



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260112
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260112
China Journal of General Surgery, 2026, 35(5):978-989.

· 基础研究 ·

KLF5 转录激活 ESM1 促进胃癌恶性进展的作用及机制研究

马敏¹, 吴润柳², 周强¹, 郭一航¹, 陈森¹

(中南大学湘雅三医院 1. 胃肠外科 2. 乳甲外科, 湖南 长沙 410013)

摘要

背景与目的: Krüppel 样因子 5 (KLF5) 和内皮细胞特异性分子 1 (ESM1) 均与肿瘤发生发展密切相关, 但 KLF5 是否通过转录调控 ESM1 促进胃癌进展尚不明确。本研究探讨 KLF5 调控 ESM1 表达及其对胃癌恶性生物学行为的影响。

方法: 收集 30 例胃癌组织及配对癌旁组织, 采用 qRT-PCR、Western blot 及免疫组织化学检测 KLF5 和 ESM1 表达。利用 UALCAN 和 JASPAR 数据库分析 KLF5 与 ESM1 表达及潜在结合位点, 通过双荧光素酶报告基因实验和染色质免疫共沉淀 (ChIP-qPCR) 验证 KLF5 对 ESM1 的转录调控作用。构建 KLF5 和 ESM1 敲低及过表达胃癌细胞模型, 采用克隆形成、划痕实验及 Transwell 实验检测细胞增殖、迁移和侵袭能力; 建立裸鼠皮下移植瘤模型评价其体内作用。

结果: ESM1 在胃癌组织及细胞中表达均显著高于正常对照 (均 $P < 0.05$)。KLF5 在胃癌组织中亦呈高表达。JASPAR 数据库预测 KLF5 与 ESM1 启动子区域存在结合位点; 双荧光素酶和 ChIP-qPCR 实验进一步证实 KLF5 可直接结合 ESM1 启动子并激活其转录。敲低 KLF5 或 ESM1 均可显著抑制 AGS 和 HGC-27 细胞增殖、迁移及侵袭能力 (均 $P < 0.05$)。在 KLF5 敲低基础上过表达 ESM1 后, 上述抑制效应被明显逆转 (均 $P < 0.05$)。动物实验显示, 敲低 KLF5 可抑制移植瘤生长, 而过表达 ESM1 可部分恢复肿瘤生长能力。

结论: KLF5 通过直接转录激活 ESM1 促进胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及体内成瘤。KLF5-ESM1 轴可能成为胃癌诊断评估及靶向治疗的潜在分子靶点。

关键词

胃肿瘤; Krüppel 样因子 5; 内皮细胞特异性分子 1; 细胞增殖; 肿瘤浸润

中图分类号: R735.2

KLF5-mediated transcriptional activation of ESM1 in promoting malignant progression of gastric cancer

MA Min¹, WU Runliu², ZHOU Qiang¹, GUO Yihang¹, CHEN Miao¹

(1. Department of Gastrointestinal Surgery 2. Department of Breast and Thyroid Surgery, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract

Background and Aims: Krüppel-like factor 5 (KLF5) and endothelial cell-specific molecule 1 (ESM1) are closely associated with tumor progression. However, whether KLF5 promotes gastric cancer progression through transcriptional regulation of ESM1 remains unclear. This study investigated the regulatory relationship between KLF5 and ESM1 and their roles in GC progression.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82202397); 湖南省自然科学基金资助项目 (2023JJ40909)。

收稿日期: 2026-02-28; **修订日期:** 2026-05-18。

作者简介: 马敏, 中南大学湘雅三医院主治医师, 主要从事消化系统疾病方面的研究 (吴润柳为共同第一作者)。

通信作者: 陈森, Email: 15084886883@163.com

Methods: Thirty paired gastric cancer and adjacent normal tissues were collected. The expression of KLF5 and ESM1 was determined by qRT-PCR, Western blot and immunohistochemistry. The UALCAN and JASPAR databases were used to analyze gene expression and predict potential binding sites. Dual-luciferase reporter assays and chromatin immunoprecipitation-qPCR (ChIP-qPCR) were performed to verify the transcriptional regulation of ESM1 by KLF5. Functional assays including colony formation, wound-healing and Transwell assays were conducted to evaluate cell proliferation, migration and invasion. A nude mouse xenograft model was established to assess the in vivo effects.

Results: ESM1 expression was significantly elevated in gastric cancer tissues and cell lines compared with corresponding controls (all $P<0.05$). KLF5 was also highly expressed in GC tissues. Bioinformatics analysis predicted a KLF5-binding site within the ESM1 promoter region. Dual-luciferase reporter and ChIP-qPCR assays confirmed that KLF5 directly bound to the ESM1 promoter and transcriptionally activated ESM1 expression. Knockdown of either KLF5 or ESM1 significantly inhibited the proliferation, migration and invasion of AGS and HGC-27 cells (all $P<0.05$). ESM1 overexpression markedly reversed the suppressive effects induced by KLF5 silencing (all $P<0.05$). In vivo experiments further demonstrated that KLF5 knockdown inhibited xenograft tumor growth, whereas ESM1 overexpression partially rescued tumor growth.

Conclusion: KLF5 promotes gastric cancer cell proliferation, migration, invasion, and tumorigenesis by directly transcriptionally activating ESM1. The KLF5-ESM1 regulatory axis may serve as a promising molecular target for the diagnosis and treatment of gastric cancer.

Key words

Stomach Neoplasms; Krüppel-Like Factor 5; Endothelial Cell-Specific Molecule 1; Cell Proliferation; Neoplasm Invasiveness

CLC number: R735.2

胃癌是全球发病率、病死率均居前列的恶性肿瘤,东亚地区为高发区,约30%患者确诊时已为晚期,总体预后不佳^[1-2]。手术、放化疗、靶向及免疫治疗虽不断进展,但晚期胃癌患者5年生存率仍较低^[3-4]。因此,深入挖掘并鉴定胃癌恶性进展的关键调控分子与信号轴,对寻找精准诊疗靶点具有重要临床价值^[5-6]。

Krüppel样因子5(Krüppel-like factor 5, KLF5)是一类锌指结构转录因子,在肿瘤中呈组织特异性调控作用,可通过结合靶基因启动子调控转录,在胃癌中发挥促癌功能,与细胞增殖、侵袭密切相关^[7-9]。内皮细胞特异性分子1(endothelial cell-specific molecule 1, ESM1)是内皮细胞分泌性可溶性硫酸皮肤素蛋白聚糖,参与伪足形成与基质降解,在多种肿瘤中高表达并促进侵袭转移^[10-11]。已有研究提示ESM1在胃癌中发挥癌基因作用,但其上游转录调控机制尚不明确^[12-13]。

课题组在前期研究中基于JASPAR数据库预测发现KLF5可能结合ESM1启动子区域,推测KLF5

可能通过直接结合ESM1基因启动子区域,转录激活ESM1表达,进而推动胃癌细胞恶性生物学行为。本研究拟从临床样本、细胞功能、分子机制及动物模型层面,系统验证KLF5-ESM1调控轴在胃癌中的作用,明确KLF5对ESM1的直接转录调控关系,为胃癌发生、发展的机制研究与靶向干预提供理论依据与潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 实验动物、细胞与主要试剂

