

DNA 甲基转移酶 1 与甲基-CpG-结合蛋白 2 异常表达在宫颈病变中的作用及相互关系

康慧杰 王金桃 高晨菲 白丽霞 丁玲 许娟 吴婷婷 白兰

【摘要】 目的 探讨 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 和甲基-CpG-结合蛋白 2 (MeCP2) 与宫颈癌发生发展的关系及其在宫颈癌变中的相互作用。方法 选择经病理学确诊的宫颈鳞状细胞癌 (SCC) 患者 74 例、低度宫颈上皮内瘤样变 (CIN I) 患者 52 例、高度宫颈上皮内瘤样变 (CIN II-III) 患者 60 例和宫颈炎 (CI) 患者 58 例为研究对象。在收集全部对象人口学特征、人乳头瘤病毒感染、生殖因素等相关资料同时,检测 DNMT1 和 MeCP2 蛋白 (Western blot 法) 和 mRNA (real-time PCR 法) 的相对表达量。采用 SPSS 17.0 分析软件,计算相关资料的 t 检验、 χ^2 检验、因素与疾病之间关联强度指标 (OR 值及其 95% CI) 及其交互作用。结果 随着宫颈病变的加重, DNMT1 和 MeCP2 蛋白表达水平逐渐增高 ($H=94.33, P<0.001; F=21.580, P<0.001$), DNMT1 和 MeCP2 mRNA 的表达水平亦逐渐增高 ($F=4.758, P=0.003; F=7.804, P<0.001$)。相关分析表明, DNMT1 与 MeCP2 ($r=0.287, P<0.001$) 和 mRNA ($r=0.179, P=0.005$) 表达均存在正相关关系。交互作用分析显示, DNMT1 与 MeCP2 蛋白和 mRNA 高表达在 SCC 组和 CIN II-III 组存在正相加交互作用。结论 DNMT1 及 MeCP2 高表达可增加宫颈癌和癌前病变发生的风险, 两者在 CIN II-III 组和 SCC 组存在正相加交互作用。

【关键词】 宫颈肿瘤; 宫颈癌前病变; DNA 甲基转移酶 1; 甲基-CpG-结合蛋白 2

Effect of DNA methyltransferase 1 and methyl-CpG-binding protein 2 abnormal expression on cervical lesions and related interaction KANG Hui-jie, WANG Jin-tao, GAO Chen-fei, BAI Li-xia, DING Ling, XU Juan, WU Ting-ting, BAI Lan. Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: WANG Jin-tao, Email: wangjt59@163.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30872166, No. 81273157) and the Natural Science Foundation of Shanxi Province (No. 2008011075-1).

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) and methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) on cervical cancer and cervix precancerous lesion. **Methods** 74 patients with cervix squamous cell carcinoma (SCC), 52 patients with cervical intraepithelial neoplasm I (CIN I), 60 patients with cervical intraepithelial neoplasm II-III (CIN II-III) and 58 patients with histologically diagnosed cervix inflammation (CI), were included in this study. Information as demography, reproductive history, life style, HPV infection were collected. Western Blot were used to detect the expression of DNMT1 protein and MeCP2 protein. Real-time PCR was used to detect the expression of DNMT1 and MeCP2 mRNA. **Results** Levels of DNMT1 and MeCP2 protein expression increased gradually with the deterioration of cervical lesion ($H=94.33, P<0.001; F=21.580, P<0.001$). Along with the deterioration of cervical lesion, levels of DNMT1 and MeCP2 mRNA expression were gradually increasing ($F=4.758, P=0.003; F=7.804, P<0.001$). Data from Correlation analysis showed that both protein ($r=0.287, P<0.001$) and mRNA ($r=0.179, P=0.005$) were positive correlated with DNMT1 and MeCP2. Results of our study indicated that there was an additive interaction between high-expression of DNMT1 protein and high-expression of MeCP2 protein in SCC or CIN II-III. However, there was an additive interaction between high-expression of DNMT1 mRNA and high-expression of MeCP2 mRNA in SCC or CIN II-III. **Conclusion** Results from our study revealed the fact that both high expression of DNMT1 protein and high expression of MeCP2 protein could increase the risk of cervix cancerization. According to our findings, there might be a synergistic action existed between DNMT1 and MeCP2

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.012.016

基金项目: 国家自然科学基金 (30872166, 81273157); 山西省自然科学基金 (2008011075-1)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室

通信作者: 王金桃, Email: wangjt59@163.com

during the progression of cervix canceration.

