



电子、语音版

·综述·

## 5-羟甲基胞嘧啶参与缺血性脑卒中的炎症反应及血栓形成的研究进展

刘烨<sup>1</sup>, 杨家慧<sup>2</sup>, 张俊<sup>1</sup>, 许宏伟<sup>3</sup>, 唐兰英<sup>2</sup>, 朱涵静<sup>2</sup>, 周道<sup>2</sup>, 朱勇<sup>2</sup>, 赵真<sup>2</sup>

1. 吉首大学株洲临床学院, 湖南 吉首 416000

2. 中南大学湘雅医院学院附属株洲医院神经内科, 湖南 株洲 412000

3. 中南大学湘雅医院老年神经内科, 湖南 长沙 410008

**摘要:** 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)是DNA羟甲基化的一个重要标志,源自5-甲基胞嘧啶在10/11易位(TET)-甲基胞嘧啶双加氧酶催化下的氧化反应。近年来,越来越多的研究发现在脑血管疾病中可见5hmC和TET家族蛋白的异常改变,提示脑血管疾病与5hmC的调控密切相关。炎症反应是缺血性脑卒中发生发展的重要因素,而血栓形成是缺血性脑卒中的重要病理过程。研究发现,5hmC在缺血性脑卒中的炎症因子表达及血栓形成中起着重要的调控作用。该文综述了5hmC参与调控炎症因子及血栓形成的研究进展,以期缺血性脑卒中的发生发展及诊断治疗提供表观遗传学方面的思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(6): 88-92]

**关键词:** 缺血性脑卒中; 5-羟甲基胞嘧啶; 炎症因子; 血栓形成

中图分类号: R743.3

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.06.013

### Research advances in the involvement of 5-hydroxymethyl-cytosine in inflammatory response and thrombosis in ischemic stroke

LIU Ye<sup>1</sup>, YANG Jiahui<sup>2</sup>, ZHANG Jun<sup>1</sup>, XU Hongwei<sup>3</sup>, TANG Lanying<sup>2</sup>, ZHU Hanjing<sup>2</sup>, ZHOU Dao<sup>2</sup>, ZHU Yong<sup>2</sup>, ZHAO Zhen<sup>2</sup>

1. Zhuzhou Clinical College, Jishou University, Jishou, Hunan 416000, China

2. Department of Neurology, Zhuzhou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Zhuzhou, Hunan 412000, China

3. Department of Geriatric Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: ZHAO Zhen, Email: hijenny@126.com

**Abstract:** 5-Hydroxymethyl-cytosine (5hmC) is an important marker for DNA hydroxymethylation and is the product of 5-methylcytosine oxidation catalyzed by ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenases (TET). In recent years, more and more studies have identified abnormal alterations in 5hmC and TET family proteins in cerebrovascular diseases, suggesting that cerebrovascular diseases are closely associated with the regulation of 5hmC. Inflammatory response is a significant factor in the development and progression of ischemic stroke, while thrombosis is a critical pathological process in ischemic stroke. Studies have shown that 5hmC plays an important role in regulating the expression of inflammatory factors and thrombosis in ischemic stroke. This article reviews the research advances in the involvement of 5hmC in regulating inflammatory factors and thrombosis, in order to provide insights for epigenetic research on the development, progression, diagnosis, and treatment of ischemic stroke.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(6): 88-92]

**Keywords:** ischemic stroke; 5-hydroxymethyl-cytosine; inflammatory factors; thrombosis

基金项目: 湖南省自然科学基金省市联合(2022JJ50108); 湖南省卫生计生委2023年度科研计划课题项目(B202303070124)。

收稿日期: 2024-04-16; 修回日期: 2024-08-10

作者简介: 刘烨(1999—), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事脑血管病的研究。

通信作者: 赵真(1970—), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事脑血管病的研究。Email: hijenny@126.com。

