

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2019 年 9 月 8 日      第 27 卷      第 17 期      (Volume 27 Number 17)**



**17/2019**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

## 目次

2019年9月8日 第27卷 第17期 (总第637期)

## 述评

- 1043 姜黄素抗肝细胞癌作用机制新进展

李苗, 任正刚, 崔杰峰

- 1050 组蛋白乙酰化与DNA甲基化的交互调控在肝脏炎症反应中的作用

王瑶, 龚作炯

## 基础研究

- 1055
- ELMO1*
- 基因甲基化检测在胃癌早期诊断中的价值

宋健, 黎萍, 袁桂红, 贾真, 张荣琳, 王发宝, 钟国柄, 李依倪, 钟敦璟

- 1062 胃泌素在结肠癌患者中的表达及其受体拮抗剂对人结肠癌细胞株的抑制作用及其对P38信号转导通路的影响

王斌峰, 郑丽芳, 徐秀华, 黄锋

## 文献综述

- 1070 miR-155在炎症性肠病中的免疫作用机制研究进展

朱凤, 范恒, 刘星星

- 1076 核苷酸结合寡聚化结构域样受体含pyrin结构域蛋白6在炎症性肠病中作用机制研究进展

朱凤, 刘星星, 范恒

- 1083 FHL2在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

朱翠翠, 康海锋, 仇建伟, 钱俊波, 刘宏斌, 张冬梅

- 1088 失重环境对消化系统创伤和应激损伤及修复研究进展

李彬彬, 陈正阳, 郭松, 孙宏伟, 崔彦

- 1095 消化性溃疡合并高血压诊疗现状及其免疫功能研究进展

徐思楠, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊

## 临床实践

- 1100 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与甲状腺功能的关系

刘良, 李萍, 宓余强, 刘勇钢, 张鹏

## 消 息

- 1049 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1069 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1087 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1099 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

元海成, 南开大学附属南开医院胃肠外科副主任医师, 天津市中西医结合学会外科并发症专业委员会副主委、世界华人消化杂志编委, 论文、著作、科研成果: 第一作者在本专业核心期刊发表论文20篇, SCI论文6篇; 影响因子总计为9.776. 中华牌核心期刊论文3篇; 核心期刊11篇. 支持参与多项省市级临床研究课题5项. 获得“一种胆囊管撑开装置”的实用新型发明专利. 主持策划“腹腔镜胆囊切除术日间病房”及“无痛病房”组建工作. 组建天津市南开医院临床肠内肠外营养规范治疗小组, 开展微创外科“三师”(医师, 营养师, 护师)查房. 开展腹腔镜疝修补技术, 覆盖全部腹外疝病种, 丰富南开医院收治病种等.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-09-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

## EDITORIAL

1043 Advances in understanding of mechanism of anti-hepatocellular carcinoma effects of curcumin

*Li M, Ren ZG, Cui JF*

1050 Role of histone acetylation and DNA methylation in hepatic inflammatory response

*Wang Y, Gong ZJ*

## BASIC RESEARCH

1055 Value of *ELMO1* gene methylation detection in early diagnosis of gastric cancer*Song J, Li P, Yuan GH, Jia Z, Zhang RL, Wang FB, Zhong GB, Li YN, Zhong DJ*

1062 Expression of gastrin in colon cancer and its effect on human colon cancer cell proliferation and P38 signal transduction pathway

*Wang BF, Zheng LF, Xu XH, Huang F*

## REVIEW

1070 Role of miR-155 in pathogenesis of inflammatory bowel disease

*Zhu F, Fan H, Liu XX*

1076 Role of NLRP6 in inflammatory bowel disease

*Zhu F, Liu XX, Fan H*

1083 Role of FHL2 in digestive system malignancies

*Zhu CC, Kang HF, Qiu JW, Qian JB, Liu HB, Zhang DM*

1088 Progress in research of digestive system trauma and stress injury under microgravity environment

*Li BB, Chen ZY, Guo S, Sun HW, Cui Y*

1095 Peptic ulcer complicated with hypertension: Diagnosis, treatment, and changes in immunologic function

*Xu SN, Chen X, Sun YT, Li GX*

## CLINICAL PRACTICE

1100 Relationship between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B

*Liu L, Li P, Mi YQ, Liu YG, Zhang P*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yuan Hai-Cheng, Associate Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Nankai Hospital, No. 122, Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** September 8, 2019

