

# KLF6在免疫调节及疾病中的研究进展

张先珍 肖蓉\*

(辽宁师范大学生命科学学院, 大连 116081)

**摘要** Krüppel样转录因子(Krüppel-like factor, KLF)家族含有18个成员, 其中成员KLF6又名锌指因子9(zinc finger factor 9, ZF9), 最初分离于胎盘组织, 其结构由N末端的酸性结构域、富含丝氨酸/苏氨酸的中间结构域和C末端的DNA结合结构域组成。作为转录调节因子, KLF6广泛表达于多种不同类型的正常组织中。当体内微环境变化时, KLF6异常表达, 从而参与调控细胞的多种过程, 包括细胞的增殖、分化、凋亡、焦亡以及炎症反应等。为了进一步揭示KLF6在免疫反应以及多种相关疾病中的调控作用及机制, 该文主要综述了KLF6的结构特征及其与巨噬细胞极化和运动功能, 肿瘤、急性肾损伤、神经炎症、免疫排斥、肝脏缺血再灌注损伤以及内皮细胞炎症等疾病的密切关系。这些发现提示, KLF6或可能成为生物标记物用于临床疾病的诊断, 亦可能成为治疗上述疾病的新靶点。

**关键词** KLF6; 炎症; 疾病

## Research Progress of KLF6 in Immune Regulation and Diseases

ZHANG Xianzhen, XIAO Rong\*

(School of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China)

**Abstract** The KLF (Krüppel-like factor) family contains 18 members, among which, member KLF6, also known as ZF9 (zinc finger factor 9), was initially isolated from placental tissue. It consists of an acidic domain at the N-terminal, an intermediate domain rich in serines/threonines, and a DNA-binding domain at the C-terminal. As a transcriptional regulatory factor, KLF6 is widely expressed in various types of normal tissues. When the microenvironment *in vivo* changes, KLF6 expresses abnormally, and participates in regulating various processes, including cell proliferation, differentiation, apoptosis, pyroptosis and inflammatory responses, etc. To further reveal the regulatory role and mechanism of KLF6 in immune responses and various related diseases, the structural characteristics of KLF6 and its close relationships with macrophage polarization and mobility function, as well as diseases including tumors, acute kidney injury, neuroinflammation, immune rejection, liver ischemia-reperfusion injury, endothelial cell inflammation, etc, were reviewed in the present paper. These findings suggest that KLF6 may serve as a biomarker for clinical diagnosis and as a novel therapeutic target for the aforementioned diseases.

**Keywords** KLF6; inflammation; disease

### 1 KLF6家族概况

1993年, MILLER等<sup>[1]</sup>从红细胞中首次发现Krüppel样转录因子1(Krüppel-like factor 1, KLF1)。此后, 研究人员陆续在哺乳动物中共发现了18个

KLF家族成员, 即KLF1~KLF18。目前, 成员KLF18尚存在争议。这是因为有研究认为编码KLF18的基因是由KLF17基因局部复制而产生的假基因<sup>[2]</sup>。对于KLF家族不同成员来说, 其结构和功能差异主要由高度可变的N末端所决定。该末端主要负责调节蛋白质之间的相互作用以及介导转录的激活或抑制。根据结构和功能特点, KLF家族可分为以下三类:

收稿日期: 2025-09-12

接受日期: 2026-01-08

\*通信作者。Tel: 0411-82157068, E-mail: xiaorong\_lnu@126.com

Received: September 12, 2025

Accepted: January 8, 2026

\*Corresponding author. Tel: +86-411-82157068, E-mail: xiaorong\_lnu@126.com

第一类含有KLF3、KLF8和KLF12, 主要为转录阻遏因子; 第二类含有KLF1、KLF2、KLF4、KLF5、KLF6和KLF7, 主要为转录激活因子; 第三类含有KLF9、KLF10、KLF11、KLF13、KLF14和KLF16, 主要通过结合常见的转录抑制因子——SIN3转录调控蛋白家族成员A(SIN3 transcription regulator family member A, Sin3A)发挥抑制作用。目前, 因对KLF15、KLF17和KLF18所知甚少, 所以暂未将其归类<sup>[3]</sup>。因KLF家族成员可以作为转录调节因子在多种疾病中发挥重要功能, 所以目前关于KLF家族成员, 尤其是KLF6的研究越来越多。本文主要针对KLF6的结构、功能及其与相关疾病的关系进行系统的梳理和阐述。

## 2 KLF6的结构

KLF6, 又被称为锌指因子9、核心启动子结合蛋白(core promoter-binding protein, CPBP)、核心启动子元件结合蛋白(core promoter element binding protein, COPEB)、B细胞源性蛋白1(B-cell-derived protein 1, BCD1)以及致瘤性抑制因子12(suppressor of tumorigenicity 12, ST12)<sup>[4]</sup>, 由KORITSCHONER等<sup>[5]</sup>首次从胎盘组织分离。据报道, 人KLF6基因位于10号染色体的短臂(10p15)上, 由4个外显子组成<sup>[6]</sup>。KLF6蛋白含有283个氨基酸残基, 由N末端的酸性结构域、富含丝氨酸/苏氨酸的中间结构域和C末端的DNA结合结构域组成(图1A)。其中, N末端的酸性结构域参与转录的激活, 富含丝氨酸/苏氨酸的中间结构域可被磷酸化修饰并参与转录和翻译后的调节; 而C末端具有由3个Cys2/His2锌指(zinc finger, ZF)模体组成的保守DNA结合结构域, 可识别并结合靶基因启动子中的GC盒和CACCC启动子元件<sup>[7]</sup>。此外, KLF6还包含三种剪切体, 分别是KLF6-SV1(Krüppel-like factor 6 splice variant 1)、KLF6-SV2(Krüppel-like factor 6 splice variant 2)和KLF6-SV3(Krüppel-like factor 6 splice variant 3)(图1B)。KLF6因其外显子2含有核定位信号(nuclear localization signal, NLS), 所以可定位于细胞核内, 并具有转录调节功能; 而KLF6-SV1和KLF6-SV2因缺失NLS而定位于细胞质, 且无转录调节作用。尽管KLF6-SV3含有NLS, 但是却不含外显子3。目前, 关于外显子3缺失对KLF6-SV3功能的影响, 还暂

