DOI: 10.11844/cjcb.2026.11.0012
中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2026, 48(11): 2638–2657 CSTR: 32200.14.cjcb.2026.11.0012

结直肠癌中组蛋白修饰的动态调控与治疗转化

贾梦璇[1] 刘刚[2]*
([1]内蒙古医科大学第一临床医学院, 呼和浩特 010050; [2]内蒙古医科大学附属医院中心实验室, 呼和浩特 010050)

摘要 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国常见的消化道恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率仍处于较高水平, 现有治疗手段在改善晚期患者预后方面存在一定局限。CRC的发生发展不仅与遗传突变密切相关, 还受到染色质状态、代谢压力、炎症信号和治疗选择压力的共同影响。组蛋白翻译后修饰(histone post-translational modifications, HPTMs)作为表观遗传调控的重要组成部分, 具有可逆性、位点特异性和代谢微环境依赖性, 其通过甲基化、乙酰化及新型酰化修饰等重塑染色质结构并调控基因转录程序, 进而参与CRC的发生与演进。该文系统综述了组蛋白修饰在CRC中的动态调控网络机制及其相关的表观遗传脆弱性, 重点阐述了Writer-Eraser-Reader调控网络失衡, 以及组蛋白修饰与其他表观遗传层级之间的串扰机制, 并进一步评估了HDAC抑制剂、KDM/KMT抑制剂以及靶向乳酸化修饰的新型表观遗传药物在抑制CRC进展、增强化疗敏感性及联合免疫治疗中的潜在应用价值, 为CRC的分子分型、疗效预测及表观遗传靶向治疗策略的优化提供了新的思路。

关键词 组蛋白修饰; 结直肠癌; 表观遗传; 翻译后修饰

Dynamic Regulation and Therapeutic Translation of Histone Modifications in Colorectal Cancer

JIA Mengxuan[1], LIU Gang[2]*
([1]*The First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China*;
[2]*Central Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China*)

Abstract CRC (colorectal cancer) is one of the common malignant tumors of the digestive tract in China. Its incidence and mortality rates remain relatively high, and existing treatments have certain limitations in improving prognosis for advanced patients. The occurrence and development of CRC are closely related to genetic mutations and are also influenced by chromatin status, metabolic stress, inflammatory signals, and treatment selection pressure. HPTMs (histone post-translational modifications), as an important component of epigenetic regulation, possess reversibility, site specificity, and metabolic microenvironment dependency. They remodel chromatin structure and regulate gene transcription programs through methylation, acetylation, and novel acylation modifications, thereby participating in the development and evolution of CRC. This paper systematically reviews the dynamic regulatory network mechanisms and epigenetic vulnerabilities of histone modifications in CRC, focusing on the imbalance in the Writer-Eraser-Reader regulatory network, the crosstalk mechanisms between histone modifications and other epigenetic levels, and further evaluates the potential application value of HDAC inhibitors, KDM/KMT inhibitors, and novel epigenetic drugs targeting lactylated modifications in inhibiting CRC progression, enhancing chemotherapy sensitivity, and combining immunotherapy. This study provides new ideas for

收稿日期: 2026-05-13 接受日期: 2026-07-28
内蒙古自然科学基金面上项目(批准号: 2025MS08125)和内蒙古公立医院科研联合基金科技项目(批准号: 2025GLLH0124)资助的课题
*通信作者。Tel: 15248070531, E-mail: 20190043@immu.edu.cn
Received: May 13, 2026 Accepted: July 28, 2026
This work was supported by the Natural Science Foundation of Inner Mongolia (Grant No.2025MS08125) and the Science and Technology Project of the Joint Research Fund for Inner Mongolia Public Hospitals (Grant No.2025GLLH0124)
*Corresponding author. Tel: +86-15248070531, E-mail: 20190043@immu.edu.cn

optimizing molecular typing, efficacy prediction, and epigenetic targeted therapy strategies for CRC.

Keywords histone modifications; colorectal cancer; epigenetic; post-translational modifications

中国国家癌症中心(National Cancer Center, NCC)最新发布的报告显示, 2022年中国新发癌症病例数约为500万例, 发病率为每10万人341.75例。同期癌症相关死亡人数达约260万例, 死亡率为每10万人182.34例[1], 其中结直肠癌(colorectal cancer, CRC)位居主要癌种前列。CRC为我国及全球范围内最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 尽管近年来, 内镜筛查方法与外科手术放化疗等治疗手段不断发展, 但部分患者依旧面临晚期肿瘤转移复发、治疗耐药和免疫治疗获益人群有限等问题, 患者的治疗预后仍不理想。

传统的CRC分子机制研究主要聚焦于*APC*(adenomatous polyposis coli)、*KRAS*(Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog)、*TP53*(tumor protein p53)、*SMAD4*(SMAD family member 4)等驱动基因, 以及错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)等经典遗传事件[2]。然而, 肿瘤干性、上皮–间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、免疫逃逸或免疫排斥及治疗耐药还受到表观遗传调控、细胞可塑性和肿瘤微环境等多层次机制的共同影响, 因而仅依靠遗传突变谱并不足以完整解释这些恶性表型。后续基于TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据和共识分子分型(consensus molecular subtype, CMS)框架开展的多组学、单细胞及空间转录组研究进一步表明, CRC在基因组和表观基因组特征上存在显著的患者间和瘤内异质性[3-5]。

组蛋白翻译后修饰(histone post-translational modifications, HPTMs)的动态重塑, 已成为理解CRC恶性演进的重要维度。其受到写入酶(Writer)-擦除酶(Eraser)-读取蛋白(Reader)网络系统的动态调控, 可重塑染色质结构, 调控DNA损伤应答、EMT、代谢重编程和肿瘤免疫微环境等关键生物学过程。组蛋白修饰具有可逆性和代谢微环境依赖性, 能够在遗传突变、代谢状态、炎症信号、低氧微环境和肠道菌群等多重因素作用下迅速改变, 从而赋予CRC细胞高度可塑性。近年来, CRC患者队列及功能模型研究显示, 组蛋白修饰相关酶的异常表达或功能失衡与Wnt/β-catenin、RAS/PI3K、p53及NF-κB等关键信号通路异常激活密切相关, 并参与肿瘤进展、转移、耐药及预后调控。其中, 乳酸介导的组蛋白乳酸化, 以及巴豆酰化等新型酰化修饰, 将肿瘤代谢重编程与表观遗传调控紧密联系起来, 成为CRC恶性演进的重要机制[6]。CRC中表观遗传状态的动态调控主要是指在CRC发生发展过程中, 由于遗传背景、代谢状态、微环境压力和治疗选择等多种因素共同驱动表观遗传状态的动态变化与重塑。 这一过程主要表现为增强子重塑、组蛋白修饰酶网络的重配置以及染色质可及性改变。

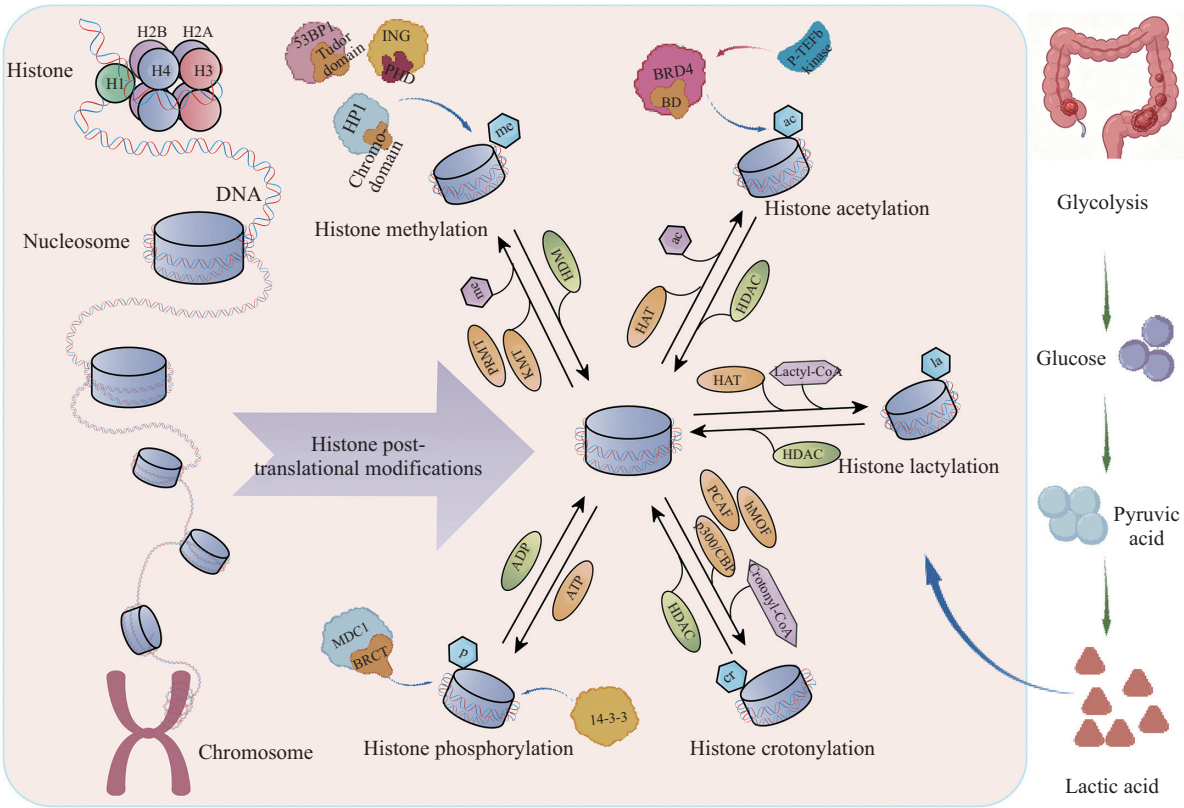
因此, 本文围绕CRC中组蛋白修饰的异常变化、功能依赖性及其对治疗反应的影响展开综述, 重点阐述组蛋白修饰在CRC发生发展中的动态调控机制及其潜在的临床治疗价值。首先概述主要HPTMs及Writer-Eraser-Reader调控网络; 随后重点讨论CRC中具有较为充分功能证据支持的表观遗传脆弱性, 包括H3K27ac-BRD4-MYC等相关调控轴在肿瘤发生发展及治疗抵抗中的作用; 最后系统评价靶向组蛋白修饰酶的药物在CRC治疗中的研究进展、临床转化潜力与现存局限性, 为CRC的分子分型、疗效预测及表观遗传靶向治疗策略的优化提供新的思路。

1 组蛋白翻译后修饰及Writer-Eraser-Reader调控网络

HPTMs是发生于组蛋白特定位点的可逆共价修饰, 其通过改变核小体稳定性、染色质可及性和转录调控复合物募集, 参与基因表达、DNA损伤应答、细胞命运决定和代谢适应。CRC中具有代表性的HPTMs包括赖氨酸/精氨酸甲基化、赖氨酸乙酰化、乳酸化、巴豆酰化及磷酸化等(图1)。不同修饰的功能高度依赖修饰位点、基因组定位、肿瘤分子分型和治疗压力。

1.1 主要HPTMs类型及功能特征

组蛋白甲基化(histone methylation)主要靶向组蛋白H3和H4上赖氨酸(Lys)或精氨酸(Arg)残基的N-端区域, 通过赖氨酸甲基转移酶(lysine methyltransferases, KMTs)、蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferases, PRMTs)和组蛋白去甲基化酶(histone demethylases, HDMs)可动态调控组蛋白



在CRC中, 组蛋白甲基化、乙酰化、乳酸化、磷酸化和巴豆酰化等翻译后修饰, 由Writer-Eraser-Reader基本调控单元动态调控。

Post-translational modifications such as histone methylation, acetylation, lactylation, phosphorylation and crotonylation in colorectal cancer are dynamically regulated by basic regulatory units: Writer-Eraser-Reader.

