

影响表观遗传学的药物在炎症性肠病治疗中的研究进展[△]

伍建中^{1,2*}, 刘 衡², 武琦梅¹, 杨旭芹¹, 张成桂², 巫秀美², 张 琪^{1,2#a}, 葛 建^{1,2#b}(1.上海华汇拓医药科技有限公司, 上海 201203; 2.大理大学云南省昆虫生物医药研发重点实验室/药用特种昆虫开发国家地方联合工程研究中心/中国西南药用昆虫及蛛形类资源开发利用协同创新中心, 云南 大理 671000)

中图分类号 R574.62;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)22-2806-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.22.21

摘要 目的:为影响表观遗传的药物开发和炎症性肠病的治疗提供参考。方法:以“表观遗传”“炎症性肠病”“溃疡性结肠炎”“克罗恩病”“Epigenetics”“Inflammatory bowel disease”“Ulcerative colitis”“Crohn’s disease”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询2000年1月1日—2020年5月31日发表的相关文献,从DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控和肠道菌群等方面就影响表观遗传学的药物在炎症性肠病的研究进展进行综述。结果与结论:共检索到相关文献100余篇,其中有效文献63篇。目前,影响DNA甲基化的药物(如RRx-001、表没食子儿茶素没食子酸酯、姜黄素等)、影响组蛋白修饰的药物(如丁酸钠、丙戊酸、羟肟酸等)、微RNA调控药物以及调节肠道菌群的药物(如VSL#3等)均具有治疗炎症性肠病的潜在作用。但因该病发病机制复杂,其基础研究和药物研究都异常困难,表观遗传学虽可为该病治疗提供新的思路,但是相关证据链并不完整,其对炎症性肠病的治疗作用是通过直接调控表观遗传还是间接调控来实现的,目前尚未完全清楚,还需要进一步研究。

关键词 表观遗传学;炎症性肠病;溃疡性结肠炎;克罗恩病

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn’s disease, CD)两种,是一种慢性、复发的炎症性疾病。其中,UC的炎性症状一般仅限于结肠黏膜表层,常发病于直肠,病变多位于乙状结肠和直肠;而CD的炎性症状发生部位更为深层,并好发于末端回肠和右半结肠^[1]。IBD好发于欧洲,在我国的发病率相对较低。研究显示,我国IBD发病率最高的城市为广东中山,已达3.44/10万,其中UC 2.22/10万、CD 1.22/10万^[2-3],其发病率逐年攀升,因我国人口基数较大,IBD的患者总人数不容乐观。

表观遗传学(Epigenetics)是研究在DNA序列不发生变化的条件下,在各种因素的影响下基因的表达出现可遗传变化的一门学科,其主要遗传机制包括DNA甲基化、组蛋白修饰和微RNA(miRNA)调控^[4]。随着表观遗传学研究的不断深入,影响表观遗传学的药物在肿瘤、自身免疫病、炎症疾病治疗领域中的研发取得了巨

大的进展,利用该类药物来人为干预疾病过程中的异常基因表达以实现疾病的治疗已成为当今医药科技领域的一个研究热点^[5]。研究显示,IBD的发展过程中存在着异常的表观遗传修饰^[6],因此推测,IBD的治疗可以通过影响表观遗传来实现。IBD常见的表观遗传调控为DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控^[7];此外,肠道菌群作为肠道微环境重要的组成部分,在IBD的表观遗传调控中发挥着重要的角色^[8]。基于此,笔者以“表观遗传”“肠道菌群”“炎症性肠病”“溃疡性结肠炎”“克罗恩病”“Epigenetics”“Intestinal flora”“Inflammatory bowel disease”“Ulcerative colitis”“Crohn’s disease”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询2000年1月1日—2020年5月31日发表的相关文献。结果,共检索到相关文献100余篇,其中有效文献63篇。现从DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控和肠道菌群等方面就影响表观遗传学的药物在IBD治疗中的研究进展进行综述,以期对相关药物开发和IBD的临床治疗提供参考。

1 DNA甲基化相关药物

1.1 DNA甲基化与IBD的关系

DNA甲基化是指甲基基团在DNA甲基化转移酶(DNMT)的作用下,与双核苷酸(CpG)中胞嘧啶上的第5位碳原子共价结合的过程^[9],DNA高甲基化可以阻碍转录因子进入启动子区域,通过发挥转录抑制等作用来调控相关蛋白的表达^[9]。由于DNA甲基化全程需要DNMT的参与,因此该过程也被称为“DNMT的甲基

