

甲状腺癌组织中 KDM1A 和 UCHL3 的表达与临床病理学特征及预后的关系研究

汪明阳, 曹忠超, 王艳超, 刘春秀 (黑龙江省第三医院普外科, 黑龙江北安 164000)

摘要: 目的 研究甲状腺癌 (TC) 组织中组蛋白赖氨酸脱甲基酶 1(KDM1A)、泛素羧基末端水解酶 L3(UCHL3) 表达与临床病理学特征及预后的关系。方法 回顾性收集 2017 年 1 月~2019 年 1 月黑龙江省第三医院诊治的 94 例 TC 患者为研究对象。采用免疫组织化学检测组织 KDM1A, UCHL3 的表达; 采用 Spearman 相关性分析 KDM1A 与 UCHL3 的相关性; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 KDM1A, UCHL3 与患者五年无进展生存率的关系, 多因素 COX 回归模型分析 TC 患者预后的影响因素。结果 癌组织中 KDM1A (68.09%), UCHL3 (65.96%) 阳性率高于癌旁组织 (10.64%, 8.51%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=64.984, 66.369$, 均 $P < 0.001$)。Spearman 相关性分析, KDM1A 与 UCHL3 蛋白表达呈显著正相关 ($r=0.714, P < 0.001$)。TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移 TC 癌组织中 KDM1A (87.50%, 90.91%), UCHL3 (85.00%, 87.88%) 阳性率高于 I~II 期 (53.70%, 53.85%)、无淋巴结转移癌组织 (55.74%, 54.10%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=9.985 \sim 12.191$, 均 $P < 0.05$)。KDM1A 阳性组和阴性组 TC 患者五年无进展生存率分别为 62.50% (40/64), 86.67% (26/30), UCHL3 阳性组和阴性组患者五年无进展生存率分别为 58.06% (36/62), 90.63% (29/32), 差异具有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=5.670, 9.724, P=0.017, 0.002$)。KDM1A 阳性、UCHL3 阳性、TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移是影响 TC 患者预后的危险因素 (Wald $\chi^2=1.315 \sim 1.697$, 均 $P < 0.001$)。结论 TC 中 KDM1A, UCHL3 表达上调, 均在 TC 中发挥促进作用, 是新的评估 TC 患者预后的肿瘤标志物。

关键词: 甲状腺癌; 组蛋白赖氨酸脱甲基酶 1; 泛素羧基末端水解酶 L3

中图分类号: R736.1; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 01-105-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.01.020

Study on the Expression of KDM1A and UCHL3 in Thyroid Cancer Tissue and Relationship with the Clinical Pathological Features and Prognosis

WANG Mingyang, CAO Zhongchao, WANG Yanchao, LIU Chunxiu (Department of General Surgery, the Third Hospital of Heilongjiang Province, Heilongjiang Bei'an 164000, China)

Abstract: Objective The purpose of this study is to investigate the expression of histone lysine-specific demethylase 1 (KDM1A) and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L3 (UCHL3) in thyroid cancer (TC) tissue and its relationship with clinical features and prognosis. **Methods** 94 TC patients diagnosed and treated at the Third Hospital of Heilongjiang Province from January 2017 to January 2019 were retrospectively selected as the study subjects. Immunohistochemistry was used to detect the expression of KDM1A and UCHL3 in tissues. Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation between KDM1A and UCHL3. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the levels of KDM1A and UCHL3 and the 5-year progression-free survival rate of TC patients. Multivariate COX regression model was used to analyze the prognostic factors of TC patients. **Results** The positive rates of KDM1A (68.09%) and UCHL3 (65.96%) in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues (10.64%, 8.51%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=64.984, 66.369$, all $P < 0.001$). The protein expression of KDM1A and UCHL3 was significant protein correlation ($r=0.714, P < 0.001$). The positive rates of KDM1A (87.50%, 90.91%) and UCHL3 (85.00%, 87.88%) in TNM stage III~IV and lymph node metastatic TC cancer tissues were higher than those in stage I~II (53.70%, 53.85%) and non-lymph node metastatic (55.74%, 54.10%) cancer tissues, and the differences were statistically significant ($\chi^2=9.985 \sim 12.191$, all $P < 0.001$). The 5-year progression-free survival rates of TC patients in the KDM1A positive and negative groups were 62.50% (40/64) and 86.67% (26/30), with significant differences, the 5-year progression-free survival rates of UCHL3 positive and negative patients were 58.06% (36/62) and 90.63% (29/32), with significant differences (Log-Rank $\chi^2=5.670, 9.724, P=0.017, 0.002$). KDM1A positive, UCHL3 positive, TNM stage III~IV, lymph node metastasis were risk factors affecting the prognosis of TC patients (Wald $\chi^2=1.315 \sim$

