



DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221433

·论 著·

血清 DNMT1 与 TET1 表达水平在肺癌早期诊断中的临床价值

叶尔那尔·哈再斯汗¹, 刘旭骏², 司文喆¹

(1. 北京大学第三医院检验科, 北京 100191; 2. 北京大学第一医院检验科, 北京 100034)

[摘要] 目的: 检测不同类型肺癌患者与健康人血清中 DNA 甲基化酶 1(DNA methylase 1, DNMT1)和甲基胞嘧啶双加氧酶(ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1, TET1)的表达水平, 探讨 2 种酶对肺癌早期诊断的临床意义。方法: 选取 170 例初诊为肺癌的患者血清与 90 例体检中心健康成年人血清, 采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中 DNMT1 与 TET1 的表达水平。使用 SPSS 26.0 与 Medcalc 软件进行统计分析, 比较健康成年人与肺癌患者血清中 DNMT1 与 TET1 表达水平的差异; 比较血清 DNMT1 和 TET1 表达水平在不同临床分期、不同类型肺癌、不同性别、不同年龄段、不同吸烟史、不同癌症家族史之间的差异。结果: 肺癌患者血清中的 DNMT1 显著高于健康成年人, 而 TET1 的表达水平低于健康成年人, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两种酶在肺癌患者血清中的表达水平与肺癌患者的临床病理分期有关。此外, DNMT1 与 TET1 表达水平与不同类型肺癌的分类有关。结论: DNMT1 与 TET1 有作为肺癌早期诊断标志物的潜在价值。

[关键词] DNA 甲基化酶 1; 甲基胞嘧啶双加氧酶; 肺癌; 血清肿瘤标志物

Clinical significance of the serum DNMT1 and TET1 expression in the early diagnosis of lung cancer

YEERNAER Hazaisihan¹, LIU Xujun², SI Wenzhe¹

(1. Department of Laboratory, Peking University Third Hospital, Beijing 100191; 2. Department of Laboratory, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

ABSTRACT

Objective: To detect the expression levels of DNA methylase 1 (DNMT1) and ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1 (TET1) in the serum of patients with different types of lung cancer and healthy people, and to evaluate the clinical significance of the 2

收稿日期(Date of reception): 2022-07-10

第一作者(First author): 叶尔那尔·哈再斯汗, Email: 2390384478@qq.com; 刘旭骏, Email: xujunliu@bjmu.edu.cn

通信作者(Corresponding author): 司文喆, Email: siwenzhe1987@163.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81972659); 北京市科技新星计划(2022028); 北京大学第三医院院创新转化基金(BYSYZHZB2021107); 北京大学第三医院临床重点项目人才基金(BYSYZD2019025); 北京大学第三医院青年骨干孵育基金(BYSYFY2021026)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81972659), the Science and Technology Nova Plan of Beijing City (2022028), the Innovation and Transformation Fund of Peking University Third Hospital (BYSYZHZB2021107), the Talent Fund for the Peking University Third Hospital's Clinical Key Project (BYSYZD2019025), and the Youth Backbone Incubation Fund of Peking University Third Hospital (BYSYFY2021026), China.

enzymes in the early diagnosis of lung cancer.

Methods: The serum of 170 patients with lung cancer and 90 healthy subjects were selected, and the serum expression levels of DNMT1 and TET1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). SPSS 26.0 and Medcalc software were used for statistical analysis to compare the serum DNMT1 and TET1 levels in patients between lung cancer patients and healthy controls. The level of serum DNMT1 and TET1 was compared in different clinical stages, different types of lung cancer, different genders, different age groups, different smoking history, and different family history of cancer.

Results: The serum expression level of DNMT1 of lung cancer patients was significantly higher while TET1 was significantly lower than that of the healthy subjects ($P < 0.05$); the expression levels of the 2 enzymes in the serum of lung cancer patients were related to the clinicopathological stage; in addition, DNMT1 and TET1 have high sensitivity in the lung cancer diagnosis and may be related to the classification of different types of lung cancer.

Conclusion: DNMT1 and TET1 have potential value as early diagnostic markers of lung cancer.

