

◆文献研究◆

中医药对表观遗传学影响的研究进展

刘敏¹, 刘喜德¹, 王安琪², 贺利勤²

1. 浙江省中西医结合医院关节病科, 浙江 杭州 310003; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

[摘要] 中医整体观念强调自然环境对机体的不可分性, 与表观遗传受环境影响有着高度相似。笔者从中药有效成分、中药复方、针灸等对表观遗传的影响, 以及中医药对类风湿关节炎表观遗传影响的研究进展进行了概述。

[关键词] 表观遗传学; 中药有效成分; 中药复方; 针灸; 类风湿性关节炎

[中图分类号] R593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 01-0131-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.01.036

Research Progress of the Effect of Chinese Medicine on Epigenetics

LIU Min, LIU Xide, WANG Anqi, HE Liqin

Abstract: Holistic view of Chinese Medicine stresses the inseparability of natural environment on body, which is highly similar to the effect of environment on epigenetics. The authors summarized the research progress from the perspectives of effect of effective constituents in Chinese medicine, Chinese herbal compound and acupuncture on epigenetics, as well as the effect of Chinese medicine on rheumatoid arthritis epigenetics.

Keywords: Epigenetics; Effective constituents in Chinese medicine; Chinese herbal compound; Acupuncture; Rheumatoid arthritis

表观遗传学是研究基因 DNA 序列不发生改变情况下, 基因表达的可遗传变化。研究证明, 表观遗传学机制在环境因素相关的疾病发生中发挥着重要作用, 其异常参与了炎症、癌症、代谢性疾病和神经系统疾病等人类疾病的发生和病理过程^[1]。中医药通过表观遗传学调控基因表达, 可参与细胞凋亡、增殖、分化以及细胞周期调控、炎症、免疫、代谢等病理生理过程。表观遗传学在中医药领域研究较多主要有: DNA 甲基化、组蛋白修饰、微小 RNA(miRNA)等。笔者就中药有效成分、中药复方、针灸等方面对表观遗传的影响进行概述如下。

1 中医学基础理论与表观遗传学

中医药理论基础研究与表观遗传学的研究思路具有相通性和渗透性。中医学“整体观念”和“天人相

应”思想遵循机体自身的整体性, 以及人与自然界和谐统一, 中医药对于疾病和证候的治疗是通过调节各个脏腑功能, 同时重视环境及饮食等外部因素, 从整体调节来达到平衡状态; 从微观上看, 可能是通过调控基因转录与表达, 把遗传和环境结合起来, 多靶点、多途径作用于机体使其重新平衡, 以达到治疗目的^[2]。中医学“辨证论治”理论讲究个体化治疗, 这与不同因素影响而导致不同表型的差异性治疗思维遥相呼应; “同病异治”“异病同治”思想与表观遗传学不改变 DNA 序列而使功能改变有很大相似性, 即同一疾病发生可能与不同甲基化或乙酰化调控有关, 不同疾病发生则可能是受同一甲基化或乙酰化调控; 中医治疗的综合性、多向调控性、整体性与表观遗传通过多途径、多层次调控遗传基因的特性更有着深层

[收稿日期] 2017-07-16

[基金项目] 浙江省自然科学基金资助项目 (LY12H29008, LY17H270004); 浙江省中医药科技计划项目 (2012ZB121, 2013ZB096, 2008CA086, 2015ZA143); 杭州市医药卫生科技计划项目 (2010B027, 2014A37); 杭州市科技发展计划项目 (20120633B12, 20160533B45)

[作者简介] 刘敏 (1992-), 女, 医师, 研究方向: 中医药治疗风湿免疫疾病的研究。

[通信作者] 刘喜德, E-mail: liuxide2001@sohu.com。

次互通点。

目前以表观遗传学机制为靶点的药物,尤其是抗肿瘤药物已经部分应用于临床。由于严重骨髓抑制以及胃肠道症状等多种不良反应的限制,现急需寻求药物不良反应小的替代品,故从天然植物中筛选已成为现今研究热点^[9]。从已有实验研究例证看,中药可以干预DNA异常甲基化及组蛋白修饰,并能很好的阐述证候疾病与相关调控的关系。Hsieh HY等^[9]对3294种现有的中药中48491个化合物进行系统的表观遗传学研究,发现29.8%的中药或复方表现出能够调控表观基因组和miRNA的功能。中药对表观遗传学影响的研究已涉及肿瘤、心血管、消化、内分泌和风湿免疫等各大系统,且均取得良好进展。