【Key words】 Cervical neoplasms; Cervix precancerous lesion; DNA methyltransferase 1; Methyl-CpG-binding protein 2

基因的表现遗传学修饰被认为是肿瘤发生的第三种机制^[1]。随着表现遗传学与肿瘤关系研究的深入, DNA 甲基化被认为是在肿瘤发生过程中具有重要的表现遗传事件, 是抑癌基因失活的主要原因之一, 在多种肿瘤发生中起到重要作用^[2,3]。DNA 甲基转移酶(DNMT)是甲基化过程中的关键酶, 包括 DNMT1、DNMT2 和 DNMT3 三种类型, 其中 DNMT1 在哺乳动物细胞中起着维持甲基化的作用, 成为目前进行 DNA 甲基化研究的焦点。研究表明, 在多种肿瘤细胞中出现了 DNMT1 蛋白的异常高表达, 进而促进 DNA 高甲基化和 DNA 点突变的发生, 参与肿瘤形成^[4]。甲基-CpG-结合蛋白 2(methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)是 DNA 甲基化结合蛋白 MeCP 家族中的重要一员, 能特异性结合到高甲基化的 DNA 上, 广泛参与抑癌基因高甲基化导致的转录沉默过程^[5]。目前有报道在多种人类肿瘤如结肠黏液性腺癌、乳腺癌等中存在 MeCP2 转录水平和蛋白表达的异常, 并且 MeCP2 与 DNA 的一些抑制元件(如 E-cad)和 DNA 的修复基因(如 MGMT)有内在关联^[6,7]。多数研究发现 MeCP2 对肿瘤发生发展至关重要, 本研究前期的体外实验也发现 MeCP2 在宫颈癌细胞中表达异常^[8], 但基于人群的相关研究国内外尚无报道。

MeCP2 可与共抑制复合体 sin3A 相互作用, 发挥转录抑制作用。而 DNMT1 是转录抑制复合体中的重要成分, 并且 N 端具有识别 MeCP2 等甲基化 CpG 结合结构域(methyl-CpG-binding domain, MBP)的功能。MeCP2 与 DNMT1 相互作用结合到半甲基化 DNA 中, 用以维持新合成 DNA 的原始甲基化状态^[9,10], 提示两种蛋白在 DNA 甲基化中有着密不可分的关系, 但是在宫颈癌发生发展中的作用如何, 目前尚无相关证据。本研究旨在探讨 DNMT1 和 MeCP2 在宫颈癌及其癌前病变中的作用及其相互关系, 为进行宫颈癌病因和发病机制的研究提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象: 选择 2010 年 6 月至 2011 年 10 月在山西省肿瘤医院、山西医科大学第二医院和太原市妇幼保健院妇科就诊的宫颈鳞状细胞癌(SCC)新发患者 74 例、高度宫颈上皮内瘤样变(CIN II-III)患者

60 例、低度宫颈上皮内瘤样变(CIN I)患者 52 例、宫颈炎(CI)患者 58 例作为研究对象。所有患者均经病理学确诊, 但未进行系统治疗, 排除白血病、肝脏疾病及其他肿瘤, 并在知情同意情况下进入研究。

2. 资料和标本: 采用结构式问卷收集研究对象的人口学特征、生殖情况、生活习惯、妇科病史、肿瘤家族史等资料。获取全部研究对象宫颈组织标本(手术或活检), 置液氮罐低温运送至 -80 °C 冰箱贮存待检。

3. 实验方法:

(1) Western blot 法检测宫颈组织中 DNMT1 和 MeCP2 蛋白的表达: 取适量冻存宫颈组织, 按比例加入 WIP 裂解液和 PMSF 的混合液。用超声细胞破碎仪破碎组织直至充分裂解。12 000 r/min 离心, 取上清, 保存于 -20 °C 冰箱备用。参照本研究前期建立的方法^[11], DNMT1 一抗为 1 : 400 稀释的兔抗人单克隆抗体(Abcam Inc, British), MeCP2 为 1 : 2000 稀释的兔抗人单克隆抗体(Abcam Inc, British)。在相对分子质量(M_r)43、190 和 53 × 10³ 处分别获得内参蛋白 β -actin、DNMT1 和 MeCP2 特异性抗体结合蛋白条带(图 1)。利用 Quantity One 软件分析各条带的光密度值, 将目的条带与内参 β -actin 条带 A 值的比值作为 DNMT1 及 MeCP2 蛋白的相对表达量。

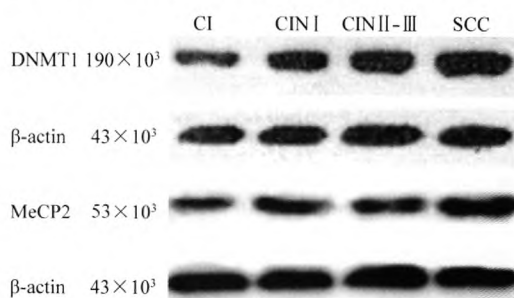


图 1 不同宫颈组织中 DNMT1 和 MeCP2 蛋白的表达

(2) 实时荧光定量 PCR 法检测宫颈组织中 DNMT1 和 MeCP2 mRNA 表达水平: 将低温冻存的宫颈组织约 20 μ g 剪碎后放入 EP 管中, 做标记后加入 1 ml 的 RNAiso™ Plus(日本 TaKaRa 公司), 使用组织匀浆机充分粉碎提取总 RNA(Trizol 法)。参照本研究前期建立的方法^[8], 获得 MeCP2 和 DNMT1 的特异性扩增曲线和熔解曲线。以目的基因 Ct 值/ β -actin Ct 值表示 MeCP2 和 DNMT1 mRNA 相对表达水平。Ct 比值越小, 表示达到设定阈值所需的循环

数越多,对应的mRNA表达水平越高,反之亦然。

(3)PCR法检测HPV感染状况:采用酚-氯仿蛋白酶K法从宫颈组织中提取DNA,参照本研究前期建立的PCR扩增方法检测HPV感染状况^[12]。

4. 统计学分析:采用SPSS 17.0软件进行相关资料的*t*检验、方差分析、 χ^2 检验,以及因素与宫颈病变之间关联强度分析,应用相加模式和交互作用指标超额相对危险度(relative excess risk of interaction, *RERI*)、交互作用归因比(attributable proportions due to interaction, *API*)、交互作用指数(synergy index, *S*)进行交互作用定性和定量评估^[13]。当*S*=1时无交互作用,*S*>1为正交互作用,*S*<1为负交互作用;*API*指在两暴露因素联合效应中,归因交互效应所占的比重;*RERI*含义为在分析暴露因素之间的交互作用时,用于测量归因交互作用所引起的相对效应的大小。

结 果

1. 宫颈病变的相关因素分析:SCC、CIN II-III、CIN I 和CI组的年龄中位数分别为48.5(34~75)、47.0(28~67)、46.0(29~61)和44.5(22~63)岁,各组平均年龄间的差异无统计学意义;各组在民族、出生地及婚姻状况分布的差异均无统计学意义(*P*>0.05),而人乳头瘤病毒(HPV)感染、首次性交年龄、孕次、产次、文化程度、洗阴频度、妇科病史分布的差异均有统计学意义(*P*<0.001)。