KEY WORDS

DNA methylase 1; ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1; lung cancer; serum tumor marker

根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的最新统计^[1]: 2020年全球新发肺癌患者约220万例, 约占新发癌症的11.7%, 全球肺癌死亡患者约180万例, 位居癌症死亡人数的首位。根据中国国家癌症中心对2000至2016年全国癌症发病率和病死率的统计数据^[2], 在男性恶性肿瘤发病率中, 肺癌位居首位, 在女性恶性肿瘤发病率中, 肺癌位居第2。

肺癌早期多无典型临床表现, 很多患者确诊时病情已经发展至中晚期, 错过了手术治疗的最佳时机。因此肺癌的早期诊断对提高临床疗效和患者生存率, 改善患者预后具有重要意义^[3-4]。目前临床上以病理活检作为肺癌诊断的金标准, 但其也存在损伤性、局限性与费用高昂等不足^[5-6]。因此, 寻找操作简便、无创伤、灵敏度和特异度高的诊断方法非常必要。血清肿瘤标志物具有良好的敏感度和特异度, 对于肺癌的分期、预后等具有重要意义^[7]。

DNA甲基化是影响基因转录和表达的主要表观修饰之一。研究^[8-9]表明: 异常的DNA甲基化与恶性肿瘤发生有关, 此过程会伴随着抑癌基因高甲基化和致癌基因的低甲基化。DNA甲基化过程是在DNA甲基化酶(DNA methylase, DNMT)作用下进行的, DNA甲基化的维持是由DNMT1介导^[10-11]。

TET蛋白家族是一种与去甲基化相关的酶, 它可通过将5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5-mC)氧化

成5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5-hmC)、5-胞嘧啶甲酰和5-胞嘧啶羧基最终被胸腺嘧啶DNA糖基化酶识别并消化, 实现DNA去甲基化, 其中甲基胞嘧啶双加氧酶(ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1, TET1)启动催化5-mC转化成5-hmC, 实现DNA的去甲基化^[12-13]。

本研究通过比较肺癌患者与健康人群血清中DNMT1与TET1表达水平, 探究其对肺癌诊断的灵敏度; 通过比较不同分期肺癌患者血清中的DNMT1与TET1表达水平, 探究其与肺癌分期、疾病危险程度的相关性; 通过比较不同类型肺癌患者血清中DNMT1与TET1表达水平, 探究其对肺癌分类的意义。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 肺癌组

在2021年9月至2022年3月于北京大学第三医院呼吸内科与胸外科初诊的肺癌患者中, 选取已经过病理学确诊, 且没有进行过化学治疗、放射治疗的手术前肺癌患者的血清样本。其中肺腺癌患者140例, 其他类型患者30例。

肺腺癌组: 共140例。男患者51例, 女患者89例;

50岁及以下患者25例, 51岁及以上患者115例; 早期(0期、I期)患者125例, 中晚期(II~IV期)患者15例。早期患者中21例患者有吸烟史, 104例患者无吸烟史; 16例患者有癌症家族史, 109例患者无癌症家族史。

其他肺癌组: 共30例, 包括鳞状细胞癌18例(早期5例、中晚期13例)、大细胞神经内分泌癌4例(早期2例、中晚期2例)、小细胞肺癌6例(均为中晚期)、肺腺鳞癌1例、肺肉瘤样癌1例。

其中, 我们选取中晚期的大细胞神经内分泌癌2例和中晚期小细胞肺癌6例, 共8例作为神经内分泌癌组。选取中晚期肺腺癌15例和中晚期鳞状细胞癌13例, 共28例作为非神经内分泌癌组。

1.1.2 对照组

对照组1: 选取2021年9月至2022年3月体检中心健康人血清样本90例。按年龄段分3组: 35岁及以下健康人(20例)、36~50岁健康人(30例)和51岁及以上健康人(40例)。各年龄段男女比为1:1, 年龄(45±12)岁。

对照组2: 选取2021年9月至2022年3月体检中心健康人血清样本106例。其中男患者51例, 女患者55例, 年龄(46±12)岁。收集患者血清鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)、胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)、细胞角质蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平。

1.2 病历资料收集

收集肺癌组和对照组患者的基本信息, 包括姓名、年龄、性别、吸烟史、家族史、癌症分类、TNM分期和并发症等。查询肺癌患者的常规肺癌标志物数据, 并且保证其为手术治疗、化学治疗和/或放射治疗前的数据。

1.3 样本采集与处理

入院后清晨取肺癌组患者与对照组健康人的空腹静脉血3 mL, 在低温下以3 000 r/min离心3 min, 分离血清装于冻存管中, 于-80℃下保存待测。

1.4 检测方法

采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunoabsorbent assay, ELISA)双抗体夹心的方法检测血清中DNMT1、TET1表达水平。ELISA试剂盒为金恩来生物技术(北京)有限公司产品。用纯化的人DNMT1或TET1抗体包被微孔板制成固相抗体, 往

