

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.005

DNMT1 与 T 淋巴细胞因子在急性髓系白血病中的表达水平及相关性分析*

许晨晨¹, 李轶勋², 李姿璇¹, 程沈菊², 史明霞¹, 武 坤^{2△}

1. 昆明医科大学第一附属医院血液科/云南省血液病研究中心, 云南昆明 650032; 2. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科/云南省检验医学重点实验室/云南省医学检验临床医学研究中心, 云南昆明 650032

摘要:目的 分析 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)与 T 淋巴细胞因子在急性髓系白血病(AML)中的表达水平及相关性。方法 选取昆明医科大学第一附属医院 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的初诊 AML 患者作为 AML 组(38 例),另选取同期在昆明医科大学第一附属医院进行骨髓穿刺的缺铁性贫血患者作为对照组(21 例)。检测并比较两组骨髓 DNMT1 的信使 RNA(mRNA)表达水平及 T 淋巴细胞因子[白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、干扰素- γ (INF- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)]水平,以及比较不同临床特征 AML 患者 DNMT1 表达水平。采用 Pearson 相关分析 AML 患者 DNMT1 表达水平与 T 淋巴细胞因子水平的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 DNMT1、T 淋巴细胞因子单独及联合检测对 AML 的诊断效能。结果 AML 组 DNMT1 mRNA 表达水平高于对照组($P < 0.001$)。白细胞计数(WBC) $\geq 5.0 \times 10^{10}/L$ 、骨髓幼稚细胞比例 $\geq 60\%$ 、外周血幼稚细胞比例 $\geq 60\%$ 、乳酸脱氢酶(LDH) $\geq 300 U/L$ 、骨髓外浸润、染色体核型预后不良患者 DNMT1 表达水平分别高于 WBC $< 5.0 \times 10^{10}/L$ 、骨髓幼稚细胞比例 $< 60\%$ 、外周血幼稚细胞比例 $< 60\%$ 、LDH $< 300 U/L$ 、无骨髓外浸润、染色体核型预后良好患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AML 组血清 IL-2、IL-4、IL-10、INF- γ 水平高于对照组, TGF- β 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, DNMT1 表达水平与 IL-2、IL-4、IL-10、INF- γ 水平呈正相关($r = 0.574, 0.619, 0.527, 0.483, P < 0.05$),与 TGF- β 水平呈负相关($r = -0.475, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, DNMT1 联合 IL-2、IL-4、IL-10、INF- γ 检测诊断 AML 的曲线下面积分别为 0.918、0.711、0.756、0.726。结论 AML 患者的 DNMT1 表达水平升高、T 淋巴细胞因子表达失衡,二者存在一定相关性, DNMT1 与部分 T 淋巴细胞因子联合检测对 AML 具有诊断价值。

关键词: DNA 甲基转移酶 1; T 淋巴细胞因子; 急性髓系白血病; 信使 RNA; 相关性

中图法分类号: R733.71; R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)11-1528-05

Expression levels and correlation analysis of DNMT1 and T lymphocyte cytokines in acute myeloid leukemia*

XU Chenchen¹, LI Yixun², LI Zixuan¹, CHENG Shenju², SHI Mingxia¹, WU Kun^{2△}

1. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Blood Disease Research Center, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Department of Medical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Provincial Key Laboratory of Laboratory Medicine/Yunnan Provincial Medical Laboratory Clinical Medicine Research Center, Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: **Objective** To analyze the expression levels of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) and T lymphocyte cytokines in acute myeloid leukemia (AML) and their correlation. **Methods** A total of 38 patients with newly diagnosed AML admitted to the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2020 to December 2022 were selected as the AML group, and 21 patients with iron deficiency anemia who underwent bone marrow aspiration in the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University during the same period were selected as the control group. The expression level of DNMT1 messenger RNA(mRNA) in bone marrow and T lymphocyte cytokines [interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, interferon- γ (INF- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β (TGF- β)] levels were detected and compared