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题 (20210505010044)。

作者简介: 汪明阳 (1988-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 普外科, E-mail: wangmingyang7890@163.com。

通讯作者: 刘春秀, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 口腔医学, E-mail: 364568957@qq.com。

1.697, all $P < 0.001$). **Conclusion** KDM1A and UCHL3 are upregulated in TC, and played a pro-cancer role. They are new tumor markers for evaluating the prognosis of TC patients.

Keywords: thyroid cancer; histone lysine-specific demethylase 1; ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L3

甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 是头颈部常见恶性肿瘤, 2020 年全球新发 TC 病例 58.6 万例, 死亡 4.0 万例^[1]。手术是目前 TC 的主要治疗方案, 但仍有部分 TC 患者术后出现肿瘤复发和转移^[2]。寻找能够评估 TC 预后的标志物, 对于疾病诊治意义重大。组蛋白赖氨酸脱甲基酶 1 (histone lysine-specific demethylase 1, KDM1A) 包含 SWIRM 结构域和 FAD 结合基序, 能够去除组蛋白甲基化修饰, 调控下游靶基因的转录^[3]。研究表明, 膀胱癌中 KDM1A 的高表达能够促进基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 启动子区域组蛋白 H3 赖氨酸 4 上的去甲基化, 上调 MMP9 的表达, 促进癌细胞侵袭和转移^[4]。泛素羧基末端水解酶 L3 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L3, UCHL3) 能够水解泛素化蛋白的泛素酰胺键, 增加蛋白稳定性^[5]。研究表明, 宫颈癌中 UCHL3 表达上调, 其能够促进核因子 E2 相关因子 2 的去泛素化, 诱导癌细胞的肺转移, 是新的宫颈癌预后评估的标志物^[6]。目前 TC 中 KDM1A, UCHL3 的临床意义尚不清楚。本研究旨在研究 KDM1A, UCHL3 表达与 TC 患者预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2017 年 1 月 ~ 2019 年 1 月黑龙江省第三医院诊治的 94 例 TC 患者。纳入标准: ①经病理检查明确为 TC; ②首次接受治疗; ③患者临床资料完整。排除标准: ①术后肿瘤残留或肿瘤已发生远处转移; ②并发严重的心肺等器官的功能障碍, 不能耐受手术; ③并发或既往存在其他器官的恶性肿瘤、重度精神障碍疾病; ④妊娠哺乳期女性; ⑤治疗中断、依从性差或中途转院治疗。男性 24 例, 女性 70 例; 年龄 23 ~ 72 (55.21 ± 8.15) 岁; 肿瘤直径 ≤ 4 cm 45 例, > 4 cm 49 例; 乳头状癌 63 例, 滤泡状癌 31 例; TNM 分期 I ~ II 期 54 例, III ~ IV 期 40 例; 分化程度: 高分化 29 例, 中分化 31 例, 低分化 34 例; 并发淋巴结转移 33 例。本研究获得所有患者及家属的知情同意, 并且通过医院伦理审核 (2024-R115)。

1.2 仪器与试剂 KDM1A (批号: 2120408), UCHL3 (批号: 1908360) 兔多克隆抗体 (美国赛默飞公司); 链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法 (streptavidin peroxidase, SP) 免疫组织化学试剂盒 (北京索莱宝生物科技公司, 批号 20191113); OLYMPUS-BX53 光学正置显微镜 (日本奥林巴斯公司)。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学染色法检测 KDM1A 和 UCHL3 的表达: 留取术中获取的 TC 癌和癌旁组织, 石蜡

