



· 论 著 ·

# JMJD3和Ki-67定量检测与乳腺浸润性导管癌分子分型及临床病理学特征的关系

徐小艳<sup>1</sup>, 王建君<sup>1</sup>, 王 慧<sup>2</sup>, 王 娜<sup>1</sup>, 刘 薇<sup>3</sup>, 杨金花<sup>1</sup>

1. 河南中医药大学人民医院(郑州人民医院)病理科, 河南 郑州 450000;
2. 河南中医药大学人民医院(郑州人民医院)院士工作站, 河南 郑州 450000;
3. 河南中医药大学人民医院(郑州人民医院)乳腺外科, 河南 郑州 450000

[摘要] **背景与目的:** 对乳腺癌分子标志物的研究有助于乳腺癌患者的诊断及预后判断, 探讨乳腺浸润性导管癌中JMJD3表达和Ki-67增殖指数与分子分型及临床病理学特征的关系。**方法:** 采用免疫组织化学法检测河南中医药大学人民医院的57例正常乳腺组织、38例乳腺低级别导管内癌、52例乳腺高级别导管内癌及150例乳腺浸润性导管癌原发灶中JMJD3表达和Ki-67增殖指数, 用图像分析软件对JMJD3表达和Ki-67增殖指数进行定量测试, 分析JMJD3表达和Ki-67增殖指数与乳腺浸润性导管癌分子分型及临床病理学特征的关系。**结果:** JMJD3在正常乳腺组织、乳腺低级别导管内癌、乳腺高级别导管内癌和乳腺浸润性导管癌中表达依次降低, Ki-67增殖指数在上述组织中表达依次升高。JMJD3表达和Ki-67增殖指数与乳腺浸润性导管癌组织学分级、淋巴结转移状况、pTNM分期及分子亚型均有关( $P<0.05$ )。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线显示, JMJD3诊断阈值 $\leq 10.87$ , Ki-67诊断阈值 $\geq 8.08$ 时, 诊断乳腺癌的灵敏度和特异度均较高。Spearman相关分析显示, JMJD3表达与Ki-67增殖指数呈显著负相关( $r_p=0.984$ ,  $P=0.000$ )。**结论:** JMJD3和Ki-67在乳腺癌发生、发展中扮演着重要角色。JMJD3表达与Ki-67增殖指数呈负相关, 提示JMJD3的高表达能够抑制乳腺癌细胞的增殖, 其具体分子生物学机制有待进一步深入研究。

[关键词] 乳腺浸润性导管癌; JMJD3; Ki-67; 相关性; 分子亚型

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.01.007

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)01-0057-07

**Quantitative detection of JMJD3 and Ki-67 in invasive ductal carcinoma of breast and their relationship with molecular typing and clinicopathological features** XU Xiaoyan<sup>1</sup>, WANG Jianjun<sup>1</sup>, WANG Hui<sup>2</sup>, WANG Na<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>3</sup>, YANG Jinhua<sup>1</sup> (1. Department of Pathology, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; 2. Academy of Sciences Expert Workstation, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; 3. Department of Breast Surgery, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China)

Correspondence to: YANG Jinhua E-mail: jinhuay65@sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** The study of molecular markers for breast cancer is helpful to diagnosis of the disease and prediction of prognosis in breast cancer patients. The purpose of this study was to investigate the relationship between JMJD3 and Ki-67 and molecular typing and clinicopathological characteristics in invasive ductal carcinoma of breast. **Methods:** The levels of JMJD3 and Ki-67 were examined on tissues of 57 normal controls, 38 low-grade ductal carcinoma *in situ*, 52 high-grade ductal carcinoma *in situ* and 150 primary invasive ductal carcinoma of breast in People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine by immunohistochemical method. The levels of JMJD3 and Ki-67 were assessed quantitatively using Image-Pro Plus image analysis software, and their relationship with molecular subtypes and clinicopathological characteristics of breast cancer was analyzed. **Results:** Positive intensity of JMJD3 in normal control tissues, low-grade ductal carcinoma *in situ*, high-grade ductal carcinoma *in situ* and invasive ductal carcinoma of breast was decreased sequentially, whereas Ki-67 intensity was increased. The levels of JMJD3 and Ki-67 were positively correlated with the degree of histologic differentiation, lymph node metastasis status, TNM stage

