

甲基化在鼻咽癌中的研究进展

卢志伟, 尹 丽, 何 侠

(江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏南京 210009)

摘 要: 尽管目前鼻咽癌治疗已有较大进展, 但局部复发或远处转移仍然经常发生。因此探索早期诊断和预后的有效生物标志物及发现新的治疗靶点十分关键。DNA 甲基化是表观遗传学的重要研究内容之一, 鼻咽癌的发病过程往往伴随着 DNA 甲基化的异常。全文总结关于鼻咽癌相关基因甲基化的研究, 并对目前 DNA 甲基化在鼻咽癌相关基因甲基化、早期诊断、预后及治疗中的作用进行讨论。

主题词: 鼻咽肿瘤; DNA 甲基化; 鼻咽癌相关基因; 预后; 治疗

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)06-0531-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B001

Research Progress of Methylation in Nasopharyngeal Carcinoma

LU Zhi-wei, YIN Li, HE Xia

(Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract: Although there has been considerable progress in the treatment of nasopharyngeal carcinoma, local recurrence or distant metastasis is still frequent. Therefore, it is critical to explore effective biomarkers for early diagnosis and prognosis and to discover new therapeutic targets. DNA methylation is one of the important research contents of epigenetic. The pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma is often accompanied by abnormal DNA methylation. The study of methylation of nasopharyngeal carcinoma related genes were summarized in this review, and discusses the role of DNA methylation in the methylation, early diagnosis, prognosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma related genes

Subject words: nasopharyngeal carcinoma; DNA methylation; nasopharyngeal carcinoma related gene; prognosis; treatment

鼻咽癌(NPC)是头颈部常见的恶性肿瘤之一, 常见于我国南方和东南亚地区^[1]。虽然鼻咽癌对放疗及辅助治疗敏感, 5 年生存率约为 70%^[2,3], 但复发与转移依然是当前治疗的难题。因此研究鼻咽癌发生发展过程中的生物分子学标志物及治疗的特异性靶点十分重要。表观遗传(epigenetic)是指在 DNA 序列不发生改变的情况下, 基因的表达水平或功能发生改变, 并产生可遗传的表型^[4]。表观遗传主

要表现形式包括: DNA 甲基化(DNA methylation)、组蛋白修饰(histone modification)、染色质重塑(chromatin remodeling)和 RNA 干扰(RNA interference)等^[5], 其中 DNA 甲基化是最早发现的表观遗传之一, 研究表明 DNA 甲基化异常在鼻咽癌发生、发展、诊治及预后方面发挥着重要作用。

1 DNA 甲基化与肿瘤

DNA 甲基化大多发生在 CpG 岛的胞嘧啶上^[6]; 通过 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs) 将甲基从 S-腺苷蛋氨酸转移到胞嘧啶 5 位来完成。DNMT 在动植物中高度保守, 按作用主要分为

基金项目: 江苏省科技厅临床医学重点专项(BL2014091)

共同通讯作者: 何侠, 主任, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号(210009); E-mail: hexia206@sina.com; 尹丽, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号(210009); E-mail: yinli_2012@126.com

收稿日期: 2017-05-11; **修回日期:** 2017-10-23

两类:DNA 从头甲基化和维持 DNA 甲基化。DNA 从头甲基化在 DNMT3A 和 DNMT3B 催化下完成,主要发生在胚泡期和胚胎发育期^[7];DNMT1 则是一个维持 DNA 甲基转移酶,在 DNA 复制过程中维持 DNA 甲基化状态^[8]。

基因组甲基化的异常与肿瘤的发生发展密切相关,其内在调控机制一直是医学研究的热点。长期研究发现,基因组总体甲基化水平降低和抑癌基因启动子区域 CpG 岛高甲基化是肿瘤细胞的重要特征。基因组总体甲基化水平的降低一方面可能通过影响染色体的稳定性,造成癌细胞中常见的染色体异常^[9];另一方面通过激活原癌基因(如 *Ras*、*Myc*、*HOX11* 等)的表达,从而促进肿瘤的发生^[10]。抑癌基因启动子区域的 CpG 岛高甲基化使抑癌基因失活,在细胞周期、DNA 修复及细胞凋亡等多个方面参与癌症的发生与发展。

