

DOI: 10.13376/j.cbls/2021097

文章编号: 1004-0374(2021)07-0896-07

DNA甲基化在克罗恩病中的调控作用

李玉龙¹, 许宇静², 邓 勳¹, 魏敏惠^{1*}

(1 陕西中医药大学基础医学院, 咸阳 712046; 2 西安交通大学电气学院, 西安 710049)

摘要: 克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种慢性、反复发作的多病因肠道异质性疾病。在此过程中, CD 可显著改变肠道黏膜组织形态及炎症相关基因的甲基化水平, 并可影响血细胞炎症基因的甲基化修饰, 进而调控相关基因的表达并诱导 CD 相关的炎症、黏膜损伤等病理反应, 这也意味着特定定位点的 DNA 甲基化可作为 CD 诊疗的潜在分子靶标。该文将综合阐述 CD 与 DNA 甲基化修饰的相关性及 DNA 甲基化作为 CD 诊断分子标记的可行性。

关键词: 克罗恩病; DNA 甲基化; 炎症; 黏膜损伤

中图分类号: Q71; Q754; R574 **文献标志码:** A

The regulatory effects of DNA methylation on Crohn's disease

LI Yu-Long¹, XU Yu-Jing², DENG Xu¹, WEI Min-Hui^{1*}

(1 College of Basic Medical Science, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;
2 Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: Crohn's disease (CD) is a heterogeneous group of multicausal intestinal disease that is characterized by chronic and frequently recurrence, which could further lead to the pathological symptoms of gut inflammation and intestinal mucosal injury. In this process, CD significantly affects the DNA methylation patterns of genes related to intestinal mucosal morphology and inflammatory response in intestinal mucosa, as well, modulates the methylation of inflammatory genes in hemocytes. These methylation alterations will further affect the expression of corresponding genes, and activate the pathological reactions of CD. This means that DNA methylation is a potential molecular marker of CD diagnosis and treatment. In this review, we summarize and discuss the correlation between CD and DNA methylation, as well as the potential medicinal value of DNA methylation in CD diagnosis.

Key words: Crohn's disease; DNA methylation; inflammation; mucosal injury

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 主要包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎, 是一种在遗传和环境等多种因素作用下发生于肠道黏膜组织的慢性异质性疾病^[1]。而基于孟德尔遗传效应的 CD 发病率低且主要发生于西方国家, 但由于饮食结构 (油炸食品和肉类食品增多) 和生活习惯西方化, 近年国内 CD 发病率迅速上升^[2-3]。遗传学分析结果显示, 亚洲人和西方人的 IBD 风险位点通常是重叠的, 但东西方 CD 患者的临床症状和病程均存在一定差异, 这与东西方人群核苷酸寡聚化结构域 2/Capase 募集结构域 15、TNF 超家族成员 15 和白细胞抗原等基因位点的遗传差

异性有关^[4], 这就意味着虽然东西方人群的 CD 发病机制基本相同, 但要满足国内 CD 的精准治疗还需要进一步的机制探讨。就临床治疗效果而言, Yu 等^[5] 研究指出, 自 2010 年以来, 国内 CD 诊治效率已有很大改善, 但 CD 的误诊和术后并发症问题仍比较严重, 这也进一步说明国内 CD 发病机制研究的必要性。

表观遗传修饰作为一种亚稳态基因表达调控因

收稿日期: 2020-12-06; 修回日期: 2021-02-07

基金项目: 陕西省教育厅重点实验室项目(19JS017)