包被单克隆抗体的微孔中依次加入患者血清, 再加入辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的DNMT1或TET1抗体, 待其结合形成抗体-抗原-酶标抗体复合物, 经过彻底洗涤后加底物四甲基联苯胺(tetramethylbenzidine, TMB)显色。TMB在HRP的催化下转化成蓝色, 并在酸的作用下最终转化成黄色。颜色的深浅(吸光度)与样品中的DNMT1或TET1水平呈正相关。用酶标仪在450 nm波长下测定吸光度值, 再通过标准曲线计算血清中的DNMT1或TET1表达水平。本研究已获得北京大学第三医院医学伦理委员会批准(审批号: IRB00006761-M2022-102)。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0与Medcalc软件进行统计分析。首先对整体数据, 各年龄段数据以及性别数据进行正态性检验, 若符合正态分布, 则用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)的形式记录, 组间比较使用独立样本 t 检验; 若不符合正态分布, 采用Mann-Whitney U 检验; 使用肺癌组与对照组2的数据制作5种常规标志物SCCA、ProGR、CYFRA21-1、NSE、CEA的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DNMT1与TET1表达水平在肺癌组与对照组1之间的比较

肺癌组患者的血清DNMT1表达水平高于对照组1, 肺癌组患者的血清TET1表达水平低于对照组1, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表1)。

2.2 DNMT1与TET1表达水平在肺腺癌患者不同TNM分期之间的比较

中晚期肺腺癌患者血清中的DNMT1表达水平远高于早期肺腺癌患者, 而中晚期肺腺癌患者的TET1表达水平远低于早期肺腺癌患者, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表2)。

2.3 DNMT1与TET1表达水平在中晚期肺腺癌与中晚期肺鳞状细胞癌之间的比较

不同肺癌类型患者中, 中晚期鳞状细胞癌患者血清中的DNMT1表达水平高于中晚期肺腺癌患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而中晚期鳞状细胞癌患者与中晚期肺腺癌患者血清中的TET1表达水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表3)。

表1 肺癌组与对照组1之间血清DNMT1与TET1表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of the serum expression levels of DNMT1 and TET1 between the lung cancer group and the control group 1 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	DNMT1/(ng·mL ⁻¹)	TET1/(ng·mL ⁻¹)
肺癌组	170	61.38±11.33	17.29±2.13	646.23±81.74
对照组1	90	45.98±12.49	8.38±2.13	975.94±95.27
<i>t</i>			-39.357	29.192
<i>P</i>			<0.001	<0.001

DNMT1: DNA甲基化酶1; TET1: 甲基胞嘧啶双加氧酶。

表2 肺腺癌患者不同分期之间血清DNMT1与TET1表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of the serum expression levels of DNMT1 and TET1 between patients with different stages of lung adenocarcinoma ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	DNMT1/(ng·mL ⁻¹)	TET1/(ng·mL ⁻¹)
早期组	125	59.80±11.42	16.71±1.51	666.70±70.35
中晚期组	15	62.27±12.46	18.96±2.50	563.87±91.34
<i>U/t</i>			<i>U</i> =432.5	<i>t</i> =4.213
<i>P</i>			0.001	0.001

DNMT1: DNA甲基化酶1; TET1: 甲基胞嘧啶双加氧酶。

表3 中晚期肺腺癌与中晚期肺鳞状细胞癌之间血清DNMT1与TET1表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of the serum expression levels of DNMT1 and TET1 between the medium-late term lung adenocarcinoma group and the medium-late term lung squamous cell carcinoma group ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	DNMT1/(ng·mL ⁻¹)	TET1/(ng·mL ⁻¹)
中晚期肺腺癌组	15	62.27±12.46	18.96±2.50	563.87±91.34
中晚期鳞状细胞癌组	13	68.54±8.12	20.78±2.24	564.69±73.90
<i>U</i>			53.00	92.00
<i>P</i>			0.041	0.821

DNMT1: DNA甲基化酶1; TET1: 甲基胞嘧啶双加氧酶。

2.4 DNMT1与TET1表达水平在不同性别之间的比较

不同性别群体中, 早期肺腺癌组患者血清中DNMT1与TET1表达水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 对照组1血清中DNMT1与TET1表达水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P=0.05$, 表4)。

