

异常表观遗传调控参与再生障碍性贫血发生的研究进展

洪耀南^{1,2} 董婧婕^{1,2} 贾心如^{1,2} 王培成² 杨夏婉^{1,2,3} 沈英英^{1,2,3} 吴迪炯^{1,2,3*}

(¹浙江中医药大学附属第一医院(浙江省中医院), 血液内科, 杭州 310006;

²浙江中医药大学, 第一临床医学院, 杭州 310053; ³国家中医(血液病)临床研究基地, 杭州 310006)

摘要 再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是骨髓造血功能衰竭性疾病, 发病机制尚未被完全阐明。长期以来, 其复杂病因被主要归结于免疫系统失衡所致的造血干细胞损害。近年来, 越来越多的研究观察到在AA患者体内出现异常的表观遗传修饰, 通过影响造血相关基因的表达与调控从而参与AA的发病过程, 尤其涉及自身免疫反应及骨髓衰竭的基因变异, 对患者预后和转归具有重要影响。部分表观遗传学的改变已展现出作为AA疾病状态、治疗反应及预后判断的潜在标志物潜力。由于表观遗传学的致病特点及其可逆性, 聚焦于表观遗传学疗法能够增强造血干细胞扩增、改善免疫微环境, 为AA的进一步治疗提供可能的思路。该综述基于目前的研究, 从DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA调控等方面对近年来异常表观遗传调控在AA的发病机制中的相关研究进行概述。

关键词 再生障碍性贫血; 表观遗传学; DNA甲基化; 组蛋白修饰; 非编码RNA

Research Progress on the Involvement of Aberrant Epigenetic Regulation in the Pathogenesis of Aplastic Anemia

HONG Yaonan^{1,2}, DONG Jingjie^{1,2}, JIA Xinru^{1,2}, WANG Peicheng²,

YANG Xiawan^{1,2,3}, SHEN Yingying^{1,2,3}, WU Dijiong^{1,2,3*}

(¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University

(Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine), Hangzhou 310006, China;

²the First School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

³National Traditional Chinese Medicine Clinical Research Base (Hematology), Hangzhou 310006, China)

Abstract AA (aplastic anemia) is a bone marrow failure disorder characterized by impaired hematopoietic function, with its pathogenesis not yet fully elucidated. Historically, its complex etiology has been primarily attributed to hematopoietic stem cell damage resulting from immune system dysregulation. In recent years, an increasing number of studies have observed aberrant epigenetic modifications in AA patients, which participate in disease pathogenesis by influencing the expression and regulation of hematopoiesis-associated genes. These alterations par-

收稿日期: 2025-07-04

接受日期: 2025-08-19

国家自然科学基金(批准号: 82174138、82304937)、浙江省卫生健康科技计划(批准号: 2022RC216)、浙江省名老中医专家传承工作室建设项目(批准号: GZS2021022)和浙江中医药大学研究生科学研究基金(批准号: 2024YKJ01)资助的课题

*通信作者。Tel: 0571-86620325, E-mail: wudijiong@zcmu.edu.cn

Received: July 4, 2025

Accepted: August 19, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82174138, 82304937), the Health Technology Plan of Zhejiang Province (Grant No.2022RC216), the Project of Academic Inheritance Studio of Famous and Aged Chinese Medicine Experts in Zhejiang Province (Grant No.GZS2021022) and the Zhejiang Chinese Medical University Postgraduate Scientific Research Fund Project (Grant No.2024YKJ01)

*Corresponding author. Tel: +86-571-86620325, E-mail: wudijiong@zcmu.edu.cn

ticularly involve genes related to autoimmune responses and bone marrow failure, offering insights into prognosis and clinical outcomes. Specific epigenetic changes have demonstrated potential as biomarkers for assessing disease status, therapeutic response, and prognosis prediction in AA. Owing to the pathogenic features and reversible nature of epigenetic modifications, therapies targeting epigenetic mechanisms (such as enhancing hematopoietic stem cell expansion and modulating the immune microenvironment) provide novel perspectives for advancing AA treatment. This review outlines current research progress on aberrant epigenetic regulation in AA pathogenesis, encompassing DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA-mediated regulation based on recent studies.

Keywords aplastic anemia; epigenetics; DNA methylation; histone modification; noncoding RNA

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是由多因素引起的以造血干细胞损伤、骨髓有核细胞增生低下、全血细胞减少为特征的骨髓造血功能衰竭性疾病,存在贫血、出血和感染的风险^[1]。在中国,AA的年发病率约0.74/10万,远远高于欧洲和北美^[2],这对患者和公共卫生事业都是极大的挑战。AA按发病类型,可分为先天性AA和获得性AA。前者较为罕见,主要为范可尼贫血(fanconi anemia, FA)、先天性角化不良(dyskeratosis congenita, DKC)、先天性纯红细胞再生障碍(diamond-blackfan anemia, DBA)、舒瓦克曼-戴蒙德综合征(shwachmann-diamond syndrome, SDS)等。后者的发病机制可归纳为“种子”、“土壤”和“虫子”学说^[3]。长期以来,AA的病因被主要归结于免疫系统失衡所致的造血干细胞损伤。目前,以抗胸腺淋巴细胞球蛋白(antithymocyte globulin/antilymphocyte globulin, ATG/ALG)联合环孢素A(ciclosporin A, CsA)为主的一线治疗方式,能够使60%~80%的获得性AA患者获得血液学缓解^[4]。但由于部分患者免疫抑制治疗无效以及停药后复发等问题,总体疾病治愈率还是比较有限的。因而,单纯对于免疫系统的研究可能无法全面阐明获得性AA的发病机制及其病程演变。值得注意的是,除了骨髓微环境(包括脂肪细胞分化增强和成骨失衡等)外,造血干细胞的遗传学和表观遗传学改变被证实在疾病的发展中也起着重要作用。

