



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.10.017
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2018.10.017
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(10):1334-1340.

· 文献综述 ·

DNA 甲基化与胃癌发生发展的关系研究进展

雷天翔 综述 刘合利 审校

(中南大学湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

胃癌作为临床上最常见的恶性肿瘤之一, 严重危害着人类的生命健康。研究表明, 胃癌的发生与细菌感染、病毒感染等有关, 表观遗传学改变特别是 DNA 甲基化在胃癌发生、发展中扮演着重要角色, 且 DNA 甲基化检测在胃癌的早期诊断、评估预后、治疗等临床应用方面, 有着广阔前景。笔者主要就 DNA 甲基化和胃癌之间的关系及临床应用方面进行综述。

关键词

胃肿瘤; 后成说, 遗传; DNA 甲基化; 综述文献
中图分类号: R735.2

Relationship between DNA methylation and gastric cancer: recent progress

LEI Tianxiang, LIU Heli

(Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors encountered in clinical practice, which seriously threatens human life and health. Studies have demonstrated that the occurrence of gastric cancer is associated with bacterial and virus infections, and epigenetic changes, especially changes in DNA methylation, play important roles in the progression of gastric cancer. Furthermore, DNA methylation detection has wide prospects for application in early diagnosis, prognosis assessment and treatment of gastric cancer. Hence, the authors address the relationship between DNA methylation and gastric cancer and the clinical applications.

Key words

Stomach Neoplasms; Epigenesis, Genetic; DNA Methylation; Review
CLC number: R735.2

在我国, 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其病死率居恶性肿瘤第2位。肿瘤的发生通常是从一个细胞开始的, 这个细胞历经多次不受控的复制分裂后产生了不同的表型。虽然这一过程由关键的生长控制基因突变引发, 但是表观遗传的改变也可诱发其发生变化, DNA甲基化就是表观遗传

学事件之一^[1]。肿瘤细胞与正常细胞比较, DNA甲基化模式显著不同。不同的DNA甲基化模式会产生不同的基因表达谱。基因表达谱失去平衡, 就会导致疾病的发生, 如原癌基因过度扩增、表达异常增强、抑癌基因的“沉寂”, 相应表达产物减少甚至消失, 都会使细胞增殖平衡受到破坏而引起恶性肿瘤的发生。甚至有文献^[2]报道, 消化道细胞有较高等度的异常甲基化和肿瘤易感性。故DNA甲基化与胃癌的发生、发展关系十分密切。

收稿日期: 2018-08-11; 修订日期: 2018-09-18。

作者简介: 雷天翔, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事胃肠道疾病临床与基础方面的研究。

通信作者: 刘合利, Email: heliliu@csu.edu.cn

1 DNA甲基化的研究现状

宿主-病原体相互作用被认为是自然界中最具有可塑性和动态性的系统,其导致表观遗传的改变。表观遗传学:不仅在发育过程而且在成体阶段研究可遗传基因表达的改变,这些信息能经过有丝分裂和减数分裂在细胞和个体世代间传递,但不借助于DNA序列的改变,也就是说表观遗传是非DNA序列改变的核遗传^[3]。

DNA甲基化是人类基因组中最常见的表观遗传学事件之一。这种改变是可遗传和可逆的。其作用机制是在DNA甲基化转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化作用下从甲基供体S-腺苷甲硫氨酸(SAM)分子中的甲基化基团添加到DNA分子的碱基上,最常见的是添加在胞嘧啶的5'位碳原子上,从而形成5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5-mc)。目前已知有3种活性的DNMT,分别为DNMT1、DNMT3a、DNMT3b。DNMT1主要是维持甲基化的作用,维持甲基化酶能特异性识别子代DNA双链中亲代单链上已经甲基化的CpG位点,并催化互补单链的胞嘧啶发生甲基化,使得DNA甲基化主要发生在CpG岛上^[4]。DNMT3a、DNMT3b主要负责使非甲基化的双链DNA发生甲基化^[3]。DNA甲基化酶虽然可以影响基因启动子的甲基化,但是其并不是基因发生甲基化的决定性因素^[5]。

