

肿瘤抑制基因 DNA 甲基化与肝癌

刘晓霓,刘秀红,于笑笑,王爽,许坚吉,陈德喜,李 宁
(首都医科大学附属北京佑安医院 北京市肝病研究所,北京 100069)

摘要: DNA 甲基化是最早发现的基因表观修饰方式之一。肿瘤抑制基因 (tumor suppressor genes, TSGs) DNA 甲基化是肝癌的常发事件,该文从转录调节因子、负调控转录因子、细胞周期调控因子、信号通路的调节因子、DNA 损伤修复因子等方面综述了 TSGs DNA 甲基化状态在肝癌发生、发展中的作用,对肝癌早期诊断、分期、预后、个体化治疗具有重要意义。

关键词: 肝癌;肿瘤抑制基因;DNA 甲基化;表观修饰

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2017)09-0727-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.09.A013

DNA Methylation of Tumor Suppressor Genes and Hepatocellular Carcinoma

LIU Xiao-ni, LIU Xiu-hong, YU Xiao-xiao, et al.

(Beijing Institute of Hepatology and Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: DNA methylation is one of the earliest events of epigenetic modification. DNA methylation of tumor suppressor genes (TSGs) is a frequent event in hepatocellular carcinoma (HCC). In this article, the roles of DNA methylation of TSGs in the occurrence and development of HCC were reviewed from the respects of transcription factors, cell cycle regulators, signal pathway regulation factors, DNA repair factors, etc., which might be of significance for early diagnosis, staging, prognosis and individualized therapy of hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatocellular carcinoma; tumor suppressor gene; DNA methylation; epigenetic modification

DNA 甲基化 (DNA methylation) 是最早发现的基因表观修饰方式之一^[1,2]。真核生物中的甲基化仅发生于 CpG 位点 (胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤位点), 即在 DNA 甲基化转移酶 (DNA methyltransferases, DNMTs) 的作用下使 CpG 二核苷酸 5' 端的胞嘧啶转变为 5'-甲基胞嘧啶^[3]。有甲基化活性的 DNMTs 分为 DNMT1、DNMT3A、DNMT3B^[4]。CpG 位点有两种存在形式: 一种是分散于 DNA 序列中; 另一种呈现高度聚集状态, 称之为 CpG 岛 (CpG islands, CGIs)。后者通常位于基因的启动子区域。5' 端非翻译区和第一

个外显子区, CpG 序列密度非常高, 超过均值 5 倍以上, 成为鸟嘌呤和胞嘧啶的富集区。在健康人的基因组中, 70%~90% 散在的 CpG 是被甲基修饰的, 而 CpG 岛则是非甲基化的。由于 CpG 岛位于转录调控区附近, 与 56% 人类基因组编码基因相关, 因此基因转录区 CpG 岛的甲基化状态的研究就显得十分重要。DNA 甲基化通常抑制基因表达, 去甲基化则诱导基因的重新活化和表达^[5]。DNA 甲基化如同开关调控着许多肿瘤相关基因的表达, 在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用。由于 CpG 岛的局部高度甲基化要早于细胞恶性增生, 故其甲基化的检测可用于肿瘤的预测, 而全基因组水平的低水平甲基化状态, 则随着肿瘤恶性程度的增加而进一步降低, 使其可用于肿瘤的诊断以及分级。所以 DNA 甲基化可以作为肿瘤等早期诊断的生物标志物和预后评估

收稿日期: 2017-02-15; 修回日期: 2017-03-29

基金项目: 重大传染病防治协同创新项目 (2011 协同创新中心) 资助项目; 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目资助 (2015-3-101); 北京市肝病研究所基金 (BJJH-01712); 北京市属医学科院所公益发展改革试点项目 (京医研 2016-2)