2 鼻咽癌相关基因甲基化

2.1 RASSF1A

RASSF1A 属 Ras 相关区域家族蛋白,因其含有一个与 RAS 相作用的区域而得名。既往研究表明与正常组织相比 RASSF1A 在鼻咽癌中表达下降,并且在基因染色体 3p21.3 位点起抑癌作用^[11,12]。为研究 RASSF1A 在鼻咽癌中表达缺失的机制,Wang 等^[13]在 71.05%(27/38)的鼻咽癌组织中检测出 RASSF1A 的启动子甲基化,而正常的鼻咽上皮细胞中不能检测到,并且使用甲基转移酶抑制剂 5-Aza-CdR 后,一定程度恢复了 RASSF1A 在鼻咽癌细胞中的表达。这说明 RASSF1A 在鼻咽癌中的表达下调主要与启动子甲基化有关。Ye 等^[14]研究得出了相似的结论,在数据库中选取 926 例鼻咽癌患者并设立 495 例非肿瘤样本的对照组后,分析后发现鼻咽癌中 RASSF1A 启动子甲基化水平明显高于对照组。此外在将患者通过 TNM 分期、淋巴结转移、年龄、性别等因素分组后,进一步得出结论 RASSF1A 基因启动子甲基化水平晚期高于早期,有淋巴结转移者高于无淋巴结转移者,有远处转移者高于无远处转移者, T₃₋₄ 分期患者高于 T₁₋₂ 期患者。这些结果表明 RASSF1A 启动子甲基化可能与鼻咽癌的发生、进展和转移有关,在鼻咽癌早期诊断中有一定的应用前景。

2.2 PCDH10

PCDH 是钙黏蛋白超家族中最大的一个亚家族,它们编码钙黏蛋白相关的神经受体,在特异性细胞与细胞之间的连接和功能中起作用,它可能通过细胞间的黏附,信号转导等多个方面抑制肿瘤的发生发展^[15]。PCDH10 是 PCDH 家族成员之一,在正常成人和胎儿组织包括上皮细胞中均有不同程度的表达。Ying 等^[16]的研究发现与正常上皮细胞系相比 PCDH10 在多个癌细胞系中出现表达量的下降及启动子甲基化,包括 12/12 鼻咽,13/16 食管,3/4 乳腺癌,5/5 结肠直肠癌,3/4 宫颈癌,2/5 肺和 2/8 肝细胞癌细胞系。此外通过甲基化特异性 PCR(MSP)在 38 例鼻咽癌组织中发现了 31 例的 PCDH 甲基化,而正常组织中未发现甲基化。同时在鼻咽癌细胞系中加入 5-氮杂-2'-脱氧胞苷或将 DNMT1 和 DNMT3B 双重敲除,结果 PCDH 的转录沉默过程被逆转,PCDH 表达量上升从而抑制了鼻咽癌的增殖侵袭能力。综合这些实验数据,我们可以得出结论 PCDH 在鼻咽癌中起抑癌作用并受到表观修饰甲基化的调节,通过去甲基化药物逆转甲基化过程,PCDH 可能成为鼻咽癌中新的治疗靶点。