在基因的启动子区通常存在富含密集CpG二核苷酸的基因组区域,称CpG岛,人类基因组中约有50%的基因启动子区5'端含有CpG岛,正常细胞中散在分布的CpG位点处于甲基化状态,而大多数管家基因的启动子区CpG岛则处于低甲基化状态,允许下游基因的表达^[6-7]。但在肿瘤形成过程中,启动子区CpG岛处于高甲基化,从而导致基因的转录表达沉默或下调,造成肿瘤抑制功能丧失与基因损伤增加。目前研究认为启动子区CpG岛高甲基化影响基因表达的主要机制为:(1)直接作用。特异性转录因子不能与启动子的识别位点结合,导致直接抑制。基因的甲基化改变了基因的构型,影响DNA特异序列与转录因子的结合,使基因不能转录。(2)间接作用。基因5'端调控序列甲基化后与核内甲基化CG序列结合蛋白结合,阻止了转录因子与基因形成转录复合物。(3)DNA甲基化还可通过影响染色体结构来抑制基因转录^[5]。

2 异常甲基化与胃癌

2.1 异常甲基化

许多癌症相关基因的异常甲基化存在于胃癌组织中,表明它与胃癌的发生密切相关。异常DNA甲基化是环境因素如何改变个体对胃癌的易感性的机制之一,Chan等^[8]评估CDH1基因启动子区的DNA甲基化在根除幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)前后的变化,并且观察到了根除Hp后DNA甲基化的完全逆转。

2.2 高甲基化与胃癌

高甲基化是正常组织中未甲基化的位点被甲基化;肿瘤抑制基因与DNA修复基因启动子区CpG岛高度甲基化导致这些基因转录表达沉默或下调,造成抑癌基因失活及基因损伤增加,最终导致胃癌的发生。DNA高甲基化基因主要包括P14^{ARF}、P16、APC、Hmlh1、CDH1、DAPK、CHFR、PTEN、RUNX3、HPP1、RASSF1A和RASSF10等^[4],且这些基因甲基化指数从慢性胃炎到胃癌呈现明显增加,表明基因甲基化指数与胃癌发生率成正相关。

2.3 低甲基化与胃癌

低甲基化是在正常组织中发生甲基化的位点去甲基化,其可以激活原来保持沉默状态的基因(尤其是原癌基因)激活,而且还可以引起染色质改变,进而导致遗传不稳定性增加。c-myc基因在40%~50%的胃癌组织中甲基化水平降低,破坏了其表达的时间和空间特异性,从而引起肿瘤的发生^[9]。癌基因和癌相关基因的低甲基化以及随之发生的基因的激活与胃癌的发生、进展、转移相关^[10]。目前发现肿瘤普遍存在甲基化失衡的现象,整个基因组广泛低甲基化和局部CpG岛的高甲基化^[11],这种变化可在同一肿瘤中同时发生。

3 导致DNA甲基化的可能因素

3.1 细菌感染

感染在胃癌的调控中起着重要的作用,并且影响着表观遗传的改变。胃癌感染可通过多种机制引起表观遗传改变^[12]。由于胃酸的分泌,人们一度认为胃是无菌的器官,但却发现它含有大量的细菌菌群,其中Hp在胃癌的发生发展中扮演着重要的角色。Hp是一种螺旋形、微需氧、革兰氏

阴性细菌，也是目前所知能够在人胃中生存的唯一微生物种类，我国的感染率在40%~70%左右。Hp可通过抑制细胞凋亡、诱导炎症介质以及促进血管生成和诱变来促使胃上皮细胞增殖^[12]，从而癌变。人感染Hp后患胃癌的风险大约增加2倍^[13]。其中cagA阳性和vacA、s1/m1基因型Hp菌株感染与胃癌的发生关系最为密切^[14]，Hp是胃癌病变的一个重要启动因素，它可引发慢性胃炎，并进展为萎缩性胃炎，肠化生、异型增生，最终演变成胃癌。Niwa等^[15]研究表明，在Hp诱发胃癌的动物模型中，给予DNA去甲基化药物5-Aza-dc后可降低胃癌的发生率，同时表明异常甲基化是Hp诱导胃癌的重要机制之一。但对Hp导致启动子甲基化的具体机制仍存在诸多争议，目前研究较为深入的几种机制如下：

