

总之,年轻浸润性导管癌患者乳腺 X 线钼靶检查和彩超检查特征与分子分型有一定的相关性,对疾病的临床诊断有指导价值。

参考文献

- 1 张柏林,张倩, Priya GS,等. 中国年轻乳腺癌发病危险因素——多中心十年回顾性研究[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(12):1042 – 1047
- 2 梁栋,尤伟,于洋. 115 例年轻女性乳腺癌患者临床特点分析[J]. 河南医学研究, 2015, 24(11):21 – 23
- 3 Kwong A, Chu AT. Experience of Southern Chinese; new challenges in treating young female breast cancer patients at child – bearing age – a call for multi – disciplinary collaboration[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(7):3535 – 3537
- 4 Kheirelseid EAH, Boggs JM, Curran C, *et al.* Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study[J]. BMC Cancer, 2011, 11(1):1 – 7
- 5 Lehman CD, Lee CI, Loving VA, *et al.* Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30 – 39 years of age[J]. Am J Roentgenol, 2012, 199(5):1169 – 1177
- 6 Collins LC, Gelber S, Marotti JD, *et al.* Molecular phenotype of breast cancer according to time since last pregnancy in a large cohort of young women[J]. Oncologist, 2015, 20(7):713 – 718

- 7 Taneja S, Evans AJ, Rakha EA, *et al.* The mammographic correlations of a new immunohistochemical classification of invasive breast cancer[J]. Clin Radiol, 2008, 63(11):1228 – 1235
- 8 Au – Yong IT, Evans AJ, Taneja S, *et al.* Sonographic correlations with the new molecular classification of invasive breast cancer[J]. Eur Radiol, 2009, 19(10):2342 – 2348
- 9 Shin HJ, Kim HH, Huh MO, *et al.* Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node – negative invasive breast cancer[J]. Br J Radiol, 2011, 84(997):19 – 30
- 10 Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, *et al.* Estrogen receptor – negative invasive breast cancer; imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression[J]. Radiology, 2008, 246(2):367 – 375
- 11 Ko ES, Lee BH, Kim HA, *et al.* Triple – negative breast cancer; correlation between imaging and pathological findings[J]. Eur Radiol, 2010, 20(5):1111 – 1117
- 12 Boisserie – Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M, *et al.* Radiological features of triple – negative breast cancers (73 cases)[J]. Diagn Interv Imaging, 2012, 93(3):183 – 190

(收稿日期:2016 – 06 – 25)

(修回日期:2016 – 07 – 25)

SETDB1 在卵巢癌中的表达及临床意义

董红玲

摘要 **目的** 研究 SET 结构域分支型 1 (SET domain bifurcated 1, SETDB1) 在人卵巢癌中的表达情况以及对患者预后的影响。**方法** 收集 2010 年 1 月 ~ 2012 年 12 月间于笔者医院妇产科行手术切除的卵巢癌及对应癌旁组织共 44 例,运用 qRT – PCR 技术检测 SETDB1 mRNA 在卵巢癌及对应癌旁组织中的表达水平,免疫组化染色检测 SETDB1 蛋白的表达情况,通过卡方检验分析 SETDB1 蛋白表达与患者临床病理资料间的相关性,采用 Kaplan – Meier 生存曲线分析 SETDB1 蛋白表达水平对患者 3 年生存预后的影响。**结果** 卵巢癌组织中 SETDB1 显著高表达 ($P < 0.05$); 卵巢癌组织 SETDB1 蛋白阳性表达与淋巴结转移 ($P < 0.05$) 及较晚的 FIGO 分期 (Ⅲ + Ⅳ, $P < 0.05$) 具有显著的相关性;与 SETDB1 蛋白表达阴性患者相比,SETDB1 蛋白阳性表达的患者 3 年总生存率及无病生存率均显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 卵巢癌中 SETDB1 表达水平异常升高并与患者不良预后密切相关,SETDB1 对卵巢癌患者可能具有一定的预后评价作用。

关键词 SETDB1 卵巢癌 表达 临床意义

中图分类号 R735.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.036

Expression and Clinical Significance of SETDB1 in Human Ovarian Carcinoma. Dong Hongling. Department of Gynaecology and Obstetrics, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Hubei 430015, China