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660605, No.81860765, No.81860742, No.82060780);上海市科学技术委员会科技计划项目(No.17401900600)

* 硕士研究生。研究方向:中药药理学。电话:021-51320623。E-mail: xw957049482@163.com

#a 通信作者:高级工程师,硕士生导师,博士。研究方向:抗肿瘤和心血管新药研发。电话:021-51320623。E-mail: zhen.zhang@foxmail.com

#b 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中枢神经及心脑血管类疾病的分子生物学机制,药效安全性机制,中枢神经、心脑血管及肿瘤类疾病1类创新药物研发。电话:021-51320623。E-mail: yu-fu01@hotmail.com

化”；也因此，基于DNA甲基化的药物研发主要是通过调节DNMT家族来实现。

早期DNA甲基化研究主要集中在患者的癌症易感性上。有学者在结肠炎患者的结肠细胞中观察到了与年龄相关的DNA甲基化增加，而该类甲基化容易导致基因变异和癌症的发生^[10-11]。此外，临床组织学研究发现，与健康成人相比，活动性UC患者的手术切除样本中与癌症发生相关的E-钙黏蛋白(CDH)、胶质细胞源性神经生长因子(GDNF)和成肌分化抗原1(MYOD1)等的编码基因均呈现出不同程度的甲基化^[12]。除癌症易感性之外，免疫相关基因位点也出现了异常的甲基化，相关学者发现IBD患者转染的B细胞中有49个甲基化CpG位点，其中半数以上的甲基化位点位于免疫调节功能基因^[13]，有学者采用Illumina 27K芯片分析了71例患有CD的妇女和儿童外周血中相关基因的甲基化水平后发现，IBD患者中有50个基因出现异常的甲基化，基因本体(GO)分析发现其差异甲基化基因主要集中在与IBD相关的几种途径，包括免疫和肠道菌群相关途径；而通路分析发现该过程中有辅助性T细胞17(Th17细胞)途径的参与^[14]。由此可见，DNA的甲基化在IBD的发病进程中均有出现，对DNA甲基化进行调控可以用来治疗IBD。

1.2 影响DNA甲基化的药物在IBD治疗中的研究进展

早期研发的DNA甲基转移酶抑制剂(DNMTI)主要用于恶性肿瘤相关疾病的治疗。RRx-001是由美国EpicentRX公司开发的一种二硝基阿司匹林衍生物，研究显示，RRx-001能够通过降低DNMT1和DNMT3a的表达水平，诱导内源性逆转录病毒ERV-fc2和ERV-L家族(MLT2B4和MLT1C49)的长末端重复序列(LTRs)的转录，从而上调干扰素(IFN)的表达等来抑制人结肠腺癌HCT116细胞的生长，并呈时间和剂量依赖趋势，且相对于其他抗肿瘤药物毒性的更低，有望成为治疗结肠癌的新药^[15]。6-硫鸟嘌呤(6-Thioguanine)能够与DNMT形成共价复合物，该复合物可通过抑制DNMT1的活性从而调控DNA甲基化^[16]。研究发现，6-硫鸟嘌呤和类固醇激素联用治疗IBD能延长患者的症状缓解时间，并且减少类固醇激素剂量，有效减少治疗的副作用，其主要机制为该药代谢产物包括6-硫鸟嘌呤核苷酸(6-TGNs)和6-甲基巯基嘌呤(6-MMP)能够抑制ras相关的C3肉毒毒素底物1(Rac1)的表达，导致活化的T淋巴细胞凋亡，从而发挥抗炎作用^[17]。表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是一种从绿茶中提取出的黄酮类化合物，能够干扰DNMT1与CpG胞嘧啶的结合，影响催化活性，从而调控DNMT对CpG胞嘧啶的甲基化修饰^[18]。研究显示，EGCG对IBD有一定的疗效，其能通过抑制细胞因子白细胞介素6(IL-6)、单核细胞趋化因子(MCP-1)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的释放，抑制CD3⁺T细胞和

