

• 论 著 •

DNMT1 单核苷酸多态性与乳腺癌临床病理特征的相关性*

王 蓉,潘小平,赖金国,杜利军,杨 国
广州市花都区人民医院检验科,广东广州 510800

摘 要:**目的** 探讨 DNA 甲基化转移酶 1(DNMT1)基因多态性位点与乳腺癌临床病理特征的相关性。**方法** 采用 SNaPshot 技术检测 68 例乳腺癌患者(病例组)和 80 例体检健康女性(对照组)外周血中 DNMT1 基因 rs2114724、rs2228611、rs8101866 和 rs16999593 共 4 个多态性位点的基因分型。**结果** 病例组和对照组 DNMT1 的 4 个位点的基因型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);病例组各基因型在乳腺癌临床病理学指标间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。DNMT1 基因 rs2114724、rs2228611、rs8101866 3 个位点的单倍型 T、A、T 能增加患乳腺癌的风险。**结论** DNMT1 基因 rs2114724、rs2228611、rs8101866 和 rs16999593 位点单核苷酸多态性与患乳腺癌的风险有一定的相关性。

关键词:DNA 甲基化转移酶 1; 乳腺癌; 单核苷酸多态性
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.011 **中图法分类号:**R737.9
文章编号:1673-4130(2021)18-2222-06 **文献标志码:**A

Association of DNMT1 single nucleotide polymorphism with clinical
pathologic features of breast cancer*

WANG Rong, PAN Xiaoping, LAI Jinguo, DU Lijun, YANG Yuan
Department of Clinical Laboratory, Huadu District People's Hospital,
Guangzhou, Guangdong 510800, China

Abstract:**Objective** To investigate the correlation between DNA methyltransferase 1 (DNMT1) gene polymorphism and clinicopathological features of breast cancer. **Methods** Four polymorphic loci of DNMT1 gene rs2114724, RS2228611, RS8101866 and RS16999593 in peripheral blood of 68 breast cancer patients (case group) and 80 healthy women (control group) were detected by SNaPshot technique. **Results** There was no significant difference in genotype of 4 DNMT1 loci between the patient group and the control group ($P>0.05$). There was no significant difference in the clinical pathological indexes of breast cancer genotype in case group ($P>0.05$). The haplotype T, A, T at rs2114724, RS2228611 and RS8101866 of DNMT1 gene could increase the risk of breast cancer. **Conclusion** Single nucleotide polymorphisms of rs2114724, rs2228611, rs8101866, and rs16999593 in DNMT1 are associated with the risk of breast cancer.

Key words:DNA methylation transferase 1; breast cancer; single nucleotide polymorphism

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁女性的生命健康^[1]。研究证实环境因素和遗传方式可能导致乳腺癌或增加患乳腺癌的风险^[2]。DNA 甲基化是一种表观遗传修饰,在肿瘤基因表达调控、细胞增殖分化等方面起最重要作用。DNA 甲基化转移酶(DNMT)是表观遗传学中催化并维持 DNA 甲基化的重要酶家族。其中 DNMT1 是 DNMT 酶家族中最重要也是目前研究最多的一种酶。研究发现 DNMT1 与 DNA 异常甲基化有关,从而导致肿瘤的进一步发

生、发展,乳腺癌患者外周血中 DNMT1 mRNA 和蛋白高表达^[3],但是 DNMT1 多态性与乳腺癌的研究报道较少。本研究选取 DNMT1 启动子区域的 4 个多态性位点 rs2114724、rs2228611、rs8101866、rs16999593 进行研究,拟通过检测分析 DNMT1 多态性位点的基因型与乳腺癌临床病理特征风险之间的关系,探讨 DNMT1 多态性与乳腺癌发生、发展的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月至 2019 年 12 月在

* 基金项目:广东省广州市花都区科技计划项目(18-HDWS-030)。
作者简介:王蓉,女,副主任技师,主要从事感染免疫学研究。
本文引用格式:王蓉,潘小平,赖金国,等. DNMT1 单核苷酸多态性与乳腺癌临床病理特征的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (18):2222-2227.

