

·综述·

胆道闭锁的表观遗传学研究进展

詹 镛 综述 郑 珊 审校



全文二维码



开放科学码

【摘要】 表观遗传学研究的是在不涉及 DNA 序列改变的前提下,调控遗传物质表达的过程及机制。近年来研究表明,表观遗传学通过复杂的调控机制,在胆道闭锁的发生发展中起着重要作用,这为胆道闭锁的诊断、预后评估以及治疗手段带来了新的理念。本文就表观遗传学在胆道闭锁中的研究进展进行综述。

【关键词】 胆道闭锁;表观遗传学研究

【中图分类号】 R722 R394.3 R575

Research advances of epigenetics in biliary atresia. Zhan Yong, Zheng Shan. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Birth Defects, Shanghai, 201100, China. Corresponding author: Zheng Shan, Email: szheng@shmu.edu.cn

【Abstract】 Epigenetics is the study on regulating process and mechanism of gene expression without alterations in DNA sequence. Recent researches have shown that epigenetics plays an important role in the development of biliary atresia through complex regulating mechanisms, which contributes to the diagnosis, prognosis evaluation and treatment of biliary atresia. This review summarized the latest epigenetics research in biliary atresia.

【Key words】 Biliary Atresia; Epigenetic Research

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是儿童最常见的胆汁淤积性疾病,以肝内外胆管进行性炎症和纤维性梗阻为主要特征,临床上多表现为出生后数周内的持续性黄疸以及进行性胆汁淤积,是导致儿童肝移植最常见的原因^[1,2]。中国台湾的 BA 发病率为 1/5 000,欧洲地区为 1/18 000,美国为 1/12 000^[3],中国大陆尚无 BA 发病率的准确统计数据。目前 BA 的标准治疗方法为尽早行 Kasai 手术(肝门空肠吻合术),但手术治疗后仅有部分患者能够达到自体肝存活,其余仍需接受肝移植才能长期存活。因此,对 BA 发病机制以及治疗的探索尤为重要。

表观遗传学是研究在核苷酸序列不发生改变的情况下,基因的激活和失活或基因表达水平变化引起遗传改变的遗传学分支学科。近年来对 BA 的遗传学研究层出不穷,而其中表观遗传学研究逐渐增多,极大丰富并完善了 BA 的发生机制学说。由

于这些表观遗传学上的改变在 BA 中频繁发生,因此被认为是早期发现 BA、预测其预后和治疗反应的潜在生物标志物。此外,这些表观遗传学上的改变是潜在可逆的,因此也可能作为潜在的治疗靶点。本文就表观遗传学中的小分子核糖核酸、DNA 甲基化等在 BA 中的相关研究进展进行综述。

一、小分子核糖核酸(miRNA)

miRNA 是一个庞大的小分子调控 RNA 家族,在转录后水平对基因表达进行调控。编码 miRNA 的基因通过 RNA 聚合酶 II/III 转录出初级产物 pri-miR。pri-miR 经过切割修饰形成发夹型结构的 pre-miR,并且在细胞质中被加工为成熟的双链 miRNA。最终 miRNA 双链体中的一条链被降解,而另一条链通过两种途径发挥作用:一是参与形成 RNA 诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC),二是通过与 AGO 蛋白或高密度脂蛋白/低密度脂蛋白结合后被释放到细胞外^[4]。

(一)miRNA 参与 BA 发病的可能机制

BA 的发病机制尚未明确,目前较被接受的观点是多种病理过程相互作用,最终导致肝纤维化的发生,如感染、母体接触毒物等因素引起免疫炎症及胆管上皮损伤等病理过程,并且胆管上皮损伤引起更严重的炎症反应,而炎症反应会继续加重胆管

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.11.014

基金项目:1. 国家自然科学基金面上项目(编号:81974059); 2. 上海申康医院发展中心临床三年行动计划疑难疾病精准诊治攻关项目(编号:SHDC2020CR2009A); 3. 2017 年上海市重中之重临床重点学科建设项目(编号:2017ZZ02022)

作者单位:复旦大学附属儿科医院儿外科,上海市出生缺陷防治重点实验室(上海市,201100)

