doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.045

DNA 甲基化调控炎症反应干预 As 斑块稳定性的研究进展 *

康群甫 周明学△ 刘卫红

（首都医科大学附属北京中医医院 北京市中医研究所 北京 100010）

摘要: 动脉粥样硬化(As)斑块破裂是导致急性心脑血管事件发生的首要原因。既往对斑块破裂的基础研究多集中于细胞和分子水平,从表观遗传学角度阐述的研究较少。DNA 甲基化作为表观遗传学修饰的主要方式之一,可在不改变基因核苷酸序列的情况下影响基因的表达。综合目前研究来看,炎症反应在斑块破裂过程中起关键性作用,而 DNA 甲基化对炎症反应又起重要的调控作用。因此,改变 DNA 甲基化状态来调控炎症反应干预 As 斑块稳定性,有望成为防治 As 等心脑血管疾病的有效途径之一。本文主要围绕与 As 炎症反应密切相关的几种炎症免疫细胞及炎症因子等方面，对近年来 DNA 甲基化调控炎症反应干预 As 斑块稳定性的研究进展作一综述。

关键词: DNA 甲基化;炎症反应;斑块稳定性;综述

中图分类号: R543.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)32-6383-04

Progress of Research on the Intervention of DNA Methylation Regulating the Inflammation on the Plaque Stability*

KANG Qun-fu, ZHOU Ming-xue△, LIU Wei-hong

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010, China)

ABSTRACT: The rupture of atherosclerotic plaque is the leading cause of the acute cardiovascular and cerebrovascular diseases. Although there are many basis researchs on the rupture of plaque concentrated on the cellular and molecular level, while less on the epigenetics. DNA methylation, as the main way of epigenetics, can regulate the expression of the genome without changing the nucleotide squence. According to the current researches, inflammation plays a key role in the process of rupture, while DNA methylation plays an important role in the regulation of inflammation. Therefore, to change the status of DNA methylation to regulate the inflammatory may be one important way to cure the diseases. The intervention of DNA methylation regulating the inflammation on the plaque stability will be reviewed in this paper, from several inflammatory cells and cytokines closely related to the infammation in As.

Key words: DNA methylation; Inflammation; Plaque stability; Review

Chinese Library Classification: R543.5 Document Code: A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6383-04

前言

动脉粥样硬化(Atherosclerosis,As)作为心脑血管疾病的基础病变,是一种由多种炎症免疫细胞及炎症、趋化因子介导的慢性炎性疾病[1]。作为 As 的启动因子[2],炎症反应不仅参与了 As 的发生、发展等早期过程,在 As 斑块破裂及既发血栓形成等 As 晚期事件中也发挥着重要作用。DNA 甲基化则是指在不改变基因核苷酸序列的情况下,对基因进行调控的一种可遗传的表观遗传学修饰。研究表明[3,4],在炎症反应导致 As 发生以及斑块破裂的过程中,DNA 甲基化起着重要调控作用。本文将围绕与 DNA 甲基化调控密切相关的巨噬细胞、树突状细胞与炎症趋化因子等方面，对近年来 DNA 甲基化调控炎症反应干预 As 斑块稳定性的研究进展作一综述。

1 炎症反应是导致 As 发生以及斑块不稳定的关键机制

炎症反应学说是目前公认的 As 病理机制的主流学说。该学说认为:As 是一种由多种炎症细胞、因子参与并介导的慢性复杂性疾病[2-4]。有学者曾对冠心病患者进行尸检发现,在冠状动脉斑块中,巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞与泡沫细胞占了很大比重,而破裂斑块中巨噬细胞与和淋巴细胞所占比重更大[5]。另外,薛峰等[6]通过建立兔颈动脉硬化不稳定斑块模型发现,在模型组兔的颈动脉不稳定斑块内可见大量炎症细胞浸润。梁星[7]等人则通过建立 ApoE-/- 小鼠主动脉 As 模型，发现斑块内具有大量泡沫细胞的形成和堆积,并且巨噬细胞的含量较正常组也显著增加。 由以上可知,炎症反应在 As 的早期占有重要地位,同时,炎症细胞作为不稳定斑块的主要“成员”在不稳定斑