图1　CRC中主要组蛋白修饰的动态调控示意图

Fig.1　Dynamic regulation of major histone modifications in CRC

甲基化修饰的水平与状态, 进而影响染色质结构及基因转录活性。其中, KMTs的功能高度依赖修饰位点、甲基化程度和基因组定位。通常, H3K4me1/3、H3K36me3和H3K79me2多与启动子或增强子活化、转录延伸相关, 而H3K9me2/3、H3K27me3和H4K20me2/3多参与异染色质形成、Polycomb介导的转录沉默或DNA损伤修复。现有CRC患者样本与功能模型研究提示, H3K27me3-EZH2/KDM6A/B、H3K9me2/3-G9a/SETDB1等调控轴与肿瘤干性、免疫逃逸、DNA损伤应答和化疗反应密切相关[7]。

组蛋白乙酰化(histone acetylation)是CRC中研究较为充分的HPTMs之一, 其通过组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)写入和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)擦除。赖氨酸乙酰化可中和组蛋白正电荷, 削弱“组蛋白-DNA”相互作用, 提高染色质可及性, 并为BRD4(bromodomain containing 4)等含溴结构域的Reader提供结合位点。H3K27ac常作为活性增强子和超级增强子的标志, 并在部分Wnt/MYC依赖的CRC模型中维持*MYC*(MYC proto-oncogene)、*CCND1*(cyclin D1)等关键基因的表达及相关转录程序的活性。配对CRC组织与癌旁组织的全基因组H3K27ac图谱显示, 肿瘤细胞中存在广泛的增强子和超级增强子重塑, 其中*PHF19*(PHD finger protein 19)和*TBC1D16*(TBC1 domain family member 16)等肿瘤特异性超级增强子相关基因可促进CRC发生发展[8]。

近年来, 乳酸化和巴豆酰化等新型赖氨酸酰化修饰受到广泛关注。组蛋白乳酸化(histone lactylation)可将糖酵解增强、乳酸积累与染色质转录调控相连接。在低氧和糖酵解增强的CRC肿瘤微环境中, 乳酸大量积累, 并可通过H3K18la、H4K12la等位点影响炎症因子表达、m^{6}A修饰、肿瘤干性和化疗耐受性[9-10]。组蛋白巴豆酰化(histone crotonylation)主要富集于基因的启动子和增强子区域, 具有强烈的转录激活功能[11]。组蛋白磷酸化由特定激酶, 如PKA(protein kinase A)和CDKs(cyclin-dependent

kinases)介导, 并可通过磷酸酶, 如PP2A(protein phosphatase 2A)可逆调节, 常见位点包括H3S10ph、H3S28ph、H2A.XS139ph等。组蛋白磷酸化(histone phosphorylation)通过改变组蛋白的电荷状态及修饰结合位点, 促进DNA修复因子的募集、损伤应答信号的传递, 从而有助于维持基因组完整性[12]。

需要强调的是, 同一HPTM在CRC中并不具有固定的促癌或抑癌作用。其功能取决于修饰位点、基因组定位、细胞分化状态、肿瘤分子分型、代谢微环境以及治疗压力。

1.2 Writer-Eraser-Reader的动态调控

组蛋白修饰的动态平衡和功能输出并非由单一酶类决定, 而是由Writer、Eraser和Reader共同构成动态调控网络, 三者相互耦联, 共同决定染色质开放程度、增强子活性、转录因子募集及基因表达程序[13]。在正常肠上皮中, 该体系维持干细胞更新、分化及屏障稳态; 而在CRC中, Writer-Eraser-Reader的表达异常、活性失衡或异常招募, 可共同驱动染色质重编程, 进而促进肿瘤细胞增殖、干性维持、侵袭转移、免疫逃逸及治疗耐药。

在CRC中, Writer的异常常参与异染色质状态的建立和维持[14]。例如: EZH2(enhancer of zeste homolog 2)作为PRC2(polycomb repressive complex 2)的催化亚基, 可写入H3K27me3并介导分化相关基因或抑癌基因沉默。EZH2可与PRMT5(protein arginine methyltransferase 5)协同, 增加*CDKN2B*(cyclin-dependent kinase inhibitor 2B)启动子区域的H3K27me3水平, 促进肿瘤细胞增殖[7]; H3K9甲基转移酶G9a/EHMT2(euchromatic histone lysine methyltransferase 2)和SETDB1(SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1)则分别参与H3K9me2和H3K9me3修饰, 二者都与CRC中异染色质维持、肿瘤干性及免疫逃逸相关, 其中, EHMT2可维持CRC细胞转录状态和肿瘤起始能力, 抑制EHMT2表达还可增强微卫星稳定型CRC的抗肿瘤免疫反应[15-16], 而SETDB1可通过FOSB-miR-22-BATF3/PD-L1促进CRC免疫逃逸[17]; KMT2C/KMT2D通过H3K4me1/2影响增强子和启动子活性, 恢复KMT2C表达可重塑CRC细胞的全基因组H3K4me1图谱, 并影响增强子相关基因表达及细胞生长[18]。KMT2D还可与乙酰化Writer p300协同作用: DBC1(deleted in breast cancer 1)通过促进KMT2D和p300向增强子及超级增强子募集, 增强H3K4甲基化和H3乙酰化, 调控Wnt/β-catenin信号通路及其下游靶基因的转录活性[19]。在乙酰化方面, p300/CBP(CREB binding protein)可通过H3K27ac促进活性增强子形成。在奥沙利铂耐受的CRC干细胞模型中, p300可促进H4K12la, 并通过H4K12la-GCLC轴抑制铁死亡、增强奥沙利铂耐受性[10]。已有研究表明, p300可在体外或特定细胞背景下促进赖氨酸乳酸化形成, 因此p300/CBP常被视为候选乳酸化Writer; 在CRC中, AARS1(alanyl-tRNA synthetase 1)、KAT2A(lysine acetyltransferase 2A)等其他乳酸化催化体系已陆续被发现, 但CRC中不同组蛋白乳酸化位点是否均由p300/CBP直接催化, 仍缺乏系统性的酶学和位点水平验证。磷酸化相关部分激酶也可被视为特定修饰的Writer, 例如ATM(ataxia telangiectasia mutated)可催化H2AX Ser139(H2A.X variant histone Ser139)磷酸化形成γH2AX, 而γH2AX参与DNA损伤应答与修复[20]; Aurora B可催化H3S10ph, 从而参与有丝分裂过程中染色质凝缩与染色体分离[21]。

Eraser并非被动清除标记, 而是通过重塑染色质边界和转录状态参与肿瘤适应。KDM家族通过去除赖氨酸甲基化修饰, 调控CRC中“沉默–激活”状态的动态转换。KDM1A在CRC中通过抑制Wnt拮抗因子DKK1(Dickkopf-1), 解除其对Wnt/β-catenin通路的限制, 进而促进肿瘤细胞增殖。HDAC家族是CRC中研究最充分的Eraser之一, 通过催化组蛋白去乙酰化, 影响抑癌基因表达、肿瘤细胞治疗耐受性和免疫检查点相关分子的表达调控: 例如, 第I类HDACs, 尤其是HDAC1/2/3, 在部分CRC组织中高表达, 并与肿瘤分化、预后及转录抑制状态相关。除乙酰化和甲基化外, PP1(protein phosphatase 1)、PP2A(protein phosphatase 2A)等磷酸酶可影响有丝分裂退出和DNA损伤修复过程。相比之下, SIRT(Sirtuin)等NAD^+依赖性去乳酸化酶则会提示代谢状态可能影响乳酸化网络, 但其作为CRC组蛋白去乳酸化Eraser的直接证据仍不足。

Reader具有将组蛋白修饰所携带的“表观遗传信息”转化为具体的生物学功能[13]。甲基化Reader, 例如CBX(chromobox)家族通过chromodomain识别H3K27me3[22]并参与PRC1介导的基因沉默[23], 其中CBX7在CRC中常表现为表达水平降低, 且其低表达与较低的生存率相关[24], 提示H3K27me3 Reader并非均为促癌因子, 其生物学功能受到CBX家族成员

类型、靶基因及肿瘤发展阶段等因素的影响。与CBX7不同，HP1(heterochromatin protein 1)识别H3K9me3后可促进异染色质维持[25]，HP1γ在CRC中表达上调，并通过H3K9甲基化相关方式调控p21的编码基因*CDKN1A*[26]进而促进细胞增殖。Tudor结构域蛋白53BP1(p53-binding protein 1)通过识别H4K20me2参与DNA双链断裂修复，在CRC中53BP1低表达或功能缺失与化疗疗效下降、细胞增殖增强和不良预后相关[27]，提示甲基化Reader还可通过DNA损伤修复路径影响治疗反应。PHD finger类Reader可识别H3K4me3等活性启动子标记[28]。在乙酰化Reader中，BRD4是CRC中最具有治疗转化意义的代表。BRD4通过溴结构域识别H3K27ac和H3K9ac富集的启动子/增强子区域，并招募P-TEFb激酶，促进RNA聚合酶II转录延伸；在CRC中，Wnt/β-catenin和RAS/MAPK信号可共同塑造活性增强子状态，促进BRD4在*MYC*、*CCND1*等Wnt下游靶基因调控区域的富集，从而将H3K27ac增强子信号转化为*MYC*依赖性增殖和干性维持。*BRD4*敲低、BET(bromodomain and extra-terminal)抑制剂JQ1或BRD4降解剂MZ1均可降低*MYC*表达水平并抑制CRC细胞增殖[29]。磷酸化修饰的Reader主要包括14-3-3蛋白家族及含BRCT(BRCA1 C-terminal)结构域的蛋白，14-3-3蛋白可与H3S10ph结合，在特定情境下参与染色质状态调节和细胞周期进程；此外，MDC1(mediator of DNA damage checkpoint 1)可通过其BRCT结构域识别γH2AX，招募DNA损伤修复相关蛋白并启动DNA损伤应答过程[30]。

总体而言，Writer-Eraser-Reader体系构成了组蛋白修饰调控的基本功能单元，可介导组蛋白修饰的添加、去除或识别，并调控染色质状态及基因转录活动。CRC中Writer-Eraser-Reader调控网络并非线性作用，而是由遗传突变、代谢状态、低氧微环境、炎症信号、肠道菌群和治疗压力共同塑造的动态适应系统。然而，在CRC发生发展过程中，Writer-Eraser-Reader调控网络并非孤立作用，而是通过多种修饰之间的相互作用进一步形成更高层级的调控网络。

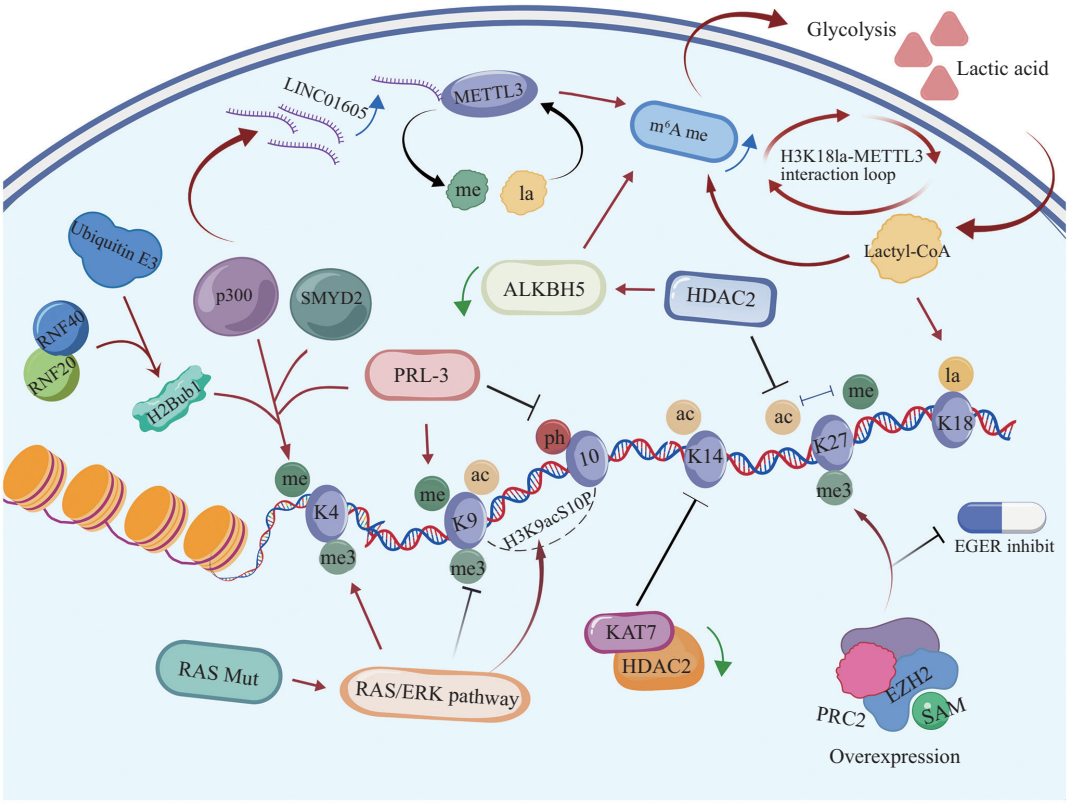
2 CRC中组蛋白修饰的表观串扰网络

对具有显著患者间和瘤内异质性的CRC而言，单一的组蛋白修饰通常不足以完全决定基因的表达状态，多种修饰通过组合与协同形成可被Reader识别的“组蛋白密码(histone code)”。其中，多位点、多类型修饰在同一核小体或邻近核小体上的协同排列，形成的组合性修饰模式——“组蛋白组合编码(histone combinatorial code)”，共同调控染色质构象及基因转录活性[31-32]。在Writer-Eraser-Reader基础调控单元之上，CRC中的组蛋白修饰进一步通过多层级“组合调控”形成系统性串扰网络。该网络并不改变单一修饰的基本生化机制，而是通过不同表观修饰的动态串扰，共同塑造肿瘤恶性表型。根据分子机制发生的层级，可将表观遗传修饰的动态串扰大致划分为三类：第一类，发生于组蛋白尾部同一残基或邻近残基之间的直接修饰串扰，如同一赖氨酸位点乙酰化与甲基化的互斥，以及邻近位点间的“磷酸化–甲基化开关”；第二类，发生于组蛋白修饰酶及其下游组蛋白标记之间的调控级联，如修饰酶自身乙酰化、巴豆酰化等翻译后修饰改变其催化活性，继而影响特定组蛋白位点修饰；第三类，发生于组蛋白修饰与RNA修饰、非组蛋白修饰之间的跨系统串扰，如组蛋白乳酸化调控m^6A修饰酶表达，或非组蛋白乳酸化进一步改变RNA甲基化活性。上述不同层级的串扰通过招募表观遗传复合物、重塑染色质开放状态，并联动调控致癌通路活性、肿瘤干性、肿瘤侵袭转移、炎症微环境及治疗耐药，最终形成CRC中复杂的多层级表观调控网络(图2)。

2.1 组蛋白位点间的直接修饰串扰

组蛋白H3K27ac与H3K27me3是CRC中最经典、研究最深入的在同一赖氨酸残基上进行修饰拮抗的模式[33]。近期研究提示，在正常黏膜向腺瘤及癌组织演进过程中，H3K27ac相关活性增强子可发生获得性增强，并伴随H3K27me3在特定基因组区域的定位重分布，二者并非简单“此消彼长”，而是在增强子重编程和转录沉默区域重塑中共同促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移及干性维持[34]。在一项CRC组织研究中，EZH2高表达与肿瘤分期、分化程度相关，在所报道的细胞和荷瘤模型中，药理性抑制EZH2可通过调控巨噬细胞极化抑制肿瘤生长，提示EZH2相关表观遗传调控可能参与CRC进展及免疫微环境塑造[35]，事实上EZH2的预后效果可能因MSI状态、CMS亚型、肿瘤部位而异。

除同一位点修饰互斥外，不同组蛋白位点之间也可形成组合性调控。H3K4me3与H3K27me3可在发育调控基因、干性相关基因启动子区形成双价染



CRC中组蛋白位点间、跨位点及与非组蛋白位点间的串扰进一步形成复杂的多层级表观调控网络。图中T型箭头指抑制作用, I型箭头指相互竞争, 红色箭头为作用关系, 箭头方向由作用主体指向作用对象。绿色箭头为表达水平下降, 蓝色箭头表示表达水平上升。

Crosstalk between histone sites, cross-sites, and non-histone sites in CRC further forms a complex, multi-layered epiregulatory network. In the figure, T-shaped arrows indicate inhibitory effects, I-shaped arrows indicate mutual competition, and red arrows represent directional interactions, pointing from the acting entity to its target. Green arrows indicate downregulated expression, whereas blue arrows indicate upregulated expression.