Hp分泌的细胞毒性相关蛋白（cytotoxin associated antigen, CagA）（在胃上皮细胞中诱导促炎细胞因子）和空泡毒素（vacuolating cytotoxin A, VacA）（诱导细胞空泡化和凋亡；抑制细胞增殖）与胃癌的关系最为密切。Huang等^[16]通过Meta分析发现，血清中抗CagA抗体阳性的人患胃癌的风险是抗CagA抗体阴性的人的2倍。Hp分泌CagA、VacA、s1m1蛋白，诱发胃上皮细胞慢性炎症，使得IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 与活性氧（ROS）、8-oxodG增加，这种过程可能会导致CpG岛高甲基化，从而导致DNA修复基因（APE1、XRCC1、OGG1等）沉默。这可能会增加胃上皮细胞的突变率，使得基因组不稳定性增加并促进胃癌的发生发展^[10]。Meira等^[17]的研究证实幽门螺杆菌可以增强炎症反应，从而增加了ROS和TNF的产生。

此外，CagA也能显著减弱let-7基因的表达，导致癌基因Ras表达增强，引发胃癌。研究表明，CagA可增强c-myc癌基因、DNMT3b、组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶并减弱miR-26a、miR-101的表达，导致DNA甲基化从而降低let-7基因的表达。CagA小鼠中进行的实验进一步表明c-myc癌基因、DNMT3b、组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶表达增强，使let-7基因表达减弱，进而诱导胃中Ras癌基因表达。值得一提的是，此机制未有炎症反应的参与。提示幽门螺杆菌CagA可通过DNA甲基化诱导let-7基因沉默，导致癌基因Ras上调^[18]。

另一种机制提示，约60%的幽门螺杆菌具有

Cag致病岛（CagPAI），其可通过IV型分泌系统将毒力因子CagA、肽聚糖（PGN）“注入”宿主细胞中，使得NF- κ B活化，促进炎症反应，增加IL-1 β 、IL-8和一氧化氮合酶（iNOS）的表达，iNOS可催化一氧化氮（NO）的生成。幽门螺杆菌的感染还可通过激活巨噬细胞，从而增加NO的生成。生成的NO可激活DNMT，促进多个抑癌基因启动子区的DNA甲基化，引发胃癌。除此之外幽门螺杆菌的DNMT可以直接促进几种宿主的抑癌基因启动子DNA甲基化，从而抑制其表达，诱发胃癌^[19]。在众多甲基化的抑癌基因中，目前对CDH1、RUNX3等基因进行了深入的研究。

钙离子依赖的黏附素分子家族是一类重要的细胞间黏附分子，其中上皮性钙离子依赖的黏附分子（E-钙黏素，E-cadherin，CDH1）是维持正常上皮细胞间黏附的主要蛋白，同时也是多种上皮性恶性肿瘤细胞浸润和转移的重要抑制因子。Purri等^[20]研究表明CDH1启动子在Hp感染的胃炎患者中呈现高甲基化，并且在Hp根除后减少。更加值得关注的是，有研究^[19]表明，Hp感染可通过激活IL-1 β 受体、iNOS而导致NO产生并作用于宿主细胞，激活其DNMTs，而使E-cadherin启动子甲基化，引发胃癌。

RUNX3是一种转录因子，可以调节多种与癌症相关的基因表达来发挥抑癌作用。RUNX3基因甲基化与胃癌发生有关，Hp感染增加抑癌基因RUNX3基因5'CpG岛出现甲基化，导致胃癌的发生。更值得关注的是，有研究^[21]证明，Hp与巨噬细胞可通过上述机制产生的NO，促使RUNX3基因启动子甲基化。