CD68⁺巨噬细胞的浸润来减轻结肠炎症^[19]。姜黄素一种多酚类化合物，可通过共价阻断DNMT1的催化硫酸盐C1226来发挥对DNMT1的抑制作用^[20]，并能够通过发挥改善肠道菌群、调节免疫和抗氧化应激等作用来治疗IBD^[21]。尽管RRx-001、6-硫鸟嘌呤、EGCG和姜黄素可以用于治疗IBD，但是上述治疗作用是否与调节DNA甲基化直接相关尚未可知，还需要进一步研究。

2 组蛋白修饰相关药物

2.1 组蛋白修饰与IBD的关系

组蛋白是参与组成真核生物染色体的结构蛋白，一般情况下高度保守，但在翻译过程中，其N端氨基酸残基可以被共价修饰，进而改变染色体构型，导致转录激活或基因沉默，其修饰主要包括：乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等^[22]。其中，组蛋白乙酰化是目前被研究得最为深入的翻译后修饰过程。在组蛋白乙酰化过程中，乙酰基团(COCH₃)常通过组蛋白乙酰基转移酶(HAT)被加入至DNA中，引起染色体松弛而发生基因转录，而通过组蛋白去乙酰基转移酶(HDAC)去除乙酰基团则可导致染色体压缩而阻止转录^[23]。虽然，组蛋白乙酰化由HAT和HDAC调控，但IBD的相关研究表明，与IBD有关的乙酰化过程主要受HDAC调控^[24]。HDAC是一种特殊的酶家族，其能特异性地去除组蛋白和非组蛋白赖氨酸残基上的乙酰基团来调节启动子和染色体的状态，并以此来调节转录。HDAC根据其酵母组蛋白去乙酰化酶的同源性可分为4类：I类(HDAC1、2、3、8)、II类(HDAC4、5、6、7、9、10)、III类[沉默信息调节因子(SIRT)1-7]和IV类(HDAC11)^[25-26]，其中的HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC9和HDAC10异构体参与了肠道炎症^[27]，这为HDAC抑制剂类(HDACi)药物在IBD治疗领域的研发提供了充足的理论依据。

2.2 影响组蛋白修饰的药物在IBD治疗中的研究进展

HDACi按结构可分为羧酸盐类[包括丁酸盐和丙戊酸(VPA)]、异羟肟酸类[曲安奈德(TSA)、羟肟酸(SAHA)、KBH-A42、ITF2357和CKD-506等]、苯甲酰胺类(Entinostat、Mocetinostat等)、环肽类(α -apicidin、Depsiptptides等)^[28-29]。研究表明，HDACi可以通过调控免疫相关基因的表达来发挥治疗IBD的作用。已有研究表明，调节性T细胞可以调节免疫耐受和抑制过度炎症反应，而其调节功能的发挥需要对*Foxp3*基因叉头结构域中的赖氨酸进行乙酰化。在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的IBD模型小鼠中，TSA和VPA即被发现可以通过调控*Foxp3*基因叉头结构域中的赖氨酸乙酰化，诱导模型小鼠的调节性T细胞分化增加，从而发挥对IBD的治疗作用^[30]。Glauben R等^[31]的研究证实了这一结果，并且在进一步的实验中发现，HDAC9^{-/-}小鼠对DSS诱导的IBD具有高度的抵抗力，与此同时其CD4⁺*Foxp3*⁺T细胞水平也相应增加，提示TSA和VPA对DSS诱导的小鼠IBD可能是通过抑制HDAC9来实现的。此外，Glauben

R等^[32]研究发现,VPA和SAHA可以抑制DSS诱导的IBD模型小鼠的体质量减轻和结肠缩短,其机制可能与增加固有层单核细胞中的组蛋白3乙酰化、减少单核细胞分泌TNF- α 和CD4⁺T细胞分泌干扰素- γ (IFN- γ)有关。

除免疫调控之外,HDACi还可以通过调控IBD相关通路发挥治疗作用,核因子 κ B(NF- κ B)通路在IBD的发生和炎症进程中扮演着重要的角色,在DSS诱导的小鼠结肠炎模型中,ITF2357能够通过降低NF- κ B通路的活性来改善炎症,其作用机制可能与增加组蛋白3的乙酰化有关^[33]。CKD-506是一种新型HDAC6抑制剂,其可高度特异性地抑制HDAC6活性,相关研究表明,这种作用的机制可能与其可通过下调NF- κ B抑制蛋白I κ B α 的磷酸化和促炎因子(如IL-6、IL-8和TNF- α)的表达相关^[34]。但CKD-506是否可通过抑制HDAC6活性发挥IBD治疗作用,目前未见报道,其相关调控机制仍需要进一步研究。