图2 CRC中组蛋白修饰的表观串扰网络(图形元素来源于BioGDP平台)

Fig.2 Epigenetic crosstalk network of histone modifications in CRC (graphical elements were obtained from the BioGDP platform)

色质结构。该状态使基因处于转录“待命”状态, 既可在特定刺激下被快速激活, 也可被进一步快速沉默; CRC细胞可利用这种双价表观状态维持高度表型可塑性, 在化疗或靶向治疗压力下快速切换基因表达谱, 从而促进原发性及继发性耐药的形成[36]。

邻近残基之间的修饰串扰同样参与CRC表观重编程。典型代表是H3K9me3与H3S10ph构成的“甲基化–磷酸化开关”。H3S10ph可改变H3K9me3相关抑制性染色质环境, 并与H3K4me3、H3K9ac等活性标记共同影响转录输出。研究显示, 酪氨酸激酶PRL-3(phosphatase of regenerating liver-3)可通过介导组蛋白H3去甲基化与磷酸化, 调控CRC细胞的增殖和侵袭[37]。此外, *RAS*的致癌突变是CRC的标志性事件, 其通过RAS/ERK信号通路差异调控H3K4me3、H3K9acS10P(即乙酰化和磷酸化共存状态)以及抑制性标记H3K9me3、H3K27me3, 从而协同重塑CRC细胞的基因表达程序[38]。

2.2 组蛋白修饰酶及跨位点级联驱动的串扰

第二类串扰并不直接发生于组蛋白尾部同一残基, 而是发生在组蛋白修饰酶或上游调控因子层面。此类机制通过改变Writer、Eraser或相关复合物的活性, 间接影响下游组蛋白修饰图谱。例如, 在DNA损伤刺激下, 组蛋白乙酰转移酶KAT7 K432可发生巴豆酰化与乙酰化的竞争性修饰。其中, 巴豆酰化由巴豆酰转移酶hMOF/KAT8调控, 而乙酰化状态则受到HDAC2介导的去乙酰化调控。二者在KAT7同一赖氨酸残基上的竞争可降低KAT7的组蛋白乙酰转移酶活性, 进而下调其靶基因启动子区的H3K14ac水平, 抑制中心粒相关基因表达, 并参与CRC肿瘤发生[39]。这一机制的关键并非“组蛋白巴豆酰化与组蛋白乙酰化直接竞争”, 而是非组蛋白酶蛋白KAT7自身酰化状态改变后, 进一步影响组蛋白

乙酰化输出。

组蛋白H2B单泛素化(histone H2B monoubiquitination, H2Bub1)是另一类跨位点枢纽, 其在CRC部分组织中的整体水平显著降低。一方面, H2Bub1可影响染色质纤维结构, 使染色质更易被转录因子和DNA修复蛋白识别; 另一方面, H2Bub1由RNF20-RNF40复合体催化形成, 并可促进H3K4和H3K79等位点甲基化, 从而连接组蛋白泛素化与组蛋白甲基化调控网络[40-41], 进而影响基因表达稳态。

2.3 组蛋白修饰与其余表观遗传学修饰及代谢重编程的跨系统串扰

第三类串扰发生于组蛋白修饰与其他表观遗传修饰层级之间, 其中较受关注的修饰包括DNA甲基化、RNA修饰、非组蛋白翻译后修饰, 同时串扰也受到细胞代谢状态的影响。其中, 组蛋白修饰与m^{6}A RNA甲基化之间的相互调控近年来在CRC中受到广泛关注。HDAC2可通过降低H3K27ac水平抑制*ALKBH5*(alkB homolog 5)的转录。ALKBH5作为m^{6}A的Eraser, 在CRC细胞中可降低*FOXO3*(forkhead box O3) mRNA的m^{6}A修饰水平并提高其稳定性, 进而通过FOXO3/miR-21/SPRY2轴抑制CRC细胞的增殖、迁移和侵袭。临床前研究表明, HDAC2介导的H3K27去乙酰化可抑制*ALKBH5*转录; 在CRC细胞、结肠炎相关肿瘤模型及患者来源异种移植模型中*ALKBH5*表达的恢复有助于抑制肿瘤进展[42-43]。

组蛋白修饰还可通过调控非编码RNA转录, 进一步影响m^{6}A修饰网络。SMYD2(SET and MYND domain-containing protein 2)与p300协同介导的组蛋白修饰通过调控H3K4me3和H3K27ac水平, 从而在转录水平直接促进LINC01605的表达, 该研究进一步揭示, 过表达的LINC01605能够结合甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like 3, METTL3), 增强其与下游靶基因*SPTBN2*(spectrin beta non-erythrocytic 2) mRNA的结合能力, 促进METTL3 m^{6}A修饰及翻译, 最终促进CRC细胞的增殖和转移, 同时增强Wnt/β-catenin信号通路活性, 促进CRC干性和化疗耐药[44]。该机制体现了“组蛋白修饰-lncRNA转录-m^{6}A修饰–致癌信号通路”之间的的跨层级调控关系, 表明了不同表观遗传调控机制可通过相互协作共同调控CRC的发生与发展。

乳酸化修饰则进一步将代谢重编程、组蛋白修饰和RNA修饰连接起来。肿瘤微环境中积累的乳酸可促进肿瘤浸润髓系细胞中*METTL3*启动子区域H3K18la的富集, 从而上调*METTL3*转录。与此同时, METTL3蛋白本身也是乳酸化底物, 其K281和K345位点乳酸化可增强METTL3对靶RNA的捕获能力。METTL3介导*Jak1*(Janus kinase 1) mRNA的m^{6}A修饰后, YTHDF1(YTH *N*^{6}-methyladenosine RNA binding protein F1)可促进JAK1蛋白翻译及STAT3(signal transducer and activator of transcription 3)磷酸化, 进而增强肿瘤浸润髓系细胞的免疫抑制功能并促进CRC免疫逃逸[45]。

此外, SAM(*S*-adenosylmethionine)及乳酰CoA等表观遗传修饰相关代谢物的表达, 进一步调控组蛋白乳酸化与m^{6}A之间的相互作用[46]。在CRC肝转移患者样本和功能模型中, 发现lncRNA STEAP3-AS1可通过调控染色质重塑因子BRG1(Brahma-related gene 1)的表达, 影响BRG1与p300、HDAC3等蛋白的相互作用及H3K18la水平[47]。同样地, HDAC1及其K412位点的乳酸化修饰, 可降低m^{6}A去甲基化酶*FTO*(FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase)和*ALKBH5*基因启动子区域的H3K27ac富集水平, 从而抑制二者的转录表达, 进而提高*FSP1* mRNA的m^{6}A修饰水平及稳定性, 以增强CRC细胞对铁死亡的抵抗能力[48]。

2.4 从多层级串扰到表观遗传脆弱性

上述多层级串扰的生物学意义并不只是增加组蛋白修饰网络的复杂性, 更重要的是, 它可将短暂的上游刺激转化为相对稳定的染色质依赖状态。在遗传突变、代谢物积累、炎症信号、低氧微环境及治疗压力持续作用下, 不同修饰可通过位点竞争、修饰酶活性调控、增强子重塑以及“代谢–组蛋白修饰-RNA修饰”反馈环路相互强化, 使促增殖、干性维持、DNA损伤修复或应激适应相关转录程序持续开放, 同时使分化和抑癌程序受到限制。

3 组蛋白修饰失衡所引发的CRC表观遗传脆弱性

表观遗传脆弱性是指CRC细胞在特定遗传背景、代谢状态和治疗压力下, 因组蛋白修饰调控网络失衡而对某一染色质状态或表观调控轴产生功能依赖[49]。因此, 多层级串扰是表观遗传脆弱性形成的机制基础: 一方面, 串扰网络通过增强子重编程、抑制性染色质状态重塑及代谢反馈调节, 促进肿瘤细胞适应微环境变化和治疗压力; 另一方面, 这种适应也使

肿瘤细胞对特定表观调控轴产生选择性依赖。

在CRC中, 表观遗传脆弱性表现为组蛋白修饰网络在遗传突变、代谢重编程及治疗压力持续作用下逐渐发生结构性重塑的动态变化。当多层级修饰串扰不断增强时, 部分关键染色质调控轴逐渐成为维持肿瘤细胞存活与增殖的核心依赖通路, 从而形成对特定表观遗传状态或组蛋白调控因子的功能性依赖。多组学研究显示, 这些因子直接或间接参与组蛋白修饰、增强子维持、核小体定位和染色质可及性调节, 其异常可破坏肠上皮细胞增殖与分化之间的稳态, 表现出异常增殖、干性增强、谱系可塑性增大、免疫逃逸及治疗抵抗等恶性生物学特征, 并被认为是转移性进展的主要驱动因素[50]。需要强调的是, CRC中组蛋白修饰异常并非在整个"正常肠上皮–腺瘤–浸润癌–转移–治疗耐药"过程中呈单向、恒定变化, 而是具有明显的阶段依赖性、位点依赖性和治疗背景依赖性。例如, 相同的组蛋白修饰酶在不同肿瘤分子分型、肿瘤细胞分化程度或治疗条件下可能产生不同甚至相反的功能; 而在特定CRC亚群中, H3K27ac-BRD4-MYC、H3K27me3-EZH2/KDM6A/B、H3K9me2/3-G9a/SETDB1等调控轴可成为维持肿瘤细胞存活、干性或耐药的关键依赖节点。

本文将至少满足以下前两项条件的候选调控轴归为具有潜在表观遗传脆弱性的调控轴: 该修饰或调控因子在特定CRC遗传背景、分子分型、病程阶段或治疗压力下出现可重复异常; 遗传敲低、药理抑制或位点干预可导致明确且可重复的肿瘤表型变化; 通过回补、修饰恢复或下游救援实验可部分或完全逆转该表型; 该调控轴的活性变化可能增强肿瘤细胞的药物敏感性并使得患者在联合治疗中获益。

3.1 H3K27ac-BRD4-MYC调控轴

H3K27ac是活跃增强子和超级增强子的核心标志。在正常肠上皮向腺瘤及浸润性癌演进过程中, H3K27ac相关活性增强子图谱可发生阶段性重塑, 部分癌症相关特异性增强子获得性增强, 并参与Wnt/β-catenin、RAS/MAPK等信号通路及MYC转录调控网络的激活; 乙酰化组蛋白进一步被BRD4等Reader识别, 从而促进*MYC*、*CCND1*及炎症相关基因转录。这一调控轴的重要性在于, 它将经典致癌信号与染色质层面的转录放大连接起来。对于部分CRC细胞而言, MYC及其相关转录程序并非仅由上游突变驱动, 而是依赖增强子和超级增强子的持续活化。

从治疗角度看, *CCAT1*的长转录本作为*MYC*区域增强子相关RNA, 可反映*MYC*增强子活性, 并可作为预测CRC对BET抑制剂敏感性的候选标志物; BRD4抑制或降解可降低MYC表达水平并抑制CRC细胞增殖, 而BET抑制剂联合Wnt或MAPK通路抑制剂的研究提示, 联合阻断增强子依赖性转录和代偿性信号通路可能进一步增强疗效, 但这一策略仍需更多体内模型和临床样本验证[51-53]。

3.2 H3K27me3-EZH2/KDM6A/B

H3K27me3是Polycomb介导转录沉默的重要标志, 由PRC2复合体催化亚基EZH2催化形成, 通常介导分化基因和抑癌基因沉默。在"腺瘤–癌"进程中, EZH2表达水平可随病变进展而升高, 其通过PRC2介导的转录沉默参与分化限制、干性维持和免疫微环境重塑; EZH2抑制剂除了可以直接抑制CRC细胞增殖外, 还可通过影响肿瘤相关巨噬细胞极化发挥抗肿瘤作用。此外, 在治疗压力或奥沙利铂耐药的背景下, KDM6A/KDM6B表达上调可降低CRC细胞对奥沙利铂的敏感性[35,54]。

3.3 H3K4me1-KMT2C

KMT2C主要参与增强子区域H3K4me1和启动子/增强子相关H3K4me3维持, 是肠上皮分化和增强子选择性转录输出的重要调节因子。在KMT2C缺失或低表达的CRC细胞模型中, 恢复KMT2C表达可强化全基因组H3K4me1图谱、改变基因表达并抑制细胞生长, 提示KMT2C缺失并非孤立遗传事件, 而是通过破坏增强子组蛋白甲基化状态促进转录失衡[18]。