通讯作者: 陈德喜, E-mail: dexichen@ccmu.edu.cn
李 宁, E-mail: linyingjyiah@vip.sina.com

指标,对肿瘤的筛查和风险评估、早期诊断、分期分型、预后判断及治疗监测都具有重要的意义^[6,7]。

肝细胞癌(hepatocellular Carcinoma,HCC)是一种以慢性肝损伤为背景的恶性程度最高的肿瘤之一,各种肝癌相关基因可以通过遗传和表观遗传机制而发生改变,直接影响着肝癌的发生和进展,表观遗传学的变化可能是肝癌发生发展的重要机制之一。肿瘤抑制基因(tumor suppressing genes,TSGs)DNA甲基化是肝癌的常发事件,正常时TSGs具有抑制细胞增殖,促进细胞分化,抑制细胞迁移,防止肿瘤发生的作用。TSGs的丢失或失活可能导致肿瘤发生。研究TSGs DNA甲基化状态与肝癌的发生发展转移关系,有利于为临床肝癌的早期诊断、预后及治疗提供可靠依据。TSGs DNA甲基化修饰TSGs进而影响肝癌的发生发展是目前表观遗传学研究最集中的领域。TSGs主要包括信号通路的调节因子、转录调节因子、负调控转录因子、细胞周期调控因子、DNA损伤修复因子等^[8]。上述相关因子启动子高/低甲基化是TSGs失活/激活的重要机制之一,和肝癌的发生发展密切相关。

1 信号通路调节因子甲基化

1.1 RAS 结构相关家族基因甲基化

RAS 结构相关家族基因(Ras-association domain family,RASSF)能够与Ras蛋白结合,参与细胞增殖、分化、转移及凋亡等多种生物学过程。

RASSF1A是经典的RASSF家族成员,在细胞周期调控中起着非常重要的作用,也参与不同的细胞凋亡途径,具有抑制肿瘤的作用^[9]。大量研究显示RASSF1A甲基化参与了肝癌的发生机制,可能是肝癌诊断和预后的重要生物学标志物^[10]。对肝癌患者、肝硬化和非肝硬化患者的肝组织中RASSF1A的甲基化观察研究发现,随着疾病的进展,RASSF1A启动子甲基化率明显增高,提示其可能是肝癌早期诊断的潜在分子标志物^[11]。比较正常、肝炎、肝癌的RASSF1A的启动子P1区、P2区和外显子E1区的甲基化水平,提示RASSF1A的启动子P1区的甲基化水平特异性和敏感性最高,具有作为筛选肝硬化和肝癌的潜在标志物^[12]。探讨血浆RASSF1A启动子区异常甲基化与原发性肝癌关系发现,HCC患者

血浆RASSF1A基因异常甲基化检出率为38.0%,而乙肝患者、肝硬化患者和健康体检者均未检出,提示RASSF1A基因甲基化检测对肝癌筛查有重要意义^[13]。

RASSF10是新近发现的RASSF家族成员。过表达RASSF10可以抑制肝癌细胞生长和克隆形成,通过上调促凋亡蛋白Bax和Bad表达诱导肿瘤细胞凋亡。过表达RASSF10可以抑制裸鼠肿瘤生长,通过抑制上皮间质转化而抑制细胞迁移和侵袭。敲除RASSF10可以促进细胞生长。抑制RASSF10表达导致HepG2和QGY7703细胞增殖抑制,诱导肿瘤细胞凋亡和G₂/M期阻滞,通过激活p53抑制肝癌生长。无论是肝癌细胞还是肝癌组织RASSF10 mRNA和蛋白表达明显下调,低水平的RASSF10与肝硬化、肿瘤分化程度、癌栓和巴塞罗那临床肝癌分期相关,增加肿瘤复发率和降低患者生存率。低RASSF10表达与其启动子甲基化有关,多环芳香烃和黄曲霉毒素B1暴露可以促进其启动子的甲基化^[14,15]。

1.2 Wnt/ β -catenin 信号通路基因甲基化

Wnt/ β -catenin信号通路,在调节多种细胞过程中具有至关重要的作用,是肿瘤关键通路之一。

DKK-1和DKK-3(Dickkopf-related protein 1,3)是Wnt通路抑制因子,与非癌组织相比,HCC DKK-1和DKK-3甲基化检出率高,DKK-1和DKK-3 mRNA水平最低。癌组织 β -catenin mRNA水平明显高于其它组织。与对照组相比,DKK-1和DKK-3沉默的细胞 β -catenin表达水平增加。5-氮-2'-脱氧胞苷干扰后,DKK-1和DKK-3 mRNA水平显著增加, β -catenin mRNA水平降低。提示在HCC进展过程中Wnt/ β -catenin信号活性异常可能与DKK-1、DKK-3甲基化有关^[16]。

