

编者按 癌症是世界范围内的重大公共卫生问题,也是造成全球疾病负担的首要因素。据世界卫生组织数据显示,2022年全球新增癌症病例达到2000万例,死亡病例970万例,中国新增病例高居首位。这一严峻形势背后,是千万个家庭与个体正面临的健康威胁。抗击肿瘤已成为建设“健康中国”不可或缺的一环。

为此,本刊特别策划肿瘤防治专题,聚焦从基础研究到临床实践的前沿进展。“特别关注”栏目推荐《KDM6A在恶性肿瘤中作用的研究进展》《影像组学在局部晚期直肠癌新辅助治疗疗效评估中的应用》《慢性淋巴细胞白血病中复杂核型的研究进展》。“医学前沿”栏目推荐《STAT1调控肿瘤免疫微环境的研究进展》《犬尿氨酸及其代谢物对肿瘤免疫微环境调控的研究进展》《lncRNA介导的ceRNA网络在前列腺癌中的研究进展》,从分子机制到临床应用,为肿瘤学研究提供新视角。

值得关注的是,随着医学进步,人们对肿瘤的认知正从“绝症”向“慢性病”转变。近年来,研究者在肿瘤微环境、T细胞工程、髓系细胞机制等基础领域不断取得突破,为免疫治疗开辟了新路径。然而,技术突破需与人文关怀并重。调查显示,约50%的肿瘤患者在确诊后陷入抑郁、焦虑,而积极的心理状态有助于提高生存率。让我们共同推动肿瘤防治知识普及,支持科研创新与临床转化,关爱肿瘤患者身心健康,为实现“健康中国”战略目标贡献智慧与力量。

KDM6A在恶性肿瘤中作用的研究进展

李湘云 王剑松

摘要 赖氨酸脱甲基酶6A(lysine demethylase 6A,简称KDM6A)是一种组蛋白去甲基化酶,主要作用于组蛋白H3第27位赖氨酸的三甲基化修饰(H3K27me₃),在调控染色质状态和基因表达中扮演重要角色。KDM6A在多种恶性肿瘤高频突变或低表达,并参与调控恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭与迁移过程,并在肿瘤免疫微环境的重塑扮演重要的角色。这表明KDM6A有潜力成为恶性肿瘤治疗的新靶点。本文就KDM6A的结构、功能及其在多种恶性肿瘤中的研究进展进行综述,旨在为恶性肿瘤的精准治疗提供理论依据。

关键词 恶性肿瘤 KDM6A 作用机制

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2026.01.002

KDM6A(lysine demethylase 6A,又称UTX)于2007年首次被鉴定为一种H3K27me₃特异性的去甲基化酶,其家族成员包括KDM6B(lysine demethylase 6B,又称JMJD3)和KDM6C(lysine demethylase 6C,又称UTY)^[1,2]。在恶性肿瘤中KDM6A于其家族成员具有明显不同:在功能方面,KDM6A在多种实体肿瘤

中被证明发挥抑癌功能^[3-6];而KDM6B在肿瘤中发挥作用不典型,具有双重作用,KDM6C在恶性肿瘤中的研究极少^[7];在突变率方面,KDM6A在多种恶性肿瘤中发生频繁突变,而KDM6B在肿瘤的突变率较低^[8-10]。与KDM6A的去甲基化修饰功能相互拮抗的是简称PRC2复合体(polycomb repressive complex 2,包含EZH2、SUZ12、EED),两者共同控制着H3K27甲基化状态的控制影响癌症的生物学过程^[1,2,11,12]。一旦它们之间的平衡被打破则会导致如膀胱癌、鳞状胰腺癌等一系列肿瘤的发生^[9,13]。机制上,KDM6A通过多种信号通路调控肿瘤细胞的生物学行为,KDM6A通过TGF- β /SMAD(transforming growth fac-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060464)

作者单位:650107 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科、云南省泌尿系统疾病临床医学中心