3.2 病毒感染

病毒是重要的人类致癌物之一。在胃中发现的常见病毒如EB病毒（Epstein-Barr virus，EBV）在胃癌的发生发展中也发挥着重要的作用^[12]。EBV属 γ 亚型疱疹科病毒成员，广泛分布世界各地，全世界约95%的成人携带此病毒。目前EBV已被世界卫生组织列为DNA致癌病毒，与多种恶性肿瘤的发生关系密切。EBV感染与部分胃癌发生的关系也已经得到确认，约10%的胃癌组织可以检测到EBV。原位杂交结果显示，EBVaGC（EB病毒相关胃癌）组织中几乎所有肿瘤细胞均可检测到EBV，而其他细胞则为阴性，提示EBV感染可能发生在胃癌早期，且肿瘤起源于EBV感染细胞的单

克隆增生^[5]。这意味着EBV与胃癌发生有着深刻的联系。

1993年Masayoshi将细胞内存在EB病毒感染的胃癌定义为EB病毒相关胃癌(EBV-associated gastric carcinoma, EBVaGC),其余的为EB病毒非相关胃癌(EBV-negative gastric carcinoma, EBVnGC)^[22]。与EBVnGC相比,EBVaGC具有独特的临床病理特征,如EBVaGC一般好发于青壮年人,男性多于女性,好发于胃的贲门部、胃体,尤其是胃切除的残胃端,通常淋巴转移率低,预后较好,且与是否存在Hp的感染无明显相关性,这说明幽门螺杆菌和EBV涉及不同的致癌途径。全域和非随机的CpG岛高甲基化可诱导肿瘤抑制基因的表现遗传沉默,也是EBVaGC的一个独特特征,被认为是其致癌的关键。

EBV有一个双链DNA基因组,以线性形式存在于病毒颗粒中。EBV进入宿主细胞后,病毒DNA通过两端末端的重复序列与宿主基因组融合而随之复制,但在隐性感染细胞的细胞核中维持环状,不与宿主基因组融合^[23]。EBV感染是通过唾液传播的,在儿童时期以无症状的方式发生。EBV具有在口咽上皮细胞中快速复制的能力,并有可能感染循环的B淋巴细胞。研究^[23]表明,有EBV感染的B淋巴母细胞(Akata细胞)比无EBV感染的B淋巴母细胞的直接共同培养的上皮细胞的EBV感染率高,故EBV感染的B淋巴细胞和上皮细胞之间的细胞间直接接触可能是体内感染的EBV进入胃上皮细胞的最可能的机制。一旦EBV感染在B淋巴细胞或上皮细胞中建立,它就以潜伏的形式存在。EBVaGC属于潜伏期I型或II型,其中EBERs、EBNA-1、BARTs和BART miRNA表达,约半数EBVaGC病例表达LMP-2A^[24],但也有文献^[25]称EBVaGC仅属于潜伏期I型。

DNMT1的高表达与EBV感染密切相关。Etoh等^[26]在胃组织标本的回顾性研究中,发现4个EBV阳性病例均显示DNMT1蛋白高表达,故认为EBV感染可能与胃癌中DNMT1蛋白过表达有关。Ksiao等^[27]也发现EBV在GC中的存在与DNMT1蛋白高表达具有显著相关性。这些研究说明DNMT1可能是EBV的作用目标,并在胃癌的发生过程中促使异常DNA甲基化。但是Chong等^[28]对17例EBVaGC及45例EBVnGC的研究发现,EBVaGC组织中3种甲基化转移酶(DNMT1、3a、3b)mRNA的转录受

到抑制。EBV促进宿主基因组异常的CpG岛甲基化的机制尚待阐明,尚没有令人信服的证据表明EBV直接或间接导致宿主基因组的甲基化。

潜伏膜蛋白2A(latent membrane protein, LMP-2A)可以导致STAT3的磷酸化而激活DNMT1的转录,高表达的DNMT1可致启动子区CpG岛甲基化而使PTEN的表达沉默,引发胃癌。Zhao等^[29]证明LMP-2A也可引起DNMT3b表达上调,然而,只有约半数的EBVaGC表达LMP-2A。LMP-1也可以通过激活DNMT1信号通路来诱导宿主细胞中的DNA甲基化,但LMP-1蛋白通常不在EBVaGC中表达。

