBx的表达,提示14-3-3 ζ 可以作为治疗HBV相关HCC的潜在靶点。另一研究^[19]发现,缺氧条件下HCC细胞中14-3-3 ζ 的稳定高表达是由于14-3-3蛋白的泛素化水平下降。Liu等^[4]发现,在HCC患者中存在抗14-3-3 ζ 的自身抗体,并且在临床确诊HCC之前可以通过蛋白印迹观察到血清中与14-3-3 ζ 的强的反应条带,抗14-3-3 ζ 的自身抗体可能是HCC的早期筛查和早期诊断潜在的生物学标记物。HCC中存在14-3-3 ζ 蛋白的过表达,并且通过RNA干扰技术沉默或下调14-3-3 ζ 蛋白可抑制HCC细胞的增殖^[16]。因此,14-3-3 ζ 蛋白的过表达在HCC的进展中具有重要意义。

2.2 调控 HCC 细胞的增殖

14-3-3 ζ 蛋白在调控 HCC 细胞增殖方面有着重要的作用。14-3-3 ζ 蛋白可以与调节细胞增殖的因子相互作用, 激活相应信号通路, 促进癌细胞过度增殖, 最终导致肿瘤的发生发展^[11]。

2.2.1 14-3-3 ζ / 血红素氧合酶-1/STAT3 通路

血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 是一种应激诱导的细胞内限速酶, HO-1 及其酶产物在维持细胞内环境稳定和调节氧化应激、炎症、细胞增殖与凋亡、纤维化和血管生成等生物学过程中具有重要作用。研究发现 14-3-3 ζ 是新型的 HO-1 结合蛋白, 二者的结合可抑制 HO-1 的泛素化和蛋白酶体介导的降解, 从而促进了 HO-1 的稳定, 过度的 HO-1 显著增强 IL-6 诱导的 STAT3 活化, STAT3 是一种重要的转录激活因子, 调控多种基因的表达, 这些基因对细胞分化、增殖、凋亡、血管生成和转移至关重要, STAT3 活性的失调与 HCC 的发生密切相关^[20], 14-3-3 ζ /HO-1 轴可通过 STAT3 通路的调控作用于肝细胞增殖, 导致 HCC 的发生发展^[21]。

2.2.2 14-3-3 ζ 与 PI3K-Akt 协同促进 HCC 进展

14-3-3 ζ 诱导 PI3K/Akt 信号通路活化在 HCC 的发生发展中具有重要作用。Tang 等^[22]对 HCC 及邻近肝组织行组织芯片检测发现 HCC 患者中 14-3-3 ζ 蛋白水平过表达, 与 P-Akt 水平呈正相关性, 并加速 HCC 异种移植肿瘤的生长和体内诱导 P-Akt/低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的表达。14-3-3 ζ 诱导 Akt 信号通路激活, 导致 HCC 细胞增殖和存活, 从而导致 HCC 的进展。另外, 14-3-3 ζ 和 P-Akt 的共同上调与卫星结节、微血管浸润、门静脉癌栓相关, 提示 HCC 患者预后不良。

另一研究表明通过 RNA 干扰技术抑制 14-3-3 ζ 蛋白从而抑制 HepG2 HCC 细胞增殖, 14-3-3 ζ 蛋白表达的减少可降低 Huh-7 细胞的致瘤性。此外, 沉默 14-3-3 ζ 蛋白可通过 JNK 和 p38 信号通路影响 HCC 细胞对化疗药物的敏感性, 14-3-3 ζ 蛋白具有多方面的作用^[16]。

2.3 调控 HCC 细胞迁移和侵袭

2.3.1 14-3-3 ζ 促进上皮间质转化发生 上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指细胞从上皮细胞通过特定的程序向间质细胞表型转化的生物学过程^[23]。在此过程中, 上皮细胞失去了包括细胞极性及与基底膜的连接

等表型, 并获得了迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质等能力^[24-27]。研究表明, 与许多其他癌细胞一样, HCC 细胞可通过 EMT 获得间充质特性, 随后癌细胞脱离原发病灶后侵入血管并在远处定植形成转移性病灶^[28]。