* 基金项目:北京市自然科学基金课题(7133233);北京市科技新星计划课题(Z131107000413026);
国家自然科学基金项目(81303086);北京市自然科学基金项目(7142037)
作者简介:康群甫(1988-),男,硕士研究生;研究方向:中西医结合基础心血管方向,电话:15010508611,E-mail:88816kqf@163.com
△通讯作者:周明学,电话:010-52176676,E-mail:mingxue78@163.com
(收稿日期:2014-04-03 接受日期:2014-04-30)

块的形成及破裂过程中也发挥着关键作用。

2 DNA 甲基化对与 As 相关炎症反应的调控

炎症主要是指机体面对外来刺激而产生的一种自我保护反应,适当的炎症对机体是有益的,但一旦过度便会对机体产生不利的影响。有学者指出,As 是由于机体炎症反应过度导致的[8],调控炎症反应可作为干预 As 的重要途径之一。据文献报道,DNA 甲基化作为现在研究最为成熟的表观遗传学修饰方法之一,对炎症反应具有重要的调控作用[9,10]。

2.1 DNA 甲基化对与 As 有关的炎症免疫细胞的调控

2.1.1 巨噬细胞 巨噬细胞(Macrophages)作为贯穿 As 病变始终的危险因素,不仅对 As 的发生发展产生极其重要的作用,在后期 As 斑块的破裂过程中也发挥关键的作用[11,12]。因此,曾有学者将巨噬细胞形容为 As 发生、发展的"关键动力"[13]。故而推测,调控巨噬细胞的活化与功能有可能成为对 As 等炎症性疾病新的治疗靶点。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)作为核激素受体家族成员,主要在大肠与脂肪组织中表达,但新近研究表明,在内皮细胞、免疫细胞以及 As 等中也同样可检测到 PPARs 的表达[14]。1998 年,Ricote 等[15]在人和鼠的巨噬细胞中发现 PPARγ 的表达。自此,PPARs 在巨噬细胞活化与功能上的作用逐渐被发现。有研究指出[16,17],PPARs 既可调控巨噬细胞的活性而抑制炎症,又可通过不同机制调控多种炎性细胞因子的激活与表达。因此,通过调节 PPARs 的表达可间接达到调控巨噬细胞的目的。

结合目前研究来看,DNA 甲基化与 PPARs 的表达存在着密切关系。曹雁行等[18],通过对小鼠心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏等 8 个组织的 PPARγ2 基因启动子区甲基化状态研究发现,PPARγ2 基因启动子甲基化比例与 mRNA 的表达呈负相关。由此表明,PPARγ2 基因的表达受甲基化的调控。Fujiki 等[19]的研究也同样证明了此观点,并且还进一步提出 PPARγ 基因启动子的 DNA 高甲基化可抑制 PPARγ 的表达。综上可知,DNA 甲基化通过对 PPARγ 基因的调控可间接达到调控巨噬细胞的作用,并因此可作为防治 As 的途径之一,但其具体详细机制还有待于更深一步的研究。

2.1.2 树突状细胞 树突状细胞(Dendritic Cells,DC)是目前发现功能最强的专职性抗原提呈细胞,在正常血管内膜上少量存在,并发挥免疫作用。主动脉 As 高发区内膜上有树突状细胞的广泛分布并与其它免疫细胞接触[20],提示高浓度的树突状细胞可能参与 As 的发生。涂晓文等[21]通过对不同时期 As 患者外周血的研究,采用流式细胞 4 色分析法检测检测外周血中树突状细胞的数量发现,不稳定斑块组的树突状细胞占外周血白细胞比例及绝对数均比稳定斑块组显著增多。由此可知,通过对树突状细胞的调控也有可能达到稳定 As 斑块的作用。

