

# 肺癌患者支气管肺泡灌洗液中 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化水平检测及其临床意义研究

罗世龙<sup>a</sup>, 李志强<sup>b</sup>, 李翔<sup>a</sup> (蒙城县第二人民医院 a. 肿瘤内科; b. 营养科, 安徽蒙城 233500)

**摘要:** 目的 检测肺癌患者支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中凋亡相关蛋白激酶样蛋白 1 (death-associated protein kinase like 1, DAPL1) 和错配修复基因 (Mut L homologue 1, MLH1) 甲基化水平, 进一步研究基因甲基化对早期肺癌的诊断价值及其与临床病理特征的关系。方法 回顾性选取 2022 年 1 月~2024 年 1 月蒙城县第二人民医院收治的疑似早期肺癌患者 142 例, 根据最终病理学结果分为肺癌组 ( $n=82$ ) 和肺部良性病变组 ( $n=60$ )。采用实时定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 法检测两组 BALF 样本中 DAPL1 和 MLH1 甲基化水平; 分析 DAPL1 和 MLH1 甲基化对早期肺癌的临床诊断价值及其与肺癌患者临床病理特征的关系。结果 肺癌组患者 BALF 中 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化水平分别为 53.66% (44/82), 56.10% (46/82), 明显高于良性病变组的 11.67% (7/60) 和 18.33% (11/60), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=56.544$ , 20.565, 均  $P < 0.05$ )。DAPL1 和 MLH1 基因甲基化诊断早期肺癌的敏感度分别为 53.66% (44/82) 和 56.10% (46/82), 特异度分别为 88.33% (53/60) 和 81.67% (49/60), 准确度分别为 68.31% (97/142) 和 66.90% (95/142); DAPL1 甲基化联合 MLH1 甲基化诊断早期肺癌的敏感度和准确度分别为 86.59% (71/82), 85.92% (122/142), 均高于单一指标 ( $Z=24.411$ , 16.450, 均  $P < 0.05$ )。肺癌患者 BALF 中 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化水平与临床分期、吸烟史及淋巴结转移密切相关 ( $\chi^2=5.493$ , 13.083; 8.167, 6.946; 9.303, 4.523, 均  $P < 0.05$ )。Spearman 相关性显示, DAPL1 和 MLH1 基因甲基化与肺癌患者临床分期、吸烟史及淋巴结转移均呈正相关 ( $r=0.523$ , 0.602; 0.548, 0.498; 0.630, 0.524, 均  $P < 0.05$ )。结论 BALF 中 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化检测对于早期肺癌具有较高的临床诊断价值, 且两者基因甲基化水平与肺癌患者病情进展及吸烟史有关。

**关键词:** 肺癌; 支气管肺泡灌洗液; 凋亡相关蛋白激酶样蛋白 1; 错配修复基因; 基因甲基化

**中图分类号:** R734.2; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2024)05-125-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.023

## Detection and Clinical Significance of DAPL1 and MLH1 Gene Methylation in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Lung Cancer Patients

LUO Shilong<sup>a</sup>, LI Zhiqiang<sup>b</sup>, LI Xiang<sup>a</sup> (a. Department of Medical Oncology; b. Department of Nutrition, the Second People's Hospital of Mengcheng County, Anhui Mengcheng 233500, China)

**Abstract: Objective** To detect the expression of death-associated protein kinase like 1 (DAPL1) and mismatch repair gene (Mut L homologue 1, MLH1) methylation level in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of patients with lung cancer, and further investigate the diagnostic value of gene methylation in early lung cancer and its relationship with clinicopathological features.

