

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.010

论著·临床

SETD1A 与 KDM4A 在非小细胞肺癌中的表达及临床价值

朱小慧, 李亚云, 张海燕, 刘海涛, 于志娟



基金项目: 江苏省卫生健康委基金资助项目(JH19044)

作者单位: 226001 江苏省南通市肿瘤医院综合内科(朱小慧、李亚云、张海燕、于志娟) 放疗科(刘海涛)

通信作者: 于志娟, E-mail: liuhaitao0605@163.com

【摘要】目的 研究非小细胞肺癌(NSCLC)组织中组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SET 结构域包含 1A(SETD1A)和赖氨酸去甲基酶 4A(KDM4A)表达及与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月南通市肿瘤医院综合内科收治 NSCLC 患者 116 例为研究对象。采用免疫组织化学法检测 NSCLC 组织中 SETD1A、KDM4A 表达,二者相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。Kaplan-Meier 生存分析 SETD1A、KDM4A 表达对 NSCLC 患者生存预后的影响。Cox 回归分析影响 NSCLC 患者预后因素。结果 NSCLC 癌组织中 SETD1A 棕黄色阳性染色主要位于细胞核,KDM4A 阳性染色主要位于细胞浆和细胞膜。NSCLC 癌组织 SETD1A 阳性率为 61.21% (71/116),高于癌旁组织的 6.90% (8/116),差异有统计学意义($\chi^2 = 76.546, P < 0.001$)。NSCLC 癌组织中 KDM4A 阳性率为 65.52% (76/116),高于癌旁组织的 8.62% (10/116),差异有统计学意义($\chi^2 = 80.487, P < 0.001$)。NSCLC 癌组织中 SETD1A 与 KDM4A 表达呈显著正相关($r_s = 0.722, P < 0.001$)。TNM 分期 III 期、低分化程度、伴淋巴结转移患者在 NSCLC 癌组织中 SETD1A、KDM4A 阳性率显著高于 TNM 分期 I ~ II 期、高中分化程度、无淋巴结转移者(SETD1A: $\chi^2/P = 15.808 / < 0.001, 7.108 / 0.008, 17.136 / < 0.001$; KDM4A: $\chi^2/P = 9.050 / 0.003, 5.480 / 0.019, 10.208 / 0.001$)。SETD1A 阳性组和阴性组患者 3 年总体生存率分别为 49.28% (34/69)、78.72% (37/47)。SETD1A 阳性组患者 3 年累积生存率明显低于阴性组患者($\chi^2 = 12.984, P < 0.001$); KDM4A 阳性组和阴性组 3 年总体生存率分别为 48.65% (36/74)、83.33% (35/42), KDM4A 阳性组患者 3 年累积生存率明显低于阴性组患者($\chi^2 = 17.175, P < 0.001$)。TNM 分期 III 期、合并淋巴结转移、SETD1A 阳性、KDM4A 阳性是影响 NSCLC 患者不良预后的独立危险因素[OR(95% CI) = 1.610 (1.221 ~ 2.122)、1.904 (1.307 ~ 2.774)、1.835 (1.228 ~ 2.742)、1.744 (1.245 ~ 2.443)]。结论 NSCLC 癌组织中 SETD1A、KDM4A 表达升高,两者表达与 TNM 分期、分化程度及淋巴结转移有关,检测 NSCLC 组织中 SETD1A、KDM4A 表达有助于评估 NSCLC 患者临床预后。

【关键词】 非小细胞肺癌; 组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SET 结构域包含 1A; 赖氨酸去甲基酶 4A; 预后**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A

The expression and clinical value of SETD1A and KDM4A in non-small cell lung cancer Zhu Xiaohui*, Li Yayun, Zhang Haiyan, Liu Haitao, Yu Zhijuan. * Department of General Internal Medicine, Nantong Tumor Hospital, Jiangsu Province, Nantong 226001, China

Corresponding author: Yu Zhijuan, E-mail: liuhaitao0605@163.com

Funding program: Jiangsu Provincial Health Commission Funded Project (JH19044)