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

# 组蛋白乙酰化与DNA甲基化的交互调控在肝脏炎症反应中的作用

王瑶, 龚作炯

王瑶, 龚作炯, 武汉大学人民医院感染科 湖北省武汉市 430060

龚作炯, 教授. 主要从事慢性肝病的防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81870413.

作者贡献分布: 此研究设计由龚作炯提供; 研究过程由王瑶与龚作炯完成; 论文写作由王瑶与龚作炯完成; 研究过程与论文写作由龚作炯提供技术支持和指导.

通讯作者: 龚作炯, 教授, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院感染科. [zjgong@163.com](mailto:zjgong@163.com)  
电话: 027-8041911-88385

收稿日期: 2019-04-03

修回日期: 2019-05-17

接受日期: 2019-06-05

在线出版日期: 2019-09-08

## Role of histone acetylation and DNA methylation in hepatic inflammatory response

Yao Wang, Zuo-Jiong Gong

Yao Wang, Zuo-Jiong Gong, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371789.

Corresponding author: Zuo-Jiong Gong, Professor, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. [zjgong@163.com](mailto:zjgong@163.com)

Received: 2019-04-03

Revised: 2019-05-17

Accepted: 2019-06-05

Published online: 2019-09-08

## Abstract

In recent years, many studies have confirmed that the interaction between histone acetylation and DNA methylation plays an important role in the process of hepatic inflammatory response. This article systematically introduces the role of histone acetylation and DNA methylation in the liver inflammatory response, as well as the current research status, existing problems, and corresponding solutions, with an aim to help find new potential intervention strategies for the control of hepatic inflammatory response.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Histone acetylation; DNA methylation; Hepatic inflammatory response

Wang Y, Gong ZJ. Role of histone acetylation and DNA methylation in hepatic inflammatory response. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(17): 1050-1054

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1050.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i17.1050>

## 摘要

近年来, 许多研究证实, 组蛋白乙酰化与DNA甲基化的交互调控在肝脏炎症反应过程中发挥了重要作用. 本文较系统地介绍了组蛋白乙酰化与DNA甲基化在肝脏炎症反应中的研究现状、存在的问题及相应的解决方案, 为肝脏炎症反应的控制寻找新的潜在干预策略.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 组蛋白乙酰化; DNA甲基化; 肝脏炎症

**核心提要:** 肝脏炎症反应是肝脏疾病过程中常见的病理反应, 也是肝脏疾病转归的关键因素。近年来, 许多研究证实, 组蛋白乙酰化与DNA甲基化调控在肝脏炎症的发病机制中发挥了重要作用。

王瑶, 龚作炯. 组蛋白乙酰化与DNA甲基化的交互调控在肝脏炎症反应中的作用. 世界华人消化杂志 2019; 27(17): 1050-1054

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1050.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i17.1050>

## 0 引言

肝脏炎症反应包括无菌性炎症和感染性炎症, 而持续性的炎症反应可促进肝脏疾病的进展<sup>[1]</sup>。研究表明, 以通过蛋白质复合物的翻译后修饰而不改变基础遗传DNA序列而发生的遗传基因表达变化为特点的表现遗传学对肝脏炎症反应有着复杂的调控机制<sup>[2]</sup>, 这些翻译后修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、SUMO化(sumoylation)、泛素化、羧基化和糖基化, 以及DNA甲基化修饰<sup>[3,4]</sup>。而组蛋白乙酰化与DNA甲基化的交互调控通过调控基因的转录和沉默来影响疾病的发生发展<sup>[5]</sup>。本文就组蛋白乙酰化和DNA甲基化的交互调控对肝脏炎症反应的影响作一述评, 以期深入阐明表观遗传调控肝脏炎症反应的分子机制。