通信作者:王剑松,主任医师,博士生导师,电子信箱:wangjiansong@kmmu.edu.cn

tor - beta (β)/mothers against decapentaplegic homolog) 信号通路、CXCL1 - CXCR2 轴 (C - X - C motif chemokine ligand 1 - C - X - C chemokine receptor 2 轴)、mTORC1 信号通路 (mechanistic target of rapamycin complex 1 信号通路)、FOXA1 - KDM6A - ARHG-DIB 轴 (forkhead box A1 - KDM6A - Rho GDP - Dissociation inhibitor beta 轴) 等一系列通路来影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和免疫状态等一系列过程^[14-18]。近年来研究显示, KDM6A 在多种恶性肿瘤中下调, 表明 KDM6A 在这类肿瘤中发挥抑癌作用。同时, 靶向 PRC2 复合物的抑制剂在多种体内外肿瘤模型中表现出抗肿瘤活性^[13,18,19]。因此通过研究 KDM6A 在肿瘤中发挥的作用及关键机制, 以期为肿瘤的临床治疗提供新思路。

一、KDM6A 结构与功能

KDM6A 其 C 端含有负责去甲基酶活性的 JmjC (Jumonji C domain) 结构域, 其 N 端还具有负责蛋白质相互作用的 TPR (tetratricopeptide repeat) 结构域^[1,2]。KDM6A 突变几乎遍布整个蛋白, 其中 JmjC 结构域突变, 直接影响其 H3K27 去甲基化活性; TPR 结构域突变, 则通过影响与 MLL3/4 (myeloid/lymphoid or mixed - lineage leukemia 3/4) 复合体成员相互作用间接影响 H3K4 (histone H3 lysine 4) 甲基化活性^[20,21]; TPR 与 JmjC 结构域之间, 被称为 cIDR (C - terminal intrinsically disordered region) 的区域发生突变, 则通过影响 KDM6A 相分离形成凝聚体的能力调控 KDM6A 介导的基因表达^[20-22]。无论是 TPR、JmjC 或 cIDR 结构域发生突变, 均可引起 KDM6A 蛋白表达缺失或功能异常, 进而损害其介导的 H3K27 去甲基化活性, 导致相关疾病的发生。

二、KDM6A 与恶性肿瘤

1. KDM6A 与膀胱癌: GLOBOCAN 数据表明, 2020 年以来, 我国膀胱癌的发生率和病死率均呈上升趋势^[23]。大约 75% 的患者初诊为非肌层浸润膀胱癌, 但仍然有 15% ~ 20% 的非肌层浸润膀胱癌 (non - muscle - invasive bladder cancer, NMIBC) 会进展为肌层浸润膀胱癌 (muscle - invasive bladder cancer, MIBC), 导致膀胱癌患者在经治疗后仍然继续进展或死亡^[24]。尽管膀胱癌治疗手段不断进步, 但其进展的潜在分子机制依然未研究透彻。有研究表明, KDM6A 在非肌层浸润性膀胱癌的突变率高达 52% 且多为缺失突变或功能缺失突变, 提示其表达可能与膀胱癌的增殖能力以及侵袭能力呈负相关^[25]。机制