本院接受乳腺癌手术且经病理学证实为乳腺癌的患者 68 例作为病例组,年龄 31~85 岁,平均(46.8±12.2)岁;另选同期体检健康女性 80 例作为对照组,年龄 28~74 岁,平均(44.8±13.9)岁。按照文献[4]乳腺癌的肿瘤大小判定标准分为 T1 21 例、T2~T4 47 例;按照组织学等级分为 G1 15 例、G2 27 例、G3 26 例;按照是否有淋巴结转移分为无转移 25 例、有转移 43 例;按照是否有远处转移分为无远处转移 56 例、有远处转移 12 例。所有病例术前均未经任何治疗。患者均知情同意,本研究经医院伦理学委员会批准。

1.2 仪器与试剂 郎基 A300PCR 仪购于浙江杭州飞迪生物有限公司,博日 HB-T2-D 金属浴加热仪购于杭州诺丁科学器材有限公司,其林贝尔螺旋震荡仪 V6RTAX-5 购于北京通世华港设备有限公司,ABI 3730xl 测序仪购于美国 ABI 公司,DNA 提取试剂盒 TSP201-200、PCR 试剂 1.1×T3 Super PCR Mix 购

于广州擎科生物技术有限公司,SNaPshot 反应试剂盒、内标试剂、HiDi 缓冲液均由 ABI 生物技术中国有限公司提供。

1.3 DNA 提取 病例组和对照组各采集空腹静脉血 3 mL,乙二胺四乙酸二钾抗凝。按照 DNA 试剂盒步骤,抽提得到 DNA,测定 DNA 水平及 A₂₆₀/A₂₈₀ 值,选用 DNA 水平为 50 ng/μL, A₂₆₀/A₂₈₀ 值为 1.70~2.10 的样本,-80℃保存、备用。

1.4 PCR 扩增产物 按照单碱基延伸引物设计原则,DNMT1 4 个多态性位点扩增引物见表 1。提取的 DNA 样品稀释至 20 ng/μL 后作为 PCR 模板。PCR 反应体系为 25 μL,其中 1.1×T3 Super PCR Mix 22 μL,10 μmol/L 正向引物 1 μL,10 μmol/L 反向引物 1 μL,模板(gDNA)1 μL。PCR 反应条件:98℃预变性 2 min,然后 98℃10 s、58~61℃10 s、72℃10 s,35 个循环后,72℃延伸 5 min。反应产物进行 2%的琼脂糖凝胶电泳。

表 1 DNMT1 4 个多态性位点扩增引物

位点	正向引物	反向引物
rs2228611	5'-GGC ACA AAG TCT CAC ACC CT-3'	5'-ACC GGC CTC ATC GAG AAG AA-3'
rs2114724	5'- GTT ACC TCA CAG ACG CCA CA-3'	5'- GGA GAG TTA TGA CGA GGC CG-3'
rs8101866	5'- AGA TCA CAC CAT TGC ATG ACA GA-3'	5'- TTT GTA GAG ATA GGG TTT TGC CAT-3'
rs1699959	5'- TAC GCT TAG CCT CTC CAT CG-3'	5'- TGC TGT AGG AGG GCT ACC TG-3'

1.5 PCR 产物测序 纯化好的混合 PCR 产物待用,单碱基延伸引物稀释到 10 μmol/L,将各位点的等体积单碱基延伸引物混合,得到混合引物,进行 SNaP-shot PCR,PCR 体系及各组分如下:PCR 反应体系为 5 μL,其中 ABI SnapShot multiplex Mix 2 μL,混合引物 2 μL,纯化后 PCR 模板 1 μL。PCR 反应条件为 96℃预变性 2 min,然后 96℃10 s、50℃5 s、60℃30 s,25 个循环。反应产物处理后上 ABI 3730xl 测序仪进行毛细管电泳测序。

1.6 统计学处理 采用统计软件 SPSS18.0 分析 DNMT1 多态性位点基因型频率分布,并验证 Hardy-Weinberg 平衡定律,评估对照组和病例组的基因型,分析各基因型与乳腺癌患者临床病理特征的关系。为了评估同一基因单核苷酸的相关性,利用 Haplo View 4.2 software 对 DNMT1 的 4 个位点进行了连锁不平衡和单体型分析。计算相对优势比(OR)及 95%CI,P<0.05 表示差异有统计学意义;计数资料比较采用 χ^2 检验,病例资料少于 5 例时采用 Fish 精确检验。