## 1 组蛋白乙酰化调控肝脏炎症反应

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs), 顾名思义是修饰结合染色体上的经典组蛋白分子的酶, 包括组蛋白H3、组蛋白H4, 这些组蛋白上存在丰富的赖氨酸(lysine, 缩写为“K”)位点, 如H3上的第9个赖氨酸位点H3K9容易被乙酰化(acetylation, 缩写为“ac”)修饰, 则简称为“H3K9ac”。但随着深入的研究发现, HDACs也可修饰非组蛋白, 这些组蛋白/非组蛋白上存在着数量不一的赖氨酸位点, 这些位点被乙酰化修饰的程度也各不相同。例如, 作为晚期炎症介质的非组蛋白的高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)同样也可以受乙酰化调控, 当核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)中的lysine被高度乙酰化时, 其与染色质结合疏松, 可由细胞核转移入细胞质, 并使其在细胞质内聚集从而不能进入细胞核, 此时分泌至胞外的HMGB1增多, 诱导的炎症反应也随之增强<sup>[6]</sup>。

本课题组长期从事组蛋白乙酰化调控与肝脏炎症反应的相关研究, 肝衰竭的发生发展的实质是肝脏内巨噬细胞参与的“二次打击”<sup>[7]</sup>, 我们发现不管是广谱的

HDACs抑制剂Entinostat(MS-275)、Trichostatin A(TSA), I类HDAC分子HDAC2的特异性抑制剂Santacruzamate A(CAY10683), 还是II类HDAC分子HDAC6的特异性抑制剂Ricolinostat(ACY-1215)均可抑制肝衰竭过程中内毒素(lipopolysaccharide, LPS)诱导的M1型巨噬细胞活化<sup>[8-11]</sup>。深入的机制研究发现, 这些HDACs酶或是调控组蛋白H3/H4, 或是调控非组蛋白核转录因子 $\kappa$ B(nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)来影响炎症相关途径<sup>[9]</sup>。组蛋白乙酰化调控肝脏炎症反应的过程中也存在诸多值得深入研究的问题, 如组蛋白H3/H4本身也可作为炎症因子诱导肝脏炎症反应<sup>[12]</sup>, 但这些组蛋白是否源于细胞核, 其出核胞外释放的机制是否与HMGB1类似除了被乙酰化修饰, 其他类型的表观遗传修饰是否也可诱导这些组蛋白胞质移位越来越多参与炎症反应的分子, 如三羧酸循环中与M1型巨噬细胞活化能量代谢有关的关键调控分子异柠檬酸脱氢酶-1(isocitrate dehydrogenase-1, IDH1)也可直接受乙酰化调控, 但这些分子上的哪些赖氨酸位点容易受乙酰化调控都值得深入研究。

同时对于肝脏感染性炎症, 我们发现乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)患者肝脏炎症反应越严重, 其血液、外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)及肝脏组织内的HDACs活性越高<sup>[8,13,14]</sup>, 且经恩替卡韦(entecavir, ETV)抗病毒治疗24 wk后, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝脏的炎症程度明显降低并伴有HDAC2、HDAC6及组蛋白H3的水平下降, 这说明在在抗病毒治疗过程中乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV DNA)的变化与组蛋白H3乙酰化程度有关<sup>[14]</sup>。至于组蛋白H3的乙酰化修饰主要发生在HBV复制过程中哪一个关键分子(如乙HBV X基因(HBx)、前基因组RNA(pregenomicRNA, pgRNA)、环状DNA分子(covalently closed circular DNA, cccDNA)上; H3上几号赖氨酸位点容易发生乙酰化修饰; 除了乙酰化修饰H3上的赖氨酸位点, 其他修饰方式如甲基化修饰是否也改变H3的构象; 除H3之外的其他组蛋白是否同样也被修饰, 都有待进一步研究。但可以肯定的是, 自Pollicino等<sup>[15]</sup>首次发现组蛋白H3与H4均可直接与cccDNA发生结合, 改变H3/H4的乙酰化程度就可间接地调控HBV cccDNA微小染色体的转录水平以来, 科学家得出启示, 只要改变结合在cccDNA上H3/H4的水平就可影响cccDNA的转录水平, 不管是乙酰化还是其他方式的表观遗传调控。故Rivière等<sup>[16]</sup>发现组蛋白甲基转移酶SETDB1对组蛋白H3上第9号赖氨酸进行3甲基化修饰(简称“H3K9me3”)来改变cccDNA染色质结构, 进而调控HBV cccDNA转录水平。