2 中药有效成分对表观遗传的影响

孙慧超等^[9]证实姜黄素可以有效抑制心肌细胞组蛋白乙酰化酶(HAT)活性,且在一定范围内呈时间-剂量依赖性,最佳干预浓度为30 μmol/L,此浓度可以有效降低细胞HAT活性,又不产生较大细胞毒性。楼旭丹等^[9]通过研究糖尿病大鼠主动脉白细胞介素-17(IL-17)表达与白藜芦醇干预的效应,得出糖尿病大鼠主动脉IL-17表达增强,提示IL-17参与糖尿病大血管病变炎症反应过程,白藜芦醇可抑制IL-17表达,两者发生机制可能是通过调控IL-17基因启动子区DNA甲基化水平得以实现。白藜芦醇及其衍生物能直接激活去乙酰化酶SIRT1,促使转录因子FOXO3a与过氧化物酶体增殖活化受体γ共激活因子-1α(PGC-1α)活化^[7]。Ma YN等^[9]发现大黄素能促进K562细胞内CD235a和CD71及α-、ε-和γ-珠蛋白表达,并能通过下调miR-221和miR-222表达水平调控红细胞分化。吕芳等^[9]研究新疆雪莲总黄酮对DNA甲基化酶活性及癌细胞DNA甲基化状态的影响显示,雪莲总黄酮可以通过影响DNA甲基化酶活性,激活表观沉默的抑癌基因表达,从而抑制癌细胞增殖。文璐等^[10]通过研究雷公藤内酯醇对多发性骨髓瘤U266细胞组蛋白去甲基化酶的影响,探讨其表观遗传调控作用,得出其在抑制U266细胞增殖、诱导其凋亡的同时,明显改变LSD1、JMJD2B表达,其诱导U266细胞凋亡和抗肿瘤效应可能与其调节LSD1、JMJD2B表达有关。Zhang Y等^[11]发现苦参碱提高抗癌药滴菌素A(一种组蛋白去乙酰基酶抑制剂)活性,从而降低A549细胞活力和Bcl-2/Bax蛋白的比例,

进而发挥抗肿瘤作用。

3 中药复方对表观遗传的影响

肾康丸(黄芪、水蛭、金樱子、益母草、玉米须、芡实)具有保护肾脏的作用,临床常用来治疗糖尿病,其作用机制可能通过降低miR-192水平,使miR-192调控的SIP1降解减少,而SIP1表达增加则诱导Collgen I合成减少,从而缓解糖尿病患者肾脏损害^[2]。健脾解毒方(黄连、泽泻、山药、炒扁豆、炒白芍、茯苓、木香、山楂、牡丹皮、炒白术、陈皮、甘草)对二乙基亚硝胺诱导大鼠肝癌动物模型具有降低死亡率、减少腹水形成及降低肝脾指数等作用,对肝癌发生和发展有较好预防作用,其作用机制可能与下调miR-199a表达有关,而其作用的下游基因还有待进一步研究^[12]。李志钢等^[13]研究表明,解毒化痰健脾方(茵陈、虎杖、贯众、板蓝根、半枝莲、丹参、鸡内金、柴胡、枳壳)对抑癌基因p16、PTEN具有一定去甲基化作用,并诱导二者mRNA和蛋白水平表达量增加,从而对胃黏膜异型增生具有潜在治疗作用。胃宁颗粒(炒白术、海螵蛸、炒白芍、党参、延胡索、炙甘草)具有益气养阴、健脾抑癌等功效,周小潇等通过对模型大鼠胃癌前病变组织中E-cadherin、P16、c-myc基因甲基化检测,结果显示胃宁颗粒对基因p16、c-myc有一定治疗作用,而对E-cad-herin甲基化则无相关调控作用,推测可能与中医药整体调治优越性有关^[14]。温胆汤(半夏、竹茹、枳实、陈皮、茯苓、甘草)具有理气化痰的作用,其干预肥胖的机制可能通过改变代谢相关基因的甲基化状态,与其调节的脂肪细胞因子如脂联素、瘦素、TNF-α、IL-6水平等有关^[15]。

虽然当前暂时没有系统性、针对性的研究表明中药及其复方是否通过表观遗传学机制进行调控以达到治疗目的,但从已有的研究结论我们可以得知,对表观遗传学机制的调控肯定是中药治疗证候或疾病发挥疗效的机制之一。

4 针灸对表观遗传的影响

表观遗传学特点与针灸治疗理念具有很强的契合点,因此表观遗传的兴起和发展为针灸学研究提供了新的着手点和方向。朱冰梅团队发现血管内皮生长因子(VEGF)-血管新生通路在针刺条件下能被激活,组蛋白修饰H3K9ace参与了此信号通路调控,并进一步确定了针刺治疗能明显增加VEGF启动子上