除组蛋白去乙酰化相关药物之外,组蛋白甲基化相关药物在治疗IBD上也有一定的进展,组蛋白甲基增强子Zeste同源物2(EZH2)是一种主要的组蛋白甲基转移酶,其可对组蛋白H3上的赖氨酸27进行三甲基化,在免疫调节中起着重要作用^[35]。Zhou J等^[36]研究发现,选择性EZH2抑制剂GSK343和GSK126可改善DSS诱导的小鼠IBD症状,并延缓相关癌症的发作,且在IBD模型中使用的剂量少于癌症模型的1%,因此EZH2抑制剂可能是一种有效、安全和经济的IBD治疗药物^[37]。

目前,HDACi已逐步应用于临床。有研究报道,丁酸酯灌肠剂现已被用于治疗结肠炎患者,其作用可能与维持结肠正常屏障功能^[38]、降低患者的疾病活动指数以及调控NF- κ B通路等有关^[39]。NOD2基因能够通过调节肠道免疫、自噬调控功能、肠道微生态等来参与IBD的发生与发展,丁酸盐还可通过增加NOD2基因启动子区域的组蛋白乙酰化来增加该基因的表达^[40]。此外,其还可以解除HDAC对肠道碱性磷酸酶表达的抑制,从而起到增加肠道对细菌脂多糖的解毒作用^[41]等。总之,无论临床前研究还是临床实践均表明,丁酸盐在治疗IBD的过程中有肯定的疗效,但表观遗传学的调控机制和IBD的病理机制相对复杂,丁酸盐在表观遗传学上的调控机制和治疗IBD的具体机制仍需要进一步的研究。

3 非编码RNA调控相关药物

3.1 miRNA调控与IBD的关系

非编码RNA(Non-coding RNA)调控是近年来的热门研究内容之一,而miRNA是目前研究最为广泛的一类,miRNA通常为22个核苷酸的长度,在整个进化过程中具有高度保守的特点^[42]。miRNA可与Argonaut(Ago)蛋白家族成员组成RNA干扰-沉默复合物,这种复合物可通过与未翻译的mRNA的3'非翻译区(UTR)结合,抑制信使RNA(mRNA)的翻译或引起mRNA降解,从而调节蛋白翻译,进而影响人体的生理和病理过程^[43]。有学

者在UC患者的乙状结肠活检标本中发现,其miR-192表达水平明显下调。巨噬细胞抑制肽2 α (MIP2 α)是一种由上皮细胞表达的CXC趋化因子,而miR-192可以通过降低MIP2 α 的表达来发挥对UC炎症细胞趋化的抑制作用^[44]。此外,miRNA还能参与调控NF- κ B通路的活性,比如miR-146、miR-122、miR-132、miR-126、miR-19a等;参与调控肠上皮屏障功能,如miR-21、miR-150、miR-200等;参与调节结肠上皮细胞的自噬活性,如miR-30、miR-130、miR-106、miR-93、miR-196等^[45-46]。由此可见,miRNA在IBD的发生机制中起着至关重要的作用,设计miRNA相关药物对特定miRNA进行干预可以用来治疗IBD。

3.2 miRNA相关药物在IBD治疗中的研究进展

由于缺乏将miRNA稳定、高效、安全地递送至相应靶器官的药物递送系统,miRNA相关药物的研发受到了一定的限制。而随着RNA分子递送技术的提高,靶向miRNA药物的研发变得更加现实。聚乙烯亚胺(PEI)是一种带正电荷的聚合物,其可在体外与miRNA通过静电相互作用形成复合物,而在体内则可通过“质子海绵效应”协助miRNA从复合物中逸出,以此来发挥靶向效应^[47]。但目前仅在临床前研究中发现了少许靶向miRNA药物治疗IBD相关癌症的文献。相关研究发现,PEI/miR-145能够减少人结肠腺癌细胞HCT116细胞源性异种移植(CDX)模型小鼠肿瘤的生长^[48];miR-33a和PEI的复合物能够在体外对人结肠癌LS174T细胞产生抑制效果^[49]。尽管miRNA在体内体外实验中取得了良好的抑瘤效果,然而受制于现有递送系统的发展现状,通过靶向调节miRNA的表达来治疗IBD的药物研发尚待进一步深入。