3.4 H3K9me2/3-G9a/SETDB1

H3K9me2/3通常与异染色质形成、抑癌基因沉默及DNA损伤应答调控相关。在CRC形成及进展阶段, G9a/EHMT2的高表达与肿瘤发生及患者较差的无复发生存预后相关, G9a表达下调可触发DNA损伤应答并抑制CRC细胞增殖。SETDB1作为H3K9甲基转移酶, 可通过下调p53、p21的表达促进CRC进展, 并可通过FOSB/miR-22/BATF3/PD-L1轴参与免疫逃逸。由此, H3K9me2/3轴不仅可连接异染色质沉默和肿瘤起始状态, 也提供了与免疫治疗联合探索的潜在表观遗传窗口[16-17,55]。

3.5 H3K9ac/H3K18ac-HDAC4/HDAC6

组蛋白乙酰化脆弱性不应简单表述为"HDAC

高表达–使用HDAC抑制剂(HDAC inhibitor, HDACi)”。在TGF-β信号激活或奥沙利铂耐受模型中, HDAC4的表达下调, 导致H3K9ac和H3K18ac水平升高, 并通过激活PI3K/AKT信号通路增强CRC细胞对奥沙利铂的耐药性, 提示组蛋白乙酰化异常可能参与肿瘤微环境信号介导的耐药适应过程。此外, HDAC6抑制剂ACY-1215可增强STAT1乙酰化、降低PD-L1表达水平, 并与抗PD-1治疗在CRC模型中产生协同抑瘤作用[56-57]。

4 组蛋白修饰的表观遗传脆弱性与CRC关键病理过程

组蛋白修饰失衡导致的CRC的表观遗传脆弱性通过转录进程最终体现在CRC的恶性表型上(表1)。其主要涉及Wnt/β-catenin-MYC信号调控、肿瘤干性维持与细胞分化、EMT与侵袭转移、炎症与免疫调控、DNA损伤修复、铁死亡敏感性调节以及药物外排等生物学过程。

4.1 肿瘤细胞增殖与干性维持

其中, H3K27ac和H3K4me1/3共同标志活跃启动子和增强子区域。在一项浸润性CRC组织队列中, H3K27ac水平高于正常黏膜或癌旁组织[75], 该研究发现, 异常富集主要发生于*MYC*基因以及Wnt/β-catenin信号通路和炎症反应相关基因的调控区域。KMT2家族则主要通过维持H3K4me1/3状态参与增强子和启动子活性调控, 促进细胞周期相关基因和Wnt通路相关基因的转录[76]。前者通过H3K27ac增强转录活性, 后者通过H3K4me1/3维持增强子或启动子可及性, 它们协同支持Wnt/MYC依赖性增殖程序。

KDM家族作为Wnt信号通路的关键调控因子, 可通过增强Wnt/β-catenin和Hippo信号通路的活性, 加快CRC的进展。其中, KDM3家族可通过去除Wnt/β-catenin信号通路下游靶基因调控区域的H3K9me2抑制性标记, 并协助募集组蛋白甲基转移酶KMT2A, 促进H3K4甲基化, 从而增强β-catenin/TCF介导的靶基因转录。此外, KDM3A还可与组蛋白乙酰转移酶p300协同作用, 促进Hippo通路下游靶基因增强子区域的H3K27ac富集, 进而促进CRC细胞的增殖和迁移[77]。

EZH2可通过PRC2介导的H3K27me3沉默*RUNX3*(RUNX family transcription factor 3)、*VDR*(vitamin D receptor)、*CLDN23*(claudin 23)等抑癌基因或分化相关基因, 从而参与肿瘤发生、分化阻断及后续进展[78-82]。与EZH2介导的Polycomb沉默不同, DOT1L(DOT1 like histone lysine methyltransferase)主要通过H3K79me2修饰增强IL-22诱导的CRC干细胞特性[83]。EZH2与DOT1L分别通过抑制分化相关基因表达和增强炎症相关干性程序, 参与维持CRC细胞的未分化状态, 并促进其恶性增殖。H3K9甲基化相关酶也通过改变基因组稳定性和DNA损伤应答影响增殖。SUV39H1和EHMT2通过提高H3K9me3或H3K9me2水平, 诱导TIP60(Tat-interactive protein, 60 kDa)激活ATM信号通路, 这一过程可增强DNA同源重组(homologous recombination, HR)修复能力, 从而维持基因组稳定性[84], 进而帮助CRC细胞适应复制压力和DNA损伤压力[85], G9a/EHMT2在CRC中常呈上调状态, 其持续活化可抑制DNA损伤应答并维持肿瘤表型, 而其下调则可激活DNA损伤应答并抑制细胞增殖[86]。因此, H3K9甲基化轴与Wnt/MYC轴的关系并非固定的上下游关系, 而是高度依赖肿瘤阶段、p53状态、DNA损伤压力和靶基因谱。

除甲基化外, 其他组蛋白及非组蛋白修饰也可通过共同的增殖程序发挥作用。在KAT7依赖的CRC模型中, KAT7通过H3K14乙酰化, 激活*MRAS*(muscle RAS oncogene homolog)基因的转录, 进而通过MAPK/ERK信号通路推动CRC的进展[87]。KAT8则通过催化eEF1A2(eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2) K408la, 增强eEF1A2与核糖体的相互作用并加快蛋白质翻译延伸, 从而满足CRC细胞快速增殖对蛋白质合成的大量需求, 揭示了“KAT8-eEF1A2 Kla”轴是CRC细胞增殖的关键驱动因子, 也解释了CRC中KAT8过表达的原因[88]。在组蛋白磷酸化方面, CRC组织中pH3S10和pH2AT120水平升高, 这些标记与生长调控基因表达的抑制、G_2/M期转换的促进以及增殖能力的增强相关[89-90]。因此, 磷酸化更多体现为细胞周期和DNA损伤检查点层面的动态调控, 而非单独的致癌转录驱动因素。

4.2 EMT、侵袭与远处转移

EMT、侵袭和远处转移是常常导致CRC患者死亡的重要原因, 这些恶性生物学过程涉及上皮细胞特征丧失、促迁移信号激活、缺氧代谢适应及转移相关增强子重塑等多个功能模块协同作用。

在EMT启动阶段, KDMs主要通过改变上皮特征

表1 CRC中主要组蛋白修饰相关调控因子及其生物学功能

Table 1 Major histone modification regulators and their biological functions in CRC

修饰类型 Modification type	关键酶 Key enzymes	靶点 Targets	CRC特异性功能 Specific functions in CRC	证据来源 Sources of evidence
Histone lysine methylation	KMT1A	H3K9me3	Suppresses FAS expression and reduces sensitivity to apoptosis. Inhibition of SUV39H1 enhances FasL- and 5-FU-induced apoptosis in CRC cells and suppresses xenograft tumor growth	CRC tissues, CRC cell lines, 5-FU-resistant models, and xenograft models[58]
	KMT1C	H3K9me1/2	High expression is associated with distant metastasis, AJCC stage, tumor differentiation, and recurrence	CRC tissues[59]
	KMT1E	H3K9me3	SETDB1 is highly expressed and suppresses p21 expression, thereby promoting CRC cell proliferation, migration, invasion, and EMT. SETDB1 knockdown inhibits tumor formation *in vivo*	CRC tissues, CRC cell lines, and xenograft models[60]
	KMT3A	H3K36me3	Loss of function alters alternative splicing of *DVL2* pre-mRNA and enhances Wnt signaling. In inflammation-associated CRC models, it regulates oxidative stress and intestinal barrier integrity	CRC mouse models, CRC patient cohort analyses, DSS/AOM-induced mouse models, and IBD/CRC-related models[61-62]
	KMT4	H3K79me2	β-hydroxybutyrate reduces H3K79 methylation in oxaliplatin-resistant CRC models, thereby inhibiting cell proliferation, invasion, migration, and EMT while restoring sensitivity to oxaliplatin	Oxaliplatin-resistant CRC cells, animal models, and clinical CRC samples[63]
	KMT5C	H4K20me2/3	Reduced H4K20me3 levels in CRC are associated with chromatin decompaction and enhanced Wnt signaling- and stemness-related transcriptional programs	Patient-derived CRC organoids, murine intestinal organoids, PDX (patient-derived xenograft) models, and orthotopic transplantation models[64]
	KMT6	H3K27me3	EZH2 cooperates with PRMT5 to promote H3K27me3 deposition at the *CDKN2B* promoter, thereby suppressing *CDKN2B* expression and promoting CRC cell proliferation	CRC tissues, CRC cell lines, and xenograft models[7]
	KDM1A	H3K4me1/2, H3K9me1/2	KDM1A is upregulated in CRC and is associated with TNM stage and distant metastasis. It promotes CRC cell proliferation, invasion, and metastasis by reducing H3K4me2 levels at the *CDH1* promoter. Targeting KDM1A impairs CRC stem cell self-renewal, migration, invasion, and DNA damage repair foci formation, suggesting its involvement in stemness, motility, and recurrence-related phenotypes	CRC tissues, CRC cell lines, and CRC stem cell models[65]
	KDM4B	H3K9me2/3	Activates TCL transcription and promotes CRC cell migration and invasion. KDM4B is upregulated in advanced-stage CRC samples and is associated with poor prognosis	CRC cell lines and clinical CRC samples[66]
	KDM5A	H3K4me2/3	The lncRNA TP73-AS1 modulates the interaction between KDM5A and the *TP73* promoter, reduces H3K4me3 levels at the *TP73* promoter, and promotes malignant phenotypes in CRC	CRC tissues and CRC cell lines[67]
	KDM5B	H3K4me2/3	It is up-regulated in CRC, and it promotes CRC cell proliferation and tumor formation *in vivo* by reducing H3K4me3 levels associated with *CDX2* and is correlated with poorer survival	CRC tissues, CRC cell lines, and xenograft models[68]
	KDM6A	H3K27me2/3	Regulates CRC cell migration and invasion and remodels the tumor immune microenvironment	CRC cell lines and clinical samples from patients with oxaliplatin-resistant CRC[54]

续表1

修饰类型 Modification type	关键酶 Key enzymes	靶点 Targets	CRC特异性功能 Specific functions in CRC	证据来源 Sources of evidence
Histone acetylation	KAT2A	H3K9ac, H3K27ac	Activates E2F1 and promotes glycolysis, CRC cell proliferation, migration, invasion, and lung metastasis. Another study suggests that MSS (microsatellite-stable) CRC subgroups with higher degrees of differentiation exhibit greater dependence on KAT2A	CRC cell lines, animal models, CRISPR screening, patient-derived 3D models, and PDX (patient-derived xenograft) models[69-70]
	KAT5		Associated with cell proliferation and the DNA damage response	CRC cell lines and clinical CRC samples[71]
	KAT2B		KAT2B downregulation reduces H3K27ac enrichment at the *BRCA2* locus and suppresses *BRCA2* expression, thereby increasing resistance to olaparib	Olaparib-resistant CRC cell lines[72]
	HDAC6		Reduces PD-L1 expression and suppresses tumor growth in CRC-bearing mice when combined with anti-PD-1 therapy, suggesting that HDAC6 contributes to immune evasion and may serve as a target for enhancing immunotherapy efficacy in CRC	CRC cell lines and CRC tumor-bearing mouse models[56]
Histone arginine methylation	PRMT1	H4R3me2a	Enhances EGFR signaling and promotes CRC cell proliferation, migration, and tumor progression. High PRMT1 expression is associated with poor prognosis in CRC	CRC tissues and CRC cell lines[73]
	PRMT5	H4R3me2s, H3R8me2s	PRMT5 is highly expressed in CRC and is associated with poorer survival. It regulates oncogenic transcriptional programs by promoting H4R3me2s and H3R8me2s deposition at gene promoters, thereby promoting CRC tumor growth	CRC tissues, CRC cell lines, and xenograft models[7,74]

相关基因的染色质状态发挥作用。KDM1A/LSD1表达水平升高与侵袭性临床特征，包括TNM分期由早期转变为晚期、淋巴结转移、远处转移及不良预后等显著相关。KDM1A一方面通过降低E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达水平来诱导EMT[91-93]；另一方面还可通过下调DKK1的表达，减弱DKK1对Wnt/β-catenin信号通路的抑制作用，并与多种lncRNA相互作用抑制*CDKN1A*等抑癌基因，进而促进CRC细胞增殖与侵袭转移[94-95]。

在上皮特征转换后，多条促迁移和促存活信号可并行放大侵袭表型。KDM1A介导的Wnt/β-catenin激活主要增强细胞可塑性和迁移能力，而KDM1B/LSD2则可通过降低p53表达水平促进肿瘤细胞存活以及血管生成和生长[96]。现有证据尚不足以证明KDM1A与KDM1B之间存在固定的酶学级联关系，更合理的解释是二者分别作用于“上皮特征-Wnt”和“p53-STAT3”模块，并在功能上并行汇聚于侵袭和转移表型。

随着肿瘤进入低氧和转移适应阶段，代谢相关酰化修饰进一步放大EMT及转移微环境重塑。低氧和糖酵解增强可导致乳酸积累及H3K18la水平升高，促进EMT相关转录程序。G蛋白偶联受体37(G protein-coupled receptor 37, GPR37)通过激活Hippo信号通路维持较高的H3K18la水平，促进CXCL1(C-X-C motif chemokine ligand 1)和CXCL5(C-X-C motif chemokine ligand 5)的释放，从而同时促进肿瘤细胞迁移及促转移性炎症微环境的形成[97]。