H3K9^{ace}的结合,从而证实针刺可通过调控组蛋白H3K9已酰化水平,促进VEGF转录表达,介导缺血心肌血管新生,实现心肌保护效应^[17]。现代研究阐明针刺具有提高机体机能的作用,实施心肌缺血再灌注手术前针刺内关穴,能提高心肌细胞耐缺血能力^[18];而组蛋白去乙酰化酶(HDAC)直接参与耐缺血,发生心肌缺血后,心肌细胞蛋白发生了去乙酰化,抑制去乙酰化则能减少其损伤,HDAC抑制剂通过HDAC Sirt1介导,后者含量增加能有效促进心肌缺血耐受,因此诱导心肌保护^[19]。Fu SP等^[20]研究证实电针内关穴7天可改变大鼠心肌缺血后表观遗传修饰水平,调控并介导血管再生的机制,艾灸作用于穴区后可能会改变表观遗传修饰水平。黄艳等^[21]检索发现艾灸对炎症性肠病的效应机制主要与调节机体免疫相关,而其抗炎的作用机制可能受表观遗传修饰调节,使机体从慢性炎症状态向免疫保护与耐受转化。

5 中医药对类风湿关节炎表观遗传的影响

随着现代医学深入发展,表观遗传学在风湿病领域研究越来越多。RA是一种慢性全身性自身免疫性疾病,其发病机制至今未明。研究发现,DNA甲基化和组蛋白修饰异常是造成免疫耐受功能受损和RA发生的主要表观遗传学机制,表观遗传学的改变可能在触发自身免疫反应过程中发挥重要作用^[22]。IL-6是RA滑膜炎症及关节损伤的重要介质之一,Nile CJ等^[23]发现IL-6启动子序列的CpG岛位点发生低甲基化作用,导致患者体内IL-6升高,激活局部炎症反应。miRNA也被认为是一种调节RA基因表达的表观遗传因子。Li J等^[24]发现,RA患者CD4+T细胞中miR-146a高度表达,而miR-363和miR-498明显减低,miR-146a与TNF- α 水平呈正相关关系,提示高水平的miR-146a上调TNF- α 水平,从而导致炎症反应及软骨与骨的渐进性破坏。冯知涛等^[25]将不同证型RA患者外周血miR-146a、miR-16及ESR、CRP、RF、抗CCP抗体的表达进行比较发现,风湿夹瘀型RA患者miR-146a及miR-16的表达水平高于肝肾亏损型,ESR及CRP也高于肝肾亏损型,而RF低于肝肾亏损型,为风湿夹瘀及肝肾亏损型的辨证分型提供参考。刘喜德等^[26]通过研究发现,CIA大鼠PBMC DNMTs(DNMT1、DNMT3a、DNMT3b)表达降低,中药温化蠲痹方上调CIA大鼠PBMC DNMTs表达无剂量依赖性,其可能通过上调DNMTs的表

达,调节CIA大鼠甲基化状态而治疗CIA。在另一项温化蠲痹方对CIA大鼠PBMC微小RNA-146a表达的影响研究中,得出CIA大鼠PBMC miRNA-146a表达升高,中药温化蠲痹方下调CIA大鼠PBMC miRNA-146a表达无剂量依赖性,可能通过下调miRNA-146a表达,而调节免疫细胞分化、信号转导等达到治疗CIA的作用^[27]。

6 展望

基于表观遗传学进行中医药研究现已取得很大进展,另一方面我们也面临着更多的挑战。其一,临床应用中药多为协同使用,即以复方为主,且中药本身有多组分的特点,现有研究针对中药主要成分作用于表观遗传相关基因和蛋白,未能阐明中药多组分、相须相使协同增效的关系,尤其是君臣佐使的理念,具体机制有待进一步探索。其二,表观遗传学提示疾病发生发展由环境因素、后天因素和自身因素共同作用,与中医学基础理论特色不谋而合,而当下研究主要用来解释中医药理论,没有从表观遗传方面进行思路创新来推动中医理论发展,从而指导处方用药,相信深入探讨它们之间相互关系后续会为临床进步带来重大变革。其三,表观遗传学正处在初步发展阶段,目前存在很多未能解释的问题,为达到它们共同发展,一方面需要以明确的表观遗传学网络调控为基础研究验证中医药的表观遗传调控,另一方面则需要从中医药的思路和中药验方去探索和挖掘表观遗传调控规律,使得两学科相互促进^[28]。总之,表观遗传学为中医药现代研究提供了新方法、新路径,但也面临着很多未知挑战,同时具有广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1] Bird A. Perceptions of epigenetics [J]. *Nature*, 2007, 447 (7143): 396-398.
- [2] 徐莉,谢冠群,温成平,等. 中药及中药有效成分对表观遗传作用的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26 (7): 1561-1562.
- [3] Lv Fang, Su Youhong, Zhang Fuchun, et al. Survey on active components in plant with antitumor activity by epigenetic modulation [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2008, 39(10): 1580-1583.
- [4] Hsieh HY, Chiu PH, Wang SC. Epigenetics in traditional chinese pharmacy: a bioinformatic study at pharmacopoeia scale [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011:

- 816714.
- [5] 孙慧超, 朱静, 吕铁伟, 等. 姜黄素对小鼠心脏发育相关基因表达的影响及其表观遗传调控机制[J]. 基础医学与临床, 2011, 31(9): 959-964.
- [6] 楼旭丹, 汪海东, 等. 白细胞介素 17 在糖尿病大血管中的表达及白藜芦醇的干预机制[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(8): 700-704.
- [7] Hubbard BP, Gomes AP, Dai H, et al. Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators[J]. Science, 2013, 339(6124): 1216-1219.
- [8] Ma YN, Chen MT, Wu ZK, et al. Emodin can induce K562 cells to erythroid differentiation and improve the expression of globin genes[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 382(1/2): 127-136.
- [9] 吕芳, 李雪峰, 张晓梅, 等. 新疆雪莲总黄酮对 DNA 甲基化酶抑癌作用的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9): 2098-2100.
- [10] 文璐, 陈燕, 曾令兰, 等. 雷公藤内酯醇对多发性骨髓瘤 U266 细胞组蛋白去甲基化酶的调节作用[J]. 中草药, 2012, 43(10): 1975-1980.
- [11] Zhang Y, Zhang H, Yu P, et al. Effects of matrine against the growth of human lung cancer and hepatoma cells as well as lung cancer cell migration [J]. Cytotechnology, 2009, 59(3): 191-200.
- [12] 张斌, 李琦, 殷佩浩, 等. DEN 诱导大鼠肝癌形成中 miR-199a 的表达机制及健脾解毒法的干预作用[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(2): 125-131.
- [13] 李志钢, 张伟, 邱作成, 等. 解毒化痰健脾方对胃黏膜异型增生模型大鼠 p16、PTEN 基因的去甲基化和蛋白诱导表达[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(9): 1247-1255.
- [14] 周小潇, 邓鑫, 梁健, 等. 胃宁颗粒对胃癌前病变基因甲基化的相关调控[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(5): 1037-1040.
- [15] 杨海燕, 王萍. 温胆汤干预肥胖及相关疾病的表观遗传学机制探讨[J]. 中医研究, 2014, 27(11): 5-7.
- [16] 卢圣锋, 徐斌, 于美玲, 等. 表观遗传学在中医针灸研究中的应用探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(2): 105-108.
- [17] 南京中医药大学针灸科研团队首次揭示针刺保护缺血心肌的表观遗传调控机制[J]. 针刺研究, 2014, 39(4): 256.
- [18] 何苏云, 卢圣锋, 朱冰梅. 针灸抗心肌缺血机制研究及其表观遗传调控机制研究探讨[J]. 针刺研究, 2014, 39(1): 73-78.
- [19] Song W, Tai YT, Tian Z, et al. HDAC inhibition by LBH 589 affects the phenotype and function of human myeloid dendritic cells[J]. Leukemia, 2011, 25(1): 161-168.
- [20] Fu SP, He SY, Xu B, et al. Acupuncture promotes angiogenesis after myocardial ischemia through H3K9 acetylation regulation at VEGF gene[J]. PLoS One, 2014, 9(4): 94604.
- [21] 黄艳, 窦传字, 黄任佳, 等. 从表观遗传修饰角度探讨艾灸对炎症性肠病的调控机制[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(2): 294-299.
- [22] Dang MN, Buzzetti R, Pozzilli P. Epigenetics in autoimmune diseases with focus on type 1 diabetes [J]. Diabetes/metabolism Research & Reviews, 2013, 29(1): 8-18.
- [23] Nile CJ, Read RC, Akil M, et al. Methylation status of a single CpG site in the IL-6 promoter is related to IL6 messenger RNA levels and rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatism, 2008, 58(9): 2686-2693.
- [24] Li J, Wan Y, Guo Q, et al. Altered micro-RNA expression profile with miR-146a upregulation in CD4+T cells from patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(3): R81.
- [25] 冯知涛, 李娟, 任洁, 等. 类风湿关节炎患者外周血 miR-146a、miR-16 的表达水平及临床指标与中医证型的关系探讨[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(11): 1229.
- [26] 刘喜德, 冯莹莹, 蔡龙, 等. 温化癥瘕方对胶原诱导性关节炎大鼠外周血单个核细胞 DNA 甲基化转移酶表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1219-1223.
- [27] 刘喜德, 冯莹莹, 蔡龙, 等. 温化癥瘕方对胶原诱导性关节炎大鼠外周血单个核细胞微小 RNA-146a 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1830-1834.
- [28] 李琦, 周大可. 表观遗传学在中医药研究中的应用进展[J]. 广东医学, 2014, 35(23): 3762-3764.

(责任编辑: 冯天保)