

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.06.005

· 基础研究 ·

口腔扁平苔藓患者外周血 CD4+ T 淋巴细胞组蛋白乙酰化的意义

申俊¹, 殷操², 王炫², 叶慧铭¹, 姜啸²

1. 南方医科大学口腔医院特诊科, 广东 广州(510280); 2. 南方医科大学口腔医院牙周黏膜科, 广东 广州(510280)

【摘要】 目的 研究口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)患者外周血 CD4+ T 淋巴细胞组蛋白乙酰化水平及组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)活性,探讨其在 OLP 发病中的作用。**方法** 收集 2016 年 8 月—2017 年 1 月于南方医科大学口腔医院就诊,经临床及组织病理学诊断为 OLP 的 23 例患者(包括 11 例非糜烂型 OLP 及 12 例糜烂型 OLP, OLP 组)以及 10 例健康志愿者的外周血(对照组),采用免疫磁珠分离 CD4+T 淋巴细胞并提取组蛋白和核蛋白,采用 ELISA 方法检测组蛋白 H3/H4 乙酰化水平的变化及 HDACs 活性,并比较分析其在 OLP 组及对照组的表达差异。**结果** OLP 组外周血 CD4+T 淋巴细胞组蛋白 H3 乙酰化水平低于对照组,差异有统计学意义($u = -2.410, P = 0.012$),而 OLP 组与对照组的外周血 CD4+T 淋巴细胞组蛋白 H4 乙酰化水平差异无统计学意义($u = -1.412, P = 0.158$); OLP 外周血 CD4+T 淋巴细胞 HDACs 活性较对照组高,差异有统计学意义($F = 5.749, P = 0.023$),其中糜烂型 OLP 研究对象外周血 HDACs 活性水平高于非糜烂型 OLP 组($P = 0.014$)和对照组($P = 0.001$); OLP 组的组蛋白 H3 乙酰化水平与 HDACs 酶活性存在负相关关系($r_s = -0.771, P < 0.001$),但健康对照组的组蛋白 H3 乙酰化水平与 HDACs 酶活性无相关关系($r_s = 0.382, P = 0.276$); OLP 组的组蛋白 H4 乙酰化水平与 HDACs 酶活性无相关关系($r_s = 0.149, P = 0.498$),对照组的组蛋白 H4 乙酰化水平与 HDACs 酶活性也无相关关系($r_s = 0.527, P = 0.117$)。**结论** OLP 患者外周血 CD4+T 淋巴细胞存在组蛋白乙酰化异常且与 HDACs 活性相关,提示组蛋白乙酰化的表观遗传修饰可能与 OLP 的发病密切相关。

【关键词】 口腔扁平苔藓; 组蛋白去乙酰化酶; 组蛋白乙酰化; CD4+T 淋巴细胞

【中图分类号】 R781.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)06-0365-05

【引用著录格式】 申俊, 殷操, 王炫, 等. 口腔扁平苔藓患者外周血 CD4+ T 淋巴细胞组蛋白乙酰化的意义[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(6): 365-369.

Aberrant histone modification in peripheral blood CD4+ T lymphocytes in oral lichen planus SHEN Jun¹, YIN Cao², WANG Xuan², YE Huiming¹, JIANG Xiao². 1. Department of VIP, Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; 2. Department of Periodontal and Oral Mucosal Disease, Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: SHEN Jun, Email: marsmare@126.com, Tel: 0086-20-84423241

【Abstract】 Objective To investigate the histone acetylation level and histone deacetylase (HDAC) activity of peripheral blood CD4+ T lymphocytes in patients with oral lichen planus (OLP). **Methods** Twenty-three OLP patients were selected from August 2016 to January 2017 from the Stomatological Hospital, Southern Medical University. The diagnosis was confirmed by pathology, and the lesions were divided into a nonerosive OLP group (11 cases) and an erosive OLP group (12 cases). Ten healthy sex- and age-matched volunteers served as controls. Immunomagnetic beads were used to separate CD4+ T lymphocytes, and histones and nucleoproteins were extracted. The global histone H3/H4 acetylation levels and HDAC activity of CD4+ T lymphocytes from all subjects were detected by ELISA. The differences be-