表观遗传学聚焦于在不触动DNA序列本质的前提下,实现对生物体表型或基因表达模式稳定且可遗传的调控<sup>[1]</sup>。这一过程对于基因表达的精细调节至关重要,通过DNA甲基化、羟甲基化、组蛋白修饰及非编码RNA等多种机制,巧妙地搭建了遗传信息与环境因素之间的桥梁<sup>[2]</sup>。

在众多表观遗传修饰形式中,DNA甲基化以其深入的研究基础而广受瞩目<sup>[3]</sup>。然而,DNA羟甲基化,作为这一领域的后起之秀,近年来也逐渐吸引了研究者的目光。DNA羟甲基化是DNA甲基化状态的一种动态变化,其中5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)在10/11易位(ten-eleven translocation, TET)家族蛋白的催化作用下,经历氧化反应生成5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC),这一过程为基因表达调控增添了新的维度<sup>[4]</sup>。

缺血性脑卒中,作为全球范围内致残率和致死率居高不下的重大健康问题,其发病机制复杂而深刻<sup>[5]</sup>。血栓形成与炎症反应在这一过程中扮演着核心角色,尤其是炎症反应,离不开多种炎症因子的精确调控。近期研究表明,5hmC不仅深度参与炎症因子的表达调控,还间接影响着血栓的形成过程,从而在缺血性脑卒中的病理生理进程中发挥着不容忽视的调控作用。这一发现不仅为理解缺血性脑卒中的发病机制提供了新的视角,也为探索该疾病的治疗新策略开辟了道路。

### 1 5hmC及TET家族蛋白概述

5hmC又称“第6碱基”,是一种新的表观遗传标记<sup>[6]</sup>。5hmC最早是由Wyatt等<sup>[7]</sup>在大肠杆菌噬菌体核酸内发现的。2019年,Lio等<sup>[8]</sup>发现,在DNA甲基化和脱甲基化之间存在中间表观遗传标记,即5-羟甲基化修饰形式,指在染色体TET家族蛋白催化下,DNA CpG岛的5mC氧化成为5hmC。TET是一类依赖于Fe<sup>2+</sup>和 $\alpha$ -酮戊二酸的双加氧酶,可以将5mC迭代氧化成5hmC、5-甲醛基胞嘧啶和5-羧基胞嘧啶,再通过DNA糖苷酶介导的碱基切除修复途径将5mC重新变为未修饰的胞嘧啶<sup>[9]</sup>。TET家族蛋白共有3个成员,分别为TET1、TET2和TET3<sup>[10]</sup>。TET通过DNA去甲基化调节基因表达和染色体稳定性<sup>[11]</sup>,TET酶催化产生的5hmC在DNA损伤修复过程中起重要作用。而TET酶表达的降低和低5hmC水平引起基因组不稳定、染色体分布不准确,并最终导致细胞转化。

DNA基因体或启动子区等部位发生羟甲基化修饰后能促进基因的表达,从而调节细胞发育和干细胞的多能性<sup>[12]</sup>。Landfors等<sup>[13]</sup>和Bernstein等<sup>[14]</sup>发现,5hmC以不同水平存在于所有研究的哺乳动物组织中,在中枢神经系统中高度表达,提示了5hmC在表观遗传调控神经元功能中的作用。

### 2 缺血性脑卒中与炎症

缺血性脑卒中是致残率和致死率都较高的疾病<sup>[15]</sup>。脑组织缺血后会在分子和细胞水平发生一系列复杂的级联反应,炎症反应是其中一个重要的级联反应<sup>[16]</sup>。缺血性脑卒中后细胞因子水平升高,一方面可以吸引白细胞,刺激白细胞、内皮细胞等合成黏附分子,促进炎症反应;另一方面,通过增加纤溶酶原激活抑制剂-1和血小板活化因子水平,抑制组织纤溶酶原激活剂水平,促进血栓形成。