*通信作者: Tel: 15691061793; E-mail: 2111027@sntcm.edu.cn

子可介导遗传与环境间的相互作用, 从而调控肠道黏膜内稳态、免疫细胞的发育和分化, 并影响免疫系统反应和功能状态^[6-7]。CD 是遗传性易感人群在环境因子诱导下发生的慢性肠道炎症性疾病, 而 DNA 甲基化等表观遗传修饰作为亚稳态基因表达调控因子可通过介导遗传因子和环境因子之间的相互作用影响 CD 的发病过程^[8]; 换言之, DNA 甲基化极可能在环境因子诱导 CD 发病过程中具有重要调控效应^[9]。Ansari 等^[10]研究发现, 急性肠道炎症特征性菌群结构可活化 Tet 2/3 依赖性增强子去甲基化, 从而降低 Jun-AP1、FOS 样因子 2、转录激活因子 3、碱性亮氨酸拉链 ATF 样转录因子等炎症调控基因顺式调控元件的甲基化水平, 进而提高结肠炎和结肠癌相关信号通路的活性, 这也佐证了 DNA 甲基化在 IBD 发生中存在重要调节作用。本文将就 DNA 甲基化在 CD 发生中的调控效应进行叙述, 并讨论 DNA 甲基化作为分子标记和靶标应用于 CD 诊疗的可行性。

1 DNA甲基化的基因表达调节特性与CD病理特征具有较高一致性

DNA 甲基化是由 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMTs) 催化的将 S-腺苷甲硫氨酸的甲基转移到胞嘧啶 5' 碳位置转化为 5-甲基胞嘧啶的生化过程, DNA 甲基化是真核生物基因表达调控的一种通用表观遗传调控方式, 可应遗传因子和环境干扰而发生改变, 调控靶基因产生相对稳定的基因表达模式^[11-12]。而 CD 作为一种慢性复发性疾病, 其基因表达模式发生了相对稳定的病理性异变, 并导致肠道黏膜免疫失衡、炎症反应活性提高, 其基因表达和组织功能特性与 DNA 甲基化修饰状况存在紧密相关性, 而且已有研究证实 CD 相关的基因型和基因表达变化往往伴随着相关基因的 DNA 甲基化重塑^[13]。

1.1 DNA甲基化调控基因表达的作用机制

DNA 甲基化可通过改变 DNA 分子构型和染色体结构特性影响对应基因的转录起始活性, 发挥基因表达调控效应。而具有基因表达调控效应的 DNA 甲基化修饰主要发生于启动子、增强子、沉默子等顺式作用元件的 CpG 岛区段^[14-15], 其中启动子和增强子区段的甲基化修饰水平与对应基因转录水平的表达活性负相关, CpG 岛经高甲基化修饰后可作为靶序列被甲基化 CpG 结合蛋白 (methyl-

CpG-binding proteins, MeCPs) 非序列特异性识别结合, 进而可竞争性抑制转录起始复合物与启动子的结合, 发挥基因表达抑制作用^[16-17]。MeCPs 包含一个高保守的 5-甲基胞嘧啶结合结构域 (5-methylcytosine binding domain, MBD), MBD 可通过 mC-Arg-G 三联体特异性识别结合甲基化 CpG^[18]; MeCPs 催化结构域通常也具有组蛋白去乙酰化和染色体重塑催化功能, 可进一步抑制相应区段的基因转录^[19]。总之, DNA 甲基化主要通过 MeCPs 的竞争性抑制作用介导其基因表达调控作用。

1.2 CD伴随的DNA甲基化重塑是CD复发性的原因所在

CD 作为一种慢性复发性疾病, 相比于健康人群, 其基因表达和肠道功能长期处于异常状态, 这说明 CD 的发生和病理状态维持需依赖基因表达调控系统的稳定作用。而 DNA 甲基化正是一种具有高稳定性的基因表达调节机制, 其修饰状态的改变是一个时间依赖性过程^[20], 或者说, DNA 甲基化的主要生物功能是维持基因表达状态的相对稳定, 而非一种主动基因表达调控作用。

在动物体内, DNA 甲基化的主要作用是稳定对应细胞类群的基因表达特性, 辅助细胞产生“生物功能记忆”^[11], 有利于实现和维持相应细胞的生物功能。而 CD 会导致肠道黏膜细胞的基因表达和功能异变, 在此过程中, CD 致病因子对肠道黏膜基因表达调控网络产生严重干扰, 使之处于一种相对稳定的病理状态, 这也是 CD 反复发作的原因所在^[21]。DNA 甲基化是基因表达调控网络中重要的一环, 也是维持细胞分化 and 功能状态的一个关键因子, 这就意味着 DNA 甲基化极可能是导致 CD 复发和难以治愈的原因所在, 这也是我们关注 DNA 甲基化与 CD 相关性的主要原因。

