

· 论 著 ·

# FEN1、GTF2IP23、KDM4A 在乳腺癌组织中的表达研究\*

谭秋芬,胡惠军

广东省惠州市第三人民医院,广东惠州 516002

**摘要:**目的 探讨瓣状核酸内切酶-1(FEN1)、转录因子Ⅱⅰ假基因23(GTF2IP23)、赖氨酸特异性去甲基化酶4A(KDM4A)在乳腺癌组织中的表达及相关性。方法 选取2020年7月至2021年8月进行手术的女性乳腺癌患者72例及同期进行手术的乳腺良性肿瘤患者70例,收集乳腺癌患者手术切除癌组织、距癌组织5cm癌旁组织标本及乳腺良性肿瘤患者肿瘤病理组织,连续切片后做免疫组化标记、进行免疫组化染色。反转录-实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)法检测FEN1表达,Western blot法检测GTF2IP23、KDM4A表达,分析FEN1、GTF2IP23、KDM4A在乳腺癌组织中的表达相关性及联合检测对乳腺癌患者预后的预测价值。结果 与癌旁组织相比,良性肿瘤组织、乳腺癌组织中FEN1、GTF2IP23、KDM4A表达较高( $P < 0.05$ );乳腺癌组织中FEN1、GTF2IP23、KDM4A表达高于癌旁组织( $P < 0.05$ )。乳腺癌组织中FEN1、GTF2IP23、KDM4A表达与年龄、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移、脉管侵犯、分化情况密切相关( $P < 0.05$ )。乳腺癌组织中FEN1与GTF2IP23、KDM4A表达呈正相关( $r = 0.404, 0.553$ , 均 $P = 0.001$ );GTF2IP23与KDM4A表达也呈正相关( $r = 0.582, P = 0.001$ )。与FEN1、GTF2IP23、KDM4A单项检测相比,三项联合检测对乳腺癌患者预后预测的灵敏度提高,特异度降低;FEN1、GTF2IP23、KDM4A的曲线下面积(AUC)分别为0.691、0.659、0.708( $P < 0.05$ )。结论 FEN1、GTF2IP23、KDM4A在乳腺癌组织中呈高表达,三者具有相关性,同时与乳腺癌患者病理特征密切相关,能够较好预测乳腺癌患者的预后,为临床诊断及治疗乳腺癌提供理论依据。

**关键词:**乳腺癌; 瓣状核酸内切酶-1; 转录因子Ⅱⅰ假基因23; 赖氨酸特异性去甲基化酶4A

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.011

**中图法分类号:**R446.8

**文章编号:**1673-4130(2023)03-0311-06

**文献标志码:**A

## Expression and correlation of FEN1, GTF2IP23, and KDM4A in breast cancer tissues\*

TAN Qiufen, HU Huijun

The Third People's Hospital of Huizhou, Huizhou, Guangdong 516002, China

**Abstract:**Objective To explore the expression and relevance of flap endonuclease-1 (Fen1), transcription factor Ⅱⅰ pseudogene 23 (gtf2ip23), lysine specific demethylase 4a (kdm4a) in breast cancer. Methods Selected female surgery in July 2020 to August 2021 and benign breast cancer patients, collected breast cancer patients surgical resection of breast cancer tissue, adjacent tissue specimens 5 cm from cancer tissue and breast benign tumor tumor pathological tissue, continuous sections after immunohistochemical marks, immunohistochemical staining. FEN1 expression was detected by RT-qPCR, GTF2IP23 and KDM4A expression was detected by Western blot, and the correlation of FEN1, GTF2IP23 and KDM4A expression in breast cancer tissues and the predictive value of combined testing in breast cancer patients were analyzed. Results FEN1, GTF2IP23, and KDM4A expressions were higher in benign and breast cancer tissues ( $P < 0.05$ ) and FEN1, GTF2IP23, and KDM4A in breast cancer than benign breast cancer tissue ( $P < 0.05$ ). The expression of FEN1, GTF2IP23 and KDM4A in breast cancer was closely correlated with age, tumor diameter, pathological stage, lymph node metastasis, vascular invasion and differentiation ( $P < 0.05$ ). A positive expression of FEN1 and GTF2IP23 in breast cancer tissues ( $r = 0.404, P = 0.001$ ), FEN1 and KDM4A expression ( $r = 0.553, P = 0.001$ ) and GTF2IP23 and KDM4A expression ( $r = 0.582, P = 0.001$ ). Compared with the single tests of FEN1, GTF2IP23, and KDM4A, the three combined tests had high sensitivity and low specificity in the prognosis prediction of breast cancer patients, with AUC values of 0.691, 0.659, and 0.708 for FEN1, GTF2IP23, and KDM4A, respectively ( $P < 0.05$ ). Conclusion FEN1, GTF2IP23 and KDM4A are highly expressed in breast cancer tissues. They are correlated and closely related to the pathological characteristics of breast cancer