2.5 DNMT1与TET1表达水平在健康人不同年龄段之间的比较

不同年龄段健康群体中, 51岁及以上健康人与50岁及以下健康人血清中DNMT1表达水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 而51岁及以上健康人血清中TET1表达水平高于50岁及以下健康人, 差异有统

计学意义($P<0.05$, 表5)。

2.6 DNMT1与TET1表达水平在有无吸烟史的早期肺腺癌患者间的比较

在早期肺腺癌患者有吸烟史和无吸烟史的群体血清中, 血清DNMT1与TET1的表达水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$, 表6)。

2.7 DNMT1与TET1表达水平在有无癌症家族史的早期肺腺癌患者间的比较

早期肺腺癌患者无癌症家族史的群体DNMT1表达水平高于有癌症家族史的群体, 差异有统计学意义($P<0.05$); 早期肺腺癌患者中有无癌症家族史的不

同群体血清中的 TET1 表达水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表 7)。

2.8 DNMT1 与 TET1 表达水平在非神经内分泌癌与神经内分泌癌患者间的比较

非神经内分泌癌患者血清中 DNMT1 的表达水平高于神经内分泌癌组, 差异有统计学意义

($P<0.05$); 而非神经内分泌癌患者血清 TET1 的表达水平与神经内分泌癌组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表 8)。

2.9 5种常规肿瘤标志物的 AUC 值

在本研究中, SCCA、ProGRP、CYFRA21-1、NSE、CEA 的 AUC 值如表 9 所示。

表 4 不同性别之间血清 DNMT1 与 TET1 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of the serum expression levels of DNMT1 and TET1 between different genders ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	DNMT1/(ng·mL ⁻¹)	TET1/(ng·mL ⁻¹)
对照组 1			
男	45	8.40±1.41	962.98±97.90
女	45	8.35±1.58	988.91±91.82
<i>t</i>		0.159	0.159
<i>P</i>		0.050	0.050
早期肺腺癌组			
男	42	16.87±1.31	649.81±68.55
女	83	16.62±1.60	675.25±70.10
<i>t</i>		0.930	-1.945
<i>P</i>		0.355	0.055

DNMT1: DNA 甲基化酶 1; TET1: 甲基胞嘧啶双加氧酶。

表 5 不同年龄段健康人间血清 DNMT1 与 TET1 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of the serum expression levels of DNMT1 and TET1 between different age groups in healthy people ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	DNMT1/(ng·mL ⁻¹)	TET1/(ng·mL ⁻¹)
50 岁及以下组	50	8.36±1.34	951.86±88.62
51 岁及以上组	40	8.40±1.67	1 006.05±95.77
<i>t</i>		-0.101	-2.781
<i>P</i>		0.920	0.007

DNMT1: DNA 甲基化酶 1; TET1: 甲基胞嘧啶双加氧酶。

表 6 无吸烟史和有吸烟史的早期肺腺癌患者间血清 DNMT1 与 TET1 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of the serum expression levels of DNMT1 and TET1 between early lung adenocarcinoma patients with or without smoking history ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	DNMT1/(ng·mL ⁻¹)	TET1/(ng·mL ⁻¹)
有吸烟史组	21	64.10±8.76	16.59±1.51	663.96±70.04
无吸烟史组	104	58.79±11.66	17.26±1.41	680.29±72.03
<i>t</i>			-1.880	-0.970
<i>P</i>			0.062	0.334

DNMT1: DNA 甲基化酶 1; TET1: 甲基胞嘧啶双加氧酶。

表7 无癌症家族史和有癌症家族史的早期肺腺癌患者间血清 DNMT1 与 TET1 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 7 Comparison of the serum expression levels of DNMT1 and TET1 between early lung adenocarcinoma patients with or without family history of cancer ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	DNMT1/(ng·mL ⁻¹)	TET1/(ng·mL ⁻¹)
有癌症家族史组	16	59.50±8.21	15.95±1.61	666.75±80.73
无癌症家族史组	109	59.84±11.85	16.82±1.47	666.70±69.11
<i>t/U</i>			<i>t</i> =2.193	<i>U</i> =840.00
<i>P</i>			0.030	0.813