EBV感染后诱导的胃癌发生机制可能为:EBV感染胃黏膜上皮细胞生成LMP-2A诱导DNA甲基化,而引发胃癌。病毒和宿主DNA的甲基化是EBVaGC发生有关的主要机制之一,且病毒DNA甲基化早于宿主DNA甲基化1周^[24]。病毒的DNA甲基化能调控EBV潜伏性感染的类型,抑制EBV潜伏基因的表达,其可能为细胞毒性T淋巴细胞的作用靶点,而导致免疫逃逸,有助于EBVaGC的维持。而宿主细胞DNA甲基化可能导致EBVaGC的进展,其DNA甲基化可沉默肿瘤抑制基因和肿瘤相关抗原的表达。Saito等^[30]采用甲基化特异性PCR进行个体基因甲基化状态评估,发现EBVaGC中存在大量的基因启动子甲基化:如参与细胞周期调控的基因(p15、p16INK4a、p14ARF和p73)、DNA修复基因(hMLH1、MGMT、GSTP1)、细胞黏附和转移相关基因(CDH1、TIMP1和TIMP3)、细胞凋亡基因(DAPK与Bcl-2)以及信号转导基因(APC、PTEN和RASSF1A)等。大规模分析^[25]显示CXXC4、TIMP2、PLXND1在EBVaGC中被特异性甲基化。CXXC4是Wnt通路的抑制因子,其下调可促进肿瘤细胞的增殖和侵袭性。TIMP2的下调(TIMP2是基质金属蛋白酶2的抑制剂)促进了肿瘤细胞的转移。

4 DNA甲基化的临床应用

4.1 早期诊断

胃液对于胃癌而言,作为分子诊断或预测的工具在一定程度上不够灵敏,因为DNA在胃酸中很容易变性,但是检测外周血中DNA高甲基化状态却为胃癌的早期诊断、筛查等提供了新的手段。基因甲基化的优势是能用无创体液如血清和

胃液进行诊断和检测^[31]。垂死细胞将DNA片段释放到血液中,这种无细胞DNA (cell free DNA, cfDNA) 可用作有价值的诊断工具,称为液体活检^[1]。胃癌患者血液中的cfDNA进行检测可发现胃癌相关基因启动子区的甲基化,因而可以通过检测外周血DNA甲基化状态来早期诊断胃癌^[32],简而言之,cfDNA可以用于监测癌症进展或对治疗的反应,甚至在肿瘤不可接近或其位置未知的情况下^[1]。有研究^[33]报道,RUNX3、RASSF1A和Reprimo基因的启动子甲基化可能是临床应用中检测和诊断胃癌的强大的、潜在的非侵入性生物标志物,尤其是Reprimo基因。p16的启动子甲基化在肿瘤样品中可经常被检测到,但是在正常组织中检测不到。因此检测血清中p16甲基化或许可作为早期胃癌的一种有用的标志物^[34]。这些研究结果提示通过检测cfDNA甲基化状态对于胃癌的早期诊断具有重要意义。综上所述,DNA甲基化可能作为早期且无创的胃癌诊断新手段。

4.2 评估预后

甲基化的癌症特异性改变可以提供疾病严重程度良好的指示和相对简单的预后标记物。众所周知,癌症与细胞死亡增加和DNA进入循环有关。因此,cfDNA中组织特异性DNA甲基化模式的分析可以作为监测肿瘤动态和起源的一种方法。此外,该系统可用于监测预期的癌细胞死亡和健康组织的非预期毒性,以及疾病复发的检测装置^[11]。有文献^[35]称,肿瘤患者血液中cfDNA在手术后显著降低,因此术后cfDNA水平的下降意味着手术和术后治疗的结果是良好的,而cfDNA水平的升高则表明预后较差或出现转移等疾病进展的迹象。有研究证实胃癌患者cfDNA水平在术前术后具有差别。Kim等^[36]研究了30例胃癌患者和34例健康对照组的血浆cfDNA水平,分别在术前和术后24 h提取胃癌患者样本,结果表明,胃癌患者术后cfDNA显著低于术前。综上所述,DNA甲基化亦可作为评估胃癌预后的手段。