【Abstract】 Objective To study the expression of histone lysine methyltransferase SET domain including 1A (SETD1A) and lysine Nor-4A (KDM4A) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. Methods One hundred and sixteen NSCLC patients admitted to the General Department of Nantong Cancer Hospital from January 2017 to January 2020 were selected as the study subjects. Immunohistochemical method was used to detect the expression of SETD1A and KDM4A in NSCLC tissue, and Spearman rank correlation analysis was used to analyze their correlation. Kaplan Meier survival analysis of the impact of SETD1A and KDM4A expression on the survival prognosis of NSCLC patients. Cox regression analysis of prognostic factors affecting NSCLC patients. Results In NSCLC cancer tissue, SETD1A brown yellow positive staining is mainly located in the nucleus, while KDM4A positive staining is mainly located in the cytoplasm and cell membrane. The positive rate of SETD1A in NSCLC cancer tissue was 61.21% (71/116), which was higher than 6.90% (8/116) in adjacent tissues ($\chi^2 = 76.546, P < 0.001$).

The positive rate of KDM4A in NSCLC cancer tissue was 65.52% (76/116), higher than 8.62% (10/116) in adjacent tissues ($\chi^2 = 80.487$, $P < 0.001$). The expression of SETD1A and KDM4A in NSCLC cancer tissue showed a significant positive correlation ($r_s = 0.722$, $P < 0.001$). The positive rates of SETD1A and KDM4A in NSCLC cancer tissue were higher in patients with TNM stage III, low differentiation, and lymph node metastasis than in patients with TNM stage I-II, high differentiation, and no lymph node metastasis (SETD1A: $\chi^2/P = 15.808/ < 0.001$, $7.108/0.008$, $17.136/ < 0.001$; KDM4A: $\chi^2/P = 9.050/0.003$, $5.480/0.019$, $10.208/0.001$). The overall 3-year survival rates of patients in the SETD1A positive and negative groups were 49.28% (34/69) and 78.72% (37/47), respectively. The 3-year cumulative survival rate of patients in the SETD1A positive group is significantly lower than that of patients in the negative group ($\chi^2 = 12.984$, $P < 0.001$); The overall 3-year survival rates of the KDM4A positive and negative groups were 48.65% (36/74) and 83.33% (35/42), respectively. The cumulative 3-year survival rate of KDM4A positive patients was significantly lower than that of the negative group ($\chi^2 = 17.175$, $P < 0.001$). TNM stage III, combined lymph node metastasis, SETD1A positive, and KDM4A positive are independent risk factors for poor prognosis in NSCLC patients [OR (95% CI) = 1.610 (1.221 - 2.122), 1.904 (1.307 - 2.774), 1.835 (1.228 - 2.742), 1.744 (1.245 - 2.443)]. Conclusion The expression of SETD1A and KDM4A is elevated in NSCLC cancer tissue, and their expression is related to TNM staging, differentiation, and lymph node metastasis. Detecting the expression of SETD1A and KDM4A in NSCLC tissue can help evaluate the clinical prognosis of NSCLC patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; The SET domain of histone lysine methyltransferase contains 1A; Lysine demethylase 4A; Prognosis

肺癌是最常见的恶性肿瘤,全球每年发病 220 万例,死亡 180 万例^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌类型的 85%^[2]。对于可切除的早中期 NSCLC,手术是首选的治疗方案,但仍有术后复发、转移的风险^[3]。组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SET 结构域包含 1A (histone lysine methyltransferase SET domain containing 1A, SETD1A) 是组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SET1 家族成员,能够特异性催化组蛋白 H3 赖氨酸 4 位点 3 甲基化,促进下游基因的转录^[4]。研究表明,SETD1A 在直肠癌^[5]、前列腺癌^[6] 等恶性肿瘤中表达上调,能诱导启动子 M1 的转录,促进肿瘤恶性增殖及侵袭。赖氨酸去甲基酶 4A (lysine demethylase 4A, KDM4A) 具有组蛋白去甲基化功能,参与染色质结构调节、表观遗传学信号传导^[7]。研究发现,前列腺癌等肿瘤中 KDM4A 的表达能诱导肿瘤上皮间质转化,促进肿瘤侵袭和转移^[8]。目前 NSCLC 中 SETD1A、KDM4A 表达及临床意义尚不明确。本研究通过检测 NSCLC 中 SETD1A、KDM4A 的表达,探讨两者临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月南通市肿瘤医院综合内科收治 NSCLC 患者 116 例为研究对象,男 65 例,女 51 例,年龄 32~83 (61.79 ± 6.47) 岁;肿瘤直径: ≤5 cm 者 66 例, >5 cm 者 50 例;病理类型:腺癌 78 例,鳞癌 38 例;肿瘤 TNM 分期: I~II 期 81 例, III 期 35 例;肿瘤分化程度:高中分化 70 例,低分化 46 例;合并淋巴结转移 33 例;接受术后辅助化疗 42 例。本研究经医院伦理