15只SPF级雄性BALB/c裸鼠(6周龄,18~20g)购自赛业(苏州)生物科技有限公司,生产许可证号:SCXK(苏)2022-0016,使用许可证号:SYXK(苏)2022-0061。动物实验经中南大学湘雅三医院动物伦理委员会批准(伦理号:2022-S049)。所用细胞系包括人正常胃上皮细胞GES-1及四株胃癌细胞(NCI-N87、MKN-45、AGS、HGC-27),均源自美国ATCC细胞库。CCK-8试剂盒购自上海爱

必信生物公司，辣根过氧化物酶（HRP）标记的山羊抗鼠/兔 IgG 购自上海碧云天生物科技有限公司，靶向 KLF5 以及 ESM1 的 shRNA 慢病毒载体及相应对照序列购自上海吉凯基因公司，KLF5 抗体、ESM1 抗体以及 β -actin 抗体均购自美国 Abcam 公司，ChIP 试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司，PrimeScript RT 试剂盒和 SYBR 预混液 ExTaqII 试剂盒均购自日本 Takara 公司。

1.2 临床组织样本

收集 2023 年 1 月—2025 年 2 月在中南大学湘雅三医院住院手术的 30 例胃癌患者的肿瘤和癌旁组织。本研究纳入标准为：经病理学确诊并接受根治性胃切除术，且术后证实为 R_0 切除的原发性胃癌患者。排除标准包括：合并其他恶性肿瘤病史、术前曾接受新辅助放疗或化疗，以及伴有精神类疾病或严重心脑血管系统疾病者。在 30 例入组患者中，男性 18 例、女性 12 例；年龄 52~68 岁，平均 (59.86 ± 4.38) 岁；分化程度：高分化 5 例，中分化 12 例，低分化 13 例；TNM 分期：I~II 期 14 例，III~IV 期 16 例；有淋巴结转移 23 例；侵及浆膜层 13 例。本研究方案获中南大学湘雅三医院伦理委员会批准（伦理号：2022-S049）。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养、转染与分组 GES-1、NCI-N87、MKN-45、AGS 与 HGC-27 细胞，用含 10% 胎牛血清、1% 双抗的 RPMI-1640 培养基，在 37℃、5% CO_2 条件下培养。为构建基因敲低与过表达模型，分别使用慢病毒载体（sh-NC、sh-KLF5、sh-ESM1）及质粒载体（pcDNA3.1-NC、pcDNA3.1-KLF5、pcDNA3.1-ESM1）转染 AGS 与 HGC-27 细胞。获得稳定表达的细胞株，用于后续实验。实验分为敲低对照组（sh-NC 组）、KLF5 敲低组（sh-KLF5 组）、ESM1 敲低组（sh-ESM1 组）、过表达对照组（oe-NC）、

KLF5 过表达组（oe-KLF5）、ESM1 过表达组（oe-ESM1）以及 sh-KLF5+oe-ESM1 组。

1.3.2 生物信息学分析预测 JASPAR 数据库（<http://jaspar.genereg.net>）预测分析 KLF5 与 ESM1 的结合位点。UALCAN 数据库（<https://ualcan.path.uab.edu>）检索并提取 KLF5 与 ESM1 在胃癌中的表达数据。该数据集包含 415 例胃癌组织及 34 例配对癌旁正常组织，用于分析基因的表达差异。

1.3.3 克隆形成实验 取对数生长期 AGS 与 HGC-27 细胞，以 6×10^2 /孔接种于 6 孔板中，常规培养 2 周。随后甲醇固定 20 min，0.1% 结晶紫染色 15 min，显微镜下计数克隆数。

1.3.4 Transwell 侵袭实验 采用孔径为 8 μm 的 24 孔 Transwell 小室进行实验。侵袭实验前在滤膜上铺基质胶。上室加入 3×10^4 个细胞，下室加入含 10% 胎牛血清的培养基。培养 24 h 后固定染色，随机选取 4 个视野进行细胞计数，实验重复 3 次。

1.3.5 Western blot 细胞总蛋白采用含 1% 蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液进行提取，并通过 BCA 法进行定量。等量蛋白样品经 SDS-PAGE 分离后，利用湿转法转移至 PVDF 膜。随后，将膜在室温下用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h，以封闭非特异性结合位点。封闭后，膜与特异性一抗于 4℃ 孵育过夜（KLF5 和 ESM1 抗体按 1:1 000 稀释， β -actin 内参抗体按 1:8 000 稀释）。经 TBST 洗膜后，再与 HRP 标记的山羊抗鼠/兔二抗（1:2 000 稀释）在 37℃ 下孵育 1 h。最后，使用 ECL 化学发光试剂显影，并通过化学发光成像系统采集信号。以 β -actin 作为内参进行标准化。

1.3.6 qRT-PCR 总 RNA 提取、逆转录、qPCR 按试剂盒说明书操作。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行定量分析，并以内参基因 β -actin 进行归一化处理。引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequence

基因名	正向引物(5'→3')	反向引物(5'→3')
KLF5	CCT GGT CCA GAC AAG ATG TGA	GAA CTG GTC TAC GAC TGA GGC
ESM1	CTT GCT ACC GCA CAG TCT CA	GCC ATG TCA TGC TCT TTG CAG
β -actin	GTC CAC CGC AAA TGC TTC TA	TGC TGT CAC CTT CAC CGT TC

1.3.7 细胞划痕实验 将 AGS 和 HGC-27 细胞接种于 24 孔细胞培养板中，待细胞融合至 80%~90% 时划一直线划痕。经 PBS 洗涤 3 次后，改用无血清培

养基继续培养，并在光学显微镜下记录 0 h 和 24 h 的划痕宽度以评估细胞迁移能力。

1.3.8 双荧光素酶报告基因实验 KLF5 的部分序列

及ESM1的启动子区域经上海三昂生物技术有限公司合成后,分别克隆至Promega公司的pmirGLO双荧光素酶表达载体中。构建包含野生型(WT)及突变型(MT)结合位点的报告质粒ESM1(WT/MT)。ESM1(WT/MT)通过Lipofectamine2000(赛默飞世尔科技)转染至293T细胞中48 h,同时转染载体对照(NC)或oe-KLF5,操作遵循厂商说明。通过Dual-Glo荧光素酶检测系统分析相对荧光素酶活性。

1.3.9 染色质免疫共沉淀-qPCR(ChIP-qPCR) 以AGS细胞为对象,按照ChIP试剂盒操作。KLF5抗体富集染色质片段,qPCR检测ESM1启动子区域富集水平。

1.3.10 裸鼠移植瘤实验 采用BALB/c裸鼠为研究对象,实验分组如下:NC组、sh-KLF5组、sh-KLF5+oe-ESM1组。经慢病毒转染的相应AGS细胞(每只 3×10^6 个细胞)通过皮下注射于裸鼠右上肢建立异种移植瘤模型,生长16 d计算肿瘤体积。实验结束后吸入异氟烷处死小鼠,取出肿瘤进行qRT-PCR检测。

1.3.11 免疫组化 组织石蜡包埋、4 μ m连续切片。常规脱蜡水化,微波抗原修复,3% H_2O_2 灭活内源性过氧化物酶。一抗ESM1(1:100)4 $^{\circ}C$ 孵育过夜,二抗室温孵育,DAB显色,苏木素复染,光学显微镜下观察并采集图像。