参与缺血性脑卒中炎症反应的神经炎症因子主要包括白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、生长因子、细胞刺激因子等。这些炎症因子主要由外周的免疫细胞合成,包括淋巴细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞等。当缺血发生时,浸润的白细胞和小胶质细胞会使细胞因子升高,脑缺血后驻留的胶质细胞也会产生细胞因子。在脑缺血损伤时,促炎细胞因子和抗炎细胞因子的表达均上调,其上调的空间和时间上的差异主要取决于脑缺血的类型。3种主要的促炎细胞因子是IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ ,这些因子引发并加重缺血性脑卒中后的炎症反应。另外,转化生长因子- $\beta$ 和IL-10是抗炎细胞因子,可抑制促炎细胞因子的表达<sup>[17]</sup>,从而减轻缺血性脑卒中后的炎症。缺血性脑卒中后的神经损伤与修复过程,受促炎因子与抗炎因子之间动态平衡调节的影响。这种调节作用的大小,在很大程度上取决于大脑损伤的程度及其病理生理状态。

缺血性脑卒中最常见的发病基础是动脉粥样硬化。在动脉粥样硬化发展的各个时期,炎症因子如TNF- $\alpha$ 和IL-6等参与动脉粥样硬化的炎症反应调节<sup>[18-19]</sup>,并引起动脉粥样硬化早期动脉内皮功能紊乱和促进泡沫细胞的形成。在炎症环境下,血管受损暴露出内皮下基质,随后血小板被释放出的激动剂激活,并在血管损伤的部位迅速黏附,聚集形成血栓。

近年来,研究发现,5hmC在动脉粥样硬化病变过程中发挥了重要作用,其通过调控免疫细胞的分化和炎症因子的释放,进而介导血管内皮细胞的程序性死亡机制,包括自噬和焦亡等<sup>[20]</sup>。这一发现表明,5hmC具备了参与缺血性脑卒中发病病理基础的关键作用。

### 3 5hmC与炎症反应

TNF- $\alpha$ 是炎症组织中数量较大的早期介质之一,是炎症因子的重要启动因子,可促进其他炎症因子(如IL-1、IL-6、IL-8等)的表达,促进脑组织的炎症反应及血管斑块的形成<sup>[21]</sup>。5mC是一种与沉默基因相关的表观遗传修饰,TET家族可以将5mC转化为5hmC重新激活基因表达<sup>[22]</sup>。Sun等<sup>[23]</sup>发现,TET1酶在巨噬细胞中作为TNF- $\alpha$ 表达的重要转录激活因子,通过改变DNA甲基化状态(特别是5hmC的水平)来调控TNF- $\alpha$ 的表达。在单核细胞分

化为巨噬细胞的过程中以及巨噬细胞受到脂多糖刺激时,这种调控作用尤为显著。通过成簇的、规律间隔的短回文重复序列 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) 技术敲除 *TET1* 基因,可导致  $\text{TNF-}\alpha$  和其他促炎细胞因子的表达减少。这表明 *TET1* 通过调控促炎细胞因子基因启动子区域的 5-羟甲基化来激活巨噬细胞, *TET1* 可能是慢性炎症性疾病中抑制巨噬细胞引起的持续炎症的治疗靶点, 具有较大的潜力和研究价值。而动脉粥样硬化是动脉中的一种慢性炎症性疾病, *TET1* 是否会通过调控促炎细胞因子基因启动子区域的 5-羟甲基化来激活巨噬细胞, 巨噬细胞过量摄取修饰过的脂蛋白, 促进泡沫细胞形成, 进而促进动脉粥样硬化的发展, 还有待进一步研究。