4.3 治疗

通过去甲基化治疗纠正发生DNA甲基化的肿瘤,这可能成为某些抗癌药物的作用新靶点。由于表观遗传修饰具有可逆性,故发生DNA甲基化的肿瘤比DNA序列突变肿瘤,遗传性损伤容易纠正,经去甲基化治疗特异性地纠正过来,继而恢复其表达状态。这些概念导致了一些药物的开发,这些

药物在治疗特定肿瘤方面很有用^[37]。虽然DNA甲基化可能不会在所有癌症中起主导作用,但毫无疑问,这些修饰模式的改变最终会影响细胞倾向和肿瘤表型^[1],如阿扎胞苷之类的药物单独或与其他制剂组合用于癌症治疗,这种方法似乎就是通过靶细胞中引起广泛的去甲基化而起作用^[38]。去甲基化药5-Aza-dC主要通过共价键与DNA甲基化转移酶结合,形成不可逆的复合物,从而使基因组甲基化水平降低,使高甲基化的抑癌基因重新发挥作用^[9]。目前很多研究^[4]证实,多种抑癌基因启动子区CPG岛多处于高甲基化状态,经去甲基化药5-Aza-dC干预后,可恢复其mRNA和蛋白的表达。此外,在胃癌细胞中,DNA甲基化伴随着DNMT的活性升高,特别是DNMT13a/3b。基于此,DNMT抑制剂-Zebularine有望进入临床试验,其机制为在DNA复制时替代胞嘧啶而进入DNA链,通过诱捕DNMT蛋白并与其形成牢固的共价复合物而导致DNMT失去催化甲基化的作用^[39]。并且有报道,Zebularine能够使抑癌基因p15、p16和p57在胃癌细胞内发生去甲基化而激活^[40]。此外,表观遗传记忆恢复是一种非常有趣的现象,应在治疗方法中加以考虑^[12]。但是去甲基化药物不仅恢复抑癌基因的表达,也会影响癌基因的表达。这样会不会治疗一种肿瘤而诱发另一肿瘤,尚有待进一步深入研究探讨。

对于EBVaGC患者,一个值得关注的治疗策略是使用抗病毒药物通过诱导大量病毒蛋白(包括BMRF1、BZLF1和BRLF1)的表达来诱导EBV裂解周期。有研究^[12]称,更昔洛韦可以用来治疗EBVaGC的患者。京尼平(genipin)和槲皮素(quercetin)等植物源性药物也可能用于EBVaGC患者的抗肿瘤和抗病毒^[41]。

5 总结

综上所述,胃癌是一种多因素疾病,它可能与生物、社会、环境、心理等有关,且各因素互相影响。一方面,胃癌病因错综复杂难以控制;另一方面,胃癌早期症状不明显,出现症状时已是中晚期,致使目前整体诊治现状不容乐观。目前已知细菌感染、病毒感染可能是会诱导胃上皮细胞异常甲基化而引发胃癌,但其具体分子机制还尚处于探索阶段。深入研究DNA甲基化可以为