包埋 4 μ m 切片, 按常规步骤进行免疫组织化学染色, KDM1A 和 UCHL3 一抗 (工作液浓度 1:100) 4℃ 孵育 16h, 滴加生物素标记的二抗 37℃ 孵育 2h, 二氨基联苯胺 (DAB) 显色 10min, 苏木素染色 5min, 二甲苯透明, 树胶封片。镜下观察染色情况。染色程度评分: 棕褐色 3 分, 棕黄色 2 分, 淡黄色 1 分, 无显色 0 分; 染色面积评分: $> 50\%$ 为 4 分, $25\% \sim 49\%$ 为 3 分, $10\% \sim 24\%$ 为 2 分, $< 10\%$ 为 1 分。两评分乘积 ≥ 2 分为阳性, < 2 分为阴性。

1.3.2 随访方法: TC 患者自病理确诊时开始, 采用电话、门诊结合的方式随访五年。随访间隔为第 1 ~ 2 年内每 3 ~ 6 个月 1 次, 第 3 ~ 5 年每 6 ~ 12 个月 1 次。随访内容为体格检查、B 超等, 详细记录 TC 复发、转移情况及患者生存状态。无进展生存时间定义为自确诊日起至 TC 复发、转移或死亡的时间。随访截止至 2024 年 2 月。研究终点为发生肿瘤进展或到达随访的截止时间。

1.4 统计学分析 本研究数据采用 SPSS21.0 软件进行分析, 计数资料用率 (%) 进行描述, 组间比较用 χ^2 检验。Spearman 相关性分析 KDM1A 与 UCHL3 蛋白的相关性, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, Log-Rank 检验比较不同 KDM1A, UCHL3 表达曲线间预后的差异。多因素 COX 回归模型分析影响 TC 患者预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TC 组织中 KDM1A, UCHL3 表达 KDM1A, UCHL3 棕黄色染色位于细胞浆和细胞膜, 见图 1。TC 癌组织中 KDM1A, UCHL3 阳性率分别为 68.09% ($64/94$), 65.96% ($62/94$), 高于癌旁组织 [10.64% ($10/94$), 8.51% ($8/94$)], 差异具有统计学意义 ($\chi^2=64.984, 66.369$, 均 $P < 0.001$)。KDM1A 与 UCHL3 表达呈显著正相关 ($r=0.714, P < 0.001$)。

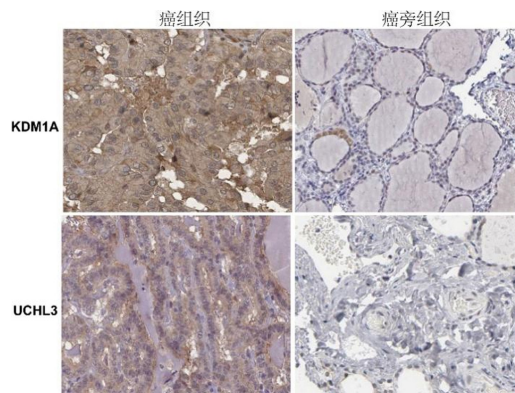


图 1 TC 癌和癌旁组织中 KDM1A, UCHL3 表达 (免疫组化, 200 \times)

2.2 KDM1A, UCHL3 表达与临床病理特征的关系 见表1。TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移 TC 组织中 KDM1A, UCHL3 阳性率高于Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移 癌组织, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 1		TC 中 KDM1A, UCHL3 表达与临床病理特征的关系 [n(%)]						
类 别		<i>n</i>	KDM1A 阳性 (<i>n</i> =64)	χ^2	<i>P</i>	UCHL3 阳性 (<i>n</i> =62)	χ^2	<i>P</i>
性别	男	24	14 (58.33)	1.410	0.235	13 (54.17)	1.995	0.158
	女	70	50 (71.43)			49 (70.00)		
年龄 (岁)	≤ 60	48	31 (64.58)	0.554	0.457	30 (62.50)	0.522	0.470
	> 60	46	33 (71.74)			32 (69.57)		
肿瘤直径 (cm)	≤ 4	45	28 (62.22)	1.366	0.243	28 (62.22)	0.536	0.464
	> 4	49	36 (73.47)			34 (69.39)		
病理类型	乳头状癌	63	41 (65.08)	0.794	0.373	39 (61.91)	1.397	0.237
	滤泡状癌	31	23 (74.19)			23 (74.19)		
分化程度	高分化	29	19 (65.52)	0.201	0.901	16 (55.17)	4.544	0.103
	中分化	31	22 (70.97)			19 (61.29)		
	低分化	34	23 (67.64)			27 (79.41)		
TNM 分期	Ⅰ~Ⅱ	54	29 (53.70)	12.079	0.001	28 (53.85)	9.985	0.002
	Ⅲ~Ⅳ	40	35 (87.50)			34 (85.00)		
淋巴结转移	有	33	30 (90.91)	12.191	< 0.001	29 (87.88)	10.883	0.001
	无	61	34 (55.74)			33 (54.10)		