* 基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202201AY070001-058)。

作者简介: 许晨晨, 男, 在读硕士研究生, 主要从事急性白血病的分子机制和免疫调控方向的研究。△ 通信作者, E-mail: wukun@ydy.cn。

between the two groups. The expression levels of DNMT1 in AML patients with different clinical characteristics were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between DNMT1 expression level and T lymphocyte cytokines levels in AML patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of DNMT1, T lymphocyte cytokines alone and combined detection in AML. **Results** The expression level of DNMT1 mRNA in AML group was significantly higher than that in control group ($P<0.001$). The expression levels of DNMT1 in patients with white blood cell count (WBC) $\geq 5.0 \times 10^{10}/L$, bone marrow blast cell ratio $\geq 60\%$, peripheral blood blast cell ratio $\geq 60\%$, lactate dehydrogenase (LDH) ≥ 300 U/L, bone marrow infiltration and chromosome karyotype poor prognosis were higher than those with WBC $< 5.0 \times 10^{10}/L$, bone marrow blast cell ratio $< 60\%$, peripheral blood blast cell ratio $< 60\%$, LDH < 300 U/L, no bone marrow infiltration and chromosome karyotype good prognosis, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum IL-2, IL-4, IL-10 and INF- γ in AML group were higher than those in control group, and the level of TGF- β in AML group was lower than that in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression level of DNMT1 was positively correlated with the levels of IL-2, IL-4, IL-10 and INF- γ ($r=0.574, 0.619, 0.527, 0.483, P<0.05$) and negatively correlated with the level of TGF- β ($r=-0.475, P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curves of DNMT1 combined with IL-2, IL-4, IL-10 and INF- γ in the diagnosis of AML were 0.918, 0.711, 0.756 and 0.726 respectively. **Conclusion** The increased expression level of DNMT1 and the imbalance of T cell cytokines in AML patients are correlated. The combined detection of DNMT1 and some T cell cytokines has diagnostic value for AML.

Key words: DNA methyltransferase 1; T lymphocyte cytokines; acute myeloid leukemia; messenger RNA; correlation

DNA 甲基转移酶(DNMT)1 是重要的表观遗传修饰基因,在哺乳动物基因表达过程中发挥重要作用^[1]。越来越多的研究证实,表观遗传学的异常调控在急性白血病发生、发展过程中扮演关键角色^[2-3]。T 淋巴细胞是机体免疫系统中抗肿瘤的重要活性细胞,然而,免疫微环境的改变抑制了 T 淋巴细胞对肿瘤的杀伤作用,导致白血病细胞等恶性肿瘤细胞生存机会增加。T 淋巴细胞相关因子表达失衡改变了机体的免疫状态,这被认为是急性髓系白血病(AML)发生、发展的重要因素^[4]。DNMT1 的表达受细胞因子调控,高水平细胞因子可增加 DNMT1 活性并促进其表达,进而引起基因表达过程中的 DNA 甲基化异常并参与炎症、恶性肿瘤等疾病发生、发展过程^[5]。近年来有研究发现,AML 患者骨髓中 DNMT1 呈高水平表达,T 淋巴细胞相关因子亦呈现异常表达^[1],目前少见对二者间相关性的研究报道。本研究分析了 AML 患者 DNMT1 表达水平与 T 淋巴细胞相关细胞因子水平的相关性,以期从临床病例入手探讨 AML 可能的发病机制,并为 AML 患者提供新的治疗方向。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取昆明医科大学第一附属医院 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的初诊 AML 患者作为 AML 组(38 例),另选取同期在昆明医科大学第一附属医院进行骨髓穿刺的缺铁性贫血患者作为对照组(21 例)。AML 组男 22 例,女 16 例;年龄 14~64 岁,中位年龄为 47 岁;临床分型:M1 为 8 例,M2