胃癌的早期诊断、预后评估与治疗都提供新的思路。但是目前具体方法暂未完全成熟,存在许多不确定性和潜在风险,这需要我们进一步研究和探索。

参考文献

- [1] Dor Y, Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine[J]. *Lancet*, 2018, 392(10149):777-786. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31268-6.
- [2] Klutstein M, Moss J, Kaplan T, et al. Contribution of epigenetic mechanisms to variation in cancer risk among tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(9):2230-2234 doi: 10.1073/pnas.1616556114.
- [3] 王海娟. EB病毒相关胃癌组织及胃癌细胞系中基因甲基化状态与表达的研究[D]. 青岛:青岛大学, 2014:33-34.
Wang HJ. Status and expression of gene methylation in gastric cancer tissue associated with EB virus and gastric cancer cell lines[D]. Qingdao: Qingdao University, 2014:33-34.
- [4] 刘林青, 沈干, 胡世莲, 等. DNA甲基化与胃癌发生发展关系的研究进展[C]//2015年老年医学学术年会论文汇编. 杭州: 2015年老年医学学术年会委员会, 2015.
Liu LQ, Shen G, Hu SL, et al. Research progress of relationship between DNA methylation and gastric cancer[C]//Proceedings of the academic annual conference of geriatrics 2015. Hangzhou: Committee of the academic annual conference of geriatrics 2015, 2015.
- [5] 胡顺霞. EB病毒相关胃癌组织中TMEM130基因甲基化状态与表达的研究[D]. 青岛:青岛大学, 2014:34-45.
Hu SX. Study of TMEM130 gene on methylation status and expression in Epstein-Barr Virus-associated Gastric Carcinoma[D]. Qingdao: Qingdao University, 2014:34-45.
- [6] 李慧妍, 王爱鱼. 抑癌基因甲基化在胃癌中的研究进展[J]. *中国现代医生*, 2012, 50(36):12-13.
Li HY, Wang AY. Research progress of tumor suppressor gene methylation in gastric cancer[J]. *China Modern Doctor*, 2012, 50(36):12-13.
- [7] Patai AV, Molnár B, Kalmár A, et al. Role of DNA methylation in colorectal carcinogenesis[J]. *Dig Dis*, 2012, 30(3):310-315. doi: 10.1159/000337004.
- [8] Chan AO, Lam SK, Wong BC, et al. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection and in gastric cancer[J]. *Gut*, 2003, 52(4):502-506.
- [9] 彭涛, 李曙光. DNA甲基化与胃癌关系的研究进展[J]. *山东医药*, 2015, 55(1):101-103. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2015.01.044.
Peng T, Li SG. Research progress of relationship between DNA methylation and gastric cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2015, 55(1):101-103. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2015.01.044.
- [10] Santos JC, Ribeiro ML. Epigenetic regulation of DNA repair machinery in Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(30):9021-9037. doi: 10.3748/wjg.v21.i30.9021.
- [11] Baylin SB. DNA methylation and gene silencing in cancer[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2005, 2(Suppl 1):S4-11. doi: 10.1038/ncponc0354.
- [12] Fattahi S, Kosari-Monfared M, Ghadami E, et al. Infection-associated epigenetic alterations in gastric cancer: New insight in cancer therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12):9261-9270. doi: 10.1002/jcp.27030.
- [13] Shao Y, Sun K, Xu W, et al. Helicobacter pylori infection, gastrin and cyclooxygenase-2 in gastric carcinogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36):12860-12873. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12860.
- [14] Watari J, Chen N, Amenta PS, et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18):5461-5473. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5461.
- [15] Niwa T, Toyoda T, Tsukamoto T, et al. Prevention of Helicobacter pylori-induced gastric cancers in gerbils by a DNA demethylating agent[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(4):263-270. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0369.
- [16] Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6):1636-1644.
- [17] Meira LB, Bugni JM, Green SL, et al. DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(7):2516-2525. doi: 10.1172/JCI35073.
- [18] Hayashi Y, Tsujii M, Wang J, et al. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in Helicobacter pylori-related carcinogenesis[J]. *Gut*, 2013, 62(11):1536-1546. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301625.
- [19] Valenzuela MA, Canales J, Corvalán AH, et al. Helicobacter pylori-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(45):12742-12756. doi: 10.3748/wjg.v21.i45.12742.
- [20] Perri F, Cotugno R, Piepoli A, et al. Aberrant DNA methylation in nonneoplastic gastric mucosa of H. Pylori infected patients and effect of eradication[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(7):1361-1371. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01284.x.
- [21] Katayama Y, Takahashi M, Kuwayama H. Helicobacter pylori causes runx3 gene methylation and its loss of expression in gastric epithelial cells, which is mediated by nitric oxide produced