委员会审核批准通过(LW2023010) 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①所有患者均接受根治性手术切除治疗,且术后组织病理检查确诊为 NSCLC; ②首次诊治; ③临床资料完整。(2) 排除标准: ①确诊后合并其他恶性肿瘤; ②术后 30 d 内因并发症或合并症死亡; ③既往有放疗及靶向药物治疗史; ④合并严重的肝肾等脏器衰竭。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 SETD1A、KDM4A 表达检测: 采用免疫组织化学方法检测。术中留取部分癌组织和癌旁组织(距离癌组织边缘 2 cm 以上), 10% 多聚甲醛固定 12 h, 常规石蜡包埋切片。EG1150 石蜡包埋机及 RM2235 切片机购自德国徕卡公司。通用型两步法免疫组化染色试剂盒购自北京中杉金桥公司, 货号 PV9000。梯度水化后柠檬酸盐溶液中进行抗原热修复, 5% 山羊血清室温封闭 2 h, 滴加兔抗人 SETD1A 单克隆抗体(稀释比 1:200, 购自 abcam 公司, 货号 ab243881) 和兔抗人 KDM4A 单克隆抗体(稀释比 1:100, 购自 abcam 公司, 货号 ab191433), 4℃ 过夜, 滴加 HRP 标记二抗, 室温孵育 30 min, 二氨基联苯胺显色 4 min, 苏木素复染, 梯度脱水后树脂封片。镜下观察染色情况(DX31 显微镜购自日本奥林巴斯公司) 染色强度评分判定: 未着色为 0 分, 浅黄色为 1 分, 棕褐色为 2 分。肿瘤阳性细胞所占面积评分: 阳性细胞数 ≤5% 为 0 分, 6%~25% 为 1 分, 26%~49% 为 2 分, ≥50% 为 3 分。阳性染色判定根据染色强度及阳性细胞所占的面积评分的乘积计算, 乘积 ≥2 分为阳性, <2 分为阴性。

1.3.2 术后随访: NSCLC 患者出院后进行定期随访, 以门诊、电话或网络方式进行, 随访截止至 2023 年 2 月 1 日。术后第 1 年每 3 个月随访 1 次, 第 2、3 年每 6 个月随访 1 次。随访内容为患者生存状态和生存时间。随访终点为患者死亡或随访结束。

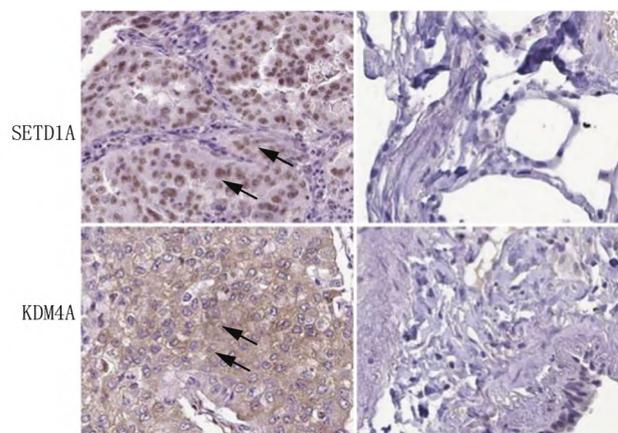
1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检验; Spearman 秩相关分析 NSCLC 组织中 SETD1A 与 KDM4A 表达的相关性; Kaplan-Meier 生存分析 NSCLC 组织中 SETD1A、KDM4A 表达对患者生存预后的影响; Cox 比例风险模型分析影响 NSCLC 预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 SETD1A、KDM4A 表达比较 NSCLC 癌组织中 SETD1A 棕黄色阳性染色主要位于细胞核, KDM4A 阳性染色主要位于细胞浆和细胞膜。见图 1。NSCLC 癌组织 SETD1A 阳性率为 61.21% (71/116), 高于癌旁组织的 6.90% (8/116), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 76.546, P < 0.001$)。NSCLC 癌组织中 KDM4A 阳性率为 65.52% (76/116), 高于癌旁组织的 8.62% (10/116), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 80.487, P < 0.001$)。