在过去的数十年里,人们投入了大量精力来揭示疾病背后的细胞和分子的复杂机制。表观遗传学于1942年被Waddington等^[5]首次提出,是一种遗传但可逆且与环境刺激密切相关的模式,被用于阐明潜在的病理生理过程。表观遗传学是环境和遗传性疾病表型之间的桥梁,能够在不改变基因序列的前提下,经多种途径影响基因的功能和相关特征,从

而调控基因的表达。近年来,测序技术的进步持续推动表观遗传调控机制的解析,越来越多的证据表明表观遗传调控在血液系统疾病中发挥关键作用^[6]。既往的研究发现,表观遗传对基因的调控能改善骨髓的造血功能,有助于在体内维持间充质干细胞的稳态,延缓造血干细胞衰老及减少其凋亡^[7]。有证据表明,AA的病理生理学改变与表观遗传异常有着密切联系,异常的表观遗传调控也能通过影响CD8⁺T细胞增殖或活化介导骨髓衰竭过程^[8]。由此可见,深入认识表观遗传学修饰对研究难治性AA的治疗有重要意义,并且,鉴于既往对获得性AA的进展所涉及的遗传和环境因素的报道,我们相信对表观遗传调控的充分阐明,能够为获得性AA的发病机制以及有效的治疗药物的探索提供有力支持。本文重点介绍了近年来获得性AA的表观遗传学进展,为探寻新型潜在干预靶点促进临床转化提供了科学和理论依据。

1 AA中的表观遗传学修饰途径

表观遗传调控在AA的发病机制中扮演着重要角色,尤其是在调节免疫反应和造血干细胞功能方面。其调节基因组稳定性和遗传记忆,使细胞能够稳定表达特定表型^[9],也可调节剪接因子的结合和活性,从而影响基因剪接。表观遗传改变可通过职业或环境暴露等形式对造血干细胞和免疫产生影响,导致基因组不稳定和基因表达改变^[10-11]。例如,长期暴露于环境污染物苯可能会引起DNA甲基化和组蛋白修饰等表观遗传改变,增加患AA和急性髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)的风险^[12]。基于目前的研究,我们总结了DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在AA中的影响(图1)。