通信作者:郑珊, Email: szheng@shmu.edu.cn

损伤,最终导致 BA 的发生^[1]。近年来,许多研究提示 miRNA 在胆道闭锁发病过程中可能发挥着重要作用,给未来 BA 的治疗方案带来了新的思路。

1. miRNA 与胆管上皮细胞 miRNA 可能通过调控胆管上皮的状态及功能参与 BA 的发生。在 BA 小鼠模型中,Hand 等^[5]研究发现 miR-29 表达水平升高,且 miR-29 能够通过下调胰岛素样生长因子受体,增加胆管上皮细胞死亡的可能性。而另一项研究也提出,行胆道结扎后小鼠肝脏组织中的 miR-124 表达明显下降,并伴有 miR-200 表达增加,而这一现象也在 BA 患者肝组织中得到了验证^[6]。这两种 miR 的表达变化,能够通过白介素-6/信号转导激活转录因子 3 (interleukin-6/signal transducer activator of transcription 3, IL-6/STAT3) 通路促进胆道细胞的增殖。这些研究均表明,miRNA 可能对胆管上皮细胞的功能及状态具有重要的调控作用。此外,Bessho 等^[7]还检测了小鼠模型中肝外胆管与胆囊的 miRNA 表达水平,发现 miR-30b/c、-133a/b、-195、-200a、-320 和 -365 等 8 种 miRNA 相关靶基因的表达量显著增加,与免疫应答及器官发育过程具有关联性,这也可能与 BA 的发生有着重要的联系。

2. miRNA 与免疫炎症反应 目前认为,BA 中的免疫反应是由病毒或毒素等启动因素对胆管上皮细胞造成损伤,导致抗原变异或表达新的抗原,并由抗原提呈细胞呈递给初始 T 细胞,进而引发一系列免疫炎症反应所致。其中一种学说认为, γ 干扰素 (IFN- γ) 可以降低 T 淋巴细胞激活所需的抗原阈值,促进 T 淋巴细胞自身反应性激活,并促使其向 Th1 类细胞分化,活化的 CD4⁺ Th1 细胞分泌更多的 IFN- γ ,最终诱导严重的免疫应答,引起肝内外胆管损伤^[8]。而其中 miRNA 能够参与免疫细胞分化以及细胞因子释放等多种过程的调节,为研究 BA 的机制及治疗手段提供了帮助^[3]。

Hsu^[9]与 Zhao^[10]先后发表文献报道,小鼠 BA 模型受 γ 干扰素刺激后,miR-55 的表达水平升高,随后促进 MHC I、MHC II、CXCL9 等细胞因子表达,最终通过 Jak 通路激活了炎症因子以及 STAT1,从而增强了免疫炎症的作用,这可能是 miR-155 参与 IFN- γ 免疫反应诱导 BA 发生的机制之一。2007 年有研究指出,miR-181a 的表达上调能够增加 T 细胞对抗原的亲合力,并且调控 CD4⁺ T 细胞的增殖^[11]。因此 miR-181 能够通过调控 CD4⁺ T 细胞,参与免疫反应的调节。这些研究表明,对 miRNA 与

免疫炎症反应机理的进一步研究有望成为未来治疗 BA 的有效方法之一。

3. miRNA 与肝纤维化 肝纤维化是 BA 的重要病理改变之一,成功应用 Kasai 手术的患者中最终仍有 70% 会发展为肝硬化。而肝星状细胞被认为是肝脏中最主要的导致纤维化的细胞,它们的活化是纤维化过程中的重要环节。静止的肝星状细胞在炎症和细胞因子的作用下被激活后,迁移至受损部位转化为肌成纤维细胞。而肝内细胞也可通过上皮间质转化这一过程转化为肌成纤维细胞^[12]。目前研究已发现部分 miRNA 与肝纤维化的形成相关。