2 结 果

2.1 DNMT1 单个基因型与乳腺癌风险分析 PCR 反应后,得到清晰的扩增条带。所有样本经测序后成

功分型,经 χ^2 检验,在病例组和对照组中 DNMT1 各位点基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡,见表 2。病例组和对照组 DNMT1 的 4 个位点的基因型构成比比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表 2 DNMT1 各位点基因型 Hardy-Weinberg 平衡检测

DNMT1 位点	基因型	病例组 [n(%)]	P	对照组 [n(%)]	P
rs2228611	GG	31(45.6)	0.770	35(44.0)	0.760
	AG	31(45.6)		36(45.0)	
	AA	6(8.8)		9(11.0)	
rs2114724	CC	31(45.6)	0.770	35(44.0)	0.760
	TC	31(45.6)		36(45.0)	
	TT	6(8.8)		9(11.0)	
rs8101866	TT	35(51.5)	0.847	51(63.7)	0.158
	CT	28(41.2)		24(30.0)	
	CC	5(7.3)		5(6.3)	
rs16999593	TT	42(61.8)	0.864	48(60.0)	0.257
	CT	25(36.8)		30(37.5)	
	CC	1(1.4)		2(2.5)	

注:P>0.05 表示群体基因遗传平衡,数据来自同一孟德尔群体。

2.2 DNMT1 基因多态性与乳腺癌临床病理学指标 腺癌临床病理学指标间比较,差异均无统计学意义的分析 病例组 DNMT1 多态性位点 rs2228611、rs2114724、rs8101866、rs16999593 各基因型频率在乳

表 3 DNMT1 基因多态性与乳腺癌发病风险性研究

DNMT1 位点	基因型	病例组[n(%)]	对照组[n(%)]	OR(95%CI)	P
rs2228611	GG	31(45.6)	35(44.0)	1	0.250
	AG	31(45.6)	36(45.0)	0.972(0.492~1.922)	0.935
	AA	6(8.8)	9(11.0)	0.753(0.241~2.355)	0.625
rs2114724	CC	31(45.6)	35(44.0)	1	0.250
	TC	31(45.6)	36(45.0)	0.972(0.492~1.922)	0.935
	TT	6(8.8)	9(11.0)	0.753(0.241~2.355)	0.625
rs8101866	TT	35(51.5)	51(63.7)	1	0.990
	CT	28(41.2)	24(30.0)	0.588(0.294~1.178)	0.133
	CC	5(7.3)	5(6.3)	0.686(0.185~2.549)	0.572
rs16999593	TT	42(61.8)	48(60.0)	1	0.260
	CT	25(36.8)	30(37.5)	1.05(0.536~2.059)	0.887
	CC	1(1.4)	2(2.5)	1.75(0.153~19.996)	0.649

表 4 DNMT1 基因多态性与乳腺癌临床病理学指标的相关性研究[n(%)]

项目	n	rs2228611			P	rs2114724			P
		GG	AG	AA		CC	CT	TT	
发病年龄					0.055				0.055
≤48 岁	22	14(63.6)	8(36.4)	0(0.0)		14(63.6)	8(36.4)	0(0.0)	
>48 岁	46	17(36.9)	23(50.0)	6(13.1)		17(36.9)	23(50.0)	6(13.1)	
组织学分级					0.888				0.888
G1	15	8(53.3)	5(33.3)	2(13.3)		8(53.3)	5(33.3)	2(13.3)	
G2	27	12(44.4)	12(44.4)	3(11.1)		12(44.4)	12(44.4)	3(11.1)	
G3	26	11(42.3)	14(53.8)	1(3.9)		11(42.3)	14(53.8)	1(3.9)	
肿瘤大小					0.954				0.954
T1	21	9(42.9)	10(47.6)	2(9.5)		9(42.9)	10(47.6)	2(9.5)	
T2~T4	47	22(46.8)	21(44.7)	4(8.5)		22(46.8)	21(44.7)	4(8.5)	
淋巴结状态					0.780				0.780
阴性	25	11(44.0)	11(44.0)	3(12.0)		11(44.0)	11(44.0)	3(12.0)	
阳性	43	20(46.5)	20(46.5)	3(7.0)		20(46.5)	20(46.5)	3(7.0)	
远处转移					0.606				0.606
否	56	24(42.9)	27(48.2)	5(8.9)		24(42.9)	27(48.2)	5(8.9)	
是	12	7(58.3)	4(33.3)	1(8.3)		7(58.3)	4(33.3)	1(8.3)	
ER 状态					0.421				0.421
阴性	31	12(38.7)	16(51.6)	3(9.3)		12(38.7)	16(51.6)	3(9.3)	
阳性	37	19(51.4)	15(40.5)	3(8.1)		19(51.4)	15(40.5)	3(8.1)	
PR 状态					0.714				0.714
阴性	35	15(42.9)	16(45.7)	4(11.4)		15(42.9)	16(45.7)	4(11.4)	
阳性	33	16(48.5)	15(45.5)	2(6.0)		16(48.5)	15(45.5)	2(6.0)	