## 2 DNA甲基化调控肝脏炎症反应

DNA甲基化是指基因组CpG岛二核苷酸第5位碳原子在DNA甲基转移酶(DNA methylation, DNMT)的催化下结合一个甲基基团, 其产物称为5-甲基胞嘧啶(5-mC)。CpG岛是人类基因组二核苷酸富含序列, 通常位于基因启动子区域。甲基化程度越高, 其转录活性越低; 而去甲基化可使基因的转录活性增强。越来越多的证据表明, DNA甲基化调控巨噬细胞在慢性炎症、炎症性疾病中发挥着重要作用<sup>[17]</sup>。而肝脏炎症反应对于肝衰竭、肝纤维化、非酒精性脂肪肝等疾病的发生发展都明显的促进作用。

DNMT1抑制剂5-aza-2'-deoxycytidine(5-azadC)干预LPS诱导的RAW264. 7巨噬细胞中发现, 细胞因子信号传导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)启动子甲基化水平减少, SOCS1表达升高, 抑制Janus激酶2(janus kinase 2, JAK2)/信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路, 减少了炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)的释放, 抑制组织炎症损伤<sup>[18]</sup>。因此, 在肝脏炎症反应过程中运用DNMT1抑制剂是否可以减轻炎症损伤则有待进一步研究。

分离四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl<sub>4</sub>)诱导的肝纤维化小鼠的肝脏巨噬细胞, 通过DNA甲基化测序发现了与CpG岛相关的26个基因启动子区域的甲基化状态, 其中鉴定出的脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸磷酸酶相互作用蛋白2(proline serine threonine phosphatase interacting protein 1, PSTPIP2)基因高甲基化状态由DNMT3a和DNMT3b介导, PSTPIP2的去甲基化状态可增强PSTPIP2的表达, 诱导替代性活化巨噬细胞(M2型巨噬细胞)极化抑制肝纤维化中经典活化巨噬细胞(M1型巨噬细胞)极化, 来减轻小鼠肝脏炎症反应, 进而缓解肝纤维化<sup>[19]</sup>。故DNMT同样可以通过调控巨噬细胞的极化影响肝纤维化的转归。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是H<sub>2</sub>S的前体, 其通过胱硫醚 $\beta$ -合酶(cystathionine  $\beta$ -synthase)和胱硫醚 $\gamma$ -裂解酶(cystathionine  $\gamma$ -lyase, CSE)催化的转硫途径形成, 并且可用作炎症的新型调节剂。Hcy可抑制巨噬细胞中CSE的表达和H<sub>2</sub>S的产生, 引起CSE启动子区DNMT和DNA甲基化水平的增加<sup>[20]</sup>。深入研究发现, CSE启动子区富含CpG岛, 可被DNA甲基化修饰, 有助于巨噬细胞中CSE转录和H<sub>2</sub>S产生的减少, 从而促进动脉粥样硬化的发展<sup>[21]</sup>。同样地, 在肝脏脂质代谢障碍引起的炎症反应过程中, 甲基化修饰CSE是否也可作为肝脏脂质代谢类疾病潜在的治疗靶点则有待进一步研究。