研究表明,BA 患者肝组织中的 miRNA 表达水平与肝纤维化形成相关。Shen 等^[13]通过检测发现 BA 患者中 miR-21 表达水平升高,并且能够通过 miR-21/PTEN/AKT 轴提高 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达水平,进而促进肝纤维化的进展。与此同时,Ye 等^[14]研究表明 miR-145 表达水平明显降低,可能通过高表达聚拢蛋白 3 (adducin3, ADD3, 已被鉴定为 BA 易感基因) 来促进 BA 患者的肝纤维化。Dong 等^[15]也证实了 BA 组织中 miR-222 表达水平的增高,并且 LX2 人肝星状细胞系验证了 miR-222 能够通过 B 组蛋白磷酸酶 2A 和 Akt 蛋白激酶的作用,显著提升星状细胞的增殖能力,从而促进肝纤维化的形成。此外,miR-222 促进肝纤维化的功能也在小鼠 BA 模型中得到了验证^[16]。除 miR-222 外,也有研究报道 miR-200b 能够增强 Akt 的磷酸化,显著增强 LX-2 细胞的增殖和迁移能力,从而可能在肝纤维化中发挥调节作用^[17]。Shen 等^[18]在活化的肝星形细胞中发现 miR-19b 的表达水平降低,且 miR-19b 能够影响下游的转化生长因子表达,进一步影响前胶原的合成,因而认为 miR-19b 可能参与了 BA 相关的纤维化。此外,Wang 等^[19]证实了 miR-29c 的表达水平升高或 miR-129-5p 的表达水平降低都能够通过调节上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 通路的相关蛋白阻止小鼠 BA 模型中 EMT 的发生,延缓肝纤维化进程,为治疗 BA 的新靶点提供了参考依据。

(二) miRNA 诊断 BA 预后的价值

近年来研究发现,部分 miRNA 可以稳定存在于血清或血浆中,因而能够通过一定手段进行检测,作为 BA 诊断或预后的评价指标之一。Zahm 等^[20]通过与胆汁淤积患者比较发现,BA 患者血清中 miR-200b/429 簇显著升高,有望成为未来的临床诊断指标之一。且 miR-200b/429 簇的功能可能与肝

外胆管的破坏相关。前文中谈及 miR-21 与肝纤维化的关系,然而在 Goldschmidt 等^[21]的研究中,BA 患者的循环 miR-21 虽然显著升高,但与肝纤维化并无密切关系。

Dong 等^[22]研究表明,BA 患者血清中 miR-4429 表达水平明显降低,受试者曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.789,灵敏度、特异度分别达 83.33% 及 80%;血清 miR-4689 的表达水平升高, AUC 为 0.722,灵敏度、特异度分别达 66.67% 和 80%。Peng 等^[23]证实,与非 BA 胆汁淤积病人比较,BA 患者 miR140-3p 表达显著降低, AUC 为 0.75,灵敏度和特异度分别达 66.7% 和 79.1%。Shan 等^[24]发现 miR499 的 rs3746444 A > G 多态性可能是肝移植后 BA 患者疾病风险增高以及更长恢复期的基因决定因素,能够作为判断预后的指标之一。

二、DNA 甲基化

DNA 甲基化是哺乳动物基因组中常见的表观遗传机制,主要通过 DNA 甲基化酶 (例如 DNMT 家族等) 使得特定基因的 CpG 位点甲基化,从而抑制其转录活性,影响基因表达^[25]。近年来与 BA 相关的 DNA 甲基化研究大多与免疫炎症反应与肝纤维化研究相关。

(一) DNA 甲基化参与 BA 发病的可能机制

1. T 细胞相关机制 既往研究认为,CD4⁺T 细胞在 BA 发生发展中发挥重要作用,而 Dong 等^[26]研究发现,与健康对照相比,从 BA 患者身上提取的 CD4⁺T 细胞的基因组 DNA 表现出了低甲基化。在 BA 患者 CD4⁺T 细胞中,除 DNA 甲基转移酶 DNMT1 和 DNMT3a 的 mRNA 水平均显著降低外,甲基-DNA 结合域蛋白 (methyl-DNA-binding domain proteins, MBD1) 的表达水平也显著降低,这证实了其基因组 DNA 的低甲基化水平。此外, γ 干扰素的 mRNA 水平也显著增加,且其基因启动子区也呈低甲基化,说明 IFN- γ 的表达与 DNA 甲基化水平呈负相关。这表明 CD4⁺T 细胞中基因组甲基化水平的变化可能通过调节相关细胞因子 (如 IFN- γ 等) 的表达,从而造成 BA 的发生及进展。