续表 4 DNMT1 基因多态性与乳腺癌临床病理学指标的相关性研究[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	rs8101866			<i>P</i>	rs16999593			<i>P</i>
		TT	CT	CC		TT	CT	CC	
发病年龄					0.034				0.175
≤48 岁	22	16(72.7)	6(27.3)	0(0.0)		11(50.0)	10(45.5)	1(4.5)	
>48 岁	46	19(41.3)	22(47.8)	5(10.9)		31(67.4)	15(32.6)	0(0.0)	
组织学分级					0.656				0.428
G1	15	9(60.0)	4(26.7)	2(13.3)		8(53.3)	6(40.0)	1(6.7)	
G2	27	13(48.1)	12(44.4)	2(7.4)		17(63.0)	10(37.0)	0(0.0)	
G3	26	13(50.0)	12(46.1)	1(3.9)		17(65.4)	9(34.6)	0(0.0)	
肿瘤大小					0.874				0.396
T1	21	11(52.4)	8(38.1)	2(9.5)		11(52.4)	10(47.6)	0(0.0)	
T2~T4	47	24(51.1)	20(42.6)	3(6.4)		31(66.0)	15(31.9)	1(2.1)	
淋巴结状态					0.909				0.418
阴性	25	12(48.0)	11(44.0)	2(8.0)		15(60.0)	9(36.0)	1(4.0)	
阳性	43	23(53.5)	17(39.5)	3(7.0)		27(62.8)	16(37.2)	0(0.0)	
远处转移					0.753				0.555
否	56	30(53.6)	22(39.3)	4(7.1)		33(58.9)	22(39.3)	1(2.8)	
是	12	5(41.7)	6(50.0)	1(8.3)		9(75.0)	3(25.0)	0(0.0)	
ER 状态					0.778				0.127
阴性	31	16(51.6)	12(38.7)	3(9.7)		23(74.2)	8(25.8)	0(0.0)	
阳性	37	19(51.4)	16(43.2)	2(5.4)		19(51.4)	17(45.9)	1(2.7)	
PR 状态					0.763				0.177
阴性	35	19(54.3)	13(37.1)	3(8.6)		25(71.4)	10(28.6)	0(0.0)	
阳性	33	16(48.5)	15(45.5)	2(6.0)		17(51.5)	15(45.6)	1(3.0)	

注:ER 为雌激素受体;PR 为孕激素受体。

2.3 连锁不平衡和单体型分析 DNMT1 多态性位点 rs2228611、rs2114724 和 rs8101866 之间存在较强的连锁不平衡并且形成一个单体型模块,见图 1。为了评估同一基因单核苷酸的相关性,利用 Haplo View 4.2 software 分析了 DNMT1 的 4 个位点连锁不平衡系数(*D'*)和相关系数(*r*²),依据 *D'* 和 *r*² 值大小,在同一基因内判断各单核苷酸之间关联程度的强弱,对关联性较强的单核苷酸采用单体型分析,分析所有样本中常见的单体型及携带单体型的相对危险度。发现 DNMT1 多态性位点 rs2114724、rs2228611 和 rs8101866 之间存在较强的连锁不平衡,*r*²>0.8,而 rs16999593 与以上 3 个位点之间关联程度较弱,*r*²<0.2。见表 5。对关联较强的 rs2114724、rs2228611 和 rs8101866 位点进行了单倍体型分析,发现研究人群中 DNMT1 最常见的单倍体型为 C、G、T,