2.3 SOX11

SOX11 是重要转录因子 SOX 家族成员之一,参与大脑发育并在脑恶性胶质瘤样本(15/16)中出现过表达,是甲基化研究的重要内容^[17]。其异常表达可以通过甲基化调节,并且与许多肿瘤的发生机制有关,如 Gustavsson 等^[18]发现在 B 细胞恶性肿瘤中 SOX11 的表达可以通过表观遗传甲基化水平升高而下调。Zhang 等^[19]研究发现 43 例鼻咽癌组织中 29 例(67.4%)出现启动子甲基化,与之相比 13 例鼻咽部慢性炎症组织未发现甲基化;与启动子甲基化鼻咽癌组织相比,未甲基化鼻咽癌及鼻咽部慢性炎症组织中 SOX11 表达明显升高,使用 5-氮杂-2'-脱氧胞苷处理鼻咽癌细胞株(CNE2)后,SOX11 表达明显升高,同时功能实验证实 CNE-2 细胞增殖及迁移能力均受到抑制。进一步对相关临床患者的数据分析显示淋巴结转移患者鼻咽癌组织中的 *SOX11* 基因启动子甲基化水平明显高于无淋巴结转移,表明 SOX11 受甲基化调控,在鼻咽癌中起抑癌基因作用同时可能在鼻咽癌的预后方面有一定临床意义。

2.4 EBV 编码基因甲基化

EBV 病毒与鼻咽癌的发生发展密切相关^[20]。EBV

在鼻咽癌中表达的产物主要有 EBNA1(病毒核抗原 1)、LMP1 (潜伏膜蛋白 1), 在鼻咽癌中 EBNA 和 LMP 中 5'端 CPG 岛高度甲基化,这种甲基化不同于一般的沉默抑癌基因的表达,而是可能帮助 EBV 逃避免疫活性个体的免疫系统的监视,从而对维持 E-BV 在鼻咽癌中的潜伏感染状态起重要作用^[21,22]。早期的研究表明 EBV 潜膜蛋白 1 (LMP1) 激活细胞 DNA 甲基转移酶,导致 E-钙粘蛋白的高甲基化和沉默,但具体机制未明^[23]。Tsai 等^[23]进一步通过免疫组织化学染色分析发现 32 例鼻咽癌(NPC),结果显示 LMP1 表达 18 例 (56.25%),DNMT1 表达 31 例 (96.8%),磷酸化 c-Jun 27 例(84.38%);表明在 NPC 肿瘤中这些蛋白过度表达,暗示 JNK-AP-1 信号通路可能参与其中。最终实验证实 LMP1 通过 JNK-AP-1 信号通路诱导 DNMT1 提高 E-钙黏蛋白的甲基化水平并抑制它的表达,从而调节鼻咽癌的侵袭转移能力。

3 鼻咽癌中 miRNA 甲基化修饰

MiRNA 是一类长度约 22 nt 的高度保守的非编码单链小 RNA 分子,通过与一个或多个靶基因的 3'UTR 序列结合起到对肿瘤的调控作用^[25]。在鼻咽癌中一部分 miRNA 如(miR-24、miR-145)表达下调,并通过靶基因(FSCN1、ADAM17)起到类似抑癌基因作用^[26,27]。目前对鼻咽癌中 miRNA 的研究集中在 miRNA 的表达水平异常与肿瘤发生发展的关系,而对调控 miRNA 表达相关机制的研究很少^[28]。MiRNA 的调控主要包括组蛋白修饰和 DNA 甲基化, DNA 甲基化是其中的主要机制。有抑癌作用的 miRNA 由于 DNA 高甲基化而沉默,导致其下游的癌基因过度表达,促进了肿瘤的增殖与侵袭^[29,30]。Li 等^[31]发现 miR-148 在鼻咽癌组织中表达降低;同时与正常鼻咽上皮 NP69 相比,miR-148 在鼻咽癌系列细胞如 CNE1、c666 等均出现明显下调,增强 miR-148 的表达明显抑制了鼻咽癌细胞的迁移能力。为进一步探究相关机制,使用 DNA 甲基化抑制剂 5-Aza-CdR 后 miR-148 的表达上升了 2~4 倍,表明 miR-148 在鼻咽癌中的甲基化修饰降低了自身的表达从而促进了鼻咽癌的发生发展^[31]。同时 miRNA 的甲基化在放敏抵抗的研究机制中也起着重要的作