Abstract **Objective** To investigate the expression and clinical significance of SETDB1 in human ovarian carcinoma. **Methods** 44 ovarian carcinoma tissues and matched tumor – adjacent tissues were collected from January, 2010 to December, 2012. The mRNA expression of SETDB1 was detected by qRT – PCR, and the protein expression of SETDB1 was detected by immunohistochemistry. The correlation between SETDB1 and clinic pathological features was analyzed by chi – square test, and the Kaplan – Meier survival curves were

drawn to describe the prognostic effects of SETDB1 expression. **Results** The expression of SETDB1 was up-regulated in ovarian carcinoma tissues compared to those matched tumor-adjacent tissues ($P < 0.05$). Positive expression of SETDB1 was associated with lymphatic metastasis ($P < 0.05$) and advanced FIGO stage (III + IV, $P < 0.05$). Both the 3-year overall survival rate and tumor-free survival rate were lower in SETDB1 positive expression group than SETDB1 negative expression group ($P < 0.05$). **Conclusion** Positive expression of SETDB1 in human ovarian carcinoma is related to the poor prognosis. SETDB1 has a potential to predict the prognosis for ovarian carcinoma patients.

Key words SETDB1; Ovarian carcinoma; Expression; Clinical significance

卵巢癌(ovarian carcinoma)是我国女性常见的生殖系统恶性肿瘤之一,其恶性程度高,易发生远处转移,病死率较高^[1]。卵巢癌发生、发展机制的研究对于提高卵巢癌患者的诊断及预后评价效果具有重要意义。SET结构域分支型1(SET domain bifurcated 1, SETDB1)组蛋白赖氨酸N端甲基转移酶家族中的一员,其编码基因位于人类染色体人染色体1q21上^[2,3]。作为一种组蛋白甲基转移酶,SETDB1能够使组蛋白H3K9位点发生甲基化反应^[4]。研究发现,SETDB1与肿瘤细胞的增殖、侵袭等多种生物学行为和患者预后情况密切相关^[5,6]。因而,SETDB1被认为是一种具有潜在应用价值的肿瘤诊断及预后评价因子。但是,SETDB1在卵巢癌中的表达及对患者预后的评价作用尚不完全清楚。

本研究通过检测SETDB1在卵巢癌及对应癌旁组织中的表达情况,分析其与卵巢癌临床病理特征的相关性及其对卵巢癌患者预后的影响,为卵巢癌的诊断与预后评估提供新的分子标志物。

材料与方法

1. 临床资料及组织标本:选择2010年1月~2012年12月间于笔者医院妇产科行手术治疗的卵巢癌患者44例,患者年龄39~65岁,中位年龄为49岁。手术切除组织标本离体后半小时内进行多点取材,分别置于-80℃低温冰箱或4%多聚甲醛溶液中保存。

2. 主要试剂:Trizol试剂购自美国英杰公司;RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit RT-PCR试剂盒以及SYBR® Premix Ex Taq™ (Tli RNaseH Plus) real time PCR试剂盒分别购于购自美国MBI公司及(大连)宝生物工程有限公司;SETDB1引物(上游5'-TGAGCGAGTCATTGGGCTTT-3';下游5'-TCCTGTGGTCAGGCTCACTA-3'),p53引物(上游5'-ACCTATGGAAGTACTTCCTGAAA-3';下游5'-CTGGCATTCTGGGAGCTTCA-3'),β-actin引物(上游5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT-3';下游5'-GCTGTCACTTCACCGTTCC-3')由上海吉玛物

科技有限公司合成;兔抗人SETDB1多克隆抗体(#2196)及兔抗人β-actin多克隆抗体(#4970)均购自美国CST公司;兔SP免疫组化试剂盒购自武汉博士德生物技术有限公司。

3. qRT-PCR:按Trizol试剂说明书采用苯酚-氯仿抽提法提取组织总RNA。按RT-PCR试剂说明书首先配制20μl反转录PCR体系,37℃孵育60min合成cDNA。取2μl cDNA为模板,配制20μl real-time PCR反应体系,使用Bio-Rad real-time PCR扩增仪按:预变性95℃ 30s,变性95℃ 5s,退火延伸60℃ 30s,扩增40个循环的条件进行反应。以β-actin为内部参照物,SETDB1 mRNA的相对表达量通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算得到。