分泌型卷曲相关蛋白(Secreted frizzled-related proteins,SFRPs)具有负调节Wnt信号通路的作用。HCC患者SFRPs启动子区的甲基化率明显增加,高于对照人群。SFRPs表达下调与启动子甲基化之间存在相关性。SFRPs启动子甲基化是肝癌一种常见的事件,在HCC中起重要调控SFRPs mRNA的表达作用,调节着HCC的发生发展^[17]。WIF-1(Wnt inhibitory factor-1)通过与Wnt蛋白结合,抑制Wnt信号通路,它的表达强弱与Wnt信号通路的激活密切相关,WIF-1在大部分肝癌细胞株表达是降低或缺失的,其表达沉默可能是Wnt信号通路异常激活

的机制, *WIF-1* 启动子在肝癌细胞甲基化频率异常, 可能是它表观沉默的主要机制, 在 HCC 发生发展中起重要作用^[18]。

1.3 其他信号通路基因甲基化

脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, *SYK*) 参与免疫受体介导的信号转导, 具有抗增殖和迁移侵袭作用, 参与肿瘤的形成和发展。肝癌细胞 *SYK* 基因启动子甲基化导致的 *SKY* 表达缺失促进肝癌细胞的增殖、迁移侵袭, 已被证明与 HCC 切除术不良预后相关, 可能是潜在预后标志物^[19]。

转录中介因子 1 γ (transcriptional intermediary factor 1 gamma, *TIF1 γ*) 可能是一个潜在的肿瘤抑制基因或癌症的促进因子。研究 *TIF1 γ* 在 HCC 进展的关键作用发现, *TIF1 γ* 在早期 HCC 促进肿瘤生长, 而在进展期 HCC, *TIF1 γ* 通过抑制 TGF- β /Smad 信号调控了肿瘤生长和转移, 有可能成为肝癌的一个新型预后生物标志物。与癌旁组织比较, HCC *TIF1 γ* 表达减少, 特别是在晚期 HCC 组织表达更低。低 *TIF1 γ* 表达的肝癌患者总生存时间更短, 复发率也更高。根治性切除术后 *TIF1 γ* 表达减少可能是复发和生存率的独立危险因素。而 HCC *TIF1 γ* 下调是由 *TIF1 γ* 启动子区 CpG 岛甲基化引起的^[20]。

染色质解旋酶 DNA 结合蛋白 (chromodomain helicase DNA binding protein 5, *CHD5*) 是一个近年发现的肿瘤抑制基因, 通过表观修饰激活 AFR-p53 通路而发挥肿瘤抑制作用。在肝癌细胞和肝癌组织 *CHD5* 显著下调, *CHD5* 启动子区 -841 至 -470 位点高甲基化。DNA 甲基化酶可以使启动子区去甲基化, 而上调 *CHD5* 的表达, *CHD5* 上调可以显著抑制肝癌细胞增殖, 克隆形成和肝癌形成^[21]。

肿瘤抑制基因 *SPINT2/HAI-2* (serine peptidase inhibitor/hepatocyte growth factor activator inhibitor type 2) 是 Kunitz 型丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的新成员, 是 HGF/MET 通路的抑制因子^[22]。探讨其启动子区甲基化状态在丙型肝炎病毒感染的肝硬化患者和肝癌患者的作用, 结果显示从肝硬化到肝癌, 异常甲基化频率呈逐步增加趋势。提示 *SPINT2/HAI-2* 启动子甲基化在肝癌的多步骤过程中起作用^[23]。