频率为 68.4%,少见的单倍体型为 T、A、T,频率为 3.7%,差异有统计学意义(*P*<0.05),表明 DNMT1 基因中 rs2114724、rs2228611 和 rs8101866 位点形成的单倍体 T、A、T 能显著增加患乳腺癌的风险。见表 6。

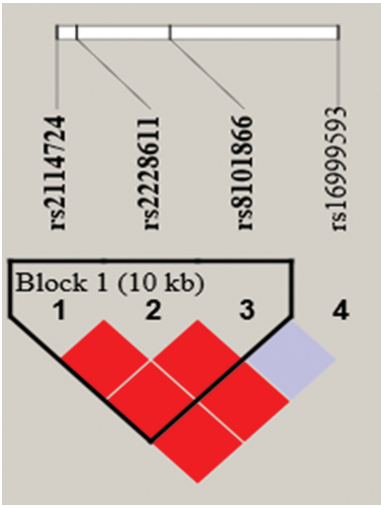
表 5 所有研究人群中 DNMT1 单核苷酸多态性的连锁不平衡分析

Rs1	Rs2	<i>D'</i>	<i>r</i> ²	<i>P</i>
rs2114724	rs2228611	1.0	1.000	<0.001
rs2114724	rs8101866	1.0	0.839	<0.001
rs2114724	rs16999593	1.0	0.115	<0.001
rs2228611	rs8101866	1.0	0.839	<0.001
rs2228611	rs16999593	1.0	0.115	<0.001
rs8101866	rs16999593	1.0	0.096	<0.001

注:Rs1 表示单核苷酸位点 1, Rs2 表示单核苷酸位点 2。

表 6 所有研究对象 DNMT1 单倍体型分析

rs2114724	rs2228611	rs8101866	频率(%)	OR(95%CI)	<i>P</i>
C	G	T	68.4	1	0.017
T	A	C	27.9	0.785(0.457~1.347)	0.379
T	A	T	3.7	3.509(1.267~9.720)	0.011



注：1、2、3、4 分别代表 rs2114724、rs2228611、rs8101866、rs16999593。

图 1 DNMT1 多态性位点连锁不平衡结构图

3 讨论

乳腺癌居女性癌症发病首位^[1]。在肿瘤进展过程中启动子通过调控基因表达发挥了重要的表观遗传学作用。DNA 甲基化是表观遗传学机制最常见的形式，基因启动子区及附近区域 CpG 岛胞嘧啶的甲基化可以在转录水平调节基因的表达，从而引起相应基因沉默^[5]。DNA 甲基化是指在 DNMT 的作用下，以 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)为甲基供体，将甲基基团转移到胞嘧啶和鸟嘌呤(CpG)二核苷酸的胞嘧啶中 5 位碳原子上并与其 3'端的鸟嘌呤形成 mCpG，且在双链对称出现。异常的基因启动子甲基化能抑制多种抑癌基因的表达。目前研究发现的 DNMT 家族成员至少包括 DNMT1、DNMT2、DNMT3。其中位于染色体 19q13.2 的 DNMT1 是以复制病灶为靶点的最丰富的 DNA 甲基转移酶，并且在细胞分裂过程中起最主要的、稳定的维持甲基化状态作用^[6]。DNMT1 不仅与胚胎发育、细胞衰老有关，也与肿瘤的发生密切相关。DNMT1 高表达可以使甲基化模式发生异常，抑癌基因沉默、原癌基因激活导致肿瘤发生^[7]。DNMT1 的多态性与人类乳腺癌^[8]、结直肠癌^[9]、卵巢癌^[10]等有关。DNMT1 在乳腺癌中能导致许多抑癌基因发生甲基化，如 P53^[11]、PTEN^[12]、APG 等。目前，有两项关于中国人群 DNMT1 多态性与乳腺癌的研究，在黑龙江人口的一项研究中发现中国人群 DNMT1 rs16999593 的杂合子基因型 CT 的频率病例组低于对照组^[13]；而在中国南方人群中调查发现相同位点基因型 CT 能显著增加患乳腺癌的风险，广东人群 DNMT1 rs2228612 位点和重庆人群 DNMT1 rs2114724 和 rs2228611 与乳腺癌易感性相关^[14]，可以看出结果存在差异。