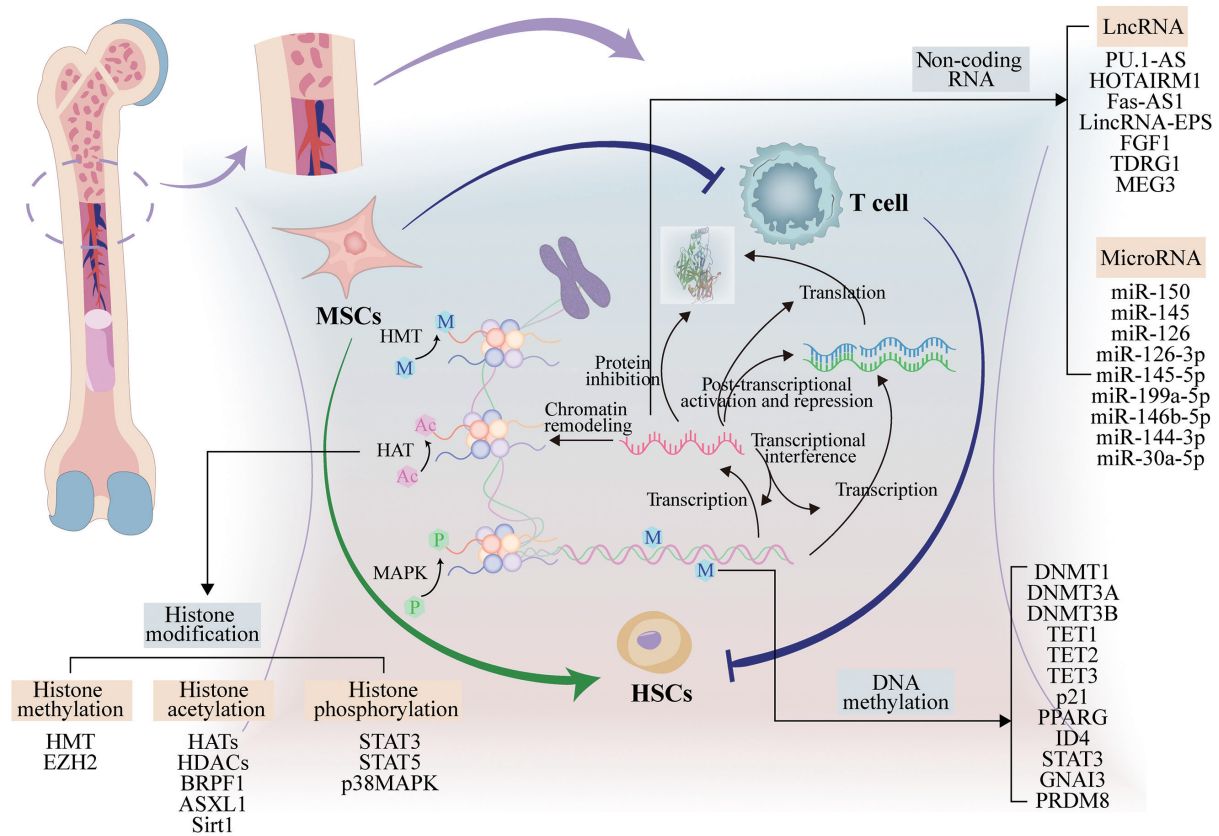


图1 再生障碍性贫血的表观遗传途径

Fig.1 Epigenetic pathways in aplastic anemia

1.1 AA中的DNA甲基化

DNA甲基化及去甲基化的修饰参与基因的表达调控,二者的动态平衡维持着遗传表达的稳定性。AA具有一定的遗传不稳定性,某些涉及DNA甲基化的胚系突变可能增加个体对获得性AA的易感性。GATA结合蛋白2(GATA binding protein 2, *GATA2*)和矮小相关转录因子1(Runt-related transcription factor 1, *RUNX1*)是编码转录因子的基因,二者参与造血干细胞的自我更新和分化,在造血过程中各自发挥作用,在功能上相互补充^[13]。*GATA2*和*RUNX1*的异常甲基化会造成基因表达下调,导致骨髓微环境异常或造血干细胞功能缺陷,从而影响骨髓造血功能^[14]。一项研究对213例AA患者的外周血样本进行了靶向测序,结果显示突变率前三为磷脂酰肌醇聚糖A(phosphatidylinositol glycan A, *PIGA*) 35.29%(12/34)、甲基胞嘧啶双加氧酶2(tet methylcytosine dioxygenase 2, *TET2*) 14.71%(5/34)、ASXL转录调节因子1(ASXL transcriptional regulator 1, *ASXL1*) 11.76%(4/34)^[15]。这些突变可影响基因甲基化调控功能,以及下游基因的甲基化状态,

导致大范围基因表达失调,影响疾病的发病与进展,这些基因的突变可被用于预测患者对治疗的反应和预后^[16],并且提示克隆进化和预后不良。抑制DNA结合4(inhibitor of DNA binding 4, *ID4*)是一种分化抑制因子,与碱性螺旋-环-螺旋转录因子(basic helix-loop-helix, bHLH)二聚化,可抑制不同细胞谱系中谱系特异性基因的转录^[17]。反复突变的AA患者转换为骨髓造血异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)/AML的几率要远高于一般的AA患者^[18]。有研究表明,AA患者的*ID4*基因甲基化阳性率8.125%(39/480)显著低于MDS患者29.38%(141/480)^[19],*ID4*基因可能成为鉴别AA与MDS的生物标志物。神经发育调节因子正性调节区锌指蛋白8(PR domain zinc finger protein 8, *PRDM8*),在AA患者中呈现特异性的高甲基化,与细胞老化及骨髓衰竭相关^[20],在一定程度上可能损害造血分化,将有助于识别和分类骨髓衰竭综合征。此外,环境中许多因素,包括化学毒物、辐射、感染等,能够通过诱导DNA甲基化产生影响^[21]。有研究在慢性苯中毒导致的AA患者中检测到信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activa-

tor of transcription 3, *STAT3*)和鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α 抑制活性肽3(guanine nucleotide binding protein alpha inhibiting activity polypeptide 3, *GNAI3*)的异常甲基化^[22],这两种基因在细胞增殖、存活、分化和免疫调节中起关键作用。此外长期接触苯类化合物引发DNA的高甲基化,会抑制造血细胞的生成^[23],与多种疾病(包括癌症、自身免疫性疾病和血液系统疾病)密切相关。

1.2 AA中的组蛋白修饰

组蛋白修饰是常见的表观遗传学修饰之一,主要通过组蛋白N末端的氨基酸残基的共价修饰以参与调控基因表达、DNA修复与维护染色质结构和功能的稳定等方式存在于生命活动之中^[24],在AA中,组蛋白修饰的研究逐渐受到关注,常见的组蛋白修饰主要有甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等。

1.2.1 组蛋白甲基化 组蛋白甲基化是一种重要的组蛋白修饰方式,受组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMTs)和组蛋白脱甲基化酶(histone demethylases, HDMs)的调控^[25]。赖氨酸特异性去甲基酶6A(lysine demethylase 6A, *KDM6A*)、赖氨酸甲基转移酶2D(lysine methyltransferase 2D, *KMT2D*)是表观遗传调控基因,前者参与组蛋白H3K27的去甲基化,后者参与组蛋白H3K4的甲基化修饰。研究表明,*KDM6A*、*KMT2D*等基因突变可能使AA患者的组蛋白甲基化模式发生改变,参与AA的发生发展^[26]。增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, *Ezh2*)是一种组蛋白甲基转移酶,可促进基因的表观遗传学基因沉默,通过T-bet的转录和转录后调控机制促进AA中辅助性T细胞1型(helper T cell 1, Th1)的产生^[27]。在一名重型AA转化为继发性慢性中性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)的患者中发现*Ezh2*突变,表明其突变可能与AA转化为MDS或AML有关^[28]。因此,阻断*Ezh2*可能会作为未来新的治疗策略运用于AA及其他相关自身免疫性疾病。