2 细胞周期调节因子甲基化

P16 又称多重肿瘤抑制基因 (*MTSI*), 是新近发

现的重要抑癌基因, 也是一种细胞周期蛋白依赖性抑制因子, 它通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶对细胞周期起负调控作用。在细胞增殖的调控中, *p16* 蛋白与 *cyclinD1* 竞争与 *CD4*、*CD6* 结合, 发挥负调节作用, 共同完成对细胞增殖周期的调控^[24]。*P16* 甲基化诱导 *p16* 基因失活在肝细胞癌的发生中起重要作用^[25]。检测肝癌患者癌组织、癌旁组织和肝硬化组织中 *p16* 基因的异常甲基化状态及 *p16*、*DNMTs* 基因 mRNA 的表达水平, 研究显示 *p16* 基因甲基化是肝癌的早期、频发事件, 其改变是其基因表达下降甚至失活的重要原因。*DNMTs* 活性的改变可能促进 *p16* 基因的异常甲基化^[26]。在研究 HBx 是否介导 *p16* 启动子表观遗传修饰时, 发现 HBx 上调 *DNMT1* 和 *DNMT3A* mRNA 水平和蛋白水平的表达, 通过诱导甲基化 *p16*(*Ink4a*) 启动子抑制 *p16*(*Ink4a*) 基因。HBx 蛋白通过 *DNMT1* 和 *DNMT3A* 诱导 *p16*(*Ink4a*) 甲基化。*HBx-DNMTs-p16*(*INK4a*) 启动子甲基化可能是肝癌发生的机制^[27]。HCC 患者血浆 *p16* 基因异常甲基化检出率为 65%, 提示 *p16* 基因甲基化检测对肝癌筛查极为敏感^[13]。

3 转录抑制因子甲基化

肿瘤抑制基因 *BCL6B* (B-cell CLL/lymphoma 6 member B protein) 是细胞白介素 6 蛋白的同族体, 为转录抑制因子。在 9 株肝癌细胞里, 6 株肝癌细胞 *BCL6B* 表达缺失, *BCL6B* 在肝癌细胞异位表达可以抑制集落形成、细胞存活率降低, 抑制裸鼠体内的致瘤性。*BCL6B* 可以诱导细胞凋亡, 抑制细胞迁移和浸润, 并显著降低原位肝癌模型小鼠肺转移的发生率和严重程度。在进展期 HCC *BCL6B* 表达下调与其启动子甲基化有关^[28]。*HEYL* (hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif-like protein) 是 Notch 和 TGF- β 途径的下游基因, 可能是肝癌形成的肿瘤抑制子, 可上调 *p53* 基因的表达, 激活 *p53* 介导的细胞凋亡。在肝癌由于启动子甲基化, *HEYL* 表达下调, 与肝癌的发生发展关系密切^[29]。

4 转录因子甲基化

Runt 相关转录因子 3 (Runt-related transcription

factor 3, *Runx3*) 是肝癌的肿瘤抑制因子, 作为 *RUNX* 基因家族转录因子的一员, 在细胞生长、发育、凋亡和信号转导及其生物学效应有着举足轻重的作用。在 HCC 中 *RUNX3* 基因甲基化与年龄、性别、病理分期、乙型肝炎病毒感染无相关性。*RUNX3* 基因启动子甲基化与 HCV 相关的 HCC 患者密切相关, 可能是这类人群肝癌诊断的有意义的标志物^[30,31]。叉头框(Forkhead box, Fox)蛋白家族是一类 DNA 结合区具有翼状螺旋结构的转录因子, 目前已有 17 个亚族。Fox 蛋白不仅能作为典型的转录因子通过招募共激活因子等调节基因转录, 有些还能直接同凝聚染色质结合参与其重构, 协同其他转录因子参与转录调节^[32]。FoxP3 是叉状头转录因子家族中的一个成员, 控制 Treg 细胞发育和功能的关键转录因子之一, 在肿瘤发生发展中起重要作用。检测肝癌 *FoxP3* mRNA 的表达和评估其启动子甲基化状态, 结果显示肝癌标本 *FoxP3* mRNA 高表达, *FoxP3* 启动子位点 A 显著低甲基化, 可能与 HCC 的形成和进展相关^[33]。另一成员 *FoxD3* 的启动子在 HCC 却呈高甲基化状态, *FoxD3* 在肝癌组织中表达明显降低。异位 *FoxD3* 抑制 HepG2 和 SMMC-7721 细胞的增殖、迁移、上皮间质转化(EMT)和浸润, 抑制小鼠体内肿瘤的生长和肺转移。由于启动子甲基化下调 *FoxD3* 表达对肝癌的进展发挥重要作用, 有望成为肝癌患者预后的生物标志物^[34]。*ZIC1*(Zinc finger of the cerebellum 1)是具有手指状结构域的转录因子, 在基因调控中起着重要的作用。HCC 中 *ZIC1* 甲基化频率明显高于癌旁, 与肿瘤大小、组织分化、肿瘤分期相关。*ZIC1* 甲基化的患者预后不良。异常甲基化是 *ZIC1* 失活的重要机制, *ZIC1* 甲基化可能是肝细胞癌的诊断和预后的生物标志物^[35]。