巴豆酰化则可能通过增强子重塑使短暂的促侵袭信号转化为相对稳定的转录状态。已有研究报道，lncRNA可通过与p300/CBP或GCN5相互作用调节启动子区域H3K27cr的丰度。例如，*ETS1*(ETS proto-oncogene 1)启动子处H3K27cr的显著富集可增强*ETS1*转录活性，从而加速CRC的侵袭和转移，且转移性CRC样本中H3K27cr水平升高常与晚期临床分期相关[11]。因此，H3K27cr与H3K27ac均可作为活性调控区域的标记，从而促进CRC的EMT、侵袭和远处转移，但二者是否在同一增强子上协同、竞争或发生阶段性替代，目前仍缺乏直接的时序和位点水平证据。

4.3 免疫逃逸与炎症微环境塑造

在不同MMR/MSI及免疫浸润背景下，组蛋白修饰参与免疫逃逸的关键并不在于某个修饰水平单独

升高, 而在于其是否通过调控免疫相关基因的表达及下游信号通路, 影响肿瘤抗原呈递、炎症因子释放、效应T细胞募集、免疫检查点表达及免疫抑制性髓系细胞形成等多个环节。dMMR/MSI-H CRC通常具有较活跃的免疫微环境, 而多数pMMR(proficient mismatch repair)/MSS CRC则表现为抗原呈递不足、效应T细胞浸润有限和髓系免疫抑制增强。因此, 组蛋白修饰所介导的染色质状态不仅影响肿瘤细胞内在转录程序, 也可能决定肿瘤能否被免疫系统识别、效应T细胞能否进入肿瘤以及免疫检查点抑制剂能否产生持续疗效。

首先, 组蛋白甲基化可通过调控MHC-I(major histocompatibility complex class I)抗原呈递系统影响$CD8^+$ T细胞对CRC细胞的识别与杀伤。WHSC1(Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1), 又称NSD2/MMSET, 是参与H3K36me的KMT。研究发现, IFN-γ-STAT1信号可诱导WHSC1表达, WHSC1进一步与MHC-I的转录调控因子NLRC5(NLR family CARD domain containing 5)相互作用, 促进MHC-I重链、B2M及抗原加工相关基因的表达。WHSC1缺失并不明显降低PD-L1表达水平, 却可选择性抑制MHC-I抗原呈递程序, 减少肿瘤浸润T细胞, 并削弱CRC模型对免疫检查点阻断治疗的反应[98]。这一机制位于PD-1/PD-L1信号的上游: 即使阻断免疫检查点, 若肿瘤细胞缺少有效抗原呈递, T细胞仍难以识别并清除肿瘤。这一结果说明, CRC免疫逃逸不仅可由PD-L1水平升高引起, 也可由组蛋白甲基化异常导致的抗原抑制状态驱动。

其次, 组蛋白修饰可通过沉默Th1型趋化因子形成T细胞排斥型微环境。早期基于人CRC组织及小鼠模型的研究表明, PRC2复合物成员EZH2、SUZ12和EED介导的H3K27me3可抑制*CXCL9*(C-X-C motif chemokine ligand 9)和*CXCL10*转录, 从而限制$CXCR3^+$效应T细胞向肿瘤组织募集; 在CRC组织中, PRC2相关因子表达与CXCL9、CXCL10、CD4及CD8表达呈负相关[99]。近期一项CRC多组学及功能模型研究进一步揭示了NCOA3-HSP90α-EZH2-CXCL9调控轴在CRC中的作用。野生型NCOA3通过提高*HSP90AA1*(heat shock protein 90 alpha family class A member 1)启动子区域H3K27ac水平促进HSP90α表达, HSP90α维持EZH2蛋白稳定性, 随后EZH2提高*CXCL9*启动子区域H3K27me3水平并抑制*CXCL9*转录, 最终限制$CD8^+$细胞毒性T细胞募集并降低抗PD-L1治疗效果。相反, *NCOA3*突变或药理抑制可解除*CXCL9*沉默、促进$CD8^+$ T细胞浸润并增强PD-L1阻断疗效[100]。该机制不同于单纯的“乙酰化激活、甲基化沉默”, 而是活性乙酰化标记通过上游蛋白稳定性间接增强EZH2介导的H3K27me3富集, 进而抑制*CXCL9*转录, H3K27ac和H3K27me3可通过跨位点级联共同决定CRC的T细胞浸润状态。

EZH2介导的免疫抑制还具有病程阶段依赖性。在林奇综合征相关CRC模型中, EZH2抑制剂GSK503可降低结肠隐窝中的H3K27me3和H3K4me1水平, 同时提高H3K4me3和H3K27ac等活性标记水平, 增加结肠黏膜及脾脏$CD4^+$、$CD8^+$ T细胞数目, 并减少腺瘤形成[101]。该研究提示, EZH2/H3K27me3轴不仅参与已经形成的CRC免疫逃逸, 还可能在dMMR相关癌前病变的免疫塑造阶段发挥作用。但该结果主要来自遗传性CRC动物模型和类器官, 其能否推广至散发性dMMR/MSI-H或pMMR/MSS CRC仍需进一步验证。

除抗原呈递和趋化因子调控外, 多种组蛋白甲基化酶还可影响免疫检查点和免疫效应细胞功能, KDMs和酰化修饰可通过不同上游机制共同影响PD-L1表达。KDM4D可通过增强IFNGR1-STAT3信号转导参与免疫调控, 而KDM7B则在*KRAS*或*BRAF*突变型CRC中发挥促癌作用, 并通过上调PD-L1表达促进肿瘤免疫逃逸。尽管二者涉及不同的分子背景和调控机制, 但均可能通过影响免疫检查点相关信号, 促进CRC的免疫逃逸[103]; SETDB1可通过FOSB-miR-22-BATF3/PD-L1轴促进CRC免疫逃逸[17]。这些甲基化调控因子可能通过相对独立的分子机制调节PD-L1表达, 而非形成具有明确上下游关系的级联调控网络。此外, 抑制H3K9甲基转移酶EHMT2/G9a可诱导Galectin-7表达, 增强MSS CRC中T细胞介导的抗肿瘤反应[15]。这些研究表明, 抑制性组蛋白甲基化既可通过沉默免疫激活基因促进免疫逃逸, 也可通过调控PD-L1及其他免疫调节分子改变肿瘤细胞对免疫攻击的敏感性。

乳酸化则将肿瘤糖酵解、低氧微环境与免疫抑制程序连接起来。但乳酸化与KDM/SETDB1相关PD-L1调控并非同一线性通路: 前者主要将代谢适应与髓系免疫抑制相连接, 后者主要影响肿瘤细胞内在免疫检查点程序, 二者通过不同途径抑制抗肿瘤免疫应答。乳酸积累所诱导的H3K18la可促

进免疫和炎症相关基因的异常转录，并与METTL3介导的RNA m^{6}A修饰、JAK/STAT信号及髓系细胞功能发生串扰。在MSI-H CRC患者样本和功能模型中，MNDA可通过促进H3K18乳酸化增强PMN-MDSC(polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell)浸润并形成免疫抑制微环境[104]。因此，即使部分MSI-H肿瘤具有较高突变负荷和免疫原性，乳酸化驱动的髓系抑制仍可能限制免疫治疗反应。需要注意的是，乳酸化相关免疫机制目前多来自细胞、动物模型或特定患者队列，其不同位点的Writer、Eraser和直接靶基因仍需进一步验证。

此外，HDAC抑制可通过促进钙网蛋白膜暴露、HMGB1(high mobility group box 1)释放及CD8$^+$ T细胞浸润诱导免疫原性细胞死亡，从而改善肿瘤抗原性和免疫效应细胞募集；其与免疫治疗联合的转化价值将在第6.1节中进一步讨论。

4.4 治疗耐药与预后

在现有研究中，CRC组蛋白修饰异常与治疗耐药的关系多表现为治疗前已存在的表观遗传状态对药物敏感性的影响，即更接近固有耐药或耐药易感性；而治疗压力诱导的组蛋白修饰重塑及其在获得性耐药中的作用，仍需要更多基于治疗前后配对样本、时间序列模型和功能干预实验的证据支持。CRC治疗耐药并非特定甲基化、乙酰化或乳酸化标记分别产生的独立结果，而是多种组蛋白修饰共同作用于DNA损伤修复、细胞状态可塑性、凋亡逃逸和铁死亡抵抗等功能模块后形成的综合表型。

DNA损伤应答和修复增强是铂类药物耐受的重要基础。H4K20me2可被53BP1识别，并参与DNA双链断裂修复通路。在KRAS突变CRC细胞中，KRAS-NRF2信号可提高53BP1表达水平，增强非同源末端连接修复能力，从而提高肿瘤细胞的放射耐受性，提示H4K20me2-53BP1介导的染色质识别可能具有CRC中DNA修复相关的靶向治疗价值[105-106]。

药物外排增强可通过降低胞内有效药物浓度形成多药耐药。近期研究揭示了ACLY-组蛋白乙酰化-MDR1轴：ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)通过提供乙酰CoA，维持H3K9ac和H4K16ac水平，并促进*MDR1*/*ABCB1*转录；ACLY过表达可上调MDR1的表达，并促进耐药相关基因的转录，从而增强肿瘤细胞的耐药性，而遗传或药理抑制ACLY则可降低MDR1表达水平。在所分析的CRC临床样本中，ACLY与MDR1表达呈正相关，且该关联在晚期病例中更为明显[107]。该机制构成“代谢重编程–乙酰CoA供给-H3K9ac/H4K16ac维持-MDR1转录–药物外排”的连续调控轴，说明药物外排并不只是转运蛋白本身过表达，也可能反映CRC细胞对特定代谢状态及染色质开放状态的共同依赖。

除修复药物造成的DNA损伤和降低细胞内药物浓度外，CRC细胞还可通过抬高细胞死亡阈值形成耐药。RNF20-RNF40复合体催化H2BK120单泛素化，并与H3K4me、H3K79me及转录延伸发生串扰。CRC研究表明，RNF40/H2Bub1可抑制细胞凋亡；RNF40缺失则诱导凋亡相关转录变化和细胞死亡[108]。该结果提示RNF40/H2Bub1介导的转录调控可能为治疗后残存细胞提供生存优势，但其与特定化疗药物耐受之间的耐药机制仍需要更直接的功能验证。代谢相关乳酸化则主要通过调节自噬过程增强CRC细胞的治疗耐受性，进而促进肿瘤细胞生存。高乳酸环境可提高*RUBCNL*(rubicon-like autophagy enhancer)启动子区域H3K18la水平并促进RUBCNL表达，增强自噬并导致CRC对贝伐珠单抗耐受[9]。上述研究表明，组蛋白单泛素化与乳酸化分别从凋亡转录和自噬稳态两个层面并行促进治疗后CRC细胞存活，最终汇聚为CRC细胞死亡逃逸。

铁死亡逃逸是CRC干细胞及耐药细胞维持氧化还原稳态的重要机制。p300催化H4K12la，H4K12la水平升高抑制肿瘤细胞的铁死亡，进而对CRC的发生、进展以及耐药性产生影响。此外，乳酸化还可通过HDAC1 K412la抑制铁死亡，或通过H4K12la上调GCLC的表达，减轻奥沙利铂诱导的铁死亡，促进CRC干细胞的化疗耐药[10]。另一条铁死亡防御通路发生于非组蛋白乳酸化与组蛋白乙酰化、RNA甲基化之间。HDAC1 K412乳酸化可降低*FTO*和*ALKBH5*启动子区域的H3K27ac水平，抑制两种m^{6}A去甲基化酶的表达，继而提高*FSP1* mRNA的m^{6}A修饰水平和稳定性，最终增强FSP1介导的铁死亡抵抗[48]。H4K12la-GCLC轴与HDAC1 K412la-FTO/ALKBH5-FSP1轴并非同一通路中的上下游关系，而是两条并行的铁死亡防御机制：前者增强谷胱甘肽合成，后者通过跨层级表观串扰提高FSP1稳定性。二者最终共同降低脂质过氧化和铁死亡敏感性，提示乳酸化相关耐药并非由单一修饰位点决定，而是由代谢供给、组蛋白修饰、非组蛋白修饰及RNA

修饰共同维持的。

在临床关联方面, PRMT5在CRC组织中常出现过表达, 并与不良预后相关。当PRDM5和KDM6B被沉默或下调时, 也观察到患者出现不良预后[109-111]。CRC组织中组蛋白H3乙酰化整体水平升高预示着患者较差的总生存率[112], H3K9ac水平下降与CRC组织学类型相关[113]。然而, 这些横断面队列只能说明修饰酶或组蛋白标记与肿瘤恶性程度、患者生存之间存在关联, 不能直接证明其为耐药驱动因素。未来需结合治疗前后配对样本、药物敏感与耐药类器官模型、时间序列染色质图谱分析以及位点特异性功能救援实验, 进一步区分治疗前具有价值的预测标志物、治疗诱导的适应性表观遗传改变, 以及可通过药理学干预的耐药相关功能依赖性。

5 病程阶段、分子背景与治疗压力下的组蛋白修饰动态重塑

CRC中组蛋白修饰的"动态性"并非均遵循"正常黏膜–腺瘤–浸润癌–转移–耐药"呈单向变化模式, 而是受到肿瘤分子背景、微环境变化及治疗压力等多种因素的共同影响。现有研究的样本设计多为横断面比较或模型干预, 能够支持阶段依赖性和可逆性, 但尚不足以全面揭示其在CRC发生发展过程中的动态变化规律。