1.2.2 组蛋白乙酰化 组蛋白乙酰化可以促进基因转录,相反,组蛋白去乙酰化则抑制基因表达。组蛋白乙酰化和去乙酰化的动态平衡可以在不影响DNA序列的情况下,调控染色质结构和关键转录因子调节基因表达、染色体组装、有丝分裂和蛋白质翻译后修饰等过程^[29]。既往的研究发现,组蛋白乙酰化在AA造血中发挥重要作用。组蛋白乙酰

化相关基因组蛋白脱乙酰酶6(histone deacetylase 6, HDAC6)、HDAC8、多梳同系物1/2的增强子(enhancer of polycomb homolog 1/2, *EPC1/2*)、乙酰基转移酶1(histone acetyltransferase 1, *HBO1*)等通过影响造血干祖细胞稳态从而影响造血,并且HDAC能够通过调节相关蛋白控制细胞周期进程^[30]。HDAC3在免疫细胞的功能调控中起重要作用,其突变被认为可能通过调节T细胞的活化和功能参与AA的异常造血过程^[31]。在AA患者中,骨髓CD8⁺T细胞中H3组蛋白的异常乙酰化,使乙酰化酶E1A结合蛋白p300(E1A binding protein p300, *EP300*)和CREB结合蛋白(recombinant CREB binding protein, *CREBBP*)表达水平增加,从而使CD8⁺T细胞被过度活化,导致造血相关基因的表达受到抑制^[32]。染色质调控因子的溴结构域和PHD指1(bromodomain and PHD finger containing 1, *BRPF1*)是组蛋白H3赖氨酸23位点乙酰化所必需的,在人体胚胎造血干细胞发育中起关键作用^[33]。YOU等^[34]的研究表明,*BRPF1*的丢失会导致骨髓中赖氨酸9、14和23处组蛋白乙酰化水平的显著降低,这与AA的产生与个体的早期致死有关。

此外,苯暴露也同样会以表观遗传的方式参与AA的发病。在职业性苯中毒导致的AA患者体内可见HDAC表达水平升高,乙酰化组蛋白H3、H4与c-Myb结合的水平下降^[35]。苯代谢物也会通过抑制乙酰转移酶p300的活性从而诱导AA患者的骨髓单核细胞和CD34⁺细胞的自噬而不发生凋亡,从而产生血液毒性^[36]。

1.2.3 组蛋白磷酸化 组蛋白磷酸化参与基因转录、DNA修复、细胞凋亡及染色体浓缩等过程,在细胞的生长、分裂等一系列生命活动中起到调控作用^[37],该修饰可改变基因区域的染色质结构,使其更加松弛或致密,从而促进或抑制特定基因的表达。组蛋白磷酸化在T细胞的增殖与活化过程中发挥重要的调控作用。组蛋白变体 γ H2A.X与人类多能干细胞向造血谱系的分化有关,激活磷酸化H2A.X会促进人多能干细胞(human pluripotent stem, *hPSC*)向神经细胞分化,同时抑制其向造血细胞分化^[38]。另外,组蛋白磷酸化在细胞凋亡方面也发挥了重要作用。研究表明,活性氧(reactive oxygen species, *ROS*)水平的增加会通过H3磷酸化促进细胞凋亡,而ROS水平的增加往往与蛋白激酶p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, *p38MAPK*)的激活

关系密切^[39]。当p38MAPK被激活时,它会促使H3磷酸化,进而诱导细胞凋亡。因此,使p38MAPK失活可能是一种保护细胞免受凋亡的新策略,未来在AA等疾病的治疗中具有潜在的应用价值。

1.3 AA中的ncRNA调控

ncRNA,包括长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)、Piwi相互作用RNA(Piwi-interacting RNA, piRNA)以及环状RNA(circular RNA, circRNA)等,通常是指机体内不直接参与编码蛋白质的RNA,在表观遗传学调控中扮演着重要角色,尤其是在AA的发病机制中^[40]。ncRNA主要参与基因的激活和沉默,RNA的剪接、修饰和编辑,蛋白质的翻译等,也可作为一种免疫过程的调节剂调节造血干细胞的发育并在免疫介导的血液疾病中发挥重要作用。其中,lncRNA和miRNA在造血干细胞的调控中发挥了重要作用。

1.3.1 miRNA miRNA作为ncRNA之一,广泛存在于血液、唾液、尿液和胆汁等体液中。miRNA失调与B细胞、NK细胞和T细胞等的发育和功能异常有着密切联系^[41]。其调控T细胞的活化和增殖,加剧免疫应答失控,导致造血干细胞破坏,也可调控骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)的成脂/成骨分化,影响骨髓微环境^[42]。O'CONNELL等^[43]发现一组miRNA的表达水平在长期造血干细胞(long-term hematopoietic stem cell, LT-HSC)中显著增加,其中miR-125b-5p、miR-126-3p和miR-155在骨髓细胞中的过表达导致所有下游谱系骨髓中的竞争性移植增强,而miR-196b、miR-181c、let7e和miR-542-5p则具有相反的作用。印记基因*Dlk1-Gtl2*位点内的miRNA抑制整个PI3K-mTOR通路,从而抑制线粒体生物合成和代谢活性,保护LT-HSC免受过量ROS产生的影响,维持LT-HSC的功能^[44]。这些观察结果表明miRNA在调节造血干细胞稳态中的功能和作用。LU等^[45]通过分析获得性AA患者骨髓T细胞的基因表达数据,构建了潜在的miRNA-mRNA相互作用网络,发现了hsa-miR-34a-5p、hsa-miR-195-5p和hsa-miR-424-5p可能是调节T细胞分化和可塑性的关键miRNA,通过靶向组蛋白基因表达和组蛋白修饰发挥作用。SRIVASTAVA等^[46]在AA患者中发现骨髓单核细胞中miR-150上调,miR-145和miR-126下调,miR-145含量下降会导致造血干细胞凋亡加速,使骨髓无法有效产出所需血细胞。在