**Methods** A total of 142 patients with suspected early stage lung cancer admitted the Second People's Hospital of Mengcheng County from January 2022 to January 2024 were retrospectively selected and divided into lung cancer group ( $n=82$ ) and lung benign lesion group ( $n=60$ ) according to the final pathological results. Quantitative real time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the methylation levels of DAPL1 and MLH1 in BALF samples. The clinical diagnostic value of DAPL1 and MLH1 methylation in early stage lung cancer and its relationship with clinicopathological features of lung cancer patients were analyzed. **Results** The methylation levels of DAPL1 and MLH1 gene in BALF in lung cancer group were 53.66% (44/82) and 56.10% (46/82), respectively, which were significantly higher than those in benign disease group [11.67% (7/60) and 18.33% (11/60)], and the difference was statistically significant ( $\chi^2=56.544$ , 20.565, all  $P < 0.05$ ). The sensitivity of DAPL1 and MLH1 gene methylation in the diagnosis of early lung cancer was 53.66% (44/82) and 56.10% (46/82), the specificity was 88.33% (53/60) and 81.67% (49/60), and the accuracy were 68.31% (97/142) and 66.90% (95/142), respectively. The sensitivity and accuracy of DAPL1 methylation combined with MLH1 methylation in the diagnosis of early lung cancer was 86.59% (71/82), and 85.92% (122/142), respectively, both of which were higher than that of a single index ( $Z=24.411$ , 16.450, all  $P < 0.05$ ). The methylation levels of DAPL1 and MLH1 genes in BALF of lung cancer patients were closely correlated with clinical

stage, smoking history and lymph node metastasis ( $\chi^2=5.493, 13.083; 8.167, 6.946; 9.303, 4.523$ , all  $P<0.05$ ). Spearman correlation showed that DAPL1 and MLH1 gene methylation were positively correlated with clinical stage, smoking history and lymph node metastasis in patients with lung cancer ( $r=0.523, 0.602; 0.548, 0.498; 0.630, 0.524$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The methylation of DAPL1 and MLH1 genes in BALF has high clinical diagnostic value for early lung cancer, and the methylation levels of both genes are related to the disease progression and smoking history of lung cancer patients.

**Keywords:** lung cancer; bronchoalveolar lavage fluid; death-associated protein kinase like 1; mismatch repair gene; gene methylation

肺癌是临床常见的一类恶性肿瘤,进展快、侵袭性高、患者预后差,严重威胁患者生命安全<sup>[1]</sup>。目前临床尚无特异性筛查肺癌的手段,肿瘤标志物能在一定程度上预测肺癌的发生风险,但对特定肿瘤标志物的检测往往仅对某一特定病理类型具有较好的诊断价值,总体诊断效能较差,临床应用价值局限<sup>[2]</sup>。近年研究发现,DNA甲基化作为表观遗传学中的重要部分,对调控基因表达及细胞生物学进程至关重要<sup>[3]</sup>。越来越多研究表明,DNA甲基化与多种恶性肿瘤的发生发展有关,大多数早期肺癌患者的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中可检测到DNA启动基因甲基化作用,已成为早期肺癌诊断及治疗的一种新的方法<sup>[4]</sup>。凋亡相关蛋白激酶样蛋白1(death-associated protein kinase like 1, DAPL1)能通过调控细胞周期蛋白,对正常上皮细胞的分化与凋亡过程产生影响;错配修复基因(Mut L homologue 1, MLH1)启动子甲基化会导致错配修复功能紊乱,诱发抑癌基因失活,继而导致细胞癌变与肿瘤产生<sup>[5-6]</sup>。然而DAPL1, MLH1基因甲基化在肺癌中的作用尚不明确。BALF是获取肺癌生物标志物的重要来源之一,能通过探及细胞学标本提高癌细胞检出率<sup>[7]</sup>。相比组织样本, BALF更易获得、创伤小,且DNA含量较高,行基因甲基化检测结果更可靠,已广泛用于临床早期肺癌的诊断中。因此,本研究选择BALF样本检测DAPL1, MLH1甲基化水平,分析了基因甲基化检测对早期肺癌的诊断价值及与临床病理特征的关系,报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2022年1月~2024年1月蒙城县第二人民医院收治的疑似早期肺癌患者142例进行研究。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②胸部CT等影像学检查提示肺部结节或肿块,结节/肿块最大径 $\leq 2$  cm;③均接受纤维支气管镜检查且具有完整明确的病理学诊断结果;④入院前未接受相关药物或化疗治疗;⑤患者及家属对本研究知情许可。排除标准:①伴有严重感染、免疫系统或血液系统疾病;②伴有其他恶性肿瘤;③具有纤维支气管镜检查禁忌症;④参与其他临床研究或临床病理资料不完整。根据最终病理学证实,肺癌患