4. 免疫组化:石蜡组织切片经脱蜡、水化后进行抗原热修复,双氧水抑制内源性过氧化物酶活性后以山羊血清封闭;以1×PBS溶液配制1:100兔抗人SETDB1抗体工作液充分覆盖组织切片;4℃过夜反应去除残余未结合一抗,采用HRP-二抗结合特异性一抗,使用DAB进行显色。每张切片均在在高倍镜(×400)下随机选取10个视野进行阅片。以>10%癌细胞胞核呈棕黄色或棕褐色染色为SETDB1阳性染色的判断标准,否则判定为阴性染色,以超过5个以上视野的判定结果为最终染色判断结果。

5. 统计学方法:使用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;计数资料采用Pearson卡方检验;Kaplan-Meier生存分析评价患者总生存率(overall survival, OS)和无瘤生存率(tumor-free survival, TFS),组间差别以Log-rank检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 卵巢癌组织中SETDB1 mRNA的表达:为评价SETDB1在肿瘤及癌旁组织中的表达,采用qRT-PCR技术,笔者检测了从两种组织中提取的SETDB1 mRNA表达量。结果显示,卵巢癌组织中SETDB1 mRNA的相对表达量为 6.846 ± 0.431 ,而癌旁组织

中 SETDB1 mRNA 表达量仅为 2.170 ± 0.245 , 差异有统计学意义 ($t = 14.910, P = 0.000$, 图 1)。

2. 卵巢癌组织中 SETDB1 蛋白的表达: 笔者利用免疫组化染色进一步研究了 44 例子宫内膜癌及对应癌旁组织中的 SETDB1 蛋白的表达情况。结果显示, SETDB1 特异性表达于细胞核中, 统计发现卵巢癌组织中 SETDB1 的阳性表达率 (31/44 例, 70.45%) 也明显高于而癌旁组织 (9/44 例, 20.45%), $Pearson \chi^2$ 检验结果证实 SETDB1 蛋白在两种组织中的差异性表达具有统计学意义 ($\chi^2 = 22.183, P = 0.000$, 图 2)。

3. SETDB1 蛋白的表达水平与卵巢癌患者临床病理特征的关系: 将卵巢癌组织中 SETDB1 蛋白的表达情况与相应患者的临床病理资料进行相关性分析。统计结果表明, 卵巢癌组织中 SETDB1 蛋白阳性表达

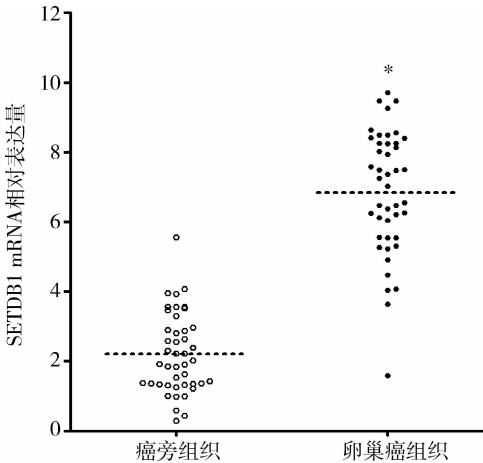


图 1 SETDB1 mRNA 在卵巢癌及对应癌旁组织中的表达
* $P = 0.000$

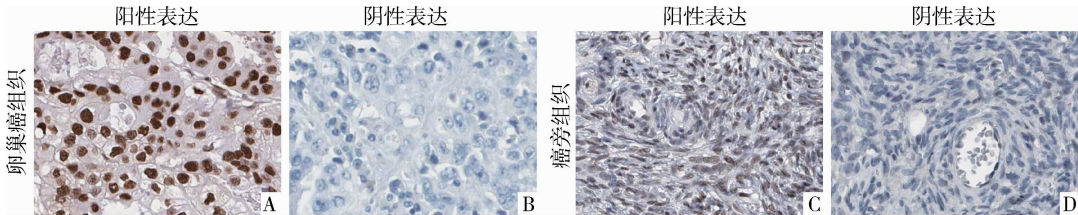


图 2 SETDB1 蛋白在卵巢癌及对应癌旁组织中的表达 (SP, $\times 400$)

A. 卵巢癌组织中 SETDB1 蛋白阳性表达; B. 卵巢癌组织中 SETDB1 蛋白阴性表达; C. 癌旁组织中 SETDB1 蛋白阳性表达; D. 癌旁组织中 SETDB1 蛋白阴性表达

与淋巴结转移 ($\chi^2 = 5.103, P = 0.024$) 及高 FIGO 分期 ($\chi^2 = 4.494, P = 0.034$) 呈正相关 (表 1), 提示 SETDB1 蛋白可能与肿瘤侵袭转移相关。