2 CD与DNA甲基化的相关性

DNA 甲基化可在转录水平稳定基因表达模式, 而遗传因子及营养、肠道微生物等环境因子可改变基因表达活性及相应 DNA 位点的表观遗传修饰状态, 影响组织器官的生物功能状态。CD 作为一种多病因慢性肠道异质性疾病, 可导致肠道组织的持久性病变, 已有研究证实 DNA 甲基化是 CD 及其相关炎症反应的重要调节因子^[22], CD 患者肠道黏膜组织、外周血细胞及其他组织中的 DNA 甲基化修饰发生了显著性改变。

2.1 肠道黏膜DNA甲基化重塑是CD炎症反应和黏膜损伤的关键调节因子

CD可对肠道黏膜免疫和组织形态产生不利影响,其伴随的炎症反应可显著提高TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子的表达活性,导致肠道上皮组织损伤^[23],且CD可显著降低上皮细胞更新活性,进一步引致回肠、直肠和结肠黏膜损伤,肠绒毛长度变短^[24]。同时,CD造成的肠道黏膜损伤提高了肠道黏膜通透性,使肠腔内的病原微生物和抗原分子易于侵入机体,导致肠道黏膜免疫系统持续性的炎症和过氧化细胞毒性反应^[25]。CD伴随的一系列肠道黏膜异变会引致肠道功能状态和相关基因的表达状况的持续性改变,而DNA甲基化是肠道上皮细胞基因表达稳态维持的关键作用因子^[26]。换言之,CD极可能通过改变肠道黏膜中相关基因的甲基化修饰导致肠道持续性病理变化。

CD既可改变肠道黏膜细胞的整体甲基化修饰状况,又可对特定基因位点的甲基化修饰产生影响。首先就是整体甲基化修饰,组学分析结果显示,CD可显著影响儿童患者肠上皮细胞的整体甲基化修饰状况,并可改变216个基因的表达活性^[27]。2018年,Chiba等^[28]分离CD患者肠道黏膜固有层CD4⁺T细胞,发现CD也会改变肠道黏膜组织中免疫细胞的整体甲基化修饰状况。以上研究内容证实,CD会改变肠道黏膜细胞的整体甲基化修饰状况,而这种整体甲基化重塑势必会对基因表达模式产生影响,从而产生相应病症并影响CD易感性。

其次,CD伴随的特异位点甲基化重塑可通过改变基因表达模式诱导CD的病理性变化,CD诱导的炎症反应和肠道黏膜损伤是引致后续病理问题的核心原因。在此过程中,CD相关的Caspase募集结构域家族成员9、IL8受体 β 甲基化重塑可提高促炎细胞因子下游信号通路活性,并进一步活化炎性细胞毒性反应;CD诱导的细胞间黏附分子3等基因的甲基化修饰改变可对肠道黏膜组织形态产生不良影响^[29]。Howell等^[30]的研究指出,CD会导致小肠上皮细胞中IBD遗传易感性基因周边的DNA甲基化修饰发生显著改变,在此过程中,CD可通过影响BACH2甲基化间接活化自噬作用,并可通过介导少儿患者结肠上皮细胞GREB1、跨膜蛋白173、磷酸二酯酶1B等的甲基化重塑进一步影响肠道黏膜炎症反应活性和癌症易感性。与炎症反应类似,氧化损伤也是一种重要细胞毒性反应,CD相关结肠炎及氧化应激可诱导*miR-122*基因的

高甲基化,导致*miR-122*表达抑制,*miR-122*具有硒结合蛋白1表达抑制作用,在肠道炎症和氧化应激状况下,硒结合蛋白1高表达,进而可活化p65 NF- κ B通路,进一步活化肠道炎症反应,说明*miR-122*高甲基化也是CD发生的一个关键活化因子^[31]。