1.4 统计学处理

计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,相关性采用Pearson分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织与胃癌细胞中的ESM1表达

在UALCAN数据库中,ESM1在胃癌组织中的表达明显高于其在正常组织中的表达(图1A);免疫组化结果显示ESM1在肿瘤组织中的表达较癌旁组织升高(图1B);qRT-PCR结果显示,与正常组织比较,ESM1在胃癌组织中的表达明显上调($P < 0.05$)(图1C);细胞中的检测结果显示,ESM1在各胃癌细胞系中表达均明显高于正常胃上皮GES-1细胞(均 $P < 0.05$)(图1D-E)。

2.2 敲低ESM1对胃癌细胞增殖的影响

为了检测ESM1在胃癌细胞中的功能,在胃癌AGS和HGC-27细胞中转染了sh-ESM1。qRT-PCR检测转染效率结果显示,ESM1表达敲低后,AGS和HGC-27细胞中ESM1在mRNA和蛋白水平的表达均明显下降(均 $P < 0.05$)(图2A-B)。转染sh-ESM1后,AGS和HGC-27细胞克隆形成能力明显降低(均 $P < 0.05$)(图2C)。

2.3 敲低ESM1对胃癌细胞迁移和侵袭的影响

使用细胞划痕法以及Transwell法检测ESM1对胃癌细胞迁移和侵袭能力的影响。结果显示,转染sh-ESM1后AGS和HGC-27细胞的划痕愈合明显变缓(均 $P < 0.05$)(图3A);敲低ESM1后AGS和HGC-27细胞的侵袭能力被明显抑制($P < 0.05$)(图3B)。

2.4 KLF5与ESM1的关系

JASPAR数据库分析显示KLF5与ESM1存在结合位点(图4A)。双荧光酶活性实验来进行检测结果证实,KLF5过表达后,293T细胞中荧光酶活性明显升高($P < 0.05$)(图4B)。与此同时,ChIP-qPCR也显示anti-KLF5能显著增加ESM1启动子区域的富集($P < 0.05$)(图4C),这进一步证实了KLF5与ESM1启动子能相互结合。另一方面,UALCAN数据库中KLF5在胃癌组织中的表达也明显高于其在正常组织中的表达($P < 0.05$)(图4D)。而在本研究收集到的标本中,KLF5在胃癌组织中的表达明显上升($P < 0.05$)(图4E)。这些结果说明,KLF5在胃癌中能转录调控ESM1的表达。

2.5 过表达ESM1对KLF5敲低胃癌细胞生物学行为的影响

为了进一步检测KLF5以及ESM1在胃癌中的联系,本研究在敲低KLF5的基础上进一步过表达ESM1。结果显示,敲低KLF5后,AGS以及HGC-27细胞中KLF5以及ESM1的表达明显降低,而同时过表达ESM1后,KLF5的表达无明显变化,ESM1的表达降低被逆转(均 $P < 0.05$)(图5A)。敲低KLF5后,胃癌细胞的增殖能力被明显抑制,而ESM1过表达则逆转上述作用(均 $P < 0.05$)(图5B)。AGS以及HGC-27细胞的迁移以及侵袭能力经KLF5敲低后明显降低,而ESM1过表达则逆转上述作用(均 $P < 0.05$)(图5C-D)。

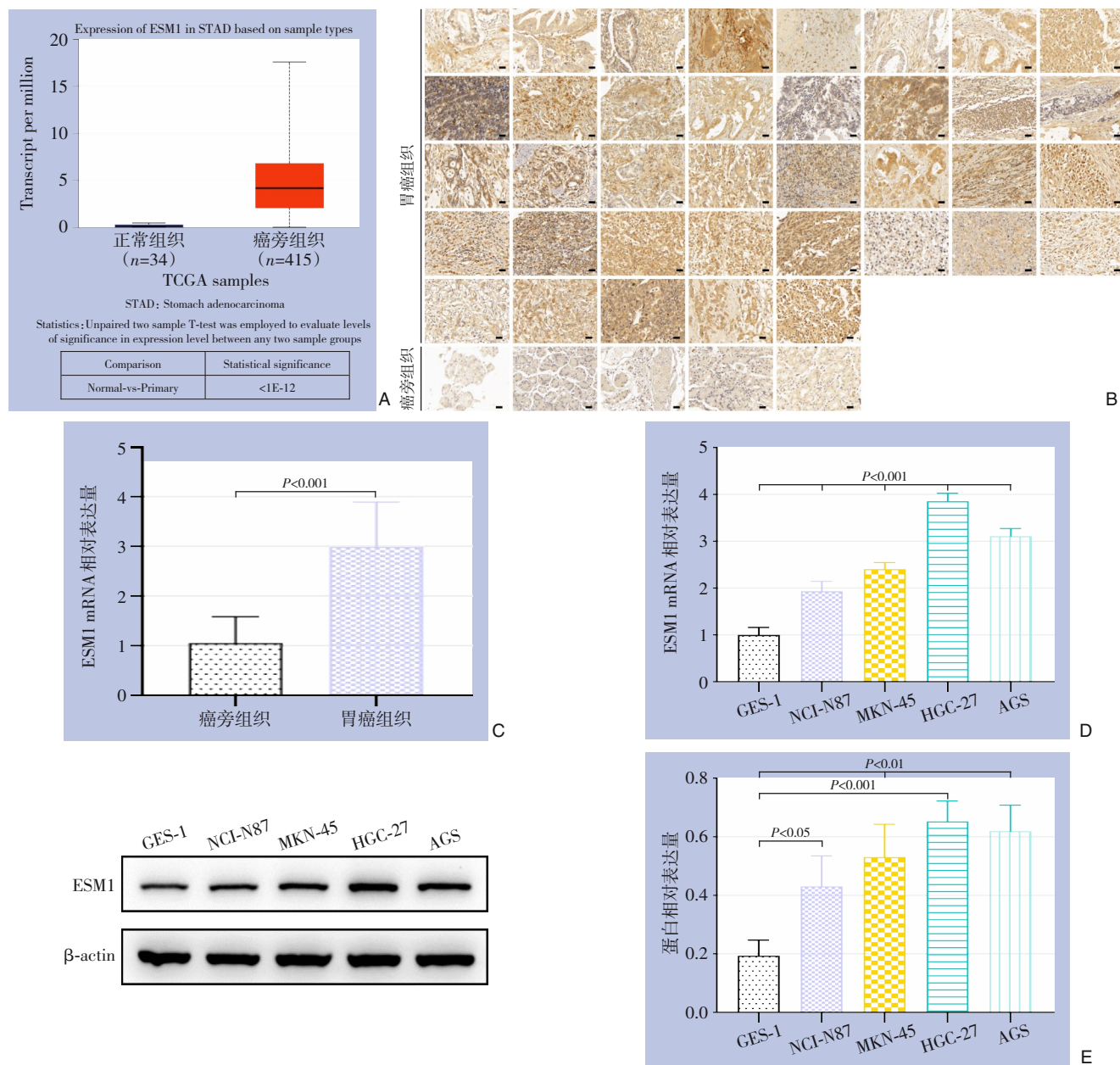


图1 ESM1在胃癌组织及细胞系中的表达上调 A: 基于UALCAN数据库分析ESM1在胃癌组织与正常胃组织中的mRNA表达; B: 免疫组化检测ESM1在胃癌组织及癌旁组织中的蛋白表达; C: qRT-PCR检测胃癌组织与癌旁组织中ESM1 mRNA的相对表达量; D-E: qRT-PCR与Western blot分别检测不同胃癌细胞系及正常胃黏膜上皮细胞GES-1中ESM1的mRNA和蛋白表达