研究表明,CD11a 在 BA 患者的 CD4⁺T 细胞上呈现明显的低表达,这与 CD11a 启动子区域的超甲基化是相关的^[27]。运用 DNA 甲基化抑制剂可以降低 CD11a 启动子的甲基化,并提高 CD11a 的 mRNA 水平。因此,可以证明 CD11a 基因座的 DNA 超甲基化导致了 CD4⁺T 细胞上 CD11a 的低表达。

Li 等^[28]报道了在 BA 患者及小鼠模型提取的调节性 T 细胞 (Treg 细胞) 中, Foxp3 启动子区域内 CpG 岛的甲基化水平均升高,并且注射了 DNA 甲基化抑制剂药物的 BA 小鼠出现了 BA 表型的缓解。因而 Foxp3 启动子的甲基化状态异常可能导致 Treg 抑制免疫炎症的功能受损,进而加剧 BA 中的炎症性损伤。这些研究表明在免疫细胞方向上,关于 DNA 甲基化的研究能够进一步揭露 BA 的发病机制。

2. 细胞因子相关机制 如前文所述, IFN- γ 在 BA 发病过程中发挥着重要的调节作用。Mattgews 等^[29]在斑马鱼中发现,由基因或药物抑制引起的 DNA 甲基化能够造成肝内胆管缺损及肝内 γ 干扰素通路基因的高表达。并且,与其他胆汁淤积性患者相比,从 BA 患者提取的胆管细胞中 DNA 甲基化显著减少。由此可以推断, γ 干扰素信号通路的表观遗传学活化是 BA 肝内胆管缺损的普遍病因机制。在 Cui 等^[30]的另一项研究中,他们在斑马鱼中验证通过抑制 DNA 甲基化能够增加 γ 干扰素的表达,并且给发育中的斑马鱼注射 γ 干扰素可以造成胆管缺损,而这些缺损与胆管细胞增生的减缓相关。在最近的研究中, Yang 等^[31]发现, miRNA-29b/142-5p 的表达水平升高,能够靶向抑制 DNMT1 表达,从而降低全基因甲基化的水平,进一步导致了甲基化敏感的 γ 干扰素基因表达水平升高,最终升高了 γ 干扰素的水平。由此提示细胞因子相关的 DNA 甲基化在 BA 的发生发展过程中起着重要作用。

3. 其他相关研究 Cofer 等^[32]利用甲基化芯片技术,证实了 BA 组织中血小板源性生长因子 A (platelet derived growth factor A, PDGFA) 基因座是最显著的低甲基化区域,同时也发现了 PDGFA 蛋白特异分布于人的胆管细胞中。他们将 PDGFA 蛋白二聚体注入斑马鱼体内,发现 DGFA 蛋白二聚体能够引起发育性和功能性的胆管缺损。此外,在斑马鱼中 Hedgehog 通路的激活也能引起 PDGFA 的表达增加,提示 DNA 去甲基化是一个能够调节 BA 相关基因过表达的特异因素,也提示 PDGFA 可能促进 BA 的发展。

(二) DNA 甲基化与 BA 的诊断预后

Udomsinprasert 等^[33]通过对外周血白细胞的重复杂件的甲基化水平测量,证明了全基因甲基化、8-OHdG 以及相对端粒长度之间的关系,并报道了 BA 患者中 Alu 和 LINE-1 (long interspersed nuclear element-1) 存在显著的低甲基化,且甲基化降低与患者的预后不良相关。随后他们又通过对外周血白细

胞及肝组织的分析发现,BA 患者中 autotaxin(ATX)启动子可见特异性 CpG 甲基化减少,并且晚期患者 ATX 启动子甲基化的水平低于早期患者^[34]。此外与对照组相比,BA 患者的 ATX 表达明显升高。因此,外周血 ATX 以及启动子甲基化的水平能够用来评估术后 BA 患者肝纤维化的进展,且 ATX 的高水平表达以及启动子的低甲基化可能参与了 BA 肝纤维化的进展。

三、表观遗传学研究的其他方面

除 miRNA 及 DNA 甲基化以外,表观遗传学研究较多的方向还有组蛋白修饰、环状 RNA(circRNA, circ-RNA)以及长链非编码 RNA(long-noncoding RNA, LncRNA)等,但目前研究中,这些方向上关于 BA 的研究较前述为少。