在CRC发生阶段, 基于73对CRC组织及配对癌旁组织的H3K27ac ChIP-seq研究发现, CRC中同时存在5 590个获得性增强子和1 100个丢失性增强子, 以及334个获得性超级增强子和121个丢失性超级增强子, 表明正常黏膜向癌组织的转变并非仅伴随组蛋白乙酰化水平的升高, 而是增强子网络的双向重编程[8]。研究发现, 右侧CRC可出现SUV420H2-H4K20me3轴缺失及染色质去压缩, 并伴随Wnt/干性相关程序增强[64]; 转移相关研究则显示, *ETS1*启动子H3K27cr富集以及糖酵解驱动的H3K18la水平升高可促进CRC细胞的侵袭及肝转移, STEAP3-AS1-BRG1/p300/HDAC3复合物还可进一步重塑转移灶相关H3K18la状态[11,47,97]。这些结果支持组蛋白修饰随病理阶段和转移生态位发生重构, 但目前仍缺乏同一患者连续覆盖正常黏膜、腺瘤、原发癌和转移灶的定量HPTM图谱。

在CRC的分子分型层面, 直接比较CMS1-CMS4组蛋白修饰图谱的系统研究仍然缺乏。现有证据更多提示"分子背景依赖性": 患者来源类器官筛选显示, BET、KDM及其他表观遗传靶点的依赖性具有明显个体差异[49]; EHMT2相关脆弱性及免疫效应在MSS CRC中更为突出[16]; H4K20me3缺失主要见于右侧CRC[64], KAT2A依赖则富集于分化较好、MSS的CRC亚群[70]。但右侧部位、MSS状态或分化程度不能与CMS亚型直接等同。

在治疗压力维度, 现有研究已提供多种可逆状态转换的机制证据。KDM6A/B介导的H3K27me3水平降低与奥沙利铂耐受相关, 抑制KDM6A/KDM6B活性可提高H3K27me3水平, 增强CRC细胞对奥沙利铂的敏感性[54]; TGF-β信号可通过下调HDAC4表达引起全基因组H3K9ac和H3K18ac水平升高, 并经PI3K/AKT通路促进奥沙利铂耐药[57]。在代谢相关酰化方面, H3K18la-RUBCNL轴可促进贝伐珠单抗耐药[9], p300-H4K12la-GCLC轴则通过抑制铁死亡增强CRC干细胞对奥沙利铂的耐受[10]; 另有研究显示, 降低H3K79甲基化水平可使奥沙利铂耐药模型重新敏感[63]。然而, 上述证据主要来自药物敏感/耐药细胞、类器官和动物模型, 真正基于患者治疗前后配对组织的组蛋白修饰定量研究仍较少。

6 靶向组蛋白修饰的CRC治疗策略与转化挑战

化疗耐药、靶向治疗继发失效以及免疫治疗获益人群有限仍是CRC治疗中的重要挑战。基于上述病理过程与表观遗传脆弱性, 组蛋白修饰具有动态可逆性和药物可干预性, 靶向组蛋白修饰相关酶的表观遗传治疗被认为是逆转治疗耐受、增强联合治疗反应的重要策略。然而, 需要强调的是, 并非所有在不同CRC队列或模型中观察到的组蛋白修饰异常都具有同等治疗意义。面向CRC的组蛋白修饰靶向策略可大致分为三类: 针对已被证明影响染色质开放和抑癌基因沉默的乙酰化调控轴; 针对异常甲基化状态及其相关转录沉默或干性维持程序的甲基转移酶/去甲基化酶抑制剂; 针对肿瘤代谢重编程所诱导的新型酰化修饰, 尤其是乳酸化修饰及其相关酶系统的干预策略。需要注意的是, 现有多数药物并不只改变单一组蛋白标记, 而是同时影响多种组蛋白及非组蛋白修饰。

6.1 HDACi: 针对乙酰化失衡及免疫调控异常

HDACi的主要作用基础是抑制组蛋白去乙酰

化酶活性，提高组蛋白乙酰化水平，促进染色质开放，从而重新激活部分被沉默的抑癌基因、分化相关基因和免疫调控基因，并诱导细胞周期阻滞、凋亡或分化。从因果关系上看，HDAC异常活化可导致H3K27ac、H3K9ac等活性标记水平下降，使部分抑癌基因和抗肿瘤免疫相关基因处于低表达状态。因此，HDACi的治疗逻辑并非简单提高乙酰化水平，而是通过纠正由HDAC过度活化导致的转录抑制状态，恢复抗肿瘤基因表达和免疫识别能力。此外，HDACi还可通过非组蛋白底物影响肿瘤免疫微环境。例如，HDAC6i ACY-1215可通过提升STAT1乙酰化水平、下调PD-L1表达发挥免疫调节作用，ACY-1215与抗PD-1治疗剂联用可增强CRC免疫治疗效果[56]。这一结果提示，HDACi的抗肿瘤效应，同时涉及组蛋白乙酰化重塑和非组蛋白乙酰化调控的整体干预。此外，HDACi还可促进免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)。在MSS CRC模型中，HDACi panobinostat与IDO1抑制剂联合处理可诱导肿瘤细胞表面钙网蛋白暴露及HMGB1等损伤相关分子释放，促进$CD8^+$ T细胞浸润，同时减少调节性T细胞、肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞[114]。该效应在小鼠模型、患者来源类器官和患者来源异种移植模型中均得到一定支持。

不过，HDACi所产生的免疫效应不能完全归因于单一组蛋白乙酰化位点。HDAC家族同时作用于STAT1、微管蛋白及多种免疫信号蛋白。研究表明，HDACi与IDO1抑制剂联合应用可通过激活PKC/MEK信号通路诱导ICD，同时抑制色氨酸–犬尿氨酸代谢，并调节髓系免疫细胞功能，从而改善CRC的免疫抑制性肿瘤微环境。因此，目前更准确的表述是，HDACi可通过组蛋白和非组蛋白乙酰化共同提高肿瘤免疫原性，而其是否能够稳定地将pMMR/MSS CRC由“免疫冷肿瘤”转化为“免疫热肿瘤”，仍需随机临床研究和治疗前后配对样本验证。

6.2 KDM和KMT抑制剂: 针对异常甲基化驱动的转录沉默、干性维持和耐药

与乙酰化主要关联染色质开放不同，组蛋白甲基化的功能高度依赖具体位点和甲基化程度。CRC中部分甲基化异常具有明确的功能驱动意义，例如EZH2介导的H3K27me3异常富集可抑制抑癌基因、分化相关基因及免疫调控相关基因的转录，从而促进肿瘤细胞增殖、维持肿瘤干性并增强免疫逃逸能力。因此，EZH2抑制剂的治疗基础在于解除H3K27me3介导的异常转录沉默，而不是笼统地“抑制甲基化”。

在KMTi(KMT inhibitor)方面，EZH2抑制剂如tazemetostat已在部分肿瘤中显示临床活性。CRC中EZH2抑制剂可能通过解除抑癌基因和免疫相关基因沉默，抑制肿瘤增殖和改善免疫微环境[115]。但是，EZH2抑制剂的临床应用需要结合H3K27me3水平、EZH2表达、Polycomb靶基因沉默状态和CRC分子分型进行患者筛选。

在KDMi(KDM inhibitor)方面，KDM1A抑制剂可抑制CRC细胞增殖和迁移，通过影响CRC细胞的干性、运动能力及分化能力，降低CRC的发生风险，其具体机制涉及CRC干细胞的细胞骨架重塑、代谢重编程及DNA损伤修复能力的调控[65,116]。KDM6A/B抑制剂GSK-J4可通过特异性抑制H3K27me3去甲基化酶活性，显著提高CRC细胞中H3K27me3水平，进而阻断NOTCH2信号通路，抑制干细胞相关基因表达，最终增强CRC细胞对奥沙利铂等化疗药物的敏感性[117-118]。这一机制提示，KDM6A/B抑制剂的治疗价值主要体现在抑制干性和逆转化疗耐受，而其适用人群可能依赖于NOTCH信号活化、H3K27me3动态变化及肿瘤干细胞表型状态。

6.3 干预乳酸化相关代谢–酰化网络: 潜力与归因限制

与HDAC或EZH2等相对成熟的表观治疗靶点相比，乳酸化相关治疗仍处于机制探索和临床前验证阶段。目前用于干预乳酸化的策略多通过影响p300/CBP、KAT8、乳酸生成、乳酸转运或乳酰CoA供给间接改变乳酸化水平，而这些干预通常同时影响乙酰化、代谢通量及非组蛋白酰化。但是，乳酸化靶向治疗的归因仍需谨慎。以p300/CBP为例，p300/CBP既可催化组蛋白乙酰化，也可参与组蛋白乳酸化写入。使用p300/CBP抑制剂后观察到H3K18la水平下降和抗肿瘤效应，但现有证据尚不足以确定该效应主要归因于乳酸化水平的降低。p300/CBP抑制剂可同时降低H3K27ac、H3K18ac、H4K12ac等乙酰化标记水平，也会影响增强子活性、超级增强子依赖性转录和多种非组蛋白乙酰化底物。因此，在靶向p300/CBP的研究中，应将其定义为“抑制p300/CBP依赖的酰化调控网络”，而不是简单

等同于“特异性靶向乳酸化”。

目前, 针对乳酸化相关网络的干预策略主要包括抑制候选Writer、调节乳酸生成或转运, 以及调控去乳酸化酶活性。在CRC干细胞模型中, 遗传性敲低p300或使用p300/CBP抑制剂SGC-CBP30可降低整体蛋白乳酸化及H4K12la水平, 增强CRC干细胞对奥沙利铂的敏感性, 并在异种移植模型中延缓肿瘤生长。在机制上, p300介导的H4K12la可促进*GCLC*转录、增强谷胱甘肽合成并抑制铁死亡, 因此阻断p300-H4K12la-GCLC轴可能构成逆转CRC化疗耐药的潜在策略[10]。此外, KAT8抑制剂MG149通过阻断eEF1A2的乳酸化修饰, 干扰其介导的蛋白质翻译延伸过程, 在临床前研究中显示出抑制CRC生长的效果[119]。激活Eraser如SIRT3则可去除ME2的乳酸化, 降低ME2活性, 扰乱NADPH/ROS相关氧化还原稳态, 并抑制CRC生长[88]。

需要注意的是, 为了明确乳酸化在药物疗效中的独立作用, 后续研究需要进一步区分乙酰化与乳酸化的功能效应。具体而言, 可通过比较H3K18la与H3K27ac/H3K18ac在基因组上的分布差异, 识别乳酸化特异性靶基因; 通过调控乳酸生成、乳酰CoA供给或乳酸转运, 观察抗肿瘤效应是否随乳酸化水平改变而改变; 通过位点突变、修饰模拟或功能回复实验, 验证H3K18la水平下降是否足以解释肿瘤干性、免疫逃逸或耐药表型的逆转。只有当药物效应能够被乳酸化回复实验部分或完全恢复时, 才能较为明确地将疗效归因于乳酸化通路, 而非p300/CBP介导的广泛乙酰化抑制。

6.4 联合治疗策略的未来挑战与方向

从治疗策略看, 靶向组蛋白修饰更适合作为联合治疗增敏手段, 而非单独替代传统治疗。与化疗联用时, 靶向乳酸化相关通路, 如抑制醛缩酶B可增强CRC细胞对5-FU的敏感性[120]; 与免疫治疗联用时, MNDA招募EP300到*CXCR2*启动子上, 促进该区域H3K18la修饰的富集, 上调*CXCR2*的转录表达, 进而促进PMN-MDSC浸润, 形成免疫抑制性肿瘤微环境并增强PD-1治疗抵抗。进一步研究表明, 抑制MNDA-EP300-CXCR2调控轴可降低H3K18la修饰水平, 减少PMN-MDSC浸润, 重塑肿瘤免疫微环境, 并恢复MSI-H CRC对抗PD-1治疗的敏感性[104]。

然而, CRC表观治疗的临床转化仍面临多重挑战。首先, 组蛋白修饰酶普遍具有多底物和多功能特征, 例如HDAC、p300/CBP、KAT8等不仅作用于组蛋白, 也调控大量非组蛋白底物, 因此药物效应常常难以归因于单一修饰。其次, 同一修饰在不同肿瘤分子分型、代谢状态和治疗压力下可能具有不同功能。例如H3K18la在高糖酵解、缺氧或免疫抑制微环境中可能具有促癌作用, 但其在其他背景下是否同样构成治疗依赖仍需进一步验证。再次, 目前多数研究仍停留在细胞和动物模型阶段, 缺乏能够预测疗效的人群分层标志物。未来应结合H3K18la、H3K27ac、H3K27me3等关键修饰水平, 相关酶表达状态, 代谢特征以及MSI、KRAS、BRAF等CRC分子分型, 建立更精确的表观治疗适应证。

7 总结与展望

近年来, CRC中HPTMs已被认为是连接染色质结构、转录调控、代谢重编程、DNA损伤修复和肿瘤免疫逃逸的动态调控枢纽。H3K27ac-BRD4-MYC、H3K27me3-EZH2/KDM6A/B、H3K9me2/3-G9a/SETDB1以及乳酸化相关调控轴, 在不同遗传背景、病程阶段和治疗压力下共同参与CRC的增殖、干性维持、侵袭转移、免疫逃逸和治疗耐受。

然而, CRC组蛋白修饰研究仍存在明显局限。尤其需要指出的是, 目前尚无研究在同一患者中连续完成正常黏膜–腺瘤–原发癌–转移灶–耐药灶的HPTM定量追踪, 也缺乏CMS-CMS4的系统组蛋白修饰图谱和大规模治疗前后配对队列。现有证据多来源于体外模型和动物实验, 而临床队列及治疗前后配对样本不足; 同一HPTM在不同肿瘤分子分型、代谢状态和治疗背景下可能具有不同甚至相反功能; 乳酸化等新兴修饰的Writer、Eraser、Reader以及靶基因选择性和临床可干预性仍未完全明确。未来研究应整合单细胞多组学、空间组学、CUT&Tag/CUT&RUN、ChIP-seq、代谢组学、类器官、人源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型和临床样本队列, 系统解析不同CRC亚型、病程阶段和治疗压力下HPTM图谱的动态变化。对于候选治疗靶点, 应建立“位点特异性–功能因果性–治疗可预测性”的三层验证标准: 即证明特定修饰发生于关键调控元件或靶基因位点, 证明其改变能够因果性驱动恶性表型, 评估其与药物敏感性及联合治疗应答之间的关联, 并进一步验证其作为疗效预测生物标志物的潜在价值。

靶向组蛋白修饰虽然为CRC治疗提供了新的

转化方向，但是现有表观遗传药物也同时影响多种组蛋白和非组蛋白底物，导致药物效应难以归因于单一修饰。对于HDACi和KDM/KMTi，治疗依据相对明确，主要源于乙酰化或甲基化异常导致的转录抑制、干性维持和耐药表型；而对于乳酸化靶向治疗，尽管H3K18la等修饰已显示出促癌潜力，但仍需通过更严格的功能验证区分其驱动作用与代谢伴随现象。未来只有在明确“修饰异常–功能依赖–药物反应”因果链条的基础上，组蛋白修饰靶向治疗才能更有效地作为CRC精准治疗体系。

参考文献 (References)

[1] Wu Q, Fan B N, Li Y. Analysis and interpretation of the 2022 global statistics report: cancer burden and epidemiological trends in china and the world [J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2025, 24(2): 135-145.