DNMT1: DNA 甲基化酶1; TET1: 甲基胞嘧啶双加氧酶。

表8 神经内分泌癌组与非神经内分泌癌组患者间血清 DNMT1 与 TET1 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 8 Comparison of the serum expression levels of DNMT1 and TET1 between patients in the pulmonary large cell neuroendocrine cancer and the non-pulmonary large cell neuroendocrine cancer ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	DNMT1/(ng·mL ⁻¹)	TET1/(ng·mL ⁻¹)
神经内分泌癌组	8	66.63±8.85	17.68±2.39	624.38±79.65
非神经内分泌癌组	28	65.18±10.95	19.81±2.51	564.25±82.18
<i>U</i>			59.500	70.500
<i>P</i>			0.044	0.116

DNMT1: DNA 甲基化酶1; TET1: 甲基胞嘧啶双加氧酶。

表9 5种肿瘤标志物的AUC值

Table 9 AUC values of the 5 tumor markers

肿瘤标志物	AUC值
SCCA	0.523
ProGRP	0.644
CYFRA21-1	0.569
NSE	0.527
CEA	0.595

AUC: 曲线下面积; SCCA: 鳞状细胞癌抗原; ProGRP: 胃泌素释放肽前体; CYFRA21-1: 细胞角质蛋白19片段抗原21-1; NSE: 神经元特异性烯醇化酶; CEA: 癌胚抗原。

3 讨论

目前临床上肺癌的诊断以病理活检为金标准, 配合影像学辅助诊断。但这些诊断方法都有各自的缺陷, 为了弥补活检有创、影像学漏诊率较高的缺点, 肿瘤标志物的应用越来越重要。但目前临床上的肿瘤标志物特异度与灵敏度都是有限的, 因此寻找新的肿瘤标志物来提高临床检出率是有必要的。

本研究证实: 肺癌患者血清中的 DNMT1 表达水

平显著高于健康人, 而其血清中 TET1 的表达水平显著低于健康人; 血清 DNMT1 表达水平越高, TET1 表达水平越低。比较中晚期肺腺癌患者与中晚期肺鳞状细胞癌患者发现, TET1 表达水平无显著差异, 而中晚期鳞状细胞癌患者的 DNMT1 表达水平较高。此外, 我们证实, DNMT1 的表达水平可能与不同类型肺癌的分类和癌症家族史有关。

在本研究中, SCCA、ProGRP、CYFRA21-1、NSE 及 CEA 诊断肺癌的 AUC 值分别为 0.523、0.644、0.569、0.527 及 0.595。在王茜等^[14]的研究(肺癌组 237 例, 对照组 95 例)中, SCCA、ProGRP、CYFRA21-1、NSE 及 CEA 诊断肺癌的 AUC 值分别为 0.439、0.608、0.635、0.737 及 0.622。在罗利江^[15]的研究(肺癌组 110 例, 对照组 105 例)结果中, SCCA、ProGRP、CYFRA21-1、NSE 及 CEA 诊断肺癌的 AUC 值分别为 0.863、0.880、0.879、0.836 及 0.785。本研究的 AUC 值较低的原因可能是样本多为早期肺癌。常规标志物检测的 AUC 值均较低, 说明常规标志物诊断性能欠佳。

Wu 等^[16]报道: 在表皮生长因子受体突变的非小细胞肺癌中, DNMT1 能通过甲基化非组蛋白人类 mutL 同源物 1(human mutL homolog 1, hMLH1) 与 hMSH2 的启动子区促进肿瘤细胞增殖。提示两者可

能存在正相关, 但相关机制需进一步讨论。冯悦静等^[17]报道: 血清中的 DNMT1 蛋白高表达可增加患肺癌的风险, DNMT1 可能是肺癌发展早期过程中的重要生物学标志。本研究进一步证实, 中晚期肺腺癌患者血清中的 DNMT1 水平远高于早期, 提示 DNMT1 的表达可能与肺癌临床分期相关, 而血清中 TET1 的表达水平与肺癌的相关性目前尚无其他报道。