(一)组蛋白修饰

组蛋白修饰是指组蛋白 N 端的共价修饰,包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、ADP 核糖基化等。通过相对应的酶类进行修饰后,组蛋白可能参与了转录阻遏调节等途径,对基因的表达进行调节。其中组蛋白乙酰化及组蛋白甲基化是组蛋白修饰研究的重要组成部分^[35,36]。Barbier 等^[37]研究表明 prohibitin-1(PHB1)在胆汁淤积性肝损伤中起着重要的调节作用。PHB1 通过调节组蛋白去乙酰化酶 4(histone deacetylase 4, HDAC4)的活性来控制特异的表观遗传学标记,最终促进肝损伤以及纤维化。而组蛋白甲基化修饰的 BA 相关研究目前尚未见报道,但组蛋白修饰在 BA 的病理进程中应该起着一定的作用。

(二)LncRNA

LncRNA 是指核苷酸数量超过 200 个的 RNA,不具备编码蛋白质的功能。LncRNA 能够通过增强或阻遏转录因子、增强子、沉默子等以及调节蛋白质的翻译及修饰等途径,在转录及转录后水平对基因表达进行调节^[38]。Nuerzhati 等^[39]研究发现 BA 患者肝组织中 LncRNA 膜联蛋白 A2 假基因 3(Annexin A2 pseudogene 3, ANXA2P3)表达升高,并证实 ANXA2P3 能够通过膜联蛋白 A2(ANXA2)减少肝细胞凋亡,这可能对 BA 患者的肝损伤进展具有保护作用。

LncRNA H19 在人类肝脏疾病和多个胆汁淤积性肝损伤动物模型中被报道上调,包括 CCl₄ 诱导的肝脏损伤、BDL 诱导的胆汁淤滞损伤等模型,这说明 H19 在胆汁淤积性肝损伤疾病进展中具有重要作用^[40,41]。而 Xiao 等^[42]通过研究 LncRNA H19 在

BA 发生发展中的调节作用,表明 H19 能够通过调节 S1PR2/SphK2 和 let-7/HMGA2 信号通路,促进胆管细胞的增殖和肝纤维化。

(三)其他

近年来表观遗传学研究热点还包括 6-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A),这是真核细胞生物中信使 RNA(messenger RNA, mRNA)最为常见的一种 RNA 转录后修饰,在 mRNA 剪接、稳定性、出核转运及 RNA 与蛋白质相互作用等方面有重要作用^[43,44]。另一热点是环状 RNA(circular RNA, circRNA),它能够通过对 miRNA 的调控进而影响细胞功能^[45]。虽然 m⁶A 甲基化及 circRNA 很有可能在 BA 的发生发展中起着作用,但目前的研究中尚未报道二者在 BA 中有何功能。

四、小结

近年来表观遗传学是生物医学领域的研究热点,其相关方面均可能在 BA 的发生、发展中起着重要作用。表观遗传学的改变可以在特定的方法下测出,因而能够在 BA 的诊断以及预后评价方面发挥重要作用,例如 miRNA 以及 DNA 甲基化水平未来可能成为 BA 临床诊断及预后评价的有效指标。表观遗传学的某些改变具有可逆性,能够通过特定方式进行改变,这为表观遗传学在治疗学上的应用提供了极大的可能^[46-48]。

表观遗传学涉及多方面的基因调控环节,而各方面的调控并非各自独立,如肝纤维化机制中 LncRNA、miRNA 及 DNA 甲基化之间的相互作用。也有文献报道, RNA 之间也存在竞争性内源 RNA 调控机制: LncRNA/circRNA 能够通过竞争性结合 miRNA,从而调控 miRNA 对 mRNA 的抑制作用^[49]。虽然目前 BA 关于组蛋白修饰、LncRNA、circRNA 和 m⁶A 甲基化的研究较少,但其可能与 miRNA、DNA 甲基化等相互交叉发挥作用。因此,进一步深入研究并构建 BA 的表观遗传调控网络,将会是接下来的研究重点。表观遗传学的深入研究将为 BA 的诊断、预后评估以及治疗带来新的希望。

参考文献

- 1 Govindarajan KK. Biliary atresia: Where do we stand now? [J]. World J Hepatol, 2016, 8(36): 1593-1601. DOI: 10.4254/wjh.v8.i36.1593.
- 2 Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes [J].

- Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(6):342-352. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.74.
- 3 Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Clues to the etiology of bile duct injury in biliary atresia[J]. Semin Liver Dis, 2012, 32(4):307-316. DOI:10.1055/s-0032-1329899.
- 4 Olaizola P, Lee-law PY, Arbelaiz A, et al. MicroRNAs and extracellular vesicles in cholangiopathies[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(4 Pt B):1293-1307. DOI:10.1016/j.bbdis.2017.06.026.
- 5 Hand NJ, Horner AM, Master ZR, et al. MicroRNA profiling identifies miR-29 as a regulator of disease-associated pathways in experimental biliary atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 54(2):186-192. DOI:10.1097/MPG.0b013e318244148b.
- 6 Xiao Y, Wang J, Yan W, et al. Dysregulated miR-124 and miR-200 expression contribute to cholangiocyte proliferation in the cholestatic liver by targeting IL-6/STAT3 signalling[J]. J Hepatol, 2015, 62(4):889-896. DOI:10.1016/j.jhep.2014.10.033.
- 7 Bessho K, Shanmukhappa K, Sheridan R, et al. Integrative genomics identifies candidate microRNAs for pathogenesis of experimental biliary atresia[J]. BMC Syst Biol, 2013, 7:104. DOI:10.1186/1752-0509-7-104.
- 8 De Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions[J]. J Pediatr (Rio J), 2007, 83(2):105-120. DOI:10.2223/JPED.1608.
- 9 Hsu YA, Lin CH, Lin HJ, et al. Effect of microRNA-155 on the interferon-gamma signaling pathway in biliary atresia[J]. Chin J Physiol, 2016, 59(6):315-322. DOI:10.4077/cjp.2016.Bae419.
- 10 Zhao R, Dong R, Yang Y, et al. MicroRNA-155 modulates bile duct inflammation by targeting the suppressor of cytokine signaling 1 in biliary atresia[J]. Pediatr Res, 2017, 82(6):1007-1016. DOI:10.1038/pr.2017.87.
- 11 Li QJ, Chau J, Ebert PJ, et al. miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection[J]. Cell, 2007, 129(1):147-161. DOI:10.1016/j.cell.2007.03.008.
- 12 Diaz R, Kim JW, Hui JJ, et al. Evidence for the epithelial to mesenchymal transition in biliary atresia fibrosis[J]. Hum Pathol, 2008, 39(1):102-115. DOI:10.1016/j.humpath.2007.05.021.
- 13 Shen W, Chen G, Dong R, et al. MicroRNA-21/PTEN/Akt axis in the fibrogenesis of biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(12):1738-1741. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.09.009.
- 14 Ye Y, Li Z, Feng Q, et al. Downregulation of microRNA-145 may contribute to liver fibrosis in biliary atresia by targeting ADD3[J]. PLoS One, 2017, 12(9):e0180896. DOI:10.1371/journal.pone.0180896.
- 15 Dong R, Zheng Y, Chen G, et al. miR-222 overexpression may contribute to liver fibrosis in biliary atresia by targeting PPP2R2A[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015, 60(1):84-90. DOI:10.1097/mpg.0000000000000573.
- 16 Xiao Y, Wang J, Chen Y, et al. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stellate cells by activating PI3K/Akt signaling[J]. Cell Signal, 2014, 26(5):925-932. DOI:10.1016/j.cellsig.2014.01.003.
- 17 Zhao D, Luo Y, Xia Y, et al. MicroRNA-19b Expression in Human Biliary Atresia Specimens and Its Role in BA-Related Fibrosis[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(3):689-698. DOI:10.1007/s10620-016-4411-z.
- 18 Shen WJ, Dong R, Chen G, et al. microRNA-222 modulates liver fibrosis in a murine model of biliary atresia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(1):155-159. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.02.065.
- 19 Wang JY, Li ZH, Ye M, et al. Effect of miR-29c and miR-129-5p on epithelial-mesenchymal transition in experimental biliary atresia mouse models[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(3). DOI:10.4238/gmr.15037753.
- 20 Zahm AM, Hand NJ, Boateng LA, et al. Circulating microRNA is a biomarker of biliary atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 55(4):366-369. DOI:10.1097/MPG.0b013e318264e648.
- 21 Goldschmidt I, Thum T, Baumann U. Circulating miR-21 and miR-29a as Markers of Disease Severity and Etiology in Cholestatic Pediatric Liver Disease[J]. J Clin Med, 2016, 5(3):28. DOI:10.3390/jcm5030028.
- 22 Dong R, Shen Z, Zheng C, et al. Serum microRNA microarray analysis identifies miR-4429 and miR-4689 are potential diagnostic biomarkers for biliary atresia[J]. Sci Rep, 2016, 6:21084. DOI:10.1038/srep21084.
- 23 Peng X, Yang L, Liu H, et al. Identification of Circulating MicroRNAs in Biliary Atresia by Next-Generation Sequencing[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(5):518-523. DOI:10.1097/mpg.0000000000001194.
- 24 Shan Y, Shen N, Han L, et al. MicroRNA-499 Rs3746444 polymorphism and biliary atresia[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(4):423-428. DOI:10.1016/j.dld.2015.11.014.
- 25 Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(1):23-38. DOI:10.1038/npp.2012.112.
- 26 Dong R, Zhao R, Zheng S. Changes in epigenetic regulation of CD4 + T lymphocytes in biliary atresia[J]. Pediatr Res,

