

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2305025

论著·临床研究

## 含 jumonji 结构域的蛋白 2B 和缺氧诱导因子 1 $\alpha$ 在儿童非霍奇金淋巴瘤组织中的表达及意义

刁玉巧<sup>1</sup> 王俭<sup>1</sup> 朱秀丽<sup>1</sup> 陈健<sup>1</sup> 郑钰<sup>1</sup> 江莲<sup>1</sup> 刘月平<sup>2</sup> 戴若恒<sup>1</sup> 闫祎炜<sup>1</sup>

(1.河北医科大学第四医院儿科, 河北石家庄 050000;

2.河北医科大学第四医院病理科, 河北石家庄 050000)

**[摘要]** **目的** 探讨含 jumonji 结构域的蛋白 2B (jumonji domain-containing protein 2B, JMJD2B) 和缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 在儿童非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 组织中的表达和意义。**方法** 应用免疫组化检测 46 例 NHL 儿童 (观察组) 和 24 例反应性增生儿童 (对照组) 淋巴结组织标本中 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  的表达, 分析 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  与 NHL 患儿临床病理特征和预后的关系, 以及在 NHL 组织中 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性。**结果** 观察组 JMJD2B (87% vs 21%) 和 HIF-1 $\alpha$  (83% vs 42%) 表达阳性率均高于对照组 ( $P<0.05$ )。JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  表达与 NHL 患儿血清乳酸脱氢酶水平和国际预后指数危险度相关 ( $P<0.05$ )。JMJD2B 与 HIF-1 $\alpha$  在 NHL 患儿组织中的表达呈正相关 ( $r_s=0.333, P=0.024$ )。**结论** JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  在儿童 NHL 组织中表达增高, 二者在儿童 NHL 发生发展过程中可能起协同作用; JMJD2B 可作为儿童 NHL 辅助诊断、评估病情、指导治疗、评估预后的新指标。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (11): 1150-1155]

**[关键词]** 非霍奇金淋巴瘤; 含 jumonji 结构域的蛋白 2B; 缺氧诱导因子 1 $\alpha$ ; 临床病理特征; 预后; 儿童

### Expression and significance of jumonji domain-containing protein 2B and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ in non-Hodgkin lymphoma tissues in children

DLIAO Yu-Qiao, WANG Jian, ZHU Xiu-Li, CHEN Jian, ZHENG Yu, JIANG Lian, LIU Yue-Ping, DAI Ruo-Heng, YAN Yi-Wei. Department of Pediatrics, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China (Email: dyqek@126.com)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and significance of jumonji domain-containing protein 2B (JMJD2B) and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in non-Hodgkin's lymphoma (NHL) tissues in children. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect the expression of JMJD2B and HIF-1 $\alpha$  in lymph node tissue specimens from 46 children with NHL (observation group) and 24 children with reactive hyperplasia (control group). The relationship between JMJD2B and HIF-1 $\alpha$  expression with clinicopathological characteristics and prognosis in children with NHL, as well as the correlation between JMJD2B and HIF-1 $\alpha$  expression in NHL tissues, were analyzed. **Results** The positive expression rates of JMJD2B (87% vs 21%) and HIF-1 $\alpha$  (83% vs 42%) in the observation group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The expression of JMJD2B and HIF-1 $\alpha$  was correlated with serum lactate dehydrogenase levels and the risk of international prognostic index in children with NHL ( $P<0.05$ ). The expression of JMJD2B was positively correlated with the HIF-1 $\alpha$  expression in children with NHL ( $r_s=0.333, P=0.024$ ). **Conclusions** JMJD2B and HIF-1 $\alpha$  are upregulated in children with NHL, and they may play a synergistic role in the development of pediatric NHL. JMJD2B can serve as a novel indicator for auxiliary diagnosis, evaluation of the severity, treatment guidance, and prognosis assessment in pediatric NHL. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(11): 1150-1155]

**Key words:** Non-Hodgkin's lymphoma; Jumonji domain-containing protein 2B; Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; Clinicopathological characteristic; Prognosis; Child