本研究发现，病例组和对照组在各位点基因型频

率和等位基因型频率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，位点 rs16999593 的 CT 基因型频率在两组间并没有较大差别，与野生基因型 TT 相比，杂合子基因型 CT 和突变基因型 CC 能显著增加患乳腺癌的风险。SUN 等^[14]报道在病例组和对照组 DNMT1 rs16999593 杂合子 CT 能明显增加患乳腺癌的风险，这与本研究结论不同。分析可能的原因：(1)研究对象背景不同，遗传结构可能存在一定差异；(2)纳入的符合要求的样本量不同，可能会导致统计结果偏倚；(3)检测方法不同，可能会导致检测结果不一致。扩大符合要求的样本统计是本课题下一步工作的重要内容之一。此外，在本研究人群中 DNMT1 (rs2228611、rs2114724、rs8101866)3 个多态性位点彼此间存在较强的关联，4 个位点单核苷酸可以形成连锁不平衡结构图，这说明中国妇女 DNMT1 rs2228611、rs2114724、rs8101866 位点多态性可能与乳腺癌易感性相关，还发现样本中单体型 C、G、T 的频率明显高于单体型 T、A、C 和 T、A、T，差异均有统计学意义($P=0.017$)，携带 T、A、T 单倍体型的人群患乳腺癌的风险显著增加。这与 SUN 等^[14]研究结果不一致，其认为 DNMT1 基因的位点 rs2228611、rs2114724、rs8101866 和 rs16999593 形成的单倍体 C、G、T、C 能明显增加患乳腺癌的风险，结论的不同还需要增加样本量等进一步探讨。通过对临床病理指标的分析发现，在发病年龄、组织学分级、肿瘤大小、淋巴结状态、远处转移、ER 和 PR 状态等方面，乳腺癌患者 DNMT1 多态性位点 rs2228611、rs2114724、rs8101866、rs16999593 各基因型频率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究进一步探讨了乳腺癌中 DNMT1 单核苷酸多态性与以上临床病理特征的关系，也进一步证明了 DNMT1 可能参与了乳腺癌的发生，但与病程的发展还有待进一步深入研究。

DNA 甲基化是调控基因表达的表观遗传学的重要机制之一，DNMT 表达状态影响着细胞基因的表达调控。本研究通过对 DNMT1 多态性位点的分析评估了其 与 乳 腺 癌 发 生、发 展 的 相 关 性。位 点 rs16999593 能增加患乳腺癌的风险，但分子机制还有待进一步阐明，今后也将扩大样本进行分层分析，为乳腺癌的早期筛查、诊断及 DNMT1 抑制剂的使用提供更加准确的科学依据。

参考文献

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
[2] FU X J, SHI X J, LIN K, et al. Environmental and DNA repair risk factors for breast cancer in South China[J]. Int

J Hyg Environ Health, 2015, 218(3): 313-318.

[3] 潘小平, 洪晓绿, 孟萍, 等. DNA 甲基转移酶 1 在乳腺癌患者中的表达及意义[J]. 微循环学杂志, 2020, 30(1): 34-38.

[4] 梁松鹤, 杨昕光, 高春艳, 等. DNMT1 表达与乳腺癌临床预后相关性研究[J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2019, 31(4): 71-76.

[5] KURUPPU S, RAJAPAKSE N W, SMITH A I, et al. Endothelin-converting enzyme-1 inhibition and renoprotection in end-stage renal disease [J]. Pflugers Arch, 2013, 465(7): 929-934.

[6] LEO E, MANCINI M, CASTAGNETTI F, et al. DNA methyltransferase drives transcriptional down-modulation of β -catenin antagonist chibby1 associated with the bcr-abl1 gene of chronic myeloid leukemia [J]. J Cell Biochem, 2015, 116(4): 589-597.