基金项目: 河南省普通科技攻关计划(182102311189)。

通信作者: 杨金花 E-mail: jinhuay65@sina.com

and molecular subtypes ( $P < 0.05$ ). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the sensitivity and specificity of diagnosis of breast cancer were higher when the JMJD3 diagnostic threshold was less than 10.87 and the Ki-67 diagnostic threshold was more than 8.08. JMJD3 expression was negatively correlated with Ki-67 proliferation index ( $r_p = -0.540$ ,  $P = 0.000$ ). **Conclusion:** JMJD3 and Ki-67 play an important role in the development of breast cancer. High expression of JMJD3 inhibits proliferation of breast cancer cells, and the specific molecular biological mechanism needs further study.

**[Key words]** Invasive ductal carcinoma of breast; JMJD3; Ki-67; Correlation; Molecular subtypes

乳腺浸润性导管癌又称非特殊类型浸润性癌, 是浸润性乳腺癌中最常见的类型, 对乳腺癌分子标志物的研究有助于乳腺癌患者的诊断及预后判断。JMJD3又称赖氨酸去甲基化酶6B, 其编码基因位于人类第17号染色体上。研究发现, JMJD3作为一种H3K27me3去甲基化酶<sup>[1]</sup>, 其异常表达与多种肿瘤的发生、发展密切相关。JMJD3被认为是具有潜在应用价值的肿瘤评估指标之一<sup>[2-3]</sup>。但是, JMJD3在乳腺癌中的表达及生物作用尚不完全清楚, 且有关JMJD3在乳腺癌组织中的表达规律与分子亚型及临床病理学特征关系未见报道。Ki-67增殖指数被认为是检测细胞增殖活性较为理想的指标, 对乳腺癌的预后和治疗有重要的临床意义。为了解在乳腺浸润性导管癌中JMJD3的表达情况, 以及其与Ki-67是否有相关性, 因此本研究分析JMJD3和Ki-67与乳腺浸润性导管癌的临床病理学特征的关系及二者的相关性, 旨在观察JMJD3和Ki-67在乳腺癌发生、发展中的作用, 以拓展和丰富人们对乳腺癌分子标志物的认识。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例资料

收集河南中医药大学人民医院2013年1月—2017年12月的病理活检标本, 包括57例正常乳腺组织、38例乳腺低级别导管内癌、52例乳腺高级别导管内癌和150例乳腺浸润性导管癌原发灶。150例乳腺浸润性导管癌患者术前均未接受放疗或化疗, 并收集患者相关临床资料。按照2012年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)乳腺癌组织病理学分级分类法, 对其进行分组。根据第12届St.Gallen专家共识的乳腺癌分子分型标准, 在150例乳腺浸润性导管癌患者中, Luminal A型53例, Luminal

B型56例, 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达型15例, 三阴性型26例。所有标本均经10%的甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 并经河南中医药大学人民医院病理科确诊。

### 1.2 主要试剂

JMJD3兔抗人多克隆抗体公司购自英国Abcam公司, Ki-67兔抗人单克隆抗体、二抗及二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

### 1.3 免疫组织化学染色

①石蜡切片(3  $\mu\text{m}$ )经烤片、脱蜡并水化; ②抗原修复; ③一抗37  $^{\circ}\text{C}$ 温育2 h; ④二抗室温温育30 min; ⑤DAB显色5 min, 用于定性观察和拍照的切片对比染色, 用于定量测试的切片不对比染色, 脱水、透明、中性树胶封片。用已知JMJD3和Ki-67阳性的乳腺癌组织和PBS代替一抗分别作为阳性和空白对照。