## 3 DNA甲基化与乙酰化交互调控肝脏炎症反应

早在1998年*Nature*发文报道了DNA甲基化与乙酰化交互作用的物质基础, 即基因启动子区域的CpG岛被甲基化修饰时, 甲基化DNA特异性的转录抑制分子甲基CpG结合蛋白2(methyl CpG binding protein 2, MeCP2)则可与甲基化的CpG结合, 随后与SIN3转录调控蛋白家族成员A(SIN3 transcription regulator family member A, Sin3A)结合, 并进一步与异二聚体Mad/Max形成复合物, 募集HDACs<sup>[22]</sup>。但进一步研究发现, DNA甲基化与组蛋白乙酰化直接存在更直接的关联: DNMT1 686-812氨基酸残基可与HDAC1直接结合, HDAC1催化区域内的150-242氨基酸残基可与DNMT1结合<sup>[23]</sup>。

除了此之外参与DNA羟甲基化过程的DNA去甲基化酶(ten-eleven translocation, TET)同样也可以与HDAC直接相互作用, 而DNA羟甲基化是指5-mC在DNA TET2的作用加一个羟基形成5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)。研究发现, TET2特异性识别CpG的半胱氨酸(cysteine, Cys)与双链B螺旋(double stranded b helix, DSBH)两个锌指结构可与HDAC2结合<sup>[24]</sup>。并在LPS诱导的机体免疫应答期间, TET2的缺失会导致晚期炎症介质IL-6的升高, 深入研究发现, TET2能特异性靶向调控IL-6启动子核因子 $\kappa$ B抑制因子 $\zeta$ (nuclear factor-kappa B inhibitor kinase  $\zeta$ , I $\kappa$ B $\zeta$ ), 而此过程并不赖DNA甲基化和羟甲基化作用, 而是通过募集组蛋白去HDAC2抑制IL-6的转录<sup>[24]</sup>。HDAC抑制剂(HDAC inhibitor, HDACi)可以使哺乳动物基因组去甲基化, 研究表明, DNMT1的表达虽然不受HDACi depsipeptide影响, 但depsipeptide对p16、SALL3和GATA4基因甲基化的影响包括以下两方面: (1)depsipeptide可以直接减少DNMT1与多肿瘤抑制基因1(multiple tumor suppressor 1, MTS1, 也称p16)、转录因子Sal-likeprotein3(SALL3)和GATA结合蛋白4(GATA4)等基因启动子的结合, 引起这些分子的去甲基化; (2)通过抑制组蛋白DNMT G9a和SUV39H1的表达, 导致这些基因启动子周围H3K9的二甲基化和三甲基化程度的降低, 进而引起这些分子表达的增加<sup>[25]</sup>。

DNA甲基化与组蛋白乙酰化可联合调控疾病的发生发展。研究发现, DNMT抑制剂(DNMT inhibitor, DNMTi)5-Aza 2-deoxycytidine与HDACi TSA联合运用可通过抑制c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)-细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路和激活STAT3-组蛋白TET JMJD3(JmjC domain containing protein 3)通路, 减轻内毒素血症引起的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)<sup>[26]</sup>。由于HDACi和DNMTi被证明能够影响免疫系统, 表观遗传药物和免疫抑制剂的组合被认为是一种有前景的癌症



治疗<sup>[27,28]</sup>. 其他临床前研究与临床试验表明HDACi是化学增敏剂, 增加了化疗药的治疗下癌细胞的敏感性<sup>[29-31]</sup>. HDACi和DNMTi治疗在与化疗药物联合使用时已显示出疗效<sup>[32]</sup>. 目前, HDACi与DNMTi的联合运用治疗急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)已进入临床试验阶段<sup>[33,34]</sup>, 但联合运用的机制仍在争论中, 但可以肯定的, 联合治疗对转录本的影响明显大于任一处理单独调节的基因的总和, HDACi与DNMTi的联合运用具有协同效应<sup>[35]</sup>.

对于肝脏相关炎症的干预, 通过调控乙酰化来影响DNA甲基化或是通过DNA甲基化影响乙酰化的报道较少, HDACi与DNMTi的联合运用也尚处于空白阶段. 因此, 在肝脏炎症反应过程中, 单独通过改变组蛋白乙酰化或是DNA甲基化则势必影响对方的生物学效应改变, 研究表观遗传调控的交互作用势在必行. 表观遗传调控的交互作用在免疫抑制剂治疗肝脏自身免疫性肝炎的过程中是否同样可以加用HDACi或是DNMTi, 或是HDACi与DNMTi的联合运用? 肝脏内的“二次打击”引起的免疫炎症级联反应是否同样也适用? 病毒性肝炎活动期肝细胞受损过程中HDACi与DNMTi的联合调控是否可减轻肝脏受损程度? 都值得深入研究.