研究表明, KDM6A 可以通过 FOXA1 - KDM6A - ARHG-DIB 轴来控制膀胱癌的侵袭能力, FOXA1 作为转录启动增强子与 KDM6A 结合后促进其的表达, KDM6A 通过去甲基化 H3K27me3 促进 ARHG-DIB 的转录从而导致 Rac1 的抑制降低膀胱癌细胞系的迁移和侵袭能^[18]。此外, 通过向膀胱内递送 KDM6A - mRNA 可以有效的抑制膀胱癌的转移^[26]。另一项研究表明, KDM6A 基因缺失可显著促进膀胱癌细胞的增殖, 通过细胞实验证明了 KDM6A 基因缺失的细胞对 EZH2 抑制剂更加敏感; 在基于 KDM6A 缺失细胞系构建的 CDX (细胞系来源的异种移植) 小鼠模型实验中, 使用 EZH2 抑制剂治疗后, 荷瘤小鼠的总生存期较对照组显著延长^[13]。从肿瘤微环境角度出发, Kobatake 等^[27]利用 Upk2^{cre/cre} Kdm6a^{fllox/fllox} P53^{fllox/fllox} 基因编辑小鼠, 通过 BBN 诱导建立膀胱癌原位模型。研究发现, KDM6A 缺失可激活细胞因子和趋化因子相关通路, 促进 M2 型巨噬细胞极化, 增强肿瘤细胞干性, 并与 p53 单倍体缺失协同推动膀胱癌的发生。此外, 双重抑制白细胞介素 - 6 (interleukin - 6, IL - 6) 和趋化因子 (C - C 基序) 配体 2 显著抑制了 Kdm6a 缺失背景下的膀胱癌细胞生长, 提示该通路可能为潜在治疗靶点。综上所述, KDM6A 在膀胱癌中发挥肿瘤抑制功能, 其缺失则会通过促进肿瘤细胞增殖、侵袭和激活炎症通路等方式加速肿瘤的进展。而靶向 KDM6A 治疗膀胱癌患者这种治疗策略具有潜在临床应用前景, 延缓患者的总体生存期。但目前仍然处于临床前阶段研究。

2. KDM6A 与胰腺癌: 胰腺癌作为“癌中之王”, 其最常见的类型是胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC), 5 年生存率仅为 9%^[28]。KDM6A 作为 SWI/SNF 介导染色质重塑家族基因成员之一, 在 PDAC 中, 它是 SWI/SNF (switch/sucrose non - fermentable) 家族中突变率最高的基因, 且多为缺失突变, 其缺失是 PDAC 预后不良的独立预后因素^[29,30]。在 PDAC 极高的致死率与 KDM6A 高频突变的严峻现实下, 深入探究 KDM6A 与 PDAC 之间的分子互作机制, 解析其如何通过影响 PDAC 的发生、发展与侵袭转移, 不仅有助于揭示 PDAC 恶性演进的内在奥秘, 更为靶向治疗策略的开发提供了关键线索。越来越多的证据表明 CXCLs - CXCR2 轴在各种肿瘤中具有复杂的生物学功能, 它不仅与肿瘤的血管生成、进展和化疗耐药有关, 还参与肿瘤免疫微环境调节^[31,32]。研究表明, KDM6A 缺失的人和小鼠

PDAC 样本中出现肿瘤相关中心粒细胞累积、CXCL1 表达升高和中性粒细胞陷阱形成。通过使用抗 CXCL1 干扰 CXCL1 - CXCR2 轴,能防止 TAN 浸润和 PDAC 发育中的中性粒细胞陷阱形成,延缓 PDAC 的进展^[16]。尽管目前对 KDM6A 与 CXCLs - CXCR2 轴在 PDAC 中的作用已有初步认识,但仍存在诸多问题。如抑制 CXCLs - CXCR2 轴与化疗药物联合使用的协同增效机制及最佳用药方案尚未明晰,包括联合治疗对不同分子分型 PDAC 患者的疗效差异、潜在毒性不良反应评估等,均需通过基础研究与临床试验进一步验证。未来研究若能攻克上述难题,将为 PDAC 精准治疗策略的制定提供关键支撑。

3. KDM6A 与肝癌:肝癌是全球第六大常见癌症,其发生率和病死率呈现逐年上升趋势,其中肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝癌类型^[33]。在 HCC 发生、发展过程中, TGF - β 和 mTORC1 信号通路均对细胞的增殖有着至关重要的作用^[17,34]。KDM6A 在 HCC 中的表达较正常肝脏组织显著下降,并通过细胞实验则证明它可以负向调节 TGF - β /SMAD 信号通路抑制肝细胞癌增殖^[15]。另一项研究通过细胞实验和动物实验证明了 KDM6A 缺失会导致 mTORC1 通路异常激活,从而导致小鼠总生存期显著减短。对其使用 mTORC1 抑制后,其反应较 KDM6A 野生型更加敏感,并显著延长小鼠的总体生存时间;此外,对于再次内源性过表达 KDM6A 可以使 mTORC1 活性下降,进而抑制 HCC 的增殖^[35]。既往研究表明, KDM6A 在 HCC 中具有抑制细胞增殖的作用,是一个潜在的生物学标志物和治疗靶标。