2. DNMT1 和 MeCP2 蛋白表达与宫颈病变的关系:DNMT1表达的分布为非正态分布,经Kruskal-Wallis 检验,各组 DNMT1 的总体分布不同(*H*=94.33, *P*<0.001),其含量随着宫颈病变的加重而升高。以调整检验水准 $\alpha=0.008$ (α /比较的次数=0.05/6),采用Bonferroni法两两比较后发现,各组间的差异均有统计学意义(表1)。方差分析结果显示,MeCP2的表达量各组间总体比较差异有统计学意义(*F*=21.580, *P*<0.001);用LSD法进一步进行两两比较,除CIN I组与CIN II-III组之间差异无统计学意义外,其余比较差异均有统计学意义(表1)。

3. DNMT1 与 MeCP2 蛋白表达的关系: DNMT1 蛋白表达在CI组到SCC组呈逐渐上升趋势,MeCP2蛋白表达除在CIN II-III组有降低外,也呈逐步升高(图2)。经Spearman秩相关分析, DNMT1 与 MeCP2 蛋白表达存在正相关关系(*r*=0.287, *P*<0.001)。进一步以CI组MeCP2蛋白表达量的50%点值(1.03)和DNMT1蛋白表达量的50%点值

表1 DNMT1 和 MeCP2 蛋白表达与宫颈病变的关系

组别	例数	DNMT1 蛋白表达量 (<i>M</i> ± <i>QL</i>)	MeCP2 蛋白表达量 (\bar{x} ± <i>s</i>)
CI	58	0.89 ± 0.11	1.02 ± 0.14
CIN I	52	1.38 ± 0.40	1.10 ± 0.11 ^{a,b}
CIN II-III	60	1.84 ± 0.14	1.07 ± 0.14 ^{a,b}
SCC	74	2.55 ± 1.97	1.19 ± 0.13 ^a

H=94.33, *P*<0.001 *F*=21.580, *P*<0.001

注:*M*±*QL*为中位数±四分位数间距;组间两两比较均为*P*<0.001, CI: CIN I, *Z*=4.23; CI: CIN II-III, *Z*=4.87; CI: SCC, *Z*=4.01; CIN I: CIN II-III, *Z*=3.27; CIN I: SCC, *Z*=3.48; CIN II-III: SCC, *Z*=3.50; ^a与CI组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05); ^b与SCC组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)

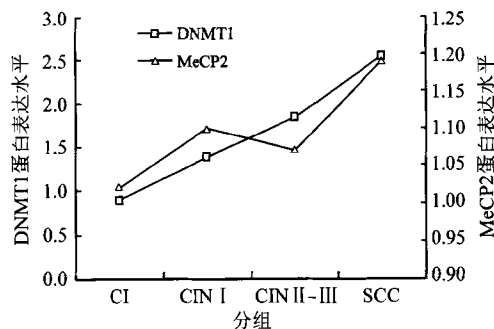


图2 不同宫颈病变组DNMT1 与 MeCP2 蛋白表达水平的关系

(0.89)分别作为MeCP2和DNMT1蛋白高表达的界值,应用相加效应模型分析结果显示,MeCP2与DNMT1蛋白高表达在CIN II-III组和SCC组呈现正相加交互作用(*S*=1.69, *S*=2.38), DNMT1 与 MeCP2 同时存在时, CIN II-III组和SCC组可归因于交互作用的比例分别为0.39和0.56(表2)。

4. DNMT1 和 MeCP2 mRNA 表达与宫颈病变的关系:四组的DNMT1和MeCP2 mRNA相对表达水平的差异均有统计学意义(*F*=4.758, *P*=0.003; *F*=7.804, *P*<0.001)。进一步用LSD法作两两比较,SCC组和CIN组与CI组相比, DNMT1 mRNA 相对表达水平的差异均有统计学意义;CIN组和CI组与SCC组相比,MeCP2 mRNA相对表达水平的差异均有统计学意义(表3)。