[收稿日期] 2023-05-09; [接受日期] 2023-07-24

[基金项目] 河北省重点研发计划项目 (20377794D)。

[作者简介] 刁玉巧, 女, 硕士, 主任医师。Email: dyqek@126.com。

淋巴瘤是儿童第三大常见肿瘤<sup>[1]</sup>，根据病理形态可分为霍奇金淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma, HL）及非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma, NHL），其中NHL约占儿童淋巴瘤的80%<sup>[2]</sup>。NHL在儿童中发病大多数为弥漫性、高度恶性，进展快，确诊时临床分期多为晚期。越来越多证据表明，组蛋白去甲基化酶导致的组蛋白甲基化异常在多种生物过程中起着至关重要的作用，这些过程常与癌症的发生有关<sup>[3-4]</sup>。含 jumonji 结构域的蛋白（jumonji domain-containing protein, JMJD）2B 是组蛋白去甲基化酶 JMJD 家族成员之一，其过度表达与肿瘤恶性增殖相关。研究发现 JMJD2B 在乳腺癌、胃癌、结直肠癌和肝细胞癌等多种癌症中存在过表达<sup>[5-8]</sup>。

缺氧诱导因子 1 $\alpha$ （hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ）是在低氧条件下稳定和改变肿瘤细胞代谢的重要成分之一。研究表明，HIF-1 $\alpha$  通过促进肿瘤迁移、侵袭和血管生成，调节 pH 和葡萄糖代谢，从而在多种肿瘤中过表达<sup>[9]</sup>，HIF-1 $\alpha$  可能参与淋巴瘤发生、发展过程的调控<sup>[10]</sup>。目前有关 JMJD2B 在儿童 NHL 的研究尚未见报道。本研究通过免疫组化检测 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  在儿童 NHL 组织中的表达，分析二者与 NHL 患儿临床病理特征和预后的关系以及在 NHL 组织中二者表达的相关性，探讨二者在儿童 NHL 发生发展中的作用，为该病的诊断、预后判断及靶向治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性选取河北医科大学第四医院儿科 2013—2022 年经病理确诊的 46 例 NHL 患儿作为观察组，以 24 例淋巴结反应性增生患儿作为对照组。观察组和对照组患儿年龄均为 0~18 岁。

收集患儿性别、年龄、淋巴瘤 St.Jude 分期及病理分型、有无 B 症状、血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）水平、国际预后指数（international prognostic index, IPI）评分等资料。淋巴瘤诊断、St.Jude 分期及分型参照 2016 版世界卫生组织造血与淋巴组织肿瘤分类标准进行<sup>[11]</sup>。B 症状包括：（1）无其他原因 6 个月内体重减少 >10%；（2）近 30 d 内无原因反复发热 >38.0℃；（3）夜间盗汗。根据患儿年龄、体力状况、临床分期、淋巴结外受侵的部位数目及 LDH 水平，将

IPI 评分分为低度危险（0~2 分）和高度危险（3~5 分）<sup>[10]</sup>。本研究已通过河北医科大学第四医院伦理委员会审批（2020ky228）。

### 1.2 免疫组织化学染色方法检测 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$

取观察组和对照组石蜡组织标本进行切片、脱蜡、水化，将切片放入 3% 过氧化氢溶液中灭活，置于柠檬酸抗原修复液（10 mM, pH 6.0）中进行抗原修复，滴加封闭用正常山羊血清工作液，室温孵育，滴加 JMJD2B 鼠单克隆抗体、HIF-1 $\alpha$  兔多克隆抗体（浓度分别为 1:150、1:200）一抗，湿盒内 4℃ 孵育过夜，加入生物素标记山羊抗兔工作液（浓度 1 mg/mL）二抗，37℃ 孵育 1 h，滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液，37℃ 孵育 1 h。DAB 显色，苏木素复染细胞核，脱水、封片，光学显微镜镜检。用磷酸盐缓冲液代替一抗作阴性对照。

结果判读：所有病理切片由 2 位资深病理科专家分别判读。随机选择 5 个（10×20）视野，每个视野计数 100 个细胞中阳性染色细胞。根据染色程度评价染色强度：0 分为染色阴性，1 分为轻度染色，2 分为中度染色，3 分为强染色；根据切片中阳性细胞百分比进行评分：无阳性细胞计 0 分，≤25% 计 1 分，26%~50% 计 2 分，>50%~100% 计 3 分。最后总评分=阳性强度评分×阳性百分比评分。总评分为 0 分定为阴性，1~2 分、3~4 分、6~9 分分别标为+、++、+++，并将+、++、+++定为阳性<sup>[6, 8, 10]</sup>。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均值±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用两样本 *t* 检验。计数资料用例数和百分率（%）表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。JMJD2B 表达与 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