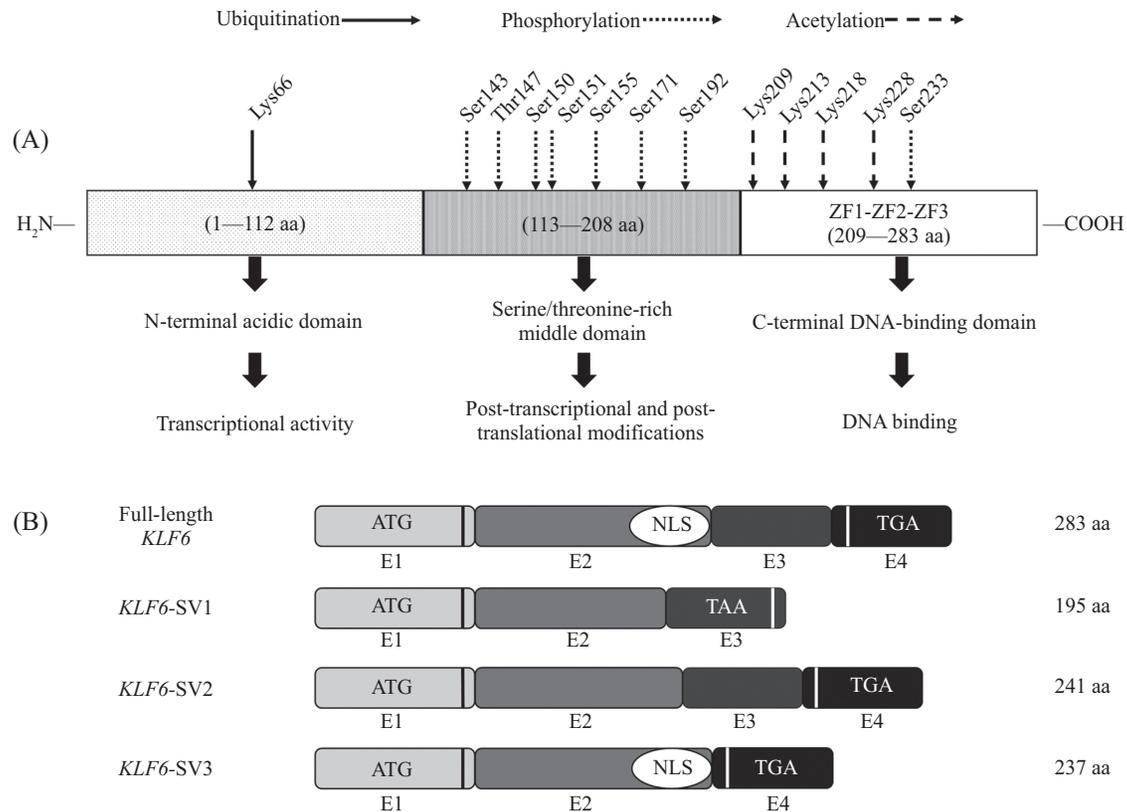
未有报道。此外, KLF6含有8个磷酸化位点, 包括Ser143、Thr147、Ser150、Ser151、Ser155、Ser171、Ser192和Ser233。其中, 糖原合成酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )在Ser143、Thr147、Ser151和Ser155位点对KLF6进行磷酸化修饰。这种修饰促进了KLF6对p21的转录激活作用<sup>[8]</sup>。另外, KLF6还含有4个Lys乙酰化位点, 分别是Lys209、Lys213、Lys218和Lys228, 以及1个泛素化位点Lys66<sup>[4,9-11]</sup>, 其中, 该泛素化位点与蛋白酶体介导KLF6的降解有关(图1A)。此外, KLF6还可以与乙酰转移酶[例如环磷腺苷效应元件结合蛋白(c-AMP response element binding protein, CREB)结合蛋白(CREB binding protein, CBP)、组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT) p300、p300/CBP相关因子(p300/CBP associated factor, PCAF)]结合, 从而促使KLF6自身乙酰化并激活其转录活性<sup>[12]</sup>。将KLF6第209位的赖氨酸突变为精氨酸(K209R)后, KLF6的乙酰化水平降低, 且其激活p21表达的能力受到抑制<sup>[4,13]</sup>。这再次从侧面说明KLF6乙酰化会增强自身的转录调控活性, 即KLF6的转录活性可受不同环境的影响, 从而调控不同靶基因使细胞表现出不同的生物学效应。除此之外, KLF6的转录激活还与组蛋白H3乙酰化水平上调有关。在胎盘JEG-3细胞中, 经曲古抑菌素A(trichostatin A, TSA)处理后, 乙酰化的组蛋白H3含量上升, 可促进KLF6的核定位及增强其转录活性<sup>[13-14]</sup>。

## 3 KLF6在免疫调节中的作用

作为转录调节因子, KLF6主要参与调控细胞的多种过程, 包括细胞的增殖<sup>[15]</sup>、分化<sup>[16]</sup>、凋亡<sup>[17]</sup>、焦亡<sup>[18]</sup>以及炎症反应等。近年来, 大量研究聚焦于KLF6在免疫反应中的调控作用及机制。

### 3.1 KLF6调控巨噬细胞极化

在炎症反应期间, 单核细胞从血液中迁移至组织内, 并发育成巨噬细胞, 此时巨噬细胞的表型为M0型。在正常情况下, KLF6的mRNA和蛋白质在人和小鼠的外周血单核细胞及巨噬细胞中均有丰富表达, 且在巨噬细胞中表达水平最高。然而, 在异常情况下, 巨噬细胞通过在转录水平调控KLF6等靶基因的表达, 进而使其自身表型在经典活化的M1型和交替活化的M2型之间发生转化, 从而调节炎症反



A: KLF6的结构及其翻译后修饰。KLF6的结构包括N末端的酸性结构域、富含丝氨酸/苏氨酸的中间结构域和C末端的DNA结合结构域。DNA结合结构域由3个ZF模体组成。KLF6蛋白翻译后修饰分别有磷酸化、乙酰化和泛素化修饰。B: *KLF6*基因及其剪切体。*KLF6*基因含有4个外显子,并在外显子2中含有NLS。此外,剪切体*KLF6-SV1*和*KLF6-SV2*分别含有3和4个外显子,但无NLS,而*KLF6-SV3*含有3个外显子和1个NLS。E1~E4代表外显子,ATG是起始密码子,TGA与TAA是终止密码子。

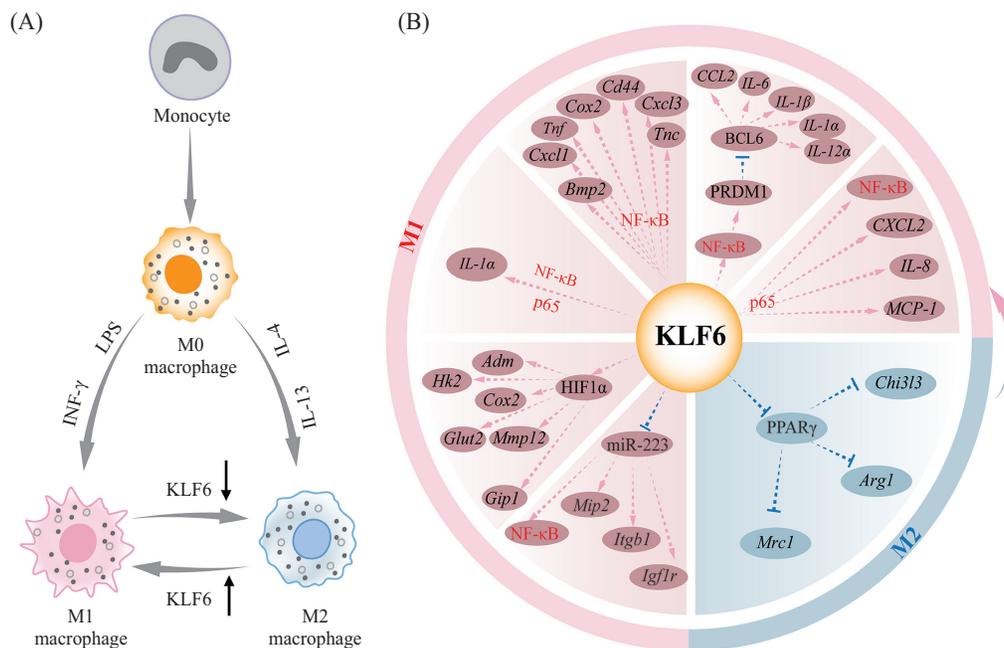
A: the structure of KLF6 and its post-translational modifications. The structure of KLF6 contains an N-terminal acidic domain, a serine/threonine-rich middle domain, and a C-terminal DNA-binding domain which is composed of three ZF motifs. The post-translational modifications of KLF6 include phosphorylation, acetylation, and ubiquitination. B: the *KLF6* gene and its splice variants. The *KLF6* gene contains four exons, with a NLS located in exon 2. Additionally, the splice variants *KLF6-SV1* and *KLF6-SV2* contain three and four exons, respectively, but not have a NLS, while *KLF6-SV3* contains three exons and a NLS. E1-E4 represent exons. ATG is the start codon, while TGA and TAA are stop codons.