5. DNMT1 和 MeCP2 mRNA 表达的关系: DNMT1 和 MeCP2 的*Ct*比值在CI组到SCC组呈逐渐下降趋势,说明DNMT1和MeCP2 mRNA表达从CI组到SCC组呈逐渐上升趋势(图3)。由Pearson相关分析可见, DNMT1 与 MeCP2 mRNA 相对表达量存在正相关关系(*r*=0.179, *P*=0.005)。进一步以CI组MeCP2 mRNA相对表达量的50%点值(1.17)和DNMT1 mRNA相对表达量的50%点值(1.29)分别作为MeCP2 mRNA和DNMT1 mRNA高表达的界值,应用相加效应模型分析可见,MeCP2和

表 2 DNMT1 与 MeCP2 蛋白表达量交互作用分析

组别	MeCP2	DNMT1	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI) ^a	RERI 值(95%CI)	API 值(95%CI)	S 值(95%CI)
CIN I	<1.03	<0.89	1.00	1.00	7.36(5.40 ~ 9.32)	0.34(-1.83 ~ 2.61)	1.57(0.72 ~ 31.98)
	<1.03	≥0.89	13.93(1.61 ~ 120.83)	14.24(0.91 ~ 223.67)			
	≥1.03	<0.89	1.07(0.06 ~ 18.82)	0.78(0.02 ~ 30.74)			
	≥1.03	≥0.89	37.00(4.48 ~ 305.57)	21.38(2.27 ~ 201.03)			
CIN II-III	<1.03	<0.89	1.00	1.00	10.31(5.31 ~ 15.31)	0.39(0.29 ~ 0.49)	1.69(1.32 ~ 14.88)
	<1.03	≥0.89	23.57(2.80 ~ 198.80)	16.45(1.77 ~ 152.91)			
	≥1.03	<0.89	1.07(0.06 ~ 18.82)	0.53(0.01 ~ 11.93)			
	≥1.03	≥0.89	36.00(15.00 ~ 470.41)	26.29(2.65 ~ 260.55)			
SCC	<1.03	<0.89	1.00	1.00	19.44(18.55 ~ 20.33)	0.56(0.18 ~ 0.94)	2.38(1.94 ~ 60.34)
	<1.03	≥0.89	3.21(0.55 ~ 18.65)	4.58(0.66 ~ 31.65)			
	≥1.03	<0.89	7.50(1.44 ~ 39.09)	11.50(1.90 ~ 69.52)			
	≥1.03	≥0.89	26.00(5.34 ~ 126.64)	34.52(6.34 ~ 188.13)			

注：^a 调整 HPV 感染、首次性交年龄、孕次、产次、文化程度、洗阴频度、妇科病史后的 OR 值

表 3 DNMT1 和 MeCP2 mRNA 表达与宫颈病变的关系

组别	例数	DNMT1 Ct/β-actin Ct 值(±s)	MeCP2 Ct/β-actin Ct 值(±s)
CI	58	1.31±0.91	1.17±0.12 ^b
CIN I	52	1.28±0.79 ^a	1.15±0.11 ^b
CIN II-III	60	1.27±0.11 ^a	1.15±0.10 ^b
SCC	74	1.25±0.11 ^a	1.09±0.11

F=4.758, P=0.003 F=7.804, P<0.001

注：^a与 CI 组比较，^b与 SCC 组比较，差异有统计学意义(P<0.05)

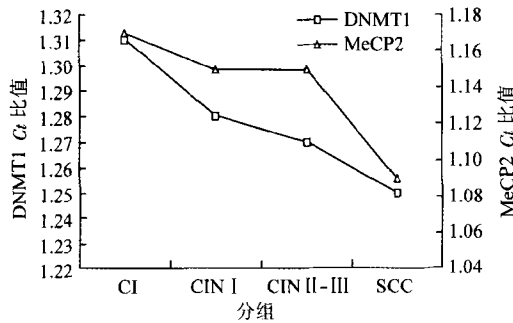


图 3 不同宫颈病变组 DNMT1 与 MeCP2 mRNA 表达水平的关系

DNMT1 mRNA 高表达对 CIN II-III 和 SCC 的发生呈现正相加交互作用(S=1.46, S=1.31), DNMT1 与 MeCP2 同时存在时, CIN II-III 组和 SCC 组可归因于交互作用的比例分别为 0.21 和 0.20(表 4)。