Figure 1 Upregulated expression of ESM1 in gastric cancer tissues and cell lines A: Analysis of ESM1 mRNA expression in gastric cancer and normal gastric tissues based on the UALCAN database; B: Immunohistochemical detection of ESM1 protein expression in gastric cancer and adjacent tissues; C: Relative ESM1 mRNA expression in gastric cancer and adjacent tissues determined by qRT-PCR; D-E: ESM1 mRNA and protein expression in gastric cancer cell lines and normal gastric epithelial GES-1 cells detected by qRT-PCR and Western blot, respectively

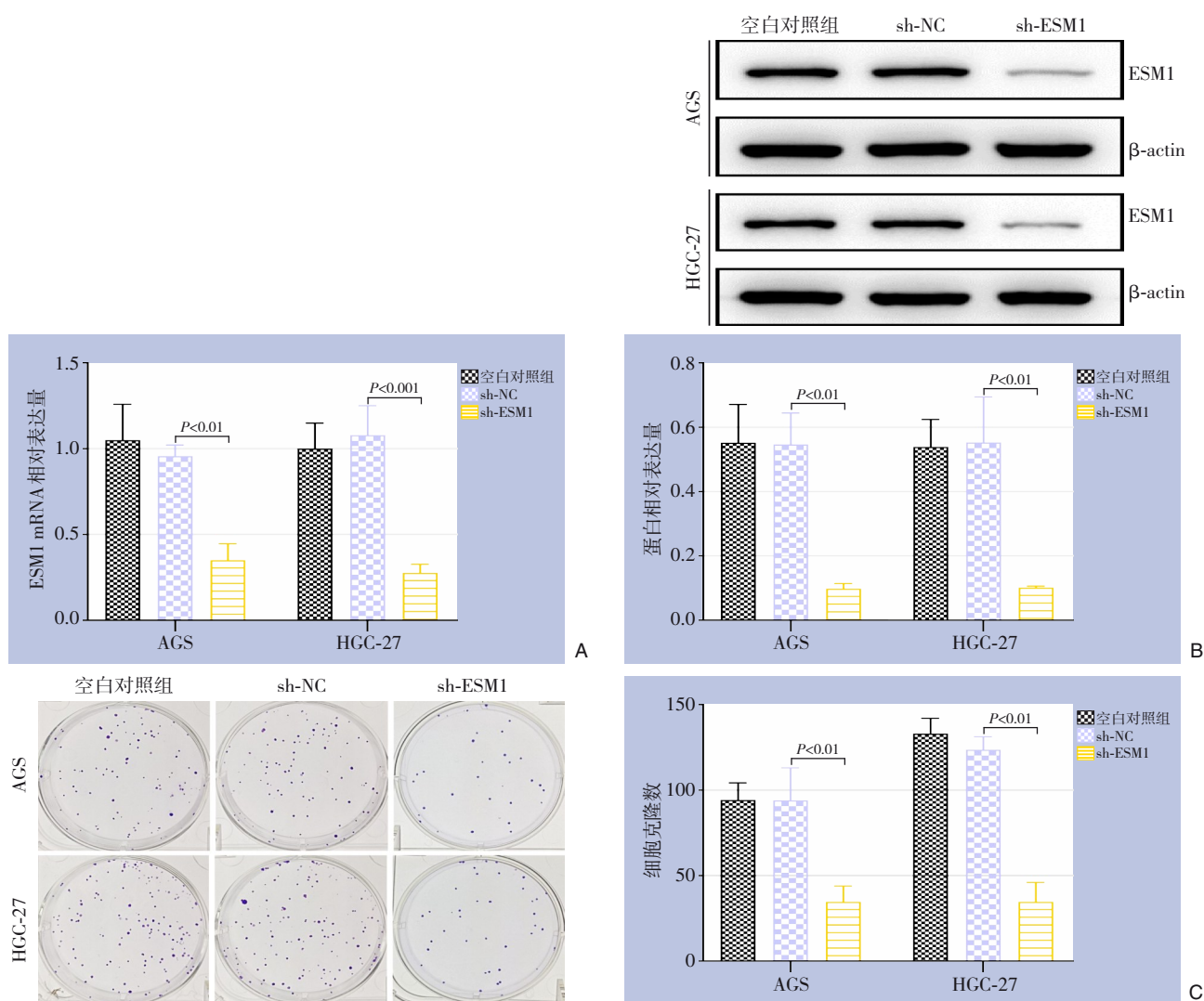


图2 转染效率与胃癌细胞增殖能力检测 A-B: qRT-PCR 和 Western blot 验证在 AGS 和 HGC-27 细胞中转染 sh-ESM1 后 ESM1 的敲低效率; C: 克隆形成实验显示敲低 ESM1 对胃癌细胞增殖能力的影响

Figure 2 Verification of transfection efficiency and assessment of gastric cancer cell proliferation A-B: Validation of ESM1 knockdown efficiency in AGS and HGC-27 cells by qRT-PCR and Western blot; C: Colony formation assay evaluating the effect of ESM1 knockdown on gastric cancer cell proliferation