\* 基金项目:惠州市科技计划项目(20200806)。

作者简介:谭秋芬,女,副主任医师,主要从事肿瘤病理的相关研究。

patients. They can better predict the prognosis of breast cancer patients and provide a theoretical basis for clinical diagnosis and treatment of breast cancer.

**Key words:** breast cancer; Flap endonuclease 1; transcription factor II i pseudogene 23; lysine specific demethylase 4A

乳腺癌在临床中较为常见,是一种乳腺组织恶性肿瘤,主要是致癌因子作用于乳腺上皮导致细胞异常增殖<sup>[1-2]</sup>。乳腺癌发病的性别差异性显著,绝大多数乳腺癌患者为女性,患者发病早期多表现为乳头溢液、乳房肿块等,病情发展至晚期会出现癌细胞转移情况,对患者生命造成威胁<sup>[3]</sup>。研究显示,瓣状核酸内切酶-1(FEN1)是一种抑癌基因,若 FEN1 突变,会导致其修复和复制功能改变,诱发乳腺癌<sup>[4]</sup>;转录因子 II i 假基因 23(GTF2IP23)是一个多功能转录因子,参与生物发育、细胞生长、分化、转录和信号转导等,介导恶性肿瘤发生和发展<sup>[5]</sup>;赖氨酸特异性去甲基化酶 4A(KDM4A)被发现高表达于许多种类的癌症中,可作为潜在的肿瘤治疗的靶标<sup>[6]</sup>。本研究中对乳腺癌患者癌组织中 FEN1、GTF2IP23、KDM4A 表达进行检测,旨在探究三者在乳腺癌中的表达相关性及联合检测对患者预后的预测价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院于 2020 年 7 月至 2021 年 8 月进行手术的女性乳腺癌患者 72 例,年龄 35~60 岁,平均(47.5±9.8)岁,其中包括更年期患者 51 例,非更年期患者 21 例;肿瘤直径≤3 cm 患者 38 例,肿瘤直径>3 cm 患者 34 例;无淋巴结转移患者 35 例,有淋巴结转移患者 37 例;无脉管侵犯患者 40 例,有脉管侵犯患者 32 例;病理分期:Ⅰ期 32 例,Ⅱ期患者 31 例,Ⅲ期患者 7 例,Ⅳ期患者 2 例;癌组织分化程度:高分化 32 例,中分化 29 例,低分化 11 例。另选取本院同期进行手术的女性乳腺良性肿瘤患者 70 例,年龄 36~58 岁,平均(46.9±8.8)岁。本研究所有患者均知情同意并签署知情同意书,获本院伦理委员会批准。纳入标准:(1)所有乳腺癌患者均符合中国抗癌学会对乳腺癌的诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)均为首次确诊;(3)未接受过相关治疗;(4)良性乳腺肿瘤患者经本院病理检查确诊为良性肿瘤;(5)所有患者均接受手术治疗;(6)病历资料齐全。排除标准:(1)凝血障碍者;(2)处于妊娠期或哺乳期的女性;(3)近 1 个月内进行过重大手术者;(4)心脑血管疾病患者;(5)精神系统疾病患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 收集乳腺癌患者手术切除癌组织、距癌组织 5 cm 癌旁组织标本及乳腺良性肿瘤患者肿瘤病理组织,将所取病理组织分成 4 mm×4 mm 大小标本并清洗 3 次,在甲醛溶液中浸泡、固定,进行脱水,处理后石蜡包埋,之后连续切片(厚度 3 μm)做免疫组化标记。

**1.2.2 免疫组化染色** 取制备好的乳腺癌组织、癌旁组织及乳腺良性肿瘤病理组织标本,脱蜡后清洗 3 次,使用柠檬酸修复液(100 °C)浸泡 15 min 后取出静置冷却,以 PBS 液清洗 3 次,添加 POD 阻断剂后常温环境下孵育 30 min 后再次以 PBS 液清洗 3 次,滴加山羊血清封闭,30 min 后吸出封闭液、添加一抗,稀释至 1:2 000 过夜保存。次日取出后使用 PBS 液清洗 3 次,添加二抗,稀释至 1:5 000 并完全覆盖 30 min,使用 PBS 液清洗 3 次之后添加 DAB 液,显微镜观察,苏木精染核,反蓝、脱水处理后封片。一抗:兔抗人 FEN1 单克隆抗体、兔抗人 GTF2IP23 单克隆抗体购自 Millipore 公司,兔抗人 KDM4A 单克隆抗体购自 Signalway Antibody (SAB) 抗体公司。二抗:驴抗兔 FITC(波长 492~520 nm)购自 Millipore 公司。