【收稿日期】 2018-02-07; **【修回日期】** 2018-03-07

【基金项目】 广东省医学科研基金项目(A2016207)

【通信作者】 申俊, 副主任医师, 博士, Email: marsmare@126.com

tween the OLP and control groups were statistically analyzed. **Results** Global histone H3 hypoacetylation was observed in the OLP group compared with the control group ($u = -2.410, P = 0.012$). However, there was no significant difference in the serum CD4+ T lymphocyte histone H4 acetylation level between the OLP and control group ($u = -1.412, P = 0.158$). HDAC activity was significantly higher in the OLP group than in the healthy control group ($F = 5.749, P = 0.023$), and much higher HDAC activity was observed in the erosive group than in the nonerosive ($P = 0.014$) and healthy control groups ($P = 0.001$). The degree of histone H3 acetylation correlated negatively with increased HDAC activity in the OLP group ($r_s = -0.771, P < 0.001$). There was no correlation between the level of histone H3 acetylation and HDAC activity in the healthy control group ($r_s = 0.382, P = 0.276$). The histone H4 acetylation level in the OLP group showed no correlation with HDAC activity ($r_s = 0.149, P = 0.498$), and the histone H4 acetylation level in the control group also showed no correlation with HDAC activity ($r_s = 0.527, P = 0.117$). **Conclusion** Abnormal histone acetylation of CD4+ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with OLP was identified and could be related to HDAC activity, suggesting that the epigenetic modification of histone acetylation may play a role in the pathogenesis of OLP.

【Key words】 Oral lichen planus; Histone deacetylases; Histone acetylation; CD4+ T lymphocytes

口腔扁平苔藓(Oral lichen planus, OLP)是一种常见的口腔粘膜慢性炎症性疾病,其损害具有反复发作,迁延难愈的特点^[1-2]。OLP的病因和发病机制目前仍未明确,OLP的主要病理变化是固有层大量炎症细胞呈带状浸润及基底细胞层的液化变性,这提示细胞介导的自身免疫对基底细胞的损伤。CD4+T淋巴细胞的异常活化是OLP的重要发病因素,CD4+T淋巴细胞可在各种抗原的刺激下,发生异常的活化增殖,向不同类型的细胞亚群分化,分泌各种细胞因子,以网络形式参与到OLP的发生发展中^[3-4]。而寻找在此过程中关键的调控因子一直是OLP研究领域的热点和难点。

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)是一类与表观遗传相关的关键蛋白酶,研究发现在染色质基因转录活跃区,其核心组蛋白的乙酰化活性增高,相反,在基因转录非活跃区,其乙酰化程度偏低。当HDACs过表达并被转录因子募集,就会导致特定基因的不正常抑制,从而与疾病的发生相关^[5-6]。以往对于HDACs的研究多集中在肿瘤领域,而新近的研究发现,HDACs对免疫系统中CD4+T淋巴细胞的免疫应答具有多环节的调控效应,在众多免疫相关性疾病包括系统性红斑狼疮,类风湿关节炎和结肠炎等自身免疫疾病模型中均发现HDACs对T淋巴细胞的活化、增殖、表面标记物、细胞因子分泌等具有重要调节作用^[7-9]。

目前尚未见HDACs与口腔扁平苔藓的相关报道,本研究检测OLP患者外周血CD4+T淋巴细胞的组蛋白乙酰化水平及HDACs活性的变化,探讨HDACs在OLP发生发展中的可能作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和仪器

CD4+细胞生物素化磁珠抗体(R&D,美国);磁力架(R&D,美国);组蛋白提取试剂盒(Epeigentek,美国);组蛋白H3/H4乙酰化检测试剂盒(Epeigentek,美国);核蛋白提取试剂盒(Epeigentek,美国);HDACs活性检测试剂盒(Epeigentek,美国);酶标仪(Biotek,美国)。