### 1.4 JMJD3和Ki-67免疫组织化学定量测试

根据空白对照、阳性对照和乳腺癌组织自身阴性对照的显色情况, 在确定无假阳性和假阴性的前提下, 以JMJD3和Ki-67细胞核染成棕黄色为阳性。用Image-Pro Plus (IPP)图像分析软件, 测试各例样本的阳性单位(positive unit, PU)值<sup>[4]</sup>。具体方法如下: 用IPP图像分析软件在40倍物镜下, 从每例切片中取10个着色最强的视野输入计算机, 将其转换成灰色照片。对于正常乳腺组织, 每个视野测试20个正常乳腺上皮细胞(数目不足者, 测完整张切片为止); 对于乳腺导管癌组织, 每个视野测试20个阳性癌细胞。用交互式测试法测试每个阳性细胞的灰度 $G_a$ , 同时在相应的10个视野中测试背景灰度 $G_b$ 并取其平均值, 每例样本共测试200个阳性细胞。本研究测试软件设定的 $G_{\text{max}}$ 为256, 按下列公式计算每个

阳性细胞的PU值:

$$PU = \frac{|G_{\alpha} - G_{\beta}|}{G_{\max}} \times 100$$

用于定量测试的切片不复染, 用于定性拍照的切片复染。

### 1.5 统计学处理

用SPSS 17.0软件进行统计学分析。采用方差分析对多样本均数之间进行比较。若方差不齐, 组间多重比较采用Dunnett'S  $T_3$ 检验; 若方差齐, 组间多重比较采用最小显著性差异法 (least significant difference, LSD)。两样本均数间比较采用独立样本  $t$  检验。双变量相关分析采用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 JMJD3和Ki-67在正常乳腺组织、乳腺低级别导管内癌、乳腺高级别导管内癌及乳腺浸润性导管癌中的定量检测

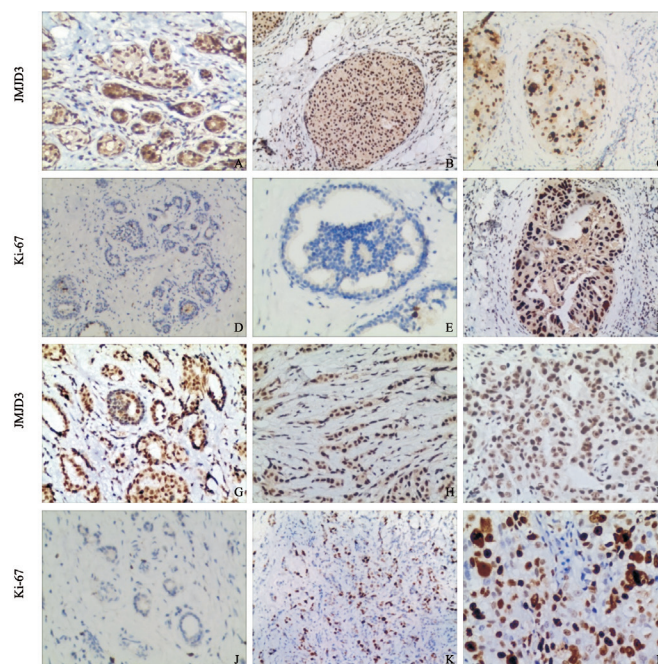
JMJD3蛋白阳性表达部位定位于细胞核, 在

乳腺间质的纤维细胞中几乎不表达。其在乳腺浸润性导管癌中低表达, 在正常乳腺上皮组织中高表达, 在乳腺低级别导管内癌、乳腺高级别导管内癌和乳腺浸润性导管癌组织中表达依次降低 (图1, 表1)。150例乳腺浸润性导管癌组织中, JMJD3的表达率为60.00% (90/150), 低于正常乳腺组织的91.22% (52/57)。

Ki-67免疫染色阳性部位定位于细胞核, 在正常乳腺上皮组织中和乳腺间质的纤维细胞中几乎未检出, 在乳腺低级别导管内癌组织中较低, 在乳腺高级别导管内癌和乳腺浸润性导管癌组织中依次升高 (图1, 表1)。150例乳腺浸润性导管癌组织中, Ki-67  $\leq 14\%$ 者24% (36/150),  $>14\%$ 者76% (114/150)。

### 2.2 JMJD3和Ki-67与乳腺癌临床病理学特征的关系

JMJD3蛋白与乳腺浸润性导管癌组织学分级、淋巴结转移状况、pTNM分期均有关 ( $P < 0.05$ ), 即组织学级别越低, 淋巴结无转移



(Immunohistochemical staining,  $\times 200$ )