DNA 甲基化作为表观遗传学修饰方式之一,对树突状细胞的分化与发育起重要调控作用。多功能转录因子 5(STAT5)是调控树突状细胞分化的重要物质,有研究发现:在单核细胞分化为未成熟的树突状细胞过程中(imDCs),STAT5 的启动子区出现了去甲基化,从而促进了 imDCs 向经典树突状细胞(cDCs)的分化[22],从而加重炎症反应的发生。有学者[23]通过体外建立人血来源的单核细胞分化为树突状细胞模型发现,CD209 基因的表达与甲基化存在密切关系——CD209 启动子区的两种 CpG 二核苷酸均显示出明显的低甲基化状态,而 CD209 基因对树突状细胞的表面抗原具有至关重要的关系。综上可知,在树突状细胞的分化与发育过程中,相关基因的甲基化对其发挥着重要调控作用,对此过程的研究更有助于对炎症反应的了解进而对 As 的发生及稳定斑块起到重要作用。

2.2 DNA 甲基化对与 As 有关的炎症因子的调控

2.2.1 肿瘤坏死因子(TNF-α) 肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)是一类由巨噬细胞产生,具有多种生物学活性,并且与 As 发生密切相关的一个炎症因子,它的表达水平和 As 的发生呈显著的正相关性[24],但与斑块的稳定性呈明显的负相关性。其导致斑块不稳定的机制可能是,抑制平滑肌细胞胶原基因的表达,促进平滑肌细胞和泡沫细胞破裂凋亡,诱导斑块内血栓形成,从而使斑块稳定性下降。因此,调控 TNF-α 对于稳定 As 斑块具有重要意义。然而,TNF-α 的表达是一个既可在转录水平,又可在转录后水平以及翻译与翻译后水平上进行调控的复杂过程。

经研究证实,TNF-α 基因启动子区域并不存在其他脊椎动物基因进行 DNA 甲基化的 CPG 岛,只存在散在的 CPG 二核苷酸。但这些散在的 CpG 二核苷酸结构,其甲基化状态对基因的表达调控却起着重要作用[25]。TNF-α 基因启动子区域散在的 CpG 双核苷酸结构甲基化水平较高时,基因不表达或低表达;当其甲基化水平较低时,基因则呈现高表达状态[26]。另外,范锐心等[24]经采用 MethPrimer 软件分析 TNF-α 基因全序列发现,TNF-α 基因的 CPG 序列集聚区存在 3 个 CPG 岛,并且其在第三个 CPG 岛更易于发生甲基化。由此推测,通过 DNA 甲基化的途径来调控 TNF-α 基因的表达可能会降低 TNF-α 的水平,从而为防止 As 的发生以及斑块破裂提供新的方法。

2.2.2 单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1) 单核细胞趋化蛋白 -1(MCP-1),是由体内多种细胞所分泌的一种能够趋化多种炎症细胞向病变部位聚集,并对多种炎症因子刺激做出应答的一种趋化因子[26],特别是对巨噬细胞的趋化作用更为强烈[24]。有研究显示[28],在 As 的发生发展以及斑块的破裂过程中,MCP-1 含量及表达都发生了变化。并且,在一些非人灵长类 As 动物模型中,通过阻断 MCP-1 的表达可以使斑块面积明显缩小[29]。因此,通过对 MCP-1 表达的调控,可能会有助于对 As 的发生、发展以及易损斑块的防治。

