

DNA甲基化修饰在鼻黏膜慢性炎症性疾病中的作用

谭涵钰, 许昱*

(武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 武汉 430060)

摘要: 过敏性鼻炎和慢性鼻窦炎是常见的鼻黏膜慢性炎症性疾病。DNA甲基化修饰在过敏性鼻炎的发生、发展中发挥重要作用。过敏原、空气污染物、气道微生物等环境因素可通过DNA甲基化调控鼻黏膜屏障功能和免疫功能, 并进一步影响鼻黏膜炎症性疾病的严重程度与治疗效果。本文就DNA甲基化修饰在鼻黏膜慢性炎症性疾病中的研究进展进行了综述, 旨在为鼻黏膜慢性炎症性疾病的精准诊疗研究提供参考。

关键词: 过敏性鼻炎; 慢性鼻窦炎伴鼻息肉; DNA甲基化

Role of DNA methylation in chronic inflammatory diseases of the nasal mucosa

TAN Hanyu, XU Yu*

(Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: DNA methylation plays an important role in initiation and progression of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis, which are common chronic inflammatory diseases of the nasal mucosa. Reviewing correlational studies, it comes to a conclusion that environmental factors including allergens, air pollutants and airway microorganisms, could regulate nasal mucosal barrier function and immunologic function, and consequently affect severity and therapeutic effect of chronic inflammatory diseases of the nasal mucosa. This review introduces the research progress of DNA methylation in the development of chronic inflammatory diseases of the nasal mucosa in recent years to provide reference for the precision medicine of chronic inflammatory diseases of the nasal mucosa.

Key Words: allergic rhinitis; chronic sinusitis with nasal polyps; DNA methylation

过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)以及慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是常见的上呼吸道炎症性疾病, 严重影响患者的健康和生活质量。除直接的药物和手术治疗费用外, AR、CRS对患者的工作、学习、社交等造成的间接经济损失也是不小的社会经济负担^[1-3]。近50年来, AR和CRS的患病率明显升高。该现象不能完全通过遗传

多态性解释, 表明环境因素可能在鼻黏膜慢性炎症性疾病的发展中起重要作用^[4,5]。鼻腔及鼻窦黏膜持续暴露于空气, 作为内部免疫防线需要通过多种作用消除吸入型过敏原、空气污染物、气道微生物等外来物质及其产生的影响, 以维持正常的上气道结构和功能。表观遗传学是连接环境因素与基因表达的“桥梁”, 其中DNA甲基化是目

收稿日期: 2021-12-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770986, 82071017); 湖北省自然科学基金项目(2021CFB125)

第一作者: E-mail: hanyu.tan@whu.edu.cn

*通信作者: E-mail: xy37138@163.com

前研究最成熟的表观遗传学机制。环境因素对气道结构和功能的影响有可能通过改变基因甲基化水平实现。

DNA甲基化即DNA CpG二核苷酸的胞嘧啶第5位碳原子被加上甲基基团, 从而形成5-甲基胞嘧啶(5mC), 并与DNA甲基结合蛋白结合。随后转录抑制因子被募集并与DNA结合, 使染色质凝集并阻碍转录因子结合, 从而抑制甚至沉默基因表达, 参与调控基因组功能^[6]。CpG岛(CpG island, CGI)的CpG密度高于基因其他区域, 且包含大多数基因启动子和第一外显子序列, 可增强DNA可及性并促进转录因子结合^[7]。CGI甲基化状态的改变可以直接影响基因转录调控, 因此DNA甲基化相关研究主要集中于CGI甲基化水平变化与疾病发生发展之间的关系。以DNA甲基化为代表的表观遗传学在过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎等上呼吸道炎症性疾病中具有重要作用。本文拟就DNA甲基化在鼻黏膜慢性炎症性疾病中的研究进展进行综述。

1 DNA甲基化修饰与过敏性鼻炎

AR也被称为“变应性鼻炎”, 是一种由吸入性过敏原引发的鼻腔黏膜慢性炎症性疾病, 其典型症状包括反复喷嚏、水样涕、鼻塞、鼻眼痒、头痛等^[8]。自20世纪60年代起, AR患病率在全球范围内持续上升, 且在儿童中更高^[9]。前期流行病学调查显示, AR在我国多地成人及儿童中的平均患病率均高于8%^[10]。AR受遗传和环境的影响, 而DNA甲基化是两者相互作用的重要方式。研究基因DNA甲基化水平在AR发病中的作用, 对临床防治AR可能具有重要意义。