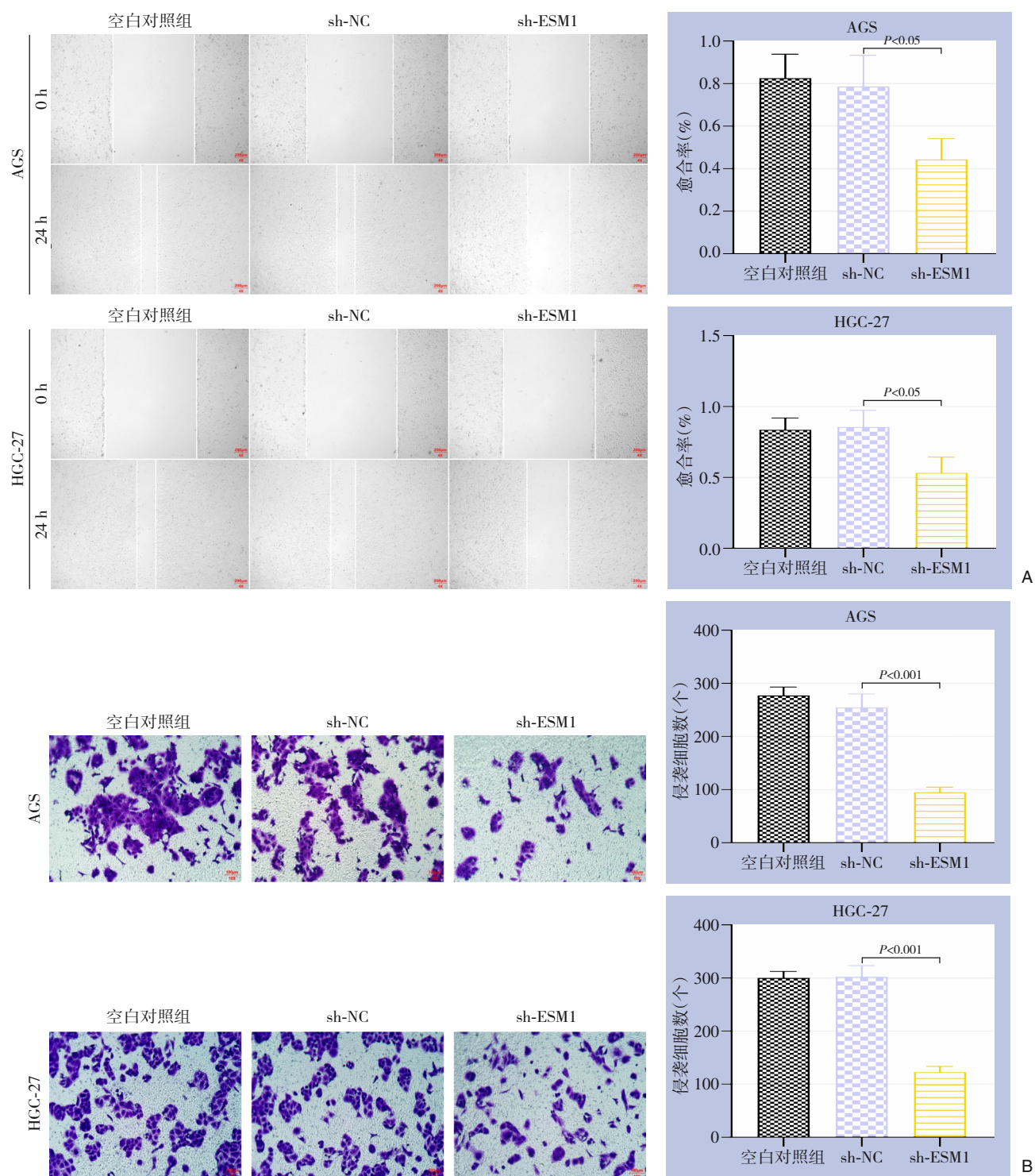


图3 胃癌细胞迁移与侵袭能力检测 A: 细胞划痕实验检测敲低 ESM1 后 AGS 和 HGC-27 细胞迁移能力的变化; B: Transwell 实验检测敲低 ESM1 后 AGS 和 HGC-27 细胞侵袭能力的变化

Figure 3 Assessment of migration and invasion abilities of gastric cancer cells A: Wound-healing assay evaluating the migration ability of AGS and HGC-27 cells after ESM1 knockdown; B: Transwell assay evaluating the invasion ability of AGS and HGC-27 cells after ESM1 knockdown

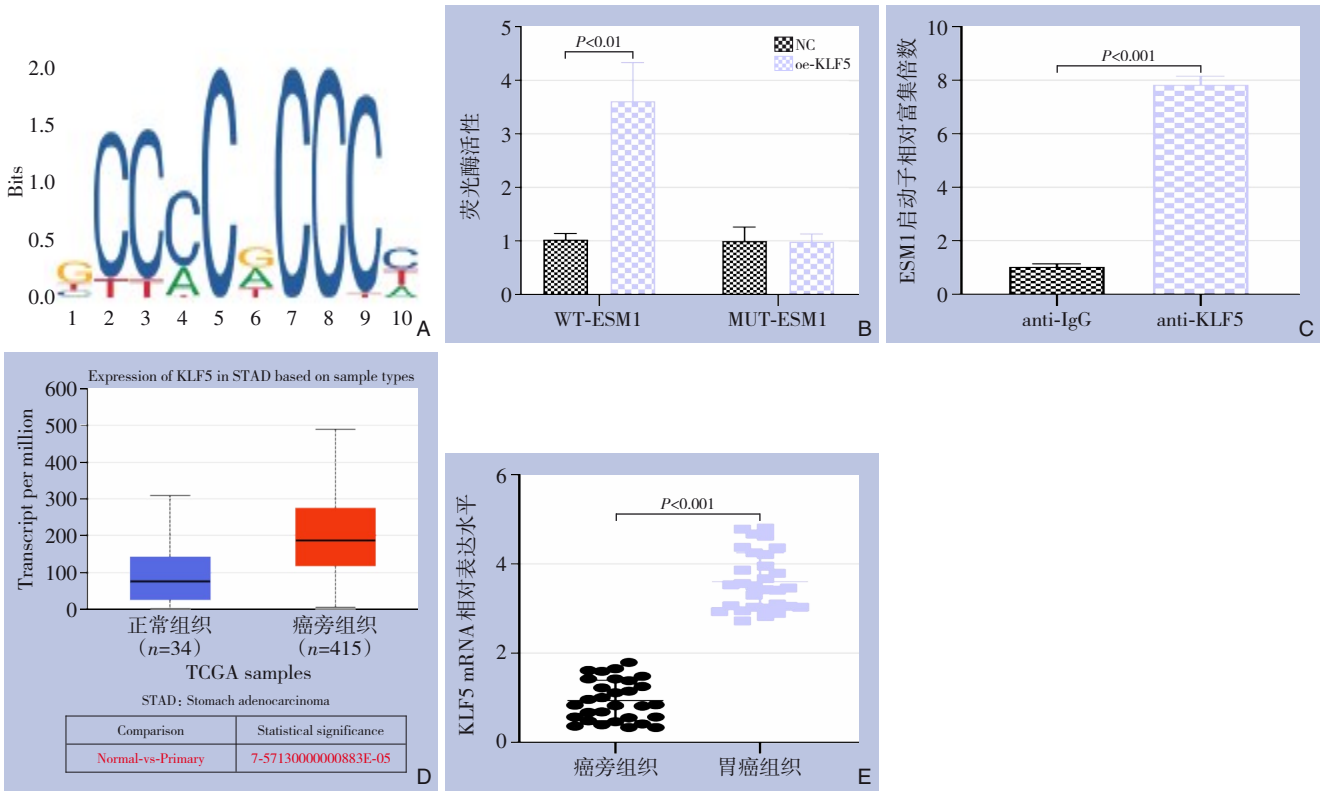


图4 KLF5对ESM1的转录调控作用分析 A: JASPAR数据库预测显示KLF5与ESM1启动子区域存在结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验检测KLF5过表达对ESM1启动子活性的影响; C: ChIP-qPCR验证KLF5在ESM1启动子区域的富集情况; D: UALCAN数据库中KLF5在胃癌与正常组织中的表达比较; E: qRT-PCR检测胃癌组织与癌旁组织中KLF5 mRNA的表达水平

Figure 4 Analysis of the transcriptional regulation of ESM1 by KLF5 A: Predicted binding sites between KLF5 and the ESM1 promoter identified using the JASPAR database; B: Dual-luciferase reporter assay assessing the effect of KLF5 overexpression on ESM1 promoter activity; C: ChIP-qPCR validation of KLF5 enrichment at the ESM1 promoter region; D: Comparison of KLF5 expression between gastric cancer and normal tissues in the UALCAN database; E: Relative KLF5 mRNA expression in gastric cancer and adjacent tissues determined by qRT-PCR