DNA 甲基化作为目前对基因表达影响研究最为成熟的表观遗传学修饰之一,对 MCP-1 基因的表达也起到了一定作用,虽然目前报道比较少,但仍有学者观察到了二者之间的关系。余小平[27]等,通过降低 HUVEC 细胞 Hcy 含量同时升高 SAH 含量,发现细胞整体基因组呈现低甲基化水平,且 MCP-1 的表达也发生了改变,但是,作者却发现 MCP-1 基因启动子 CPG 岛未曾出现甲基化的改变。因此推测,其甲基化改变发生在该基因其他散在的 CPG 二核苷酸序列中。由此提示我们,观察基因的甲基化状况,不应仅看到其启动子区的 CPG 岛,其他散在的 CPG 二核苷酸序列也同样需要受到重视。Yoko 等[30]观察到在缺氧条件下,MCP-1 基因 CPG 二核苷酸序列的甲基化改变也能影响其表达。以上研究表明,虽然目前我们对 DNA 甲基化调控 MCP-1 表达的机制尚不十分清楚,但 DNA 甲基化与 MCP-1 的表达之间存在联系已是事实,对二者之间的联系及 DNA 甲基化是如何调控 MCP-1 的表达的具体机制有待进一步研究。

2.2.3 白介素 17(IL-17) 白介素 -17(IL-17)是一种与自身免疫性疾病密切相关、具有强烈促炎特性的炎性因子,可介导诸如

类风湿性关节炎在内的诸多自身免疫系统疾病的发生[31]。自 As 是一种炎性反应性疾病学说提出以来[1],大量学者就围绕 IL-17 在 As 中的作用做出了深入研究,并提出:“IL-17 在冠心病患者中的高效表达是导致斑块不稳定、甚至破裂的重要因子”。因此,降低 IL-17 在 As 疾病中的表达可能有助于斑块的稳定,从而降低 ACS 等急性血管性疾病的发生。

有学者从 DNA 甲基化方面着手研究,并得出一些重要的结论。Janson 等[32]观察到,IL-17 的表达受基因启动子区甲基化调控,且启动子区的去甲基化直接影响 IL-17 转录上调。柯亚琼等[33]通过对成人隐匿性免疫性糖尿病患者的 IL-17 基因启动子区域 DNA 甲基化水平的观察发现,在 IL-17 基因启动子上游 -22 至 122 bp 之间存在 6 个 CPG 位点,并且均为低甲基化状态。这也说明了 IL-17 基因处于低甲基化状态会促进基因 IL-17 的表达,从而加重炎症反应。因此,适当地对其做高甲基化处理可能会抑制 IL-17 的表达,从而间接起到抑制炎症、稳定斑块的作用。

2.2.4 **白介素 10(IL-10)** 白细胞介素 -10(IL-10)是目前为止唯一发现的对 As 具有保护作用的炎症因子[4],可通过抑制多种细胞因子与生长因子的合成及表达而发挥作用。经对冠心病患者稳定斑块组与不稳定斑块组血浆 IL-10 水平的测定发现,不稳定斑块组患者血浆 IL-10 水平明显高于稳定斑块组,尤其在斑块破裂时,其表达量更是大幅增加[2]。这说明在维持斑块稳定性方面,IL-10 可能起到一定的积极作用。但由于其保护作用不足以抵抗破坏作用,而致斑块不稳定性逐渐增加、最终破裂。因此,对 IL-10 基因进行适当调控以增强其表达可能会加强对 As 的保护作用,增加斑块稳定性。

研究证实,IL-10 基因启动子区高甲基化可以导致 IL-10 基因的沉默,从而降低其表达。其机制可能是通过改变其启动子区染色质凝集状态,干扰启动子和转录因子的结合,从而影响 IL-10 基因的转录[34]。付丽红等[35]通过对类风湿性关节炎关节炎患者活动期 IL-10 基因启动子区甲基化状态进行研究,采用 Spearman 等级相关分析发现,IL-10 基因启动子区甲基化与 mRNA、蛋白的表达呈明显负相关。由此可知,IL-10 启动子区的高甲基化可能是导致 IL-10 基因沉默、表达降低从而抗炎作用减弱的重要机制[35]。所以,降低 IL-10 基因的甲基化状态以增强其表达,可能会增加对 As 的形成以及斑块破裂的保护作用。