图1 KLF6及其剪切体的结构(根据参考文献[4,7]修改)

Fig.1 The structures of KLF6 and its splice variants (modified from the references [4,7])

应。2014年,DATE等<sup>[19]</sup>采用干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理巨噬细胞,此时巨噬细胞为M1型,且KLF6 mRNA和蛋白质水平显著上调;而采用白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和IL-13处理巨噬细胞,此时巨噬细胞为M2型,且KLF6 mRNA和蛋白质水平显著下调。换句话说,KLF6在M1型巨噬细胞中的表达上调,而在M2型中的表达却下调(图2A)。在M1型巨噬细胞中,KLF6依赖p65与核因子- $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)协同促进促炎基因*IL-1 $\alpha$* 的mRNA表达。据报道,KLF6可在细胞核和细胞质中穿梭,但是,KLF6仅在细胞核中与p65相互作用,并且KLF6还可以与p65下游靶基因的启动子结合,进而促进p65与靶基因如C-X-C基序趋化因子配体2(C-X-C motif chemokine ligand 2,

*CXCL2*)、*IL-8*和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, *MCP-1*)启动子的结合从而促进其转录表达(图2B)<sup>[19]</sup>。同时,KLF6与p65的协同作用又可以促进NF- $\kappa$ B的转录<sup>[20]</sup>。与单独表达KLF6或p65的巨噬细胞相比,NF- $\kappa$ B的转录活性在同时过表达KLF6和p65的巨噬细胞中显著增强。然而,在M2型巨噬细胞中,KLF6却能够结合以及抑制具有抗炎作用的过氧化物酶体增殖激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ),从而在转录水平下调M2型巨噬细胞抗炎基因*Chi3l3*、*Arg1*和*Mrc1*的表达,从而使巨噬细胞向M1型极化<sup>[4,19]</sup>。此外,KIM等<sup>[4,21]</sup>还发现KLF6可以通过抑制B细胞淋巴瘤6(B cell lymphoma 6, BCL6)的表达来介导巨噬细胞的炎症反应。具体来说,在巨噬细胞中,BCL6是一



A: KLF6的表达与巨噬细胞的表型。单核细胞从血液迁移到组织中,并发育为M0型巨噬细胞。经IFN- $\gamma$ 和LPS刺激后,M0型巨噬细胞转化为M1型巨噬细胞;而经IL-4和IL-13刺激后,M0型巨噬细胞则转化为M2型巨噬细胞。KLF6含量高时,巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化;而KLF6含量低时,巨噬细胞则向M2型巨噬细胞极化。B:在巨噬细胞中,KLF6参与调控炎症及糖酵解相关基因的转录和表达。

A: the expression of KLF6 and the phenotype of macrophages. From the bloodstream, monocytes migrate into tissues and differentiate into M0 macrophages. After stimulation with IFN- $\gamma$  and LPS, M0 macrophages transform into the M1 phenotype; whereas after exposure to IL-4 and IL-13, M0 macrophages transform into the M2 phenotype. When the KLF6 content is high, macrophages polarize to the M1 type; while when the KLF6 content is low, they polarize to the M2 type. B: KLF6 is involved in regulating the transcription and expression of inflammatory and glycolysis related genes in macrophages.

图2 KLF6调控巨噬细胞极化(根据文献[4,19-23]修改)

Fig.2 KLF6 regulates macrophage polarization (modified from the references [4,19-23])

种可诱导的,与炎症基因表达有关的序列特异性抑制因子。KLF6与NF- $\kappa$ B共同作用,通过提高PR结构域蛋白1(PR domain containing 1, with ZNF domain, PRDM1)的表达水平来抑制BCL6 mRNA的转录和BCL6蛋白的表达,进而促进促炎基因C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 和IL-12 $\alpha$ 的表达,从而促进巨噬细胞的炎症反应。这同样说明KLF6可以促进巨噬细胞向M1型极化。

以上这些事实说明了KLF6可以成为巨噬细胞极化的分子开关,即可以依赖p65成为NF- $\kappa$ B的共激活因子,与NF- $\kappa$ B协同作用促进促炎基因IL-1 $\alpha$ 的表达,或促进PRDM1的表达来抑制具有抗炎作用的转录因子BCL6的表达,进而促进促炎基因——CCL2、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-12 $\alpha$ 的表达,从而促进巨噬细胞向M1型极化,或者抑制具有抗炎作用的PPAR $\gamma$ 的表达来抑制抗炎基因Chi3l3、Arg1和Mrc1的表达,从而抑制巨噬细胞向M2型极化(图2B)。

在损伤和炎症部位,组织微环境以低氧浓度和营养物质供应不足为主要特征。应答的巨噬细胞需要克服这种低氧和营养缺乏的不利环境才能到达炎症部位对宿主进行保护以及组织修复。这一过程需要依赖糖酵解途径来获得能量。以往研究表明,缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF1 $\alpha$ )不仅可以与巨噬细胞免疫反应关联起来,还能够对糖酵解相关基因的转录进行调控。在巨噬细胞中,KLF6能够通过促进HIF1 $\alpha$ 的表达,进而促进炎症反应和糖酵解相关基因的表达。具体来说,在由热灭活白念珠菌(heat-killed *Candida albicans*, HKCA)处理的小鼠骨髓源性巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMDMs)中,KLF6的缺失降低了由NF- $\kappa$ B调节的促炎基因,例如Cxl3、Bmp2、Cox2、Tnc、Cd44、Cxcl1和Tnf等的表达水平。这说明KLF6的缺失会降低巨噬细胞中炎症信号通路相关基因的表达水平。此外,KLF6缺失还会降低巨噬细胞中HIF1 $\alpha$  mRNA和蛋白的表达水平。结合体外、

离体以及体内实验结果,在*KLF6*缺失的BMDMs中,经LPS诱导后,炎症基因(*Adm*、*Cox2*和*Mmp12*等)和糖酵解相关基因(*Hk2*、*Glut2*和*Gip1*等)的表达水平显著降低,然而在上述细胞中,HIF1 $\alpha$ 的过表达却能够促进炎症基因和糖酵解基因的表达<sup>[22]</sup>。综上,这些结果证实*KLF6*通过促进HIF1 $\alpha$ 的表达进而发挥促炎作用以及通过促进糖酵解基因的表达来为巨噬细胞提供能量。此外,*KLF6*还可促进由NF- $\kappa$ B调节的促炎基因的表达(图2B)。这提示*KLF6*正向调控M1型巨噬细胞的极化与促炎功能。

据报道,*KLF6*还可通过调控miRNAs的表达来参与炎症反应。2019年,KIM等<sup>[23]</sup>研究发现,在人和小鼠中,当单核细胞向巨噬细胞分化时,巨噬细胞中miR-223的表达水平显著减少,而*KLF6*的表达水平却增加。随后他们利用*KLF6*特异性siRNA和*KLF6*过表达质粒对巨噬细胞系RAW264.7细胞进行处理,以改变其*KLF6*的表达水平。结果发现,当*KLF6*表达水平显著降低时,miR-223的表达水平上升;而当*KLF6*过表达时,miR-223的表达水平则下降。这些结果提示*KLF6*对巨噬细胞miR-223的表达具有负向调控作用。染色质免疫共沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)以及荧光素酶报告系统结果表明*KLF6*在miR-223启动子区富集并直接抑制其表达。在*KLF6*基因敲除的巨噬细胞中,miR-223表达水平升高,但NF- $\kappa$ B和促炎基因(*Mip2*、*Itgb1*和*Igflr*等)的表达水平却降低;而采用miR-223抑制剂阻断miR-223的表达却能逆转这一现象。上述结果证实*KLF6*能够通过结合miR-223的启动子来抑制其表达,从而在巨噬细胞中上调NF- $\kappa$ B和促炎基因的表达(图2B),进而发挥促炎作用<sup>[4,23]</sup>。这同样从侧面证实*KLF6*参与促进巨噬细胞向M1型极化。