2.3 KDM1A, UCHL3 表达与 TC 患者预后的关系 见图2。本研究发生肿瘤进展的 TC 患者 28 例, 五年无进展生存率 (progression free survival, PFS) 为 70.21% (66/94)。KDM1A 阳性组和阴性组 TC 患者五年 PFS 为 62.50% (40/64), 86.67% (26/30), UCHL3 阳性组和阴性组患者五年 PFS 为 58.06% (36/62), 90.63% (29/32), 差异具有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=5.670, 9.724, P=0.017, 0.002$)。

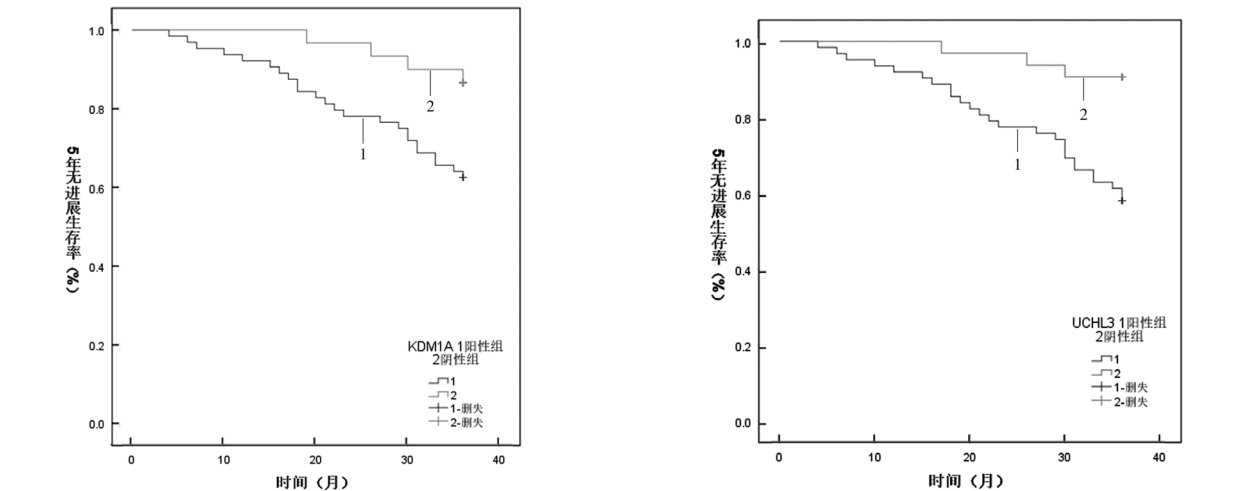


图2 Kaplan-Meier 曲线分析 KDM1A, UCHL3 表达与 TC 患者预后的关系

2.4 TC 患者无进展生存预后的影响因素 见表 2, 3。以 TC 患者随访过程中是否出现终点事件, 即肿瘤进展为因变量 (是 =1, 否 =0), 以性别、年龄、肿瘤直径、病理类型、分化程度、TMM 分期、淋巴结转移、KDM1A, UCHL3 表达为自变量进行 COX 分析。多因素 COX 分析结果表明,