3 小结与展望

3.1 DNA 甲基化对炎症反应的调控作用

DNA 甲基化作为表观遗传学重要的修饰方法之一,不仅在肿瘤方面发挥着重要的作用,在心脑血管疾病方面也同样发挥着重要作用——尤其表现在对炎症反应的调控方面。在调控基因表达时,高甲基化状态会引起基因表达的沉默,而低甲基化状态则会促进基因的表达。在对上述炎症细胞及炎性细胞因子的调控中,PPARs、STAT5、CD209、TNF-α、MCP-1、IL-17 基因中 CPG 岛或散在 CPG 二核苷酸序列的低甲基化增加了其相关细胞与炎性因子的表达从而促进了炎症的发生。而 IL-10 基因的高甲基化状态则抑制了的 IL-10 的表达。

3.2 DNA 甲基化可能成为防治 As 的新途径

DNA 甲基化通过调控上述炎症细胞与炎症因子的表达,导致促炎因素表达增加而抑炎因素表达降低是 DNA 甲基化干预 As 的主要途径。据目前研究情况可知,DNA 甲基化是一可以调节的可逆过程。因此,我们可以通过改变 DNA 甲基化过程中关键环节,使其向有利的一面逆转。而在 DNA 甲基化过程中,甲基供体与 DNA 甲基转移酶是甲基化过程的必备要素。因此,我们可以通过改变甲基供体与甲基转移酶的数量或者改变其活性,从而达到改变基因的甲基化水平。但是,通过改变甲基供体与转移酶数量或活性能否达到调控甲基化水平,并且能否如我们所愿达到逆转作用还未见明确报道,因此需要我们去做更深一步的研究。

探测有效的干预手段来调控基因 DNA 甲基化水平有望成为早期预防 AS、后期稳定斑块,从而防治动脉硬化疾病的新的重要途径。

致谢:衷心感谢国家自然科学基金委、北京市自然科学基金委和北京市科技新星计划基金的支持。

参 考 文 献(References)

[1] Ross R. Atherosclerosis - an inflamrnatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126

[2] 石胜伟. 冠脉斑块稳定性与炎症因子及 NF-κB 的相关性研究[D]. 天津医科大学, 2009
Shi Sheng-wei. Correlation research of coronary plaque stability and inflammatory cytokines and NF-κB [D]. Tianjin Medical University, 2009

[3] Dominitzki Sabine, Fantini Massimo C, Neufert Clemens, et al.Cutting edge: trans-signaling via the soluble IL-6R abrogates the induction of FoxP3 in naive CD4+CD25 T cells[J]. Journal of Immunology, 2007, 179(4): 2041-2045

[4] 王晓铄, 俞英. 表观遗传对炎症的调控机制及其在奶牛乳房炎抗病育种中的应用前景[J]. 遗传,2010, 32(7): 663-669
Wang Xiao-shuo, Yu Ying. Regulation mechanisms of epigenetics on inflammation and its perspective on breeding for mastitis resistance in dairy cattle[J]. Hereditas, 2010,32(7):663-669

[5] 孟晓萍,布艾加尔·哈斯木.动脉粥样硬化[M]. 北京:人民卫生出版社,2011: 19-20
Meng Xiao-ping, Buyi Garl Kasim. Atherosclerosis [M]. People's Medical Publishing House, 2011:19-20

[6] 薛峰. 瑞舒伐他汀对兔动脉粥样硬化斑块内 CD147 的表达及斑块稳定性的影响[D]. 南方医科大学,2013
Xue Feng. Effect of rosucatation on the stability of the plaque expression of CD147 in atherosclerotic plaques of rabbits [D]. Southern Medical University, 2013