观察组 46 例患儿中，男 27 例，女 19 例，平均年龄（8.9±3.6）岁。对照组 24 例患儿中，男 15 例，女 9 例，平均年龄（9.1±3.8）岁。两组间性别和年龄的比较差异均无统计学意义（ $\chi^2=0.095$ , *P*=0.758; *t*=-0.276, *P*=0.783）。

## 2.2 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$ 的表达情况

观察组 JMJD2B 阳性表达率高于对照组，差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )，见表 1 和图 1。观察组 HIF-1 $\alpha$  阳性表达率亦高于对照组，差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )，见表 1 和图 2。

表 1 观察组及对照组 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  的阳性表达情况

[例 (%) ]			
组别	例数	JMJD2B	HIF-1 $\alpha$
对照组	24	5(21)	10(42)
观察组	46	40(87)	38(83)
$\chi^2$ 值		30.035	12.267
$P$ 值		<0.001	<0.001

注：[JMJD2B] 含 jumonji 结构域的蛋白 2B；[HIF-1 $\alpha$ ] 缺氧诱导因子 1 $\alpha$ 。

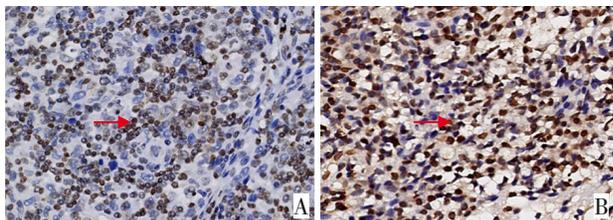


图 1 对照组和观察组的 JMJD2B 表达 ( $\times 200$ ) 对照组 (A) 及观察组 (B) 淋巴结石蜡切片的细胞核内均可见 JMJD2B 表达，观察组 JMJD2B 表达高于对照组。颗粒状浅黄或棕黄色为 JMJD2B 阳性表达 (箭头所示)。[JMJD2B] 含 jumonji 结构域的蛋白 2B。

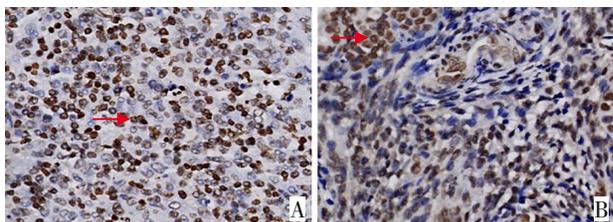


图 2 对照组和观察组的 HIF-1 $\alpha$  表达 ( $\times 200$ ) 对照组 (A) 及观察组 (B) 淋巴结石蜡切片的细胞核内均可见 HIF-1 $\alpha$  表达，观察组 HIF-1 $\alpha$  表达高于对照组。颗粒状浅黄或棕黄色为阳性表达 (箭头所示)。[HIF-1 $\alpha$ ] 缺氧诱导因子 1 $\alpha$ 。

## 2.3 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$ 在 NHL 患儿组织中的表达与临床特征的关系

JMJD2B 表达与 NHL 患儿血清 LDH 水平及 IPI 危险度相关 (均  $P < 0.05$ )，与患儿性别、年龄、病理分型、St.Jude 分期及有无 B 症状无关 (均  $P > 0.05$ )，见表 2。

HIF-1 $\alpha$  表达同 JMJD2B 一样，与 NHL 患儿血清 LDH 水平及 IPI 危险度相关 (均  $P < 0.05$ )，与患儿性别、年龄、病理分型、St.Jude 分期、有无 B 症状无关 (均  $P > 0.05$ )，见表 2。