**1.2.3 反转录-实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 FEN1 表达** Trizol 法提取总 RNA 并测试完整性,以 18S RNA 为内参,其上游引物序列为:5'-CCCGGGAGGTAGTGACGAAAAAT-3',下游引物序列为:5'-CGCCCGCCCGCTCCCAAGAT-3';FEN1 上游引物序列为:5'-AAGGTCACTAACGAG-CACAAT-3',下游引物序列为:5'-GTAGCCGCAG-CATAGACTTG-3',反转录处理后进行 PCR 扩增。反应条件:预变性处理 10 min;变性处理 95 °C 10 s,退火 63 °C 25 s,延伸 72 °C 10 s,进行 42 个循环。 $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法计算 FEN1 相对表达水平。仪器使用 ABI7500 荧光定量 PCR 扩增仪[购自美国应用生物系统(ABI)公司],FEN1 抗体购于美国 Abcam 公司;所有操作均按照试剂盒说明进行。

**1.2.4 Western blot 法检测 GTF2IP23、KDM4A 表达** 取待测标本,添加裂解液进行处理后取 50 μg 蛋白,煮至蛋白变性后进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,转膜处理后添加 Western 封闭液封闭 3 h,添加一抗(1:2 000)后 4~6 °C 过夜孵育。次日使用 Western 液清洗后添加二抗(1:5 000)孵育 2 h,之后使用 Western 液进行清洗后进行显色、曝光、成像,检测条带灰度值,检测 GTF2IP23、KDM4A 相对表达水平。仪器使用电化学发光仪(购自上海启步生物科技有限公司)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计软件进行分析处理。应用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  描述,Levene 法进行方差齐性检验,3 组间比较采用方差齐性检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。采用 Pearson 相关分析 FEN1、GTF2IP23、KDM4A 表达间的相关性。采用 GraphPad Prism 7 软件绘制受试者

工作特征(ROC)曲线,分析FEN1、GTF2IP23、KDM4A对乳腺癌的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 各组织中 FEN1、GTF2IP23、KDM4A 表达差异性分析** 良性肿瘤组织、乳腺癌组织中 FEN1、GTF2IP23、KDM4A 表达水平均高于癌旁组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ );乳腺癌组织中 FEN1、GTF2IP23、KDM4A 表达水平高于癌旁组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1、图 1~3。

表 1 各组织中 FEN1、GTF2IP23、KDM4A 表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组织	n	FEN1	GTF2IP23	KDM4A
癌旁组织	72	1.01±0.13	0.72±0.09	0.85±0.11
良性肿瘤组织	70	1.29±0.18 <sup>a</sup>	1.06±0.13 <sup>a</sup>	1.17±0.21 <sup>a</sup>
癌组织	72	1.73±0.27 <sup>ab</sup>	1.61±0.25 <sup>ab</sup>	1.68±0.27 <sup>ab</sup>
F		23.562	31.652	28.691
P		0.001	0.001	0.001

注:与癌旁组织组相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与良性肿瘤组织组相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

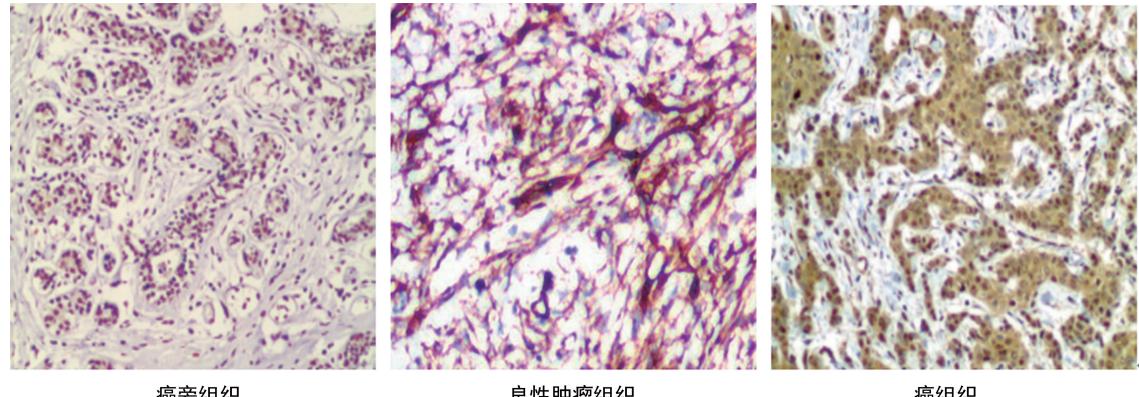


图 1 FEN1 表达免疫组化染色图( $\times 400$ )