AA患者的CD4⁺、CD8⁺T和CD19⁺B细胞中也发现多种miRNA的失调,包括miR-126-3p、miR-145-5p和miR-199a-5p^[47]。其中,miR-199a-5p以转录非依赖性的方式通过靶向转化生长因子 β 诱导蛋白(transforming growth factor beta induced protein, TGFBI)的表达来调节脂肪分化,因而miR-199a-5p被证实为脂肪生成的负调节因子^[48]。源自间充质干细胞的细胞外囊泡(mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, MSC-EV)能够通过miRNA的作用显著抑制AA中免疫细胞对造血干细胞的破坏,有效增加血小板和造血干细胞数量^[49]。此外,LI等^[50]的研究发现miR-144-3p有助于成骨基因的表观遗传调控,直接靶向AA患者骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stromal cell, BMSC)中的TET2。综上,靶向这些miRNA可能是未来AA的治疗新策略。

1.3.2 lncRNA lncRNA是一中常见的ncRNA类型,可以作为信号、诱饵、支架转录本,并指导转录本直接调节基因表达或募集其他调节分子来影响基因表达,参与多种重要的生物学现象,如印记基因组位点、形成染色体构象和变构调节酶活性等^[51]。PU.1-AS、HOTAIRM1、Fas-AS1、LincRNA-EPS等lncRNA已被证实可以促进骨髓分化,通过影响关键转录因子的表达来调节造血干细胞分化^[52]。睾丸发育相关基因1(testis developmental related gene 1, *TDRG1*)的表达在成纤维细胞生长因子1(fibroblast growth factor 1, *FGF1*)诱导的BMSC增殖中显著上调,表明lncRNA可能在AA的发病机制中通过影响BMSC的增殖和分化发挥作用。FGF1通过促进*TDRG1*基因启动子区域lncRNA的乙酰化来诱导AA患者的BMSC增殖,在促进AA患者BMSC分化中具有治疗意义^[53]。

2 AA中的表观遗传生物标志物

目前,异常的表观遗传学变化已被证实在癌症发展和转移等方面的发挥作用,一些特异性表观遗传学变化展现出成为疾病预测的生物标志物的潜力,为早期预防和治疗提供新策略,相关药物开发已进入临床阶段。WEIDNER等^[54]通过分析151个血液样本中与年龄相关的三个CpG位点[位于整合素 $\alpha 2b$ (integrin alpha 2B, *ITGA2B*)、天冬氨酸酰化酶(aspartoacylase, *ASPA*)和磷酸二酯酶4C(phosphodiesterase 4C, *PDE4C*)]内的DNA甲基化

变化, 提出了一种新的表观遗传衰老标志, 用于预测血液中的衰老状态。在获得性AA患者中, *PRDM8* 基因表现出异常高甲基化, 并且这种甲基化模式在细胞亚群中尤其明显, 或许 *PRDM8* 基因可作为骨髓衰竭综合征的生物标志物^[55]。另外, 有研究表明, miRNA水平也可能成为判断AA治疗反应及预后的潜在标志物, 例如miR-126-5p的高表达与AA患者的治疗反应呈负相关(AUC=0.79)^[56]。miRNA也可用于鉴别AA与MDS, 通过41例AA、24例MDS患者血浆样本中的miRNA进行验证分析, 发现与MDS相比, AA中miR-1、miR-22-3p和miR-424-5p的表达显著下调^[47]。此外, 抑制miR-150-5p的表达可抑制重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)患者外周血T细胞的活化, 靶向miR-150-5p或许是SAA患者的一种新型分子治疗方法^[57]。

3 AA中潜在的表观遗传学调控疗法

表观遗传学研究的发展给予了人们探索新型治疗方法的信心, 为探究AA潜在的表观遗传学疗法, 人们开展了诸多实验。在免疫治疗方面, 表观遗传治疗可以激活转座元素(transposable elements, TEs)的转录, 这些TEs转录本通常可以作为免疫原性抗原, 为免疫治疗提供独特的多肽^[58]。

3.1 DNA甲基化调节剂

去甲基化药物等表观遗传调节剂, 针对特定基因的甲基化修饰进行干预, 可能为AA的治疗提供新的思路。研究表明, DNA去甲基化酶TET2对造血干细胞分化和谱系承诺至关重要, 在髓系恶性肿瘤中经常发生突变^[59]。艾曲泊帕作为口服的血小板生成素(thrombopoietin receptor agonist, TPO)受体激动剂, 近年来在AA治疗领域崭露头角, 给药26周后AA患者的总体有效率能高达55%, 并且大多数应答者在停用艾曲泊帕后出现持续缓解^[60]。研究发现, 艾曲泊帕能够直接结合TET2的催化结构域, 抑制其双加氧酶活性, 促进TET2野生型造血干祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cell, HSPC)扩增, 这可能是患者血象恢复的关键^[61]。

3.2 组蛋白甲基化调节剂

蛋白质精氨酸甲基转移酶5(protein arginine methyltransferase 5, PRMT5)是一种II型精氨酸甲基转移酶, 主要催化组蛋白和非组蛋白上的精氨酸残基的对称二甲基化, 对于Th1样诱导性调节性T细胞