[7] 梁星.ApoE-/- 小鼠主动脉粥样硬化斑块中 EMMPRIN 和 uPA 的表达及阿托伐他汀干预的研究[D]. 第三军医大学,2012
Liang Xing. EMMPRIN and uPA Expression in Atherosclerotic Plaque And Affect in treated with Atorvastatin [D]. Third Military Medical University,2012

[8] Luis Chávez-Sánchez, Jose E, Espinosa-Luna, et al. Innate Immune System Cells in Atherosclerosis [J]. Archives of Medical Research, 2014, 45: (1): 1-14

[9] Vanselow J, Yang W, Herrmann J, et al. DNA-remethylation around a STAT5-binding enhancer in the aS1-casein promoteris associated with abrupt shutdown of aS1-casein synthesis during acute mastitis[J]. J Mol Endocrinol, 2006, 37(3): 463-477

[10] Tycko B. Epigenetic gene silencing in cancer [J]. J Clin Invest, 2000, 105 (4): 401-407

[11] Newby, Andrew C. Metalloproteinases and vulnerable atherosclerotic plaques[J]. Trends Cardiovasc Med, 2007, 17(8): 253-258

[12] 袁祖贻,郜珊珊. 巨噬细胞亚型在动脉粥样硬化过程中的作用及淋巴细胞对其亚型分化作用的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013,03:277-281
Yuan Zu-yi, Hao Shan-shan. Different roIes Of macrophage subtypes during the process Of atherosclerosis and effects of lymphocytes on the polarization of macrophages [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University(Medical Sciences), 2013, 03: 277-281

[13] Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(10): 802-815

[14] 万静. 过氧化物酶体增殖物激活受体γ在动脉粥样硬化中的分子作用机制[D].华中科技大学,2006
Wan Jing. Studyonmoleculemechanismof PeroxisomeProliferation-activated recePtor-gamma in Atherosclerosis[D]. Huazhong University of Scienee and Teehnology, 2006

[15] Ricote M, Li AC, Willson TM, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ is a negative regulator of macrophage activation [J]. Nature, 1998, 391(6662): 79-82

[16] Vacca M, Degirolamo C, Mariani-Costantini R, et al. Lipid-sensing nuclear receptors in the pathophysiology and treatment of the metabolic syndrome[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2011, 3 (5): 562-587

[17] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, et al.Macrophage-specific PPARγ controls alternative activationand improves insulin resistance[J]. Nature, 2007, 447(7148): 1116-1120

[18] 曹雁行,张敏,冯鑫磊,等. PPARγ2 启动子的克隆及甲基化与基因表达的相关性分析[J]. 生物技术, 2013, 04: 1-6
Cao Yan-xing, Zhang Min, Feng Xin-lei, et al. Promoter of PPARγ2 Cloning and Correlation Analysis of Methylation and Gene Expression[J]. Biotechnology, 2013, 04: 1-6

[19] Fujiki K,Kano F, Shiota K, et al. Expression of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene is repressed by DNA methylation in visceral adipose tissue ofmouse models of diabetes. BMC Biol, 2009,7(1):38

[20] Bobryshev Y, Taksir T, Lord R S, et al. Evidence that dendritic cells infiltrate atherosclerotic lesions in apolipoprotein E deficient mice [J]. Histol Histopathol, 2001, 16(3): 801-808

[21] 涂晓文,李志梁, 刘映峰,等. 不同性质斑块冠心病患者外周血树突状细胞分型及功能研究 [J]. 南方医科大学学报,2009,29(6): 1195-1198
Tu Xiao-wen, Li Zhi-liang, Liu Ying-feng, et al. Classification and functional study of peripheral blood dendritic cells in patients with coronary artery disease with different atherosclerotic plaques [J]. Jonuarl of Southern Medical University, 2009, 29(6): 1195-1198

[22] Esashi E, Wang YH, Perng O, et al. The signal transducer STAT5 inhibits plasmacytoid dendritic cell development by suppressing transcription factor IRF8[J]. Immunity, 2008, 28(4): 509-520