表 2 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  表达与 NHL 患儿临床特征的关系

[例 (%) ]			
指标	例数	JMJD2B 阳性	HIF-1 $\alpha$ 阳性
性别			
男	27	22(81)	22(81)
女	19	18(95)	16(84)
$\chi^2$ 值		0.757	0.000
$P$ 值		0.384	1.000
年龄			
$\leq 8$ 岁	16	15(94)	12(75)
$> 8$ 岁	30	25(83)	26(87)
$\chi^2$ 值		0.291	0.343
$P$ 值		0.590	0.558
病理分型			
T	33	31(94)	28(85)
B	13	9(69)	10(77)
$\chi^2$ 值		3.078	0.043
$P$ 值		0.079	0.836
St.Jude 分期			
II 期	7	5(71)	5(71)
III 期	21	18(86)	16(76)
IV 期	18	17(94)	17(94)
$\chi^2$ 值		2.475	3.201
$P$ 值		0.285	0.026
B 症状			
无	25	21(84)	19(76)
有	21	19(90)	19(90)
$\chi^2$ 值		0.044	0.810
$P$ 值		0.834	0.368
LDH 水平			
正常	20	14(70)	13(65)
升高	26	26(100)	25(96)
$\chi^2$ 值		7.927	5.622
$P$ 值		0.008	0.018
IPI			
低度危险	18	12(67)	11(61)
高度危险	28	28(100)	27(96)
$\chi^2$ 值		10.733	7.213
$P$ 值		0.002	0.007

注：[JMJD2B] 含 jumonji 结构域的蛋白 2B；[HIF-1 $\alpha$ ] 缺氧诱导因子 1 $\alpha$ ；[LDH] 乳酸脱氢酶；[IPI] 国际预后指数；[NHL] 非霍奇金淋巴瘤。

## 2.4 JMJD2B 与 HIF-1 $\alpha$ 在 NHL 患儿组织中表达的相关性

Spearman 秩相关分析显示, JMJD2B 与 HIF-1 $\alpha$  在 NHL 患儿组织中的表达呈正相关 ( $r_s=0.333$ ,  $P=0.024$ )。

## 3 讨论

淋巴瘤是一组以淋巴结和/或淋巴结外受累为特征的淋巴造血系统恶性肿瘤, 儿童 NHL 多为高侵袭性、高度恶性肿瘤, 往往起病突然, 生长迅速, 临床进展快, 病情重, 部分患儿发病早期即可出现死亡<sup>[12]</sup>。因此, 临床需寻找新的生物标志物探讨其发病机制、早期诊断、预后判断及干预。

JMJD2 家族蛋白包含 2A、2B、2C、2D 4 个成员, 能够识别二甲基化和三甲基化 H3K9、H3K36 和三甲基化 H1.4K26 作为底物, 引起以上蛋白的去甲基化。大多数 JMJD 家族成员已被证实是白血病和实体瘤的致癌基因, 在多种肿瘤发生发展、侵袭及转移中发挥重要作用<sup>[13]</sup>, 可促进肿瘤生长、侵袭和转移。Toyokawa 等<sup>[14]</sup> 通过免疫组化方法检测到 JMJD2B 在肺癌中过表达, 且阳性表达主要为核染色。苗晓红<sup>[15]</sup> 研究表明, JMJD2B 在宫颈癌组织中表达上调, 且与肿瘤直径、肿瘤分化程度、淋巴结转移及浸润程度有关, 可作为宫颈癌预后的预测指标。本研究结果显示: 观察组 JMJD2B 阳性表达主要为核染色, 其阳性表达率显著高于对照组, 提示 JMJD2B 在儿童 NHL 发生发展过程中可能发挥重要作用, 可作为儿童 NHL 辅助诊断指标。这与既往国内外研究<sup>[13-15]</sup> 结果一致。

JMJD2B 在肿瘤中发挥作用可能通过以下机制。(1) 参与肿瘤细胞凋亡: 研究证实通过应用 JMJD2B 抑制剂 SD49-7, 抑制 H3K9 的甲基化水平可促进肿瘤细胞凋亡<sup>[5]</sup>。有研究发现在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织中组蛋白 H3K9 甲基化表达增高<sup>[16]</sup>。(2) 可调节细胞周期: 研究表明, 在结肠癌中, JMJD2B 表达能够通过诱导细胞发生 G2/M 或者 G0/G1 期阻滞从而导致肿瘤细胞增殖, 并促进线粒体膜的破坏, 导致来自于线粒体和 Caspase-9、Caspase-3 的细胞色素 C 的分裂<sup>[17]</sup>。(3) 参与多种信号通路促进肿瘤细胞生长: 有研究证实 JMJD2B 可通过调节 Wnt/ $\beta$  链、TGF- $\beta$ 、Notch 和 PI3K 通路促进肿瘤细胞生长<sup>[7]</sup>。上述通路的异常激活在 NHL 发生发展中亦发挥重要作用<sup>[18]</sup>。(4) 参与肿瘤血管生成: 实验表明 JMJD2B 可以上