表 1 SETDB1 蛋白表达与卵巢癌患者临床病理特征的关系 ($n = 44$)

项目	类别	SETDB1	SETDB1	χ^2	P
		阳性 ($n = 31$)	阴性 ($n = 13$)		
年龄 (岁)	≤ 50	11	7	1.278	0.258
	> 50	20	6		
绝经状态	已绝经	13	6	0.066	0.797
	未绝经	18	7		
淋巴结转移	有	21	4	5.103	0.024
	无	10	9		
病理分级	$G_1 \sim G_2$	12	8	1.925	0.165
	G_3	19	5		
FIGO 分期	I + II	13	10	4.494	0.034
	III + IV	18	3		

FIGO. 国际妇产科联盟

关系: 44 例患者中存活 17 例, 死于肿瘤 27 例, 3 年生存率为 38.64%。Kaplan - Meier 生存分析显示, SETDB1 蛋白阳性表达患者的 3 年总生存率 ($HR = 2.165, P = 0.013$) 及无瘤生存率 ($HR = 1.949, P = 0.017$) 均显著低于 SETDB1 蛋白表达阴性患者 ($P < 0.05$)。进一步的 COX 多因素回归分析证实, SETDB1 表达、TNM 分期以及肿瘤淋巴结转移 3 个因素是 CRC 患者预后的独立因素 ($P < 0.05$, 图 3、表 2)。

讨 论

卵巢癌发病过程复杂、症状呈现非特异性, 早期发现及时治疗较为困难^[7]。因而, 寻找早期诊断及预后评价标志物已成为提高卵巢癌诊治水平的重要方法。SETDB1 定位于 1 号染色体, 是近年来新发现的一种组蛋白甲基化转移酶^[8]。研究表明, SETDB1 能与异染色质蛋白 1 (HP1) 及其共抑制子 KAP1 在异染色质结合而促进 H3K9me3 形成^[9,10]。高表达的 SETDB1 能够显著促进肺癌细胞增殖及裸鼠皮移植瘤的生长^[11]。通过 Ch - IP 分析发现, SETDB1 能够在乳腺癌 MCF - 7 和 MDA - MB - 231 细胞中结合于

4. 卵巢癌组织中 SETDB1 表达与患者预后间的

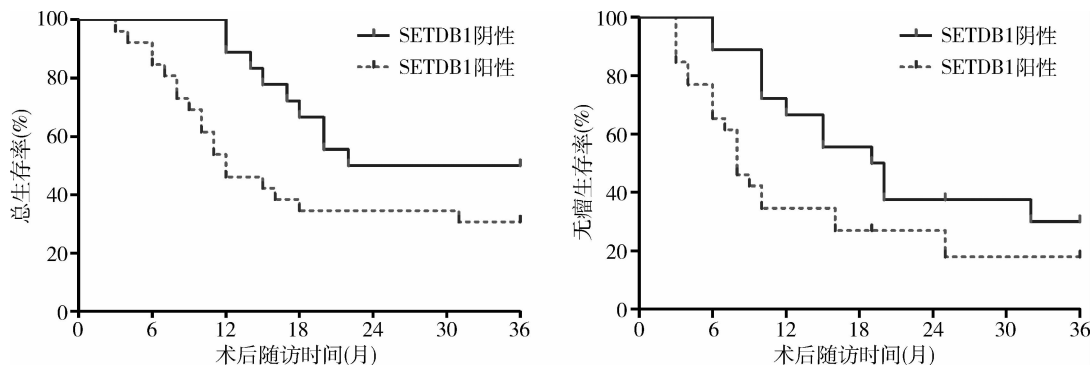


图3 Kaplan - Meier 总生存率及无瘤生存率分析

表2 卵巢癌患者术后3年生存率相关因素的COX比例风险回归分析($n=44$)

临床特性	OS			PFS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
淋巴结转移	2.301	1.439 ~ 4.372	0.007	1.472	1.028 ~ 3.871	0.003
TNM 分期	0.208	0.044 ~ 0.707	0.004	0.351	0.087 ~ 0.734	0.005
SETDB1 表达	3.406	1.201 ~ 4.686	0.003	2.270	1.180 ~ 4.346	0.004