1.1 DNA甲基化可能在产前阶段影响后代AR易感性

父母患过敏性疾病是AR的危险因素之一, 其中母亲AR合并哮喘病史会显著提升后代AR患病率^[11-13]。由于胎儿的免疫系统尚未发育完全, AR等过敏性疾病的易感性可能始于产前时期^[14]。研究显示, AR小鼠的新生子代小鼠外周血中, 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)关键转录因子FOXP3的DNA启动子区域高甲基化, FOXP3表达水平降低, Treg细胞数目降低, 血清IL-4、IL-17水平升高, IL-10水平降低。进一步研究发现, 母代

小鼠外周血FOXP3启动子甲基化水平与子代小鼠外周血FOXP3启动子甲基化水平呈显著正相关^[15]。有趣的是, 即使产后无过敏原暴露, 子代小鼠FOXP3启动子高甲基化及细胞因子紊乱状态仍可持续长达8周。第8周时, 随着免疫系统发育成熟, 子代小鼠FOXP3甲基化水平及免疫平衡恢复正常^[16]。上述研究表明, 子代可能受母体影响, 在产前时期即存在FOXP3启动子高甲基化状态, 从而导致Treg细胞数目和功能持续被抑制, AR易感性升高。现阶段相关研究主要集中于FOXP3基因及Treg细胞, 尚未在人类AR患者中开展。因此, DNA甲基化在AR母子代遗传中的作用尚存争议, 仍需进一步研究。

1.2 DNA甲基化与儿童AR易感性

AR通常始于生命早期, 在3岁儿童中的患病率超过5%, 且表现出明显的家族聚集现象^[9]。DNA甲基化可以影响未成熟的免疫系统, 从而增加AR在生命早期的易感性。有研究的荟萃分析发现, 外周血免疫细胞及鼻黏膜上皮细胞的DNA甲基化模式与儿童AR、哮喘、湿疹等多种过敏性疾病均有关^[17]。

1.2.1 外周血免疫细胞DNA甲基化与儿童AR易感性

辅助性T细胞(helper T lymphocyte, Th)中Th1/Th2失衡及后续以嗜酸性粒细胞为主的炎症细胞浸润是AR的主要发病机制。有研究在3~6岁AR患儿外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中检测到25个AR易感基因的启动子发生甲基化改变。其中, ADAM33启动子区域显著低甲基化, 且与外周血嗜酸性粒细胞计数升高显著相关。ADAM33低甲基化水平与宠物暴露史同时存在时, 儿童AR风险增加1.423倍^[18]。此外, 青春期AR患者PBMC中IL5RA启动子低甲基化, ZFPMI、EPX等与IL-4、IL-5合成及活性相关基因的甲基化水平也降低, IL-5表达水平明显升高^[19]。IL-4和IL-5是经典的Th2型细胞因子, 能够促进Th2细胞增殖、抑制Th1细胞增殖, 同时辅助B细胞及嗜酸性粒细胞活化^[9]。IFN- γ 是Th1细胞的决定性细胞因子, 可以抑制Th2细胞增殖和活化, 减少IL-4等Th2型细胞因子的产生并拮抗其生理作用^[20]。在AR患儿CD4⁺ T细胞中, IFNG启动子区域甲基化水

平显著升高, IFN- γ 表达下降, Th1细胞数量减少; *IL4R*启动子区域甲基化水平显著降低, IL-4表达升高, Th2细胞数量增多^[21]。这种异常DNA甲基化模式使AR患儿Th1/Th2免疫向Th2方向倾斜, AR易感性升高。由此可见, DNA甲基化可能在AR患儿Th1/Th2免疫失衡中发挥重要作用。

1.2.2 鼻黏膜上皮细胞DNA甲基化与儿童AR易感性

最近, Morin等^[22]开展的前瞻性研究在6岁AR患儿下鼻甲黏膜中鉴定出596个差异甲基化CpG位点, 其中228个与“溶酶体和细菌侵入上皮细胞”相关。而下咽微生物群丰度检测提示, AR患儿在出生1周时上气道微生物多样性明显降低, 且与上述“溶酶体和细菌侵入上皮细胞”相关CpG位点甲基化水平显著相关。该研究表明, DNA甲基化可将婴儿时期上呼吸道微生物群与儿童时期AR易感性联系起来。另一项关于儿童鼻黏膜上皮DNA甲基化的研究对总计455名儿童进行了为期16年的随访, 并将患儿分为AR组、哮喘组以及哮喘和/或鼻炎(asthma and/or rhinitis, AsRh)组。其中, AsRh组有97.2%患儿存在AR。该研究在AR组、AsRh组中分别发现了72个、66个可重复的差异甲基化CpG位点。进一步分析显示, 与AsRh相关的DNA甲基化水平变化主要由IgE阳性受试者驱动, 证明了鼻黏膜上皮DNA甲基化改变与IgE致敏间的强相关性。其中, cg03565274甲基化水平与中学时期宠物暴露史呈正相关, 而与AsRh呈负相关^[23]。这些研究表明, 环境暴露可通过DNA甲基化调节鼻黏膜上皮局部免疫功能, 从而影响儿童AR的发生和发展。