近年来有一些学者发现 14-3-3 ζ 蛋白可以通过以下机制来促使 HCC 中的 EMT 的发生: (1) Huang 等^[29]研究发现 α B-crystallin 与 14-3-3 ζ 结合成复合物后增强了 14-3-3 ζ 的稳定性, 并通过 Erk1/2/Fra-1/slug 信号通路激活诱导 EMT 过程, 从而促进 HCC 的转移复发, 并导致索拉菲尼耐药性的增加; (2) Axl 是一种受体酪氨酸激酶, Reichl 等^[30]发现在 HCC 细胞中 Axl/14-3-3 ζ 可导致 Smad3L 异常磷酸化和激活 TGF- β 肿瘤促进靶基因, 诱导 TGF- β 自分泌, 导致 EMT 转化水平上调, 促使 HCC 细胞发生转移, 且 HCC 患者中 Axl/14-3-3 ζ 的表达与血管侵犯和不良生存期相关; (3) 缺氧诱导 14-3-3 ζ /HIF-1 α /EMT 通路。缺氧在 HCC 等实体肿瘤中很常见, Tang 等^[31]研究发现, 在 HCC 细胞中缺氧诱导 14-3-3 ζ 表达升高, 与门静脉癌栓形成相关, 此外, 14-3-3 ζ 可通过招募 HDAC4 上调 HIF-1 α 表达, 体外缺氧条件下, 敲除 14-3-3 ζ 可通过 HIF-1 α /EMT 通路抑制缺氧诱导的侵袭。缺氧/14-3-3 ζ /HIF-1 α 通路在门静脉癌栓的形成和 HCC 的发生发展中发挥着重要作用, 且 14-3-3 ζ 和 HIF-1 α 的高表达是 HCC 患者预后不良的强有力的预测因子。因此, 14-3-3 ζ 促进 EMT 的发生的机制并不是单一的。

2.3.2 14-3-3 ζ / 磷酸化的 Akt/FOXO3a 通路

一项研究表明, 14-3-3 ζ 的高表达增强了 Akt 的磷酸化, 磷酸化的 akt 主要通过促进 FOXO3a 的磷酸化并与 14-3-3 ζ 结合来抑制 FOXO3a 的活性, 进一步促进磷酸化 FOXO3a 的核输出, 进而促进 HCC 细胞的侵袭和迁移。分子研究证实 14-3-3 ζ 是 miR-22 的直接靶点, miR-22 可通过抑制 14-3-3 ζ 表达抑制其介导的 AKT 磷酸化促进 FOXO3a 的核积累, 进而抑制 HCC 细胞迁移和侵袭, 从而增强 FOXO3a 在 HCC 中的抗肿瘤活性^[32]。

综上所述, 14-3-3 ζ 的高表达导致的 Akt 信号通路激活, 可引起 HIF-1 α 高表达及磷酸化 FOXO3a 的核输出, 造成 HCC 的增殖及侵袭和迁移, 但具体何种信号通路发挥主要作用, 何种通路可成为抑制 HCC 进展的主要靶点, 还有待进一步研究。

2.4 抑制 HCC 细胞凋亡

肿瘤的发生是由于肿瘤细胞的失控生长与过度增殖,从细胞凋亡的角度看,则是肿瘤细胞的各种凋亡机制受到抑制的结果。在细胞的凋亡过程中,14-3-3 ζ 以二聚体的形式与不同的靶蛋白结合,调控其定位和功能。

2.4.1 14-3-3 ζ 降低 HCC 的化疗敏感性 Choi等^[16]研究发现在HCC中14-3-3 ζ 可通过调节c-Jun-NH(2)端激酶和p38/MAPK通路来影响顺式二胺二氯铂(cis-diammined dichloridoplatinum, CDDP)的化学敏感性,结果显示沉默14-3-3 ζ 可以抑制HCC生长并增强对CDDP的化学敏感性,从而增加肝HCC细胞凋亡。

2.4.2 14-3-3 ζ 的下调增强辐射诱导的细胞凋亡

另一研究^[17]发现,通过抑制14-3-3 ζ 可以抑制细胞活力,并通过与Bax的相互作用增强辐射诱导的细胞凋亡,从而降低辐射耐药性,肝脏肿瘤干细胞样细胞(cancer stem-like cells, CSCs)中14-3-3 ζ 的下调可能会增加对 γ 放射(γ -irradiation, IR)的敏感性,并在IR暴露后显著降低细胞存活率,在14-3-3 ζ 被敲除后,CSCs中IR后细胞凋亡率增加,从而导致抗辐射能力下降;此外,14-3-3 ζ 敲除增强了辐射诱导的细胞凋亡,在肝脏CSCs中存在大量裂解的细胞凋亡蛋白酶3和Bax。因此,14-3-3 ζ 可能通过抑制细胞凋亡相关促进分子如Bax的功能,从而抑制细胞凋亡,导致HCC的发生发展。