此外,还有少许药物能够通过间接调控miRNA的表达来治疗IBD。黑树莓花青素是黑树莓的主要活性物质,相关研究发现,黑树莓花青素在体外能够抑制结肠癌细胞系的增殖,并能够下调miR-338-5p的表达;结肠组织的miRNA基因芯片检测结果显示,在经偶氮甲烷(AOM)/DSS联合诱导建立的炎症相关性结直肠癌模型小鼠饮食中添加黑树莓花青素后,黑树莓花青素能够通过调控miR-338-5p来预防癌症,其机制可能与增加SIRT1的表达,从而降低低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)的表达有关^[50-51]。除此之外,相关研究还发现,白藜芦醇能够通过下调miR-31表达、减少Th17细胞分泌的方式来治疗2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的小鼠结肠炎^[52]。

近年来的药物与临床研究表明,通过靶向调控基因的表达来治疗相应疾病已经成为一种趋势,miRNA对于基因表达的调控机制和miRNA在IBD发病机制中的作用使得基于miRNA的靶向IBD治疗药物研发有了有力的理论支持和巨大的开发应用前景,但受限于当下药物递送系统的制备工艺,再加之现有能够间接调控相关miRNA表达的药物较少,miRNA相关IBD治疗药物的

研发任重道远。

4 肠道菌群

肠道菌群是寄居在人体肠道微生物的总称,在建立和维持身体健康方面发挥着重要作用^[53]。表观遗传学修饰是由一系列动态的酶引起的,而肠道菌群及其代谢产物改变可导致各种表观遗传学相关酶的表达,如短链脂肪酸(SCFAs)类、多酚类和多胺类代谢物,可以调控表观遗传修饰物如HAT、HDAC、DNMTs、DNA去甲基化酶、组蛋白甲基转移酶的表达水平^[54-55]。而在IBD患者中在出现异常表观遗传修饰的同时,还伴随着肠道菌群的失衡^[18]。可见,对肠道菌群进行干预或许能够逆转异常表观遗传修饰,从而发挥治疗IBD的作用。

4.1 肠道菌群在IBD治疗中的研究进展

早期人们发现,抗生素能够调节肠道菌群,但是抗生素对于肠道菌群的调节作用参差不齐,用于治疗IBD改善程度也比较低,并且还存在着病原菌耐药的情况,其临床使用受到一定的限制^[56-57]。随着研究的不断深入,人们发现可以引入特定的细菌或益生菌来使肠道菌群恢复平衡以改变IBD的病理状态。例如,大肠杆菌Nissle 191,在临床上被证实在UC的治疗中,患者的客观缓解率和复发情况与传统治疗药物美沙拉嗪等同^[58]。此外,乳酸菌GG、双歧杆菌菌株和布拉氏酵母菌等益生菌对IBD的治疗也有一定效果:与单独使用美沙拉嗪治疗相比,单用益生菌或与美沙拉嗪联合治疗均能显著降低患者复发率并延长缓解时间^[59-60]。除引入单个菌株外,临床上还通过引入多个菌株来治疗IBD。VSL#3是一套由8种细菌菌株组成的补充剂,临床研究证实,其能显著降低UC患者的病情严重程度^[60],然而这种方法的益生菌移植效果往往很差,而且在停药2周后移植菌株便消失殆尽,需要长期用药^[61]。粪便菌群移植(FMT)是将处理过的粪便从捐赠者转移到接受者胃肠道中的一种方法,该方法相对益生菌移植持续效果更长,是一种更有潜力的治疗手段^[62]。但由于捐赠者和接受者的肠道菌群的差异性,FMT治疗效果的个体差异性较大。有研究报道,富含产SCFAs的供体的肠道菌群FMT更加有效,推测这种治疗效果与SCFAs则可以通过干预表观遗传相关酶的表达有关^[63]。此外,在FMT移植之前通过高通量测序等技术检测患者的肠道菌群状况^[64],再有针对性地选择供体,或许是一个提升治疗效果的有效办法。