KDM1A, UCHL3, TNM 分期、淋巴结转移是 TC 患者预后的独立影响因素 (均 $P<0.05$)。

表 2 单因素 COX 回归分析							
因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
性别	1= 男, 0= 女	0.246	0.208	1.399	0.348	1.279	0.851 ~ 1.923
年龄 (岁)	1= > 60, 0= ≤ 60	0.378	0.251	2.268	0.261	1.461	0.892 ~ 2.387
肿瘤直径 (cm)	1= > 4, 0= ≤ 4	0.171	0.160	1.142	0.457	1.186	0.867 ~ 1.624
病理类型	1= 滤泡状癌, 0= 乳头状癌	0.279	0.214	1.700	0.303	1.322	0.869 ~ 2.011
分化程度	1= 低分化, 0= 高中分化	0.215	0.208	1.068	0.745	1.240	0.825 ~ 1.864
TNM 分期	1=III ~ IV, 0=I ~ II	0.569	0.186	9.358	< 0.001	1.766	1.227 ~ 2.543
淋巴结转移	1= 有, 0= 无	0.625	0.176	12.611	< 0.001	1.868	1.323 ~ 2.638
KDM1A	1= 阳性, 0= 阴性	0.566	0.232	6.694	< 0.001	1.659	1.119 ~ 2.576
UCHL3	1= 阳性, 0= 阴性	0.474	0.191	6.159	< 0.001	1.606	1.105 ~ 2.336

表 3 多因素 COX 回归分析							
因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
TNM 分期	1=III ~ IV, 0=I ~ II	0.529	0.174	9.243	0.000	1.697	1.207 ~ 2.387
淋巴结转移	1= 有, 0= 无	0.425	0.135	9.911	0.000	1.530	1.174 ~ 1.993
KDM1A	1= 阳性, 0= 阴性	0.366	0.142	6.694	0.000	1.442	1.092 ~ 1.905
UCHL3	1= 阳性, 0= 阴性	0.274	0.136	6.159	0.000	1.315	1.007 ~ 1.717

3 讨论

TC 是最常见的内分泌恶性肿瘤,病理上以滤泡状癌和乳头状癌最常见。目前 TC 的治疗包括手术、化疗及放疗等,患者总体预后良好,但不同患者的疾病复发风险不同,对临床预后产生较大影响^[7]。近年来随着分子生物学的发展,许多新的 TC 预后相关分子标志物如核受体亚家族 3C 组成员 2 (Nr3c2), E 盒结合锌指蛋白 1 (ZEB1) 等被发现^[2],但目前尚无公认的能有效评估 TC 患者预后的分子标志物。因此,研究 TC 疾病机制及预后评估的标志物,有利于指导手术治疗、术后规范化辅助治疗和监测,提高患者生存率及生存质量。

KDM1A 又称赖氨酸特异性脱甲基酶 1,具有单胺氧化酶结构域,在分子伴侣的介导下作用于底物,催化组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸残基去甲基化,调控染色质的浓缩及转录过程^[8]。研究表明,在肝癌、胰腺癌等恶性肿瘤中 KDM1A 过度表达,其能够促进癌细胞干细胞特性形成,增强肿瘤的自我更新能力和侵袭转移能力,是潜在的预后评估和肿瘤治疗靶点^[9]。本研究中,TC 患者 KDM1A 表达上调,提示 KDM1A 可能参与 TC 的疾病过程。研究表明,miRNA-137-3p 能够结合 KDM1A mRNA 并调控 KDM1A 的表达,结直肠癌等肿瘤发生时 miRNA-137-3p 表达下调,导致 KDM1A mRNA 的