IL-6 作为一种致炎因子, 不仅可以促进加速脂质沉积及泡沫细胞形成, 还可以刺激血管内皮-钙黏蛋白磷酸化, 使血管损伤, 也能诱导细胞毒性 T 淋巴细胞活化, 促进 B 细胞产生抗体, 通过多种途径促进动脉粥样硬化, 参与缺血性脑卒中的发生。缺氧是导致动脉粥样硬化的众多因素之一<sup>[24]</sup>。Zhang 等<sup>[25]</sup>探讨了 *TET3* 在慢性低氧诱导的动脉粥样硬化中的作用, 特别是对后代大鼠中 IL-6 表达的调控。该研究将怀孕大鼠分为低氧组和对照组, 对比了两组的雄性后代在 20 个月大时的情况, 发现慢性胎前低氧增加了 *TET3* 和 IL-6 的表达, 并降低了后代大鼠中 *TET3* 的活性。该研究还发现 IL-6 启动子区域的 5hmC 表达显著上调, 慢性低氧可能增加 *TET3* 表达, 同时降低其活性, 后代大鼠主动脉中 IL-6 表达的上调可能是由于启动子区域 5hmC 表达的增加, 这导致了动脉粥样硬化进程的加速。*TET3* 通过上调 IL-6 启动子区域的 5hmC 表达来增强 IL-6 的表达, 这可能加速了动脉粥样硬化的进展, *TET3* 可能作为早期治疗和预防动脉粥样硬化的潜在靶点。

IL-17 是炎症反应的早期启动因子, 可通过启动炎症级联反应放大, 协同神经胶质细胞促进炎症发展等加剧缺血性脑卒中脑组织炎症损伤<sup>[26]</sup>。辅助性 T 细胞(helper T cell, Th) 17 是一类可以特异性产生 IL-17 的细胞, 主要分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22, 还产生少量的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、IL-6 和 TNF 等细胞因子<sup>[27]</sup>。叉头框蛋白 P3 (forkhead box - p3, Foxp3) 是调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg) 最重要和特异性转录因子, 在维持 Treg 细胞的免疫抑制功能和稳定性方面起到重要作用<sup>[28]</sup>。一项研究表明, *TET2* 和 *TET3* 在 Treg 细胞中的缺失会导致  $\text{CD4}^+\text{Foxp3}^+$  T 细胞在脾脏和肠系膜淋巴结中异常增殖, Foxp3 表达不稳定, 并促使 Treg 细胞向 Th17 样细胞转化, 使 IL-17 产生增加, 这些变化最终导致 Treg 细胞的稳定性降低和免疫稳态失衡<sup>[29]</sup>。此外, 该研究还发现, *TET2* 和 *TET3* 的缺失会导致 Treg 细胞中 DNA 甲基化状态

的改变, 特别是在 *Foxp3* 基因的 CNS2 区域, 甲基化水平增加, 这可能是导致 Foxp3 稳定性下降的原因之一。IL-17 增加参与动脉粥样硬化的病理过程, 其病理变化中血管内皮细胞的破坏, 免疫细胞的聚集, 血管平滑肌细胞的迁移, 斑块的破裂等均有促炎因子(包括 IL-17) 的参与。由此可见, DNA 羟甲基化修饰可通过调节 Treg 细胞的分化, 进而参与动脉粥样硬化的病变。

IL-10 是一种有效的抑炎细胞因子, 可以减少动脉粥样硬化的形成, 对缺血性损伤具有显著的神经保护作用<sup>[30]</sup>。Th1 和 Th17 细胞会表达抑炎因子, *TET2* 是一种能够将 5mC 转化为 5hmC 的酶。*TET2* 的缺失会抑制 Th1 和 Th17 等细胞因子的表达, 导致 5hmC 和关键转录因子结合减少, 由此使 *IL-10* 基因位点 CNS2 区的 5hmC 水平下调, 引起 IL-10 表达下降。与 *TET2*<sup>+/+</sup> T 淋巴细胞相比, *TET2*<sup>-/-</sup> T 淋巴细胞表现出明显的 IL-10 抑制作用<sup>[31]</sup>。因此, *TET2* 促进 T 细胞的 DNA 去甲基化和细胞因子基因表达的激活, 可通过促进 Th 细胞表达抑炎因子, 从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。