1.2 研究对象

选择于2016年8月—2017年1月于南方医科大学口腔医院(广东省口腔医院)特诊科及牙周黏膜科就诊的23例OLP初诊患者。参照第四版《口腔黏膜病学》的OLP临床分型标准^[10],网纹型(非糜烂型)11例,充血糜烂型12例,均不伴皮损。所有病例均经过病理确诊。排除标准:①近3月内使用过免疫抑制剂,免疫调节剂及抗生素;②局部银汞充填物及修复体或者药物导致可能苔藓样反应者;③伴有其他口腔黏膜疾患;④全身系统性疾病的患者。10例对照均为本院健康志愿者。所有研究对象均知情同意。

1.3 实验方法

1.3.1 免疫磁珠分离外周血CD4+T淋巴细胞 抽取OLP患者及对照组健康志愿者外周血10 mL,使用密度梯度法分离外周血单核细胞,加入10 mL PBS,离心10 min,洗涤细胞2次。计数细胞,约每 1×10^7 个细胞中加20 μ L CD4+细胞生物素化磁珠抗体,4 $^{\circ}$ C孵育15 min,洗涤2次,磁性条件下过柱,脱离磁场洗脱并收集细胞。

1.3.2 外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白提取及组蛋

白H3/H4乙酰化检测 按照组蛋白提取试剂盒说明提取外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白,使用BCA法检测蛋白总浓度。根据组蛋白H3/H4乙酰化检测试剂盒(内含标准对照与空白对照)说明检测CD4+T淋巴细胞组蛋白H3/H4乙酰化水平,使用酶标仪测量450 nm的吸光度(OD)值,设定540 nm或者570 nm作为校正波长。根据说明书中组蛋白乙酰化的计算公式,算出每个样本中H3/H4乙酰化的水平。计算组蛋白H3/H4乙酰化公式:组蛋白H3/H4乙酰化% = OD(样本组-空白对照组)/OD(标准对照组-空白对照组)×100%。

1.3.3 提取外周血CD4+T淋巴细胞核蛋白及HDACs活性检测 按照核蛋白提取试剂盒说明提取外周血CD4+T淋巴细胞核蛋白,并使用BCA法检测蛋白总浓度。采用HDACs活性检测试剂盒(内含阳性对照与空白对照)检测核蛋白中HDACs活性变化。使用酶标仪测量450nm的吸光度值,设定540 nm或者570 nm作为校正波长。根据说明书中HDACs活性的计算公式,算出每个样本中HDACs的活性。HDACs活性(OD/h/mL)=[OD(阳性对照组-空白对照组)-OD(样品组-空白对照组)]/反应时间。

1.4 统计学分析

应用SPSS 19.0软件进行统计学分析,研究对象的年龄和外周血CD4+T淋巴细胞HDACs活性服从正态分布,采用均数±标准差表示,多组均数的比较采用方差分析,多组间均数的两两比较采用LSD-t检验。而外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白H3/H4乙酰化水平不服从正态分布,用中位数($P_{25} \sim P_{75}$)进行统计描述,变量的总体分布差异用Wilcoxon秩和检验和Kruskal-Wallis H检验。变量间的相关关系用直线相关和Spearman秩相关分析,分类变量用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

33名研究对象,年龄最小为24岁,最大68岁,平均年龄(44.6 ± 11.8)岁,其中男性8人,女性25人。病例组和对照组在年龄($F = 0.181, P = 0.836$)、性别构成($\chi^2 = 0.157, P = 0.925$)的差异无统计学意义(表1)。

2.2 外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白H3及组蛋白H4乙酰化水平

OLP组外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白H3乙酰

表1 研究对象的一般临床资料
Table 1 Clinical features of the subjects

分组	例数	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别n(%)	
			男	女
OLP组				
糜烂型	12	43.7 ± 11.0	3(25.0)	9(75.0)
非糜烂型	11	46.4 ± 13.2	3(27.3)	8(72.7)
对照组	10	43.7 ± 12.1	2(20.0)	8(80.0)
合计	33	44.6 ± 11.8	8	25
F值/ χ^2 值		0.181	0.157	
P值		0.836	0.925	