## 4 结论

肝脏炎症反应是肝脏疾病慢性化的关键诱导因素, 调控炎症相关分子的表达对炎症的发生尤为重要. 肝脏炎症反应过程中的表观遗传调控特别是组蛋白乙酰化的正调控与DNA甲基化负调控, 可从蛋白质的翻译水平即DNA的转录水平影响基因的表达. 组蛋白乙酰化与DNA甲基化之间无明确的级联调控关系, 一般可通过交互作用或协同作用影响基因的表达. 同时, HDACi与DNMTi的联合运用具有协同效应, 两者联用抑或是配合其他化疗药物的实用, 在治疗恶性肿瘤的临床实验阶段中已初具成效. 但在肝脏炎症甚至是肝脏疾病中的研究, HDACi与DNMTi的联合运用尚处于空白阶段. 因此对于肝脏炎症反应过程, 分别明确组蛋白乙酰化与DNA甲基化的基础调控作用, 深化探讨两者交互作用的分子机制, 明确HDACi与DNMTi联合用药的科学内涵, 则有着广阔的运用前景.

## 5 参考文献

- Bishayee A. The role of inflammation and liver cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014; 816: 401-435 [PMID: 24818732 DOI: 10.1007/978-3-0348-0837-8\_16]
- Khan O, La Thangue NB. HDAC inhibitors in cancer biology: emerging mechanisms and clinical applications. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 85-94 [PMID: 22124371 DOI: 10.1038/icb.2011.100]
- Nightingale KP, O'Neill LP, Turner BM. Histone modifications: signalling receptors and potential elements of a heritable

- epigenetic code. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16: 125-136 [PMID: 16503131 DOI: 10.1016/j.gde.2006.02.015]
- Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 769-784 [PMID: 16955068 DOI: 10.1038/nrd2133]
- Vaissière T, Sawan C, Herceg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res* 2008; 659: 40-48 [PMID: 18407786 DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.02.004]
- Wang Y, Wang L, Gong Z. Regulation of Acetylation in High Mobility Group Protein B1 Cytosol Translocation. *DNA Cell Biol* 2019; 38: 491-499 [PMID: 30874449 DOI: 10.1089/dna.2018.4592]
- 王瑶, 龚作炯. 肝衰竭过程中乙酰化调控和细胞焦亡. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 633-638 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i11.633]
- Zhang H, Li X, Zhang Q, Yang F, Chu X, Zhang D, Wang L, Gong Z. Role of histone deacetylase expression levels and activity in the inflammatory responses of patients with chronic hepatitis B. *Mol Med Rep* 2017; 15: 2744-2752 [PMID: 28447718 DOI: 10.3892/mmr.2017.6290]
- Zhang Q, Yang F, Li X, Wang L, Chu X, Zhang H, Gong Z. Trichostatin A inhibits inflammation in phorbol myristate acetate-induced macrophages by regulating the acetylation of histone and/or non-histone proteins. *Mol Med Rep* 2016; 13: 845-852 [PMID: 26647731 DOI: 10.3892/mmr.2015.4594]
- Wang Y, Chen H, Chen Q, Jiao FZ, Zhang WB, Gong ZJ. The Protective Mechanism of CAY10683 on Intestinal Mucosal Barrier in Acute Liver Failure through LPS/TLR4/MyD88 Pathway. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 7859601 [PMID: 29725271 DOI: 10.1155/2018/7859601]
- Zhang WB, Zhang HY, Jiao FZ, Wang LW, Zhang H, Gong ZJ. Histone deacetylase 6 inhibitor ACY-1215 protects against experimental acute liver failure by regulating the TLR4-MAPK/NF- $\kappa$ B pathway. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 818-824 [PMID: 29112935 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.103]
- Zhao H, Huang H, Alam A, Chen Q, Suen KC, Cui J, Sun Q, Ologunde R, Zhang W, Lian Q, Ma D. VEGF mitigates histone-induced pyroptosis in the remote liver injury associated with renal allograft ischemia-reperfusion injury in rats. *Am J Transplant* 2018; 18: 1890-1903 [PMID: 29446207 DOI: 10.1111/ajt.14699]
- 张银华, 陈悦, 孟忠吉, 龚作炯. 组蛋白去乙酰化酶1与乙型肝炎病毒性肝病的关系. *中西医结合肝病杂志* 2011; 21: 40-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2011.01.014]
- Zhang D, Wang Y, Zhang HY, Jiao FZ, Zhang WB, Wang LW, Zhang H, Gong ZJ. Histone deacetylases and acetylated histone H3 are involved in the process of hepatitis B virus DNA replication. *Life Sci* 2019; 223: 1-8 [PMID: 30862568 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.03.010]
- Pollicino T, Belloni L, Raffa G, Pediconi N, Squadrito G, Raimondo G, Levrero M. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones. *Gastroenterology* 2006; 130: 823-837 [PMID: 16530522 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.001]
- Rivière L, Gerossier L, Ducroux A, Dion S, Deng Q, Michel ML, Buendia MA, Hantz O, Neuveut C. HBx relieves chromatin-mediated transcriptional repression of hepatitis B viral cccDNA involving SETDB1 histone methyltransferase. *J Hepatol* 2015; 63: 1093-1102 [PMID: 26143443 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.023]
- Vento-Tormo R, Álvarez-Errico D, García-Gómez A, Hernández-Rodríguez J, Buján S, Basagaña M, Méndez M, Yagüe J, Juan M, Aróstegui JJ, Ballestar E. DNA demethylation of inflammasome-associated genes is enhanced in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 202-211.e6 [PMID: 27394913 DOI: 10.1016/