总之,CD可显著影响肠道黏膜组织(包括上皮细胞和相关免疫细胞)的整体和病理反应相关基因的甲基化修饰状况,且这种位点特异性的DNA甲基化重塑是肠道黏膜中CD相关炎症反应、黏膜组织损伤等病理反应的重要诱导因子。

2.2 血细胞DNA甲基化模式可标记CD炎症反应状态

循环系统是机体各组织器官的“沟通者”,CD作为一种肠道组织慢性炎症可对血液常规指标和血细胞功能状态产生一定影响,同样也可改变血细胞DNA甲基化修饰状况。首先,CD会导致外周血细胞的整体甲基化修饰发生改变,Somineni等^[32]分析了164名儿童CD患者的外周血细胞总体甲基化修饰状态,研究结果显示,CD可显著改变1189个CpGs位点的甲基化修饰水平。女性CD患者的检测结果与此一致,CD会改变其外周血细胞的基因组甲基化修饰状态,导致4287个位点(相关于2715个基因)的差异甲基化,并有32个差异甲基化位点位于X染色体上,参与调控女性CD的典型症状^[33]。除全血细胞外,CD还可改变血液中CD8⁺T细胞亚群的整体甲基化修饰状态^[34]。这种血细胞整体DNA甲基化重塑可影响血细胞中的基因表达和免疫细胞功能状态。

CD对血细胞基因甲基化的影响主要作用于炎症基因,而炎症信号通路和促炎细胞因子在CD炎症反应及病理发生过程中发挥重要调控作用^[35]。高通量测序结果显示,CD可显著改变外周血细胞免疫反应过程和炎症反应相关基因的甲基化修饰状况^[33],CD可诱导患者外周血单核细胞*TRIM39*启动子甲基化修饰水平降低,而*TRAF6*甲基化水平升高,相应基因的表达也发生了一致性变化,进而作为NF- κ B炎症信号通路的关键因子导致CD炎症反应的活化^[36]。同时,CD患者血细胞中TNF- α 启动子甲基化修饰水平也有显著性降低,其表达活性提高导致机体炎症反应活性提高^[37]。Somineni等^[32]的研究进一步确定了血细胞DNA甲基化与CD炎症反应状态的相关性,他们采用组学分析筛选获得与血浆C反应蛋白水平紧密相关的3个CpG位点,其甲基化修饰水平显示出与CD炎症反应活性的高

度一致性。另外, CD 还可改变血细胞中炎症相关调控因子核糖体蛋白 S6 激酶 A2、液泡膜蛋白 1、TXK 酪氨酸激酶等基因的甲基化水平^[13], 对 CD 炎症反应产生影响。以上研究内容说明, 血细胞中特异位点的甲基化水平可作为炎症反应活性的分子标记物, 但不能特征性地反映 CD 病理特征。

CD 还可影响血细胞中体液免疫反应、痛感相关基因的 DNA 甲基化修饰状况, Moret-Tatay 等^[37]研究指出, CD 可显著提高患者外周血细胞中 α 防御素 5 的甲基化水平, 从而降低 α 防御素 5 的表达水平, 而 α 防御素 5 的甲基化重塑可干扰机体抗菌作用和体液免疫功能。同时, CD 会伴随腹痛问题, 离子通道瞬时受体电位连接蛋白 1 (transient receptor potential cation channel subfamily A member 1, TRPA1) 与神经源性疼痛有强相关性, 女性 CD 患者的压痛域与 TRPA1 启动子 -628 位点的甲基化水平负相关, 说明 TRPA1 基因启动子甲基化与 CD 的典型性状 (腹痛) 存在紧密相关性^[38]。除此以外, 2020 年, Samarani 等^[39] 和 Ahmad 等^[40] 的研究均指出, CD 会导致少儿阶段外周血 TGF- β 1 启动子中 14 个 CpG 位点的甲基化修饰水平发生显著改变, 可用于较好地地区分 CD, 是 CD 诊断的一个潜在分子标记物。总之, CD 可显著改变血细胞甲基化修饰, 这种 DNA 甲基化重塑与 CD 炎症反应状态有关, 而血液是医疗诊断中最简便, 也是最常用的检测样品, 因此, 可选择外周血细胞炎症基因 DNA 甲基化水平 (如 TGF- β 1、TRIM39、TNF- α 等) 作为分子指标用