化水平最低为2.2%,最高为22.0%,平均为(8.3 ± 5.2)%,中位数为8.0%,四分位间距 P_{25} 为3.3%, P_{75} 为10.5%;对照组最低为2.2%,最高为38.9%,平均为(18.6 ± 12.8)%,中位数为16.7%,四分位间距 P_{25} 为9.2%, P_{75} 为31.4%。与对照组相比,OLP组的外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白H3乙酰化水平更低,差异有统计学意义($u = -2.410, P = 0.012$)。比较糜烂型OLP、非糜烂型OLP和对照组间的外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白H3乙酰化水平,差异有统计学意义($P = 0.025$,表2)。运用Nemenyi法进行两两对比发现,OLP组中,糜烂型OLP组与非糜烂型OLP组的组蛋白H3乙酰化水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

OLP组外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白H4乙酰化水平最低为0.7%,最高为26.9%,平均为(7.0 ± 7.3)%,中位数为2.1%,四分位间距 P_{25} 1.4%, P_{75} 为13.9%。对照组最低为1.1%,最高为38.4%,平均为(12.3 ± 11.1)%,中位数为12.5%,四分位间距 P_{25} 为1.9%, P_{75} 为16.4%。OLP组与对照组的外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白H4乙酰化水平差异无统计学意义($u = -1.412, P = 0.158$)。3组比较发现,糜烂型OLP、非糜烂型OLP和对照组间外周血CD4+T淋巴细胞组蛋白H4乙酰化水平差异无统计学意义($P = 0.270$)。

2.3 外周血CD4+T淋巴细胞HDACs活性

OLP组CD4+T淋巴细胞HDACs活性平均为(291.3 ± 104.3)OD/h/mL,其中,糜烂型OLP组HDACs活性平均为(340.7 ± 86.9)OD/h/mL,非糜烂型OLP组HDACs活性为(237.4 ± 97.4)OD/h/mL,对照组CD4+T淋巴细胞HDACs活性平均为(197.8 ± 99.9)OD/h/mL,与对照组相比,OLP组的外周血CD4+T淋巴细胞HDACs活性更高,差异有统计学意义($F = 5.749, P = 0.023$)。糜烂型OLP、非糜烂

表2 各组研究对象外周血 CD4+T 淋巴细胞组蛋白 H3 和 H4 乙酰化水平比较

Table 2 Comparison of the acetylation level of global histone H3, H4 in peripheral blood CD4+T lymphocytes of all subjects

分组	例数	组蛋白 H3 乙酰化水平		组蛋白 H4 乙酰化水平	
		$M(P_{25} \sim P_{75})(\%)$	平均秩	$M(P_{25} \sim P_{75})(\%)$	平均秩
OLP 组					
糜烂型	12	7.7(2.6 ~ 8.5)	11.9	5.5(1.5 ~ 14.3)	17.0
非糜烂型	11	8.8(6.3 ~ 14.8)	17.0	1.9(1.1 ~ 12.2)	13.8
对照组	10	16.7(9.2 ~ 31.4)	23.2	12.5(1.9 ~ 16.4)	20.6
合计	33	8.5(3.5 ~ 15.7)		6.2(1.6 ~ 14.2)	
H 值			7.364		2.618
P 值			0.025		0.270

型 OLP 和对照组间的 HDACs 活性不同, 差异有统计学意义 ($F = 6.849, P = 0.004$), 进一步比较组间均数, 糜烂型 OLP 的 HDACs 活性高于对照组 ($P = 0.001$) 和非糜烂型 OLP ($P = 0.014$), 差异有统计学意义, 而非糜烂型 OLP 组与对照组相比, HDACs 活性差异无统计学意义 ($P = 0.344$)。