1.3 DNA甲基化在环境暴露引发和加重AR中的作用

1.3.1 过敏原暴露引发的DNA甲基化与AR严重程度

DNA甲基化在过敏原暴露诱导AR炎症反应及过敏症状中发挥重要作用。在一项关于季节性过敏性鼻炎(seasonal allergic rhinitis, SAR)的研究中, Nestor等^[24]发现, CD4⁺ T细胞DNA甲基化差异可成功区分AR患者与健康对照组, 而转录组测序结果则无区分效能; 两组之间DNA甲基化差异与记忆CD4⁺ T细胞比例、疾病严重程度显著相关。North等^[25]进一步评估了SAR患者和健康对照组在暴露于花粉3 h后PBMC的表观遗传变化, 发

现SAR患者中有42个DNA位点的甲基化水平显著升高。焦磷酸测序证实, *SLFN12*、*MUC4*甲基化水平升高, *TPSG1*甲基化水平降低。进一步分析发现, SAR患者在未暴露于花粉时, PBMC中*SLFN12*即处于高甲基化状态, 使*SLFN12*表达水平降低, 花粉暴露引发更严重的过敏症状。由此可推断, *SLFN12*异常高甲基化可降低*SLFN12*表达, 削弱其过敏抑制作用, 从而加剧AR症状。而Watanabe等^[26]的研究则显示, 在雪松花粉传播季节, 雪松花粉过敏患者PBMC中*IL4R*、*MUC4*甲基化水平明显降低, 并与雪松花粉特异性IgE水平呈显著负相关; 而在患者鼻黏膜上皮细胞中, *LPCAT2*甲基化水平降低, 并与AR症状严重程度显著负相关, 表明*LPCAT2*甲基化水平可作为反映AR严重程度的生物标志物。另一项关于屋尘螨(house dust mites, HDM)过敏AR患者的研究显示, AR患者外周血白细胞DNA平均甲基化水平下降, *IL13*基因2个CpG位点甲基化水平显著降低, 且其中一个位点的DNA低甲基化与HDM致敏高风险显著相关。该位点甲基化水平与*IL13* mRNA表达水平及血清总IgE水平呈负相关, 并影响特异性蛋白1(specificity protein 1, SP1)与DNA的结合^[27]。SP1是一种广泛表达的转录因子, 已被证明可以影响DNA转录活性, 并介导表观遗传学修饰^[28]。以上研究表明, DNA甲基化可影响过敏原暴露后AR免疫反应中多种关键炎症因子的表达, 从而在AR免疫失衡中发挥重要作用。

1.3.2 空气污染物引发的DNA甲基化与AR严重程度

除过敏原外, 环境中的空气污染物, 尤其是直径小于10 μm 、2.5 μm 的细颗粒物(particulate matter of diameter smaller than 10 micrometer/2.5 micrometer, PM₁₀/PM_{2.5})等, 已被证明与AR发作频率及严重程度有关^[29,30]。有研究表明, 我国AR患儿PM₁₀高暴露水平与*IL4R*启动子低甲基化水平、IL-4高表达水平相关^[31]。而PM_{2.5}暴露水平与AR患儿CD4⁺ T细胞中*IFNG*启动子区域甲基化水平呈正相关, 与IFN- γ 表达水平呈负相关, 表明PM_{2.5}对小儿AR的影响可能是通过*IFNG*启动子区域表观遗传修饰介导的^[31]。这一假设也在小鼠模型中得到验证。PM_{2.5}暴露导致小鼠CD4⁺ T细胞中*IFNG*启