[2] Li J X, Ma X D, Chakravarti D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer [J]. Genes & Development, 2021, 35(11/12): 787-820.

[3] Khaliq A M, Erdogan C, Kurt Z, et al. Refining colorectal cancer classification and clinical stratification through a single-cell atlas [J]. Genome Biology, 2022, 23(1): 113.

[4] Dunne P D, Arends M J. Molecular pathological classification of colorectal cancer-an update [J]. Virchows Archiv, 2024, 484(2): 273-285.

[5] Ten Hoorn S, de Back T R, Sommeijer D W, et al. Clinical value of consensus molecular subtypes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2022, 114(4): 503-516.

[6] An X, Lan X H, Feng Z Z, et al. Histone modification: biomarkers and potential therapies in colorectal cancer [J]. Annals of Human Genetics, 2023, 87(6): 274-284.

[7] Yang L, Ma D W, Cao Y P, et al. PRMT5 functionally associates with EZH2 to promote colorectal cancer progression through epigenetically repressing CDKN2B expression [J]. Theranostics, 2021, 11(8): 3742-3759.

[8] Li Q L, Lin X, Yu Y L, et al. Genome-wide profiling in colorectal cancer identifies PHF19 and TBC1D16 as oncogenic super enhancers [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 6407.

[9] Li W H, Zhou C, Yu L, et al. Tumor-derived lactate promotes resistance to bevacizumab treatment by facilitating autophagy enhancer protein RUBCNL expression through histone h3 lysine 18 lactylation (H3K18la) in colorectal cancer [J]. Autophagy, 2024, 20(1): 114-130.

[10] Deng J, Li Y K, Yin L L, et al. Histone lactylation enhances GCLC expression and thus promotes chemoresistance of colorectal cancer stem cells through inhibiting ferroptosis [J]. Cell Death & Disease, 2025, 16(1): 193.

[11] Liao M J, Sun X L, Zheng W D, et al. LINC00922 decoys SIRT3 to facilitate the metastasis of colorectal cancer through up-regulation the H3K27 crotonylation of ETS1 promoter [J]. Molecular Cancer, 2023, 22(1): 163.

[12] Gong P, Guo Z H, Wang S P, et al. Histone phosphorylation in DNA damage response [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(6): 2405.

[13] Allis C D, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control [J]. Nature Reviews Genetics, 2016, 17(8): 487-500.

[14] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2005, 6(11): 838-849.

[15] Sun L, Liu R N, Wu Z J, et al. Galectin-7 induction by EHMT2 inhibition enhances immunity in microsatellite stability colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2024, 166(3): 466-482.

[16] Bergin C J, Zouggar A, Haebe J R, et al. G9a controls pluripotent-like identity and tumor-initiating function in human colorectal cancer [J]. Oncogene, 2021, 40(6): 1191-1202.

[17] Tian J L, Wang W W, Zhu J C, et al. Histone methyltransferase SETDB1 promotes immune evasion in colorectal cancer via FOSB-mediated downregulation of microRNA-22 through BATF3/PD-L1 pathway [J]. Journal of Immunology Research, 2022, 2022: 4012920.

[18] Larsson C, Cordeddu L, Siggens L, et al. Restoration of KMT2C/MLL3 in human colorectal cancer cells reinforces genome-wide H3K4me1 profiles and influences cell growth and gene expression [J]. Clinical Epigenetics, 2020, 12(1): 74.

[19] Kim H J, Moon S J, Hong S, et al. DBC1 is a key positive regulator of enhancer epigenomic writers KMT2D and p300 [J]. Nucleic Acids Research, 2022, 50(14): 7873-7888.

[20] Ciccia A, Elledge S J. The DNA damage response: making it safe to play with knives [J]. Molecular Cell, 2010, 40(2): 179-204.

[21] Bonner M K, Haase J, Swinderman J, et al. Enrichment of Aurora B kinase at the inner kinetochore controls outer kinetochore assembly [J]. The Journal of Cell Biology, 2019, 218(10): 3237-3257.

[22] Blackledge N P, Rose N R, Klose R J. Targeting polycomb systems to regulate gene expression: modifications to a complex story [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2015, 16(11): 643-649.

[23] Simhadri C, Daze K D, Douglas S F, et al. Chromodomain antagonists that target the polycomb-group methyllysine reader protein chromobox homolog 7 (CBX7) [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(7): 2874-2883.

[24] Pallante P, Terracciano L, Carafa V, et al. The loss of the CBX7 gene expression represents an adverse prognostic marker for survival of colon carcinoma patients [J]. European Journal of Cancer, 2010, 46(12): 2304-2313.

[25] Lomberk G, Mathison A J, Grzenda A, et al. Sequence-specific recruitment of heterochromatin protein 1 via interaction with Krüppel-like factor 11, a human transcription factor involved in tumor suppression and metabolic diseases [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(16): 13026-13039.

[26] Liu M, Huang F F, Zhang D, et al. Heterochromatin protein HP1γ promotes colorectal cancer progression and is regulated by miR-30a [J]. Cancer Research, 2015, 75(21): 4593-4604.

[27] Bi J P, Huang A, Liu T, et al. Expression of DNA damage checkpoint 53BP1 is correlated with prognosis, cell proliferation and apoptosis in colorectal cancer [J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 8(6): 6070-6082.

[28] Zhang F, Gong Z H. Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice: a new focus on 53BP1 [J]. Journal of Zheji-

ang University-Science B, 2021, 22(1): 38-46.
[29] Dawson M A, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy [J]. Cell, 2012, 150(1): 12-27.
[30] Prabhu K S, Kuttikrishnan S, Ahmad N, et al. H2AX: a key player in DNA damage response and a promising target for cancer therapy [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 175: 116663.
[31] Strahl B D, Allis C D. The language of covalent histone modifications [J]. Nature, 2000, 403(6765): 41-45.
[32] Jenuwein T, Allis C D. Translating the histone code [J]. Science, 2001, 293(5532): 1074-1080.
[33] Chen Z P, Yang P, Li W L, et al. Expression of EZH2 is associated with poor outcome in colorectal cancer [J]. Oncology Letters, 2018, 15(3): 2953-2961.
[34] Lorzadeh A, Sharma S, Ye G, et al. Epigenetic gatekeeping of intestinal stem cell transformation [PP/OL]. bioRxiv (2026-02-03) [2026-06-30]. https://www.biorxiv.org/content/10.64898/2026.01.31.702974v1.
[35] Li C, Song J G, Guo Z Y, et al. EZH2 inhibitors suppress colorectal cancer by regulating macrophage polarization in the tumor microenvironment [J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 857808.
[36] Bernstein B E, Mikkelsen T S, Xie X H, et al. A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells [J]. Cell, 2006, 125(2): 315-326.
[37] Kishore C. Epigenetic regulation and promising therapies in colorectal cancer [J]. Current Molecular Pharmacology, 2021, 14(5): 838-852.
[38] Roy A, Deb M, Niharika, et al. Comprehensive bioinformatic analyses of KRAS mutations and deciphering chromatin modification landscape of Caveolin-1 gene by lipid raft destabilization induced modulation of RAS-MAPK axis in colon cancer [J]. Advances in Cancer Biology-Metastasis, 2022, 4: 100048.
[39] Wang M, Mu G Q, Qiu B Q, et al. Competitive antagonism of KAT7 crotonylation against acetylation affects procentriole formation and colorectal tumorigenesis [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 2379.
[40] Marsh D J, Ma Y, Dickson K A. Histone monoubiquitination in chromatin remodelling: focus on the histone H2B interactome and cancer [J]. Cancers, 2020, 12(11): 3462.
[41] Zhou S, Cai Y Q, Liu X Y, et al. Role of H2B mono-ubiquitination in the initiation and progression of cancer [J]. Bulletin du Cancer, 2021, 108(4): 385-398.
[42] Wu X B, Dai M Z, Li J L, et al. m^{6}A demethylase ALKBH5 inhibits cell proliferation and the metastasis of colorectal cancer by regulating the FOXO3/miR-21/SPRY2 axis [J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(10): 11209-11222.
[43] Wu S S, Yun J, Tang W Y, et al. Therapeutic m^{6}A eraser ALKBH5 mRNA-loaded exosome-liposome hybrid nanoparticles inhibit progression of colorectal cancer in preclinical tumor models [J]. ACS Nano, 2023, 17(12): 11838-11854.
[44] Yue M, Liu T, Yan G Q, et al. LINC01605, regulated by the EP300-SMYD2 complex, potentiates the binding between METTL3 and SPTBN2 in colorectal cancer [J]. Cancer Cell International, 2021, 21(1): 504.
[45] Xiong J, He J, Zhu J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m^{6}A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells [J]. Molecular Cell, 2022, 82(9): 1660-1677.e10.
[46] Liu S T, Ma Q Q, Zeng C, et al. Crosstalk between lactylation and RNA modifications in tumorigenesis: mechanisms and therapeutic implications [J]. Biomarker Research, 2025, 13(1): 110.
[47] Lü J J, Yu X Q, Liu X Q, et al. The LncRNA STEAP3-AS1 promotes liver metastasis in colorectal cancer by regulating histone lactylation through chromatin remodelling [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2025, 44(1): 205.
[48] Yang Z, Su W, Zhang Q L, et al. Lactylation of HDAC1 confers resistance to ferroptosis in colorectal cancer [J]. Advanced Science, 2025, 12(12): e2408845.
[49] Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, et al. Organoid screening reveals epigenetic vulnerabilities in human colorectal cancer [J]. Nature Chemical Biology, 2022, 18(6): 605-614.
[50] Elbrashy M M, Farouk S, Hamdy N M, et al. Unlocking the epigenetic landscape of colorectal cancer: a step toward epigenetics to precision [J]. Subcellular Biochemistry, 2026, 114: 183-236.
[51] McCleland M L, Mesh K, Lorenzana E, et al. CCAT1 is an enhancer-templated RNA that predicts bet sensitivity in colorectal cancer [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2016, 126(2): 639-652.
[52] Tögel L, Nightingale R, Chueh A C, et al. Dual targeting of bromodomain and extraterminal domain proteins, and WNT or MAPK signaling, inhibits c-MYC expression and proliferation of colorectal cancer cells [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2016, 15(6): 1217-1226.
[53] Otto C, Schmidt S, Kastner C, et al. Targeting bromodomain-containing protein 4 (BRD4) inhibits MYC expression in colorectal cancer cells [J]. Neoplasia, 2019, 21(11): 1110-1120.
[54] Wang Q, Chen X, Jiang Y H, et al. Elevating H3K27me3 level sensitizes colorectal cancer to oxaliplatin [J]. Journal of Molecular Cell Biology, 2020, 12(2): 125-137.
[55] Chen K, Zhang F J, Ding J, et al. Histone methyltransferase SETDB1 promotes the progression of colorectal cancer by inhibiting the expression of TP53 [J]. Journal of Cancer, 2017, 8(16): 3318-3330.
[56] Wen Y Q, Ye S, Li Z A, et al. HDAC6 inhibitor ACY-1215 enhances stat1 acetylation to block PD-L1 for colorectal cancer immunotherapy [J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2024, 73(1): 7.
[57] Tian X L, Liu G H, Ji L H, et al. Histone-acetyl epigenome regulates TGF-β pathway-associated chemoresistance in colorectal cancer [J]. Translational Oncology, 2025, 51: 102166.
[58] Lu C W, Klement J D, Yang D F, et al. SUV39H1 regulates human colon carcinoma apoptosis and cell cycle to promote tumor growth [J]. Cancer Letters, 2020, 476: 87-96.
[59] Qin J, Zeng Z, Luo T, et al. Clinicopathological significance of G9a expression in colorectal carcinoma [J]. Oncology Letters, 2018, 15(6): 8611-8619.
[60] Cao N, Yu Y L, Zhu H, et al. SETDB1 promotes the progression of colorectal cancer via epigenetically silencing p21 expression [J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(5): 351.
[61] Liu M, Rao H Y, Liu J, et al. The histone methyltransferase SETD2 modulates oxidative stress to attenuate experimental colitis [J]. Redox Biology, 2021, 43: 102004.
[62] Bushara O, Wester J R, Jacobsen D, et al. Clinical and histopath-

ologic characterization of SETD2-mutated colorectal cancer [J]. Human Pathology, 2023, 131: 9-16.