2.4 组蛋白 H3/H4 乙酰化水平与 HDACs 酶活性的相关关系

OLP 组的组蛋白 H3 乙酰化水平与 HDACs 酶活性存在负相关关系 ($r_s = -0.771, P < 0.001$), 对照组的组蛋白 H3 乙酰化水平与 HDACs 酶活性无相关关系 ($r_s = 0.382, P = 0.276$)。OLP 组的组蛋白 H4 乙酰化水平与 HDACs 酶活性的相关系数无统计学意义 ($r_s = 0.149, P = 0.498$), 对照组的组蛋白 H4 乙酰化水平与 HDACs 酶活性相关系数也无统计学意义 ($r_s = 0.527, P = 0.117$)。

3 讨论

3.1 OLP 存在外周血组蛋白乙酰化修饰异常

表观遗传学是指 DNA 序列不发生变化但基因表达发生可遗传的改变, 目前已经发现的表观遗传学修饰包括组蛋白乙酰化、磷酸化, DNA 甲基化等。在其诸多形式中, 组蛋白的乙酰化修饰占有重要地位。在多个体外细胞系的研究已经发现: 以组蛋白乙酰化为代表的表观遗传修饰参与调控 CD4+T 细胞活化及定向分化的多个过程, 同时具有随外界环境而进行可逆性校正的潜能^[11]。而口腔扁平苔藓是以 T 淋巴细胞浸润为特征的免疫相关性疾病, 本研究推测组蛋白乙酰化修饰可能参与 OLP 中 CD4+T 淋巴细胞活化及定向分化的各过程, 为验证该设想, 本研究首先从外周血的角度了

解 OLP 患者组蛋白的乙酰化修饰水平。研究发现, 与对照组比较, OLP 患者外周血呈现组蛋白 H3 低乙酰化特点, 这与其他一些自身免疫及炎症相关性疾病的研究结果具有一致性, 例如在系统性红斑狼疮患者外周血发现总组蛋白 H3 的低乙酰化^[12]; 同样在寻常型天疱疮患者, 外周血中总组蛋白 H3 和 H4 乙酰化水平也显著下降^[13]。也有不同研究发现, 斑秃病人的总组蛋白 H3 和 H4 乙酰化程度升高且与病情的严重程度相关^[14], 而在克隆恩病的动物模型中发现炎症黏膜中组蛋白 H4 乙酰化水平有明显升高^[15]。上述研究及本研究结果均提示: 组蛋白乙酰化修饰的异常可能与包括 OLP 在内的许多炎症免疫性疾病的发生发展相关。

3.2 OLP 外周血乙酰化修饰与 HDACs 活性密切相关

本研究发现 HDACs 活性在口腔扁平苔藓组升高, 且在糜烂组高于非糜烂组, 提示可将其作为病情评估的生物学潜在指标。进一步的分析发现, 口腔扁平苔藓外周血 HDACs 的活性与组蛋白 H3 乙酰化水平呈负相关, 提示二者的密切相关性。组蛋白的乙酰化修饰可能受到 HDACs 及组蛋白乙酰化酶 (histone acetyltransferase, HAT) 的双重调控, 其中 HDACs 的作用机制包括通过催化各种底物蛋白包括组蛋白、转录因子等的赖氨酸残基去乙酰化, 调控乙酰化状态, 影响细胞功能^[16-17]。目前研究发现与 HDACs 相关的 T 淋巴细胞相关调控途径主要包括: ①调控 T 淋巴细胞表面标记物如 CD4 转录水平和表面 CD4 抗原密度表达^[18]; ②调控依赖于 Toll 样受体活化并发挥功能的巨噬细胞和 DC 细胞, 影响 LPS 诱导的 Th1 活化信号的表达, 包括共刺激分子 CD40 等, 从而对 Th1/Th2 平衡产生影

响^[19]。③通过对调节性T细胞的标志蛋白Fox p3乙酰化调节,增强其免疫抑制效应^[20]。与此同时,HDACs引起众多学者持续关注的重要原因在于众多研究发现抑制HDACs活性可能用于治疗表观遗传异常引起的肿瘤,炎性免疫性等慢性疾病^[21-22]。