图1 JMJD3和Ki-67在正常乳腺组织、乳腺低级别导管内癌、乳腺高级别导管内癌及乳腺浸润性导管癌中的表达情况

Fig. 1 Levels of JMJD3 and Ki-67 in normal breast tissue, low-grade ductal carcinoma *in situ*, high-grade ductal carcinoma *in situ* and invasive ductal carcinoma of breast

A: JMJD3 in normal breast tissue; B: JMJD3 in low-grade ductal carcinoma *in situ*; C: JMJD3 in high-grade ductal carcinoma *in situ*; D: Ki-67 in normal control tissue; E: Ki-67 in low-grade ductal carcinoma *in situ*; F: Ki-67 in high-grade ductal carcinoma *in situ*; G: JMJD3 in breast invasive ductal carcinoma of grade 1; H: JMJD3 in breast invasive ductal carcinoma of grade 2; I: JMJD3 in breast invasive ductal carcinoma of grade 3; J: Ki-67 in breast invasive ductal carcinoma of grade 1; K: Ki-67 in breast invasive ductal carcinoma of grade 2; L: Ki-67 in breast invasive ductal carcinoma of grade 3

表 1 JMJD3和Ki-67在正常乳腺组织、乳腺低级别导管内癌、乳腺高级别导管内癌及乳腺浸润性导管癌中的PU值

Tab. 1 PU values of JMJD3 and Ki-67 in normal breast tissue, low-grade ductal carcinoma *in situ*, high-grade ductal carcinoma *in situ* and invasive ductal carcinoma of breast

Group	N	PU	
		JMJD3	Ki-67
Normal breast tissue	57	25.65 ± 2.35	1.24 ± 0.38
Low-grade intraductal carcinoma	38	16.00 ± 2.48	3.32 ± 0.32
High-grade intraductal carcinoma	52	14.79 ± 2.10	11.44 ± 2.00
Invasive ductal carcinoma of breast	150	13.84 ± 5.45	13.78 ± 5.45

( $\bar{x} \pm s$ )

及pTNM分期越早, JMJD3蛋白表达越高。Ki-67与乳腺浸润性导管癌组织学分级、淋巴结转移状况、pTNM分期均有关 ( $P < 0.05$ ), 即组织学级别越高, 淋巴结有转移及pTNM分期越晚, Ki-67越高。JMJD3和Ki-67与患者的年龄、肿瘤部位和肿瘤大小均无关 ( $P > 0.05$ , 表2)。

### 2.3 JMJD3和Ki-67的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及诊断阈值

根据正常乳腺组织、乳腺低级别导管内癌、乳腺高级别导管内癌及乳腺浸润性导管癌中免

表 2 JMJD3和Ki-67与乳腺浸润性导管癌临床病理学特征的关系

Tab. 2 Relationship between levels of JMJD3 and Ki-67 with clinicopathological characteristics of invasive ductal carcinoma of breast

Group	N	JMJD3		Ki-67	
		PU	P value	PU	P value
Age/year					
<50	55	15.09 ± 5.01	0.171	12.86 ± 4.13	0.053
≥50	95	13.12 ± 5.57		14.32 ± 6.10	
Position					
Left breast	73	14.07 ± 5.47	0.938	14.15 ± 6.03	0.661
Right breast	77	13.62 ± 5.46		14.51 ± 5.66	
Tumor diameter D/cm					
≤2	58	14.70 ± 5.38	0.303	13.95 ± 5.88	0.406
2-5	72	13.35 ± 5.15		14.26 ± 5.69	
>5	20	13.11 ± 6.56		15.96 ± 6.14	
Histological grading					
High differentiation	28	18.42 ± 5.08	0.000	10.00 ± 1.91	0.000
Medium differentiation	82	14.37 ± 4.02		12.89 ± 4.20	
Poor differentiation	40	9.55 ± 5.23		20.45 ± 5.84	
Lymph node metastasis					
Without	59	15.12 ± 4.76	0.002	13.25 ± 5.18	0.003
With	91	11.86 ± 5.88		16.09 ± 6.37	
pTNM stage					
I - II stage	67	16.20 ± 4.57	0.000	10.46 ± 2.85	0.000
III - IV stage	83	11.93 ± 5.37		16.46 ± 5.66	

( $\bar{x} \pm s$ )