用,有研究发现 miR-24 在 CNE-2R(鼻咽癌的放疗抵抗细胞)中的甲基化程度升高并且表达降低,在相同照射剂量下(0,2,4Gy)加强 miR-24 的表达使细胞存活数量减少同时凋亡显著增加;最后使用 DNA 甲基化抑制剂 5-Aza-CdR 后 miR-24 的表达随着浓度的升高(0,10,20umol/L)而逐步上调,证实了 miR-24 在鼻咽癌放射治疗中扮演增敏的角色而甲基化是其调控机制之一^[32]。

4 DNA 甲基化与鼻咽癌的预后

一直以来 TNM 分期不仅指导着鼻咽癌中病例治疗方案的选择,还是关键的临床预后因素。然而,有相同 TNM 分期的患者的预后有很大差别,20%~30%的患者初治后会出现局部复发或远处转移^[33,34]。这表明基于临床变量的预后模型并不足以确定最佳个体化治疗。Jiang 等^[25]首先在 24 例鼻咽癌组织与 24 例非癌性鼻咽炎活检组织(NCNBT)鉴别筛选异常 DNA 甲基化基因,在 454 例鼻咽癌患者中使用亚硫酸氢盐测序评价 DNA 甲基化与临床结果之间的相关性,结果发现 6 个与鼻咽癌预后相关的超甲基化基因(WIF1、SFRP1、UCHL1、CCNA1、RASSF1A、TP73),分析表明低甲基化组较高甲基化组 DFS 与 OS 有明显的提高,对以铂类(顺铂)为主的同步化疗也有较好的反应,而高甲基化组未发现明显获益;6 个高甲基化基因的患者生存率明显下降,结果为此甲基化基因组作为鼻咽癌临床预后生物标志物提供了可靠依据^[35]。

5 DNA 甲基化与鼻咽癌的治疗

不同于基因突变或缺失,表观遗传的改变是一个可逆的过程,DNA 甲基化作为一种重要的表观遗传修饰,有望成为癌症治疗新靶点,可以通过药物使高甲基化的抑癌基因恢复表达。近来研究热点集中在开发能够干扰 DNMT 活性异常的药物^[36]。低剂量的 DNMT 活性抑制药物在临床上可以抑制某些肿瘤的生长,如 5-氮杂胞苷(5-azacytidine)、5-氮-2-脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine)可以用于治疗白血病^[37]。但此类去甲基化药物在临床上并没有治疗实体瘤的作用^[38]。张松等^[39]用 5-Aza-CdR 处理鼻咽癌 CNE 细

胞,发现 5-Aza-CdR 可以在体外抑制鼻咽癌细胞的增殖与生长,促进细胞凋亡^[39]。目前甲基化药物难以应用于临床的主要问题是 DNA 非特异性地去甲基化;根据目前癌症中 DNA 整体的甲基化水平降低与部分位点(抑癌基因)甲基化水平的异常升高的认识,可能产生与治疗作用相反的效果——促进肿瘤的生长^[40]。因此尽管在鼻咽癌中的甲基化研究较前已有了明显的进展,我们仍需进一步筛选敏感甲基化基因,研制出相对应的特异性药物以期早日在临床中应用。