者82例(肺腺癌29例、鳞癌36例、小细胞肺癌12例、其他类型5例),男性42例,女性40例,年龄35~64( $55.16 \pm 5.02$ )岁, BMI为17.99~26.49( $22.16 \pm 1.37$ ) kg/m<sup>2</sup>, 肿块直径 $1.46 \pm 0.21$  cm, 并发症18例;肺部良性病变患者60例,男性34例,女性26例,年龄37~63( $54.63 \pm 4.71$ )岁, BMI为18.16~26.52( $22.35 \pm 1.46$ ) kg/m<sup>2</sup>, 肿块直径 $0.91 \pm 0.17$  cm, 并发症13例。两组性别、年龄、BMI及并发症等数据比较差异无统计学意义( $t/\chi^2=0.413, 0.638, 0.794, 0.002$ , 均 $P>0.05$ );肺癌组肿块直径大于良性病变组,差异具有统计学意义( $t=16.675, P<0.05$ )。医院伦理委员会批准通过本研究(批准文号20220103)。

1.2 仪器与试剂 纤维支气管镜(上海欧太医疗器械有限公司);EZ DNA甲基化试剂盒(美国zyymo Research公司);实时荧光PCR仪(北京众力挽生物科技有限公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 BALF样本收集:纤维支气管镜检查前向患者及家属讲解检查目的、风险及相关注意事项。术前给予患者常规生命体征检测、吸氧,经鼻插入纤维支气管镜,对患者左右支气管进行仔细检查,根据术前CT检查结果显示的病变部位,将纤维支气管镜置于病变段支气管开口位置,37℃生理盐水对病变肺段进行冲洗,20 ml/次,反复冲洗2次,并于13 kPa负压条件下吸出并收集灌洗液10 ml,以10 000 r/min离心处理5 min,弃去上清液后对基因组DNA进行提取,采用EZ DNA甲基化试剂盒进行亚硫酸盐修饰,将样本中未甲基化胞嘧啶修饰为尿嘧啶后,将其保存在-80℃条件下备用待测。

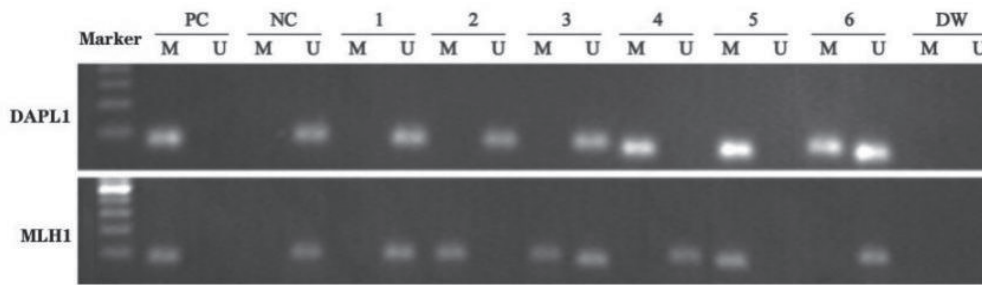
1.3.2 DAPL1和MLH1基因甲基化检测:采用实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)及甲基化特异性PCR(methylation-specific PCR, MSP)检测DAPL1和MLH1基因甲基化水平,利用DNA提取试剂盒提取BALF样本中总DNA,按甲基化试剂盒进行DNA亚硫酸氢钠修饰,后以修饰的DNA为模版,分别以DAPL1和MLH1基因甲基化、非甲基化引物进行PCR检测,反应体系包括2.5 U/ $\mu$ l的MSP DNA聚合酶,1.6  $\mu$ l的2.5 mmol/L dNTPs,正反向引物各1  $\mu$ l, 2  $\mu$ l模板DNA;反