疫组织化学JMJD3和Ki-67的定量检测结果,对JMJD3和Ki-67在乳腺浸润性导管癌中的特异度和灵敏度做ROC曲线(图2)。JMJD3的ROC曲线的曲线下面积为0.290,95% CI为0.232~0.348, JMJD3用于区别乳腺浸润性导管癌与非浸润性癌时差异有统计学意义( $P=0.000$ ), JMJD3阳性值越小,乳腺浸润性导管癌可能性越大,当JMJD3诊断阈值 $\leq 10.87$ 时,此时诊断乳腺癌的灵敏度和特异度均较高;Ki-67的ROC曲线的曲线下面积为0.865,95% CI为0.824~0.905,用于区别乳腺浸润性导管癌与非浸润性癌时差异有统计学意义( $P=0.000$ ),Ki-67阳性率越高,乳腺浸润性导管癌可能性越大,当Ki-67诊断阈值 $\geq 8.08$ 时,此时诊断乳腺癌的灵敏度和特异度均较高。

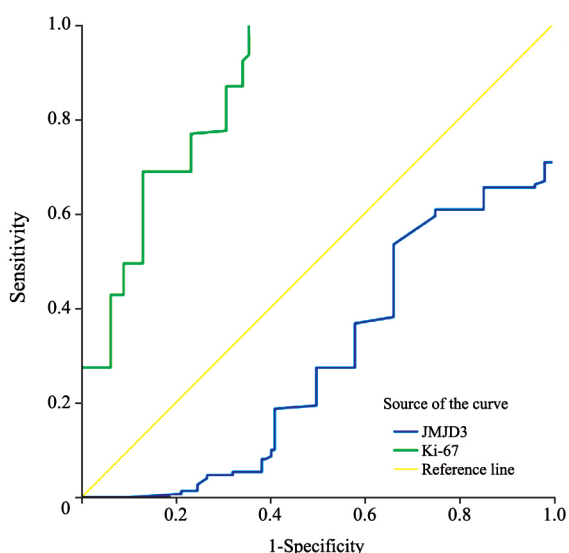


图2 免疫组织化学法结合图像分析检测乳腺浸润性导管癌组织中JMJD3和Ki-67的ROC曲线

Fig. 2 ROC curve for levels of JMJD3 and Ki-67 in invasive ductal carcinoma of breast detected by immunohistochemical and image analyses

#### 2.4 JMJD3和Ki-67与乳腺癌分子亚型的关系

150例乳腺浸润性导管癌中, JMJD3蛋白的表达与分子分型有关( $P=0.000$ ),其在Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型、三阴性型中的PU值依次为 $16.23 \pm 5.21$ 、 $14.20 \pm 4.62$ 、 $9.10 \pm 5.00$ 、 $10.92 \pm 4.98$ 。JMJD3蛋白的表达在Luminal A型和Luminal B型中均高于HER2过

表达型和三阴性型,且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );Luminal A型JMJD3蛋白表达高于Luminal B型,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );JMJD3蛋白在HER2过表达型和三阴性型中表达相似,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

150例乳腺浸润性导管癌中, Ki-67增殖指数与分子分型有关( $P=0.000$ ),其在Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型、三阴性型中的PU值依次为 $12.40 \pm 4.88$ 、 $14.29 \pm 4.97$ 、 $16.27 \pm 6.32$ 、 $17.44 \pm 7.46$ 。Ki-67增殖指数在Luminal A型和Luminal B型中均低于HER2过表达型和三阴性型,且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );Luminal A型Ki-67增殖指数低于Luminal B型,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );Ki-67蛋白在HER2过表达型和三阴性型中表达相似,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表3)。

#### 2.5 JMJD3和Ki-67的相关性

Spearman相关性分析显示,150例乳腺浸润性导管癌中, JMJD3蛋白水平和Ki-67增殖指数呈显著负相关( $r_p = -0.540$ ,  $P=0.000$ ),即JMJD3蛋白水平越高, Ki-67越低。

表3 JMJD3和Ki-67与乳腺浸润性导管癌分子分型的关系

Tab. 3 Relationship between levels of JMJD3 and Ki-67 and molecular subtypes in invasive ductal carcinoma of breast