[23] Bullwinkel J, Ltidemann A, Debarry J, et al. Epigenotype switching at the CDl4 and CD209 genes during differentiation of human monocytes to dendritic cells[J]. Epigenetics, 2011, 6(1), 45-51

[24] 范锐心. 甜菜碱对 apoE 基因缺陷小鼠 AS 发生及 TNF-α 甲基化的影响[D].中山大学,2007
Fan Rui-xin. The effects of betaine on atherosclerosis and TNF-Qmethylation in ApoE-deficient mice[D]. Zhongshan University, 2007

[25] Zhang Q, Wang HY, Bhutani G. Lack of TNFα expression protects anaplastic lymphoma kinase-positive T-cell lymphoma (ALK+ TCL) cells from apoptosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(37): 15843-15848

[26] 郭尧,杨智勇,王春友. 启动子区域甲基化状态对 THP-1 细胞肿瘤坏死因子 α 分泌的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 06: 1206-1209
Guo Yao, Yang Zhi-yong, Wang Chun-you. Effects of methylation status of gene promoter on secretion of tumor necrosis factor alpha in THP-1 cells [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2011, 06: 1206-1209

[27] 余小平. 胞内 SAH 升高对人脐静脉内皮细胞的损伤效应与 DNA 甲基化的关系[D].中山大学,2006
Yu Xiao-ping. The increased intracellular s-adenosylhomocysteine damages human umbilical vein endothelial cells and the relationship with DNA[D]. Zhongshan University, 2006

[28] Kim MY,Byeon cw,Hong KH, et al. Inhibition of the angingenesis by the MCP-1 monocyte chemoattractant protein—lbinding peptide [J]. FEBS Letters, 2005, 579(7): 1597-1601

[29] 姜九,何国平,师干伟,等. 血清 MCP-1 水平与 MCP-1-2518G/A 多态性和急性心肌梗死的相关性 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2011, 03: 249-254
Jiang Jiu, He Guo-ping, Shi Gan-wei, et al. Association of the serum MCP-1 concentration with MCP-1 -2518 G/A polymorphism and acute myocardial infarction [J]. Journal of Jiangsu University (Medicine Edition), 2011, 03: 249-254

[30] Yoko Aoi, Ken-ichi Nakahama, Ikuo Morita, et al. The involvement of DNA and histone methylation in the repression of IL-1β-induced MCP-1 production by hypoxia [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011, 414(1): 252-258

[31] Firestein G S.Evolving concepts of rheumatoid arthritis [J]. Nature, 2003,423(6937):356-361

[32] Janson P C, Linton L B, Bergman E A, et al. Profiling of CD4+T cells with epigenetic imrflune lineage analysis [J]. Journal of Immunology, 2011, 186(1): 92-102

[33] 柯亚琼. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者外周血 CD4+T 细胞 IL-17 基因表及其启动子区甲基化状态的研究[D].中南大学,2013
Ke Ya-qiong. The Expression and Methylation Pattern of IL-17 Gene in CD4+T Cells from Patients with Latent Autoimmune Diabetes of Adults[D]. Zhongnan University, 2013

[34] 戚朝霞,于淑霞,郝洪升,等.慢加急性肝衰竭中 IL-10 的表达及其启动子甲基化状态的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25 (2): 99-101
Qi Zhao-xia, Yu Shu-xia, Hao Hong-sheng, et al. The analysis of IL-10 and its methylation in the patients with acute on chronic liver failure [J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2011,25(2):99-101

[35] 付丽红,丛斌,甄艳凤,等. 类风湿性关节炎患者外周血单个核细胞 IL-10 基因启动子甲基化状态研究[J]. 遗传, 2007, 11: 1357-1361
Fu Li-hong, Cong Bin, Zhen Yan-feng, et al. Methylation status of the IL-10 gene promoter in the peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients[J]. Hereditas, 2007,11:1357-1361