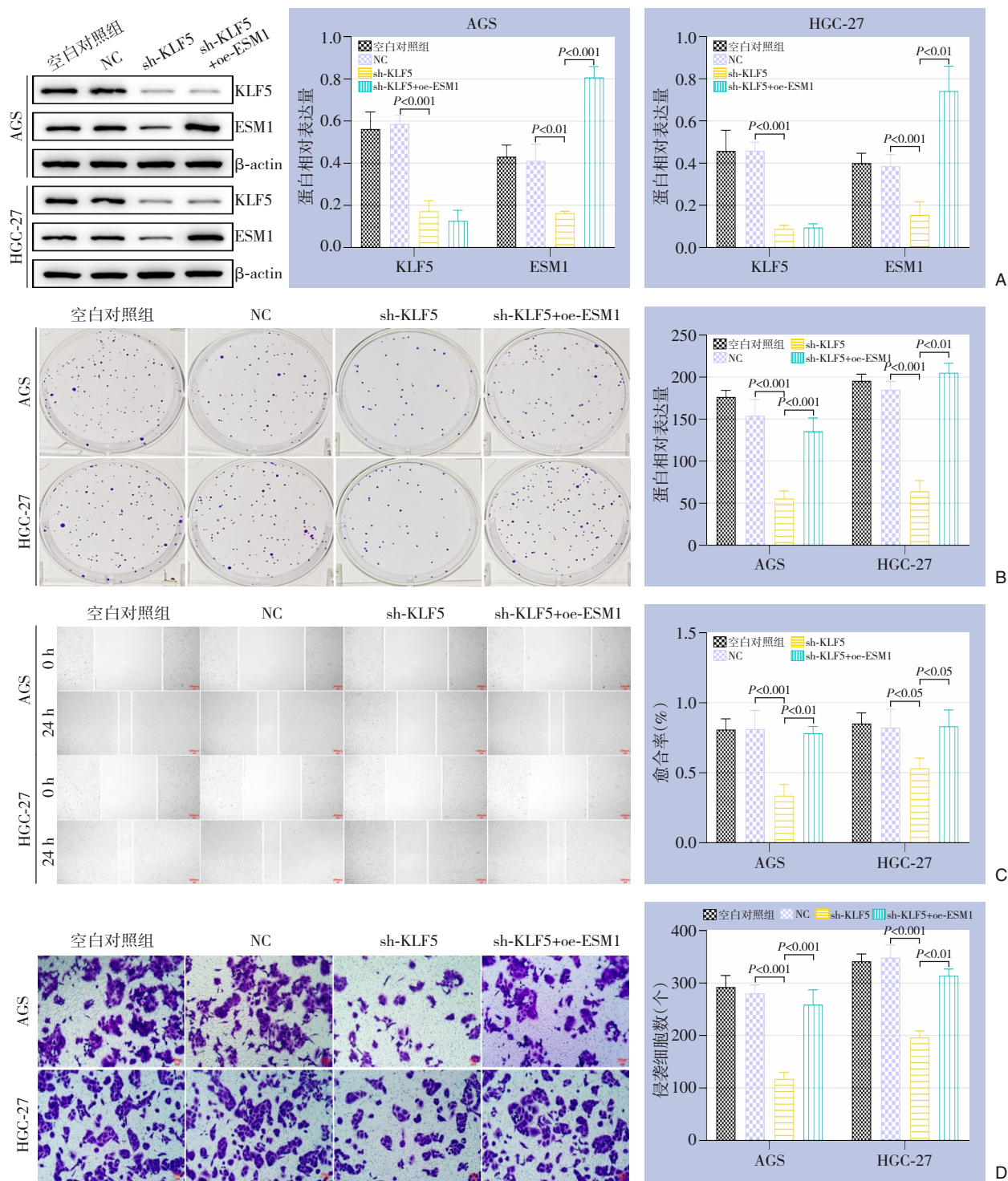


图5 KLF5敲低和ESM1过表达对胃癌细胞生长及迁移和侵袭能力的影响 A: Western blot检测各组细胞中KLF5与ESM1的表达水平; B: 克隆形成实验分析各组细胞的增殖能力; C-D: 划痕实验与Transwell实验分别评估各组细胞的迁移和侵袭能力

Figure 5 Effects of KLF5 knockdown and ESM1 overexpression on gastric cancer cell growth, migration and invasion A: Western blot analysis of KLF5 and ESM1 expression in different groups; B: Colony formation assay evaluating proliferative capacity; C-D: Wound-healing and Transwell assays assessing migration and invasion abilities, respectively

2.6 KLF5敲低和ESM1过表达对胃癌细胞体内生长的影响

裸鼠皮下移植瘤模型显示, 敲低KLF5能够抑制瘤体的生长, 过表达ESM1则逆转这一现象 ($P<0.05$)

(图6A)。qRT-PCR显示, 敲低KLF5的移植瘤组织中KLF5和ESM1的表达均明显降低, 而同时过表达ESM1移植瘤组织中KLF5表达仍然降低, ESM1的表达明显升高 (均 $P<0.05$) (图6B)。

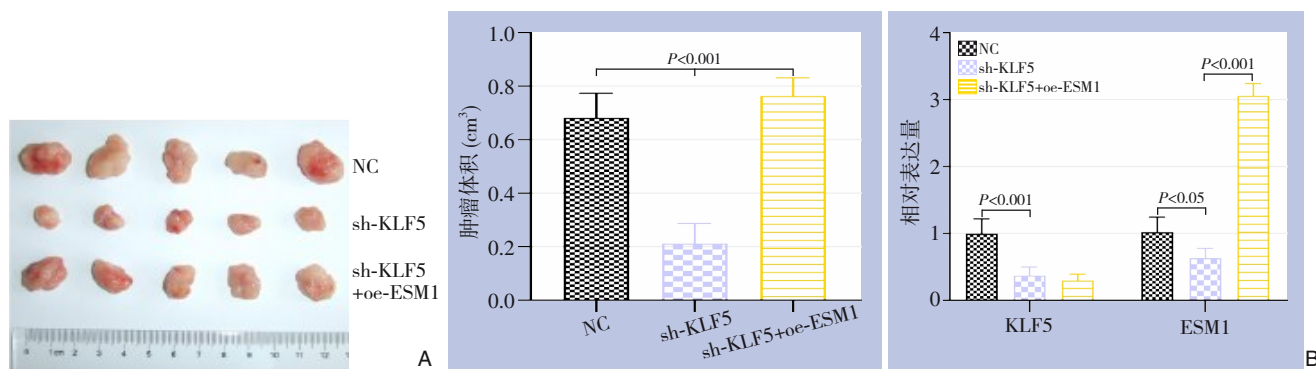


图6 胃癌细胞移植瘤分析 A: 各组裸鼠移植瘤代表性图片及瘤体体积比较; B: qRT-PCR检测瘤体中KLF5与ESM1 mRNA的表达

Figure 6 Xenograft tumor analysis of gastric cancer cells A: Representative images and tumor volume comparison of xenografts in different groups; B: Relative mRNA expression of KLF5 and ESM1 in xenograft tumors detected by qRT-PCR