的抑制功能和稳定性至关重要, 在AA中具有治疗潜力^[62]。免疫抑制治疗联合脐带血输注是治疗再障的有效方式, 对于AA的总缓解率达69.67%^[63]。在一项脐带血来源的细胞联合CsA治疗AA小鼠模型的机制研究中, 与单用CsA处理相比, CsA联合脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stromal cells, UC-MSC)显著下调组蛋白甲基化, 显著促进了AA小鼠造血的重建, 这或许可以进一步改善免疫异常^[64]。

3.3 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

近年来, 有关体外扩增造血干细胞的研究为AA提供了新的治疗前景。ASKARI等^[65]重造骨髓微环境, 并使用组蛋白去乙酰化酶抑制剂烟酰胺(nicotinamide, NAM)对人类造血干细胞进行体外扩增。其结果表明, NAM显著增强了骨髓样生态位(bone marrow-like niche, BLN)造血干细胞的增殖和定植能力, 相较于对照组表现更为显著。此方法为临床应用提供了克服脐带血单位中CD34⁺细胞数量限制的新策略。二甲基前列腺素E2(dimethylprostaglandin E2, *dmPGE2*)通过增加包括造血干细胞在内的造血细胞中组蛋白去乙酰化酶沉默信息调节因子1(Sirtuin 1, *Sirt1*)的表达水平和活性, 以及下调肿瘤蛋白p53(tumor protein p53, p53)表达和抑制组蛋白H3K9和H4K16乙酰化, 并通过减轻线粒体和DNA损伤, 并抑制细胞凋亡来保护造血干细胞和祖细胞^[66]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂通过增加组蛋白乙酰化水平, 促进造血干细胞的体外扩增, 特别是脐带血干细胞, 通过联合细胞因子, 可获得更多长期再生细胞^[67]。

4 展望

现代研究表明, 表观遗传学调控可能在AA的发病机制中起重要作用。DNA甲基化、组蛋白修饰和ncRNA等表观遗传机制的异常都可能影响造血相关基因的表达, 从而导致骨髓造血功能衰竭。然而, 目前表观遗传学在AA中的研究还处于早期阶段, 利用潜在标志物的差异, 建立表观遗传相关风险评分模型, 以预测造血干细胞扩增情况和AA进展风险, 在未来的研究中显得尤为重要。表观遗传调控网络具有高度动态性, 不同表观遗传调控之间的互动机制在AA中尚未明确。因而, 现阶段仍需要开展大样本前瞻性队列研究, 纳入不同亚型AA患者, 这将有助于深入了解疾病的发病机制, 并为寻找新的治疗靶点提供依据。然而, 目前表观遗传学在AA中的研究

还存在以下局限, 现有疗法在应用过程中仍观察到一些不良反应, 仍需建立更精准的剂量优化方案, 且表观遗传干预的适用人群尚未明确, 老年患者或合并其他血液病者可能响应率较低。通过评估异常表观遗传调控以及聚焦表观遗传的治疗方法, 希望能为提高AA的临床疗效开辟新的道路。

参考文献 (References)

