

宫颈癌组织 FBN1 基因甲基化状态与临床病理特征及预后的相关性研究

杨学丽^a, 安欣^a, 姜琳娜^a, 吴倩岚^a, 江现丽^a, 魏婷^a, 薛洁^b

(邯郸市第一医院 a. 病理科; b. 妇科, 河北邯郸 056002)

摘要: **目的** 探究宫颈癌 (cervical cancer, CC) 组织原纤维蛋白-1 (fibrillin-1, FBN1) 基因甲基化状态与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取2014年6月~2017年4月邯郸市第一医院诊治的98例CC患者为研究对象, 收集经手术切除的CC组织、癌旁组织。甲基化特异性PCR法测定CC组织、癌旁组织FBN1基因甲基化状态; 蛋白印迹法检测CC组织、癌旁组织FBN1蛋白表达水平; 对CC患者进行为期5年的随访, 记录患者生存情况; 比较CC组织和癌旁组织FBN1基因甲基化发生率以及FBN1基因非甲基化组和FBN1基因甲基化组CC组织FBN1蛋白表达水平; 分析CC组织FBN1基因甲基化状态与患者临床病理特征的关系、FBN1基因甲基化状态与患者预后的关系以及CC患者预后的影响因素。**结果** CC组织FBN1基因甲基化发生率(60.20%)高于癌旁组织(12.24%), 差异有统计学意义($\chi^2=48.785, P<0.05$); FBN1基因甲基化组FBN1蛋白表达水平(0.61 ± 0.12)低于FBN1基因非甲基化组(1.59 ± 0.32), 差异有统计学意义($t=21.401, P<0.05$)。CC组织FBN1基因甲基化状态与患者TNM分期、高危型人乳头瘤病毒DNA (high risk-human papillomavirus DNA, HR-HPV DNA)、淋巴结转移相关($\chi^2=7.578, 8.140, 7.814$, 均 $P<0.05$); FBN1基因甲基化组CC患者5年累积生存率为38.98%, 低于FBN1基因非甲基化组(76.92%), 差异有统计学意义($\chi^2=13.464, P<0.05$)。HR-HPV DNA阳性[OR(95%CI): 2.534(1.577~4.072)], 有淋巴结转移[OR(95%CI): 2.426(1.546~3.808)], TNM分期III~IV期[OR(95%CI): 2.702(1.633~4.471)]和FBN1基因甲基化[OR(95%CI): 2.394(1.531~3.743)]是影响CC患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** CC患者癌组织中FBN1基因甲基化水平较高, 其与TNM分期、HR-HPV DNA和淋巴结转移等临床病理特征及预后相关, 为临床诊治CC和评估CC患者预后提供新方向。

关键词: 宫颈癌; 原纤维蛋白-1; 基因甲基化; 临床病理特征

中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414(2023)01-011-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.003

Correlation between Methylation Status of FBN1 Gene in Cervical Cancer Tissue and Clinicopathological Features and Prognosis

YANG Xue-li^a, AN Xin^a, JIANG Lin-na^a, WU Qian-lan^a, JIANG Xian-li^a, WEI Ping^a, XUE Jie^b

(a. Department of Pathology; b. Department of Gynecology, the First Hospital of Handan, Hebei Handan 056002, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the methylation status of fibrillin-1 (FBN1) gene and the clinicopathological characteristics and prognosis of cervical cancer (CC) tissue. **Methods** From June 2014 to April 2017, 98 CC patients diagnosed and treated in the First Hospital of Handan were regarded as the research objects, and the surgically resected CC tissue and paracancerous tissue were collected. Methylation-specific PCR method was applied to determine the methylation status of FBN1 gene in CC tissue and paracancerous tissue. Western blot was applied to detection of FBN1 protein expression levels in CC tissue and paracancerous tissue. CC patients were followed up for 5 years and their survival conditions were recorded, the methylation rate of FBN1 gene in CC tissue and paracancerous tissue and the expression level of FBN1 protein in CC tissue of FBN1 gene non-methylation group and FBN1 gene methylation group were compared. The relationship between the methylation status of FBN1 gene in CC tissues and the clinicopathological characteristics of patients, the relationship between the methylation status of FBN1 gene and the prognosis of patients and the factors affecting the prognosis of CC patients were analyzed. **Results** The incidence of FBN1 gene methylation in CC tissues (60.20%) was higher than that in paracancerous tissues (12.24%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=48.785, P<0.05$). The expression level of FBN1 protein in FBN1 gene methylation group (0.61 ± 0.12) was lower than that in FBN1 gene non-methylation group (1.59 ± 0.32), and the difference was statistically significant ($t=21.401, P<0.05$). The methylation status of FBN1 gene in CC tissues was correlated with