应条件：95℃ 5min，94℃ 20 s，60℃ 30 s，72℃ 20 s，共 35 个循环。引物序列见表 1。检测过程中以 Sss I 甲基化酶处理的 DNA 作为甲基化阳性对照，以未经 Sss I 酶处理的正常人外周血淋巴细胞 DNA 作为甲基化阴性对照，以蒸馏水作为空白对照。反应结束后取 9 μl 的 PCR 产物，在 2 g/dl 琼

脂糖凝胶电泳 30 min，凝胶成像仪下观察拍照。以 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化特异性引物扩增出条带即表示基因启动子发生甲基化（M），以非甲基化特异性引物扩增出条带即表示基因启动子未发生甲基化（U）；若两种特异性引物均扩增出条带，说明存在部分甲基化，将其视为甲基化范畴，见图 1。

表 1 引物序列

基因	正向引物	反向引物
DAPL1	甲基化 5'-GGATAGTCGGATCGAGTTAACGTC-3'	5'-CCCTCCCAAACGCCGA-3'
	非甲基化 5'-CCUATCAGCUAGCTCAATTGCAG-3'	5'-GCCAGGATTTGCGAACT-3'
MLH1	甲基化 5'-ACGTAACGTTTTATTAGGCTCGC-3'	5'-CCTCATCGTAACTACCCGCG-3'
	非甲基化 5'-UGCATTGGAATATTTCCAGCG-3'	5'-GGACTAGGATTGATGCCGAC-3'



M 为甲基化引物，U 为非甲基化引物，PC 为阳性对照，NC 为阴性对照，DW 为空白对照，1~6 为样本编号。

图 1 肺癌 BALF 中 DAPL1, MLH1 基因甲基化检测

1.4 统计学分析 研究数据经 SPSS 22.0 软件分析，DAPL1 和 MLH1 基因甲基化等计数资料以  $n (%)$  表示，行  $\chi^2$  检验；年龄、BMI 等计量资料经检验符合正态分布，以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，行  $t$  检验；采用 Spesrman 相关性分析临床病理特征与肺癌 BALF 中 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化的相关性。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线，计算曲线下面积 (AUC)，分析 DAPL1, MLH1 基因甲基化单独及两者联合预测肺癌的临床效能，两两诊断效能比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 BALF 中 DAPL1, MLH1 基因甲基化比较 见表 2。肺癌组患者 DAPL1, MLH1 基因甲基化水平均明显高于良性病变组，差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 2 两组患者 BALF 中 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化比较 [ $n (%)$ ]

基因	肺癌组 (n=82)	良性病变组 (n=60)	$\chi^2$ 值	P 值
DAPL1	甲基化 44 (53.66)	7 (11.67)	56.544	<0.001
	非甲基化 38 (46.34)	53 (88.33)		
MLH1	甲基化 46 (56.10)	11 (18.33)	20.565	<0.001
	非甲基化 36 (43.90)	49 (81.67)		

2.2 BALF 中 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化对早期肺癌的诊断价值 见表 3。以临床病理结果为准，经统计计算 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化单独及联合检测诊断早期肺癌的敏感度、特异度和准确度，结果两者联合诊断肺癌的敏感度和准确度均高于单一指标诊断 ( $Z=24.411, 16.450$ , 均  $P < 0.05$ )。

表 3 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化及两者联合对早期肺癌的诊断结果 (%)

项目	敏感度	特异度	准确度
DAPL1 甲基化	53.66 (44/82)	88.33 (53/60)	68.31 (97/142)
MLH1 甲基化	56.10 (46/82)	81.67 (49/60)	66.90 (95/142)
两者联合	86.59 (71/82)	85.00 (51/60)	85.92 (122/142)