- j.jaci.2016.05.016]
- 18 Cheng C, Huang C, Ma TT, Bian EB, He Y, Zhang L, Li J. SOCS1 hypermethylation mediated by DNMT1 is associated with lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines in macrophages. *Toxicol Lett* 2014; 225: 488-497 [PMID: 24440346 DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.12.023]
  - 19 Yang Y, Wu XQ, Li WX, Huang HM, Li HD, Pan XY, Li XF, Huang C, Meng XM, Zhang L, Lv XW, Wang H, Li J. PSTPIP2 connects DNA methylation to macrophage polarization in CCL4-induced mouse model of hepatic fibrosis. *Oncogene* 2018; 37: 6119-6135 [PMID: 29993036 DOI: 10.1038/s41388-018-0383-0]
  - 20 Li JJ, Li Q, Du HP, Wang YL, You SJ, Wang F, Xu XS, Cheng J, Cao YJ, Liu CF, Hu LF. Homocysteine Triggers Inflammatory Responses in Macrophages through Inhibiting CSE-H2S Signaling via DNA Hypermethylation of CSE Promoter. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 12560-12577 [PMID: 26047341 DOI: 10.3390/ijms160612560]
  - 21 Du HP, Li J, You SJ, Wang YL, Wang F, Cao YJ, Hu LF, Liu CF. DNA methylation in cystathionine- $\gamma$ -lyase (CSE) gene promoter induced by ox-LDL in macrophages and in apoE knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 776-782 [PMID: 26692478 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.11.132]
  - 22 Nan X, Ng HH, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenman RN, Bird A. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 1998; 393: 386-389 [PMID: 9620804 DOI: 10.1038/30764]
  - 23 Fuks F, Burgers WA, Brehm A, Hughes-Davies L, Kouzarides T. DNA methyltransferase Dnmt1 associates with histone deacetylase activity. *Nat Genet* 2000; 24: 88-91 [PMID: 10615135 DOI: 10.1038/71750]
  - 24 Zhang Q, Zhao K, Shen Q, Han Y, Gu Y, Li X, Zhao D, Liu Y, Wang C, Zhang X, Su X, Liu J, Ge W, Levine RL, Li N, Cao X. Tet2 is required to resolve inflammation by recruiting Hdac2 to specifically repress IL-6. *Nature* 2015; 525: 389-393 [PMID: 26287468 DOI: 10.1038/nature15252]
  - 25 Wu LP, Wang X, Li L, Zhao Y, Lu S, Yu Y, Zhou W, Liu X, Yang J, Zheng Z, Zhang H, Feng J, Yang Y, Wang H, Zhu WG. Histone deacetylase inhibitor depsipeptide activates silenced genes through decreasing both CpG and H3K9 methylation on the promoter. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 3219-3235 [PMID: 18332107 DOI: 10.1128/MCB.01516-07]
  - 26 Samanta S, Zhou Z, Rajasingh S, Panda A, Sampath V, Rajasingh J. DNMT and HDAC inhibitors together abrogate endotoxemia mediated macrophage death by STAT3-JMJD3 signaling. *Int J Biochem Cell Biol* 2018; 102: 117-127 [PMID: 30010012 DOI: 10.1016/j.biocel.2018.07.002]