- [1] UCAR M A, SENER M, DOKUYUCU R. Current view on the etiopathogenesis of aplastic anemia [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2025, 29(4): 399-408.
- [2] YE L, ZHANG F, KOJIMA S. Current insights into the treatments of severe aplastic anemia in China [J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(3): 292-9.
- [3] YOUNG N S. Acquired aplastic anemia [J]. *JAMA*, 1999, 282(3): 271-8.
- [4] CHEN M, LIU Q, GAO Y, et al. Cyclosporine plus eltrombopag in the treatment of aplastic anemia with or without antithymocyte immunoglobulin: a multicenter real-world retrospective study [J]. *Eur J Haematol*, 2023, 111(3): 407-13.
- [5] WADDINGTON C H. The epigenotype. 1942 [J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(1): 10-3.
- [6] CAI S F, LEVINE R L. Genetic and epigenetic determinants of AML pathogenesis [J]. *Semin Hematol*, 2019, 56(2): 84-9.
- [7] QU Y, SUN Z, YUAN Y, et al. Monocytic myeloid-derived suppressive cells mitigate over-adipogenesis of bone marrow micro-environment in aplastic anemia by inhibiting CD8⁺ T cells [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 620.
- [8] HEUSER M, YUN H, THOL F. Epigenetics in myelodysplastic syndromes [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51: 170-9.
- [9] BUTZ S, SCHMOLKA N, KAREMAKER I D, et al. DNA sequence and chromatin modifiers cooperate to confer epigenetic bistability at imprinting control regions [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(11): 1702-10.
- [10] FENGA C, GANGEMI S, COSTA C. Benzene exposure is associated with epigenetic changes (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3401-5.
- [11] MOORLAG S, FOLKMAN L, TER HORST R, et al. Multi-omics analysis of innate and adaptive responses to BCG vaccination reveals epigenetic cell states that predict trained immunity [J]. *Immunity*, 2024, 57(1): 171-87, e14.
- [12] SPATARI G, ALLEGRA A, CARRIERI M, et al. Epigenetic effects of benzene in hematologic neoplasms: the altered gene expression [J]. *Cancers*, 2021, 13(10): 2392.
- [13] BRESCIANI E, CARRINGTON B, YU K, et al. Redundant mechanisms driven independently by RUNX1 and GATA2 for hematopoietic development [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(23): 4949-62.
- [14] TROWBRIDGE J J, ORKIN S H. DNA methylation in adult stem cells: new insights into self-renewal [J]. *Epigenetics*, 2010, 5(3): 189-93.
- [15] 张婷, 陈洋, 李瑞鑫, 等. 再生障碍性贫血髓系肿瘤基因突变靶向测序临床研究[J]. *临床血液学杂志*(ZHANG T, CHEN Y, LI R X, et al. Targeted sequencing of genetic mutations in patients with aplastic anemia [J]. *Journal of Clinical Hematology*) 2021, 34(3): 168-71.
- [16] KOSMIDER O, GELSI-BOYER V, CHEOK M, et al. TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs) [J]. *Blood*, 2009, 114(15): 3285-91.
- [17] HOLLIDAY H, RODEN D, JUNANKAR S, et al. Inhibitor of differentiation 4 (ID4) represses mammary myoepithelial differentiation via inhibition of HEB [J]. *iScience*, 2021, 24(2): 102072.
- [18] KULASEKARARAJ A G, JIANG J, SMITH A E, et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2014, 124(17): 2698-704.
- [19] LI M Y, XU Y Y, KANG H Y, et al. Quantitative detection of id4 gene aberrant methylation in the differentiation of myelodysplastic syndrome from aplastic anemia [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(15): 2019-25.
- [20] WEIDNER C I, LIN Q, BIRKHOFFER C, et al. DNA methylation in PRDM8 is indicative for dyskeratosis congenita [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 10765-72.
- [21] WIELSOE M, TARANTINI L, BOLLATI V, et al. DNA methylation level in blood and relations to breast cancer, risk factors and environmental exposure in greenlandic inuit women [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 127(4): 338-50.
- [22] YANG J, BAI W, NIU P, et al. Aberrant hypomethylated STAT3 was identified as a biomarker of chronic benzene poisoning through integrating DNA methylation and mRNA expression data [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(3): 346-53.
- [23] SMITH M T. Advances in understanding benzene health effects and susceptibility [J]. *Annu Rev Public Health*, 2010, 31: 133-48.
- [24] ZAIB S, RANA N, KHAN I. Histone modifications and their role in epigenetics of cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(14): 2399-411.
- [25] GONG F, MILLER K M. Histone methylation and the DNA damage response [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2019, 780: 37-47.
- [26] TAMURA S, KOSAKO H, FURUYA Y, et al. A patient with kabuki syndrome mutation presenting with very severe aplastic anemia [J]. *Acta Haematol*, 2022, 145(1): 89-96.
- [27] TONG Q, HE S, XIE F, et al. Ezh2 regulates transcriptional and posttranslational expression of T-bet and promotes Th1 cell responses mediating aplastic anemia in mice [J]. *J Immunol*, 2014, 192(11): 5012-22.
- [28] SCHMIED L, OLOFSEN P A, LUNDBERG P, et al. Secondary CNL after SAA reveals insights in leukemic transformation of bone marrow failure syndromes [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(21): 5540-6.
- [29] FRITZ A J, MCKAY K T, GREENYER H W, et al. Acetylation-mediated epigenetic consequences for biological control and cancer [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2025, 75: 25-69.
- [30] GUGLIELMI V, LAM D, D'ANGELO M A. Nucleoporin Nup358 drives the differentiation of myeloid-biased multipotent progenitors by modulating HDAC3 nuclear translocation [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(23): eadn8963.
- [31] SUMMERS A R, FISCHER M A, STENGEL K R, et al. HDAC3 is essential for DNA replication in hematopoietic progenitor cells