2.3 DAPL1, MLH1 基因甲基化与肺癌患者临床病理特征的关系 见表 4。肺癌患者 BALF 中 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化水平与临床分期、吸烟史及淋巴结转移密切相关，差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )，两组其他临床特征差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

2.4 DAPL1, MLH1 基因甲基化与肺癌临床分期、吸烟史及淋巴结转移的相关性 Spesrman 相关性分析显示，DAPL1 和 MLH1 基因甲基化水平与肺癌临床分期、吸烟史及淋巴结转移均呈正相关 ( $r=0.523, 0.602; 0.548, 0.498; 0.630, 0.524$ , 均  $P < 0.05$ )。

表4 DAPL1和MLH1基因甲基化与肺癌临床病理特征的关系 [n(%)]

类别	n	DAPL1		$\chi^2$ 值	P 值	MLH1		$\chi^2$ 值	P 值	
		甲基化 (n=44)	非甲基化 (n=38)			甲基化 (n=46)	非甲基化 (n=36)			
性别	男	42	21 (50.00)	21 (50.00)	0.462	0.496	25 (59.52)	17 (40.48)	0.410	0.522
	女	40	23 (57.50)	17 (42.50)			21 (52.50)	19 (47.50)		
年龄(岁)	< 55	50	27 (54.00)	23 (46.00)	0.006	0.938	26 (52.00)	24 (48.00)	0.873	0.350
	≥ 55	32	17 (53.12)	15 (46.88)			20 (62.50)	12 (37.50)		
病理类型	肺腺癌	44	28 (63.64)	16 (36.36)	5.003	0.172	27 (50.00)	27 (50.00)	0.643	0.887
	肺鳞癌	28	13 (46.43)	15 (53.57)			15 (53.57)	13 (46.43)		
	小细胞肺癌	8	2 (25.00)	6 (75.00)			3 (37.50)	5 (62.50)		
	其他	2	1 (50.00)	1 (50.00)			1 (50.00)	1 (50.00)		
临床分期	I ~ II 期	30	11 (36.67)	19 (63.33)	5.493	0.019	9 (30.00)	21 (70.00)	13.083	0.000
	III ~ IV 期	52	33 (63.46)	19 (36.54)			37 (71.15)	15 (28.85)		
吸烟史	有	18	15 (83.33)	3 (16.67)	8.167	0.004	15 (83.33)	3 (16.67)	6.946	0.008
	无	64	29 (45.31)	35 (54.69)			31 (48.44)	33 (51.56)		
病灶最大径 (cm)	< 3	23	10 (43.48)	13 (56.52)	1.332	0.248	12 (52.17)	11 (47.83)	0.200	0.655
	≥ 3	59	34 (57.63)	25 (42.37)			34 (57.63)	25 (42.37)		
淋巴结转移	有	45	31 (68.89)	14 (31.11)	9.303	0.002	30 (66.67)	15 (33.33)	4.523	0.033
	无	37	13 (35.14)	24 (64.86)			16 (43.24)	21 (56.76)		
侵犯周围组织	有	26	11 (42.31)	15 (57.69)	1.973	0.160	14 (53.85)	12 (46.15)	0.078	0.780
	无	56	33 (58.93)	23 (41.07)			32 (57.14)	24 (42.86)		

### 3 讨论

DNA 甲基化是指 DNA 复制后的共价修饰, 主要发生于对称 CpG 序列中胞嘧啶 5' 端, 该过程会抑制启动子与转录因子之间的结合, 从而阻碍转录过程<sup>[8]</sup>。相关研究<sup>[9-10]</sup>报道, 肺癌早期患者中 DNA 甲基化转移酶活性显著增加, 提示基因甲基化在肺癌的发生发展过程中具有重要作用, 可以作为新型分子标志物对肺癌患者进行诊断与病情评估。现阶段病理学检查是肺癌诊断的金标准, 但该方案为有创性, 且检查结果在一定程度上受病灶部位、组织异质性的影响。随着电子纤维支气管镜技术的不断发展, 该方案已逐渐成为呼吸道肿瘤的重要检查工具, 而对取样后 BALF 进行基因甲基化检测能为肺癌早期检测提供新途径<sup>[11]</sup>。