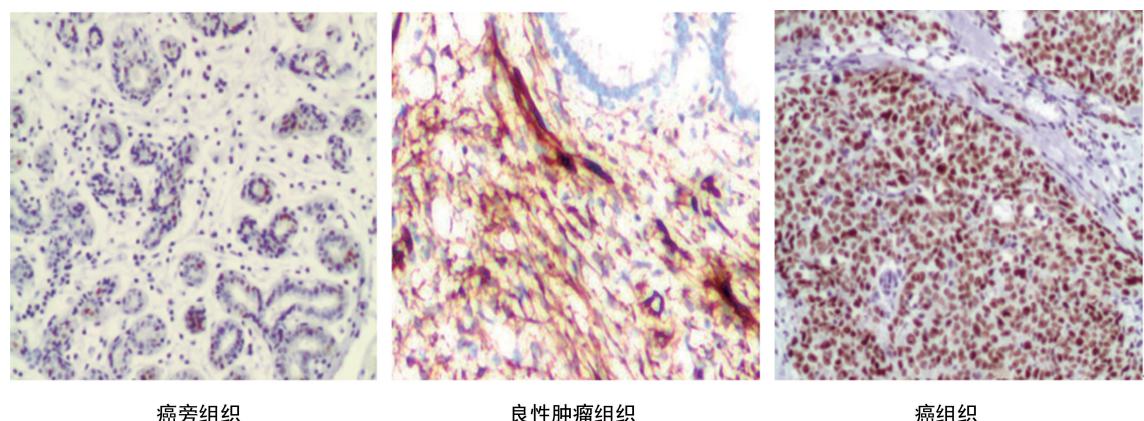


图 2 GTF2IP23 表达免疫组化染色图( $\times 400$ )

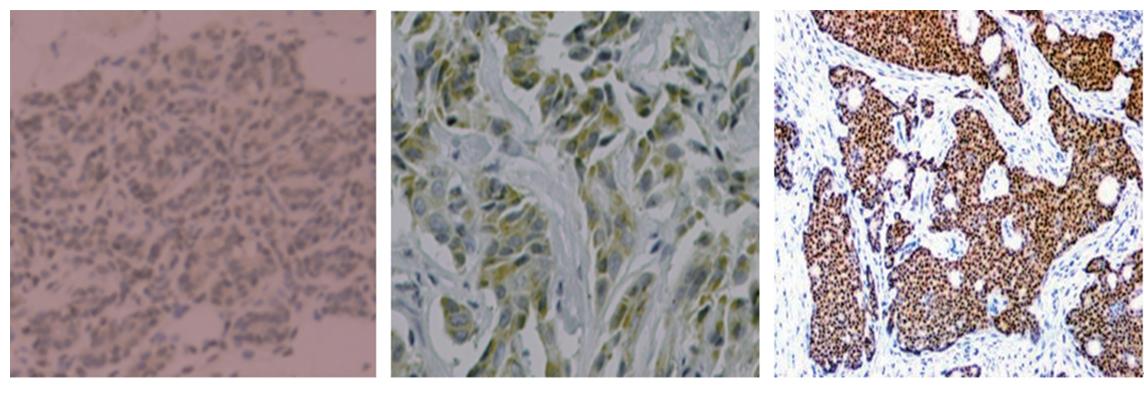


图 3 KDM4A 表达免疫组化染色图( $\times 400$ )

## 2.2 乳腺癌组织中 FEN1、GTF2IP23、KDM4A 表达

与临床病理特征的关系 与非更年期、肿瘤直径 $\leqslant 3$

cm、I + II期、无淋巴结转移、无脉管侵犯及高、中分化患者相比,更年期、肿瘤直径>3 cm、III + IV期、有淋巴结转移、脉管侵犯及低分化患者FEN1、GTF2IP23、KDM4A表达明显升高( $P<0.05$ ),见表2。