[63] Deng M, Yan P J, Gong H, et al. β-hydroxybutyrate resensitizes colorectal cancer cells to oxaliplatin by suppressing H3K79 methylation *in vitro* and *in vivo* [J]. Molecular Medicine, 2024, 30(1): 95.

[64] Boonsanay V, Mosa M H, Looso M, et al. Loss of SUV420H2-dependent chromatin compaction drives right-sided colon cancer progression [J]. Gastroenterology, 2023, 164(2): 214-227.

[65] Antona A, Leo G, Favero F, et al. Targeting lysine-specific demethylase 1 (KDM1A/LSD1) impairs colorectal cancer tumorigenesis by affecting cancer cells stemness, motility, and differentiation [J]. Cell Death Discovery, 2023, 9(1): 201.

[66] Chen B Y, Zhu Y W, Chen J L, et al. Activation of TC10-like transcription by lysine demethylase KDM4B in colorectal cancer cells [J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 617549.

[67] Huang Z, Wang H, Yang M L. Long non-coding RNA tumor protein 73 antisense RNA 1 influences an interaction between lysine demethylase 5a and promoter of tumor protein 73 to enhance the malignancy of colorectal cancer [J]. Human Cell, 2022, 35(5): 1512-1520.

[68] Huang D, Xiao F, Hao H B, et al. JARID1B promotes colorectal cancer proliferation and WNT/β-catenin signaling via decreasing CDX2 level [J]. Cell Communication and Signaling, 2020, 18(1): 169.

[69] Han X H, Chen J. KAT2A affects tumor metabolic reprogramming in colon cancer progression through epigenetic activation of E2F1 [J]. Human Cell, 2022, 35(4): 1140-1158.

[70] Kufrin V, Seiler A, Brilloff S, et al. The histone modifier KAT2A presents a selective target in a subset of well-differentiated microsatellite-stable colorectal cancers [J]. Cell Death and Differentiation, 2025, 32(7): 1259-1272.

[71] Lee S Y, Park J, Seo S B. Negative regulation of HDAC3 transcription by histone acetyltransferase TIP60 in colon cancer [J]. Genes & Genomics, 2024, 46(7): 871-879.

[72] Chen S C, Allgayer H. Epigenetically downregulated breast cancer gene 2 through acetyltransferase lysine acetyltransferase 2b increases the sensitivity of colorectal cancer to olaparib [J]. Cancers, 2023, 15(23): 5580.

[73] Yao B, Gui T, Zeng X W, et al. PRMT1-mediated H4R3me2a recruits SMARCA4 to promote colorectal cancer progression by enhancing EGFR signaling [J]. Genome Medicine, 2021, 13(1): 58.

[74] Qiao Y F, Wu Z Z, Wang P, et al. C6orf223 promotes colorectal cancer growth and metastasis by facilitating PRMT5-MEP50 multiprotein complex assembling [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2025, 135(20): e186052.

[75] Karczmarski J, Rubel T, Paziewska A, et al. Histone H3 lysine 27 acetylation is altered in colon cancer [J]. Clinical Proteomics, 2014, 11(1): 24.

[76] Huang T, Lin C Y, Zhong L L D, et al. Targeting histone methylation for colorectal cancer [J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2017, 10(1): 114-131.

[77] Li J, Yu B, Deng P, et al. KDM3 epigenetically controls tumorigenic potentials of human colorectal cancer stem cells through Wnt/β-catenin signalling [J]. Nature Communications, 2017, 8: 15146.

[78] Kodach L L, Jacobs R J, Heijmans J, et al. The role of EZH2 and DNA methylation in the silencing of the tumour suppressor RUNX3 in colorectal cancer [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(9): 1567-1575.

[79] Ferraro A, Boni T, Pintzas A. EZH2 regulates cofilin activity and colon cancer cell migration by targeting ITGA2 gene [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115276.

[80] Ferraro A, Mourtzoukou D, Kosmidou V, et al. EZH2 is regulated by ERK/AKT and targets integrin alpha2 gene to control epithelial-mesenchymal transition and anoikis in colon cancer cells [J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2013, 45(2): 243-254.

[81] Wang C G, Ye Y J, Yuan J, et al. EZH2 and STAT6 expression profiles are correlated with colorectal cancer stage and prognosis [J]. World Journal of Gastroenterology, 2010, 16(19): 2421-2427.

[82] Fluge Ø, Gravdal K, Carlsen E, et al. Expression of EZH2 and ki-67 in colorectal cancer and associations with treatment response and prognosis [J]. British Journal of Cancer, 2009, 101(8): 1282-1289.

[83] Kryczek I, Lin Y W, Nagarsheth N, et al. IL-22^{+}CD4^{+} T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L [J]. Immunity, 2014, 40(5): 772-784.

[84] Ayrapetov M K, Gursoy-Yuzugullu O, Xu C, et al. DNA double-strand breaks promote methylation of histone H3 on lysine 9 and transient formation of repressive chromatin [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(25): 9169-9174.

[85] Yokoyama Y, Hieda M, Nishioka Y, et al. Cancer-associated upregulation of histone H3 lysine 9 trimethylation promotes cell motility *in vitro* and drives tumor formation *in vivo* [J]. Cancer Science, 2013, 104(7): 889-895.

[86] Zhang J, He P X, Xi Y, et al. Down-regulation of G9a triggers DNA damage response and inhibits colorectal cancer cells proliferation [J]. Oncotarget, 2015, 6(5): 2917-2927.

[87] Wang H, Guan T W, Hu R, et al. Targeting KAT7 inhibits the progression of colorectal cancer [J]. Theranostics, 2025, 15(4): 1478-1495.

[88] Xie B T, Zhang M D, Li J, et al. KAT8-catalyzed lactylation promotes eEF1A2-mediated protein synthesis and colorectal carcinogenesis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2024, 121(8): e2314128121.

[89] Li L, Xie K, Xie H H, et al. AURKB promotes colorectal cancer progression by triggering the phosphorylation of histone H3 at serine 10 to activate CCNE1 expression [J]. Aging, 2024, 16(9): 8019-8030.

[90] Komar D, Juszczynski P. Rebelled epigenome: histone H3S10 phosphorylation and H3S10 kinases in cancer biology and therapy [J]. Clinical Epigenetics, 2020, 12(1): 147.

[91] 丁杰, 张忠民, 董奇, 等. LSD1对结肠癌细胞侵袭转移能力的影响及其机制探讨[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(10): 743-748.
Ding J, Zhang Z M, Dong Q, et al. The influence and mechanisms of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) on invasion and metastasis of colon cancer cells [J]. National Medical Journal of China, 2017, 97(10): 743-748.

[92] Ding J, Zhang Z M, Xia Y, et al. LSD1-mediated epigenetic

modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer [J]. British Journal of Cancer, 2013, 109(4): 994-1003.

[93] Jie D, Zhang Z M, Liao G Q, et al. Positive expression of LSD1 and negative expression of E-cadherin correlate with metastasis and poor prognosis of colon cancer [J]. Digestive Diseases and Sciences, 2013, 58(6): 1581-1589.

[94] Ding J, Xie M, Lian Y, et al. Long noncoding RNA HOXA-AS2 represses p21 and KLF2 expression transcription by binding with EZH2, lSD1 in colorectal cancer [J]. Oncogenesis, 2017, 6(1): e288.

[95] Huang Z B, Li S Z, Song W, et al. Lysine-specific demethylase 1 (LAD1/KDM1A) contributes to colorectal tumorigenesis via activation of the Wnt/β-catenin pathway by down-regulating dickkopf-1 (DKK1) [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e70077.

[96] Cai S, Wang J, Zeng W, et al. Lysine-specific histone demethylase 1b (LSD2/KDM1B) represses p53 expression to promote proliferation and inhibit apoptosis in colorectal cancer through LSD2-mediated H3K4me2 demethylation [J]. Aging, 2020, 12(14): 14990-15001.

[97] Zhou J M, Xu W Q, Wu Y B, et al. GPR37 promotes colorectal cancer liver metastases by enhancing the glycolysis and histone lactylation via Hippo pathway [J]. Oncogene, 2023, 42(45): 3319-3330.

[98] Ren J L, Li N, Pei S Y, et al. Histone methyltransferase WHSC1 loss dampens MHC-I antigen presentation pathway to impair IFN-γ-stimulated antitumor immunity [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2022, 132(8): e153167.

[99] Nagarsheth N, Peng D J, Kryczek I, et al. PRC2 epigenetically silences Th1-type chemokines to suppress effector t-cell trafficking in colon cancer [J]. Cancer Research, 2016, 76(2): 275-282.

[100] Liu J Q, Su Y X, Zhang C, et al. NCOA3 impairs the efficacy of anti-PD-L1 therapy via HSP90α/EZH2/CXCL9 axis in colon cancer [J]. International Immunopharmacology, 2025, 155: 114579.

[101] Bowen C M, Duzagac F, Martel-Martel A, et al. Inhibition of histone methyltransferase EZH2 for immune interception of colorectal cancer in Lynch syndrome [J]. JCI Insight, 2025, 10(6): e177545.

[102] Liu Z, Li Y Q, Wang S M, et al. Genome-wide CRISPR screening identifies PHF8 as an effective therapeutic target for KRAS- or BRAF-mutant colorectal cancers [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2025, 44(1): 70.

[103] Chen Q, Zhuang S Q, Hong Y L, et al. Demethylase JMJD2D induces PD-L1 expression to promote colorectal cancer immune escape by enhancing IFNGR1-STAT3-IRF1 signaling [J]. Oncogene, 2022, 41(10): 1421-1433.

[104] Zhang X, Wang W B, Cai X Y, et al. MNDA promotes immunosuppression in microsatellite instability-high colorectal cancer by facilitating PMN-MDSC infiltration via H3K18 lactylation [J]. Journal of Translational Medicine, 2025, 23(1): 1049.

[105] Lou J, Priest D G, Solano A, et al. Spatiotemporal dynamics of 53BP1 dimer recruitment to a DNA double strand break [J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 5776.

[106] Yang L L, Shen C X, Estrada-Bernal A, et al. Oncogenic KRAS drives radioresistance through upregulation of NRF2-53BP1-mediated non-homologous end-joining repair [J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(19): 11067-11082.

[107] García-Bautista A, Cenigaonandia-Campillo A, Rio-Vilariño A, et al. Metabolic regulation of histone acetylation by ACLY supports MDR1 expression in colorectal cancer and highlights a targetable vulnerability [J]. Neoplasia, 2026, 77: 101314.

[108] Schneider D, Chua R L, Molitor N, et al. The E3 ubiquitin ligase RNF40 suppresses apoptosis in colorectal cancer cells [J]. Clinical Epigenetics, 2019, 11(1): 98.

[109] Bond C E, Bettington M L, Pearson S A, et al. Methylation and expression of the tumour suppressor, PRDM5, in colorectal cancer and polyp subgroups [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 20.

[110] Watanabe Y, Toyota M, Kondo Y, et al. PRDM5 identified as a target of epigenetic silencing in colorectal and gastric cancer [J]. Clinical Cancer Research, 2007, 13(16): 4786-4794.

[111] Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, et al. The prognostic significance of histone lysine demethylase JMJD3/KDM6B in colorectal cancer [J]. Annals of Surgical Oncology, 2016, 23(2): 678-685.

[112] Hashimoto T, Yamakawa M, Kimura S, et al. Expression of acetylated and dimethylated histone H3 in colorectal cancer [J]. Digestive Surgery, 2013, 30(3): 249-258.

[113] Tamagawa H, Oshima T, Shiozawa M, et al. The global histone modification pattern correlates with overall survival in metachronous liver metastasis of colorectal cancer [J]. Oncology Reports, 2012, 27(3): 637-642.

[114] Liang R P, Ding D B, Li Y Q, et al. HDACi combination therapy with IDO1i remodels the tumor microenvironment and boosts antitumor efficacy in colorectal cancer with microsatellite stability [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 753.

[115] Gilardini Montani M S, Benedetti R, Cirone M. Targeting EZH2 in cancer: mechanisms, pathways, and therapeutic potential [J]. Molecules, 2024, 29(24): 5817.

[116] Hsu H C, Liu Y S, Tseng K C, et al. CBB1003, a lysine-specific demethylase 1 inhibitor, suppresses colorectal cancer cells growth through down-regulation of leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 expression [J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2015, 141(1): 11-21.

[117] Miller S A, Policastro R A, Savant S S, et al. Lysine-specific demethylase 1 mediates AKT activity and promotes epithelial-to-mesenchymal transition in PIK3CA-mutant colorectal cancer [J]. Molecular Cancer Research, 2020, 18(2): 264-277.

[118] Zhang J B, Ying Y, Li M Q, et al. Targeted inhibition of KDM6 histone demethylases eradicates tumor-initiating cells via enhancer reprogramming in colorectal cancer [J]. Theranostics, 2020, 10(22): 10016-10030.

[119] Yang K, Fan M, Wang X H, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [J]. Cell Death and Differentiation, 2022, 29(1): 133-146.

[120] Li Q G, Li Y Q, Xu J Y, et al. Aldolase B overexpression is associated with poor prognosis and promotes tumor progression by epithelial-mesenchymal transition in colorectal adenocarcinoma [J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, 42(1): 397-406.