为 17 例,M3 为 5 例,M4 为 3 例,M5 为 5 例。对照组男 13 例,女 8 例;年龄 16~70 岁,中位年龄为 50 岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)经细胞形态学、免疫学或流式细胞术检测,确诊为 AML;(2)符合文献[6]中 AML 的分型标准;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他类型血液系统疾病;(2)继发性骨髓系统转移肿瘤;(3)合并炎症疾病。本研究通过昆明医科大学第一附属医院医学伦理委员会审批[(2021)伦审 L 第 10 号],所有患者或者家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)仪购自美国应用生物系统公司,FACS Canto II 流式细胞仪购自美国赛默飞世尔科技公司。Ficoll 淋巴细胞分离液购自上海雅吉生物科技有限公司。反转录试剂盒购自上海博尔森生物科技有限公司,RT-PCR 试剂盒、引物均购自上海生物工程股份有限公司,白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、干扰素- γ (INF- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)多重微球流式免疫荧光发光法试剂盒均购自青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 骨髓单个核细胞分离 收集新鲜骨髓 3~5 mL,采用肝素进行抗凝处理,加入等体积 Ficoll 淋巴细胞分离液,在低温状态下,以 1 000 r/min 的速度离心 30 min,取白膜层,采用磷酸盐溶液洗涤 2~3 次,置于-80℃环境中保存待测。

1.3.2 RT-PCR 检测 DNMT1 分离出单个核细胞 采用 Trizol 裂解剂提取总 RNA,参照反转录试剂盒说明书反转录 RNA,得到互补 DNA(cDNA),保存于一80℃环境中。采用 RT-PCR 检测 DNMT1 分离出的单个核细胞。RT-PCR 反应参数:1.0 μL cDNA,14.5 μL SYBR Green,1.0 μL 正向引物,1.0 μL 反向引物,添加灭菌无酶水至 25.0 μL;RT-PCR 反应条件:95℃ 15 min,95℃ 15 s,60℃ 1 min,进行 40 个循环;测定样本及标准品循环阈值(Ct),以 2^{-ΔΔCt} 法表示目的基因相对表达水平。DNMT1 正向引物序列为 5'-CGCTTCCTCCTGGAGAAATGTC-3',反向引物序列为 5'-CACTGATAGCCCATGCGGACCA-3';β-actin 作为内参,其正向引物序列为 5'-CTGCTCGCTTCGCTACTTGCA-3',反向引物序列为 5'-CGGCACCTGTCCTACGAGTTG-3'。

1.3.3 T 淋巴细胞因子检测 采集患者空腹静脉血,经离心后取上层血浆,采用多重微球流式免疫荧光发光法测定 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、INF-γ、TGF-β、TNF-α 水平,按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 其他实验室相关指标检测 收集 AML 患者血清样本,送于检验科测定白细胞计数(WBC)、骨髓幼稚细胞比例、外周血幼稚细胞比例、乳酸脱氢酶(LDH)水平。同时检测骨髓外浸润、染色体核型预后情况,参考检验科成品试剂盒说明书进行检测。参考相关研究对 AML 患者进行实验室相关指标分层分析^[7],将 38 例 AML 患者分别按照不同检测结果分为 WBC<5.0×10¹⁰/L 患者及 WBC≥5.0×10¹⁰/L 患者;骨髓幼稚细胞比例<60%患者和骨髓幼稚细胞比例≥60%患者,外周血幼稚细胞比例<60%患者和外周血幼稚细胞比例≥60%患者;LDH<300 U/L 患者和 LDH≥300 U/L 患者;有骨髓外浸润患者和无骨髓外浸润患者;染色体核型预后良好患者和染色体核型预后不良患者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Pearson 相关分析 AML 患者 DNMT1 表达水平与 T 淋巴细胞因子水平的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 DNMT1、T 淋巴细胞因子单独及联合检测对 AML 的诊