4. KDM6A 与乳腺癌:乳腺癌是女性最常见的癌症之一,其发生率呈日益上升的趋势且是女性癌症死亡的第一大原因^[36]。乳腺癌干细胞 (breast cancer stem cells, BCSC) 是一种具有无限增殖潜力和肿瘤起始特性的癌细胞亚群,在癌症的转移和复发中发挥着关键作用,其转移和复发与 BCSC 密切相关^[37,38]。有研究揭示, KDM6A 在乳腺癌细胞系干样亚群和富含干性的三阴性乳腺癌中表达下调^[39]。此结果表明, KDM6A 缺失后对维持乳腺癌细胞的干性发挥重要作用。但是另一项研究表明,在化疗背景的乳腺癌细胞中, KDM6A 会促进乳腺癌细胞干性。其机制是化疗通过 HIF - 1 介导的 S100A10 表达进而诱导多能性因子表达和 BCSC 富集。S100A10 - ANXA2 复合物与组蛋白伴侣 SPT6 和组蛋白去甲基化酶

KDM6A 相互作用。将 S100A10 - ANXA2 - SPT6 - KDM6A 募集到多能性因子基因的 OCT4 (octamer - binding transcription factor 4) 结合位点进而降低 H3K27me3 染色质标记并增加多能性因子转录,从而导致 BCSC 富集^[40]。KDM6A 在乳腺癌中的作用表现出双重作用,在不同背景下可能发挥不一样的作用。一方面, KDM6A 缺失的促进乳腺癌干性的维持,提示其可能是抑癌作用;另一方面,在化疗诱导的应急环境下, KDM6A 却可能表现遗传机制来促进干性相关基因的表达,参与 BCSC 的富集。因此,未来的研究聚焦于 KDM6A 在不同乳腺癌治疗状态下的动态调控机制,为靶向乳腺癌干性提供新的治疗策略。

5. KDM6A 与胶质母细胞瘤:胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是最常见的原发性恶性脑肿瘤,具有高度侵袭性、异质性和极高的复发性。即便通过手术切除联合放疗以及替莫唑胺化疗等一系列积极治疗手段,但 GBM 患者的预后仍然极差^[41]。近年来,随着免疫治疗的迅速发展,肿瘤微环境成为研究的热点。T 细胞,尤其是 CD8⁺ T 细胞在抗肿瘤免疫反应中发挥核心作用,其数量和功能状态对于免疫治疗的疗效至关重要。然而 GBM 属于“冷肿瘤”,是一种高度免疫抑制的肿瘤类型,肿瘤内部经常缺乏足够的免疫细胞,从而限制了免疫治疗效果^[42]。KDM6A 可能对染色质表观遗传修饰的方式,参与调节免疫相关因子来调控 GBM 免疫微环境。既往研究表明, KDM6A 的缺失会导致 CD8⁺ T 细胞耗竭,削弱肿瘤的免疫监视^[41]。在结肠癌和卵巢癌中,已经有研究报道了 H3K27me3 甲基转移酶 PRC2 复合物可以抑制 Th1 型趋化因子 CXCL9 (C - X - C motif chemokine ligand 9) 和 CXCL10 (C - X - C motif chemokine ligand 10) 的表达,导致肿瘤微环境 T 细胞减少^[43]。相比之下, KDM6A 则可通过去除 H3K27me3 表观遗传标记,促进 CXCL9 和 CXCL10 的表达,从而增强 CD8⁺ T 细胞的募集,在 GBM 中重建抗肿瘤的免疫微环境。因此 KDM6A 的表达水平不仅可以改变肿瘤免疫微环境的免疫状态,也有可能决定免疫治疗的成败。综上所述, KDM6A 通过表观遗传调控的方式调节趋化因子表达和 T 细胞募集,可能重塑 GBM 的免疫微环境,从而为改善免疫治疗响应率提供新的思路和靶点。