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20200188)。

作者简介: 杨学丽(1979-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤病理, E-mail: yangxueli328@163.com。

TNM staging, high risk-human papillomavirus DNA (HR-HPV DNA), and lymph node metastasis ($\chi^2=7.578, 8.140, 7.814$, all $P<0.05$). The 5-year cumulative survival rate of CC patients in the FBN1 gene methylation group (38.98%) was lower than that in the FBN1 gene non-methylation group (76.92%), the difference was statistically significant ($\chi^2=13.464, P<0.05$). HR-HPV DNA positive [OR(95%CI): 2.534(1.577~4.072)], lymph node metastasis [OR(95%CI): 2.426(1.546~3.808)], TNM stage III ~ IV [OR(95%CI): 2.702(1.633~4.471)] and FBN1 gene methylation [OR(95%CI): 2.394(1.531~3.743)] were independent risk factors affecting the prognosis of CC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The level of FBN1 gene methylation in cancer tissues of CC patients was relatively high, which was related to clinicopathological characteristics such as TNM staging, HR-HPV DNA and lymph node metastasis, and prognosis, and it provides a new direction for clinical diagnosis and treatment of CC and evaluation of the prognosis of CC patients.

Keywords: cervical cancer; fibrillin-1; gene methylation; clinicopathological features

宫颈癌 (cervical cancer, CC) 是一种发生率较高的妇科肿瘤, 其早期多无明显症状, 随着疾病发展, 会出现阴道排液、流血症状, 且病死率较高^[1-2]。因此, 寻找与 CC 病理变化相关, 且可评估 CC 患者预后的指标, 对制定个体化治疗方案有积极意义。既往报道显示, CC 发生发展与机体免疫功能异常、染色体畸变、人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染、DNA 异常甲基化等有关^[3-4]。研究发现, 原纤维蛋白-1 (fibrillin-1, FBN1) 在卵巢癌中表达下调, 其可能在卵巢癌病理发展中起作用^[5]; 且张建华等^[6]研究发现食管癌组织 FBN1 基因甲基化发生率较高, FBN1 基因甲基化与食管癌病变过程密切相关。但 FBN1 基因甲基化在 CC 患者中的发生情况, 及其与 CC 患者预后、临床病理特征的关系尚不明确。因此, 本文通过甲基化特异性 PCR (methylation-specific PCR, MSP) 法测定 CC 患者癌组织 FBN1 基因甲基化情况, 旨在分析其与 CC 患者预后、临床病理特征的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 6 月~2017 年 4 月邯郸市第一医院收治的 CC 患者 98 例进行研究, 年龄 34~68 (53.76 ± 13.48) 岁; 其中 <50 岁者 56 例, ≥ 50 岁者 42 例; 肿瘤 <4 cm 者 62 例, 肿瘤 ≥ 4 cm 者 36 例; 高危型 HPV DNA (high risk-HPV DNA, HR-HPV DNA) 阳性者 81 例, HR-HPV DNA 阴性者 17 例; 腺癌 26 例, 鳞癌 72 例; 淋巴结转移 20 例, 淋巴结未转移 78 例; TNM 分期^[7]: I ~ II 期 75 例, III ~ IV 期 23 例。纳入标准: ①患者符合《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南 (试行)》中 CC 判定标准^[7], 经病理学确诊; ②患者术前未进行放疗, 术后存活期 >3 个月; ③患者检查资料完整。排除标准: ①失访、病理诊断不确切者; ②并发严重肝/肾功能障碍、其他妇科疾病者; ③并发其他肿瘤者。受试者或其家属对本研究知情同意, 且本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 荧光定量 PCR 仪、蛋白凝胶

成像仪 (型号分别为 7900, ChemiDoc XRS, 成都东方锐进科技有限公司); DNA 提取试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒 (批号分别为 DP304-03, KT202, 北京天根生化科技有限公司); 甲基化试剂盒 (批号 S7820, 德国 Merck millipore 公司); RIPA 裂解液 (批号 WLA016a, 沈阳万类生物科技有限公司); 兔源 FBN1 抗体、GAPDH 抗体、辣根过氧化物酶缀合的二抗 (批号分别为 ab231094, ab9485, ab6721, 英国 Abcam 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本收集: 收集手术中切除的 CC 组织、癌旁组织 (距离癌组织 >5 cm) 置于液氮罐, 冻存过夜后, 移至 -80℃ 冰箱, 备用。