Group	N	PU	
		JMJD3	Ki-67
Luminal A subtype	53	$16.23 \pm 5.21$	$12.40 \pm 4.88$
Luminal B subtype	56	$14.20 \pm 4.62$	$14.29 \pm 4.97$
HER2 overexpression subtype	15	$9.10 \pm 5.00$	$16.27 \pm 6.32$
Triple-negative subtype	26	$10.92 \pm 4.98$	$17.44 \pm 7.46$

### 3 讨论

JMJD3作为一种组蛋白去甲基化酶,以往对该分子的研究主要集中在表观遗传学领域。JMJD3在肿瘤中的研究已有文献报道。国内彭晨等<sup>[5]</sup>研究发现, JMJD3在胃癌中低表达,且对胃癌细胞的增殖具有抑制作用而对细胞凋亡具有促进作用。国外Tokunaga等<sup>[6]</sup>对151例

结肠癌患者生存分析结果显示, 结肠癌组织中JMJD3表达越低, 术后生存期越短, 且JMJD3的低表达是结肠癌患者不良预后的独立危险因素之一。有研究发现, 胶质瘤组蛋白去甲基化酶JMJD3表达高于癌旁组织, 增加或抑制JMJD3表达可增强或减弱胶质瘤迁移能力<sup>[7]</sup>。李彦伟等<sup>[8]</sup>研究发现, 胶质瘤细胞组JMJD3较癌旁组织表达降低。胡贺芳等<sup>[9]</sup>研究发现, JMJD3表达降低可能促进肺癌的发生、发展。基于上述国内外研究, 有关JMJD3在肿瘤中是促癌基因还是抑癌基因研究报道尚不一致, 推测JMJD3可能在不同的肿瘤组织中发挥不同的作用。有关JMJD3在乳腺癌中的研究, 最新国外文献报道, 过表达JMJD3参与抑制乳腺癌细胞干性, 进而抑制乳腺癌细胞的生长<sup>[10]</sup>; 国内尚未见JMJD3在乳腺癌组织中的表达规律及与临床病理学特征关系的相关文献报道。

本研究结果表明, JMJD3在正常乳腺组织、乳腺低级别导管内癌、乳腺高级别导管内癌和乳腺浸润性导管癌中表达依次降低, 150例乳腺浸润性导管癌中组织学级别越低, 淋巴结无转移及pTNM分期越早, JMJD3蛋白表达越高。这表明JMJD3可能参与了乳腺浸润性导管癌的演变过程, 是肿瘤发生早期阶段的分子事件, JMJD3的缺失促进了乳腺癌的发生、发展。乳腺癌分子分型与预后及治疗密切相关, 本研究结果显示, JMJD3与乳腺癌分子亚型有关, 即其表达水平在Luminal A型和Luminal B型中显著高于HER2过表达型和三阴性乳腺癌。这表明乳腺癌组织JMJD3免疫组织化学检测对个性化分子靶向治疗有帮助。

Ki-67增殖指数被认为是检测细胞增殖活性较为理想的指标, 对乳腺癌的预后和治疗有重要的临床意义。本研究发现, Ki-67在正常乳腺组织、乳腺低级别导管内癌、乳腺高级别导管内癌和乳腺浸润性导管癌中阳性率依次升高, 150例乳腺浸润性导管癌中组织学级别越高, 淋巴结有转移及pTNM分期越晚, Ki-67阳性率越高。Ki-67增殖指数与乳腺癌分子亚型有关, 其表达水平在预后较好的Luminal A型

和Luminal B中较低, 在预后较差的HER2过表达型和三阴性乳腺癌中较高。本研究中Ki-67与乳腺浸润性导管癌临床病理学特征的关系与以往国内外研究类似<sup>[11-14]</sup>。以往文献对Ki-67大部分采用定性判读, 本研究采用定量的方法对JMJD3和Ki-67免疫组织化学进行了定量判读, 与传统定性方法判读相比较, 定量判读有如下优势: ①能够比较直观地反映蛋白表达的强度; ②不受图片本底因素的影响; ③不受不同计算机图像分析软件中灰度的设定方法及不同灰度分级因素的影响; ④受人为因素影响较小。但是与传统定性比较判读的缺点是PU值测试耗时。