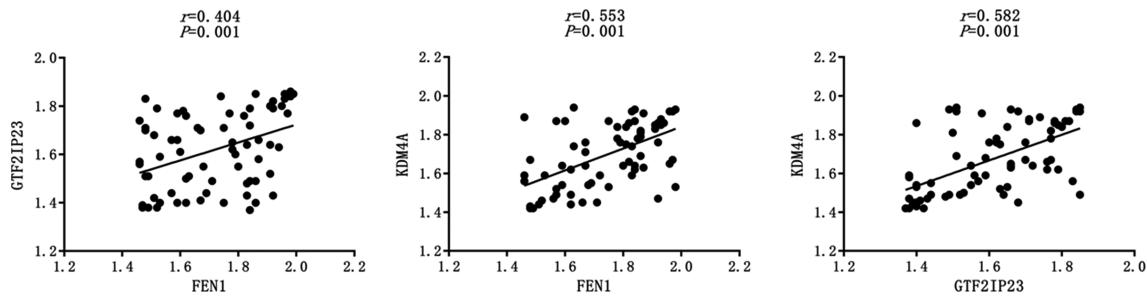


图4 乳腺癌组织中FEN1、GTF2IP23、KDM4A表达相关性

表2 乳腺癌组织中FEN1、GTF2IP23、KDM4A表达与临床病理特征的关系( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	n	FEN1	GTF2IP23	KDM4A
年龄				
非更年期	21	1.57±0.26	1.42±0.21	1.53±0.25
更年期	51	1.91±0.39	1.64±0.25	1.79±0.31
t		4.329	3.819	3.735
P		0.001	0.001	0.001
肿瘤直径				
≤3 cm	38	1.56±0.22	1.46±0.21	1.51±0.24
>3 cm	34	1.87±0.32	1.75±0.29	1.83±0.31
t		4.832	4.896	4.925
P		0.001	0.001	0.001
病理分期				
I + II	63	1.54±0.23	1.42±0.23	1.49±0.23
III + IV	9	1.89±0.31	1.79±0.28	1.86±0.33
t		4.084	4.395	4.264
P		0.001	0.001	0.001
淋巴结转移				
无	35	1.58±0.21	1.45±0.22	1.52±0.24
有	37	1.86±0.29	1.77±0.30	1.85±0.32
t		4.670	5.137	4.928
P		0.001	0.001	0.001
脉管侵犯				
无	40	1.57±0.23	1.44±0.22	1.53±0.23
有	32	1.85±0.29	1.76±0.28	1.83±0.30
t		4.571	5.432	4.804
P		0.001	0.001	0.001
分化情况				
高分化	32	1.53±0.21	1.41±0.21	1.49±0.23
中分化	29	1.72±0.26 <sup>a</sup>	1.59±0.24 <sup>a</sup>	1.69±0.25 <sup>a</sup>
低分化	11	1.89±0.32 <sup>a</sup>	1.79±0.27 <sup>ab</sup>	1.88±0.31 <sup>a</sup>
F		7.365	8.039	7.682
P		0.001	0.001	0.001

注:与高分化相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中分化相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 乳腺癌组织中FEN1、GTF2IP23、KDM4A表达相关性** 乳腺癌组织中FEN1与GTF2IP23、KDM4A表达呈正相关( $r=0.404, 0.553$ ,均 $P=0.001$ );乳腺癌组织中GTF2IP23与KDM4A表达也呈正相关( $r=0.582, P=0.001$ )。见图4。

**2.4 FEN1、GTF2IP23、KDM4A对乳腺癌患者预后的预测价值** 与单项检测相比,3项联合检测的灵敏度提高,特异度轻微降低,但曲线下面积(AUC)为0.899,大于FEN1、GTF2IP23、KDM4A单项诊断(0.691、0.659、0.708),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3、图5。

表3 FEN1、GTF2IP23、KDM4A对乳腺癌患者预后的预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	P
FEN1	72.55	85.37	0.691	0.557~0.826	0.011
GTF2IP23	71.37	86.39	0.659	0.520~0.798	0.035
KDM4A	73.02	85.22	0.708	0.575~0.841	0.006
联合检测	89.54	81.56	0.899	0.822~0.972	0.001