[7] MARCHAL C, MIPTTO B. Emerging concept in DNA methylation: role of transcription factors in shaping DNA methylation patterns [J]. J Cell Physiol, 2015, 230(4): 743-751.

[8] GAO X, FU Z K, CHEN S, et al. Association of DNMT1 gene polymorphisms in exons with sporadic infiltrating ductal breast carcinoma among Chinese Han women in the Heilongjiang Province [J]. Clin Breast Cancer, 2010, 10(1): 373-377.

[9] KANAI Y, USHIJIMA S, NAKANISHI Y, et al. Mutation of the DNA methyltransferase (DNMT) 1 gene in human colorectal cancers [J]. Cancer Lett, 2003, 192(1): 75-82.

[10] KELEMEN L E, SELLERS T A, SCHILDKRAUT J M, et al. Genetic variation in the one-carbon transfer pathway and ovarian cancer risk [J]. Cancer Res, 2008, 68(1): 2498-2506.

[11] ZHANG L, YANG W, ZHU X, et al. P53 inhibits the expression of P125 and the methylation of POLD1 gene promoter by downregulating the Sp1-induced DNMT1 activities in breast cancer [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9(1): 1351-1360.

[12] PIETRUSZEWSKA K L, SZYMCZYK A K, STEFANSKA B, et al. Folic acid enforces DNA methylation-mediated transcriptional silencing of PTEN, APC and RAR β 2 tumour suppressor genes in breast cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430(2): 623-628.

[13] 高翔. DNMT-1 基因多态性与黑龙江省汉族女性乳腺癌发病的相关性研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2010.

[14] SUN M Y, YANG X X, XU W W, et al. Association of DNMT1 and DNMT3B polymorphisms with breast cancer risk in Han Chinese woman from South China [J]. Genet Mol Res, 2012, 11(4): 4330-4341.

(收稿日期: 2020-12-01 修回日期: 2021-08-21)

(上接第 2221 页)

Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(18): 2205-2211.

[8] JOSE J R F, MARCOS J R B, LAURA M P, et al. Outlining key inflammation-associated parameters during early phase of an experimental gram-negative sepsis model in rhesus macaques (Macaca mulatta) [J]. Animal Model Exp Med, 2019, 2(4): 326-333.

[9] 胡荣华, 郑颜磊, 程飞, 等. 脓毒症精准免疫治疗的新进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(4): 504-506.

[10] ZHUANG Y, PENG H, CHEN Y, et al. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2017, 22(1): 1344-1354.

[11] WINKLER M S, RISSIEK A, PRIEFLE M, et al. Human leucocyte antigen (HLA-DR) gene expression is reduced in sepsis and correlates with impaired TNF α response: a diagnostic tool for immunosuppression [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182427.

[12] PICKKERS P, KOX M. Towards precision medicine for sepsis patients [J]. Crit Care, 2017, 21(1): 11-15.

[13] 曲冰杰, 郭剑颖, 王宏伟. 脓毒症患者免疫紊乱中树突细胞与 T 细胞分化及表型研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(12): 1487-1490.

[14] TRZUPEK D, DUNSTAN M, CUTLER A J, et al. Discovery of CD80 and CD86 as recent activation markers on regulatory T cells by protein-RNA single-cell analysis [J]. Genome Med, 2020, 12(1): 55-59.

[15] 庄安琪, 蒋毅, 杨曼, 等. mTOR-自噬通路对脓毒症小鼠海马小胶质细胞表型的影响 [J]. 天津医药, 2019, 47(7): 705-708.

[16] KAEMPFER R. Bacterial superantigen toxins, CD28, and drug development [J]. Toxins (Basel), 2018, 10(11): 459-464.

[17] 郭磊, 沈华, 张铮, 等. 脓毒症的新型生物标志物研究进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(2): 155-158.

[18] 石玉英, 段训新, 黄龙. 老年社区获得性肺炎并脓毒症患者 sCD14 和 CD14⁺ HLA-DR 表达及意义 [J]. 医学信息, 2020, 33(2): 86-88.

(收稿日期: 2020-11-28 修回日期: 2021-08-02)