### 3.2 *KLF6*促进巨噬细胞的运动

2016年,KIM等<sup>[21]</sup>通过腹腔注射硫乙醇酸盐来引发小鼠急性腹膜炎,并对炎症部位的巨噬细胞计数。结果显示,与对照组相比,在*KLF6*敲除的小鼠中,巨噬细胞向炎症部位的募集能力显著减弱。随后,采用LPS处理BMDMs。结果显示,BMDMs敲除*KLF6*后,其迁移和侵袭能力下降。同时,RAW264.7细胞过表达*KLF6*后其迁移和侵袭能力增强。上述结果表明,经炎症刺激后,*KLF6*能够增强巨噬细胞的运动能力。

## 4 *KLF6*参与调控疾病的发生和发展进程

*KLF6*广泛表达于多种不同类型的正常组织中,且在多种人类疾病中表达异常。其中,杂合性缺失、体细胞突变、启动子超甲基化或非编码RNA抑制是导致*KLF6*失活或表达下调最主要的原因<sup>[24]</sup>。鉴于*KLF6*参与调控了多种疾病的发生和发展进程,因此其可能成为生物标记物用于临床相关疾病的诊断,并作为一个新靶点为疾病的治疗提供新的思路。

### 4.1 *KLF6*与肿瘤

在大多数肿瘤,如胃癌<sup>[25-29]</sup>、乳腺癌<sup>[30-31]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[32]</sup>、透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)<sup>[33-34]</sup>、胶质母细胞瘤<sup>[35-36]</sup>、食管癌<sup>[37]</sup>和口腔癌<sup>[38]</sup>中,*KLF6*起抑癌作用,是一种肿瘤抑制因子。作为肿瘤抑制因子,*KLF6*可通过多种机制抑制肿瘤的发生和发展进程。目前,有研究总结了*KLF6*抑癌机制为:*KLF6*能够与细胞周期蛋白D1(cyclin D1)结合,从而阻止其与细胞周期蛋白依赖性激酶4和6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)形成活性复合体,进而抑制视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)在Ser795位点的磷酸化。另外,*KLF6*还通过破坏cyclin D1/CDK4复合物的形成,从而使p21重新分布到cyclin E/CDK2复合物上,进而抑制Rb的磷酸化。这两条途径都能够通过阻滞Rb的磷酸化来抑制E2F转录因子(E2F transcription factor)的释放,从而阻止细胞从G<sub>1</sub>期进入S期,最终抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[39]</sup>。此外,*KLF6*还可以通过不依赖p53来激活p21、下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达或是降低原癌蛋白的致癌活性等机制来抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[40]</sup>。

除了上述报道的机制外,AHRONIAN等<sup>[41]</sup>还探究了*KLF6*在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的作用机制。研究发现,*KLF6*在HCC中的表达下调。当HCC细胞系(如BL185、045-2a和1330-2细胞系)敲除*KLF6*后,三株细胞的迁移能力都显著增强。作用机制为:*KLF6*缺失可导致Vav鸟嘌呤核苷酸交换因子3(Vav guanine nucleotide exchange factor 3, Vav3)的表达上调,进而促进Ras相关C3肉毒毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)的表达,从而增强HCC细胞的迁移能力。在HCC小鼠模型中,单拷贝*KLF6*缺失进一步促进了HCC的形成、HCC细胞由肝脏向肺部转移以及小鼠生存率

降低等。上述结果表明KLF6可以抑制HCC细胞的迁移。近年来,有研究采用天然活性产物或代谢物通过恢复KLF6的表达来抑制HCC的进程。2020年,CAI等<sup>[42]</sup>研究发现,丹皮酚在HCC细胞系如Hep3B、Huh-7细胞和异种移植瘤模型中可以通过降低miR-21-5p的表达水平从而解除miR-21-5p对KLF6 3'UTR区的抑制作用,进而上调KLF6的表达,抑制细胞的活力、迁移和侵袭,并引发细胞凋亡来降低肿瘤的体积和重量。2025年,WANG等<sup>[43]</sup>研究发现长链脂酰肉碱(long-chain acylcarnitines, LCACs)可以通过促进KLF6的表达进而抑制HCC的发生。具体机制为,LCACs进入线粒体后可生成乙酰辅酶A,然后乙酰辅酶A通过促进位于KLF6启动子区域组蛋白H3的Lys14乙酰化,从而促进KLF6的表达,进而激活p21的表达,最终抑制HCC细胞增殖。上述结果表明,KLF6在肝癌的发生及进程中发挥了非常重要的作用。

近年来,由于外泌体具有较低免疫原性和毒副作用,较高稳定性和耐受性,以及易通过血脑屏障等特性而被用作药物载体。其中,M1型巨噬细胞外泌体(M1 macrophage exosomes, M1-exos)被证明具有抗肿瘤以及肿瘤靶向能力。2025年,GOU等<sup>[44]</sup>报道KLF6经由M1-exos包裹后,被递送至肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)中发挥抑癌作用。换句话说,M1-exos敲除KLF6后,可促进LUAD细胞的增殖、迁移和侵袭。烷基化修复同源蛋白5(alkylation repair homolog protein 5, ALKBH5)是一种RNA m<sup>6</sup>A去甲基化酶,可减少KLF6的m<sup>6</sup>A修饰,从而破坏KLF6的稳定性,降低其在M1巨噬细胞和LUAD细胞中的表达水平,从而逆转M1-exos对LUAD细胞的抗癌作用。这意味着M1-exos通过降低由ALKBH5介导的KLF6去甲基化来抑制LUAD的生长。上述研究结果为LUAD基于外泌体的免疫治疗提供了潜在策略。

与上述研究结果不同,有报道证实KLF6还可以促进肿瘤的发生和发展进程。2024年,LIN等<sup>[45]</sup>通过单细胞RNA测序及RT-qPCR技术确定KLF6在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者肿瘤组织中的表达水平较高,并且免疫组织化学技术(immunohistochemistry technique, IHC)评分结果进一步证实KLF6在PDAC患者发生浸润的肿瘤细胞中含量较多。与正常的胰腺导管细胞如HPNE细胞相比,KLF6在胰腺癌细胞PATU-8988和PANC1细胞系中表达水平较高。将这两种细胞系敲除KLF6后,

PATU-8988和PANC1细胞增殖活性被显著抑制。同时,在患者来源类器官(patient-derived organoid, PDO)模型中,敲除KLF6同样也抑制了类器官的增殖能力。Transwell实验表明,KLF6增强了胰腺癌细胞PATU-8988和PANC1的迁移和侵袭能力。上述结果说明,KLF6还可通过增强PDAC细胞的增殖和转移活性来促进PDAC的进展。这意味着KLF6有望成为PDAC的新型诊断生物分子和潜在的治疗靶点。