5 DNA 损伤修复因子甲基化

谷胱甘肽 S-转酶 P1 (glutathione S-transferase P1, *GSTP1*) 基因是一重要的 DNA 损伤修复基因, 表观遗传沉默 *GSTP1* 基因启动子甲基化可增加肝细胞癌风险, 缩短患者的生存期。*GSTP1* 基因启动子甲基化频率异常与 HCC 的发展有关, 肝癌患者 *GSTP1* 甲基化和不良预后之间存在相关性^[36]。X 线修复交叉互补基因 1(X-ragrepair cross-complement-

ing1, *XRCCI*) 是 DNA 损伤修复基因, 检测手术切除的肝癌组织及正常肝组织的 *XRCCI* 基因甲基化情况, 并随访 3 年以上。结果肝癌组的 *XRCCI* 启动子甲基化率远高于对照组, 肝癌组发生 *XRCCI* 启动子甲基化的危险是对照组的 13 倍; *XRCCI* 启动子甲基化的个体发生肝癌的危险是非甲基化的 10.36 倍; *XRCCI* 启动子甲基化可致肝癌患者无进展期生存率和总体生存率降低。提示 *XRCCI* 启动子甲基化在肝癌发生和发展的过程中起着重要作用, 并对肝癌患者较差的预后具有预示作用^[37]。

6 结 语

肝癌的进展过程中涉及了多种 TSGs 的异常甲基化, 这些基因甲基化异常可能在肝癌发生发展过程中起着重要作用。在肿瘤的形成过程中, 一方面基因启动子区已成甲基化, 使得重要 TSGs 沉默或原癌基因激活, 另一方面整体基因组的甲基化水平降低, 也会形成基因突变、转座子异常和基因组的不稳定, 进而促进了肿瘤的形成和发展^[38]。研究肝癌 TSGs DNA 甲基化对 HCC 早期诊断、分期、预后、个体化治疗具有重要意义。

目前 HCC DNA 甲基化相关的大多数 TSGs 在其他恶性肿瘤也存在异常甲基化状态, 因此缺少特异性。寻找肝癌特异性 DNA 甲基化标志物仍然是热点研究问题。印记位点 DNA 甲基化异常在肝癌是特异性的^[39,40], 是否印记基因 DNA 甲基化在 HCC 的发生进展中起着更重要的作用, 还需要进一步研究。此外, HCC TSGs DNA 甲基化的机制探讨方面的研究较少, 仅少量报道论述了 HBx 和非编码 RNA 在 TSGs DNA 甲基化的作用^[40,41]。

甲基化检测技术研发和临床应用进展速度发展很快, 如何将特异性的 DNA 甲基化标志物用于 HCC 早期诊断、分期、预后和治疗的临床检验试剂盒的研发工作十分紧迫。

参考文献:

- [1] Hotchkiss RD. The quantitative separation of purines, pyrimidines, and nucleosides by paper chromatography[J]. J Biol Chem, 1948, 175(1): 315-332.
- [2] Santi DV, Garrett CE, Barr PJ. On the mechanism of inhi-