Peng 等<sup>[32]</sup>研究表明, *TET2* 的缺失与动脉粥样硬化的进展有关, 动脉粥样硬化与炎症反应密切相关。通过在 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠中过表达 *TET2*, 能够下调炎症因子, 如血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子 1、单核细胞趋化蛋白 1 和 IL-1 $\beta$  的表达, 可以显著减少动脉粥样硬化病变, 并增加 5hmC 的水平。自噬是细胞内部的一种降解和循环利用过程, 对于维持细胞内稳态至关重要<sup>[33]</sup>。苊氯素 1 是自噬过程中的一个关键调节蛋白<sup>[34]</sup>。研究发现, *TET2* 通过降低苊氯素 1 启动子的甲基化水平来促进自噬作用, 改善内皮细胞功能, 减少炎症反应, 从而抑制动脉粥样硬化的发展<sup>[32]</sup>。

#### 4 5hmC 与血栓形成

IL 是一类能够活化血小板的促炎细胞因子, IL-1、IL-2、IL-6 能够改变内皮功能, 抑制纤维蛋白溶解, 导致血栓前状态, 促进凝血。在一些炎症性疾病中, 常伴随着凝血异常的病理过程。Pretorius 等<sup>[35]</sup>在 2 型糖尿病样本中观察到大量的血小板聚集体, 与健康个体相比, 2 型糖尿病患者血浆 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 水平显著升高。与正常人的冠状动脉相比, 动脉粥样硬化患者中的 IL-1 $\beta$  水平升高, IL-1 能够诱导人血管内皮细胞促凝活性及黏附分子的表达, 具有促动脉粥样硬化的特性<sup>[36]</sup>。炎症因子(如 IL、TNF 等)与血栓形成密切相关, 而 5hmC 是否会通过影响这些炎症因子的表达, 间接影响血栓形成, 还有待进一步研究。

5hmC 与炎症反应的关联不仅存在于缺血性脑卒中, 还存在于鼻窦炎、哮喘及过敏性鼻炎等呼吸道炎症性疾病。多项研究发现, 在过敏性鼻炎患者的外周血单核细胞中 *TET1*、*TET3* 和 5hmC 表达增高, 在哮喘、慢性鼻窦炎



患者中也有相同的发现<sup>[37-39]</sup>。但TET及5hmC作用的具体基因及机制通路还需进一步的研究确定。

## 5 小结与展望

本文综述了5hmC参与调控缺血性脑卒中的炎症因子及血栓形成的研究进展,5hmC通过调节炎症因子的分泌参与了动脉粥样硬化病变过程,TET2可通过减轻炎症反应来抑制动脉粥样硬化的发展,TET3可加速动脉粥样硬化的发展,而对TET1的研究还不够充分,5hmC是否会通过调控促炎细胞因子来促进动脉粥样硬化的发展,还有待进一步研究。因此,进一步研究5hmC与缺血性脑卒中及血栓形成的关系很有必要,可为缺血性脑卒中治疗药物的选择提供新的依据,给缺血性脑卒中治疗带来新的突破。