- [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7): 3112-23.
- [32] QI W, ZHANG Y, WANG Y, et al. Abnormal expression of histone acetylases in CD8⁺ T cells of patients with severe aplastic anemia [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(4): e24339.
- [33] ZHANG C, LIN H, ZHANG Y, et al. BRPF1 bridges H3K4me3 and H3K23ac in human embryonic stem cells and is essential to pluripotency [J]. *iScience*, 2023, 26(2): 105939.
- [34] YOU L, LI L, ZOU J, et al. BRPF1 is essential for development of fetal hematopoietic stem cells [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3247-62.
- [35] 施益芬, 陈晶晶, 俞康. 组蛋白化学修饰改变对c-Myb结合的影响及其在职业性苯中毒患者造血损伤中的作用[J]. *中国病理生理杂志*(SHI Y F, CHEN J J, YU K, Effects of c-Myb binding levels to histones modified by acetylation and methylation on hematopoietic damification in occupational benzene poisoning patients [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*), 2016, 32(5): 907-11.
- [36] QIAN S, HAN Y, SHI Y, et al. Benzene induces haematotoxicity by promoting deacetylation and autophagy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1022-33.
- [37] YAO W, HU X, WANG X. Crossing epigenetic frontiers: the intersection of novel histone modifications and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 232.
- [38] ORLANDO L, TANASIJEVIC B, NAKANISHI M, et al. Phosphorylation state of the histone variant H2A.X controls human stem and progenitor cell fate decisions [J]. *Cell Rep*, 2021, 34(10): 108818.
- [39] ITO K, HIRAO A, ARAI F, et al. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells [J]. *Nat Med*, 2006, 12(4): 446-51.
- [40] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, et al. Author correction: gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 159.
- [41] ZHAO S, WANG Y, LIANG Y, et al. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4⁺ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1 [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(5): 1376-86.
- [42] KANG H, HATA A. The role of microRNAs in cell fate determination of mesenchymal stem cells: balancing adipogenesis and osteogenesis [J]. *BMB Rep*, 2015, 48(6): 319-23.
- [43] O'CONNELL R M, CHAUDHURI A A, RAO D S, et al. MicroRNAs enriched in hematopoietic stem cells differentially regulate long-term hematopoietic output [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(32): 14235-40.
- [44] QIAN P, HE X C, PAULSON A, et al. The Dlk1-Gtl2 locus preserves LT-HSC function by inhibiting the PI3K-mTOR pathway to restrict mitochondrial metabolism [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(2): 214-28.
- [45] LU S, YADAV A K, QIAO X. Identification of potential miRNA-mRNA interaction network in bone marrow T cells of acquired aplastic anemia [J]. *Hematology*, 2020, 25(1): 168-75.
- [46] SRIVASTAVA J, CHATURVEDI C P, RAHMAN K, et al. Differential expression of miRNAs and their target genes: exploring a new perspective of acquired aplastic anemia pathogenesis [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(5): 501-9.
- [47] HOSOKAWA K, KAJIGAYA S, FENG X, et al. A plasma microRNA signature as a biomarker for acquired aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2017, 102(1): 69-78.
- [48] ZHANG X, LIU L, DOU C, et al. PPAR gamma-regulated microRNA 199a-5p underlies bone marrow adiposity in aplastic anemia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 678-87.
- [49] GHOLAMPOUR M A, ABROUN S, NIEUWLAND R, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles conditionally ameliorate bone marrow failure symptoms in an immune-mediated aplastic anemia mouse model [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(8): 6055-67.
- [50] LI N, LIU L, LIU Y, et al. miR-144-3p suppresses osteogenic differentiation of BMSCs from patients with aplastic anemia through repression of TET2 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 619-26.
- [51] FANG Y, FULLWOOD M J. Roles, functions, and mechanisms of long non-coding RNAs in cancer [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14(1): 42-54.
- [52] HU W, YUAN B, FLYGARE J, et al. Long noncoding RNA-mediated anti-apoptotic activity in murine erythroid terminal differentiation [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(24): 2573-8.
- [53] JIANG S, XIA M, YANG J, et al. Novel insights into a treatment for aplastic anemia based on the advanced proliferation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced by fibroblast growth factor 1 [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(6): 7877-82.
- [54] WEIDNER C I, LIN Q, KOCH C M, et al. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(2): R24.
- [55] CYPRIS O, EIPEL M, FRANZEN J, et al. PRDM8 reveals aberrant DNA methylation in aging syndromes and is relevant for hematopoietic and neuronal differentiation [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 125.
- [56] GIUDICE V, BANASZAK L G, GUTIERREZ-RODRIGUES F, et al. Circulating exosomal microRNAs in acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Haematologica*, 2018, 103(7): 1150-9.
- [57] LI Y, YU J, WANG F, et al. MiR-150-5p regulate T cell activation in severe aplastic anemia by targeting Bach2 [J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 384(2): 423-34.
- [58] JANG H J, SHAH N M, MAENG J H, et al. Epigenetic therapy potentiates transposable element transcription to create tumor-enriched antigens in glioblastoma cells [J]. *Nat Genet*, 2024, 56(9): 1903-13.
- [59] LIU L, ZHANG D, FU Q, et al. Clinical implications of myeloid malignancy-related somatic mutations in aplastic anemia [J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(8): 4473-82.
- [60] SHIMAMURA A, MASCHAN A, BENNETT C, et al. Eltrombopag in combination with immunosuppressive therapy in pediatric severe aplastic anemia: phase 2 ESCALATE trial [J]. *Blood Adv*, 2025, 9(15): 3728-38.
- [61] GUAN Y, HASIPEK M, JIANG D, et al. Eltrombopag inhibits TET dioxygenase to contribute to hematopoietic stem cell expansion in aplastic anemia [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4): e149856.
- [62] JADON N, SHANTHALINGAM S, TEW G N, et al. PRMT5 regulates epigenetic changes in suppressive Th1-like iTregs in response to IL-12 treatment [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1292049.
- [63] ZHOU F, ZHANG F, ZHANG L, et al. A multicentre trial of intensive immunosuppressive therapy combined with umbilical

- cord blood for the treatment of severe aplastic anaemia [J]. Ann Hematol, 2022, 101(8): 1785-94.
- [64] CHEN Z, YANG C, JI J, et al. Umbilical cord blood-derived cells can reconstruct hematopoiesis in an aplastic anemia animal model [J]. Stem Cells Int, 2024, 2024: 4095268.
- [65] ASKARI M H A, SHAHABI M, KOJABAD A A, et al. Reconstruction of bone marrow microenvironment for expansion of hematopoietic stem cells by a histone deacetylase inhibitor [J]. Cytotechnology, 2023, 75(3): 195-206.
- [66] LIU L, LI H, PATTERSON A M, et al. Upregulation of SIRT1 contributes to dmPGE2-dependent radioprotection of hematopoietic stem cells [J]. Stem Cell Rev Rep, 2022, 18(4): 1478-94.
- [67] 陈苗, 庄俊玲. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在造血干细胞体外扩增中的作用[J]. 中国医学科学院学报(CHEN M, ZHUANG J L. Histone deacetylase inhibitors in the *in vitro* expansion of hematopoietic stem cells [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao), 2021, 43(1): 109-15