以进行 CD 肠道炎症状态的诊断。

除此之外, CD 还会影响其他组织的甲基化修饰状况, 如 CD 会显著改变患者脂肪干细胞中免疫反应 (TNF- α 、IKBKE/G 等)、代谢过程 (RIPK1、成纤维细胞生长因子 13 等)、细胞分化 (Notch4、PR/SET 结构域 16 等) 和生长发育 (HOXB5/6 和 SHROOM 家族蛋白 3) 相关基因的甲基化修饰, 而脂肪干细胞中的 DNA 甲基化重塑会以一种“正反馈”方式调控相应基因的表达活性和功能状态^[41]。综上所述, CD 可改变肠道黏膜、血细胞等的 DNA 甲基化修饰状况, 而且相应基因的甲基化修饰参与调控 CD 相关病理反应, 这也说明 DNA 甲基化是 CD 发生的一个重要调控因子, 可调控 CD 相关的炎症反应、肠道黏膜损伤、氧化损伤等病理反应过程 (表 1)。

3 DNA甲基化与CD的进一步恶化

CD 是一种以透壁性炎性为特征的慢性炎症性肠病, 会对肠道黏膜组织稳态产生严重损害, 导致肠道组织的进一步病变恶化, 发生肠道纤维化和癌变, 在此过程中, DNA 甲基化具有重要调控作用。

3.1 DNA甲基化参与调控CD相关肠道纤维化

肠道纤维化是 CD 的一种严重病变, 可导致纤维性狭窄, 需进行终身治疗, 可根据 CD 患者血清或肠道黏膜中遗传序列、甲基化修饰等分子标记进行纤维化的预测^[42]。组学分析结果显示, CD 会改变蛋白激酶 cAMP 活化催化亚基 α 和 E2F 转录因子

表1 CD对肠道黏膜和血细胞基因甲基化修饰的影响

患者	组织类型	调控基因	生物功能	参考文献
普通IBD患者	直肠黏膜组织	TNFSF4、TNFSF12、CARD9和IL8RB ICAM3 FANCC	炎症反应 肠道黏膜形态 自噬作用	[29]
儿童CD患者	结肠黏膜组织	BACH2 GREB1和PDE1B TMEM173	自噬作用 炎症调节 肠道黏膜	[30]
乳糜泻患者	结肠组织样品	miR-122	氧化损伤	[31]
CD患者	血液样品	TMEM49 TNF- α 、SBNO2、TXK、ITGB2、RPS6KA2等	自噬作用 炎症反应	[32]
CD患者	血液样品	TRIM39和TRAF6	炎症反应	[36]
CD患者	血液样品	TNF- α	炎症反应	[37]
IBD患者	血液样品	RPS6KA2、VMP1、ITGB2和TXK	炎症反应	[13]
不同活跃状态的CD患者	血液样品	DEFA5和TNF- α	炎症反应	[38]
CD患者	血液样品	TRPA1	痛觉	[39]
加拿大儿科门诊患者	外周血样品	TGF β 1和IL-6	炎症反应	[40]

1 信号网络相关关键调控因子 (Wnt 家族蛋白 2B、SERPIN-F 家族蛋白 1、成纤维细胞生长因子受体 4、髓鞘碱性蛋白等) 的甲基化修饰状态, 这些调控因子的 DNA 甲基化重塑在 CD 炎症区域的纤维化和狭窄化过程中发挥重要调控效应^[43]。Sadler 等^[44]对 CD 患者肠道纤维化细胞进行组学分析, 相比于正常细胞, 纤维化细胞中 (前列腺素 D2 合酶基因 *C*, *PTGDS*) 的启动子和外显子甲基化水平降低, 其转录活性提高; 而前列腺素 D2 合酶和 Wnt 家族蛋白 2B 启动子和内含子甲基化水平升高, 其转录活性降低, 这 3 个基因与小肠细胞外基质结构特征及纤维化病变存在紧密相关性。以上研究内容均说明 DNA 甲基化重塑在肠道纤维化病变中发挥重要调节作用。