2.2 NSCLC 癌组织中 SETD1A、KDM4A 表达的相关性 Spearman 秩相关分析, NSCLC 癌组织中 SETD1A 与 KDM4A 表达呈显著正相关 ($r_s = 0.722, P < 0.001$)。

2.3 癌组织中 SETD1A、KDM4A 表达在 NSCLC 患者不同临床病理特征中比较 TNM 分期 III 期、低分化程度、伴淋巴结转移患者在 NSCLC 癌组织中 SETD1A、KDM4A 阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、高中分化程



注: 箭头为 SETD1A 阳性染色定位于细胞核, KDM4A 阳性染色位于细胞浆和细胞膜。

图 1 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 SETD1A、KDM4A 表达比较 (免疫组化染色, $\times 200$)

Fig. 1 Comparison of SETD1A and KDM4A expression in NSCLC cancer tissue and adjacent tissues (immunohistochemical staining, $\times 200$)

度、无淋巴结转移患者, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05) , 见表 1。

2.4 癌组织中 SETD1A、KDM4A 表达与 NSCLC 患者生存预后关系 116 例 NSCLC 患者随访过程中, 失访 3 例, 死亡 44 例, 3 年总体生存率为 61.21% (71/116)。SETD1A 阳性组和阴性组患者 3 年总体生存率分别为 49.28% (34/69)、78.72% (37/47)。Kaplan-Meier 分析结果, SETD1A 阳性组患者 3 年累积生存率明显低于阴性组患者 ($\chi^2 = 12.984, P < 0.001$)。KDM4A 阳性组和阴性组 3 年总体生存率分别为 48.65% (36/74)、83.33% (35/42)。Kaplan-Meier 分

表 1 SETD1A、KDM4A 表达在 NSCLC 不同临床病理特征中比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of SETD1A and KDM4A expression in different clinical and pathological features of NSCLC

项 目	例数	SETD1A 阳性	χ^2 值	P 值	KDM4A 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	65	43(66.15)	1.524	45(69.23)	0.902	0.342
	女	51	28(54.90)				
年龄	<60 岁	56	30(53.57)	2.658	33(58.93)	2.080	0.149
	≥ 60 岁	60	41(68.33)				
病理类型	腺癌	78	45(57.69)	1.239	50(64.10)	0.211	0.646
	鳞癌	38	26(68.42)				
TNM 分期	I ~ II 期	81	40(49.38)	15.808	46(56.79)	9.050	0.003
	III 期	35	31(88.57)				
分化程度	高中分化	70	36(51.43)	7.108	40(57.14)	5.480	0.019
	低分化	46	35(76.09)				
肿瘤直径	≤ 5 cm	66	38(57.58)	0.850	39(59.09)	2.799	0.094
	>5 cm	50	33(66.00)				
淋巴结转移	有	33	30(90.91)	17.136	29(87.88)	10.208	0.001
	无	83	41(49.40)				

析结果 ,KDM4A 阳性组患者 3 年累积生存率明显低于阴性组患者($\chi^2 = 17.175, P < 0.001$) ,见图 2。

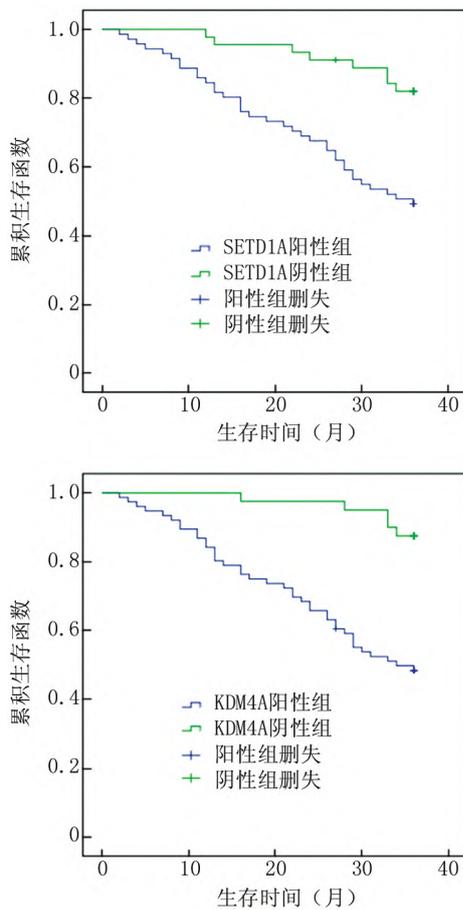


图 2 癌组织中 SETD1A、KDM4A 表达与 NSCLC 患者生存预后关系

Fig. 2 Relationship between the expression of SETD1A and KDM4A in cancer tissue and the survival and prognosis of NSCLC patients