稳定性增加,癌细胞发生上皮间质转化,肿瘤的侵袭和转移能力显著增强^[10]。另外,KDM1A 的表达上调还能促进缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 的去甲基化,激活 HIF-1 α 的表达,促进肿瘤增殖及免疫逃逸的发生^[3]。本研究中,KDM1A 表达与 TC 患者的临床病理特征有关,表明 KDM1A 促进 TC 的恶性进展。有学者在 TC 癌细胞中发现,KDM1A 的过表达能够促进腺瘤性结肠息肉病基因 2 启动子区的组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸残基位点的去甲基化,抑制经典 Wnt 途径的抑制因子,激活 Wnt/ β -连环蛋白通路及下游 HIF-1 α 的表达,促进 TC 细胞的增殖、侵袭和转移^[11]。研究表明,肺癌中 KDM1A 的表达上调能够上调 c-Myc 的表达,促进癌细胞的增殖,抑制铁死亡的发生,而敲除肺癌细胞系 H1299 和 A549 中 KDM1A 的表达后,c-Myc 的表达下调,癌细胞铁死亡水平显著增加^[12]。本研究中,KDM1A 阳性的 TC 无进展生存预后较差,提示 KDM1A 的表达增加 TC 患者术后肿瘤进展的风险。分析其原因,KDM1A 的表达一方面能够增强癌细胞干性特征,癌细胞的侵袭和转移能力增强,增加肿瘤术后复发风险,另一方面,KDM1A 还能激活癌细胞中 DNA 双链损伤修复途径,降低癌细胞对化疗药物治疗的敏感性和有效性,促进术后肿瘤复发转移^[13]。因此,KDM1A 的表达升高促进 TC 的

疾病进展,是新的评估患者预后的标志物。

UCHL3属于去泛素化酶家族成员,其作为去泛素化酶维持靶蛋白的稳定性,在调控细胞分裂,DNA损伤修复等方面发挥重要的作用^[14]。研究表明,卵巢癌中UCHL3表达上调,其能增加肿瘤坏死因子受体(TNFR)相关因子的稳定性,激活核因子 κ B信号通路,促进卵巢癌的肿瘤发生^[15]。本研究中,TC患者UCHL3表达升高,这与既往学者在TC肿瘤细胞中报道的UCHL3表达升高的结果一致^[16],表明UCHL3与TC的肿瘤发生有关。UCHL3的表达受长链非编码RNA的调控。研究表明,肺癌中LINC00665的表达升高能够作为分子海绵结合miRNA-582-5p,上调miRNA-582-5p的下游靶基因UCHL3的表达,促进肿瘤细胞增殖及免疫逃逸^[17]。有学者在TC癌细胞中报道,Yes相关蛋白(YAP)能与转录辅助因子共同结合到UCHL3的启动子区域,激活UCHL3转录和表达,促进TC癌细胞干细胞样特性形成,增加癌细胞对化疗的抵抗性^[16]。本研究表明,UCHL3的表达与TNM分期、淋巴结转移有关,提示UCHL3参与TC的肿瘤进展。有学者在TC癌细胞中发现,UCHL3的表达上调能促进癌细胞中Yes相关蛋白的去泛素化,Yes相关蛋白的稳定性增加能激活下游Hippo通路,促进癌细胞的侵袭和转移,导致肿瘤的恶性进展^[17]。此外,UCHL3还能通过上调叉头蛋白M1(FOXM1),上调乳酸脱氢酶A的表达,增强癌细胞的有氧糖酵解,导致肿瘤细胞的恶性增殖^[18]。本研究中,UCHL3阳性的TC患者预后较差。分析其原因,UCHL3的表达上调能够增加癌细胞对放化疗治疗的抵抗性,增加肿瘤复发风险。研究表明,UCHL3能增强放疗诱导的DNA同源重组修复,降低肺癌细胞的放射敏感性,而敲低UCHL3降低癌细胞的同源重组修复效率,增加了辐射诱导的DNA损伤^[19]。此外,UCHL3还能促进波形蛋白的去泛素化,增强肝癌细胞的干细胞样特性,促进微小转移灶形成,增加术后肿瘤复发的风险^[20]。本研究中KDM1A与UCHL3表达呈正相关,笔者分析,TC中两者作为表观遗传学修饰的重要基因,在TC肿瘤进展中可能存在协同的作用关系,KDM1A通过去甲基化在转录水平发挥调控作用,而UCHL3在蛋白水平去泛素化稳定促癌基因的表达,通过联合应用KDM1A去甲基化抑制剂和UCHL3的去泛素化抑制剂能否有效降低TC术后的肿瘤进展,值得临床深入研究。