断效能。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 DNMT1 信使 RNA(mRNA)表达水平比较 AML 组 DNMT1 mRNA 表达水平(0.873±0.247)高于对照组(0.483±0.139),差异有统计学意义(*t*=6.659,*P*<0.001)。

2.2 不同临床特征 AML 患者 DNMT1 表达水平比较 WBC≥5.0×10¹⁰/L、骨髓幼稚细胞比例≥60%、外周血幼稚细胞比例≥60%、LDH≥300 U/L、骨髓外浸润、染色体核型预后不良患者 DNMT1 表达水平分别高于 WBC<5.0×10¹⁰/L、骨髓幼稚细胞比例<60%、外周血幼稚细胞比例<60%、LDH<300 U/L、无骨髓外浸润、染色体核型预后良好患者,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 不同临床特征 AML 患者 DNMT1 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床特征	<i>n</i>	DNMT1	<i>t</i>	<i>P</i>
WBC			11.253	<0.001
<5.0×10 ¹⁰ /L	18	0.615±0.127		
≥5.0×10 ¹⁰ /L	20	1.105±0.140		
骨髓幼稚细胞比例(%)			8.831	<0.001
<60	11	0.574±0.139		
≥60	27	0.995±0.131		
外周血幼稚细胞比例(%)			5.175	<0.001
<60	13	0.659±0.098		
≥60	25	0.984±0.214		
LDH(U/L)			8.032	<0.001
<300	10	0.427±0.106		
≥300	28	1.032±0.228		
骨髓外浸润			10.364	<0.001
无	21	0.623±0.137		
有	17	1.182±0.195		
染色体核型预后情况			4.807	<0.001
良好	15	0.705±0.163		
不良	23	0.983±0.181		

2.3 两组 T 淋巴细胞因子水平比较 AML 组血清 IL-2、IL-4、IL-10、INF-γ 水平高于对照组,TGF-β 水平低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。两组 IL-6、TNF-α 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 两组 T 淋巴细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-2	IL-4	IL-10	INF-γ	TGF-β	TNF-α	IL-6
AML 组	38	40.30±6.50	93.90±22.10	18.60±4.80	7.90±2.50	173.70±36.90	3.91±1.24	22.40±5.90
对照组	21	32.40±4.10	66.00±16.80	11.00±3.50	4.90±1.30	271.80±58.60	3.74±1.32	21.90±5.40
<i>t</i>		4.680	4.156	5.896	4.622	-5.278	0.785	0.070
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.422	0.939

2.4 AML 患者 DNMT1 表达水平与 T 淋巴细胞因子水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,

AML 患者 DNMT1 表达水平与 IL-2、IL-4、IL-10、INF-γ 水平呈正相关(*r*=0.574、0.619、0.527、

0.483, $P < 0.05$), 与 TGF- β 水平呈负相关 ($r = -0.475, P < 0.05$)。

2.5 DNMT1、T 淋巴细胞因子单独及联合检测对 AML 的诊断效能 ROC 曲线分析结果显示, DNMT1、IL-2、IL-4、IL-10、INF- γ 单独检测对 AML 无诊断价值 ($P > 0.05$)。DNMT1 联合 IL-2、IL-4、IL-10、INF- γ 检测诊断 AML 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.918、0.711、0.756、0.726。见图 1、表 3。