1.3.2 MSP 法检测组织 FBN1 基因甲基化水平: 将部分冻存的 CC 组织、癌旁组织研碎, 利用 DNA 提取试剂盒提取组织 DNA 后, 按甲基化试剂盒进行 DNA 亚硫酸氢盐修饰, 最后, 以修饰后的 DNA 为模板, 分别以 FBN1 基因甲基化、非甲基化引物进行 PCR 检测, 采用荧光定量 PCR 试剂盒配制反应体系, MSP 反应体系 (总体积 20 μl): Buffer 2 μl, dNTPs 1.8 μl, 上下游引物各 0.3 μl, 模板 2 μl, Taq DNA 聚合酶 0.1 μl, 去离子水 13.5 μl。反应条件: 95.5℃ 预变性 3 min; 94.5℃ 变性 30 s, 退火 30 s (甲基化退火温度为 58.5℃, 非甲基化退火温度为 60℃), 62.4℃ 延伸 30 s, 40 个循环。FBN1 基因甲基化上游引物 5'-TTCGGGTTTTTTTGTTTTAATTC-3', 下游引物 5'-GAAAACCATAACGACGACTACTAACGT-3'; 非甲基化上游引物 5'-TTTTGGGTTTTTTTGTTTTAAATTC-3', 下游引物 5'-ACAAAACCATAACAACATACTAACATC-3'。FBN1 基因甲基化判定: 若仅有 FBN1 基因甲基化引物扩增出产物, 或 FBN1 基因非甲基化引物及甲基化引物均扩增出产物, 则判定该标本为 FBN1 基因甲基化; 若仅有 FBN1 基因非甲基化引物扩增出产物, 则判定该标本为 FBN1 基因非甲基化。

1.3.3 蛋白印迹法检测组织 FBN1 蛋白表达水平: 取部分冻存的 CC 组织、癌旁组织, 利用 RIPA 裂

解液提取总蛋白,依次进行电泳、转膜、封闭,一抗兔源FBN1抗体、GAPDH抗体(均是1:800稀释)4℃孵育过夜,加辣根过氧化物酶缀合的二抗(1:1 000稀释)。利用Quantity One软件分析FBN1蛋白表达量,GAPDH为内参蛋白。

1.3.4 预后随访:对98例CC患者随访5年,随访方式为门诊、电话询问,随访起点为患者手术当日,终点为患者死亡或随访至2022年4月30日,无失访患者。

1.4 统计学分析 采用SPSS25.0软件分析数据,计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;CC组织FBN1基因甲基化状态与患者预后的关系以Kaplan-Meier曲线分析;CC患者预后的影响因素以COX回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CC组织、癌旁组织FBN1基因甲基化发生率

比较 CC组织有59例发生FBN1基因甲基化,癌旁组织有12例发生FBN1基因甲基化;CC组织FBN1基因甲基化发生率60.20%(59/98),高于癌旁组织FBN1基因甲基化发生率12.24%(12/98),差异有统计学意义($\chi^2=48.785, P=0.000$)。

2.2 两组CC组织FBN1蛋白表达水平比较 依据CC组织FBN1基因甲基化的检查结果,将CC患者分为FBN1基因非甲基化组($n=39$)和FBN1基因甲基化组($n=59$);与FBN1基因非甲基化组(1.59 ± 0.32)相比,FBN1基因甲基化组FBN1蛋白表达水平(0.61 ± 0.12)降低,差异有统计学意义($t=21.401, P=0.000$)。

2.3 CC组织FBN1基因甲基化状态与患者临床病理特征的关系 见表1。CC组织FBN1基因甲基化状态与患者TNM分期、HR-HPV DNA,淋巴结转移相关($P<0.05$),而与年龄、病理类型、肿瘤大小无关($P>0.05$)。

表1 CC组织FBN1基因甲基化状态与患者临床病理特征的关系 [n (%), $n=98$]