3 讨论

胃癌是全球范围内发病率和病死率均居前列的常见恶性肿瘤,其不良预后主要与肿瘤细胞的持续增殖、侵袭及迁移能力密切相关^[14-15]。在胃癌的发生发展中,转录因子作为基因表达网络中的关键调控节点,通过激活或抑制下游靶基因参与多种恶性生物学行为的调控^[16-17]。因此,揭示关键转录因子及其调控网络对深入理解胃癌进展机制具有重要意义^[5, 18-19]。

KLF5是多种形态发生程序的关键转录因子,在多种癌症中发挥重要作用^[20]。研究表明,KLF5在结直肠癌、乳腺癌等肿瘤中高表达,并通过调控细胞周期、凋亡及相关信号通路促进肿瘤发展^[21-23]。在胃癌中,已有文献报道KLF5表达上调与患者预后不良相关,但其具体下游靶基因及调控网络尚未完全阐明^[24-25]。ESM1则是一种分泌量为50 kD的蛋白多糖^[26-27]。近年来研究^[28-30]发现,ESM1在多种实体瘤中过表达,并通过促进侵袭伪足形成、细胞外基质降解等机制增强肿瘤的转移潜能。在胃癌中,ESM1已被证实具有促癌基因特性,但其上游调控机制尚不明确^[31-32]。本研究从转录水平揭示了KLF5作为ESM1的上游转录因子,直接激活其表达,从而在胃癌增殖、迁移与侵袭过程中发挥关键作用。这一发现为理解ESM1在胃癌中的异常高表达提供了新的机制视角。本研究聚焦于KLF5-ESM1转录调控轴,首次在胃癌中证实KLF5通过直接结合ESM1启动子并激活其转录,进而促进胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及体内成瘤。该发现完善了ESM1上游调控网络,也拓展了KLF5

在胃癌中的促癌机制。

结合本研究结果及已有文献,KLF5-ESM1轴可通过多条下游通路形成完整分子网络,协同驱动胃癌恶性进展:ESM1可促进EGFR/HER3异源二聚化并激活Akt信号,上调Snail、Twist等EMT转录因子,诱导细胞发生上皮-间充质转化,增强迁移与侵袭能力^[31]。同时,ESM1可上调Ang-2并与Akt形成正反馈,促进血管新生与肿瘤微环境重塑,加快体内成瘤^[33]。此外,ESM1经PI3K/Akt/NF-κB通路上调MMP-2/9,降解细胞外基质,解除侵袭屏障^[34]。本研究结果进一步证实,ESM1是KLF5调控胃癌恶性表型的关键下游分子,KLF5-ESM1轴通过EMT、Akt/Ang-2及基质降解通路共同推动胃癌进展。

本研究也存在一定的局限性:(1)临床样本量仅30例,后续需扩大样本量并进行生存分析;(2)机制上未深入探讨ESM1下游通路及关键位点突变验证;(3)未开展临床标本大队列验证与药物干预探索。但现有结果已经表明KLF5-ESM1轴是促进胃癌恶性进展的重要调控轴,可为胃癌早期诊断、预后评估及靶向治疗提供潜在靶点。

总之,与既往研究主要关注ESM1作为胃癌促癌因子的作用不同,本研究首次证实KLF5是ESM1的重要上游转录因子,并通过双荧光素酶报告实验、ChIP-qPCR以及回复实验系统阐明KLF5-ESM1调控轴在胃癌恶性进展中的作用,为胃癌分子分型和靶向治疗提供了新的理论依据。

作者贡献声明:马敏负责课题整体设计、临床标本收集整理、主要细胞与动物实验操作、数据统计分

析、论文初稿撰写与修改；吴润柳负责生物信息学分析、分子机制实验（双荧光素酶、ChIP-qPCR等）、论文校对修订，统筹课题经费与实验资源；周强协助临床病例筛选、组织标本病理复核、参与细胞功能实验，整理实验原始数据；郭一航负责细胞培养、慢病毒转染、Western blot、qRT-PCR等基础实验操作，完成图表绘制；陈森负责研究思路指导、实验方案审核、论文终审把关，统筹整体研究进度，负责稿件返修与投稿对接。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Force LM, Kocarnik JM, May ML, et al. The global, regional, and national burden of cancer, 1990–2023, with forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023[J]. *Lancet*, 2025, 406(10512): 1565–1586. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01635-6.
- [2] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(1): 52–58. doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881.
Zuo TT, Zheng RS, Zeng HM, et al. Epidemiology of stomach cancer in China[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2017, 44(1): 52–58. doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881.
- [3] 宋堃, 林书萌, 刘合利. CSCO与NCCN最新胃癌诊疗指南浅读与比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(12): 1950–1957. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.002.
Song K, Lin SM, Liu HL. The latest clinical practice guidelines for gastric cancer from CSCO and NCCN: a brief review and comparison[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(12): 1950–1957. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.002.
- [4] Patel AK, Sethi NS, Park H. Gastric cancer: a review[J]. *JAMA*, 2026, 335(5): 439. doi: 10.1001/jama.2025.20034.
- [5] Li T, Ding J, Li X, et al. ASO visual abstract: oxidative stress inflammation score is the optimal inflammatory prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer receiving neoadjuvant immunochemotherapy: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2026, 33(2): 1446–1447. doi: 10.1245/s10434-025-18784-7.
- [6] 林芝, 李亮, 朱开宇, 等. TENT5B上调PRKAA2表达促进胃癌铁死亡的作用与机制研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(9): 1975–1986. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250323.
Lin Z, Li L, Zhu KY, et al. The role and mechanism of TENT5B in upregulating PRKAA2 expression to promote ferroptosis in gastric cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(9): 1975–1986. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250323.
- [7] Ma P, Pan Y, Yang F, et al. KLF5-modulated lncRNA NEAT1 contributes to tumorigenesis by acting as a scaffold for BRG1 to silence GADD45A in gastric cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 382–395. doi: 10.1016/j.omtn.2020.09.003.
- [8] Xue Z, Li X, Zhou W, et al. KLF5-regulated ZDHHC8 reduces chemosensitivity in high-grade serous ovarian cancer through β -catenin signaling[J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 26176. doi: 10.1038/s41598-025-11845-7.
- [9] Gao P, Zhang C, Zhong S, et al. KLF5 modulates NTSR1 to facilitate fatty acid oxidation and repress anoikis in gastric cancer[J]. *Genes Genet Syst*, 2026, 9: 101. doi: 10.1266/ggs.24-00196.
- [10] Huang YG, Wang Y, Zhu RJ, et al. EMS1/DLL4-Notch signaling axis augments cell cycle-mediated tumorigenesis and progress in human adrenocortical carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 771579. doi: 10.3389/fonc.2021.771579.
- [11] Gao A, Zou J, Zeng T, et al. IGF2BP3/ESM1/KLF10/BECN1 positive feedback loop: a novel therapeutic target in ovarian cancer via lipid metabolism reprogramming[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16: 308. doi: 10.1038/s41419-025-07571-7.
- [12] 张世斌. 胃癌组织中皮层肌动蛋白的表达及其对预后的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(10): 1348–1351. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.10.024.
Zhang SB. Expression of cortical actin in gastric cancer and its influence on prognosis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2013, 22(10): 1348–1351. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.10.024.
- [13] Yang J, Shu G, Chen T, et al. ESM1 interacts with c-met to promote gastric cancer peritoneal metastasis by inducing angiogenesis[J]. *Cancers*, 2024, 16(1): 194. doi: 10.3390/cancers16010194.
- [14] 李茁钰, 刘凯, 张维汉, 等. 全球及中国胃癌的流行病学特点及趋势: 2018—2022《全球癌症统计报告》解读[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2024, 31(10): 1236–1245. doi: 10.7507/1007-9424.202409074.
Li ZY, Liu K, Zhang WH, et al. Epidemiologic features and trends of gastric cancer in the world and China: interpretation of the GLOBOCAN 2018–2022[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surger*, 2024, 31(10): 1236–1245. doi: 10.7507/1007-9424.202409074.
- [15] Li X, Ding R, Wang H, et al. Research advancements on sumoylation in gastrointestinal cancers[J]. *Mol Aspects Med*, 2025, 106: 101401. doi: 10.1016/j.mam.2025.101401.
- [16] Chen Y, Zhao X, Zhu YZ, et al. FKH domain-mediated nuclear FOXP3 suppresses gastric cancer malignancy via c-MYC/CDKN1A regulation, EMT inhibition, and PI3K/AKT signaling modulation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2026, 481(1): 277–295. doi: 10.1007/s11010-025-05387-9.
- [17] Liao KF, Lai SW. Aspirin use associated with a decreased risk of