综上所述,本研究发现OLP外周血CD4+T淋巴细胞乙酰化修饰存在异常改变,同时外周血中HDACs的活性变化与该乙酰化修饰密切相关。但由于HDACs分类众多,涉及较多不同种类的蛋白酶,因此不同种类的HDACs在口腔扁平苔藓中的具体作用机制仍待在今后的研究中进行进一步探讨。

参考文献

- [1] Bhavin BD, Dudhia SB, Patel PS, et al. Oral lichen planus to oral lichenoid lesions: evolution or revolution[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2015, 19(3): 364-370.
- [2] Casparis S, Borm JM, Tektas S, et al. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011[J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2015, 19(2): 149-156.
- [3] Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, et al. Oral lichen planus: an update on pathogenesis and treatment[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2011, 15(2): 127-132.
- [4] Wu RQ, Zhang DF, Tu E, et al. The mucosal immune system in the oral cavity-an orchestra of T cell diversity[J]. *Int J Oral Sci*, 2014, 6(3): 125-132.
- [5] Garpis N, Damaskos C, Garpis AA, et al. Targeting histone deacetylases in malignant melanoma: a future therapeutic agent or just great expectations?[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(10): 5355-5362.
- [6] Chrun ES, Modolo F, Daniel FI. Histone modifications: a review about the presence of this epigenetic phenomenon in carcinogenesis[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(11): 1329-1339.
- [7] Bayarsaihan D. Epigenetic mechanisms involved in modulation of inflammatory diseases[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19(4): 263-269.
- [8] Schotterl S, Brennenstuhl H, Naumann U. Modulation of immune responses by histone deacetylase inhibitors[J]. *Crit Rev Oncog*, 2015, 20(1/2): 139-154.
- [9] Obata Y, Furusawa Y, Hase K. Epigenetic modifications of the immune system in health and disease[J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(3): 226-232.
- [10] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 105.
- [11] Kimova T, Beier UH, Liu Y, et al. Histone/protein deacetylases and T-cell immune responses[J]. *Blood*, 2012, 119(11): 2443-2451.
- [12] Hu N, Qiu X, Luo Y, et al. Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(5): 804-810.
- [13] Zhang P, Su YW, Zhao M, et al. Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris[J]. *Eur. J. Dermatol*, 2011, 21(4): 552-557.
- [14] Zhao M, Liang G, Wu X, et al. Abnormal epigenetic modifications in peripheral blood mononuclear cells from patients with alopecia areata[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(2): 226-273.
- [15] Tsaprouni LG, Ito K, Powell JJ, et al. Differential patterns of histone acetylation in inflammatory bowel diseases[J]. *J Inflamm*, 2011, 8(1): 1186-1197.
- [16] Kumar R, Li DQ, Mueller S, et al. Epigenomic regulation of oncogenesis by chromatin remodeling[J]. *Oncogene*, 2016, 35(34): 4423-4436.
- [17] Kim E, Bisson WH, Loehr CV, et al. Histone and non-histone targets of dietary deacetylase inhibitors[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(7): 714-731.
- [18] Kozłowska A, Jagodziński PP. Effect of trichostatin a on CD4 surface density in peripheral blood T cells[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2006, 44(4): 259-262.
- [19] Brogdon JL, Xu Y, Szabo SJ, et al. Histone deacetylase activities are required for innate immune cell control of Th1 but not Th2 effector cell function[J]. *Blood*, 2007, 109(3): 1123-1130.
- [20] Akimova T, Ge GH, Golovina T, et al. Histone/protein deacetylase inhibitors increase suppressive functions of human FOXP3+Tregs[J]. *Clin Immunol*, 2010, 136(3): 348-363.
- [21] Jones PA, Issa J, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(10): 630-641.
- [22] Samanta S, Rajasingh S, Thuy C, et al. Epigenetic dysfunctional diseases and therapy for infection and inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(2): 518-528.

(编辑 罗燕鸿, 曾曙光)