2.4.3 14-3-3 ζ 与 ASK1 作用抑制 HCC 细胞凋亡

有报道^[12]表明14-3-3蛋白家族可与ASK1相互作用而抑制HCC细胞凋亡。ASK1是一种促分裂原活化蛋白激酶,它的激活可导致JNK和p38介导的MAPK信号级联的发生,从而促进细胞凋亡的发生。ASK1可通过Ser-967与14-3-3 ζ 特异性相互作用,将ASK1隔离在细胞质中,使其促凋亡功能受到抑制,促进HCC的发生发展。

2.4.4 14-3-3 ζ 降低肿瘤浸润淋巴细胞在 HCC 中的抗肿瘤活性

HCC的恶性程度高,进展快。Wang等^[33]认为在HCC中,14-3-3 ζ 的表达上调可通过抑制肿瘤浸润T细胞的抗肿瘤功能来促进HCC的浸润转移,他们研究结果显示,在HCC细胞和肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor Infiltrating Lymphocytes, TILs)中均存在14-3-3 ζ 的高度表达,且二者成正相关;与14-3-3 ζ 低表达组相比,14-3-3 ζ 高表达组的T细胞衰竭标志物(PD-1、

TIM-3、LAG3、CTLA-4)的表达水平更高,这表明14-3-3 ζ 可导致CD8⁺T细胞的耗竭,这一发现证明了14-3-3 ζ 蛋白可降低TILs在HCC中的抗肿瘤活性。因此,HCC中14-3-3 ζ 蛋白可以通过抑制肿瘤免疫微环境中的T淋巴细胞抗肿瘤效应来促进HCC的发生发展,但是该机制的研究太少,还需要更多的实验来进一步的验证。

3 总结及展望

HCC是肝脏最常见的恶性肿瘤,是癌症相关死亡的主要原因之一^[34],病死率高,预后差^[35]。14-3-3 ζ 作为肿瘤相关蛋白,在HCC中高度表达。14-3-3 ζ 蛋白可与 α B-crystallin、HO-1、Bax、Ax1等蛋白分子相互作用,可诱导p-Akt/HIF-1 α 、c-Jun-NH(2)端激酶和p38/MAPK通路、ASK1等信号通路,作为几个信号级联的中心枢纽参与HCC的增殖、凋亡、侵袭、转移和治疗耐药,从而促进HCC的发生发展。本文所述研究提示14-3-3 ζ 蛋白可能成为HCC的治疗靶点,但目前仅有针对14-3-3蛋白的多肽抑制剂如R18和R18的二聚体(difopein),但是由于缺乏亚型特异性,其在临床上的应用受到了限制^[36-37]。另外,可通过RNA干涉或反义RNA靶向14-3-3 ζ ,使其沉默或降解,从而达到抑制肿瘤目的,但存在脱靶效应^[38]。目前也有关于14-3-3蛋白与靶蛋白相互作用的抑制剂BV02^[39]以及14-3-3与配体相互作用的稳定剂如壳梭孢素A^[40]和环孢素A^[41]等的研究。但直到目前为止,关于14-3-3 ζ 蛋白靶向治疗的研究仍不成熟,仍需解决如14-3-3 ζ 抑制剂的载体及亚型特异性的药物等诸多问题。14-3-3 ζ 蛋白在HCC中的作用使其有望成为早期筛查和诊断的潜在的生物学标记物以及复发转移及生存分析的临床预后标记物,但其作为一种独立的生物标志物的特异性和敏感性也有待进一步研究。通过探索14-3-3 ζ 在HCC中的多种作用机制,期许研发出特异的抑制14-3-3 ζ 生物学功能的药物,为HCC的治疗提供新的选择。综上所述,当前的研究表明14-3-3 ζ 在HCC的发生发展中发挥着重要的作用。14-3-3 ζ 蛋白在HCC的诊断、预后、化疗耐药性和治疗靶点方面显示出越来越大的潜力,具有重要的研究意义。期待能够通过14-3-3 ζ 蛋白在HCC发生发展中的作用机制的研究来进一步寻找可能的药物治疗靶点,从而为HCC患者的诊断治疗提供新的选择,