6. KDM6A 与血液系统恶性肿瘤:KDM6A 在调控造血干细胞和祖细胞中发挥关键作用,其功能丧失会导致祖细胞生成受阻和髓系分化紊乱,是白血病发生的重要特征。KDM6A 单倍体不足尤为明显,且与白

血病的难治性和复发性密切相关^[44]。在急性髓系白血病中(acute myeloid leukemia, AML), KDM6A 功能异常不仅促进白血病的发生,还可能参与耐药机制的形成导致肿瘤复发。KDM6A 缺失会导致核苷转运体 ENT1 下调,从而对阿糖胞苷和柔红霉素等化疗药物产生耐药性,而 ENT1 对药物的吸收至关重要。这种耐药性是 AML 治疗中的一大挑战,因为它会导致复发和患者预后不佳。因此,深入研究 KDM6A 在 AML 中的作用机制,有望为克服耐药提供新的治疗策略。

三、展 望

根据我国癌症流行病学调查显示,恶性肿瘤的发生率和病死率均日益上升,严重威胁着人类健康并对医疗系统造成巨大的压力^[45]。KDM6A 作为 H3K27me3 特异性组蛋白去甲基化酶,通过动态调控表观遗传修饰在恶性肿瘤中发挥多维度抑癌功能。本研究发现,KDM6A 作为 H3K27me3 特异性组蛋白去甲基化酶,通过动态调控表观遗传修饰在多种恶性肿瘤中发挥关键抑癌作用:在肝癌中通过抑制 TGF- β /SMAD 和 mTORC1 信号通路限制癌细胞增殖;在膀胱癌中通过 FOXA1 - KDM6A - ARHGDI B 轴抑制侵袭转移,其缺失与 p53 单倍体不足协同激活炎症通路,重塑促癌微环境;在胰腺癌中通过调控 CXCL1 - CXCR2 轴抑制中性粒细胞浸润及陷阱形成;在胶质母细胞瘤中通过表观遗传调控趋化因子表达增强 CD8⁺ T 细胞募集;在血液系统恶性肿瘤中则通过维持祖细胞分化和化疗敏感度发挥保护作用。值得注意的是,KDM6A 在不同肿瘤中呈现功能异质性:在乳腺癌中既可维持染色质稳态抑制干性,又能在化疗应激下通过 S100A10 - ANXA2 - SPT6 复合体促进多能性基因表达,凸显其生物学功能的复杂性。分子流行病学分析显示,KDM6A 在膀胱癌、胰腺癌(SWI/SNF 家族最高突变基因)、肝癌等实体瘤及血液肿瘤中普遍存在低表达或功能缺失突变特征。针对其缺失介导的 H3K27me3 异常累积,靶向 PRC2 复合体(如 EZH2 抑制剂)或下游信号通路(mTORC1、CXCL1 - CXCR2 轴)的干预策略已在临床前模型中展现显著疗效。