2.5 影响 NSCLC 预后的多因素 Cox 回归分析 以 NSCLC 预后情况为因变量 ,以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量 ,进行多因素 Cox 回归分析 ,结果显示 ,TNM 分期 III 期、合并淋巴结转移、SETD1A 阳性、KDM4A 阳性为影响 NSCLC 患者不良预后的独立危险因素($P < 0.01$) ,见表 2。

3 讨论

NSCLC 是最常见的肺癌类型 ,由于 NSCLC 早期无特异性临床症状 ,确诊时患者多处于中晚期 ,生存预后较差 ,5 年生存率仅 19%^[9]。目前临床上 NSCLC 预后评估主要采用 TNM 分期及病理分型等 ,但 TNM 分期忽略机体免疫状态、健康状况等其他因素 ,在评估临床预后上存在一定的缺陷。因此 ,深入研究 NSCLC 疾

表 2 影响 NSCLC 预后的多因素 Cox 比例风险回归模型比较

Tab. 2 Comparison of Cox proportional risk regression models with multiple factors affecting the prognosis of NSCLC

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
TNM III 期	0.476	0.141	11.397	<0.001	1.610	1.221 ~ 2.122
低分化程度	0.379	0.250	2.298	0.261	1.461	0.895 ~ 2.385
合并淋巴结转移	0.644	0.192	11.250	<0.001	1.904	1.307 ~ 2.774
SETD1A 阳性	0.607	0.205	8.767	<0.001	1.835	1.228 ~ 2.742
KDM4A 阳性	0.556	0.172	10.449	<0.001	1.744	1.245 ~ 2.443

病机制 ,寻找能够有效评估 NSCLC 患者临床预后的生物标志物 ,具有重要的临床意义。组蛋白的甲基化能够调节染色质整体的松散及紧密程度 ,引起基因表达的增强或抑制 ,参与 DNA 复制、重组及修复等生物学过程。近年来发现 ,组蛋白甲基化修饰涉及的甲基化酶和去甲基化酶是组蛋白甲基化修饰的关键因子 ,参与肿瘤等疾病发生发展过程的调节^[10]。

SETD1A 又称为 SET1 ,广泛表达于全身上皮、神经等多种组织中 ,其作为一种组蛋白赖氨酸甲基化转移酶 ,能够将甲基基团转移到目标赖氨酸 ϵ -氨基基团上 ,促进靶基因转录活化。研究发现 ,SETD1A 通过激活缺氧诱导因子 1 α 的表达促进糖酵解 ,促进胃癌细胞增殖及转移^[11]。本研究中 ,NSCLC 组织中 SETD1A 表达升高 ,与既往研究中 NSCLC 中 SETD1A mRNA 表达升高的结果一致^[12] ,但鉴于蛋白是分子功能的执行者 ,本研究在蛋白水平检测 SETD1A 表达 ,结果更为准确。NSCLC 中 SETD1A 表达升高可能受非编码 RNA 的调节。研究表明 ,胃癌中 长链非编码 RNA FOXD2-AS1 表达上调 ,其作为分子海绵结合抑制微小 RNA-1913 的表达 ,微小 RNA-1913 的下游靶基因 SETD1A mRNA 稳定性增加 ,导致 SETD1A 蛋白表达升高 ,肿瘤增殖及抗凋亡能力增强^[13]。本研究中 ,SETD1A 表达与 NSCLC 患者 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关 ,提示 SETD1A 促进 NSCLC 的肿瘤进展。研究发现 ,NSCLC 肿瘤细胞中 SETD1A 能够与 Zeste 同源物增强子 2 的启动子结合并诱导其发生组蛋白 H3 赖氨酸 4 位点 3 甲基化 ,上调 Zeste 同源物增强子 2 基因的转录 ,激活 Wnt/ β -连环蛋白通路 ,导致肿瘤细胞侵袭和转移能力增强^[12]。本研究发现 ,癌组织 SETD1A 阳性是影响 NSCLC 患者不良生存预后的独立危险因素 ,提示 SETD1A 是新的评估 NSCLC 患者预后的肿瘤标志物。分析其原因 ,一方面是 SETD1A 阳性表达肿瘤细胞存在上皮间质转化的现象 ,间质性标志物 N-钙黏素表达升高 ,而上皮性标志物 E-钙黏素表达下调 ,肿瘤细胞侵袭和转移能力较强 ,肿瘤术中难以彻底清