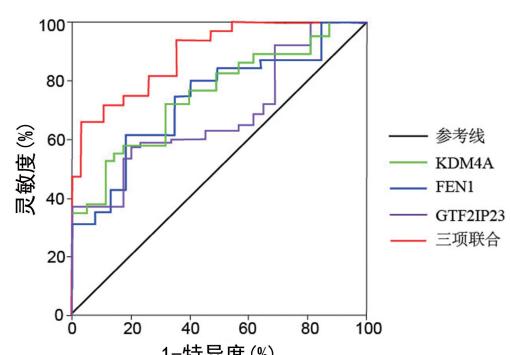


图5 FEN1、GTF2IP23、KDM4A对乳腺癌患者预后的预测价值ROC曲线图

### 3 讨 论

乳腺癌多发生在机体乳腺上皮组织中,而在人体生命活动中,乳腺组织的作用并不十分重要,因此乳腺组织切除对乳腺癌的治疗效果比较理想<sup>[8-10]</sup>。乳腺癌患者若不及时治疗,病情发展至晚期,癌细胞向全身扩散,会对患者生命造成威胁。乳腺癌的发病机制有多种,包括遗传因素、基因突变、机体免疫功能下

降、神经功能异常等,其中基因突变是乳腺癌发病的最主要因素,且肿瘤形成是一个涉及多基因、多步骤、长期的复杂过程,多种因素相互影响。因此许多专家学者通过分子生物学、病理研究等研究途径对乳腺癌发病机制、诊疗靶点进行研究,对乳腺癌的诊治进行不断探索<sup>[11-13]</sup>。

FEN1 是一种金属核酸酶,具有结构特异性的特点,并且具有核酸外切酶、缺口核酸内切酶活性,能维持基因组完整、稳定。有研究指出,FEN1 功能丧失将会导致慢性炎症疾病及自身免疫疾病的诱发,并且在癌组织发展进程中起重要作用<sup>[14]</sup>。有研究表示,FEN1 在口腔癌、肝癌、卵巢癌等恶性肿瘤中有着异常的表达,其变化与癌细胞增殖能力变化相关,但其在乳腺癌组织中的研究还相对较少<sup>[15-16]</sup>。本研究显示,相比癌旁组织、良性肿瘤组织,乳腺癌组织中 FEN1 表达相对较高,且随着乳腺癌组织癌变程度的加深,FEN1 表达也逐渐升高,因此本研究认为 FEN1 在乳腺癌中高表达,可能参与乳腺癌的进展。本研究发现,处于恰当水平上的 FEN1 可通过 DNA 修复及抑制乳腺癌的基因突变,以保持基因组的稳定性。另外过表达的 FEN1 与 ER 结合影响了雌激素应答基因的表达,从而加速了乳腺癌进程。说明 FEN1 表达变化与乳腺癌患者病理特征、病情严重程度密切相关,由此可以推测出 FEN1 可能作为乳腺癌诊断、治疗的靶点应用于临床。

GTF2IP23 为 GTF2I 家族的重要组成成员,GTF2IP23 在细胞分化、生长等生物学行为上有重要作用。有研究表示,GTF2IP23 能够激活 PI3K/AKT/MAPK 通路,促进癌细胞的不断增殖分化与侵袭,在恶性肿瘤的发生发展过程中具有重要作用<sup>[17-18]</sup>。GTF2IP23 在肺癌、结肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤中均异常表达。本研究显示,相比癌旁组织、良性肿瘤组织,乳腺癌组织中 GTF2IP23 表达相对较高,且随着乳腺癌组织癌变程度的加深,癌组织中 GTF2IP23 表达也逐渐升高。GTF2IP23 属于 GTF2I 的假基因,在乳腺癌中的表达最为显著,而假基因通过抑制其母基因的表达,调控靶基因,促使乳腺组织癌变;并通过 RNA 结合蛋白或其他翻译相关机制调控 RNA 表达或蛋白翻译,致使蛋白变性、癌细胞增殖,加重乳腺癌病变程度。因此本研究推测 GTF2IP23 可能为乳腺癌发展演进的重要靶点,检测 GTF2IP23 表达对乳腺癌诊断、治疗具有重要意义。

KDM4A 是 KDM4 家族的一种重要的去甲基酶,具有一定的调控基因转录的作用<sup>[19]</sup>。有研究表示,KDM4A 在结直肠癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤中呈异常表达,其异常高表达具有促进癌细胞增殖、分化、迁移的作用,在恶性肿瘤发生发展过程中具有重要作用<sup>[20-21]</sup>。本研究说明,KDM4A 在乳腺癌组织中呈高表达,且随着乳腺癌组织癌变程度的加深,癌组织中