类别	n	FBN1基因		χ^2	P
		非甲基化($n=39$)	甲基化($n=59$)		
年龄(岁)	< 50	23 (41.07)	33 (58.93)	0.089	0.766
	≥ 50	16 (38.10)	26 (61.90)		
肿瘤大小(cm)	< 4	25 (40.32)	37 (59.68)	0.020	0.889
	≥ 4	14 (38.89)	22 (61.11)		
HR-HPV DNA	阳性	27 (33.33)	54 (66.67)	8.140	0.004
	阴性	12 (70.59)	5 (29.41)		
病理类型	腺癌	13 (50.00)	13 (50.00)	1.538	0.215
	鳞癌	26 (36.11)	46 (63.89)		
淋巴结转移	有	2 (10.00)	18 (90.00)	7.814	0.005
	无	37 (47.44)	41 (52.56)		
TNM分期	I~II期	36 (48.00)	39 (52.00)	7.578	0.006
	III~IV期	3 (13.04)	20 (86.96)		

2.4 CC组织FBN1基因甲基化状态与患者预后的关系 见图1。对98例CC患者随访5年,生存53例,死亡45例。Kaplan-Meier生存分析显示,FBN1基因甲基化组CC患者5年内生存23例,死亡36例;FBN1基因非甲基化组CC患者5年内生存30例,死亡9例;FBN1基因甲基化组CC患者5年累积生存率为38.98%(23/59),低于FBN1基因非甲基化组CC患者76.92%(30/39),差异有统计学意义($\chi^2=13.464, P=0.000$)。

2.5 COX回归分析CC患者预后的影响因素 见

表2、表3。单因素COX回归分析结果显示,HR-HPV DNA,淋巴结转移、TNM分期、FBN1基因甲基化是影响CC患者预后的危险因素($P<0.05$);多因素COX回归分析结果显示,HR-HPV DNA阳性、有淋巴结转移、TNM分期III~IV期、FBN1基因甲基化是影响CC患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。

3 讨论

CC是一种女性常见肿瘤,其发生率高且预后较差,逐渐趋于年轻化,严重损害女性身心健康^[8-10]。

另外, CC 发生发展与癌基因活化、抑癌基因失活相关。而 DNA 甲基化是 DNA 合成后的一种修饰形式, 其多发生于基因启动子区的 CpG 岛内, 以少数抑癌基因的高甲基化与多数癌基因低甲基化并存为特征, 可调控基因表达, 影响染色体结构, 维持细胞正常功能, 与卵巢癌、子宫内膜癌、CC 等发病过程关系密切^[11-12]。此外, 相关研究表明, 抑癌基因启动子区甲基化可使基因表达模式改变, 引起基因失活、沉默或转录抑制, 且基因层面表达的变化通常早于肿瘤发生发展^[6,13]。因此, 寻找与 CC 发生发展相关的 DNA 甲基化基因, 对探索 CC 发病机制及制定治疗方案甚是重要。

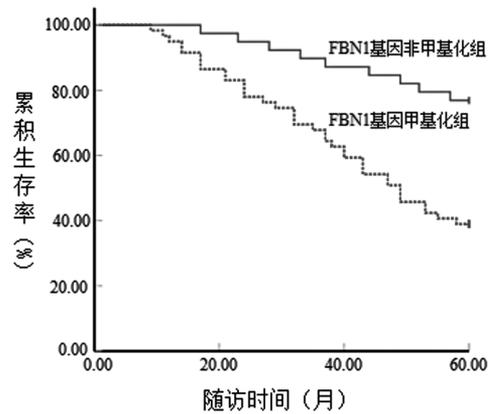


图1 CC 组织 FBN1 基因甲基化状态与患者预后的关系

表2 影响 CC 患者预后的单因素分析

类别	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
年龄 (<50 岁 vs \geq 50 岁)	0.157	0.110	2.037	1.170	0.943~1.452	0.153
肿瘤大小 (<4 cm vs \geq 4cm)	0.178	0.112	2.530	1.195	0.959~1.488	0.112
HR-HPV DNA (阴性 vs 阳性)	1.043	0.274	14.503	2.839	1.659~4.857	0.000
病理类型 (腺癌 vs 鳞癌)	0.061	0.103	0.352	1.063	0.869~1.301	0.553
淋巴结转移 (无 vs 有)	1.024	0.258	15.749	2.784	1.679~4.616	0.000
TNM 分期 (I ~ II 期 vs III ~ IV 期)	1.082	0.283	14.622	2.951	1.695~5.139	0.000
FBN1 基因 (非甲基化 vs 甲基化)	0.970	0.251	14.935	2.638	1.613~4.314	0.000