动子甲基化水平升高、外周血Th1细胞比例下降, 从而出现更严重的AR症状。深入研究发现, PM_{2.5}暴露提升了CD4⁺ T细胞中ERK-DNMT通路激活水平, 而抑制该作用可以扭转Th1/Th2平衡向Th2的极化, 从而降低AR风险^[32]。IL-4、IFN- γ 是调节Th1/Th2平衡的关键细胞因子, 空气污染物可以通过DNA甲基化影响上述细胞因子合成, 从而干扰AR炎症反应, 加重AR症状。目前尚无其他空气污染物, 如香烟烟雾、油烟、甲醛、二氧化硫等对AR易感性影响的研究。

1.4 DNA甲基化与AR过敏原特异性免疫治疗作用机制

过敏原特异性免疫疗法(allergen-specific immunotherapy, AIT)是目前唯一可以治愈AR的方法, 旨在通过诱导过敏原特异性Treg细胞形成免疫抑制环境, 调节T细胞和B细胞的功能, 下调肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的功能, 从而诱导长期过敏原特异性免疫耐受, 进而减轻过敏症状并防止再次致敏^[33]。Treg细胞介导的免疫耐受在其中发挥关键作用, 但具体机制尚不明确。与健康人、接受舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)的AR患者相比, 未行SLIT的AR患者FOXP3两个CpG位点明显高甲基化, FOXP3 mRNA表达水平最低, 表明SLIT可能通过降低FOXP3甲基化水平, 上调Treg细胞关键转录因子FOXP3的表达水平, 调节AR免疫平衡^[34]。在另一项使用蒂莫西草(Timothy grass, TG)和HDM双重SLIT的研究中, 免疫治疗可导致抗原特异性记忆Treg细胞FOXP3 CGI甲基化水平降低, FOXP3⁺记忆Treg细胞增多, 从而减轻AR症状^[35]。上述研究表明, DNA甲基化可能通过影响Treg细胞的数目和功能调控免疫耐受, 是免疫治疗发挥临床疗效的重要环节。除SLIT外, 皮下免疫治疗也被广泛应用于AR患者脱敏治疗, 但目前尚无DNA甲基化在皮下免疫治疗机制中的相关研究。

现阶段研究结果表明, 在环境暴露导致AR的自然进程中, DNA甲基化通过影响多种关键细胞因子及转录因子的表达, 强化Th2免疫反应优势, 加剧免疫紊乱, 从而提高AR易感性, 引发更严重的AR症状。DNA甲基化的可逆性也使其在过敏原特异性免疫治疗中发挥重要作用。目前, DNA甲

基化在AR中的研究较为浅显, 主要集中于外周血淋巴细胞, 且大多缺乏后续深入研究, 临床应用价值有待提升。后期可在人类AR患者中开展大样本多中心研究以验证继往研究结果并探索其临床应用的可行方案, 或在树突状细胞、嗜酸性粒细胞等其他致敏相关免疫细胞中开展新的研究, 也可通过多组学联合分析等方法寻找DNA甲基化调控AR的有力证据, 为AR的诊治提供新思路。

2 DNA甲基化修饰与慢性鼻窦炎伴鼻息肉

CRS也称慢性鼻窦炎, 是一类发生于鼻腔和鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病, 以黏膜炎症和组织重塑为特征, 主要表现为鼻塞、流涕、嗅觉减退、面部疼痛等头面部不适, 严重者还伴有耳部症状、下气道不适及睡眠异常, 在我国发病率约为8%^[36]。根据疾病表型, 慢性鼻窦炎可分为慢性鼻窦炎伴息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)两类。CRSwNP的症状更严重。根据调节鼻黏膜免疫的主要炎症细胞类型, CRSwNP又被分为两种内在型: 嗜酸性慢性鼻鼻窦炎伴鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, ECRSwNP)和非嗜酸性慢性鼻鼻窦炎伴鼻息肉(noneosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, NECRSwNP)^[3]。

2.1 DNA甲基化可能与CRSwNP中息肉的形成有关

中鼻甲或鼻窦黏膜严重基质水肿及炎症细胞浸润所致的假性囊肿是CRSwNP的特征之一^[37]。与下鼻甲黏膜组织相比, 鼻息肉组织中编码组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)的基因PLAT近端启动子, 尤其是-618 CpG位点甲基化水平明显升高, 且与PLAT mRNA水平呈负相关。而t-PA减少可能使鼻息肉黏膜下层纤维蛋白过度沉积, 从而导致CRSwNP的组织重塑^[38]。鼻息肉PLAT的启动子高甲基化可能下调其表达水平, 使纤溶酶激活不足, 进而引发纤维蛋白过度沉积, 最终导致鼻息肉形成^[39]。另一项研究中, 与正常对照组的钩突组织相比, 鼻息肉组织中检测到10个高甲基化基因和30个低甲基化基因。KRT19、