使HCC患者获得更好的临床预后。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):910–923. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.016.
Chen F, Zhao LJ. Research progress on mechanisms for occurrence of liver cancer and its treatment status[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(7):910–923. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.016.
- [3] Gan Y, Ye F, He XX. The role of YWHAZ in cancer: A maze of opportunities and challenges[J]. *J Cancer*, 2020, 11(8):2252–2264. doi: 10.7150/jca.41316.
- [4] Liu M, Liu X, Ren P, et al. A cancer-related protein 14–3–3 ζ is a potential tumor-associated antigen in immunodiagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):4247–4256. doi: 10.1007/s13277-013-1555-8.
- [5] Matta A, Siu KM, Ralhan R. 14–3–3 zeta as novel molecular target for cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(5):515–523. doi: 10.1517/14728222.2012.668185.
- [6] Lin Y, Sun L, Ye X. Expression of yhwaz and gene regulation network in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(6):3971–3981. doi: 10.3892/ol.2020.11481.
- [7] Moore BW, Perez VJ. Specific acidic proteins of the nervous system[J]. *Physiol Biochem Asp Nerv Integr*, 1967:343–359.
- [8] Sluchanko NN, Gusev NB. Oligomeric structure of 14–3–3 protein: what do we know about monomers?[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(24):4249–4256. doi: 10.1016/j.febslet.2012.10.048.
- [9] Neal CL, Yu D. 14–3–3 ζ as a prognostic marker and therapeutic target for cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(12):1343–1354. doi: 10.1517/14728222.2010.531011.
- [10] Lee IN, Chen CH, Sheu JC, et al. Identification of human hepatocellular carcinoma-related biomarkers by two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry[J]. *J Proteome Res*, 2005, 4(6):2062–2069. doi: 10.1021/pr0502018.
- [11] 唐裕福, 张怡冰, 冯晓东, 等. 14–3–3蛋白在人类疾病中的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(6):509–520. doi:10.11569/wcjd.v25.i6.509.
Tang YF, Zhang YB, Feng XD, et al. Role of 14–3–3 proteins in human diseases[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2017, 25(6):509–520. doi:10.11569/wcjd.v25.i6.509.
- [12] Wu YJ, Jan YJ, Ko BS et al. Involvement of 14–3–3 Proteins in Regulating Tumor Progression of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(2):1022–1036. doi: 10.3390/cancers7020822.
- [13] Andrews RK, Du X, Berndt MC. The 14–3–3zeta-GPIIb-IX-V complex as an antiplatelet target[J]. *Drug News Perspect*, 2007, 20(5):285–292. doi: 10.1358/dnp.2007.20.5.1120215.
- [14] Lim GE, Piske M, Lulo JE, et al. Ywhaz/14–3–3zeta Deletion Improves Glucose Tolerance Through a GLP-1-Dependent Mechanism[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(7):2649–2659. doi: 10.1210/en.2016-1016.
- [15] Berg D, Holzmann C, Riess O. 14–3–3 proteins in the nervous system[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(9):752–762. doi: 10.1038/nrn1197.
- [16] Choi JE, Hur W, Jung CK, et al. Silencing of 14–3–3zeta over-expression in hepatocellular carcinoma inhibits tumor growth and enhances chemosensitivity to cis-diamminedichloridoplatinum[J]. *Cancer Lett*, 2011, 303(2):99–107. doi: 10.1016/j.canlet.2011.01.015.
- [17] Lee YK, Hur W, Lee SW, et al. Knockdown of 14–3–3zeta enhances radiosensitivity and radio-induced apoptosis in CD133(+) liver cancer stem cells[J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46(2):e77. doi: 10.1038/emm.2013.151.
- [18] Tang Y, Zhang Y, Wang C, et al. 14–3–3 ζ binds to hepatitis B virus protein X and maintains its protein stability in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(11):5543–5553. doi: 10.1002/cam4.1512.
- [19] Tang Y, Lv P, Sun Z, et al. 14–3–3zeta up-regulates hypoxia-inducible factor-1 α in hepatocellular carcinoma via activation of PI3K/Akt/NF- κ B, CyrillecB signal transduction pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12):15845–15853.
- [20] 廖明媚, 王成志, 杨满意, 等. JAK2-STAT3信号通路在肝细胞癌中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(1):102–108. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.017.
Liao MM, Wang CZ, Yang MY, et al. Research progress of JAK2-STAT3 signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(1):102–108. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.017.
- [21] Song J, Zhang X, Liao Z et al. 14–3–3zeta inhibits heme oxygenase-1 (HO-1) degradation and promotes hepatocellular carcinoma proliferation: involvement of STAT3 signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):3. doi: 10.1186/s13046-018-1007-9.
- [22] Tang Y, Wang R, Zhang Y, et al. Co-Upregulation of 14–3–3zeta and P-Akt is Associated with Oncogenesis and Recurrence of