## 参 考 文 献

- [1] XIE ZZ, LI W, AI JG, et al. C2orf40 inhibits metastasis and regulates chemo - resistance and radio - resistance of nasopharyngeal carcinoma cells by influencing cell cycle and activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 264.
- [2] DANTAS DA COSTA E SILVA ME, POLINA ER, CRISPIM D, et al. Plasma levels of miR-29b and miR-200b in type 2 diabetic retinopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1280-1287.
- [3] JIANG Y, ZHU H, CHEN Z, et al. Hepatic IGF2/H19 epigenetic alteration induced glucose intolerance in gestational diabetes mellitus offspring via FoxO1 mediation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 844707.
- [4] ZENG ZT, WANG YY, XIAO YF, et al. Overexpression of OASL upregulates TET1 to induce aberrant activation of CD4<sup>+</sup>T cells in systemic sclerosis via IRF1 signaling[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 50.
- [5] SPITZER D, GUÉRIT S, PUETZ T, et al. Profiling the neurovascular unit unveils detrimental effects of osteopontin on the blood - brain barrier in acute ischemic stroke[J]. *Acta Neuropathol*, 2022, 144(2): 305-337.
- [6] ANTONYOVÁ V, TATAR A, BROGYÁNYI T, et al. Targeting of the mitochondrial TET1 protein by pyrrolo[3, 2 - b]pyrrole chelators[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10850.
- [7] WYATT GR, COHEN SS. A new pyrimidine base from bacteriophage nucleic acids[J]. *Nature*, 1952, 170(4338): 1072-1073.
- [8] LIO CWJ, RAO A. TET enzymes and 5hmC in adaptive and innate immune systems[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 210.
- [9] KRIUKIENĖ E, TOMKUVIENĖ M, KLIMAŠAUSKAS S. 5 - Hydroxymethylcytosine: the many faces of the sixth base of mammalian DNA[J]. *Chem Soc Rev*, 2024, 53(5): 2264-2283.
- [10] HE WT, LIN SY, GUO Y, et al. Targeted demethylation at ZNF154 promotor upregulates ZNF154 expression and inhibits the proliferation and migration of esophageal squamous carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2022, 41(40): 4537-4546.
- [11] CHRYSANTHOU S, TANG Q, LEE J, et al. The DNA dioxygenase Tet1 regulates H3K27 modification and embryonic stem cell biology independent of its catalytic activity[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(6): 3169-3189.
- [12] DING J, GAO LL, CAO LL, et al. Photoelectrochemical immunosensor for DNA hydroxymethylation based on PTCA - sensitized perovskite Bi<sub>4</sub>Tao<sub>8</sub>Cl[J]. *Sens Actuators B Chem*, 2022, 355: 131290.
- [13] LANDFORS M, JOHANSEN J, ARONSEN JM, et al. Genome - wide profiling of DNA 5 - hydroxymethylcytosine during rat Sertoli cell maturation[J]. *Cell Discov*, 2017, 3: 17013.
- [14] BERNSTEIN AI, LIN YT, STREET RC, et al. 5 - Hydroxymethylation - associated epigenetic modifiers of Alzheimer's disease modulate Tau - induced neurotoxicity[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(12): 2437-2450.
- [15] MA W, LI CY, ZHANG SJ, et al. Neuroprotective effects of long noncoding RNAs involved in ischemic postconditioning after ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(6): 1299-1309.
- [16] SONG ZB, FENG JJ, ZHANG Q, et al. Tanshinone IIA protects against cerebral ischemia reperfusion injury by regulating microglial activation and polarization via NF - κB pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 641848.
- [17] LUCARINI L, DURANTE M, SGAMBELLONE S, et al. Effects of new NSAID-CAI hybrid compounds in inflammation and lung fibrosis[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(9): 1307.
- [18] ERAZMUS M, RUMIŃSKA M, WITKOWSKA-SĘDEK E, et al. Decreased level of soluble receptor activator of nuclear factor - κB ligand (sRANKL) in overweight and obese children[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 963467.
- [19] GAO M, HENG X, JIN J, et al. Gypenoside XLIX ameliorate high - fat diet - induced atherosclerosis via regulating intestinal microbiota, alleviating inflammatory response and restraining oxidative stress in ApoE<sup>-/-</sup> Mice[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(9): 1056.
- [20] 胡颖楚,胡豪畅,林少沂,等. DNA 羟甲基化调控动脉粥样硬化的研究进展[J]. *遗传*, 2020, 42(7): 632-640.
- [21] ALMUTLAQ M, MANSOUR FA, ALGHAMDI J, et al. Angiotensin II exaggerates SARS - CoV - 2 specific T - cell response in convalescent individuals following COVID-19[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8669.
- [22] PUIGORIOL - ILLAMOLA D, COMPANYS - ALEMANY J, MCGUIRE K, et al. Inhibition of 11β - HSD1 ameliorates cognition and molecular detrimental changes after chronic mild stress in SAMP8 mice[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(10): 1040.
- [23] SUN FF, ABREU - RODRIGUEZ I, YE S, et al. TET1 is an important transcriptional activator of TNFα expression in macrophages[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218551.
- [24] ZIPPUSCH S, BESECKE KFW, HELMS F, et al. Chemically induced hypoxia by dimethyloxalylglycine (DMOG) - loaded nanoporous silica nanoparticles supports endothelial tube