3.2 CD 诱导 DNA 甲基化重塑可促进消化道癌变

CD 导致的炎性细胞毒性反应和组织损伤会导致肠道微环境异常, 显著提高结直肠癌发生风险, 在此过程中, DNA 甲基化发挥重要调控作用。典型 CD 病理反应会导致肠道黏膜肿瘤抑制基因分泌卷曲相关蛋白 1/2/5、组织因子通路抑制因子 2、Sox17 和 GATA4 启动子区段的高甲基化, 导致这些肿瘤抑制基因的表达抑制并影响癌症相关 Wnt 信号通路活性, 进而显著提高患者结直肠癌高发风险^[45]。Kim 等^[46]的研究也指出, CD 可极显著提高患者升结肠组织中肿瘤抑制基因脆性组氨酸三联体 (fragile histidine triad, FHIT) 基因的甲基化修饰水平, 进而显著降低 FHIT 的蛋白质合成水平, 肿瘤抑制效应丢失, 从而提高结直肠癌发生风险。除肿瘤抑制基因外, CD 还可显著改变肠道黏膜中 *Notch4*^[47]、*FANCC*、红细胞糖苷酯 α -1,4-N-乙酰氨基半乳糖基转移酶 1、*DOK2*、*FUT7*^[29]、*EYA* 转录辅激活因子 4、*SLIT2*^[48]、骨形态发生蛋白 3、*NDRG* 家族蛋白 4^[49] 等癌症相关调控基因的启动子甲基化修饰状况, 进而影响这些癌症基因的表达状况, 提高肠道癌症发生风险。

总之, DNA 甲基化参与调控 CD 相关肠道恶性病变, 是引致肠道纤维化病变和消化道癌变的重要调控因子。另外, DNA 甲基化还参与调控消化道穿透性病变^[50] 等病理变化。

4 总结和展望

CD 是一种慢性肠道炎症性疾病, 可通过调控肠道黏膜组织形态和炎症反应相关基因的表达诱导肠道组织的病理性变化, 其典型特征之一就是高复

发性, 这说明 CD 改变了肠道黏膜细胞基因表达调控网络的功能状态, 导致相应基因的表达状态发生持久性异变。长期的表达状态异常可改变这些基因顺式作用元件的 DNA 甲基化, 而作为一种高稳态表观遗传修饰, DNA 甲基化在基因表达调控网络中的主要作用就是稳定基因的表达模式, 使 CD 相关基因的表达模式发生“稳定异变”, 导致 CD 具有高复发性的病理特征, 同时, DNA 甲基化可作为 CD 病理状态的分子标记, CD 患者肠道黏膜、血细胞及其他组织的 DNA 甲基化模式发生了显著改变。其中, 血液是采集和检测最简便的生物样品, 血细胞 *TNF- α* 、*TRAF6* 等炎症相关基因的甲基化修饰可作为初步诊断为 CD 前提下进行 CD 炎症活性判断的诊断指标; 而肠道黏膜中 CD 关键调控因子 *CARD9*、*ICAM3*、*miR-122* 等的甲基化修饰可作为 CD 治疗的潜在靶标, 通过逆转 CD 诱导的甲基化重塑是缓解 CD 相关的特征性黏膜炎症、氧化应激、黏膜损伤等病症的潜在医疗手段, 并针对性缓解 CD 的高复发问题。但基于 DNA 甲基化修饰的 CD 精准诊疗还需解决三个关键病症的潜在医疗手段: 其一, 为满足国内 CD 精准诊疗的需求, 需对国内与西方 CD 患者的发病机制差异性进行深入研究; 其二, CD 诊断需要对特异基因区段的 DNA 甲基化修饰进行快速检验; 第三, 以 DNA 甲基化为靶标的 CD 治疗需实现 DNA 甲基化的高效精准编辑。