同样,在肠道肿瘤的发生过程中,Th17细胞存在一个能自发诱导肠道上皮癌变的特殊亚群,即Th17细胞亚群。该亚群的致瘤性不依赖IL-17的表达,而是依赖于KLF6、T细胞表达的T盒(T box expressed in T cells, T-bet)和IFN- $\gamma$ 的表达。2024年,FESNEAU等<sup>[46]</sup>研究发现,KLF6在Th17细胞亚群中高表达,并通过结合T-box转录因子21(T-box transcription factor 21, *Tbx21*)启动子的保守非编码序列0(conserved noncoding sequence 0, CNS0)区域从而促进T-bet表达。而T-bet的表达对于Th17细胞的致瘤能力至关重要。然而,当KLF6缺失后,T-bet的表达水平显著降低,且Th17细胞的致瘤能力受到明显抑制。此外,转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)信号通路可以通过抑制KLF6的表达进而抑制T-bet表达,从而阻止Th17细胞进入致瘤状态。上述结果表明,靶向KLF6-T-bet轴,有望抑制Th17细胞的致瘤能力。这不仅为肠道肿瘤的治疗提供新的方向,同时也可能成为治疗Th17相关肿瘤的新策略<sup>[46]</sup>。

此外,KLF6还能通过调控脂质稳态来促进肿瘤的发生。2019年,SYAFRUDDIN等<sup>[47]</sup>研究发现在ccRCC中,KLF6通过两条途径促进脂质代谢,进而促进ccRCC的生长,具体机制如下:在ccRCC中,HIF2A通过部分激活超级增强子促进KLF6的表达,然后KLF6再促进血小板衍生生长因子-B(platelet-derived growth factor B, PDGFB)的表达,进而激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)和脂质代谢的下游调控因子固醇调控元件结合转录因子1(sterol regulatory element binding transcription factor 1, SREBF1)和SREBF2的表达。此外,KLF6还可以不依赖mTORC1促进SREBF1和SREBF2的表达。总之,KLF6通过对脂质代谢的促进作用,进而促进ccRCC的生长。

除此之外, KLF6还可在多种肿瘤(如胃癌<sup>[48]</sup>、食管癌<sup>[49]</sup>和颅内动脉瘤<sup>[50]</sup>等)中发挥促进作用。在不同的微环境中, 表达水平发生改变的KLF6通过复杂的细胞内调控机制来影响多种不同类型肿瘤的发生和发展进程。因此, KLF6有望成为多种肿瘤疾病治疗的靶点之一。

#### 4.2 KLF6与急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)以缺血性AKI最为常见, 多由缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤、炎症以及氧化应激诱发。2020年, LI等<sup>[51]</sup>研究发现KLF6的mRNA和蛋白质在缺血性AKI中大量表达。此外, 他们利用大鼠IR模型证明KLF6的大量表达会在血清和肾脏中增加促炎因子如细胞间黏附因子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和MCP-1 mRNA和蛋白的浓度, 同时减少抗炎因子IL-10 mRNA和蛋白的浓度。然而, 敲低KLF6的表达可减轻由IR诱导的炎症反应。这提示KLF6可促进由IR而导致的肾损伤。在体外缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)损伤模型中, H/R处理能够显著提高肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cell, RTEC) HK-2中KLF6的表达水平; 而在HK-2细胞中转染siRNA后, KLF6表达水平下降, 此时由H/R诱导的促炎细胞因子ICAM-1、MCP-1和TNF- $\alpha$ 的表达下调。这提示KLF6可通过促进RTEC中炎症因子的表达来参与肾脏IR损伤。在由IR损伤而导致的AKI模型中, ZHANG等<sup>[40,52]</sup>研究发现miR-181d-5p可以通过结合KLF6的3'UTR来抑制KLF6的表达, 从而抑制IR损伤相关因子如IL-6以及TNF- $\alpha$ 的表达进而抑制炎症反应, 同时抑制RTEC的凋亡, 最终在体内减轻肾脏IR损伤并改善肾功能。2022年, GAO等<sup>[53]</sup>在脓毒性急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SAKI)中发现, KLF6通过结合miR-223-3p启动子, 来抑制miR-223-3p的表达, 并促进炎症小体NLRP3(nucleotide-binding domain-like receptor protein 3)的表达, 从而激活NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 通路, 进而加重RTEC焦亡, 最终导致SAKI。2025年, MASILAMANI等<sup>[54]</sup>发现KLF6通过结合鸟氨酸脱羧酶1(ornithine decarboxylase 1, ODC1)的启动子来抑制ODC1转录, 从而激活NF- $\kappa$ B信号通路, 并减少自噬, 进而促进巨噬细胞焦亡, 最终加重SAKI中的炎症反应和组织损伤。

鉴于KLF6具有促炎作用, 若靶向KLF6则有望缓解SAKI或全身性炎症。上述结果意味着KLF6在AKI中发挥促炎的功能, 有望成为一个新的AKI标志物, 并且可用于AKI的早期诊断。

#### 4.3 KLF6与神经炎症

在大脑中, 小胶质细胞是主要的先天免疫细胞, 也和巨噬细胞一样有两种表型, 即M1和M2表型。小胶质细胞M1表型的激活能够增强促炎因子如白细胞介素等的分泌, 而M2表型的激活则与抗炎作用以及神经保护相关。近年来, 有研究报道小胶质细胞可以通过转变其表型来调节神经炎症的进展。据报道, 急性甲醇中毒(acute methanol poisoning, AMP)会导致炎症细胞在脑组织中浸润, 并介导神经元凋亡。2022年, ZHOU等<sup>[55]</sup>采用甲醇灌胃法建立了AMP大鼠模型, 结果显示AMP可以加速小胶质细胞活化, 并促进脑组织中的炎症反应和氧化应激。在AMP大鼠模型的脑组织和小胶质细胞中, 具有抑制炎症功能的miR-124的表达受到抑制, 而KLF6的表达却上调。随后, 上调miR-124的表达能够加速小胶质细胞向M2表型极化。具体机制为, miR-124可以直接靶向抑制KLF6的表达进而降低磷酸化核转录因子- $\kappa$ B(phosphorylated nuclear factor- $\kappa$ B, p-NF- $\kappa$ B)蛋白含量, 并升高细胞核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)蛋白含量从而加速小胶质细胞向M2表型极化, 最终减少炎症反应和氧化应激。此外, miR-124/KLF6轴还可以通过调控小胶质细胞极化来影响神经元活性, 即敲低miR-124可促进AMP对神经元的损伤, 相反, 下调KLF6表达能够减少神经元损伤。总而言之, miR-124可以靶向抑制KLF6的表达进而促进小胶质细胞由M1表型向M2表型极化, 从而减轻由AMP导致的神经元损伤, 即抑制神经炎症的发生。除此之外, miR-22-3p也被报道可以通过抑制由硝酸甘油(nitroglycerin, NTG)诱导而引起的KLF6表达上调, 从而抑制c-Fos、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的表达, 进而减轻由NTG引起的痛觉过敏和神经炎症。该结果从侧面显示了KLF6在神经炎症中的促炎作用<sup>[56]</sup>。

#### 4.4 KLF6与免疫排斥

免疫排斥是同种异体移植的一大难题。尽管免疫抑制剂是治疗免疫排斥反应的有效手段, 但是却存

在副作用。近年来,采用免疫抑制性细胞外囊泡(extracellular vesicles, Evs)可有效治疗多种炎症或自身免疫性疾病。2023年,WEI等<sup>[57]</sup>采用雷帕霉素(Rapamycin, Rapa)处理髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的外泌体(Rapa-Exo),并将其注射至移植角膜的小鼠中,结果显示同种异体移植排斥反应显著减轻,而抑制miR-181d-5p表达却消除了Rapa-Exo的抗排斥作用。这说明Rapa-Exo依赖miR-181d-5p发挥抗排斥作用。同时,BMDMs经LPS刺激后,Rapa-Exo中miR-181d-5p可在体外发挥抑制炎症的作用。此外,靶点预测和双荧光素酶报告基因检测结果表明miR-181d-5p可与KLF6的3'UTR结合。换句话说,KLF6是miR-181d-5p在炎症调节和同种异体移植排斥反应中的直接靶点。与对照相比,在经LPS处理的BMDMs中转染siKLF6后,IL-6和TNF- $\alpha$ 等促炎因子表达下调。同样,在转染siKLF6的同种异体移植植物中,也出现了类似的结果。这些结果说明,siRNA靶向KLF6可以显著抑制炎症反应,并延长角膜异体移植物的存活时间。同时,这也从侧面说明KLF6发挥促炎的作用。总之,源于Rapa-Exo的miR-181d-5p通过结合KLF6的3'UTR来抑制KLF6表达,以减轻炎症反应进而缓解角膜移植的排斥反应。