*NR2F2*以及*ADAMTS1*基因在息肉组织中低甲基化,且经验证其mRNA表达水平在息肉组织中更高^[40]。这说明DNA甲基化修饰在鼻息肉形成中直接参与了基因表达调控机制,但其中的具体作用机制有待进一步研究。

细菌感染是触发、促进和维持CRSwNP炎症反应的因素之一,其中金黄色葡萄球菌在CRSwNP患者鼻腔中定植率更高,且与疾病严重程度相关^[41-43]。除了形成细菌生物膜引发持续性感染外,金黄色葡萄球菌可分泌多种毒素,如葡萄球菌肠毒素B(*Staphylococcal enterotoxin B*, SEB)能激活淋巴细胞释放促炎因子,导致鼻腔鼻窦黏膜的早期损伤^[44]。鼻息肉组织外植体接受SEB刺激24 h后,基因整体甲基化模式发生改变,主要为新发生的外显子和内含子高甲基化。结合通路富集分析以及前期相关研究,*STAT5B*、*IKBKB*、*POLR3*和*LGMN*等“宿主细胞对细菌外毒素免疫应答”相关基因的高甲基化被认为在其中发挥重要作用^[45]。这些发现表明,DNA甲基化可能是细菌超抗原导致鼻黏膜结构和功能紊乱的原因之一,后续可开展更加精准和深入的研究以进一步明确其中的具体机制。

2.2 DNA甲基化可调节CRSwNP多种免疫反应

异常免疫反应是CRSwNP的重要发病机制,主要表现为Th1/Th2免疫失衡及所致炎症浸润。胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)是一种上皮细胞分泌的IL-7样细胞因子,可刺激树突状细胞诱导naive CD4⁺ T细胞分化为Th2细胞并表达相应促炎因子,通常被认为是Th2反应的驱动因素^[46]。已有研究表明,TSLP在CRSwNP患者鼻息肉组织中显著升高^[47]。有研究分析了CRSwNP患者、CRSsNP患者及正常对照组鼻黏膜上皮细胞中*TSLP*基因17个CpG位点的甲基化水平,发现CRSwNP组*TSLP*基因2个CpG位点显著高甲基化,且与嗅觉下降、单侧鼻阻力升高呈正相关。尽管样本量相对较小,且没有进行TSLP表达水平验证,该研究仍然从表观遗传学角度为CRSwNP中Th1/Th2免疫反应失衡提供了新的研究思路^[48]。

气道上皮细胞在炎症刺激下释放IL-8,在募集中性粒细胞及引发炎症反应中发挥重要作用^[49]。

活化的中性粒细胞是导致黏膜屏障破坏和组织重塑的主要驱动因素^[3]。CRSwNP患者鼻腔黏膜组织IL-8水平显著升高,且与鼻息肉内在型无关^[50,51]。DNA甲基化可能通过影响中性粒细胞炎症浸润调控CRSwNP复杂的免疫反应。有研究检测了*IL-8*近端启动子中3个CpG位点的甲基化水平,发现与CRSsNP患者和对照组相比,CRSwNP患者*IL-8*基因3个CpG位点均显著低甲基化。其中,-31 CpG位点低甲基化与组织IL-8蛋白高表达及中性粒细胞活化水平显著相关。体外实验进一步发现,低甲基化状态的-31 CpG位点对Oct-1和NF- κ B有更高的结合亲和力^[52]。但该研究中的甲基化检测范围没有覆盖整个*IL-8*启动子区域,不能排除其他片段DNA甲基化对IL-8表达的影响。

2.3 DNA甲基化可能与CRSwNP内在型有关

与NECRSwNP相比,ECRSwNP表现出更严重的嗅觉减退、筛窦病变、黏涕症状,且与外周血EOS计数和比例、伴发特应性疾病、吸烟暴露史、术后复发、类固醇激素低敏感性等相关^[53]。有一项研究比较了这两种内在型的鼻息肉组织DNA甲基化水平,并在ECRSwNP组检测到4个高甲基化基因和19个低甲基化基因。经qRT-PCR和免疫组化验证,低甲基化差异基因*FDZ5*在ECRSwNP组表达显著升高^[54]。该研究认为,DNA甲基化可能是活化的嗜酸性粒细胞影响鼻黏膜上皮先天性免疫的途径,并在ECRSwNP的发病机制中起主要作用。尽管*FDZ5*在ECRSwNP发病机制中的作用尚不明确,该研究依然提供了ECRSwNP和NECRSwNP两种内在型之间表观遗传学差异的证据。