除,术后肿瘤易发生复发转移,导致患者不良预后^[14]。另一方面,SETD1A 的表达升高能够通过促进 Yes 相关蛋白的磷酸化激活,促进肿瘤细胞对索拉非尼等靶向治疗药物的耐药性形成,而敲除肿瘤细胞中 SETD1A 的表达能够增强索拉非尼对肿瘤的增殖抑制效应^[15]。

KDM4A 是一种组蛋白去甲基化转移酶,能够以二价铁离子、 α -酮戊二酸为共底物,促进赖氨酸去甲基化,参与基因转录、细胞周期调控及 DNA 损伤修复等生物学过程^[16]。近年来发现,骨肉瘤中 KDM4A 能够促进溶质载体家族 7 成员 11 启动子区的组蛋白 H3 赖氨酸 9 位点去甲基化,抑制肿瘤细胞铁死亡发生,导致肿瘤进展^[17]。本研究中,NSCLC 中 KDM4A 表达升高,提示 KDM4A 参与 NSCLC 肿瘤的发生,与既往学者在 NSCLC 肿瘤细胞系中报道结果一致^[18]。NSCLC 中 KDM4A 表达上调与肿瘤缺氧微环境有关。研究发现,肿瘤组织缺氧能够上调 KDM4A 的表达,进而通过组蛋白 H3 赖氨酸 9 位点 3 甲基化增强缺氧诱导因子 1 α 转录,促进血管内皮生长因子及葡萄糖转运蛋白 1 的表达,增强肿瘤恶性增殖及转移能力^[19]。此外,KDM4A 表达与患者 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,表明 KDM4A 促进 NSCLC 肿瘤的恶性进展。有学者在 NSCLC 肿瘤细胞中发现,KDM4A 过度表达能促进远端缺失同源盒 5 的去甲基化,增加远端缺失同源盒 5 的转录活性,激活癌基因 Myc 的表达和下游 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,促进 NSCLC 肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移^[18]。本研究中,KDM4A 阳性表达 NSCLC 患者生存预后较差,提示 KDM4A 是一种新的评估 NSCLC 预后肿瘤标志物。既往亦有学者证实,亚洲人群中 KDM4A 基因 rs586339 位点 A 等位基因多态性能够增加患者不良生存预后的风险^[20]。另外,KDM4A 表达升高能够降低白血病肿瘤细胞中组蛋白 H3 赖氨酸 36 位点 3 甲基化水平,激活 DNA 损伤修复通路,导致肿瘤对阿糖胞苷等化疗药耐药性的形成,而应用 KDM4A 的抑制剂 JIB-04 处理肿瘤细胞后,能够重新恢复肿瘤细胞对阿糖胞苷的敏感性^[10]。因此,KDM4A 作为新的 NSCLC 预后相关肿瘤标志物,以 KDM4A 为靶点的治疗可能有助于改善患者临床预后,值得今后进行深入研究。

本研究中,NSCLC 中 SETD1A 与 KDM4A 表达呈显著正相关,提示两者可能在 NSCLC 中发挥协同作用。SETD1A 主要通过组蛋白 3 赖氨酸 4 位点的三甲基化,促进下游癌基因的转录激活,而 KDM4A 主要促进组蛋白 3 赖氨酸 9 和 36 位点的去甲基化,重新激活

基因起始位点的转录,促进癌基因的表达^[21]。因此,NSCLC 中 SETD1A 与 KDM4A 可能存在协同的作用关系,共同加快 NSCLC 肿瘤的恶性进展。但两者在 NSCLC 中的相互作用机制仍有待今后进行深入的实验研究。