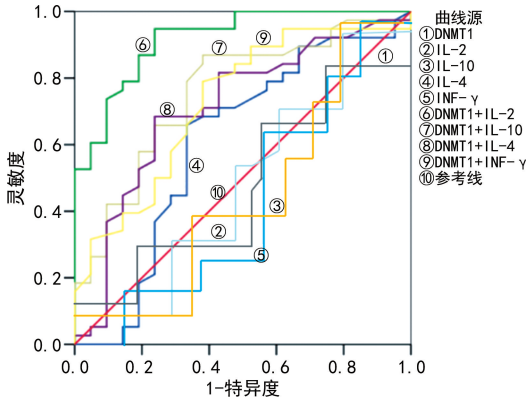


图 1 DNMT1、T 淋巴细胞因子单独及联合检测诊断 AML 的 ROC 曲线

表 3 DNMT1、T 淋巴细胞因子单独及联合检测对 AML 的诊断效能

项目	AUC(95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P
DNMT1	0.605(0.440~0.771)	59.3	61.2	0.184
IL-2	0.574(0.501~0.622)	42.5	55.2	0.204
IL-4	0.653(0.539~0.683)	54.6	47.6	0.139
IL-10	0.427(0.405~0.538)	52.9	39.4	0.226
INF- γ	0.572(0.464~0.619)	58.6	50.8	0.193
DNMT1+IL-2	0.918(0.847~0.989)	89.2	92.4	<0.001
DNMT1+IL-4	0.711(0.625~0.886)	76.1	82.7	0.008
DNMT1+IL-10	0.756(0.568~0.853)	75.8	68.9	0.001
DNMT1+INF- γ	0.726(0.590~0.862)	80.5	72.4	0.004

3 讨 论

AML 是造血系统中造血干细胞/祖细胞发生的恶性增殖性疾病, 表观遗传学异常调控与 AML 的发生、发展密切相关。其中, DNA 甲基化异常调控作为 AML 发病机制得到广泛关注和深入研究^[2]。DNMT1 基因是一种常见的哺乳动物 DNA 表达调控基因, 其编码蛋白参与多种生理功能, 如干细胞的分化、生长及增殖, 器官的发育、衰老, 组织的癌变等^[8]。正常情况下, DNMT1 的主要功能是维护基因组携带的甲基化标签在复制、转录过程中的完整性, 同时防止不携带甲基化标签的基因组在表达过程中出现甲基化改变^[9]。DNMT1 异常表达而引起的异常甲基化修饰是 DNMT1 参与恶性肿瘤发生、发展的主要方式。在正常肺上皮细胞中 DNMT1 过表达, 可促进正常肺上皮细胞向肿瘤细胞转变, 关键基因表达呈现明显甲

基化^[10]。TROWBRIDGE 等^[11]利用基因编辑技术对 DNMT1 基因进行条件性敲除, 发现敲除 DNMT1 基因能够减弱白血病干细胞自我更新能力, 显著延缓白血病进展。本课题组前期对 DNMT1 参与慢性粒细胞白血病的机制进行初步研究, 发现 DNMT1 可能通过 Wnt 抑制因子-1 基因启动子高甲基化改变, 从而激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路, 导致慢性粒细胞白血病发生^[12]。本研究结果显示, AML 组 DNMT1 mRNA 表达水平高于对照组 ($P < 0.05$), 提示 DNMT1 在 AML 患者骨髓组织中呈高表达。吴圣豪等^[7]研究也表明, AML 患者 DNMT1 mRNA 表达水平明显升高, 与本研究结果相符, 提示 DNMT1 可能参与 AML 发生、发展过程。本研究进一步分析了不同临床特征 AML 患者的 DNMT1 表达水平, 结果显示, WBC $\geq 5.0 \times 10^{10}/L$ 、骨髓幼稚细胞比例 $\geq 60\%$ 、外周血幼稚细胞比例 $\geq 60\%$ 、LDH $\geq 300 U/L$ 、骨髓外浸润、染色体核型预后不良患者 DNMT1 表达水平分别高于 WBC $< 5.0 \times 10^{10}/L$ 、骨髓幼稚细胞比例 $< 60\%$ 、外周血幼稚细胞比例 $< 60\%$ 、LDH $< 300 U/L$ 、无骨髓外浸润、染色体核型预后良好患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究结果提示 DNMT1 可能促进 AML 疾病进展。