- by macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(3):496–500. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.003.
- [22] 王久利, 凌志强. EB病毒相关胃癌的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(4):278–281. doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.04.A007.
- Wang JL, Ling ZQ. Research Progress in Epstein-Barr Virus-associated Gastric Cancer[J]. *Bulletin of Chinese Cancer*, 2016, 25(4):278–281. doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.04.A007.
- [23] Matsusaka K, Funata S, Fukayama M, et al. DNA methylation in gastric cancer, related to *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(14): 3916–3926. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3916.
- [24] Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(4):1421–1434. doi: 10.3892/ijo.2015.2856.
- [25] Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, et al. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma[J]. *Viruses*, 2012, 4(12):3420–3439.
- [26] Etoh T, Kanai Y, Ushijima S, et al. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poorer tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation of multiple CpG islands in gastric cancers[J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(2):689–699. doi:10.1016/S0002-9440(10)63156-2.
- [27] Ksiai F, Ziadi S, Gacem RB, et al. Correlation between DNA methyltransferases expression and Epstein-Barr virus, JC polyomavirus and *Helicobacter pylori* infections in gastric carcinomas[J]. *Neoplasma*, 2014, 61(6):710–717.
- [28] Chong JM, Sakuma K, Sudo M, et al. Global and non-random CpG-island methylation in gastric carcinoma associated with Epstein-Barr virus[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(1):76–80.
- [29] Zhao J, Liang Q, Cheung KF, et al. Genome-wide identification of Epstein-Barr virus-driven promoter methylation profiles of human genes in gastric cancer cells[J]. *Cancer*, 2013, 119(2):304–312. doi: 10.1002/cncr.27724.
- [30] Saito M, Nishikawa J, Okada T, et al. Role of DNA methylation in the development of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma[J]. *J Med Virol*, 2013, 85(1):121–127. doi: 10.1002/jmv.23405.
- [31] Van De Voorde L, Speeckaert R, Van Gestel D, et al. DNA methylation-based biomarkers in serum of patients with breast cancer[J]. *Mutat Res*, 2012, 751(2):304–325. doi: 10.1016/j.mrrev.2012.06.001.
- [32] Vatandoost N, Ghanbari J, Mojaver M, et al. Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(2):341–351. doi: 10.1007/s00432-015-1928-z.
- [33] Wen J, Zheng T, Hu K, et al. Promoter methylation of tumor-related genes as a potential biomarker using blood samples for gastric cancer detection[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44):77783–77793. doi: 10.18632/oncotarget.20782.
- [34] 邵明洋, 李文慧, 杨静, 等. 胃癌生物标志物的相关研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(10):1510–1513. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.060.
- Shao MY, Li WH, Yang J, et al. Research progress of biomarkers for gastric cancer[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2017, 14(10):1510–1513. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.060.
- [35] Beeharry MK, Liu WT, Yan M, et al. New blood markers detection technology: A leap in the diagnosis of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(3):1202–1212. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1202.
- [36] Kim K, Shin DG, Park MK, et al. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2014, 86(3):136–142. doi: 10.4174/ast.2014.86.3.136.
- [37] Jones PA, Issa JP, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(10):630–641. doi: 10.1038/nrg.2016.93.
- [38] Pulecio J, Verma N, Mejia-Ramirez E, et al. CRISPR/Cas9-Based Engineering of the Epigenome[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(4):431–447. doi: 10.1016/j.stem.2017.09.006.
- [39] Billam M, Sobolewski MD, Davidson NE. Effects of a novel DNA methyltransferase inhibitor zebularine on human breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120(3):581–592. doi: 10.1007/s10549-009-0420-3.
- [40] Scott SA, Lakshimikuttamma A, Sheridan DP, et al. Zebularine inhibits human acute myeloid leukemia cell growth in vitro in association with p15INK4B demethylation and reexpression[J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(2):263–273. doi: 10.1016/j.exphem.2006.10.005.
- [41] Son M, Lee M, Ryu E, et al. Genipin as a novel chemical activator of EBV lytic cycle[J]. *J Microbiol*, 2015, 53(2):155–165. doi: 10.1007/s12275-015-4672-9.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 雷天翔, 刘合利. DNA甲基化与胃癌发生发展的关系研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(10):1334–1340. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.10.017

Cite this article as: Lei TX, Liu HL. Relationship between DNA methylation and gastric cancer: recent progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(10):1334–1340. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.10.017