表观遗传学是指在DNA序列不发生变化的条件下,基因的表达在各种因素影响下导致可遗传的变化,而肠道菌群是肠道微环境的重要组成部分且可以通过自身代谢物等来调控表观遗传。表观遗传学和肠道菌群均为当下的研究热点,均可作为IBD的机制研究和药物研发提供新的思路,但目前尚未形成完整的证据链证实肠道菌群对IBD的治疗是基于表观遗传学调控来实现,表观遗传的变化究竟是肠道菌群调控还是只是其代谢产

物对表观遗传相关酶的影响所导致的结果,尚待进一步研究。

5 结语

IBD是一种由免疫、遗传和环境等多因素导致的疾病。因其发病机制的复杂性,导致该病不论是基础研究还是药物研发都异常困难。目前,表观遗传学在IBD上的机制研究和药物研发都取得了巨大的进步,但同时研究者也应该清醒认识到,表观遗传学不太可能解决IBD所有悬而未决的问题。表观遗传学更像是一门“纽带”学科,可将其整合到更大的生物分析模型中,与其他新兴的研究学科(如转录组学、基因组学和代谢组学等)组合起来,共同研究IBD。

目前,有越来越多的通过影响表观遗传学的IBD治疗药物被发现,使得表观遗传学在IBD治疗中的应用也变得越来越现实。但是现有药物的作用机制仍不明确,尚没有完整的证据链可以表明对于IBD的治疗作用就是通过影响表观遗传来实现的。此外,今后可尝试在表观遗传学研究中引入生物标志物,以针对不同的患者进行个体化的表观遗传学药物调控,以此来提供个性化的临床治疗,为更多的IBD患者带来福音。

参考文献

- [1] KANAUCHI O, SERIZAWA I, ARAKI Y, et al. Germinated barley foodstuff, a prebiotic product, ameliorates inflammation of colitis through modulation of the enteric environment[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(2):134-141.
- [2] QIAO Y, RAN Z. Potential influential factors on incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in mainland China[J]. *JGH Open*, 2020, 4(1):11-15.
- [3] NG SC, SHI HY, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2018, 390(10114):2769-2778.
- [4] BIRD A. Perceptions of epigenetics[J]. *Nature*, 2007, 447(7143):396-398.
- [5] 江芮,吕柯舜,潘学峰,等.表观遗传药物研发的现状与挑战[J]. *生物技术通报*, 2019, 35(8):213-225.
- [6] RENZ H, VON MUTIUS E, BRANDTZAEG P, et al. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(4):273-277.
- [7] RAY G, LONGWORTH MS. Epigenetics, DNA organization, and inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(2):235-247.
- [8] JAWAD N, DIREKZE N, LEEDHAM SJ. Inflammatory bowel disease and colon cancer[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2011. DOI: 10.1007/978-1-4614-0944-1_28.
- [9] SCHMIDL C, KLUG M, BOELD TJ, et al. Lineage-specific DNA methylation in T cells correlates with histone methylation and enhancer activity[J]. *Genome Res*, 2009, 19(7):1165-1174.
- [10] ISSA JP, AHUJA N, TOYOTA M, et al. Accelerated age-