白血病的发病通常伴随免疫系统异常。调节免疫微环境的细胞因子分泌紊乱, 会导致机体自身免疫系统对肿瘤细胞的识别、杀伤能力下降。近年来的研究表明, AML 患者存在明显 T 淋巴细胞因子分泌紊乱的情况^[13]。本研究结果显示, AML 组血清 IL-2、IL-4、IL-10、INF- γ 水平高于对照组, TGF- β 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。正常情况下, 机体内 CD4⁺ T 淋巴细胞分泌辅助性 T (Th) 1、Th2 细胞因子, 其中 Th1 细胞因子主要包括 IL-2、INF- γ 等, Th2 细胞因子主要包括 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、TGF- β 等, 参与细胞免疫、体液免疫及发挥抗肿瘤功能^[14]。本研究结果提示, AML 患者无论是 Th1 细胞因子还是 Th2 细胞因子均存在异常表达, 证实 AML 发病可能与 T 淋巴细胞因子分泌紊乱相关, 这与马兵等^[15]的研究结果相符。然而, 并非所有 Th2 细胞因子都分泌异常, 本研究结果显示, 两组 IL-6、TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 其可能原因在于 IL-6、TNF- α 在树突状细胞刺激下能促进 CD4⁺ T 淋巴细胞分化, 因此 IL-6、TNF- α 会受到其他 T 淋巴细胞因子负反馈调节。

Pearson 相关分析结果显示, DNMT1 表达水平与 IL-2、IL-4、IL-10、INF- γ 水平呈正相关 ($r = 0.574$ 、 0.619 、 0.527 、 $0.483, P < 0.05$), 与 TGF- β 水平呈负相关 ($r = -0.475, P < 0.05$)。进一步提示 DNMT1 与 T 淋巴细胞因子存在相互调控的作用。肿瘤微环境中的 T 淋巴细胞因子, 如 IL-10 等可以介导转录信

号传导与激活核因子- κ B 信号通路,上调 DNMT1 表达水平,进而促进 DNA 表达过程中的甲基化改变,导致肿瘤发生。此外,炎症细胞因子还能够增加 DNMT1 活性,亦可增强 DNMT1 的甲基化调控能力^[16-18]。另一方面,DNMT1 高表达可抑制部分淋巴细胞因子甲基化水平,促进部分淋巴细胞因子表达,导致肿瘤微环境异常^[19-20]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,DNMT1、IL-2、IL-4、IL-10、INF- γ 单独检测对 AML 无诊断价值($P>0.05$)。DNMT1 联合 IL-2、IL-4、IL-10、INF- γ 检测诊断 AML 的 AUC 分别为 0.918、0.711、0.756、0.726。这提示 AML 患者的 DNMT1 可联合 T 淋巴细胞因子共同辅助诊断 AML。

综上所述,AML 患者骨髓 DNMT1 表达水平上调,T 淋巴细胞因子表达失衡,DNMT1 表达水平与部分 T 淋巴细胞因子水平相关。DNMT1、T 淋巴细胞因子可能共同参与 AML 发病过程。本研究也存在一定局限性:受限于单中心研究,样本量较少;此外,本研究并未对 DNMT1、T 淋巴细胞因子参与 AML 发病的机制进行探讨。在后续研究中,本课题组将与相关研究单位进行合作,多中心收集样本,并通过基础实验进行机制研究。

参考文献

[1] ZHANG X Q,BUSTOS M A,SHOJI Y,et al. Acetylated DNMT1 downregulation and related regulatory factors influence metastatic melanoma patients survival[J]. Cancers (Basel),2021,13(18):4691.

[2] MASLAH N,BENAJIBA L N,GIRAUDIER S,et al. Clonal architecture evolution in myeloproliferative neoplasms: from a driver mutation to a complex heterogeneous mutational and phenotypic landscape[J]. Leukemia, 2023, 37 (5):957-963.

[3] QIN C,HU Y,ZHOU B,et al. Discovery of QCA570 as an exceptionally potent and efficacious proteolysis targeting chimera (PROTAC) degrader of the bromodomain and extra-terminal (BET) proteins capable of inducing complete and durable tumor regression[J]. J Med Chem, 2018,61(15):6685-6704.