#### 4.5 KLF6与肝脏IR损伤

IR损伤是肝移植(liver transplantation, LT)中常见的问题。2023年,LI等<sup>[58]</sup>利用小鼠IR损伤的肝脏切片,通过免疫组化分析技术观察到肝IR损伤后KLF6的mRNA和蛋白质表达均显著上调。随后,LI等<sup>[58]</sup>通过尾静脉注射腺病毒来递送shRNA以敲低小鼠KLF6。与正常小鼠相比,KLF6敲低后小鼠血清中常见的肝损伤标志物含量显著提高,例如:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)以及促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-6和趋化因子CXCL2;同时,在肝组织中,中性粒细胞和巨噬细胞的浸润明显增强,且肝细胞凋亡的数目增加。与此相反,过表达KLF6却逆转了这些现象,即肝脏中KLF6的过表达能够明显减轻由IR引起的肝细胞损伤和炎症反应。同时,这也表明KLF6除具有促进炎症作用外,还具有抑制炎症的作用。此外,在H/R模型中,KLF6可以通过抑制自噬进而减轻由H/R而导致的肝细胞系——AML12细胞损伤。在AML12细胞中,KLF6的表达水平与自噬基因Beclin1

水平呈现负相关。结合染色质免疫共沉淀-实时定量PCR(chromatin immunoprecipitation-quantitative PCR, ChIP-qPCR)和荧光素酶报告基因实验结果,KLF6在Beclin1基因启动子区域富集,并与其结合从而抑制Beclin1转录表达。此外,有研究报道哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在自噬的调控中起核心作用。在AML12细胞中,无论KLF6是否被敲除,mTOR和Unc-51样自噬激活激酶1(Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)的总蛋白水平都无显著差异。当KLF6被敲除后,mTOR的磷酸化水平降低,而ULK1的磷酸化水平提高;当KLF6过表达时,mTOR的磷酸化水平提高,而ULK1的磷酸化水平降低。这表明过表达KLF6能够激活mTOR/ULK1信号通路。简而言之,KLF6通过结合Beclin1的启动子区域从而抑制Beclin1的转录,同时激活mTOR/ULK1通路,进而抑制肝细胞自噬的过度激活,最终保护肝脏免受IR损伤<sup>[58]</sup>。

上述研究结果说明KLF6能够抑制肝细胞自噬,与此相反,还有研究发现KLF6是自噬的激活剂。2017年,SYDOR等<sup>[59]</sup>在对急性肝损伤(acute liver injury, ALI)以及急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)后肝脏再生的研究中发现KLF6是自噬的转录激活剂,即KLF6会促进自噬。具体机制如下:在ALI和ALF中,KLF6表达上调,并依赖p53与自噬基因如ATG7的启动子区域结合从而促进ATG7转录表达,进而促进自噬的发生。而当HepG2细胞不存在p53时,KLF6也可与Beclin1基因的启动子区域结合从而促进Beclin1的转录激活。2024年,BAO等<sup>[60]</sup>在ALF患者的血清中发现miR-21的表达显著上调,并揭示miR-21通过结合KLF6的3'UTR区来抑制KLF6表达,从而抑制肝细胞自噬,再通过促进促炎因子IL-23的表达来引发炎症反应,造成肝细胞坏死,最终导致ALF。换句话说,miR-21能够抑制自噬,而KLF6则可促进自噬并可阻断由miR-21诱导而导致的IL-23表达上调、自噬抑制以及肝细胞坏死。

#### 4.6 KLF6与内皮细胞炎症

2023年,FOWLER等<sup>[61]</sup>在内皮细胞炎症与胆固醇稳态的研究中发现,固醇调节元件结合蛋白2(sterol regulatory element binding protein 2, SREBP2)直接通过转录激活KLF6的表达来调节内皮细胞对细胞因子如TNF- $\alpha$ 的反应。具体来说,在内皮细胞未受到炎症刺激时,当胆固醇含量高时,SREBP2被锁

定在内质网中,其转录会受到抑制。而当胆固醇含量低时,SREBP2会被SREBP裂解激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)从内质网转移到高尔基体,并切割成有组成活性的N-SREBP2。然而,在内皮细胞受到TNF- $\alpha$ 刺激时,SREBP2不受胆固醇浓度的影响可被强制切割为N-SREBP2。随后,N-SREBP2进入细胞核与KLF6的启动子结合来启动KLF6的转录,从而上调促炎因子IL-8的表达,进而促进内皮细胞炎症反应。上述结果表明,KLF6可能作为中间桥梁连接着胆固醇稳态与内皮细胞炎症反应,并在二者之间发挥重要的枢纽作用。

2021年,HAO等<sup>[62]</sup>发现非布司他能够通过上调KLF6的表达来抑制脑内皮细胞中由异丙酚引起的氧化应激和炎症反应,从而降低异丙酚对脑内皮细胞的毒性。同年,WEI等<sup>[63]</sup>研究发现,阿齐沙坦能够通过上调KLF6的表达来减轻由振荡剪切应力诱导的血管内皮功能障碍和炎症反应。2022年,XU等<sup>[64]</sup>研究发现,西格列汀可以通过促进KLF6表达,进而减轻由高糖诱导而引发的氧化应激和炎症反应,从而维持肾小球内皮细胞的通透性,最终减轻糖尿病肾损伤。综上,在内皮细胞中,非布司他、阿齐沙坦和西格列汀这些药物会与KLF6共同参与抑制炎症反应。上述结果表明,KLF6对内皮细胞也具有促进和抑制炎症的双重作用。

#### 4.7 KLF6与其他疾病

2016年,GOODMAN等<sup>[65]</sup>利用炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)模型以及在IBD患者中揭示了KLF6除了能够与NF- $\kappa$ B共同作用促进M1型巨噬细胞促炎基因MCP-1表达之外,还能够抑制信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的表达,进而抑制由IL-10诱导的抗炎基因——细胞因子信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)的表达。2025年,YANG等<sup>[66]</sup>在肺移植后急性肺损伤的研究中发现,过表达miR-124-3p可显著减轻体内炎症,同时增强肺组织修复,并改善氧合指标。相反,KLF6过表达逆转了miR-124-3p的治疗作用。同年,NG等<sup>[67]</sup>发现,在巨噬细胞中,TNF能够通过诱导KLF6的表达来促进干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)及其靶基因(*Tfec*、*Mitf*和*Lmo4*)等表达,从而促进由TNF诱导的促炎基因*Ptgs2*、*Cfb*、*Cd69*、*Gbp6*和*Vcam1*表达,进而放大

由TNF- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 诱导的炎症反应,并激活NF- $\kappa$ B信号通路,最终加速动脉粥样硬化的形成。上述研究结果表明,KLF6可作为潜在的炎症性肠病、急性肺损伤以及动脉粥样硬化的治疗靶点。