综上所述,SETD1A、KDM4A 在 NSCLC 中的表达升高,二者与肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,均促进 NSCLC 的肿瘤发生发展过程。SETD1A、KDM4A 阳性是影响 NSCLC 患者不良生存预后的独立危险因素,临床医生可根据 NSCLC 患者 SETD1A、KDM4A 的表达,对其生存预后进行评估,对高危患者采取相应的治疗及随访方案,以改善 NSCLC 患者的临床预后。但本研究由于样本量有限,未对 NSCLC 中 SETD1A、KDM4A 具体作用机制进行深入研究,有待今后设计大样本的临床研究,深入研究两者的作用机制及临床意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

朱小慧、李亚云:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张海燕、于志娟:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘海涛:资料搜集整理,实施研究过程,进行统计学分析

参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [J]. *Int J Cancer* 2021, 9(3): 3358-3364. DOI: 10.1002/ijc.33588.
- [2] Friedlaender A, Addeo A, Russo A, et al. Targeted therapies in early stage NSCLC: Hype or hope [J]. *Int J Mol Sci* 2020, 21(17): 6329-6335. DOI: 10.3390/ijms21176329.
- [3] 李长栓, 张杰, 王瑞. ALK、Cx37 表达与老年非小细胞肺癌手术患者预后的相关性 [J]. *实用癌症杂志* 2023, 38(4): 577-580. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.04.014.
Li CS, Zhang J, Wang R. The correlation between the expression of ALK and Cx37 and the prognosis of elderly non-small cell lung cancer patients undergoing surgery [J]. *Journal of Practical Cancer*, 2023, 38(4): 577-580. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.04.014.
- [4] Bayley R, Borel V, Moss RJ, et al. H3K4 methylation by SETD1A/BOD1L facilitates RIF1-dependent NHEJ [J]. *Mol Cell* 2022, 82(10): 1924-1939. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.030.
- [5] 王淋, 贾静, 叶星明, 等. 直肠癌患者组蛋白甲基转移酶 hSETD1A 表达水平的临床预后价值 [J]. *中国癌症杂志* 2020, 30(5): 369-374. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.05.008.
Wang L, Jia J, Ye XM, et al. Clinical prognostic value of the expression level of Histone methyltransferase hSETD1A in rectal cancer patients [J]. *Chinese Journal of Cancer* 2020, 30(5): 369-374. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.05.008.
- [6] Yang L, Jin M, Park SJ, et al. SETD1A promotes proliferation of castration-resistant prostate cancer cells via FOXM1 transcription [J]. *Cancers (Basel)* 2020, 12(7): 1736-1745. DOI: 10.3390/canc-