调 HIF-1 $\alpha$  的表达; 可以调节血管内皮生长因子 A 表达, 且血管内皮生长因子 A 作为促进血管生成的特异调节因子, 在 NHL 中呈高表达<sup>[19-20]</sup>。

LDH 是一种细胞内糖酵解酶, 广泛存在于人体组织中。当正常组织恶变后, 由于肿瘤细胞损伤及能量代谢障碍机制, 肿瘤细胞释放 LDH 增多, 导致血清 LDH 增高。研究表明血清 LDH 水平在 NHL 患者中可明显升高<sup>[21]</sup>; LDH 水平对 NHL 患者生存时间有显著影响, 可作为评估 NHL 分期及预后的可靠指标<sup>[22]</sup>。

IPI 是由国际 NHL 预后因素协作组于 1993 年提出的一个淋巴瘤预后判断模型, 可用来指导选择治疗方案, 也可用来判断预后, 危险度越高, 代表预后越差<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示儿童 NHL 组织中 JMJD2B 表达与患儿血清 LDH 水平及 IPI 危险度相关, 提示 JMJD2B 可判断儿童 NHL 病情程度、评估预后。Bur 等<sup>[23]</sup> 在对经典 HL 患者的研究中发现, JMJD2B 的表达可能与经典 HL 的侵袭性亚型有关, 且预示较差的无事件生存率。

Lu 等<sup>[6]</sup> 在对肝癌患者的研究中发现, JMJD2B 表达与性别和年龄无关, 与组织学分级和转移分期相关。本研究结果显示: JMJD2B 在儿童 NHL 中的表达与患儿性别、年龄、淋巴瘤病理分型及 St. Jude 分期均无关; JMJD2B 表达在儿童 NHL III、IV 期的阳性率均高于 II 期, 但差异无统计学意义, 考虑可能与样本量较少相关。

HIF-1 $\alpha$  已被证实多种肿瘤中表达上调, 如多形性胶质母细胞瘤、黑色素瘤、肝癌、非小细胞肺癌、前列腺癌及甲状腺癌等<sup>[24-29]</sup>。本研究结果显示, HIF-1 $\alpha$  表达在观察组阳性率高于对照组, 提示 HIF-1 $\alpha$  在儿童 NHL 发生发展过程中可能发挥重要作用。蒋洁等<sup>[30]</sup> 研究发现, HIF-1 $\alpha$  在 NHL 中呈高表达。本研究与既往国内研究<sup>[24-30]</sup> 结果一致。

HIF-1 $\alpha$  在肿瘤中发挥作用可能通过以下机制。(1) 参与多种信号通路; 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中, HIF-1 $\alpha$  可通过所介导的 PI3K/AKT 等多种信号通路在肿瘤发生发展中发挥重要作用<sup>[31]</sup>。(2) 参与多种靶基因及转录因子的调控; BACH2 是一种 B 细胞特异性转录因子, 在套细胞淋巴瘤中, HIF-1 $\alpha$  通过促进 BACH2 转录从而促进肿瘤细胞存活<sup>[32]</sup>。(3) 参与肿瘤血管生成, 调节糖酵解: 研究发现 HIF-1 $\alpha$ -VEGF 模式在儿童 NHL 病变中起重要作用<sup>[33]</sup>。(4) 参与肿瘤细胞侵袭、凋亡。

(5) 增加肿瘤细胞化疗耐药性: 抗凋亡蛋白 Bcl-xL 已被证实与多种药物耐药有关, 该蛋白受转录因子 HIF-1 $\alpha$  调控。在 NHL 细胞中, Bcl-xL 通过 HIF-1 $\alpha$  的表达可导致患者化疗耐药性的发生<sup>[34]</sup>。