综上所述,TC中KDM1A,UCHL3表达上调,与TNM分期及淋巴结转移相关,在TC肿瘤的疾病中发挥重要的肿瘤促进效应。KDM1A阳性,

UCHL3阳性、TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移均是影响TC患者无进展生存预后的危险因素,临床医生可参考KDM1A,UCHL3的表达,同时结合TNM分期及淋巴结转移综合评估患者临床预后。本研究存在一定的不足,其一是本研究是回顾性研究,纳入的病例可能存在一定的偏倚;其二是样本量较小,代表性不充足。有待今后设计多中心大样本前瞻性的临床试验进一步研究。

参考文献:

- [1] PIZZATO M, LI Mengmeng, VIGNAT J, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020[J]. *the Lancet-Diabetes & Endocrinology*, 2022, 10(4): 264-272.
- [2] 仲亚东,孔德桐,马伯敏. 甲状腺癌患者组织及手术前后血清中NR3C2和ZEB1表达水平及其与预后价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(4): 94-99. ZHONG Yadong, KONG Detong, MA Baimin. Study on the expression level of NR3C2 and ZEB1 in thyroid cancer tissue and serum of patients before and after surgery and their prognostic value[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(4): 94-99.
- [3] LEE D Y, SALAHUDDIN T, IQBAL J. Lysine-specific demethylase 1(LSD1)-mediated epigenetic modification of immunogenicity and immunomodulatory effects in breast cancers[J]. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 2023, 30(2): 2127-2143.
- [4] YANG Hanjie, LIU Tian, XIONG Yang. Anti-cancer effect of LINC00478 in bladder cancer correlates with KDM1A-dependent MMP9 demethylation[J]. *Cell Death Discovery*, 2022, 8(1): 242.
- [5] HEWITT C S, DAS C, FLAHERTY D P. Rational development and characterization of a ubiquitin variant with selectivity for ubiquitin C-terminal hydrolase L3[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 62.
- [6] ZHANG Yuan, LIU Jingbo, LIU Jing, et al. UCHL3 promotes cervical cancer development and metastasis by stabilizing NRF2 via deubiquitination [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2023, 641: 132-138.
- [7] 徐志勇,马晓良. 甲状腺癌患者术后复发风险预测的列线图模型建立[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2021, 35(1): 35-40. XU Zhiyong, MA Xiaoliang. Establishment of a nomogram model for predicting the risk of postoperative recurrence in patients with thyroid cancer[J]. *Practical Oncology Journal*, 2021, 35(1): 35-40.
- [8] ZHANG Chaofeng, WANG Zhiyuan, SHI Yuting, et al. Recent advances of LSD1/KDM1A inhibitors for disease therapy [J]. *Bioorganic Chemistry*, 2023, 134: 106443.
- [9] KARAKAIDOS P, VERIGOS J, MAGKLARA A. LSD1/KDM1A, a gatekeeper of cancer stemness and a promising therapeutic target[J]. *Cancers*, 2019, 11(12): 1821.

(下转第115页)