  - 27 Mazzone R, Zwergel C, Mai A, Valente S. Epi-drugs in combination with immunotherapy: a new avenue to improve anticancer efficacy. *Clin Epigenetics* 2017; 9: 59 [PMID: 28572863 DOI: 10.1186/s13148-017-0358-y]
  - 28 Topper MJ, Vaz M, Chiappinelli KB, DeStefano Shields CE, Niknafs N, Yen RC, Wenzel A, Hicks J, Ballew M, Stone M, Tran PT, Zahnow CA, Hellmann MD, Anagnostou V, Strissel PL, Strick R, Velculescu VE, Baylin SB. Epigenetic Therapy Ties MYC Depletion to Reversing Immune Evasion and Treating Lung Cancer. *Cell* 2017; 171: 1284-1300.e21 [PMID: 29195073 DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.022]
  - 29 Tang F, Choy E, Tu C, Hornicek F, Duan Z. Therapeutic applications of histone deacetylase inhibitors in sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2017; 59: 33-45 [PMID: 28732326 DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.06.006]
  - 30 Diyabalanage HV, Granda ML, Hooker JM. Combination therapy: histone deacetylase inhibitors and platinum-based chemotherapeutics for cancer. *Cancer Lett* 2013; 329: 1-8 [PMID: 23032720 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.09.018]
  - 31 Hu B, Younes A, Westin JR, Turturro F, Claret L, Feng L, Fowler N, Neelapu S, Romaguera J, Hagemeister FB, Rodriguez MA, Samaniego F, Fayad LE, Copeland AR, Nastoupil LJ, Nieto Y, Fanale MA, Oki Y. Phase-I and randomized phase-II trial of panobinostat in combination with ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 863-870 [PMID: 28792260 DOI: 10.1080/10428194.2017.1359741]
  - 32 Jones PA, Issa JP, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 630-641 [PMID: 27629931 DOI: 10.1038/nrg.2016.93]
  - 33 Wouters BJ, Delwel R. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 2016; 127: 42-52 [PMID: 26660432 DOI: 10.1182/blood-2015-07-604512]
  - 34 Tan P, Wei A, Mithraprabhu S, Cummings N, Liu HB, Perugini M, Reed K, Avery S, Patil S, Walker P, Mollee P, Grigg A, D'Andrea R, Dear A, Spencer A. Dual epigenetic targeting with panobinostat and azacitidine in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer J* 2014; 4: e170 [PMID: 24413064 DOI: 10.1038/bcj.2013.68]
  - 35 Blagitko-Dorfs N, Schlosser P, Greve G, Pfeifer D, Meier R, Baude A, Brocks D, Plass C, Lübbert M. Combination treatment of acute myeloid leukemia cells with DNMT and HDAC inhibitors: predominant synergistic gene downregulation associated with gene body demethylation. *Leukemia* 2019; 33: 945-956 [PMID: 30470836 DOI: 10.1038/s41375-018-0293-8]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