转录因子 STAT3 的启动子区域进而促进 STAT3 的表达最终诱导肿瘤细胞发生上皮细胞间质化(epithelial - mesenchymal transition, EMT)的发生^[12]。Spyropoulou 等^[13]在胶质瘤中的研究表明,SETDB1 在胶质瘤组织和 GOS - 3、1321N1、T98G 等多个胶质瘤细胞系中的表达都显著增高,并且胶质瘤组织中高表达 SETDB1 与患者较晚 WHO 分期密切相关,在体外利用 siRNA 沉默 SETDB1 表达可以显著抑制胶质瘤细胞增殖,提示 SETDB1 在促肿瘤生长方面具有重要作用。而在肝癌中的研究表明,高表达 SETDB1 的患者更容易出现远处转移,随访发现这部分患者的3年无瘤生存率及总生存率均较低 SETDB1 表达者下降,说明 SETDB1 具有一定的预后评价作用^[14,15]。

目前,SETDB1 在卵巢癌中的临床价值尚不清楚。本研究发现,无论是在 mRNA 还是蛋白水平,SETDB1 在卵巢癌组织中的表达水平均显著高于对应癌旁组织,并与肿瘤淋巴结转移及高 FIGO 分期等恶性临床病理特征密切相关。Kaplan - Meier 生存分析曲线表明,SETDB1 蛋白表达阳性患者的3年总生存率及生存率均显著降低。COX 多因素分析结果也表明,SETDB1 蛋白阳性表达是影响患者预后的独立危险因素之一。因而,笔者可以推断 SETDB1 是一种重要的促癌蛋白,在促进肿瘤转移等方面具有重要作用。综上所述,SETDB1 在卵巢癌中高表达以及卵巢

癌患者的诊断及预后评价过程中具有一定的研究价值。

参考文献

- 1 Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer[J]. Am J Prev Med, 2016, 50(3): 384 - 394
- 2 Li L, Chen BF, Chan WY. An epigenetic regulator: methyl - CpG - binding domain protein 1 (MBD1) [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(3): 5125 - 5140
- 3 Inoue Y, Matsuura S, Kurabe N, et al. Clinicopathological and survival analysis of Japanese patients with resected non - small - cell lung cancer harboring NKX2 - 1, SETDB1, MET, HER2, SOX2, FGFR1, or PIK3CA gene amplification[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(11): 1590 - 1600
- 4 Matsumura Y, Nakaki R, Inagaki T, et al. H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage - specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation[J]. Mol Cell, 2015, 60(4): 584 - 596
- 5 Bao X, Wu H, Zhu X, et al. The p53 - induced lincRNA - p21 derails somatic cell reprogramming by sustaining H3K9me3 and CpG methylation at pluripotency gene promoters[J]. Cell Res, 2015, 25(1): 80 - 92
- 6 Miura S, Maesawa C, Shibasaki M, et al. Immunohistochemistry for histone h3 lysine 9 methyltransferase and demethylase proteins in human melanomas[J]. Am J Dermatopathol, 2014, 36(3): 211 - 216
- 7 Kurosaki A, Hasegawa K, Kato T, et al. Serum folate receptor alpha as a biomarker for ovarian cancer; Implications for diagnosis, prognosis and predicting its local tumor expression[J]. Int J Cancer, 2016, 138(8): 1994 - 2002

(下转第152页)

中起到抑制的作用。

本研究发现, lincRNA - p21 能引起肾细胞癌增殖减弱, 而对正常细胞的生长无明显变化, 并且其表达水平的降低引起了 Bax、Noxa、Puma 等基因表达水平的降低, 提示 lincRNA - p21 可能作为 p53 信号通路的中间调控因子, 调控了 Bax、Noxa、Puma 等抑癌基因的变化^[15-17]。从而抑制了肾细胞癌的增殖、凋亡。这为肾癌的研究提供了新思路 and 可能的治疗靶点。

参考文献

- 1 Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, *et al.* The epidemiology of renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2011, 60:615 - 621
- 2 Junker K, Ficarra V, Kwon ED, *et al.* Potential role of genetic markers in the management of kidney cancer[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(2):333 - 340
- 3 Eisen T, Sternberg CN, Robert C, *et al.* Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(2):93 - 113
- 4 Xie C, Yuan J, Li H, *et al.* NONCODEv4: exploring the world of long non-coding RNA genes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42, D98 - 103
- 5 Thum T. Noncoding RNAs and myocardial fibrosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11: 655 - 663
- 6 Guttman M, Donaghey J, Carey BW, *et al.* lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation[J]. *Nature*, 2011, 477(7364):295 - 300
- 7 Kapusta A, Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications[J]. *Trends Genet*, 2014, 30, 439 - 452
- 8 Bao X, Wu H, Zhu X, *et al.* The p53 - induced lincRNA - p21 derails somatic cell reprogramming by sustaining H3K9me3 and CpG methylation at pluripotency gene promoters[J]. *Cell Res*, 2015, 25