6 小 结

鼻咽癌是头颈部常见的恶性肿瘤,DNA 甲基化在其发生发展过程起着重要的作用;目前对鼻咽癌中相关基因甲基化的研究更加深入的揭示了鼻咽癌的发生机制,为鼻咽癌的早期诊断、预后提供了一定的依据;但仍然需要相关前瞻性研究来进一步验证。在治疗方面,虽然如何更加精确的使去甲基化药物作用于靶基因,在提高疗效的同时降低不良反应依然是目前研究的难题,但鼻咽癌中大量抑癌基因的甲基化的发现及多种不同机制去甲基化药物的研究为肿瘤的治疗提供了广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2002, 12(6): 421-429.
- [2] Lee AW, Yau TK, Wong DH, et al. Treatment of stage IV (A-B) nasopharyngeal carcinoma by induction-concurrent chemoradiotherapy and accelerated fractionation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(5): 1331-1338.
- [3] Kim YS, Kim BS, Jung SL, et al. Radiation therapy combined with (or without) cisplatin-based chemotherapy for patients with nasopharyngeal cancer; 15-years experience of a single institution in Korea [J]. *Cancer Res Treat*, 2008, 40(4): 155-163.
- [4] Capell BC, Berger SL. Genome-wide epigenetics [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(6): e9.
- [5] Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(1): 27-36.
- [6] Law JA, Jacobsen SE. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(3): 204-220.
- [7] Okano M, Bell DW, Haber DA, et al. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development [J]. *Cell*, 1999, 99(3): 247-257.
- [8] Hermann A, Goyal R, Jeltsch A. The Dnmt1DNA-(cytosine-C5)-methyltransferase methylates DNA processively with high preference for hemimethylated target sites [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(46): 48350-48359.
- [9] Raddatz G, Gao Q, Bender S, et al. Dnmt3a protects active chromosome domains against cancer-associated hypomethylation[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(12): e1003146.
- [10] Luo J, Li YN, Wang F, et al. S-adenosylmethionine inhibits the growth of cancer cells by reversing the hypomethylation status of c-myc and H-ras in human gastric cancer and colon cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2010, 6(7): 784-795.
- [11] Chow LS, Lo KW, Kwong J, et al. RASSF1A is a target tumor suppressor from 3p21.3 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(6): 839-847.
- [12] Lo PH, Xie D, Chan KC, et al. Reduced expression of RASSF1A in esophageal and nasopharyngeal carcinomas significantly correlates with tumor stage [J]. *Cancer Lett*, 2007, 257(2): 199-205.
- [13] Wang T, Liu H, Chen Y, et al. Methylation associated inactivation of RASSF1A and its synergistic effect with activated K-Ras in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 160.
- [14] Ye M, Huang T, Ni C, et al. Diagnostic capacity of RASSF1A promoter methylation as a biomarker in tissue, brushing, and blood samples of nasopharyngeal carcinoma [J]. *EBioMedicine*, 2017, 18: 32-40.
- [15] Long BL, Hu GH. The gene methylation and the therapeutic significance in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Medical Recapitulate*, 2013, 19(17): 3126-3128. [龙表利, 胡国华. 鼻咽癌中基因甲基化及治疗意义 [J]. *医学综述*, 2013, 19(17): 3126-3128.]
- [16] Ying J, Li H, Seng TJ, et al. Functional epigenetics identifies a protocadherin PCDH10 as a candidate tumor suppressor for nasopharyngeal, esophageal and multiple other carcinomas with frequent methylation [J]. *Oncogene*, 2006, 25(7): 1070-1080.
- [17] Weigle B, Ebner R, Temme A. Highly specific overexpression of the transcription factor SOX11 in human malignant gliomas[J]. *Oncol Rep*, 2005, 13 (1) : 139-144.
- [18] Gustavsson E, Sembo S, Andersson E, et al. SOX11 expression correlates to promoter methylation and regulates tumor growth in hematopoietic malignancies [J]. *Mol Can*