基于上述证据,笔者提出:KDM6A 不仅是恶性肿瘤进展的关键调控因子,更可能作为预测免疫治疗响应的生物学标志物和新型的治疗靶点。未来研究需聚焦于开发基于表观遗传重塑的联合治疗方案或针对 KDM6A 上下游靶点的治疗方案,可能是另一种治疗肿瘤的可行方案。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Agger K, Cloos PA, Christensen J, *et al.* UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development[J]. *Nature*, 2007, 449(7163): 731 - 734
- 2 Lee MG, Villa R, Trojer P, *et al.* Demethylation of H3K27 regulates polycomb recruitment and H2A ubiquitination[J]. *Science*, 2007, 318(5849): 447 - 450
- 3 van Haften G, Dalglish GL, Davies H, *et al.* Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer[J]. *Nature Genetics*, 2009, 41(5): 521 - 523
- 4 Wang JK, Tsai MC, Poulin G, *et al.* The histone demethylase UTX enables RB - dependent cell fate control[J]. *Genes & Development*, 2010, 24(4): 327 - 332
- 5 Mar BG, Bullinger L, Basu E, *et al.* Sequencing histone - modifying enzymes identifies UTX mutations in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2012, 26(8): 1881 - 1883
- 6 Thieme S, Gy arf as T, Richter C, *et al.* The histone demethylase UTX regulates stem cell migration and hematopoiesis [J]. *Blood*, 2013, 121(13): 2462 - 2473
- 7 Lagunas - Rangel FA. KDM6B (JMJD3) and its dual role in cancer [J]. *Biochimie*, 2021, 184: 63 - 71
- 8 Li R, Du Y, Chen Z, *et al.* Macroscopic somatic clonal expansion in morphologically normal human urothelium [J]. *Science*, 2020, 370(6512): 82 - 89
- 9 Andricovich J, Perkail S, Kai Y, *et al.* Loss of KDM6A activates super - enhancers to induce gender - specific squamous - like pancreatic cancer and confers sensitivity to BET inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 512 - 526, e518
- 10 Shea LK, Akhave NS, Sutton LA, *et al.* Combined Kdm6a and Trp53 deficiency drives the development of squamous cell skin cancer in mice [J]. *J Invest Dermatol*, 2023, 143(2): 232 - 241, e236
- 11 Shilatfard A The COMPASS family of histone H3K4 methylases: mechanisms of regulation in development and disease pathogenesis [J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2012, 81: 65 - 95
- 12 Zhao S, Allis CD, Wang GG. The language of chromatin modification in human cancers [J]. *Nature Reviews. Cancer*, 2021, 21(7): 413 - 430
- 13 Ler LD, Ghosh S, Chai X, *et al.* Loss of tumor suppressor KDM6A amplifies PRC2 - regulated transcriptional repression in bladder cancer and can be targeted through inhibition of EZH2 [J]. *Science Translational Medicine*, 2017, 9(378), doi: 10.1126/scitranslmed.aai8312
- 14 Xiao JF, Kua LF, Ding LW, *et al.* KDM6A depletion in breast epithelial cells leads to reduced sensitivity to anticancer agents and increased TGF β activity [J]. *Molecular Cancer Research: MCR*, 2022, 20(4): 637 - 649
- 15 Li Y, Yang J, Zhang X, *et al.* KDM6A suppresses hepatocellular carcinoma cell proliferation by negatively regulating the TGF - β /SMAD signaling pathway [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*,