## 5 总结和展望

综上所述,KLF6作为一种重要的转录因子,在生物体内参与多种生物学过程(包括细胞的增殖<sup>[15]</sup>、分化<sup>[16]</sup>、凋亡<sup>[17]</sup>、焦亡<sup>[18]</sup>以及炎症反应<sup>[21]</sup>等)的调节。在免疫反应及相关疾病中,KLF6表达水平异常改变可造成促炎因子或抗炎因子表达水平的变化从而参与免疫反应的调节及相关疾病的进程。例如,KLF6可以与NF- $\kappa$ B共同作用,进而调节炎症因子的表达从而引发炎症反应。然而,当没有NF- $\kappa$ B参与时,KLF6也可以与其他因子协同参与炎症反应。在体内,多种不同的miRNA,例如,miR-21可与KLF6结合从而调节KLF6的表达,进而改变KLF6下游分子的表达水平。尽管目前对KLF6的研究已经取得诸多进展,但是仍存在一些问题。比如,已有研究仅浅析了KLF6的一级和二级结构,而尚未揭示其三级结构的全貌信息。随着人工智能在蛋白质结构预测领域的突破,相信科研人员可以借助AlphaFold平台,快速获得KLF6三级结构的预测结果,以进一步深入阐明KLF6结构与功能的关系。鉴于KLF6在炎症信号通路中具有非常复杂的功能,既可以促进炎症,又可以抑制炎症,其作用机制及如何调节还需要进一步深入研究。例如,在AKI中,KLF6是否还需要与其他炎症细胞因子直接结合,其参与何种炎症相关的信号通路以及可能对巨噬细胞的作用机制等都还需要后续研究去证明<sup>[51]</sup>。在体外,尽管KLF6在ALF中的作用及机制均已被阐明,但还仍需在体内,如在小鼠模型中进行验证<sup>[60]</sup>。同样,在神经炎症的研究中,miR-124/KLF6轴在AMP中的作用还缺少临床验证,并且该轴是否会对表皮细胞以及免疫细胞具有作用还仍未知,同样需要深入研究<sup>[55]</sup>。相信在不久的将来,随着KLF6的结构、功能及作用机制不断被阐明,临床可以将KLF6作为靶点来治疗以及预防相关疾病。

## 参考文献 (References)

- [1] MILLER I J, BIEKER J J. A novel, erythroid cell-specific murine transcription factor that binds to the CACCC element and is related to the Krüppel family of nuclear proteins [J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(5): 2776-86.

- [2] PEI J, GRISHIN N V. A new family of predicted Krüppel-like factor genes and pseudogenes in placental mammals [J]. *PLOS One*, 2013, 8(11): e81109.
- [3] GUI L K, LIU H J, JIN L J, et al. Krüppel-like factors in cardiomyopathy: emerging player and therapeutic opportunities [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1342173.
- [4] SYAFRUDDIN S, MOHTAR M, WAN MOHAMAD NAZARIE W, et al. Two sides of the same coin: The roles of KLF6 in physiology and pathophysiology [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10): 1378.
- [5] KORITSCHONER N P, BOCCO J L, PANZETTA-DUTARI G M, et al. A novel human zinc finger protein that interacts with the core promoter element of a TATA box-less gene [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(14): 9573-80.
- [6] CHEN Z, WU W, ZHENG C, et al. KLF6 facilitates differentiation of odontoblasts through modulating the expression of P21 *in vitro* [J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 20.
- [7] HU K, MA C, MA R, et al. Roles of Krüppel-like factor 6 splice variant 1 in the development, diagnosis, and possible treatment strategies for non-small cell lung cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(10): 4468-82.
- [8] LANG U E, KOCABAYOGLU P, CHENG G Z, et al. GSK3 $\beta$  phosphorylation of the KLF6 tumor suppressor promotes its transactivation of p21 [J]. *Oncogene*, 2013, 32(38): 4557-64.
- [9] SHI Y, YAO M, SHEN S, et al. Abnormal expression of Krüppel-like transcription factors and their potential values in lung cancer [J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28292.
- [10] WANG X, SUN K, XU Z, et al. Roles of SP/KLF transcription factors in odontoblast differentiation: from development to diseases [J]. *Oral Dis*, 2024, 30(6): 3745-60.
- [11] LI Z Y, ZHU Y X, CHEN J R, et al. The role of KLF transcription factor in the regulation of cancer progression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114661.
- [12] IQBAL A, YU H, JIANG P, et al. Deciphering the key regulatory roles of KLF6 and Bta-miR-148a on milk fat metabolism in bovine mammary epithelial cells [J]. *Genes*, 2022, 13(10): 1828.
- [13] JIANG N, NIU G, PAN Y H, et al. CBX4 transcriptionally suppresses KLF6 via interaction with HDAC1 to exert oncogenic activities in clear cell renal cell carcinoma [J]. *eBioMedicine*, 2020, 53: 102692.
- [14] CAMOLOTTI S A, RACCA A C, RIDANO M E, et al. PSG gene expression is up-regulated by lysine acetylation involving histone and nonhistone proteins [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55992.
- [15] KANG T, XING W, XI Y, et al. miR-543 regulates myoblast proliferation and differentiation of C2C12 cells by targeting KLF6 [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(12): 4827-37.
- [16] CHEN Z, XIE H, YUAN J, et al. Krüppel-like factor 6 promotes odontoblastic differentiation through regulating the expression of dentine sialophosphoprotein and dentine matrix protein 1 genes [J]. *Int Endod J*, 2021, 54(4): 572-84.
- [17] GUI T, WANG Y, ZHANG L, et al. Krüppel-like factor 6 rendered rat Schwann cell more sensitive to apoptosis via upregulating FAS expression [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82449.
- [18] HOU L, HE Q, WANG Y, et al. Nicotine induces macrophage pyroptosis via LINC01272/miR-515/KLF6 axis [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 263: 115265.
- [19] DATE D, DAS R, NARLA G, et al. Krüppel-like transcription factor 6 regulates inflammatory macrophage polarization [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(15): 10318-29.
- [20] ZHANG Y, LEI C Q, HU Y H, et al. Krüppel-like factor 6 is a co-activator of NF- $\kappa$ B that mediates p65-dependent transcription of selected downstream genes [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(18): 12876-85.
- [21] KIM G D, DAS R, GODUNI L, et al. Krüppel-like factor 6 promotes macrophage-mediated inflammation by suppressing B cell leukemia/lymphoma 6 expression [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(40): 21271-82.
- [22] KIM G D, NG H P, CHAN E R, et al. Krüppel-like factor 6 promotes macrophage inflammatory and hypoxia response [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 3209-23.
- [23] KIM G D, NG H P, PATEL N, et al. Krüppel-like factor 6 and miR-223 signaling axis regulates macrophage-mediated inflammation [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 10902-15.
- [24] HUANG Z, HE H, QIU F, et al. Expression and prognosis value of the KLF family members in colorectal cancer [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 6571272.
- [25] WANG Y, LU K, LI W, et al. MiR-200c-3p aggravates gastric cell carcinoma via KLF6 [J]. *Genes Genomics*, 2021, 43(11): 1307-16.
- [26] SANGODKAR J, SHI J, DIFEIO A, et al. Functional role of the KLF6 tumour suppressor gene in gastric cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(4): 666-76.
- [27] LI Z Y, ZHU Y X, CHEN J R, et al. The role of KLF transcription factor in the regulation of cancer progression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114661.
- [28] SHI S, LI D, LI Y, et al. LncRNA CR749391 acts as a tumor suppressor to upregulate KLF6 expression via interacting with miR-181a in gastric cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 569-78.
- [29] CUI Q, ZHANG R, ZHAO S, et al. Timosaponin B-II suppresses gastric cancer cell proliferation and induces apoptosis via the Nrf2/miR-455-3p/KLF6 pathway [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 894.
- [30] WANG K, REN Y, LIU Y, et al. MiR-4262 promotes proliferation and invasion of human breast cancer cells through directly targeting KLF6 and KLF15 [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(2): 277-83.
- [31] SUN S, CHEN H, SUN L, et al. Hotspot mutant p53-R273H inhibits KLF6 expression to promote cell migration and tumor metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 595.
- [32] MENG Z, YANG Y, LI S, et al. GSE1 promotes the proliferation and migration of lung adenocarcinoma cells by downregulating KLF6 expression [J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(10): 1490-506.
- [33] GAO Y, LI H, MA X, et al. KLF6 suppresses metastasis of clear cell renal cell carcinoma via transcriptional repression of E2F1 [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2): 330-42.
- [34] JIANG N, NIU G, PAN Y H, et al. CBX4 transcriptionally suppresses KLF6 via interaction with HDAC1 to exert oncogenic activities in clear cell renal cell carcinoma [J]. *eBioMedicine*, 2020, 53: 102692.
- [35] MASILAMANI A P, FERRARESE R, KLING E, et al. KLF6 depletion promotes NF- $\kappa$ B signaling in glioblastoma [J]. *Oncogene*, 2017, 36(25): 3562-75.
- [36] PU F F, SHI D Y, CHEN T, et al. SP1-induced long non-coding RNA SNHG6 facilitates the carcinogenesis of chondrosarcoma