- cer,2010,9:187.
- [19] Zhang S,Li S,Gao JL. Promoter methylation status of the tumor suppressor gene SOX11 is associated with cell growth and invasion in nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Cell Int,2013,13(1):109.
- [20] Klein G,Giovanella BC,Lindahl T,et al. Direct evidence for the presence of Epstein-Barr virus DNA and nuclear antigen in malignant epithelial cells from patients with poorly differentiated carcinoma of the nasopharynx[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1974,71(12):4737-4741.
- [21] Bergbauer M,Kalla M,Schmeinek A,et al. CpG-methylation regulates a class of Epstein-Barr virus promoters[J]. PLoS Pathog,2010,6(9):e1001114.
- [22] Lu SL,Gan RL. The relationship between EBV gene methylation and tumorigenesis [J]. Medical Recapitulate, 2011,17(6):838-841.[路素丽,甘润良. EB 病毒基因甲基化与肿瘤的关系[J]. 医学综述,2011,17(6):838-841.]
- [23] Tsai CN,Tsai CL,Tse KP,et al. The Epstein-Barr virus oncogene product,latent membrane protein 1,induces the down-regulation of Ecadherin gene expression via activation of DNA methyltransferases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2002,99(15):10084-10089.
- [24] Tsai CL,Li HP,Lu YJ,et al. Activation of DNA methyltransferase 1 by EBV LMP1 Involves c-JunNH(2)-terminal kinase signaling [J]. Cancer Res,2006,66 (24):11668-11676.
- [25] Zamore PD,Haley B. Ribo-gnome:the big world of small RNAs[J].Science,2005,309(5740):1519-1524.
- [26] Li YQ,Lu JH,Bao XM,et al. MiR-24 functions as a tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma through targeting FSCN1[J]. J Exp Clin Cancer Res,2015,34:130.
- [27] Wu J,Yin L,Jiang N,et al. MiR-145,a microRNA targeting ADAM17,inhibits the invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Exp Cell Res,2015,338(2):232-238.
- [28] Gu Y,Lin J. Research progress in regulation of DNA methylation on miRNA in tumor [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology,2014,30(4):427-430. [顾页,林洁. 肿瘤中 DNA 甲基化对 miRNA 调控作用的研究进展 [J]. 临床与实验病理学杂志,2014,30(4):427-430.]
- [29] Lehmann U,Hasemeier B,Römermann D,et al. Epigenetic inactivation of microRNA genes in mammary carcinoma [J]. Verh Dtsch Ges Pathol,2007,91:214-220.
- [30] Zhang L,Volinia S,Bonome T,et al. Genomic and epigenetic alterations deregulate microRNA expression in human epithelial ovarian cancer[J].Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(19):7004-7009.
- [31] Li HP,Huang HY,Lai YR,et al. Silencing of miRNA-148a by hypermethylation activates the integrin-mediated signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotarget,2014,5(17):7610-7624.
- [32] Wang S,Zhang R,Claret FX,et al. Involvement of microRNA-24 and DNA methylation in resistance of nasopharyngeal carcinoma to ionizing radiation[J]. Mol Cancer Ther,2014,13(12):3163-3174.
- [33] Chua DT,Ma J,Sham JS,Mai HQ,Choy DT,Hong MH,et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma:a pooled data analysis of two phase III trials[J].J Clin Oncol,2005,23(6):1118-1124.
- [34] Chen L,Hu CS,Chen XZ,et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma:a phase 3 multicentre randomised controlled trial [J].Lancet Oncol,2012,13(2):163-171.
- [35] Jiang W,Liu N,Chen XZ,et al. Genome-wide identification of a methylation gene panel as a prognostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma [J]. Mol Cancer Ther,2015,14(12):2864-2873.
- [36] Gnyszka A,Jastrzebski Z,Flis S. DNA methyltransferase inhibitors and their emerging role in epigenetic therapy of cancer [J]. Anticancer Res,2013,33(8):2989-2996.
- [37] Oki Y,Aoki E,Issa JP. Decitabine-bedside to bench [J]. Crit Rev Oncol Hematol,2007,61(2):140-152.
- [38] Mack GS. Epigenetic cancer therapy makes headway [J]. J Natl Cancer Inst,2006,98(20):1443-1444.
- [39] Zhang S,Kang WJ,Wang YJ,et al. Inhibitory effect of 5-Aza-2'-deoxycytidine on human nasopharyngeal carcinoma xenograft in nude mice[J]. Chinese Journal of Cancer,2005,24(10):1201-1205.[张松,孔维佳,王彦君,等. 5-杂氮-2'-脱氧胞苷对人鼻咽癌裸鼠移植瘤的抑制作用[J]. 癌症,2005,24(10):1201-1205.]
- [40] Zhou JS,Yang SS,Miao MY,et al. DNA methylation/DNA demethylation and cancer [J]. Chemistry of Life,2013,33(4):381-388.[周建生,杨生生,缪明永,等. DNA 甲基化/去甲基化与癌症[J]. 生命的化学,2013,33(4):381-388.]