- related CpG island methylation in ulcerative colitis[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(9):3573-3577.
- [11] EMMETT RA, DAVIDSON KL, GOULD NJ, et al. DNA methylation patterns in ulcerative colitis-associated cancer: a systematic review[J]. *Epigenomics*, 2017, 9(7):1029-1042.
- [12] SAITO S, KATO J, HIRAOKA S, et al. DNA methylation of colon mucosa in ulcerative colitis patients: correlation with inflammatory status[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(9):1955-1965.
- [13] LIN Z, HEGARTY JP, YU W, et al. Identification of disease-associated DNA methylation in B cells from Crohn's disease and ulcerative colitis patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(12):3145-3153.
- [14] NIMMO ER, PRENDERGAST JG, ALDHOUS MC, et al. Genome-wide methylation profiling in Crohn's disease identifies altered epigenetic regulation of key host defense mechanisms including the Th17 pathway[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(5):889-899.
- [15] ZHAO H, NING S, NOLLEY R, et al. The immunomodulatory anticancer agent, RRx-001, induces an interferon response through epigenetic induction of viral mimicry[J]. *Clin Epigenetics*, 2017. DOI:10.1186/s13148-017-0312-z.
- [16] NIELSEN SN, GRELL K, NERSTING J, et al. DNA-thioguanine nucleotide concentration and relapse-free survival during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia (NOPHO ALL2008): a prospective substudy of a phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4):515-524.
- [17] DE BOER NK, VAN BODEGRAVEN AA, JHARAP B, et al. Drug insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4(12):686-694.
- [18] YIANNAKOPOULOU EC. Targeting DNA methylation with green tea catechins[J]. *Pharmacology*, 2015, 95(3/4):111-116.
- [19] DU Y, DING H, VANARSA K, et al. Low dose epigallocatechin gallate alleviates experimental colitis by subduing inflammatory cells and cytokines, and improving intestinal permeability[J]. *Nutrients*, 2019. DOI: 10.3390/nu11081743.
- [20] LIU Z, XIE Z, JONES W, et al. Curcumin is a potent DNA hypomethylation agent[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(3):706-709.
- [21] BURGE K, GUNASEKARAN A, ECKERT J, et al. Curcumin and intestinal inflammatory diseases: molecular mechanisms of protection[J]. *Int J Mol Sci*, 2019. DOI: 10.3390/ijms20081912.
- [22] KOUZARIDES T. Chromatin modifications and their function[J]. *Cell*, 2007, 128(4):693-705.
- [23] SHAHBAZIAN MD, GRUNSTEIN M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation[J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76(1):75-100.
- [24] SACCANI S. Dynamic changes in histone H3 Lys 9 methylation occurring at tightly regulated inducible inflammatory genes[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(17):2219-2224.
- [25] CHOUDHARY C, KUMAR C, GNAD F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions[J]. *Science*, 2009, 325(5942):834-840.
- [26] REICHERT N, CHOUKRALLAH MA, MATTHIAS P. Multiple roles of class I HDACs in proliferation, differentiation, and development[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(13):2173-2187.
- [27] FELICE C, LEWIS A, ARMUZZI A, et al. Review article: selective histone deacetylase isoforms as potential therapeutic targets in inflammatory bowel diseases[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(1):26-38.
- [28] CANTLEY MD, HAYNES DR. Epigenetic regulation of inflammation: progressing from broad acting histone deacetylase (HDAC) inhibitors to targeting specific HDACs[J]. *Inflammopharmacology*, 2013, 21(4):301-307.
- [29] DEKKER FJ, VAN DEN BOSCH T, MARTIN NI. Small molecule inhibitors of histone acetyltransferases and deacetylases are potential drugs for inflammatory diseases[J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(5):654-660.
- [30] TAO R, DE ZOETEN EF, OZKAYNAK E, et al. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells[J]. *Nat Med*, 2007, 13(11):1299-1307.
- [31] GLAUBEN R, SIEGMUND B. Inhibition of histone deacetylases in inflammatory bowel diseases[J]. *Mol Med*, 2011, 17(5/6):426-433.
- [32] GLAUBEN R, BATRA A, FEDKE I, et al. Histone hyperacetylation is associated with amelioration of experimental colitis in mice[J]. *J Immunol*, 2006, 176(8):5015-5022.
- [33] GLAUBEN R, BATRA A, STROH T, et al. Histone deacetylases: novel targets for prevention of colitis-associated cancer in mice[J]. *Gut*, 2008, 57(5):613-622.
- [34] LEE JW, LEE SM, CHUN J, et al. Novel histone deacetylase 6 inhibitor CKD-506 Inhibits NF-kappaB signaling in intestinal epithelial cells and macrophages and ameliorates acute and chronic murine colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(6):852-862.
- [35] YAMAGISHI M, UCHIMARU K. Targeting EZH2 in cancer therapy[J]. *Curr Opin Oncol*, 2017. DOI: 10.1097/COO.0000000000000390.
- [36] ZHOU J, HUANG S, WANG Z, et al. Targeting EZH2 histone methyltransferase activity alleviates experimental intestinal inflammation[J]. *Nat Commun*, 2019. DOI:10.1038/s41467-019-10176-2.