DAP 激酶是一类钙离子依赖性激酶, 其过度表达易引起程序性细胞凋亡, 其中 DAPL1 基因甲基化是导致该基因失活的机制之一, 在多种原发性肿瘤患者中 DAPL1 基因为失活状态<sup>[5,12]</sup>。MLH1 主要负责识别并切除错配位点, 可有效防止自发突变集聚, 同时还能保障 DNA 高保真度复制<sup>[13]</sup>。既往 MA 等<sup>[14]</sup> 研究报道, 不同突变亚型中 DNA 甲基化簇组成具有显著差异, 其中 DNA 簇 5 上 DAPL1 表达水平高于簇 6, 且与其他突变亚型比较, EGFR Dell 9

缺失的肺癌患者 DAPL1 基因甲基化水平更高, 证实肺癌患者 DAPL1 的机制可能在于表观遗传学改变。MLH1 基因甲基化会导致细胞错配修复功能缺陷, 易引起微卫星 DNA, 对 DNA 损伤修复过程产生不利影响, 加大肺癌等肿瘤疾病的发生风险。本研究发现, 肺癌患者 BALF 中 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化水平更高, 与研究报道一致, 其可能导致患者机体相关癌基因与抑癌基因在复制时发生突变, 继而诱导肺癌的发生发展。同时发现联合检测 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化对肺癌的诊断敏感度、准确度明显高于单一指标诊断, 说明联合检测能够发挥协同作用, 提高对早期肺癌的临床诊断效能, 因此建议临床密切监测 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化水平, 并及时给予患者针对性干预, 以改善其预后水平。

此外研究发现, 临床 III ~ IV 期、伴有吸烟史及淋巴结转移的患者 DAPL1 和 MLH1 基因甲基化比例更高, 且均呈正相关性, 可能的原因在于伴有吸烟史的肺癌患者吸烟时产生的尼古丁等化学致癌物质, 可能通过抑制相关甲基化调控基因表达进而诱发 DAPL1, MLH1 基因甲基化, 导致抑癌基因失活与 DNA 错配修复紊乱, 促进肺癌疾病发生发展<sup>[15]</sup>。而随着临床分期增加与淋巴结转移发生, 肿瘤

生长能力强、侵袭性高，会导致DNA释放变多，更易检测到基因甲基化。王延宁等<sup>[16]</sup>研究指出，MLH1基因甲基化与肺癌临床分期显著相关，本研究与之报道一致。本研究也存在局限性，样本量较少且未探究DAPL1和MLH1基因甲基化对肺癌患者预后的影响，此外健康群体及肺部良性病变患者吸烟史对DAPL1和MLH1基因甲基化水平的影响也有待进一步探究。