[参 考 文 献]

- [1] Todd JA. D'oh! genes and environment cause Crohn's disease. *Cell*, 2010, 141: 1114-6
- [2] Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL. Epidemiology of inflammatory bowel diseases from west to east. *J Digest Dis*, 2017, 18: 92-8
- [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. *Lancet*, 2017, 390: 2769-78
- [4] Park SC, Jeon YT. Genetic studies of inflammatory bowel disease-focusing on Asian patients. *Cells*, 2019, 8: 404
- [5] Yu Q, Mao R, Lian L, et al. Surgical management of inflammatory bowel disease in China: a systematic review of two decades. *Intest Res*, 2016, 14: 322-32
- [6] Zeng Z, Mukherjee A, Zhang H. From genetics to epigenetics, roles of epigenetics in inflammatory Bowel disease. *Front Genet*, 2019, 10: 1017
- [7] Fogel O, Richard-Miceli C, Tost J. Epigenetic changes in chronic inflammatory diseases. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, 106: 139-89
- [8] Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with

- inflammatory Bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*, 2017, 9: 962
- [9] Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front Immunol*, 2015, 6: 551
- [10] Ansari I, Raddatz G, Gutekunst J, et al. The microbiota programs DNA methylation to control intestinal homeostasis and inflammation. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 610-9
- [11] Aliaga B, Bulla I, Mouahid G, et al. Universality of the DNA methylation codes in Eucaryotes. *Sci Rep*, 2019, 9: 173
- [12] Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6: a019133
- [13] Ventham NT, Kennedy NA, Adams AT, et al. Integrative epigenome-wide analysis demonstrates that DNA methylation may mediate genetic risk in inflammatory bowel disease. *Nat Commun*, 2016, 7: 13507
- [14] Hatada I, Fukasawa M, Kimura M, et al. Genome-wide profiling of promoter methylation in human. *Oncogene*, 2006, 25: 3059-64
- [15] Ambrosi C, Manzo M, Baubec T. Dynamics and context-dependent roles of DNA methylation. *J Mol Biol*, 2017, 429: 1459-75
- [16] McGinty JF. The many faces of MeCP2. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 313-4
- [17] Zou X, Ma W, Solov'yov IA, et al. Recognition of methylated DNA through methyl-CpG binding domain proteins. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 2747-58
- [18] Hudson NO, Buck-Koehntop BA. Zinc finger readers of methylated DNA. *Molecules*, 2018, 23: 2555
- [19] Ginder GD, Williams DC, Jr. Readers of DNA methylation, the MBD family as potential therapeutic targets. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 98-111
- [20] Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 590-607
- [21] Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*, 2012, 380: 1590-605
- [22] Rapozo DC, Bernardazzi C, de Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: the gut in disharmony. *World J Gastroenterol*, 2017, 23: 2124-40
- [23] Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011, 140: 1756-67
- [24] Parker A, Vaux L, Patterson AM, et al. Elevated apoptosis impairs epithelial cell turnover and shortens villi in TNF-driven intestinal inflammation. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 108
- [25] Ahmad R, Sorrell MF, Batra SK, et al. Gut permeability and mucosal inflammation: bad, good or context dependent. *Mucosal Immunol*, 2017, 10: 307-17
- [26] Heppert JK, Davison JM, Kelly C, et al. Transcriptional programmes underlying cellular identity and microbial responsiveness in the intestinal epithelium. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18: 7-23
- [27] Kraiczy J, Nayak K, Ross A, et al. Assessing DNA methylation in the developing human intestinal epithelium: potential link to inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol*, 2016, 9: 647-58
- [28] Chiba H, Kakuta Y, Kinouchi Y, et al. Allele-specific DNA methylation of disease susceptibility genes in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One*, 2018, 13: e0194036
- [29] Cooke J, Zhang H, Greger L, et al. Mucosal genome-wide methylation changes in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18: 2128-37
- [30] Howell KJ, Kraiczy J, Nayak KM, et al. DNA methylation and transcription patterns in intestinal epithelial cells from pediatric patients with inflammatory Bowel diseases differentiate disease subtypes and associate with outcome. *Gastroenterology*, 2018, 154: 585-98
- [31] Bai J, Yu J, Wang J, et al. DNA methylation of miR-122 aggravates oxidative stress in colitis targeting SELENBP1 partially by p65NF- κ B signaling. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5294105
- [32] Sominen HK, Venkateswaran S, Kilaru V, et al. Blood-derived DNA methylation signatures of Crohn's disease and severity of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 2019, 156: 2254-65
- [33] Li Yim AYW, Duijvis NW, Zhao J, et al. Peripheral blood methylation profiling of female Crohn's disease patients. *Clin Epigenetics*, 2016, 8: 65
- [34] Gasparetto M, Payne F, Nayak K, et al. Transcription and DNA methylation patterns of blood derived CD8⁺ T cells are associated with age and inflammatory Bowel disease but do not predict prognosis. *Gastroenterology*, 2021, 160: 232-44.e7
- [35] Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine networks in the pathophysiology of inflammatory Bowel disease. *Immunity*, 2019, 50: 992-1006
- [36] McDermott E, Ryan EJ, Tosetto M, et al. DNA methylation profiling in inflammatory bowel disease provides new insights into disease pathogenesis. *J Crohns Colitis*, 2016, 10: 77-86
- [37] Moret-Tatay I, Cerrillo E, Saez-Gonzalez E, et al. Identification of epigenetic methylation signatures with clinical value in Crohn's disease. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10: e00083
- [38] Gombert S, Rhein M, Winterpacht A, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 promoter methylation and peripheral pain sensitivity in Crohn's disease. *Clin Epigenetics*, 2019, 12: 1
- [39] Samarani S, Dupont-Lucas C, Marcil V, et al. CpG methylation in TGF β 1 and IL-6 genes as surrogate biomarkers for diagnosis of IBD in children. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26: 1572-8
- [40] Ahmad A, Samarani S, Dupont CL, et al. CpG methylation in the TGF β 1 and IL-6 gene promoters serve as surrogate biomarkers for diagnosis of IBD in children. *J Immunol*, 2020, 204: 224-6
- [41] Serena C, Millan M, Ejarque M, et al. Adipose stem cells from patients with Crohn's disease show a distinctive DNA methylation pattern. *Clin Epigenetics*, 2020, 12: 53
- [42] Pellino G, Pallante P, Selvaggi F. Novel biomarkers of