- through inhibiting KLF6 by recruiting EZH2 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 59.
- [37] CHEN S G, WANG C H, HE R Q, et al. LncRNA CASC11 promotes the development of esophageal carcinoma by regulating KLF6 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(20): 8878-87.
- [38] HSU L S, HUANG R H, LAI H W, et al. KLF6 inhibited oral cancer migration and invasion via downregulation of mesenchymal markers and inhibition of MMP-9 activities [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(6): 530-5.
- [39] BENZENO S, NARLA G, ALLINA J, et al. Cyclin-dependent kinase inhibition by the KLF6 tumor suppressor protein through interaction with cyclin D1 [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3885-91.
- [40] YUCE K, OZKAN A I. The Krüppel-like factor (KLF) family, diseases, and physiological events [J]. *Gene*, 2024, 895: 148027.
- [41] AHRONIAN L G, ZHU L J, CHEN Y W, et al. A novel KLF6-Rho GTPase axis regulates hepatocellular carcinoma cell migration and dissemination [J]. *Oncogene*, 2016, 35(35): 4653-62.
- [42] CAI M, SHAO W, YU H, et al. Paeonol inhibits cell proliferation, migration and invasion and induces apoptosis in hepatocellular carcinoma by regulating miR-21-5p/KLF6 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5931-43.
- [43] WANG K, LAN Z, ZHOU H, et al. Long-chain acylcarnitine deficiency promotes hepatocarcinogenesis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(3): 1383-96.
- [44] GOU J, JIA T, SONG S, et al. M1 macrophage exosomes inhibit lung adenocarcinoma growth by up-regulating KLF6 via the reduction of ALKBH5-mediated KLF6 demethylation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, doi: 10.1007/s11010-025-05432-7.
- [45] LIN J, LIU P, SUN K, et al. Comprehensive analysis of KLF family reveals KLF6 as a promising prognostic and immune biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 177.
- [46] FESNEAU O, THEVIN V, PINET V, et al. An intestinal Th17 cell-derived subset can initiate cancer [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(9): 1637-49.
- [47] SYAFRUDDIN S E, RODRIGUES P, VOJTASOVA E, et al. A KLF6-driven transcriptional network links lipid homeostasis and tumour growth in renal carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1152.
- [48] YANG H, PENG M, LI Y, et al. LINC00703 acts as a tumor suppressor via regulating miR-181a/KLF6 axis in gastric cancer [J]. *J Gastric Cancer*, 2019, 19(4): 460-72.
- [49] LIU Z, ZHAO C, DU S, et al. MiR-4262 inhibits the development of esophageal cancer by negatively regulating KLF6 level [J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 115: 104476.
- [50] LIU Y, SU Y, CHEN L, et al. Exploring the roles and therapeutic implications of melatonin-mediated KLF6 in the development of intracranial aneurysm [J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2397568.
- [51] LI D, LIU X, LI C, et al. Role of promoting inflammation of Krüppel-like factor 6 in acute kidney injury [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 693-703.
- [52] ZHANG Y, LI C, GUAN C, et al. miR-181d-5p targets KLF6 to improve ischemia/reperfusion-induced AKI through effects on renal function, apoptosis, and inflammation [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 510.
- [53] GAO M, LI H, LIU Q, et al. KLF6 promotes pyroptosis of renal tubular epithelial cells in septic acute kidney injury [J]. *Shock*, 2022, 57(3): 417-26.
- [54] DING J, ZHANG S, ZHANG X. ODC1 loss upon KLF6 upregulation promotes macrophage pyroptosis and acute kidney injury in sepsis [J]. *Hum Cell*, 2025, 38(6): 163.
- [55] ZHOU S, LI J, ZHANG X, et al. MicroRNA-124 modulates neuroinflammation in acute methanol poisoning rats via targeting Krüppel-like factor 6 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13507-19.
- [56] YANG L, LI F, GUO L, et al. Upregulation of miR-22-3p alleviates hyperalgesia and neuroinflammation caused by migraine [J]. *Synapse*, 2025, 79(3): e70017.
- [57] WEI C, SUN Y, ZENG F, et al. Exosomal miR-181d-5p derived from rapamycin-conditioned MDSC alleviated allograft rejection by targeting KLF6 [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(34): 2304922.
- [58] LI J, YU D, HE C, et al. KLF6 alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 393.
- [59] SYDOR S, MANKA P, BEST J, et al. Krüppel-like factor 6 is a transcriptional activator of autophagy in acute liver injury [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8119.
- [60] BAO S, ZHENG W, YAN R, et al. miRNA-21 promotes the progression of acute liver failure via the KLF6/autophagy/IL-23 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(5): 80.
- [61] FOWLER J W M, BOUTAGY N E, ZHANG R, et al. SREBP2 regulates the endothelial response to cytokines via direct transcriptional activation of KLF6 [J]. *J Lipid Res*, 2023, 64(8): 100411.
- [62] HAO J, ZHANG W, TONG R, et al. Febuxostat prevents the cytotoxicity of propofol in brain endothelial cells [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(8): 5471-8.
- [63] WEI G, ZHU D, SUN Y, et al. The protective effects of azilsartan against oscillatory shear stress-induced endothelial dysfunction and inflammation are mediated by KLF6 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(6): 1-8.
- [64] XU L, SHAO F. Sitagliptin protects renal glomerular endothelial cells against high glucose-induced dysfunction and injury [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 655-66.
- [65] GOODMAN W A, OMENETTI S, DATE D, et al. KLF6 contributes to myeloid cell plasticity in the pathogenesis of intestinal inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(5): 1250-62.
- [66] YANG J, YIN X, ZHANG T. miR-124-3p derived from plasma exosomes enhances M2 macrophage polarization to treat acute lung injury [J]. *J Immunol*, 2025, 214(9): 2281-97.
- [67] NG H P, ZAFAR A, DIAMOND-ZALUSKI R, et al. Macrophage-Krüppel-like transcription factor 6 signaling promotes experimental atherogenesis [J]. *The American Journal of Pathology*, 2025, 195(9): 1719-35.