表 4 DNMT1 与 MeCP2 mRNA 表达量交互作用分析

组别	MeCP2	DNMT1	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI) ^a	RERI 值(95%CI)	API 值(95%CI)	S 值(95%CI)
CIN I	≥1.17	≥1.29	1.00	1.00	0.71(-2.30 ~ 3.72)	0.31(-4.78 ~ 5.40)	2.31(0.34 ~ 298.87)
	≥1.17	<1.29	2.14(0.70 ~ 6.56)	2.06(0.52 ~ 8.08)			
	<1.17	≥1.29	1.07(0.32 ~ 3.63)	0.48(0.09 ~ 2.61)			
	<1.17	<1.29	2.50(0.84 ~ 7.42)	2.25(0.60 ~ 8.39)			
CIN II-III	≥1.17	≥1.29	1.00	1.00	0.68(0.13 ~ 1.23)	0.21(0.15 ~ 0.27)	1.46(1.29 ~ 12.48)
	≥1.17	<1.29	2.76(0.88 ~ 8.59)	2.17(0.53 ~ 8.86)			
	<1.17	≥1.29	1.84(0.56 ~ 6.00)	1.32(0.30 ~ 5.77)			
	<1.17	<1.29	3.29(1.08 ~ 9.95)	3.17(0.55 ~ 8.66)			
SCC	≥1.17	≥1.29	1.00	1.00	1.32(0.47 ~ 2.17)	0.20(0.07 ~ 0.33)	1.31(1.12 ~ 12.27)
	≥1.17	<1.29	0.83(0.24 ~ 2.84)	0.81(0.04 ~ 18.65)			
	<1.17	≥1.29	1.91(0.64 ~ 5.69)	5.46(0.36 ~ 155.58)			
	<1.17	<1.29	4.67(1.69 ~ 12.88)	6.59(1.11 ~ 39.12)			

注：^a 同表 2

讨 论

宫颈癌是全球女性癌症相关死因中第二位常见肿瘤^[14]。研究显示, DNA 甲基化水平和模式的紊乱普遍存在于各种癌症的发生发展过程中, 宫颈癌也不例外^[2,15]。DNA 甲基化异常可通过影响染色体结构以及癌基因和抑癌基因的表达而参与肿瘤的形成^[16]。在肿瘤的发生发展过程中, DNMT 表达增高往往先于甲基化的变化。研究发现, DNMT1 在 SCC 和 CIN 中的表达显著高于正常宫颈鳞状上皮^[17], DNMT1 的表达在浸润性鳞状上皮癌和腺癌中的表达明显高于慢性宫颈炎和宫颈上皮内瘤变^[18]。本研究采用 Western blot 和实时荧光定量 PCR 法进行蛋白和 mRNA 表达的定量检测, 结果显示, SCC 组、CIN II-III 组和 CIN I 组蛋白和 mRNA 表达量均显著高于 CI 组(P<0.001), 随着宫颈癌变的加重两者的表达量均呈上升趋势, 提示 DNMT1 表达水平和转录水平的增高均对宫颈癌及其癌前病变的发生有重要作用。

在甲基化过程中, DNA 甲基化 CpG 岛结合蛋白也起着阻遏基因表达的重要作用, 其中研究较多的是 MeCP2。MeCP2 通过与 DNA 甲基化的 CpG 残基区结合, 形成稳定的转录抑制复合物, 该复合物造成