考虑到本研究存在没有其他良性疾病做对照且样本量并不充足等局限性, 本研究得出结论: DNMT1 与 TET1 对肺癌的诊断有较高的灵敏度, 但是 DNMT1 与 TET1 对肺癌的特异度还待进一步研究。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>.
- [3] 周舟, 王道清. 胸部CT联合肿瘤标志物对早期老年人肺癌的诊断价值[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(5): 536-538. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.05.013>.
ZHOU Zhou, WANG Daoqing. Diagnostic value of thoracic CT combined with tumor markers in the elderly patients with early lung cancer[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2018, 37(5): 536-538. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.05.013>.
- [4] Tian Z, Liang C, Zhang Z, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase for small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 116. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01894-9>.
- [5] 李真真, 耿云平, 尤国庆, 等. CT联合血清肿瘤标志物对早期肺癌的诊断价值[J]. *癌症进展*, 2022, 20(3): 286-289. <https://doi.org/10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.03.19>.
LI Zhenzhen, GENG Yunping, YOU Guoqing, et al. Diagnostic value of CT combined serum tumor markers in early lung cancer[J]. *Oncology Progress*, 2022, 20(3): 286-289. <https://doi.org/10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.03.19>.
- [6] Milian L, Mata M, Alcacer J, et al. Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in vitro[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228909[2020-02-12]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228909>.
- [7] 焦鑫, 何思春, 万绍恒, 等. 肿瘤标志物在肺癌诊断、预后预测中的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4): 811-814. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2019.04.015>.
- [8] JIAO Xin, HE Sichun, WAN Shaoheng, et al. Clinical value of tumor markers in diagnosis and prognosis of lung cancer patients[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2019, 39(4): 811-814. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2019.04.015>.
- [9] Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development[J]. *Nat Rev Genet*, 2013, 14(3): 204-220. <https://doi.org/10.1038/nrg3354>.
- [10] Li T, Wang L, Du Y, et al. Structural and mechanistic insights into UHRF1-mediated DNMT1 activation in the maintenance DNA methylation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(6): 3218-3231. <https://doi.org/10.1093/nar/gky104>.
- [11] 郭路阳, 范蕊, 肖爱菊, 等. DNA甲基转移酶在儿童免疫性血小板减少症中的蛋白表达[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2017, 22(5): 257-260, 265. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5323.2017.05.008>.
GUO Luyang, FAN Rui, XIAO Aiju, et al. The protein expression of DNA methyltransferase in children with immune thrombocytopenia[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2017, 22(5): 257-260, 265. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5323.2017.05.008>.
- [12] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1707-0>.
- [13] Chapman CG, Mariani CJ, Wu F, et al. TET-catalyzed 5-hydroxymethylcytosine regulates gene expression in differentiating colonocytes and colon cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17568. <https://doi.org/10.1038/srep17568>.
- [14] Yin X, Xu Y. Structure and function of TET enzymes[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 945: 275-302. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43624-1_12.
- [15] 王茜, 夏睿, 董惠霞, 等. ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、SCC单独及联合检测在肺癌鉴别诊断中的价值[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(12): 930-932. <https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2020.12.12>.
WANG Qian, XIA Rui, DONG Huixia, et al. The value of ProGRP, NSE, CEA, CYFRA21-1, SCC alone and in combination tests in the differential diagnosis of lung cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2020, 38(12): 930-932. <https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2020.12.12>.
- [16] 罗利江. 血清CEA、NSE、SCC、CYFRA21-1、ProGRP、LDH联合检测对肺癌的诊断价值[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(19): 3439-3441. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2021.19.061>.
LUO Lijiang. Diagnostic value of serum CEA, NSE, SCC, CYFRA21-1, ProGRP, LDH combined tests for lung cancer[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2021, 34(19): 3439-3441. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2021.19.061>.
- [17] Wu XY, Chen HC, Li WW, et al. DNMT1 promotes cell proliferation via methylating hMLH1 and hMSH2 promoters in

- EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. J Biochem, 2020, 168(2): 151-157. <https://doi.org/10.1093/jb/mvaa034>.
- [17] 冯悦静, 田蕊, 尤爱国, 等. DNA甲基转移酶在原发性肺癌患者血清中的表达及临床意义[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(48): 3822-3825. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.48.004>.
- FENG Yuejing, TIAN Rui, YOU Aiguo, et al. Expression and significance of DNA methyltransferase in sera of patients with lung cancer[J]. National Medical Journal of China, 2013, 93(48): 3822-3825. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.48.004>.

本文引用: 叶尔那尔·哈再斯汗, 刘旭骏, 司文喆. 血清 DNMT1 与 TET1 表达水平在肺癌早期诊断中的临床价值[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(1): 1-8. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221433

Cite this article as: YEERNAER Hazaisihan, LIU Xujun, SI Wenzhe. Clinical significance of the serum DNMT1 and TET1 expression in the early diagnosis of lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2023, 43(1): 1-8. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221433