KDM4A 表达也逐渐升高。KDM4A 具有蛋白结合和去甲基酶活性两种功能,可以与抑癌基因启动子结合,负性调控癌症因子转录,发挥抑癌功能,此时 KDM4A 升高,导致特异性蛋白 1 基因沉默,促使肿瘤转移。KDM4A 表达变化与乳腺癌病理特征具有密切联系,因此本研究推测 KDM4A 可能为调控乳腺癌进展的重要分子。

本研究还发现,FEN1、GTF2IP23、KDM4A 在乳腺癌组织中表达呈正相关,三者联合检测对乳腺癌患者预后预测的灵敏度提高,特异度降低,说明三者可能共同参与乳腺癌的发展演进过程,与乳腺癌疾病相关,且认为三者线性相关,推测三者可能由于共同作用而诱导疾病的发生,对乳腺癌患者预后具有较高的预测价值。

综上所述,FEN1、GTF2IP23、KDM4A 在乳腺癌组织中均呈异常高表达,与乳腺癌患者病理特征密切相关,且三者表达具有一定相关性,FEN1、GTF2IP23、KDM4A 水平三者联合检测对乳腺癌患者预后具有较高的预测价值,但本文样本例数较少,且并未分析三者之间相互作用的机制,研究存在一定的局限性,因此还需后续研究进一步分析。

## 参考文献

- [1] 居红格,李峰,马俊兵,等.三阴型乳腺癌中 RHBDD1 和 EGFR 的表达及相关性分析[J].临床与实验病理学杂志,2020,36(4):396-400.
- [2] XU X,ZHANG M,XU F,et al.Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities[J].Mol Cancer,2020,19(1):165.
- [3] YIN X,WANG P,YANG T,et al.Identification of key modules and genes associated with breast cancer prognosis using WGCNA and ceRNA network analysis[J].Aging (Albany NY),2020,13(2):2519-2538.
- [4] 吴杨,梅颖颖,高庆红,等.FEN1 在口腔癌相关成纤维细胞中的表达及其与 PCNA 的关系[J].口腔疾病防治,2018,26(6):354-359.
- [5] 周树伟,苏蓓蓓,冯跃庆,等.通用转录因子 II i 假基因 23 在乳腺癌中的表达及其对通用转录因子 II i 表达的影响[J].中华肿瘤杂志,2019,41(12):918-922.
- [6] 孙干成,侯永强,高杰,等.PHF20 相互作用蛋白质组学分析及其在肿瘤中的作用研究[J].天津医科大学学报,2019,25(6):563-566.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J].中国癌症杂志,2019,29(8):609-679.
- [8] 林明,王睿琳.改良根治术与早期乳腺癌保乳手术的疗效及对患者创伤后应激障碍发生的影响[J].实用癌症杂志,2021,36(3):475-478.
- [9] ZHANG J,OUYANG L.Proteolysis-targeting chimeras in breast cancer therapy[J].Future Med Chem,2020,12(24):2175-2177.

(下转第 321 页)

子药理机制积累了细胞实验数据。TLR4 下游包括 MyD88 依赖途径和非 MyD88 依赖途径,本文初步揭示了艾拉莫德抗炎及抗凋亡的作用与抑制 TLR4/NF-κB 通路有关,但具体对 MyD88 依赖途径和非 MyD88 依赖途径调控作用尚不清楚,今后应进一步探讨 TLR4 下游不同途径在艾拉莫德抗炎及抗凋亡中的作用。

## 参考文献

- [1] ALLAEYS C, ARNOUT N, VAN ONSEM S, et al. Conservative treatment of knee osteoarthritis [J]. Acta Orthop Belg, 2020, 86(3): 412-421.
- [2] ABRAMOFF B, CALDERA FE, ABRAMOFF B, et al. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 293-311.
- [3] XIE S, LI S, TIAN J, et al. Iguratimod as a new drug for rheumatoid arthritis: current landscape [J]. Front Pharmacol, 2020, 26(11): 73.
- [4] 王新军,袁银鹏,王越,等.软骨细胞凋亡引发骨关节炎的机制研究进展 [J].山东医药,2020,60(2):109-112.
- [5] 彭杨茜子,孔瑞娜,张兰玲,等.基于 Wnt/β-catenin 信号通路的艾拉莫德对白介素 1β 诱导的大鼠退变软骨细胞基质代谢的影响研究 [J].中国全科医学,2019,22(23): 2826-2832.
- [6] KONG R, GAO J, JI L, et al. Iguratimod ameliorates rheumatoid arthritis progression through regulating miR-146a mediated IRAK1 expression and TRAF6/JNK1 pathway: an in vivo and in vitro study [J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39(2): 289-303.
- [7] LIN J, YU Y, WANG X, et al. Iguratimod inhibits the aggressiveness of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes [J]. Immunol Res, 2019, 2019: 6929286.
- [8] 曾惠琼,罗国辉,卢小平,等.艾拉莫德对膝骨关节炎的疗