- Hepatocellular Carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(3):1097–1107. doi: 10.1159/000487351.
- [23] Geiger T, Sabanay H, Kravchenko-Balasha N, et al. Anomalous features of EMT during keratinocyte transformation[J]. PLoS One, 2008, 3(2):e1574. doi: 10.1371/journal.pone.0001574.
- [24] Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance[J]. Cancer Sci, 2010, 101(2):293–299. doi: 10.1111/j.1349–7006.2009.01419.x.
- [25] McGrail DJ, Mezencev R, Kieu QM, et al. SNAIL-induced epithelial-to-mesenchymal transition produces concerted biophysical changes from altered cytoskeletal gene expression[J]. FASEB J, 2015, 29(4):1280–1289. doi: 10.1096/fj.14–257345.
- [26] Jeanes A, Gottardi CJ, Yap AS. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression?[J]. Oncogene, 2008, 27(55):6920–6929. doi: 10.1038/onc.2008.343.
- [27] Eger A, Stockinger A, Park J, et al. beta-Catenin and TGFbeta signalling cooperate to maintain a mesenchymal phenotype after FosER-induced epithelial to mesenchymal transition[J]. Oncogene, 2004, 23(15):2672–2680. doi: 10.1038/sj.onc.1207416.
- [28] Morgan-Parkes JH. Metastases: mechanisms, pathways, and cascades[J]. AJR Am J Roentgenol, 1995, 164(5):1075–1082. doi: 10.2214/ajr.164.5.7717206.
- [29] Huang XY, Ke AW, Shi GM, et al. alphaB-crystallin complexes with 14–3–3zeta to induce epithelial-mesenchymal transition and resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57(6):2235–2247. doi: 10.1002/hep.26255.
- [30] Reichl P, Dengler M, van Zijl F, et al. Axl activates autocrine transforming growth factor-beta signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015, 61(3):930–941. doi: 10.1002/hep.27492.
- [31] Tang Y, Liu S, Li N, et al. 14–3–3zeta promotes hepatocellular carcinoma venous metastasis by modulating hypoxia-inducible factor-1alpha[J]. Oncotarget, 2016, 7(13):15854–15867. doi: 10.18632/oncotarget.
- [32] Chen M, Hu W, Xiong CL et al. miR-22 targets YWHAZ to inhibit metastasis of hepatocellular carcinoma and its down-regulation predicts a poor survival[J]. Oncotarget, 2016, 7(49):80751–80764. doi: 10.18632/oncotarget.13037.
- [33] Wang X, Shen H, Zhangyuan G, et al. 14–3–3zeta delivered by hepatocellular carcinoma-derived exosomes impaired anti-tumor function of tumor-infiltrating T lymphocytes[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2):159. doi: 10.1038/s41419–017–0180–7.
- [34] 李民,熊俊.《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》解读[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(7):785–789. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.07.003.
- Li M, Xiong J. Interpretation of guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2017 edition) [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(7):785–789. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2019.07.003.
- [35] 宁克,殷香保.肝细胞癌免疫治疗的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(2):234–240. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.02.015.
- Ning K, Yin XB. Research progress in immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(2):234–240. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.02.015.
- [36] Wang B, Yang H, Liu YC, et al. Isolation of High-Affinity Peptide Antagonists of 14–3–3 Proteins by Phage Display[J]. Biochemistry, 1999, 38(38):12499–12504. doi: 10.1021/bi991353h.
- [37] Diallo K, Oppong AK, Lim GE. Can 14–3–3 proteins serve as therapeutic targets for the treatment of metabolic diseases?[J]. Pharmacol Res, 2019, 139:199–206. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.021.
- [38] Yang X, Cao W, Zhang L, et al. Targeting 14–3–3zeta in cancer therapy[J]. Cancer Gene Ther, 2012, 19(3):153–159. doi: 10.1038/cgt.2011.85.
- [39] Mancini M, Corradi V, Petta S, et al. A new nonpeptidic inhibitor of 14–3–3 induces apoptotic cell death in chronic myeloid leukemia sensitive or resistant to imatinib[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 336(3):596–604. doi: 10.1124/jpet.110.172536.
- [40] Oecking C, Eckerskorn C, Weiler EW. The fusicoccin receptor of plants is a member of the 14–3–3 superfamily of eukaryotic regulatory proteins[J]. FEBS Lett, 1994, 352(2):163–166. doi: 10.1016/0014–5793(94)00949-x.
- [41] Ottmann C, Weyand M, Sassa T, et al. A Structural Rationale for Selective Stabilization of Anti-tumor Interactions of 14–3–3 proteins by Cotylenin A[J]. J Mol Biol, 2009, 386(4):913–919. doi: 10.1016/j.jmb.2009.01.005.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 简如丽, 刘霆. 14-3-3 ζ 蛋白在肝细胞癌发生发展中的作用及研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(7):884–889. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.07.013

Cite this article as: Jian RL, Liu T. Role of 14-3-3 ζ protein in occurrence and development of hepatocellular carcinoma and the research progress[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(7):884–889. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.07.013