- ers12071736.
- [7] 季涛 燕晓霞 韩兵社 等. KDM4A 的结构、功能及其在肿瘤中作用的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(6): 742-751. DOI: 10.13376/j. cbls/2021079.
- Ji T, Yan XX, Han BS, et al. Research progress on the structure, function and role of KDM4A in tumors [J]. Life Sciences, 2021, 33(6): 742-751. DOI: 10.13376/j. cbls/2021079.
- [8] Zhang B, Zhang M, Yang Y, et al. Targeting KDM4A-AS1 represses AR/AR-Vs deubiquitination and enhances enzalutamide response in CRPC [J]. Oncogene, 2022, 41(3): 387-399. DOI: 10.1038/s41388-021-02103-x.
- [9] 包永兴 惠周光. 术后放疗在接受新辅助化疗联合手术切除的非小细胞肺癌的应用进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022, 31(1): 90-96. DOI: 10.3760/cma.j. cn113030-20200601-00288.
- Bao YX, Hui ZG. Progress in the application of postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy combined with surgical resection [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2022, 31(1): 90-96. DOI: 10.3760/cma.j. cn113030-20200601-00288.
- [10] 胡昂 刘宇文 赖仲宏 等. 组蛋白修饰影响肿瘤血管生成的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(1): 16-23. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5779. 2022. 01. 004.
- [11] Wu J, Chai H, Xu X, et al. Histone methyltransferase SETD1A interacts with HIF1alpha to enhance glycolysis and promote cancer progression in gastric cancer [J]. Mol Oncol, 2020, 14(6): 1397-1409. DOI: 10.1002/1878-0261.12689.
- [12] Wang R, Liu J, Li K, et al. An SETD1A/Wnt/beta-catenin feedback loop promotes NSCLC development [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 318-326. DOI: 10.1186/s13046-021-02119-x.
- [13] Guo F, Guo R, Zhang L. Downregulation of lncRNA FOXD2-AS1 confers radiosensitivity to gastric cancer cells via miR-1913/SETD1A axis [J]. Cytogenet Genome Res, 2022, 162(1-2): 10-27. DOI: 10.1159/000522653.
- [14] Wu J, Chai H, Shan H, et al. Histone methyltransferase SETD1A induces epithelial-mesenchymal transition to promote invasion and metastasis through epigenetic reprogramming of snail in gastric cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(5): 6578-6588. DOI: 10.3389/fcell.2021.657888.
- [15] Wu J, Chai H, Li F, et al. SETD1A augments sorafenib primary resistance via activating YAP in hepatocellular carcinoma [J]. Life Sci, 2020, 260(9): 1184-1196. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118406.
- [16] Young NL, Dere R. Mechanistic insights into KDM4A driven genomic instability [J]. Biochem Soc Trans, 2021, 49(1): 93-105. DOI: 10.1042/BST20191219.
- [17] Chen M, Jiang Y, Sun Y. KDM4A-mediated histone demethylation of SLC7A11 inhibits cell ferroptosis in osteosarcoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 550(5): 77-83. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.02.137.
- [18] Sun S, Yang F, Zhu Y, et al. KDM4A promotes the growth of non-small cell lung cancer by mediating the expression of Myc via DLX5 through the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 262(7): 1185-1198. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118508.
- [19] Xiong J, Nie M, Fu C, et al. Hypoxia enhances HIF1alpha transcription activity by upregulating KDM4A and mediating H3K9me3, thus inducing ferroptosis resistance in cervical cancer cells [J]. Stem Cells Int, 2022, 20(2): 1608-1616. DOI: 10.1155/2022/1608806.
- [20] Marvalim C, Wong JX, Sutiman N, et al. Influence of the KDM4A rs586339 polymorphism on overall survival in Asian non-small-cell lung cancer patients [J]. Pharmacogenet Genomics, 2017, 27(3): 120-123.
- [21] Ren K, Mou YN, Tong SM, et al. DIM5/KMT1 controls fungal insect pathogenicity and genome stability by methylation of histone H3K4, H3K9 and H3K36 [J]. Virulence, 2021, 12(1): 1306-1322. DOI: 10.1080/21505594.2021.1923232.

(收稿日期: 2023-05-26)

(上接 944 页)

- [12] 袁果 李洁雅 周瑜 等. 三拗汤合止嗽散加减治疗急性支气管炎(风寒袭肺证) 58 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2021, 13(10): 77-80. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-7860. 2021. 10. 026.
- [13] 胡佳 沈波. 止嗽散对咳嗽变异性哮喘大鼠气道炎症反应及外周血 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 238-241, 267. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7202. 2021. 02. 009.
- [14] 肖惠珍 潘冠荣 卢永烨 等. 健脾固肾膏对慢性阻塞性肺疾病稳定期炎症因子和 BODE 指数的影响[J]. 中医临床研究, 2020, 12(8): 33-35. DOI: CNKI: SUN: ZYLY. 0. 2020-08-011.
- [15] 黄金华 邓国升 张婷婷 等. 慢性阻塞性肺病患者气道内分泌性白细胞蛋白酶抑制物表达水平及与肺功能的相关性[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(15): 1953-1957. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5725. 2021. 15. 009.
- [16] Li J, Wang Q, Zhang Q, et al. Higher blood vascular cell adhesion molecule-1 is related to the increased risk of cardiovascular events in chronic obstructive pulmonary disease [J]. International Journal of COPD, 2020, 28(15): 2289-2295. DOI: 10.2147/COPD.S264889.
- [17] Shukla SD, Shastri MD, Vanka SK, et al. Correction to: Targeting intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) to reduce rhinovirus-induced acute exacerbations in chronic respiratory diseases [J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(4): 1477. DOI: 10.1007/s10787-022-01018-7.
- [18] 宁利佳 袁雪. 血清血管细胞黏附分子 1、Th1/Th2 细胞因子急性生理学及慢性健康状况评分与小儿支气管肺炎病情和预后相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(1): 79-82. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-7377. 2023. 01. 018.
- [19] Kayalar O, Öztay F, Yıldırım M, et al. Dysregulation of E-cadherin in pulmonary cell damage related with COPD contributes to emphysema [J]. Toxicology and Industrial Health, 2022, 38(6): 330-341. DOI: 10.1177/07482337221095638.

(收稿日期: 2023-04-28)