- [37] HIGASHIMORI A, WATANABE T, NADATANI Y, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its role in NSAID-induced enteropathy[J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(3):659-668.
- [38] PLOGER S, STUMPF F, PENNER GB, et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06553.x.
- [39] LUHRS H, GERKE T, MULLER JG, et al. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(4):458-466.
- [40] LE BOURHIS L, BENKO S, GIRARDIN SE. Nod1 and Nod2 in innate immunity and human inflammatory disorders[J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(6):1479-1484.
- [41] HINNEBUSCH BF, HENDERSON JW, SIDDIQUE A, et al. Transcriptional activation of the enterocyte differentiation marker intestinal alkaline phosphatase is associated with changes in the acetylation state of histone H3 at a specific site within its promoter region in vitro[J]. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(2):237-244.
- [42] PAULEY KM, CHAN EK. MicroRNAs and their emerging roles in immunology[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. DOI:10.1196/annals.1443.009.
- [43] BARTEL DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2):281-297.
- [44] WU F, ZIKUSOKA M, TRINDADE A, et al. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(5):1624-1635.
- [45] CHEN WX, REN LH, SHI RH. Implication of miRNAs for inflammatory bowel disease treatment: systematic review[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(2):63-70.
- [46] 周鹏志, 陈斌, 胡品津, 等. miR-19a对溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(9):1325-1328.
- [47] ZHANG Y, WANG Z, GEMEINHART RA. Progress in microRNA delivery[J]. *J Control Release*, 2013, 172(3):962-974.
- [48] IBRAHIM AF, WEIRAUCH U, THOMAS M, et al. MicroRNA replacement therapy for miR-145 and miR-33a is efficacious in a model of colon carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15):5214-5224.
- [49] THOMAS M, LANGE-GRUNWELLER K, WEIRAUCH U, et al. The proto-oncogene Pim-1 is a target of miR-33a[J]. *Oncogene*, 2012, 31(7):918-928.
- [50] 毕秀丽, 吴春福, 赵余庆, 等. 美国黑树莓的肿瘤预防生物活性研究进展[J]. *中草药*, 2012, 43(11):2295-2299.
- [51] 郭君, 毛丽萍, 李倩倩, 等. 黑树莓花青素靶向调控 miR-338-5p/SIRT1 相关信号通路对结肠直肠癌的化学预防作用[J]. *中草药*, 2018, 49(4):853-858.
- [52] ALRAFAS HR, BUSBEE PB, NAGARKATTI M, et al. Resveratrol downregulates miR-31 to promote regulatory cells during prevention of TNBS-induced colitis[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020. DOI:10.1002/mnfr.201900633.
- [53] MATIJASIC M, MESTROVIC T, PERIC M, et al. Modulating composition and metabolic activity of the gut microbiota in IBD patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2016. DOI:10.3390/ijms17040578.
- [54] AOYAMA M, KOTANI J, USAMI M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways[J]. *Nutrition*, 2010, 26(6):653-661.
- [55] BHAT MI, KAPILA R. Dietary metabolites derived from gut microbiota: critical modulators of epigenetic changes in mammals[J]. *Nutr Rev*, 2017, 75(5):374-389.
- [56] SOKOL H. Probiotics and antibiotics in IBD[J]. *Dig Dis*, 2015, 32(S1):10-17.
- [57] KHAN KJ, ULLMAN TA, FORD AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4):661-673.
- [58] KATO K, MIZUNO S, UMESAKI Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(10):1133-1141.
- [59] DO VT, BAIRD BG, KOCKLER DR. Probiotics for maintaining remission of ulcerative colitis in adults[J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(3):565-571.
- [60] GUSLANDI M. Saccharomyces boulardii plus rifaximin in mesalamine-intolerant ulcerative colitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010. DOI:10.1097/MCG.ob013e3181cb4233.
- [61] MALDONADO-GOMEZ MX, MARTINEZ I, BOTTACINI F, et al. Stable engraftment of bifidobacterium longum AH1206 in the human gut depends on individualized features of the resident microbiome[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(4):515-526.
- [62] KHORUTS A, DICKSVED J, JANSSON JK, et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(5):354-360.
- [63] DUVALLET C, ZELLMER C, PANCHAL P, et al. Framework for rational donor selection in fecal microbiota transplant clinical trials[J]. *PLoS One*, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0222881.
- [64] WANG ZK, YANG YS, CHEN Y, et al. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40):14805-14820.

(收稿日期:2020-07-07 修回日期:2020-10-22)
(编辑:孙冰)