(1):80 - 92

- 9 Hall JR, Messenger ZJ, Tam HW, *et al.* Long noncoding RNA lincRNA - p21 is the major mediator of UVB - induced and p53 - dependent apoptosis in keratinocytes[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 19(6):e1700.
- 10 Comings DE. The structure and function of chromatin[J]. *Adv Hum Genet*, 1972, 3:237 - 431
- 11 Matouk IJ, DeGroot N, Mezan S, *et al.* The H19 non - coding RNA is essential for human tumor growth[J]. *PLoS One*, 2007, 2(9):e845
- 12 Gupta RA, Shah N, Wang KC, *et al.* Long non - coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. *Nature*, 2010, 464(7291):1071 - 1076
- 13 Han Y, Liu Y, Nie L, *et al.* Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis - associated lung adenocarcinoma transcript in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Urology*, 2013, 81(1):209, e1 - 7
- 14 Zhai H, Fesler A, Schee K, *et al.* Clinical significance of long intergenic noncoding RNA - p21 in colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2013, 12(4):261 - 266
- 15 Pehlivan FS, Sari A, Görgel SN, *et al.* Relationship of COX - 2, BAX, BCL - 2, Ki67, p53 expression to clinicopathologic parameters and their impact on prognosis in renal cell carcinoma[J]. *J Turgut Ozal Med Cent*, 2014; 21(3):207 - 214
- 16 Jüllig M, Zhang WV, Ferreira A, *et al.* MG132 induced apoptosis is associated with p53 - independent induction of pro - apoptotic Noxa and transcriptional activity of beta - catenin[J]. *Apoptosis*, 2006, 11(4):627 - 641
- 17 Zhou X, Tolstov Y, Arslan A, *et al.* Harnessing the p53 - PUMA axis to overcome DNA damage resistance in renal cell carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(12):1028 - 1035

(收稿日期:2016 - 06 - 20)

(修回日期:2016 - 07 - 30)

(上接第 148 页)

- 8 Golding MC, Snyder M, Williamson GL, *et al.* Histone - lysine N - methyltransferase SETDB1 is required for development of the bovine blastocyst[J]. *Theriogenology*, 2015, 84(8):1411 - 1422
- 9 Alagoz M, Katsuki Y, Ogiwara H, *et al.* SETDB1, HP1 and SUV39 promote repositioning of 53BP1 to extend resection during homologous recombination in G₂ cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(16):7931 - 7944
- 10 Thompson PJ, Døllberg V, Moon KM, *et al.* hnRNP K coordinates transcriptional silencing by SETDB1 in embryonic stem cells[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(1):e1004933
- 11 Rodriguez - Paredes M, Martinez de Paz A, Simó - Riudalbas L, *et al.* Gene amplification of the histone methyltransferase SETDB1 contributes to human lung tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2014, 33(21):2807 - 2813
- 12 Zhang H, Cai K, Wang J, *et al.* MiR - 7, inhibited indirectly by lin-

cRNA HOTAIR, directly inhibits SETDB1 and reverses the EMT of breast cancer stem cells by downregulating the STAT3 pathway[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(11):2858 - 2868

- 13 Spyropoulou A, Gargalionis A, Dalagiorgou G, *et al.* Role of histone lysine methyltransferases SUV39H1 and SETDB1 in gliomagenesis: modulation of cell proliferation, migration, and colony formation[J]. *Neuromol Med*, 2014, 16(1):70 - 82
- 14 Wong CM, Wei L, Law CT, *et al.* Up - regulation of histone methyltransferase SETDB1 by multiple mechanisms in hepatocellular carcinoma promotes cancer metastasis[J]. *Hepatology*, 2016, 63(2):474 - 487
- 15 Fei Q, Shang K, Zhang J, *et al.* Histone methyltransferase SETDB1 regulates liver cancer cell growth through methylation of p53[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8651

(收稿日期:2016 - 03 - 02)

(修回日期:2016 - 03 - 11)