染色质的重构、浓缩,导致基因表达沉默,这被认为是造成甲基化序列长期沉默的原因。Muller 等^[7]在乳腺癌研究中发现,肿瘤组织的 MeCP2 的表达高于非肿瘤组织。小鼠甲基缺乏性饮食诱导的肝癌模型研究发现,在癌变早期就出现了 MeCP2 蛋白表达的增加^[19]。目前,在多种人类肿瘤中均有 MeCP2 表达异常的报道,但尚未见在宫颈癌中表达情况的报道。本研究前期在体外实验中发现,MeCP2 在宫颈癌细胞中的表达异常^[8],本次基于人群研究对宫颈病变组织中的 MeCP2 从蛋白和 mRNA 两个水平进行了相对定量分析,显示 SCC 组、CIN II-III 组和 CIN I 组的 MeCP2 蛋白表达量均高于 CI 组,MeCP2 mRNA 表达在 SCC 组显著高于 CIN 和 CI 组,随着宫颈病变加重,MeCP2 蛋白和 mRNA 表达均逐渐升高。提示 MeCP2 蛋白或 mRNA 表达水平的增加,均可增加罹患宫颈癌及其癌前病变的风险,对于宫颈癌变及其进展具有不可忽视的预警意义。本研究首次报道了 MeCP2 在宫颈病变患者的异常表达,并从宫颈癌发展过程的不同阶段对 MeCP2 进行研究,可以很好揭示 MeCP2 在宫颈癌变不同阶段的作用,为宫颈癌发病机制的研究提供更加可靠的依据。

DNMT1 和 MeCP2 均参与甲基化的过程,并均在宫颈癌变过程中高表达,而且 MeCP2 可与甲基化的 DNA 及 DNA 甲基转移酶结合,以此来抑制基因的转录^[20],提示两者间可能存在相互影响,但未见在宫颈癌变研究的报道。本研究前期实验表明,MeCP2 异常表达可能与子宫颈癌相关的抑癌基因 FHIT 和 p16 的转录沉默有关。本次对 DNMT1 和 MeCP2 在宫颈癌变中的相互关系分析结果显示, DNMT1 与 MeCP2 蛋白和 mRNA 表达均存在正相关关系, DNMT1 与 MeCP2 蛋白和 mRNA 高表达在 CIN II-III 组和 SCC 组存在正相加作用模型,交互作用定量分析结果也显示有正相加的交互效应,提示 MeCP 和 DNMT 的改变可能在宫颈癌及癌前病变的形成与发展中具有重要协同作用,而两者的高表达可能导致某些抑癌基因 DNA 的高甲基化,造成抑癌基因的表达降低和功能缺失,促进了宫颈癌的发生发展,其机制尚待深入探讨。