[4] KHALEEL B,LUNENFELD E,KAPELUSHNIK J,et al. Effect of chemotherapy cytarabine and acute myeloid leukemia on the development of spermatogenesis at the adult age of immature treated mice[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(7):4013.

[5] WANG H J,ZHANG F C,XU T W,et al. DNMT1 involved in the analgesic effect of folic acid on gastric hypersensitivity through downregulating ASIC1 in adult offspring rats with prenatal maternal stress[J]. CNS Neurosci Ther,2023,29(6):1678-1689.

[6] 陈苏宁,王谦. 第 5 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类:前体淋巴细胞肿瘤分类更新解读[J]. 临床血液学杂志,

2023,36(3):148-152.

[7] 吴圣豪,陈松燕,石岳坚,等. DNA 甲基转移酶 DNMT1 与 EZH2 在急性髓系白血病中的表达及相关性研究[J]. 医学研究杂志,2016,45(4):94-97.

[8] PARK Y J,LEE S,LIM S,et al. DNMT1 maintains metabolic fitness of adipocytes through acting as an epigenetic safeguard of mitochondrial dynamics[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2021,118(11):e2021073118.

[9] CHAIYAWAT P,SIRIKAEW N,BUDPROM P,et al. Expression profiling of DNA methyl transferase I (DNMT1) and efficacy of a DNA-hypomethylating agent (decitabine) in combination with chemotherapy in osteosarcoma[J]. J Bone Oncol,2020,25:100321.

[10] HE J,LIU W T,GE X,et al. Arsenic-induced metabolic shift triggered by the loss of miR-199a-5p through Sp1-dependent DNA methylation[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2019,378:114606.

[11] TROWBRIDGE J J,SINHA A U,ZHU N,et al. Haploinsufficiency of dnmt1 impairs leukemia stem cell function through derepression of bivalent chromatin domains [J]. Genes Dev,2012,26(4):344-349.

[12] 武坤,晋臻,李铁勋,等. 沉默 DNMT1 减弱 WIF-1 基因启动子甲基化对慢性髓系白血病 K562 细胞生物学行为的影响[J]. 中国实验血液学杂志,2021,29(6):1768-1774.

[13] ENNIS S,CONFORTE A,O'REILLY E,et al. Cell-cell interactome of the hematopoietic niche and its changes in acute myeloid leukemia[J]. iScience,2023,26(6):106943.

[14] LUCIANO M,KRENN P W,HOREJS-HOECK J. The cytokine network in acute myeloid leukemia [J]. Front Immunol,2022,13:1000996.

[15] 马兵,马丽娜,沈扬,等. 急性白血病 Th1/Th2 细胞因子的表达及临床意义[J]. 中华保健医学杂志,2022,24(2):109-111.

[16] HOU Y,SHI J A,GUO Y F,et al. DNMT1 regulates polarization of macrophage-induced intervertebral disc degeneration by modulating SIRT6 expression and promoting pyroptosis in vivo[J]. Aging (Albany NY),2023,15 (10):4288-4303.

[17] 王莉,赵媛. 慢性乙型肝炎患者血清 sVAP-1、DNMT1、Tim-3 水平与肝功能指标及炎症因子的相关性[J]. 海南医学,2021,32(24):3158-3161.

[18] 黄滔,周兴路,毛曦轲,等. DNA 甲基化基因 DNMT1 的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(14):2595-2600.

[19] TING L,FENG Y Y,ZHOU Y,et al. IL-27 induces autophagy through regulation of the DNMT1/lncRNA MEG3/ERK/p38 axis to reduce pulmonary fibrosis[J]. Respir Res,2023,24(1):67.

[20] 朱伯谦,宋兵战,陈凯,等. DNA 甲基化调控 p16 表达在替格瑞洛改善血管内皮功能中的作用及机制[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2023,43(2):169-178.