- 2020, 20(3): 2774 – 2782
- 16 Yang J, Jin L, Kim HS, *et al.* KDM6A loss recruits tumor – associated neutrophils and promotes neutrophil extracellular trap formation in pancreatic cancer[J]. *Cancer Research*, 2022, 82(22): 4247 – 4260
 - 17 Dowling RJ, Topisirovic I, Alain T, *et al.* mTORC1 – mediated cell proliferation, but not cell growth, controlled by the 4E – BPs[J]. *Science*, 2010, 328(5982): 1172 – 1176
 - 18 Liu L, Cui J, Zhao Y, *et al.* KDM6A – ARHGDIIB axis blocks metastasis of bladder cancer by inhibiting Rac1 [J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20(1): 77
 - 19 Ramakrishnan S, Granger V, Rak M, *et al.* Inhibition of EZH2 induces NK cell – mediated differentiation and death in muscle – invasive bladder cancer[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2019, 26(10): 2100 – 2114
 - 20 Kato H, Asamitsu K, Sun W, *et al.* Cancer – derived UTX TPR mutations G137V and D336G impair interaction with MLL3/4 complexes and affect UTX subcellular localization [J]. *Oncogene*, 2020, 39(16): 3322 – 3335
 - 21 Wang L, Shilatifard a UTX mutations in human cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 168 – 176
 - 22 Shi B, Li W, Song Y, *et al.* UTX condensation underlies its tumour – suppressive activity [J]. *Nature*, 2021, 597(7878): 726 – 731
 - 23 Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in china and united states, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(5): 584 – 590
 - 24 Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, *et al.* European association of urology guidelines on muscle – invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines[J]. *European Urology*, 2021, 79(1): 82 – 104
 - 25 Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, *et al.* Comprehensive transcriptional analysis of early – stage urothelial carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1): 27 – 42
 - 26 Kong N, Zhang R, Wu G, *et al.* Intravesical delivery of KDM6A – mRNA via mucoadhesive nanoparticles inhibits the metastasis of bladder cancer[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(7), doi: 10. 1073/pnas. 2112696119
 - 27 Kobatake K, Ikeda KI, Nakata Y, *et al.* Kdm6a deficiency activates inflammatory pathways, promotes M2 macrophage polarization, and causes bladder cancer in cooperation with p53 dysfunction[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 2065 – 2079
 - 28 Siegel RL, Miller KD. Jemal A cancer statistics, 2019 [J]. *CA – Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7 – 34
 - 29 Waddell N, Pajic M, Patch AM, *et al.* Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 495 – 501
 - 30 Watanabe S, Shimada S, Akiyama Y, *et al.* Loss of KDM6A characterizes a poor prognostic subtype of human pancreatic cancer and potentiates HDAC inhibitor lethality[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 192 – 205
 - 31 Cheng Y, Ma XL, Wei YQ, *et al.* Potential roles and targeted therapy of the CXCLs/CXCR2 axis in cancer and inflammatory diseases [J]. *BBA – Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 289 – 312
 - 32 Seifert L, Werba G, Tiwari S, *et al.* The necrosome promotes pancreatic oncogenesis via CXCL1 and Mincle – induced immune suppression [J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 245 – 249
 - 33 Konyn P, Ahmed A, Kim D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Rev Gastroent*, 2021, 15(11): 1295 – 1307
 - 34 Wang HL, Wang L, Zhao CY, *et al.* Role of TGF – Beta signaling in beta cell proliferation and function in diabetes [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3), doi: 10. 3390/biom12030373
 - 35 Revia S, Seretny A, Wendler L, *et al.* Histone H3K27 demethylase KDM6A is an epigenetic gatekeeper of mTORC1 signalling in cancer [J]. *Gut*, 2022, 71(8): 1613 – 1628
 - 36 Siegel RL, Giaquinto AN. Jemal A cancer statistics, 2024 [J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2024, 74(1): 12 – 49
 - 37 Pece S, Tosoni D, Confalonieri S, *et al.* Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content [J]. *Cell*, 2010, 140(1): 62 – 73
 - 38 Oskarsson T, Battle E, Massagué J. Metastatic stem cells: sources, niches, and vital pathways [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 306 – 321
 - 39 Taube JH, Sphyris N, Johnson KS, *et al.* The H3K27me3 – demethylase KDM6A is suppressed in breast cancer stem – like cells, and enables the resolution of bivalency during the mesenchymal – epithelial transition [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65548 – 65565
 - 40 Lu H, Xie Y, Tran L, *et al.* Chemotherapy – induced S100A10 recruits KDM6A to facilitate OCT4 – mediated breast cancer stemness [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4607 – 4623
 - 41 Lee J, Nicosia M, Hong ES, *et al.* Sex – biased T – cell exhaustion drives differential immune responses in glioblastoma [J]. *Cancer Discovery*, 2023, 13(9): 2090 – 2105
 - 42 Pearson J RD, Cuzzubbo S, McArthur S, *et al.* Immune escape in glioblastoma multiforme and the adaptation of immunotherapies for treatment [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 582106
 - 43 Nagarsheth N, Peng D, Kryczek I, *et al.* PRC2 epigenetically silences Th1 – Type chemokines to suppress effector T – cell trafficking in colon cancer [J]. *Canc Res*, 2016, 76(2): 275 – 282
 - 44 Chen HQ, Huang H, Xiao HW. Kdm6a modulates hematopoiesis and leukemogenesis via demethylase – dependent epigenetic programming [J] *Blood*, 2023, 142(0006 – 4971): 1372 – 1373
 - 45 王少明, 郑荣寿, 韩冰峰, 等. 2022 年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析 [J] *中国肿瘤*, 2024, 33(3): 165 – 174

(收稿日期: 2025 – 04 – 22)

(修回日期: 2025 – 05 – 05)