苏玉璇等<sup>[35]</sup>发现, 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织中, HIF-1 $\alpha$  表达与 Ann Arbor 分期和 IPI 相关; 胡露露等<sup>[36]</sup>研究证实, 在口腔颌面部淋巴瘤患者中, HIF-1 $\alpha$  表达与血清 LDH 水平相关。蒋洁等<sup>[30]</sup>研究发现, 在 NHL 中, HIF-1 $\alpha$  表达在 B 细胞型与 T 细胞型之间无显著性差异。本研究结果显示 HIF-1 $\alpha$  在儿童 NHL 中的表达与患儿性别、年龄、淋巴瘤病理分型、淋巴瘤 St. Jude 分期及有无 B 症状均无关; 其表达与 NHL 患儿血清 LDH 水平及 IPI 危险度相关, 与国内外研究结果<sup>[30, 35-36]</sup>一致。这提示 HIF-1 $\alpha$  可辅助判断 NHL 患儿的病情程度和预后。

JMJD2B 是 HIF-1 $\alpha$  下游靶点分子, HIF-1 $\alpha$  诱导的 JMJD2B 表达有助于增强缺氧基因表达和肿瘤生长<sup>[37-38]</sup>。JMJD2B 可以通过催化启动子 H3K9 去甲基化, 上调 HIF-1 $\alpha$  的表达<sup>[39]</sup>, 影响肿瘤细胞增殖或凋亡, 在癌症血管生成和肿瘤分化中发挥重要作用。研究发现, 在骨肉瘤及喉癌组织中 JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  表达呈正相关<sup>[40-41]</sup>; 在结直肠癌中, JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  表达呈正相关, 且 HIF-1 $\alpha$  能通过增强 JMJD2B 的表达影响结直肠癌肿瘤细胞增殖活性<sup>[42]</sup>。本研究显示, JMJD2B 与 HIF-1 $\alpha$  在儿童 NHL 组织中的表达呈正相关, 提示 JMJD2B 及 HIF-1 $\alpha$  可能在儿童 NHL 发生、发展中起协同作用。

综上所述, JMJD2B 和 HIF-1 $\alpha$  在儿童 NHL 组织中表达增高, 二者在儿童 NHL 发生发展过程中可能起协同作用; JMJD2B 可作为新的生物标志物辅助诊断儿童 NHL、评估其病情程度、指导治疗、预测预后, 同时也为儿童 NHL 的治疗提供新靶点。