(上接第 315 页)

- [10] 施丽娜,费杨虹虹,司婷婷,等.保乳手术和根治性手术治疗乳腺癌的疗效及对患者神经降压素和神经降压素受体 1 的影响 [J].中国妇幼保健,2021,36(9):2175-2178.
- [11] 赵翠翠,刘红.年轻乳腺癌的分子生物学发病机制 [J].肿瘤防治研究,2020,47(3):213-217.
- [12] 王成志,邓华云,庞智,等.MUC1 在 HER2 阳性乳腺癌发病中的作用及机制研究 [J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(7):839-846.
- [13] 贾圣陶,赵雅雯,王克朕,等.Pentraxin 3 蛋白在乳腺癌中的表达及其临床意义 [J].天津医科大学学报,2021,27(5):515-519.
- [14] 李镠祎,曹奔奔,张婷,等.基于生物信息数据库分析 FEN1 基因在乳腺癌中的表达及其临床意义 [J].浙江医学,2021,43(3):268-273.
- [15] 吴杨,梅颖颖,高庆红,等.FEN1 在口腔癌相关成纤维细胞中的表达及其与 PCNA 的关系 [J].口腔疾病防治,2018,26(6):354-359.

效及作用机制初探 [J].中华生物医学工程杂志,2019,25(2):216-219.

- [9] JIA Y, HE W, ZHANG H, et al. Morusin ameliorates IL-1β-induced chondrocyte inflammation and osteoarthritis via NF-κB signal pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 26(14): 1227-1240.
- [10] SUN T, XUE J B, ZHOU Y L, et al. Myricitrin regulates proliferation, apoptosis and inflammation of chondrocytes treated with IL-1β [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2020, 66(1): 65-69.
- [11] LI G, YAMASAKI R, FANG M, et al. Novel disease-modifying anti-rheumatic drug iguratimod suppresses chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by down-regulating activation of macrophages/microglia through an NF-κappaB pathway [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1933.
- [12] LI C H, MA Z Z, JIAN L L, et al. Iguratimod inhibits osteoclastogenesis by modulating the RANKL and TNF-alpha signaling pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107219.
- [13] LI S, XIE F, SHI K, et al. Gossypol ameliorates the IL-1beta-induced apoptosis and inflammation in chondrocytes by suppressing the activation of TLR4/MyD88/NF-κappaB pathway via downregulating CX43 [J]. Tissue Cell, 2021, 73: 101621.
- [14] LEPETROS P, PAPAVASSILIOU K A, PAPAVASSILIOU A G, et al. Redox and NF-κappaB signaling in osteoarthritis [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 20(132): 90-100.
- [15] CHOI M C, JO J, PARK J, et al. NF-κappaB signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction [J]. Cells, 2019, 8(7): 734.

(收稿日期:2022-08-18 修回日期:2022-12-25)

- 
- [16] 宋飞. FEN1 siRNA 对胃癌细胞生物学特性的影响及机制研究 [J]. 中华解剖与临床杂志, 2017, 22(6): 510-514.
  - [17] 张超,郎洁,王伟杰,等.GTF2IP23 在乳腺癌中表达及对癌细胞增殖、侵袭的影响 [J].生物技术, 2020, 30(6): 531-535.
  - [18] 周树伟,苏蓓蕾,冯跃庆,等.通用转录因子 II i 假基因 23 在乳腺癌中的表达及其对通用转录因子 II i 表达的影响 [J].中华肿瘤杂志, 2019, 41(12): 918-922.
  - [19] 何海蕾,严俊峰,王羽,等.口腔鳞癌组织中 KDM4A 表达与患者临床病理参数和预后的关系 [J].山东医药, 2018, 58(29): 8-11.
  - [20] 孙黎,戴宇翔,邹曼,等.KDM4A 调控肝癌细胞增殖机制 [J].医药导报, 2019, 38(7): 856-859.
  - [21] 吴维,杨熹,徐丰.组蛋白赖氨酸去甲基化酶 4A 对结直肠癌进展的影响 [J].中华实验外科杂志, 2020, 37(12): 2241-2243.

(收稿日期:2022-08-23 修回日期:2022-11-23)