- formation by sustained VEGF release from adipose tissue - derived stem cells[J]. *Regen Biomater*, 2021, 8(5): rbab039.
- [25] ZHANG PJ, CHEN XH, ZHANG YM, et al. Tet3 enhances IL-6 expression through up-regulation of 5-hmC in IL-6 promoter in chronic hypoxia induced atherosclerosis in offspring rats[J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116601.
- [26] 杨尚伟,王娜娜,何文洁,等. Th17细胞及其相关效应因子在缺血性脑卒中炎症损伤中的作用研究概况[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2022, 39(3): 110-114.
- [27] TSIOGKAS SG, MAVROPOULOS A, DARDIOTIS E, et al. A sharp decrease of Th17, CXCR3<sup>+</sup> - Th17, and Th17.1 in peripheral blood is associated with an early anti-IL-17-mediated clinical remission in psoriasis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 210(1): 79-89.
- [28] ZHANG LY, WANG N, CHEN M, et al. HDAC6/FOXP3/HNF4 $\alpha$  axis promotes bile acids induced gastric intestinal metaplasia[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(3): 1409-1422.
- [29] NAKATSUKASA H, ODA M, YIN JH, et al. Loss of TET proteins in regulatory T cells promotes abnormal proliferation, Foxp3 destabilization and IL - 17 expression[J]. *Int Immunol*, 2019, 31(5): 335-347.
- [30] FOURMAN LT, SAYLOR CF, CHERU L, et al. Anti-inflammatory interleukin 10 inversely relates to coronary atherosclerosis in persons with human immunodeficiency virus[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(4): 510-515.
- [31] ICHIYAMA K, CHEN TT, WANG XH, et al. The methylcytosine dioxygenase Tet2 promotes DNA demethylation and activation of cytokine gene expression in T cells[J]. *Immunity*, 2015, 42(4): 613-626.
- [32] PENG J, YANG Q, LI AF, et al. Tet methylcytosine dioxygenase 2 inhibits atherosclerosis via upregulation of autophagy in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 76423-76436.
- [33] YANG M, TANG B, WANG SM, et al. Non - enzymatic heparanase enhances gastric tumor proliferation via TFEB - dependent autophagy[J]. *Oncogenesis*, 2022, 11(1): 49.
- [34] ZHAO MD, ZHANG M, YU Q, et al. Hyaluronic acid-modified nanoplatfoms as a vector for targeted delivery of autophagy - related gene to the endometriotic lesions in mice[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 918368.
- [35] PRETORIUS L, THOMSON GJA, ADAMS RCM, et al. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 141.
- [36] GREBE A, HOSS F, LATZ E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 122(12): 1722-1740.
- [37] LI H, LU T, SUN W, et al. Ten - eleven translocation (TET) enzymes modulate the activation of dendritic cells in allergic rhinitis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2271.
- [38] SOMINENI HK, ZHANG X, BIAGINI MYERS JM, et al. Ten - eleven translocation 1 (TET1) methylation is associated with childhood asthma and traffic - related air pollution[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(3): 797-805.e5.
- [39] 姚冲. 5hmC与DNA去甲基化酶TET在慢性鼻-鼻窦炎中的表达及意义[D]. 武汉:武汉大学, 2020.

责任编辑:龚学民