综上所述，BALF中DAPL1和MLH1基因甲基化检测对于早期肺癌具有较高的临床诊断价值，且基因甲基化水平与肺癌患者临床分期、吸烟史及淋巴转移密切相关。

#### 参考文献:

- [1] HARÖARDOTTIR H, JONSSON S, GUNNARSSON O, et al. Advances in lung cancer diagnosis and treatment-a review[J]. Laeknabladid, 2022, 108(1):17-29.
- [2] 谢惠杰, 邹红, 吴赓, 等. 血常规炎症指标联合血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(6): 758-763.  
XIE Huijie, ZOU Hong, WU Geng, et al. Analysis on value of blood routine inflammatory indexes combined with serum tumor markers in diagnosis of lung cancer [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2023, 20(6): 758-763.
- [3] NISHIYAMA A, NAKANISHI M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer[J]. Trends in Genetics, 2021, 37(11): 1012-1027.
- [4] 黄海霞, 乔荣, 李梦夏, 等. 中国人群外周血RABL6基因甲基化与早期肺癌的关联性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(6): 1030-1036.  
HUANG Haixia, QIAO Rong, LI Mengxia, et al. The association between RABL6 gene methylation in peripheral blood and early lung cancer in Chinese population [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2023, 58(6): 1030-1036.
- [5] 冯阳阳, 杨燕, 王艳阳, 等. 凋亡相关蛋白激酶样蛋白1低甲基化对表皮生长因子受体19外显子缺失突变型肺癌患者预后的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(12): 1264-1268.  
FENG Yangyang, YANG Yan, WANG Yanyang, et al. Hypomethylation of DAPL1 associated with prognosis of lung cancer patients with EGFR Del19 mutation [J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43(12): 1264-1268.
- [6] HASHIMOTO R, MATSUSAKA K, MATSUMURA T, et al. The neuroendocrine carcinoma component of gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma could develop with MLH1 deficiency Independent of TP53 mutation[J]. Pathology Internationa, 2023, 73(6): 261-263.
- [7] 君安医学细胞平台专家委员会. 支气管肺泡灌洗液细胞形态学检验中国专家共识(2023)[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(3): 11-16, 23.  
Expert Committee of J.EDU Medical Cell Platform Soliciting Contributions. Consensus of Chinese Experts on Morphological Examination of bronchoalveolar lavage fluid cells(2023) [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(3): 11-16, 23.
- [8] MCGREGOR L A, DECKARD C E, SMOLEN J A, et al. Thymine DNA glycosylase mediates chromatin phase separation in a DNA methylation-dependent manner[J]. Journal of Biological Chemistry, 2023, 299(7): 104907.
- [9] COPPEDÈ F, BHADURI U, STOCCORO A, et al. DNA methylation in the fields of prenatal diagnosis and early detection of cancers[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(14): 11715.
- [10] LIANG Runzhang, LI Xiaosong, LI Weiquan, et al. DNA methylation in lung cancer patients: Opening a “window of life” under precision medicine[J]. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2021, 144:112202.
- [11] 李君兰, 雷蕾, 金琳玲, 等. 纤维支气管镜吸痰联合肺泡灌洗在肺癌术后合并肺部感染患者中的临床应用价值[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(2):264-267, 263.  
LI Junlan, LEI lei, JIN Linling, et al. Clinical value of fiberoptic bronchoscope sputum suction combined with dveolar lavage in patients with lung infection after lung cancer surgery [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(2):264-267, 263.
- [12] ZHANG Lan, LUO Boqin, LU Yingying, et al. Targeting death-associated protein kinases for treatment of human diseases: recent advances and future directions[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2023, 66(2):1112-1136.
- [13] 李永强. 结、直肠癌中错配修复蛋白MLH1, PMS2, SH2, MSH6的表达及其与临床病理特征的关系分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(12): 1997-2000, 2008.  
LI Yongqiang. Analysis of correlation between the expression of mismatch repair proteins(MLH1, MSH2, PMS2 and MSH6) and clinicopathological characteristics in colorectal carcinoma [J].The Practical Journal of Cancer, 2023, 38(12): 1997-2000, 2008.
- [14] MA Xiaoyin, LI Huirong, WANG Yipin, et al. DAPL1, a susceptibility locus for age-related macular degeneration, acts as a novel suppressor of cell proliferation in the retinal pigment epithelium[J]. Human Molecular Genetics, 2017, 26(9): 1612-1621.
- [15] 冷雪, 马建群. m6A甲基化在肺癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(6): 1167-1172.  
LENG Xue, MA Jianqun. Research progress of m6A methylation in lung cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2024, 32(6): 1167-1172.
- [16] 王延宁, 孙宇, 刘俊, 等. 非小细胞肺癌中MGMT基因表达和MLH1基因异常甲基化与临床特征的相关性研究[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(3): 344-347.  
WANG Yanning, SUN Yu, LIU Jun, et al. The correlation between MGMT expression and MLH1 abnormal methylation and clinical features in non-small cell lung cancer patients [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2018, 35(3): 344-347.

收稿日期: 2024-04-03

修回日期: 2024-06-13