2.4 DNA甲基化与CRSwNP合并哮喘有关

多达75%的CRS患者同时合并哮喘、COPD等下气道炎症疾病^[3]。而在CRSwNP患者中,10%~20%患者合并非甾体抗炎药加重的呼吸系统疾病(NSAIDs exacerbated respiratory disease, N-ERD),且症状更重、更易复发、手术需求更高^[55]。研究表明,合并哮喘的CRSwNP患者的*IL8*基因启动子甲基化呈降低趋势,其中-31 CpG位点的DNA甲基化水平显著降低^[52]。而N-ERD患者外周血巨噬细胞亦存在异常甲基化模式,其中差异甲基化区域功能分析突出了“趋化因子信号转导”(CXCL2、PF4)和“脂肪酸/酰基肉碱代谢”相关基因

(*CPT1A*、*CPT1B*及 *ACACA*)。代谢组学分析发现, N-ERD患者巨噬细胞、痰液、鼻腔分泌物和血浆中均存在相应的代谢异常和持续炎症激活状态^[56]。巨噬细胞是花生四烯酸代谢产物的主要来源和细胞靶点, 也是代谢重编程的主要参与细胞之一^[57]。该研究表明, 脂质代谢相关基因DNA异常甲基化可能是N-ERD患者持续异常炎症激活状态的原因之一。另一项相关研究则在鼻息肉组织中验证了DNA甲基化与花生四烯酸代谢的关系。该研究在阿斯匹林不耐受哮喘患者(*Aspirin-intolerant asthma*, AIA)的鼻息肉组织中检测到296个基因高甲基化, 141个基因低甲基化。高甲基化基因主要与外胚层发育、止血、伤口愈合、钙离子结合和氧化还原酶活性等相关, 而低甲基化基因可能与呼吸道细胞过度增殖和广泛炎症反应有关。进一步通路富集分析显示, 花生四烯酸代谢通路中的*LTB4R*、*ALOX5AP*以及*PGDS*低甲基化, *PTGES*高甲基化^[58]。该研究没有进行基因表达水平验证, 但此前已有文献指出, 相较于单纯CRSwNP患者及合并阿司匹林耐受型哮喘的CRSwNP患者, AIA患者鼻息肉组织中PGE2浓度最低、PGD2/PGE2比值最高^[59]。综合来看, DNA甲基化可以通过影响气道炎症反应和脂质代谢增加CRSwNP患者合并哮喘的风险。

总的来说, DNA甲基化在CRSwNP中的研究相对局限。CRSwNP发病机制复杂, 而已有研究大多集中于鼻息肉组织层面, 这使研究结果较为粗浅且准确性欠佳, 因此往往难以展开后续深入研究。此外, CRSwNP尚无标准动物模型, 研究只能在异质性较大的人类样本中进行, 也会影响研究结果。因此, 后期研究DNA甲基化在CRSwNP中的作用时, 应选择特定细胞类型或特定研究靶点以提高研究价值; 同时扩大样本量、严格把控纳入和排除标准以提高研究结果的准确性; 还可联合代谢组学、蛋白组学等研究以获得更完善的研究结果。此外, 还可围绕目前CRSwNP的研究重点如内在分型、诊断和预测模型、免疫治疗等开展相关研究, 为完善CRSwNP精准诊疗提供新见解。

3 总结与展望

综上所述, 以DNA甲基化为代表的表观遗传

学在AR、CRS的发病机制及临床诊疗中发挥多种作用, 为鼻黏膜慢性炎症性疾病研究提供了新的思路。基因甲基化的过程是可逆的, 理论上可以通过改变敏感基因的甲基化水平治疗鼻黏膜慢性炎症性疾病。但关于DNA甲基化对鼻黏膜慢性炎症性疾病的调控作用仍有许多问题需要进一步探索, 如DNA甲基化改变与鼻黏膜慢性炎症性疾病之间的因果关系、环境暴露如何引起基因甲基化改变以及具体引起哪些特定敏感基因发生改变, 鼻黏膜DNA甲基化水平能否被鼻腔局部用药影响以及是否与疗效有关。随着表观遗传学研究的不断深入以及DNA甲基化检测技术的提升, 以DNA甲基化为代表的表观遗传学将在鼻黏膜慢性炎症性疾病的诊断和防治方面发挥重要作用。