#### [参 考 文 献]

- [1] 高怡瑾. 儿童淋巴瘤一线治疗、挽救治疗和新治疗[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2020.01.001.
- [2] Attarbaschi A, Abila O, Arias Padilla L, et al. Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: a consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(8): e28416. PMID: 32452165. DOI: 10.1002/pbc.28416.
- [3] Liu R, Wu J, Guo H, et al. Post-translational modifications of histones: mechanisms, biological functions, and therapeutic targets[J]. *MedComm* (2020), 2023, 4(3): e292. PMID: 37220590. PMID: PMC10200003. DOI: 10.1002/mco2.292.
- [4] Illam SP, Kandiyil SP, Raghavamenon AC. Targeting histone onco- modifications using plant-derived products[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(11): 1317-1331. PMID: 33461463. DOI: 10.2174/1389450122666210118150716.
- [5] Chen L, Fu L, Kong X, et al. Jumonji domain-containing protein 2B silencing induces DNA damage response via STAT3 pathway in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(4): 1014-1026. PMID: 24473398. PMID: PMC3929886. DOI: 10.1038/bjc.2013.808.
- [6] Lu JW, Ho YJ, Lin LI, et al. JMJD2B as a potential diagnostic immunohistochemical marker for hepatocellular carcinoma: a tissue microarray-based study[J]. *Acta Histochem*, 2015, 117(1): 14-19. PMID: 25533242. DOI: 10.1016/j.acthis.2014.10.002.
- [7] Yang J, Jubb AM, Pike L, et al. The histone demethylase JMJD2B is regulated by estrogen receptor alpha and hypoxia, and is a key mediator of estrogen induced growth[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(16): 6456-6466. PMID: 20682797. PMID: PMC4261152. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0413.
- [8] Zhao L, Li W, Zang W, et al. JMJD2B promotes epithelial-mesenchymal transition by cooperating with  $\beta$ -catenin and enhances gastric cancer metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(23): 6419-6429. PMID: 24077348. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0254.
- [9] 朱培, 唐梦燕, 闫东梅. HIF-1 $\alpha$  及其相关信号转导通路在疾病中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(13): 1650-1653. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.13.022.
- [10] 张庭凤, 蔡正文, 孙蔚亮, 等. HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  和 GLUT-1 在非霍奇金淋巴瘤中的表达及其临床意义[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(3): 475-479. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.03.022.
- [11] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017.
- [12] 黄行志, 洪亚然, 沈丽达. 儿童青少年非霍奇金淋巴瘤的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(6): 1043-1046. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.06.028.
- [13] Diao W, Zheng J, Li Y, et al. Targeting histone demethylases as a potential cancer therapy (review)[J]. *Int J Oncol*, 2022, 61(3): 103. PMID: 35801593. DOI: 10.3892/ijo.2022.5393.
- [14] Toyokawa G, Cho HS, Iwai Y, et al. The histone demethylase JMJD2B plays an essential role in human carcinogenesis through positive regulation of cyclin-dependent kinase 6[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(12): 2051-2061. PMID: 21930796. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0290.
- [15] 苗晓红. JMJD2B 和 HPII 在宫颈癌中的表达及其与临床预后的关系[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(4): 588-591. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.04.031.
- [16] 洪苓苓, 马旭东, 黄轶群. PH1 对 Burkitt 淋巴瘤 Daudi 细胞株组蛋白甲基化和乙酰化调控的实验研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(1): 105-108. PMID: 21362232.
- [17] 侯思宇, 陈秀玮. JMJD2B 蛋白结构功能及在恶性肿瘤发生发展中的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(3): 250-253.

- DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2018.03.012.
- [18] 赵冉, 刘星辰, 吴胜胜, 等. 磷脂酰肌醇-3 激酶抑制剂在复发/难治性滤泡淋巴瘤研究中的新进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2021, 44(1): 48-53.  
DOI: 10.3760/cma.j.cn511693-20200609-00122.
- [19] Liu OH, Kiema M, Beter M, et al. Hypoxia-mediated regulation of histone demethylases affects angiogenesis-associated functions in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(11): 2665-2677. PMID: 32938217.  
DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315214.
- [20] 周航, 桑威, 徐开林. 血管内皮生长因子在淋巴瘤中的研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2019, 28(6): 381-384.  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.06.016.
- [21] 黄灵娟, 贾永廉, 李瑞花, 等. 恶性血液病患者乳酸脱氢酶水平的临床分析[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(1): 47-48.  
DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202001018.
- [22] 舒本富, 燕长花, 罗焱梅. 非霍奇金淋巴瘤患者检测乳酸脱氢酶以及 $\beta_2$ -微球蛋白的临床价值[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(2): 248-250. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2017.02.036.
- [23] Bur H, Haapasari KM, Turpeenniemi-Hujanen T, et al. Strong KDM4B and KDM4D expression associates with radioresistance and aggressive phenotype in classical hodgkin lymphoma[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(9): 4677-4683. PMID: 27630312.  
DOI: 10.21873/anticancer.11020.
- [24] Nie W, Luo X, Lu D, et al. Casein kinase 1 $\alpha$  1 is involved in the progression of glioblastoma through HIF-1 $\alpha$ -mediated autophagy[J]. *J Neurophysiol*, 2022, 128(4): 910-918. PMID: 36102564.  
DOI: 10.1152/jn.00316.2022.
- [25] Fan Y, Ou L, Fan J, et al. PLC $\epsilon$  regulates metabolism and metastasis signaling via HIF-1 $\alpha$ /MEK/ERK pathway in prostate cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8546-8557. PMID: 32383180. DOI: 10.1002/jcp.29698.
- [26] Liu X, Gao Z, Wang X, et al. Parthenolide targets NF- $\kappa$ B (P50) to inhibit HIF-1 $\alpha$ -mediated metabolic reprogramming of HCC[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(20): 8346-8356. PMID: 36260873. PMID: PMC9648796.  
DOI: 10.18632/aging.204339.
- [27] Song H, Qiu Z, Wang Y, et al. HIF-1 $\alpha$ /YAP signaling rewrites glucose/Iodine metabolism program to promote papillary thyroid cancer progression[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 225-241. PMID: 36594102. PMID: PMC9760428.  
DOI: 10.7150/ijbs.75459.
- [28] Wang M, Wang W, Ding J, et al. Downregulation of Rab17 promotes cell proliferation and invasion in non-small cell lung cancer through STAT3/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(2): 379-388. PMID: 31841274. PMID: PMC6997001. DOI: 10.1111/1759-7714.13278.
- [29] Zheng Y, Chen H, Zhao Y, et al. Knockdown of FBXO22 inhibits melanoma cell migration, invasion and angiogenesis via the HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(1): 20-28. PMID: 30887251. DOI: 10.1007/s10637-019-00761-z.
- [30] 蒋洁, 黎岳南, 牛海艳, 等. HIF-1 $\alpha$ 在非霍奇金淋巴瘤中的表达及其与肿瘤细胞凋亡和增殖的关系[J]. 海南医学院学报, 2007, 13(6): 523-526. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.2007.06.034.
- [31] Bhalla S, Evens AM, Prachand S, et al. Paradoxical regulation of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) by histone deacetylase inhibitor in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81333. PMID: 24312289. PMID: PMC3842257.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0081333.
- [32] Zhang H, Chen Z, Miranda RN, et al. Bifurcated BACH2 control coordinates mantle cell lymphoma survival and dispersal during hypoxia[J]. *Blood*, 2017, 130(6): 763-776. PMID: 28592433. PMID: PMC5553575. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767293.
- [33] 张晓侠, 白涛敏, 樊莹丽. HIF-1 $\alpha$ 、VEGF在儿童非霍杰金淋巴瘤组织中的表达及意义[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(29): 5-7. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201729002.
- [34] Hernandez-Luna MA, Rocha-Zavaleta L, Vega MI, et al. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  induces chemoresistance phenotype in non-Hodgkin lymphoma cell line via up-regulation of Bcl-xL[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(5): 1048-1055. PMID: 23013270.  
DOI: 10.3109/10428194.2012.733874.
- [35] 苏玉璇, 夏瑞祥. HIF-1 $\alpha$ 和Bmi-1在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达及意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(3): 280-283.  
DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2012.03.013.
- [36] 胡露露, 刘慧, 张晋, 等. 口腔颌面部淋巴瘤患者HIF-1 $\alpha$ 及CD44v6的表达与侵袭转移的关系分析[J]. 吉林医学, 2017, 38(10): 1841-1844. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2017.10.016.
- [37] Toyokawa G, Taguchi K, Edagawa M, et al. The prognostic impact of jumonji domain-containing 2B in patients with resected lung adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(9): 4841-4846. PMID: 27630338. DOI: 10.21873/anticancer.11046.
- [38] 吴宏增, 赵嘉政, 赵祎, 等. 横纹肌肉瘤组织中JMJD2B和HIF-1 $\alpha$ 的表达及其对预后的意义[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(7): 699-703. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2021.21.0030.
- [39] Fu L, Chen L, Yang J, et al. HIF-1 $\alpha$ -induced histone demethylase JMJD2B contributes to the malignant phenotype of colorectal cancer cells via an epigenetic mechanism[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(9): 1664-1673. PMID: 22745382. DOI: 10.1093/carcin/bgs217.
- [40] Liu X, Zhang Q, Zhao Y, et al. Association of JMJD2B and hypoxia-inducible factor 1 expressions with poor prognosis in osteosarcoma[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020, 2020: 2563208. PMID: 32802732. PMID: PMC7415079.  
DOI: 10.1155/2020/2563208.
- [41] 马金华, 胡晓东, 张晓玲, 等. JMJD2B和HIF-1 $\alpha$ 在喉鳞状细胞癌中的表达及其与预后的相关性研究[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(8): 728-732.  
DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2022.08.012.
- [42] 郭凯旋, 李海杰, 陶德定, 等. 低氧诱导因子-1 $\alpha$ 通过调控组蛋白去甲基化酶4B影响结直肠肿瘤细胞的增殖能力[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(9): 1598-1600.  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.09.021.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023中国当代儿科杂志)