本研究选择 CI、CIN I、CIN II-III 组和 SCC 四组人群作为研究对象,可以很好地揭示 DNMT1 与 MeCP2 蛋白和 mRNA 表达量随着宫颈癌变进展的变化,但是两种蛋白在 DNA 甲基化以及宫颈癌中的具体分子学机制还需进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Saavedra KP, Brebi PM, Roa JC, et al. Epigenetic alterations in preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix. *Clin Epigenetics*, 2012, 4(1):13.
- [2] Lu Q, Ma DH, Zhao SP, et al. DNA methylation changes in cervical cancers. *Methods Mol Biol*, 2012, 863:155-176.
- [3] Kim MS, Lee J, Sidransky D. DNA methylation markers in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(1):181-206.
- [4] Rodriguez-Osorio N, Wang H, Rupinski J, et al. Comparative functional genomics of mammalian DNA methyltransferases. *Reprod Biomed Online*, 2010, 20(2):243-255.
- [5] Wang HJ, Wu JB, Qiu XH, et al. Experimental study of RNA interference targeting MeCP2 in lung carcinoma cell line A549. *J Mod Oncol*, 2010, 18(4):631-634. (in Chinese) 王汉姣, 吴建兵, 邱小华, 等. 肺癌 A549 细胞中 RNAi 抑制 MeCP2 表达的实验研究. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(4):631-634.
- [6] Darwanto A, Kitazawa R, Maeda S, et al. MeCP2 and promoter methylation cooperatively regulate E-cadherin gene expression in colorectal carcinoma. *Cancer Sci*, 2003, 94(5):442-447.
- [7] Muller HM, Fiegler H, Goebel G, et al. MeCP2 and MBD2 expression in human neoplastic and non-neoplastic breast tissue and its association with oestrogen receptor status. *Br J Cancer*, 2003, 89(10):1934-1939.
- [8] Wang JT, Wu TT, Bai L, et al. Effect of folate in modulating the expression of DNA methyltransferase 1 and methyl-CpG-binding protein 2 in cervical cancer cell lines. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34(2):173-177. (in Chinese) 王金桃, 吴婷婷, 白兰, 等. 叶酸对 DNMT1 和 MeCP2 在宫颈癌细胞中表达调节的实验研究. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(2):173-177.
- [9] Fuks F, Hurd PJ, Wolf D, et al. The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J Biol Chem*, 2003, 278(6):4035-4040.
- [10] Kimura H, Shiota K. Methyl-CpG-binding protein, MeCP2, is a target molecule for maintenance DNA methyltransferase, Dnmt1. *J Biol Chem*, 2003, 278(7):4806-4812.
- [11] Wang JT, Huo XX, Ding L, et al. Effect of folic acid and DNA methyltransferase 1 on cervical cancer and its precancerous lesion. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(6):617-621. (in Chinese) 王金桃, 霍晓旭, 丁玲, 等. 叶酸与 DNA 甲基转移酶 1 在宫颈癌及癌前病变中的作用. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(6):617-621.
- [12] Wang JT, Gao ES, Cheng YY, et al. Analysis on synergistic action between estrogen, progesterone and human papillomaviruses in cervical cancer. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(5):370-373. (in Chinese) 王金桃, 高尔生, 程玉英, 等. 内源性雌、孕激素与人乳头瘤病毒在宫颈癌发生中的协同作用研究. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(5):370-373.
- [13] Xiang HY, Yu SL, Sun Y, et al. Estimation of interaction of two factors in epidemiology data. *Chin J Health Stat*, 1999, 16(3):3-5. (in Chinese) 向惠云, 余松林, 孙奕, 等. 疾病资料多元分析中交互作用指标及可信区间的估计. *中国卫生统计*, 1999, 16(3):3-5.
- [14] Cervical Cancer-National Cancer Institute (2010). www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/cancer-advances-in-focus/cervical. National Cancer Institute. *Cancer Advances in Focus: Cervical Cancer*. (2010-11-29) [2013-07-18]. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/cancer-advances-in-focus/cervical.
- [15] Georgia S, Kanji M, Bhushan A, et al. DNMT1 represses p53 to maintain progenitor cell survival during pancreatic organogenesis. *Genes Dev*, 2013, 27(4):372-377.
- [16] Ongenaert M, Wisman GB, Volders HH, et al. Discovery of DNA methylation markers in cervical cancer using relaxation ranking. *BMC Med Genomics*, 2008, 1:57.
- [17] Sawada M, Kanai Y, Arai E, et al. Increased expression of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein in uterine cervix squamous cell carcinoma and its precursor lesion. *Cancer Lett*, 2007, 251(2):211-219.
- [18] Lin ZH, Li ZH, Ren XS, et al. Clinical significance of Dnmt-1 expression and aberrant methylation of P16/MGMT gene promoter in uterine cervical neoplasm. *Chin J Mod Med*, 2007, 17(4):394-397. (in Chinese) 林贞花, 李柱虎, 任善香, 等. 子宫颈部肿瘤中 DNA 甲基化转移酶-1 表达和 P16/MGMT 基因启动子甲基化的临床意义. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(4):394-397.
- [19] Ghoshal K, Li X, Datta J, et al. A folate- and methyl-deficient diet alters the expression of DNA methyltransferases and methyl-CpG binding proteins involved in epigenetic gene silencing in livers of F344 rats. *Am Soci Nutr*, 2006, 136(6):1522-1527.
- [20] Bernard D, Gil J, Dumont P, et al. The methyl-CpG binding protein MeCP2 is required for prostate cancer cell growth. *Oncogene*, 2006, 25(9):1358-1366.

(收稿日期:2013-07-18)

(本文编辑:张林东)