- bition of DNA-cytosine methyltransferases by cytosine analogs[J]. *Cell*,1983,33(1):9-10.
- [3] Kulis M,Esteller M. DNA methylation and cancer[J]. *Adv Genet*,2010,70:27-56.
- [4] Chamani F,Sadeghizadeh M,Masoumi M,et al. Evaluation of MiR-34 family and DNA methyltransferases 1,3A,3B gene expression levels in hepatocellular carcinoma following treatment with dendrosomal nanocurcumin [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2016,17:219-224.
- [5] Daura-Oller E,Cabre M,Montero MA,et al. Specific gene hypomethylation and cancer:new insights into coding region feature trends[J]. *Bioinformatics*,2009,3(8):340-343.
- [6] Zhang FF,Cardarelli R,Carroll J,et al. Physical activity and global genomic DNA methylation in a cancer-free population[J]. *Epigenetics*,2011,6(3):293-299.
- [7] Gonzalo S. Epigenetic alterations in aging[J]. *J Appl Physiol*,2010,109(2):586-597.
- [8] Kazanets A,Shorstova T,Hilmi K,et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor genes:paradigms,puzzles,and potential[J]. *Biochim Biophys Acta*,2016,1865(2):275-288.
- [9] Wang LJ,Liu LH. The research progress of RASSF gene family in tumor [J]. *Journal of Modern Oncology*,2016,24(4):660-664. [王连静,刘丽宏. RASSF 基因家族在肿瘤中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*,2016,24(4):660-664.]
- [10] Li YS,Xie Q,Yang DY,et al. Role of RASSF1A promoter methylation in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma:a meta-analysis of 21 cohort studies[J]. *Mol Biol Rep*,2014,41(6):3925-3933.
- [11] Araújo OC,Rosa AS,Fernandes A,et al. RASSF1A and DOK1 promoter methylation levels in hepatocellular carcinoma,cirrhotic and non-cirrhotic liver,and correlation with liver cancer in Brazilian patients [J]. *PLoS One*,2016,11(4):e0153796.
- [12] Jain S,Xie L,Boldbaatar B,et al. Differential methylation of the promoter and first exon of the RASSF1A gene in hepatocarcinogenesis[J]. *Hepatol Res*,2015,45(11):1110-1123.
- [13] He QF,YD,Wang LX. Promotor hypermethylation of RASSF1A and p16 gene in plasma of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Public Health*,2010,26(7):819-821.[何青芳,严冬,王立新. 肝癌患者血浆 RASSF1A 及 p16 基因异常甲基化检测 [J]. *中国公共卫生*,2010,26(7):819-821.]
- [14] Wang F,Feng Y,Li P,et al. RASSF10 is an epigenetically inactivated tumor suppressor and independent prognostic factor in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*,2016,7(4):4279-4297.
- [15] Jin Y,Cao B,Zhang M,et al. RASSF10 suppresses hepatocellular carcinoma growth by activating P53 signaling and methylation of RASSF10 is a docetaxel resistant marker[J]. *Genes Cancer*,2015,6(5-6):231-240.
- [16] Liang L,He H,Lv R,et al. Preliminary mechanism on the methylation modification of Dkk-1 and Dkk-3 in hepatocellular carcinoma [J]. *Tumour Biol*,2015,36(2):1245-1250.
- [17] Lin YW,Shih YL,Lien GS,et al. Promoter methylation of SFRP3 is frequent in hepatocellular carcinoma [J]. *Dis Markers*,2014,2014:351863.
- [18] Cheng Q,Jin J,Yu B,et al. Analysis of methylation of WIF-1 gene in liver cancer cell lines[J]. *Fudan University Journal of Medical Sciences*,2007,34(6):843-847. [程勤,金洁,于彬,等. 肝癌细胞中 WIF-1 的甲基化状态分析[J]. *复旦学报(医学版)*. 2007,34(6):843-847.]
- [19] Shin SH, Lee KH, Kim BH, et al. Downregulation of spleen tyrosine kinase in hepatocellular carcinoma by promoter CpG island hypermethylation and its potential role in carcinogenesis[J]. *Lab Invest*,2014,94(12):1396-405.
- [20] Ding ZY, Jin GN, Wang W, et al. Reduced expression of transcriptional intermediary factor 1 gamma promotes metastasis and indicates poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*,2014,60(5):1620-1636.
- [21] Zhao R, Wang N, Huang H, et al. CHD5 a tumour suppressor is epigenetically silenced in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*,2014,34(6):e151-e160.
- [22] Dong W, Chen X, Xie J, et al. Epigenetic inactivation and tumor suppressor activity of HAI-2/SPINT2 in gastric cancer[J]. *Int J Cancer*,2010,127(7):1526-1534.
- [23] Ramadan RA, Zaki MA, Awad AM, et al. Aberrant methylation of promoter region of SPINT2/HAI-2 gene:an epigenetic mechanism in hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*,2015,19(7):399-404.
- [24] Chen LH, Li YW, Gao LY. Research progress of tumor suppressor gene p16 [J]. *Journal of Fujian Medical University*,2003,37(Suppl):39-41. [陈丽红,李一伟,高凌云. 肿瘤抑制基因 p16 研究进展[J]. *福建医科大学学报* [J],2003,37(增刊):39-41.]
- [25] Zang JJ, Xie F, Xu JF, et al. P16 gene hypermethylation and hepatocellular carcinoma:a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*,2011,17(25):3043-3048.
- [26] Zhang JC, Yu ZT, Gao B, et al. Relationship between expression of DNMTs and p16 methylation in hepatocellular

- carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2013, 20(13):991-994. [张吉才, 余宗涛, 高波, 吕军, 骆海军, 李海平. 肝癌患者 p16 基因甲基化与 DNMTs 表达相关性分析[J]. 中华肿瘤防治研究, 2013, 20(13):991-994.]
- [27] Zhu YZ, Zhu R, Shi LG, et al. Hepatitis B virus X protein promotes hypermethylation of p16 (INK4A) promoter through upregulation of DNA methyltransferases in hepatocarcinogenesis[J]. Exp Mol Pathol, 2010, 89(3):268-275.
- [28] Wang J, Dong L, Xu L, et al. B cell CLL/lymphoma 6 member B inhibits hepatocellular carcinoma metastases in vitro and in mice[J]. Cancer Lett, 2014, 355(2):192-200.
- [29] Kuo KK, Jian SF, Li YJ, et al. Epigenetic inactivation of transforming growth factor- β 1 target gene HEYL, a novel tumor suppressor, is involved in the p53-induced apoptotic pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2015, 45(7):782-793.
- [30] Lu XX, Zhu LQ, Pang F, et al. Relationship between RUNX3 methylation and hepatocellular carcinoma in Asian populations: a systematic review[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(3):5182-5189.
- [31] Zhang X, He H, Zhang X, et al. RUNX3 promoter methylation is associated with hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis[J]. Cancer Invest, 2015, 33(4):121-125.
- [32] Cao DM, Lu J. The structure and function of forkhead (Fox) transcription factor family [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2006, 18(5):492-496. [曹冬梅, 卢建. 叉头框 (Fox) 转录因子家族的结构与功能 [J]. 生命科学, 2006, 18(5):492-496.]
- [33] Dang S, Chen P, Zhang BF, et al. Expression and methylation status of Foxp3 in human hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2014, 22 (8):616-619. [党姗, 陈谱, 张冰斐, 等. 叉头样转录因子 3 的表达及其甲基化状态在肝细胞性肝癌患者中的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(8):616-619.]
- [34] He G, Hu S, Zhang D, et al. Hypermethylation of FOXD3 suppresses cell proliferation, invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. Exp Mol Pathol, 2015, 99(2):374-382.
- [35] Wang YY, Jiang JX, Ma H, et al. Role of ZIC1 methylation in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Tumour Biol, 2014, 35(8):7429-7433.
- [36] Li QF, Li QY, Gao AR. Correlation between promoter methylation in the GSTP1 gene and hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2):6762-6772.
- [37] Fang ZW, Liang Z, Wu N, et al. Effect of DNA repair gene XRCC1 promoter methylation on the susceptibility and prognosis hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2014, 26(5):393-397. [方壮伟, 梁荣, 吴宁, 等. DNA 损伤修复基因 XRCC1 启动子甲基化对肝癌易感性及其预后的影响[J]. 肝胆胰外科杂志, 2014, 26(5):393-397.]
- [38] Cui C, Lu Z, Yang L, et al. Genome-wide identification of differential methylation between primary and recurrent hepatocellular carcinomas[J]. Mol Carcinog, 2016, 55(7):1163-1174.
- [39] Lambert MP, Ancey PB, Esposti DD, et al. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in hepatocellular carcinoma and after in vitro exposure to common risk factors [J]. Clin Epigenetics, 2015, 7(1):15.
- [40] Wei X, Xiang T, Ren G, et al. miR-101 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A [J]. Cell Signal, 2013, 25(2):439-446.
- [41] Wei X, Tan C, Tang C, et al. Epigenetic repression of miR-132 expression by the hepatitis B virus x protein in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. Cell Signal, 2013, 25(5):1037-1043.

启 事

每期杂志出版后,本刊都将给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志 2 册。如未能及时收到杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn>

⇒ 点击中国肿瘤

再点击

信息公告

(MORE)

查找 2017 年第 X 期《中国肿瘤》

杂志作者邮寄名单,按“挂刷号”可在当地邮局查询。