- fibrosis in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2016, 7: 266-75
- [43] Li Yim AYF, de Bruyn JR, Duijvis NW, et al. A distinct epigenetic profile distinguishes stenotic from non-inflamed fibroblasts in the ileal mucosa of Crohn's disease patients. *PLoS One*, 2018, 13: e0209656
- [44] Sadler T, Bhasin JM, Xu Y, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation and gene expression defines molecular characteristics of Crohn's disease-associated fibrosis. *Clin Epigenet*, 2016, 8: 30
- [45] Kim TO, Han YK, Yi JM. Hypermethylated promoters of tumor suppressor genes were identified in Crohn's disease patients. *Intest Res*, 2020, 18: 297-305
- [46] Kim TO, Park DI, Han YK, et al. Genome-wide analysis of the DNA methylation profile identifies the fragile histidine triad (FHIT) gene as a new promising biomarker of Crohn's disease. *J Clin Med*, 2020, 9: 1338
- [47] Ryan FJ, Ahern AM, Fitzgerald RS, et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun*, 2020, 11: 1512
- [48] Azuara D, Aussó S, Rodriguez-Moranta F, et al. New methylation biomarker panel for early diagnosis of dysplasia or cancer in high-risk inflammatory Bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24: 2555-64
- [49] Johnson DH, Taylor WR, Aboelsoud MM, et al. DNA methylation and mutation of small colonic neoplasms in ulcerative colitis and Crohn's Colitis: implications for surveillance. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22: 1559-67
- [50] 李原. DNA甲基化参与克罗恩病穿透性肠黏膜病变的机制研究[D]. 南京: 南京大学, 2018