- gastric cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2025, 99:102929. doi:10.1016/j.canep.2025.102929.
- [18] Zhang T, Li Y, Zhai E, et al. Intratumoral *Fusobacterium nucleatum* recruits tumor-associated neutrophils to promote gastric cancer progression and immune evasion[J]. *Cancer Res*, 2025, 85:1819–1841. doi:10.1158/0008-5472.CAN-24-2580.
- [19] 赵馨旭, 黄林生, 刘佳玲, 等. Bcl-2转录抑制因子1在胃癌中的表达及其生物学功能[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(4):481–489. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.010.
- Zhao XX, Huang LS, Liu JL, et al. Expression of Bcl-2 transcription inhibitor 1 in gastric cancer and its biological function[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(4):481–489. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.010.
- [20] 张小玲, 田志逢, 王萍, 等. KLF5和Survivin蛋白异常表达与胃癌预后的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(2):142–145. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2016.02.006.
- Zhang XL, Tian ZF, Wang P, et al. Association of KLF5 and Survivin expression with prognosis in gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2016, 32(2):142–145. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2016.02.006.
- [21] Gao M, Qian J, Xia P, et al. Targeting the KLF5/PI3K/AKT axis as a therapeutic strategy to overcome neoadjuvant chemoresistance in colorectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1593639. doi: 10.3389/fimmu.2025.1593639.
- [22] Wang S, Tian C, Liu J, et al. Melatonin inhibits adipogenesis and enhances osteogenesis of BMSCs through increasing KLF5 expression[J]. *Cell Signal*, 2025, 135: 112017. doi: 10.1016/j.cellsig.2025.112017.
- [23] Wu C, Zou XY, Jiang YW, et al. KLF5 regulation of exosome-derived miR-152-3p from bone marrow stem cells improves ventricular arrhythmia after myocardial infarction[J]. *Stem Cells Int*, 2025, 2025:5572221. doi:10.1155/sci/5572221.
- [24] Chen C, Wang Z, Lin Q, et al. NAT10 promotes gastric cancer liver metastasis by modulation of M2 macrophage polarization and metastatic tumor cell hepatic adhesion[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(15): 2410263. doi:10.1002/advs.202410263.
- [25] Jin D, Huang K, Xu M, et al. Deoxycholic acid induces gastric intestinal metaplasia by activating STAT3 signaling and disturbing gastric bile acids metabolism and microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2120744. doi:10.1080/19490976.2022.2120744.
- [26] Zhang J, Ouyang F, Gao AB, et al. ESM1 enhances fatty acid synthesis and vascular mimicry in ovarian cancer by utilizing the PKM2-dependent Warburg effect within the hypoxic tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 94. doi: 10.1186/s12943-024-02009-8.
- [27] 倪慕兰, 李燕维, 王宇航, 等. Gβ1和ESM-1在胃肠道神经内分泌肿瘤中的表达及临床意义[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2025, 30(10):1043–1047. doi:10.3969/j.issn.1672-2159.2025.10.008.
- Ni ML, Li YW, Wang YH, et al. Expression and significance of Gβ1 and ESM-1 in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms[J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2025, 30(10): 1043–1047. doi: 10.3969/j.issn.1672-2159.2025.10.008.
- [28] 李钊, 赵霞, 蔡晓清. ESM1通过激活DLL4/Notch1通路促进口腔鳞癌细胞的凋亡和血管生成[J]. *实用口腔医学杂志*, 2025, 41(5): 617–622. doi:10.3969/j.issn.1001-3733.2025.05.007.
- Li Z, Zhao X, Cai XQ. ESM1 regulates the cell apoptosis and angiogenesis of oral squamous cell carcinoma cells through DLL4/Notch 1 pathway[J]. *Journal of Practical Stomatology*, 2025, 41(5): 617–622. doi:10.3969/j.issn.1001-3733.2025.05.007.
- [29] Xu W, Liang T, Fang H, et al. Single-cell RNA sequencing identifies MMP11+cancer-associated fibroblasts as drivers of angiogenesis and bladder cancer progression[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(32):e02774. doi:10.1002/advs.202502774.
- [30] Bovay E, Kruse K, Watson EC, et al. Artery formation in the intestinal wall and mesentery by intestine-derived Esm1+ endothelial cells[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 8423. doi: 10.1038/s41467-025-64047-0.
- [31] Yang YC, Ho KH, Pan KF, et al. ESM1 facilitates the EGFR/HER3-triggered epithelial-to-mesenchymal transition and progression of gastric cancer via modulating interplay between Akt and angiopoietin-2 signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(12): 4819–4837. doi:10.7150/ijbs.100276.
- [32] Wang S, Zhang W, Wu X, et al. Comprehensive analysis of T-cell regulatory factors and tumor immune microenvironment in stomach adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 570. doi: 10.1186/s12885-024-12302-w.
- [33] Yang L, Dong Z, Li S, et al. ESM1 promotes angiogenesis in colorectal cancer by activating PI3K/Akt/mTOR pathway, thus accelerating tumor progression[J]. *Aging*, 2023, 15(8):2920–2936. doi: 10.18632/aging.204559.
- [34] Chen CM, Lin CL, Chiou HL, et al. Loss of endothelial cell-specific molecule 1 promotes the tumorigenicity and metastasis of prostate cancer cells through regulation of the TIMP-1/MMP-9 expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8):13886–13897. doi:10.18632/oncotarget.14684.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 马敏, 吴润柳, 周强, 等. KLF5转录激活ESM1促进胃癌恶性进展的作用及机制研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2026, 35(5):978–989. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260112

Cite this article as: Ma M, Wu RL, Zhou Q, et al. KLF5-mediated transcriptional activation of ESM1 in promoting malignant progression of gastric cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(5): 978–989. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.260112