有关JMJD3和Ki-67在乳腺浸润性导管癌中的相关性尚未见国内外文献报道, 本研究结果表明, JMJD3蛋白水平与Ki-67增殖指数呈显著负相关, 即JMJD3蛋白表达水平越高, Ki-67增殖指数越低。基于本研究结果, 我们推测JMJD3的高表达能够抑制乳腺癌细胞的增殖能力。有文献采用细胞计数试剂盒 (cell counting kit-8, CCK-8) 检测发现, 在胃癌细胞中过表达JMJD3能够显著抑制细胞的增殖能力<sup>[5]</sup>。冯欢等<sup>[15]</sup>研究表明, 基因敲除JMJD3小鼠肺泡上皮的Ki-67阳性率明显高于对照组, 说明JMJD3对肺泡上皮的增殖具有重要的调节作用。上述文献研究表明, JMJD3能够负性调节细胞增殖, 本研究不足之处在于仅从蛋白水平分析了JMJD3和Ki-67的相关性, 尚未涉及分子水平层面的研究, 有关JMJD3和Ki-67在乳腺浸润性导管癌中的相互作用机制有待进一步研究。

综上所述, JMJD3和Ki-67与在乳腺癌发生、发展中扮演重要角色。JMJD3与Ki-67呈负相关, 提示JMJD3的高表达能够抑制乳腺癌细胞的增殖, 其具体分子生物学机制有待进一步深入研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] PERRIGUEP M, NAIBAUER J, BARCISZEWSKI J. Histone demethylase JMJD3 at the intersection of cellular senescence and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(2): 237-244.

- [2] SAKAKI H, OKADA M, KURAMOTO K, et al. GSKJ4, a selective Jumonji H3K27 demethylase inhibitor, effectively targets ovarian cancer stem cells [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(12): 6607-6614.
- [3] DAURES M, IDRISOU M, GAELLE J, et al. A new metabolic gene signature in prostate cancer regulated by JMJD3 and EZH2 [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(34): 23413-23425.
- [4] 徐小艳, 徐宪伟, 张果, 等. 核因子 $\kappa$ B和CD147在肺腺癌中的表达及意义 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(4): 583-585.
- [5] 彭晨, 覃刚, 吴莉莉, 等. 组蛋白去甲基化酶JMJD3对胃癌细胞增殖凋亡的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(4): 517-520.
- [6] TOKUNAGA R, SAKAMOTO Y, NAKAGAWA S, et al. The prognostic significance of histone lysine demethylase JMJD3/KDM6B in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 23(2): 1-8.
- [7] SUI A, XU Y, LI Y, et al. The pharmacological role of histone demethylase JMJD3 inhibitor GSK-J4 on glioma cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68591-68598.
- [8] 李彦伟, 王哲. 胶质瘤细胞组蛋白去甲基化酶JMJD3表达降低 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(5): 525-526, 529.
- [9] 胡贺芳, 时辉, 车国卫, 等. 肺癌组织中含十字形结构域蛋白3表达的意义 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(2): 168-170.
- [10] XUN J, WANG D, SHEN L, et al. JMJD3 suppresses stem cell-like characteristics in breast cancer cells by downregulation of Oct4 independently of its demethylase activity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21918-21929.
- [11] AHMED S T, AHMED A M, MUSA D H, et al. Proliferative index (Ki-67) for prediction in breast duct carcinomas [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(4): 955-959.
- [12] 刘源. TOPO II、Ki-67及E-Cadherin在乳腺癌组织中的表达及临床意义 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2016, 50(6): 548-550.
- [13] ADAMO B, RICCIARDIG R R, IENI A, et al. The prognostic significance of combined androgen receptor, E-Cadherin, Ki-67 and CK5/6 expression in patients with triple negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76974-76986.
- [14] MUFTAH A A, ALESKANDARANY M A, AL-KAABI M M, et al. Ki-67 expression in invasive breast cancer: the use of tissue microarrays compared with whole tissue sections [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164(2): 341-348.
- [15] 冯欢, 张超, 张哲恺, 等. H3K27me3去甲基化酶Jmjd3调节胎鼠肺上皮细胞增殖和分化 [J]. *基础医学与临床*, 2015, 9(35): 1176-1181.

(收稿日期: 2019-04-29 修回日期: 2019-10-18)