表3 影响 CC 患者预后的多因素分析

类别	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
HR-HPV DNA (阴性 vs 阳性)	0.930	0.242	14.762	2.534	1.577~4.072	0.000
淋巴结转移 (无 vs 有)	0.886	0.230	14.847	2.426	1.546~3.808	0.000
TNM 分期 (I ~ II 期 vs III ~ IV 期)	0.994	0.257	14.959	2.702	1.633~4.471	0.000
FBN1 基因 (非甲基化 vs 甲基化)	0.873	0.228	14.660	2.394	1.531~3.743	0.000

FBN1 基因位于 15 号染色体, 其编码的相应蛋白是微原纤维的重要成分, 可促进微纤维形成, 为组织提供结构支撑, 参与血管、肺、皮肤组织的形成, 另外, FBN1 可作为一种抑癌基因, 参与癌细胞增殖, 影响癌细胞周期, 与卵巢癌、子宫内膜癌等病理发展有关^[5,14-15]。研究发现, FBN1 在膀胱癌中呈低表达, 与膀胱癌患者预后显著相关, 可能是治疗膀胱癌的潜在靶点^[16]。另外, FBN1 基因甲基化在直肠癌患者中发生率高于健康人, 其具有诊断和筛查直肠癌的潜在价值^[17]。以上研究表明, FBN1 基因表达失调/甲基化可能与肿瘤病理过程相关。本研究中 CC 组织 FBN1 基因甲基化发生率 (60.20%) 高于癌旁组织 (12.24%), 提示 FBN1 基因异常甲基化可能与 CC 发生发展过程相关, 推测 FBN1 作为一种抑癌基因, 其异常甲基化可能影响 FBN1 基因正常转录, 使其失活、沉默, 造成 FBN1 基因不能发挥抑癌作用, 但其机制仍需深入探究。另外, 蛋白印迹检测结果显示, FBN1 基因甲基化组 FBN1 蛋白表达水平低于 FBN1 基因非甲基化组, 提示

FBN1 蛋白异常表达可能与 CC 患者 FBN1 基因异常甲基化有关, 分析原因, FBN1 基因异常甲基化可能通过沉默 FBN1 基因, 影响 FBN1 蛋白表达, 进而在 CC 中起重要作用。

有关报道显示, 锌指蛋白 582 基因甲基化、配对盒家族基因 1 甲基化对 CC 有较高的诊断价值, 二者有望成为诊断 CC 的潜在指标^[18-19]; 另外, 陈艳等^[20] 研究发现, 生长抑制因子 4 基因甲基化可能在 CC 发生发展中起调控作用。以上研究表明, DNA 甲基化可通过调控癌/抑癌基因进而影响 CC 发生发展。研究发现, FBN1 基因高甲基化与黑色素瘤细胞侵袭过程相关^[21]。本文结果显示, TNM 分期 III ~ IV 期、HR-HPV DNA 阳性、发生淋巴结转移的 CC 患者 FBN1 基因甲基化发生率较高, 提示 FBN1 基因甲基化状态可能与 CC 病情进展有关联, 确定 CC 组织 FBN1 基因甲基化状态有利于判断 CC 患者疾病进展情况, 有助于临床制定针对性治疗方案。进一步研究显示, FBN1 基因甲基化组 CC 患者 5 年累积生存率低于 FBN1 基因非甲基化

组,提示FBN1基因甲基化水平可能与CC患者预后相关,其具有评估CC患者预后的潜在价值。此外,本研究发现,HR-HPV DNA阳性、有淋巴结转移、TNM分期越高、FBN1基因甲基化均会增加CC患者发生不良预后的风险,及时测定FBN1基因甲基化水平有助于临床及早诊治CC、评估CC患者预后。

综上,CC患者癌组织中FBN1基因甲基化水平较高,其与TNM分期、HR-HPV DNA,淋巴结转移等临床特征及预后相关,FBN1基因甲基化具有评估CC患者预后的潜在价值,且为临床诊治CC、评估CC患者预后提供新思路。但本研究纳入样本较少,FBN1基因甲基化在CC中的作用尚不够明确,后续将扩大样本进一步验证。

参考文献:

- [1] WANG Lina, HUANG Kejin, WANG Le, et al. Overexpression of Ubiquitin4 is associated with poor prognosis in patients with cervical cancer [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(9):2783-2791.
- [2] MOTA S D S, OTAÑO S S, MURTA E F C, et al. Blood count and fasting blood glucose level in the assessment of prognosis and survival in advanced cervical cancer [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2022, 68(2):234-238.
- [3] 方芳, 吴玲, 魏善闯, 等. 宫颈癌患者血清LCN2水平表达与HPV病毒载量及临床分期的相关研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2):80-84, 99. FANG fang, WU Ling, WEI Shanchuang, et al. Correlation of expression of serum LCN2 level with HPV load and clinical stage in patients with cervical cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2):80-84, 99.
- [4] LI Chunxiao, KE Jinxu, LIU Jiangyi, et al. DNA methylation data-based molecular subtype classification related to the prognosis of patients with cervical cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3):2713-2724.
- [5] KERSLAKE R, HALL M, VAGNARELLI P, et al. A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer [J]. *Oncology Letters*, 2021, 22(3):650.
- [6] 张建华, 郭琪, 周章剑, 等. FBN1, FBN2基因甲基化与食管癌的相关性研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(4): 523-526. ZHANG Jianhua, GUO Qi, ZHOU Zhangjian, et al. Study on the correlation between FBN1/FBN2 gene methylation and esophageal carcinoma [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2018, 26(4):523-526.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行) [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, 5(8):37-46. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Guidelines for standardized diagnosis and treatment of cervical cancer and precancerous lesions (Trial) [J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, 2013, 5(8):37-46.
- [8] 高红敏, 杨红英, 刘鑫. 血清中microRNA-106b对宫颈癌患者的早期诊断及预后预测价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6):85-86, 182. GAO Hongmin, YANG Hongying, LIU Xin. Value analysis of serum microRNA-106b in early diagnosis of cervical cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(6):85-86, 182.
- [9] ZHANG Chunyu, LIAO Yuandong, LIU Pan, et al. FABP5 promotes lymph node metastasis in cervical cancer by reprogramming fatty acid metabolism [J]. *Theranostics*, 2020, 10(15):6561-6580.
- [10] ZHOU Y, SHEN L, WANG Y Z, et al. The potential of ciRS-7 for predicting onset and prognosis of cervical cancer [J]. *Neoplasma*, 2019, 67(2):312-322.
- [11] SHI Mai, TSUI S K, WU Hao, et al. Pan-cancer analysis of differential DNA methylation patterns [J]. *BMC Medical Genomics*, 2020, 13(Suppl 10):154.
- [12] CHEN Hongxia, LI Hongying, WANG Lei, et al. A 5-gene DNA methylation signature is a promising prognostic biomarker for early-stage cervical cancer [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2022, 42(2):327-332.
- [13] KONG Linghua, WANG Linhai, WANG Ziyun, et al. DNA methylation for cervical cancer screening: A training set in China [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1):91.
- [14] MUTHU M L, REINHARDT D P. Fibrillin-1 and fibrillin-1-derived asprosin in adipose tissue function and metabolic disorders [J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(2):159-173.
- [15] CHE Xiaoxia, JIAN Fangfang, WANG Ying, et al. FBXO2 promotes proliferation of endometrial cancer by ubiquitin-mediated degradation of FBN1 in the regulation of the cell cycle and the autophagy pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:843.
- [16] WANG Zhi, TU Lei, CHEN Minfeng, et al. Identification of a tumor microenvironment-related seven-gene signature for predicting prognosis in bladder cancer [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):692.
- [17] 尹建浩, 张昊, 孟磊, 等. 粪便SPG20, FBN1及VIM基因启动子甲基化联合检测在结直肠癌诊断中的意义 [J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(4): 414-416. YIN Jianhao, ZHANG Hao, MENG Lei, et al. Detection of hypermethylated SPG20, FBN1 and VIM in stool samples of patients with colorectal cancer [J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2017, 46(4): 414-416.
- [18] ZHANG Chunhe, FU Shaowei, WANG Luyue, et al. The value and clinical significance of ZNF582 gene methylation in the diagnosis of cervical cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14:403-411.
- [19] LIU Haifeng, MENG Xia, WANG Jingyi. Real time quantitative methylation detection of PAX1 gene in cervical cancer screening [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(10):1488-1492.
- [20] 陈艳, 牛三强, 胡卫平, 等. 宫颈癌ING4基因启动子区甲基化状态及其临床意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(10):1620-1624. CHEN Yan, NIU Sanqiang, HU Weiping, et al. Methylation status of ING4 gene promoter region in cervical cancer and its clinical significance [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2020, 55(10):1620-1624.
- [21] KOROKNAI V, SZÁSZ I, HERNANDEZ-VARGAS H, et al. DNA hypermethylation is associated with invasive phenotype of malignant melanoma [J]. *Exp Dermatol*, 2020, 29(1):39-50.

收稿日期: 2022-08-08

修回日期: 2022-11-18