参考文献

- [1] Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(4): 1274-1286
- [2] Meltzer EO. Allergic rhinitis: burden of illness, quality of life comorbidities and control. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2016, 36(2): 235-248
- [3] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhin*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464
- [4] Tost J. Epigenetic plasticity of eosinophils and other immune cell subsets in childhood asthma. *Lancet Resp Med*, 2018, 6(5): 322-324
- [5] Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, et al. Prevalence of nasal polyps in adults: the skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2003, 112(7): 625-629
- [6] Law PP, Holland ML. DNA methylation at the crossroads of gene and environment interactions. *Essays Biochem*, 2019, 63(6): 717-726
- [7] Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 23-38
- [8] Cingi C, Gevaert P, Mösges R, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: european academy of allergy and clinical immunology task force report. *Clin Transl Allergy*, 2017, 7(1): 17
- [9] Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 95
- [10] Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic rhinitis in china. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(2): 105-113
- [11] Venter C, Palumbo MP, Sauder KA, et al. Incidence and timing of offspring asthma, wheeze, allergic rhinitis,

- atopic dermatitis, and food allergy and association with maternal history of asthma and allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*, 2021, 14(3): 100526
- [12] Wang QP, Wu KM, Li ZQ, et al. Association between maternal allergic rhinitis and asthma on the prevalence of atopic disease in offspring. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 157(4): 379-386
- [13] Westman M, Kull I, Lind T, et al. The link between parental allergy and offspring allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*, 2013, 68(12): 1571-1578
- [14] Peters JL, Boynton-Jarrett R, Sandel M. Prenatal environmental factors influencing IgE levels, atopy and early asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(2): 187-192
- [15] Tan L, Ou J, Tao Z, et al. Neonatal immune state is influenced by maternal allergic rhinitis and associated with regulatory T cells. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(2): 133-141
- [16] Tan L, Tao Z, Kong Y, et al. Reversible immune abnormality and regulatory T cells in offspring of Der p 1-exposed female mice. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2018, 36(1): 1
- [17] Xu CJ, Gruzdeva O, Qi C, et al. Shared DNA methylation signatures in childhood allergy: the MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(3): 1031-1040
- [18] Zhang Y, Tan M, Qian X, et al. Interaction between early-life pet exposure and methylation pattern of ADAM33 on allergic rhinitis among children aged 3–6 years in China. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021, 17(1): 44
- [19] Zhang H, Kaushal A, Merid SK, et al. DNA methylation and allergic sensitizations: a genome-scale longitudinal study during adolescence. *Allergy*, 2019, 74(6): 1166-1175
- [20] Li Y, Rui X, Ma B, et al. Early-life environmental factors, IFN- γ methylation patterns, and childhood allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 178(4): 323-332
- [21] 李幼瑾, 李牛, 牟喆, 等. 颗粒物PM10和CD4⁺ T淋巴细胞IL-4 DNA甲基化在儿童变应性鼻炎发病机制中的研究. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2017, 24(3): 144-148
- [22] Morin A, McKennan CG, Pedersen CET, et al. Epigenetic landscape links upper airway microbiota in infancy with allergic rhinitis at 6 years of age. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(6): 1358-1366
- [23] Qi C, Jiang Y, Yang IV, et al. Nasal DNA methylation profiling of asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6): 1655-1663
- [24] Nestor CE, Barrenäs F, Wang H, et al. DNA methylation changes separate allergic patients from healthy controls and may reflect altered CD4⁺ T-cell population structure. *PLoS Genet*, 2014, 10(1): e1004059
- [25] North ML, Jones MJ, MacIsaac JL, et al. Blood and nasal epigenetics correlate with allergic rhinitis symptom development in the environmental exposure unit. *Allergy*, 2018, 73(1): 196-205
- [26] Watanabe H, Miyake K, Matsuoka T, et al. *LPCAT2* methylation, a novel biomarker for the severity of cedar Pollen Allergic Rhinitis in Japan. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(5): 631-639
- [27] Li JY, Zhang Y, Lin XP, et al. Association between DNA hypomethylation at *IL13* gene and allergic rhinitis in house dust mite-sensitized subjects. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(2): 298-307
- [28] Vizcaino C, Mansilla S, Portugal J. Sp1 transcription factor: a long-standing target in cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther*, 2015, 152: 111-124
- [29] Guo ZQ, Dong WY, Xu J, et al. T-helper type 1-T-helper type 2 shift and nasal remodeling after fine particulate matter exposure in a rat model of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2017, 31(3): 148-155
- [30] Piao CH, Fan Y, Nguyen TV, et al. PM2.5 exacerbates oxidative stress and inflammatory response through the Nrf2/NF- κ B signaling pathway in OVA-induced allergic rhinitis mouse model. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8173
- [31] Li Y, Mu Z, Wang H, et al. The role of particulate matters on methylation of *IFN- γ* and *IL-4* promoter genes in pediatric allergic rhinitis. *Oncotarget*, 2018, 9(25): 17406-17419
- [32] Li Y, Zhou J, Rui X, et al. PM2.5 exposure exacerbates allergic rhinitis in mice by increasing DNA methylation in the IFN- γ gene promoter in CD4⁺ T cells via the ERK-DNMT pathway. *Toxicol Lett*, 2019, 301: 98-107
- [33] Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. Allergen immunotherapy in children user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(S25): 1-101
- [34] Xiang R, Liu Y, Xu Y. Effect of the FOXP3 gene methylation status in pathogenesis of patients with allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2016, 30(9): 707-711
- [35] Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(1): 215-224.e7
- [36] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*, 2015, 70(5): 533-539
- [37] Stevens WW, Schleimer RP, Chandra RK, et al. Biology of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5): 1503-1503
- [38] Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin

- deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(1): 49-57
- [39] Kidoguchi M, Noguchi E, Nakamura T, et al. DNA methylation of proximal *PLAT* promoter in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(5): 374-379
- [40] Kim JY, Kim DK, Yu MS, et al. Role of epigenetics in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Mol Med Report*, 2017, 17(1): 1219
- [41] Wei HZ, Li YC, Wang XD, et al. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(6): 1439-1447
- [42] Vickery TW, Ramakrishnan VR, Suh JD. The role of staphylococcus aureus in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2019, 19(4): 21
- [43] Maniakas A, Asmar MH, Renteria Flores AE, et al. Staphylococcus aureus on sinus culture is associated with recurrence of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 150
- [44] Poddighe D, Vangelista L. *Staphylococcus aureus* infection and persistence in chronic rhinosinusitis: focus on leukocidin ED. *Toxins*, 2020, 12(11): 678
- [45] Pérez-Novo CA, Zhang Y, Denil S, et al. *Staphylococcal enterotoxin B* influences the DNA methylation pattern in nasal polyp tissue: a preliminary study. *All Asth Clin Immunol*, 2013, 9(1): 48
- [46] Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*, 2002, 3(7): 673-680
- [47] Ogasawara N, Klingler AI, Tan BK, et al. Epithelial activators of type 2 inflammation: elevation of thymic stromal lymphopoietin, but not IL-25 or IL-33, in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chicago, Illinois. *Allergy*, 2018, 73(11): 2251-2254
- [48] Li J, Jiao J, Gao Y, et al. Association between methylation in nasal epithelial TSLP gene and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15(1): 71
- [49] Jundi K, Greene CM. Transcription of interleukin-8: how altered regulation can affect cystic fibrosis lung disease. *Biomolecules*, 2015, 5(3): 1386-1398
- [50] Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of T H cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multi-center study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5): 1344-1353
- [51] Liao B, Liu JX, Li ZY, et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes. *Allergy*, 2018, 73(7): 1459-1469
- [52] Li J, Jiao J, Wang M, et al. Hypomethylation of the IL8 promoter in nasal epithelial cells of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(4): 993-1003
- [53] Liu Z, Chen J, Cheng L, et al. Chinese Society of Allergy and Chinese Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Guideline for chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(2): 176-237
- [54] Kim JY, Cha MJ, Park YS, et al. Upregulation of FZD5 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps by epigenetic modification. *Mol Cells*, 2019, 42(4): 345-355
- [55] Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol-Pract*, 2017, 5(4): 1061-1070
- [56] Haimeri P, Bernhardt U, Schindela S, et al. Inflammatory macrophage memory in nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(2): 587-599
- [57] Al-Khami AA, Ghoni MA, Del Valle L, et al. Fuelling the mechanisms of asthma: increased fatty acid oxidation in inflammatory immune cells may represent a novel therapeutic target. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(9): 1170-1184
- [58] Cheong HS, Park SM, Kim MO, et al. Genome-wide methylation profile of nasal polyps: relation to aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Allergy*, 2011, 66(5): 637-644
- [59] Yoshimura T, Yoshikawa M, Otori N, et al. Correlation between the prostaglandin D2/E2 ratio in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma. *Allergology Int*, 2008, 57(4): 429-436