- oral ulcer[J]. *Medicine*, 2020, 99(29): e21314.
- [12] LIU Chuanxia, CHEN Qianming. Clinical diagnosis of oral erosive and ulcerative diseases in children[J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2021, 50(2): 155-161.
- [13] AL MAMUN A, CHAUHAN A, QI Shaohua, et al. Microglial IRF5-IRF4 regulatory axis regulates neuroinflammation after cerebral ischemia and impacts stroke outcomes[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A*, 2020, 117(3): 1742-1752.
- [14] UMPREECHA C, BHALANG K, CHARNVANICH D, et al. Efficacy and safety of topical 0.1% cannabidiol for managing recurrent aphthous ulcers: a randomized controlled trial [J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2023, 23(1): 57.
- [15] ZIAEI S, RAEISI SHAHRAKI H, DADVAND DEHKORDI S. The association of recurrent aphthous stomatitis with general health and oral health related quality of life among dental students[J]. *International Journal of Physiology Pathophysiology and Pharmacology*, 2022, 14(4): 254-261.
- [16] SRIVASTAVA A, GC S, PATHAK S, et al. Evidence-based effectiveness of herbal treatment modality for recurrent aphthous ulcers - a systematic review and meta-analysis [J]. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 2021, 12(3): 303-310.
- [17] LAU C B, SMITH G P. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options[J]. *Dermatologic Therapy*, 2022, 35(6): e15500.
- [18] LU Jing, LIANG Taobao, LI Ping, et al. Regulatory effects of IRF4 on immune cells in the tumor microenvironment [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14(1): 1086803.
- [19] YAN Hui, DAI Yulin, ZHANG Xiaolong, et al. The transcription factor IRF4 determines the anti-tumor immunity of CD8⁺ T cells [J]. *iScience*, 2023, 26(11): 108087.
- [20] SUNDARARAJ S, CASAROTTO M G. Molecular interactions of IRF4 in B cell development and malignancies[J]. *Biophysical Reviews*, 2021, 13(6): 1219-1227.
- [21] SCHLEUSSNER N, CAUCHY P, FRANKE V, et al. Transcriptional reprogramming by mutated IRF4 in lymphoma[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 6947.
- [22] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond [J]. *Inflammation and Regeneration*, 2020, 40: 2.
- [23] XING Baodi, YU Jie, ZHANG Huabing, et al. RANKL inhibition: a new target of treating diabetes mellitus?[J]. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2023, 14:20420188231170754.
- [24] WALSH M C, CHOI Y. Regulation of T cell-associated tissues and T cell activation by RANKL-RANK-OPG[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2021, 39(1): 54-63.
- [25] ETHIRAJ P, SAMBANDAM Y, HATHAWAY-SCHRADER J D, et al. RANKL triggers resistance to TRAIL-induced cell death in oral squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(2): 1663-1673.

收稿日期: 2024-03-11

修回日期: 2024-04-29

(上接第109页)

- [10] DING Xiaoling, ZHANG Jie, FENG Ziqin, et al. MiR-137-3p inhibits colorectal cancer cell migration by regulating a KDM1A-dependent epithelial-mesenchymal transition[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2021, 66(7): 2272-2282.
- [11] ZHANG Wei, RUAN Xianhui, LI Yaoshuang, et al. KDM1A promotes thyroid cancer progression and maintains stemness through the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1500-1517.
- [12] LU Can, CAI Yuan, LIU Wei, et al. Aberrant expression of KDM1A inhibits ferroptosis of lung cancer cells through up-regulating c-Myc[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 19168.
- [13] ALEJO S, PALACIOS B E, VENKATA P P, et al. Lysine-specific histone demethylase 1A (KDM1A/LSD1) inhibition attenuates DNA double-strand break repair and augments the efficacy of temozolomide in glioblastoma[J]. *Neuro-Oncology*, 2023, 25(7): 1249-1261.
- [14] LI Guoping, JIN Xiaosheng, ZHENG Jisheng, et al. UCH-L3 promotes non-small cell lung cancer proliferation via accelerating cell cycle and inhibiting cell apoptosis[J]. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2021, 68(1): 165-172.
- [15] ZHANG Minghui, ZHANG Huihui, DU Xuehua, et al. UCHL3 promotes ovarian cancer progression by stabilizing TRAF2 to activate the NF- κ B pathway[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 322-333.
- [16] TANG Jianing, YANG Qian, MAO Chao, et al. The deubiquitinating enzyme UCHL3 promotes anaplastic thyroid cancer progression and metastasis through Hippo signaling pathway[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2023, 30(5): 1247-1259.
- [17] XU Liming, YUAN Yajing, YU Hao, et al. LINC00665 knockdown confers sensitivity in irradiated non-small cell lung cancer cells through the miR-582-5p/UCHL3/AhR axis[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 350.
- [18] FAN Y, HU D, LI D, et al. UCHL3 promotes aerobic glycolysis of pancreatic cancer through upregulating LDHA expression[J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2021, 23(8): 1637-1645.
- [19] LIU Miaowen, CHEN Huimin, CHEN Xinyue, et al. Silencing UCHL3 enhances radio-sensitivity of non-small cell lung cancer cells by inhibiting DNA repair[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10): 14277-14288.
- [20] MA Qiancheng, LU Qiliang, LEI Xiangxiang, et al. UCHL3 promotes hepatocellular carcinoma cell migration by de-ubiquitinating and stabilizing vimentin [J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 1088475.

收稿日期: 2024-05-08

修回日期: 2024-05-27