- 2011, 70(6):555–559. DOI:10.1203/PDR.0b013e318232a949.
- 27 Dong R, Zhao R, Zheng S, et al. Abnormal DNA methylation of ITGAL (CD11a) in CD4+ T cells from infants with biliary atresia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(3):986–990. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.12.054.
 - 28 Li K, Zhang X, Yang L, et al. Foxp3 promoter methylation impairs suppressive function of regulatory T cells in biliary atresia [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(6):G989–G997. DOI:10.1152/ajpgi.00032.2016.
 - 29 Matthews RP, Eaclaure SF, Mugnier M, et al. DNA hypomethylation causes bile duct defects in zebrafish and is a distinguishing feature of infantile biliary atresia [J]. *Hepatology*, 2011, 53(3):905–914. DOI:10.1002/hep.24106.
 - 30 Cui S, Eaclaure SF, Matthews RP. Interferon-gamma directly mediates developmental biliary defects [J]. *Zebrafish*, 2013, 10(2):177–183. DOI:10.1089/zeb.2012.0815.
 - 31 Yang Y, Jin Z, Dong R, et al. MicroRNA-29b/142-5p contribute to the pathogenesis of biliary atresia by regulating the IFN-gamma gene [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5):545. DOI:10.1038/s41419-018-0605-y.
 - 32 Cofer ZC, Cui S, Eaclaure SF, et al. Methylation Microarray Studies Highlight PDGFA Expression as a Factor in Biliary Atresia [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151521. DOI:10.1371/journal.pone.0151521.
 - 33 Udomsinprasert W, Kitkumthorn N, Mutirangura A, et al. Global methylation, oxidative stress, and relative telomere length in biliary atresia patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26969. DOI:10.1038/srep26969.
 - 34 Udomsinprasert W, Kitkumthorn N, Mutirangura A, et al. Association between Promoter Hypomethylation and Overexpression of Autotaxin with Outcome Parameters in Biliary Atresia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0169306. DOI:10.1371/journal.pone.0169306.
 - 35 Kooistra SM, Helin K. Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(5):297–311. DOI:10.1038/nrm3327.
 - 36 Emmett MJ, Lazar MA. Integrative regulation of physiology by histone deacetylase 3 [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2):102–115. DOI:10.1038/s41580-018-0076-0.
 - 37 Barbier-Torres L, Beraza N, Fernandez-Tussy P, et al. Histone deacetylase 4 promotes cholestatic liver injury in the absence of prohibitin-1 [J]. *Hepatology*, 2015, 62(4):1237–1248. DOI:10.1002/hep.27959.
 - 38 Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81:145–166. DOI:10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
 - 39 Nuerzhati Y, Dong R, Song Z, et al. Role of the long non-coding RNA Annexin A2 pseudogene 3/Annexin A2 signaling pathway in biliary atresia-associated hepatic injury [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2):739–748. DOI:10.3892/ijmm.2018.4023.
 - 40 Zhang Y, Liu C, Barbier O, et al. Bcl2 is a critical regulator of bile acid homeostasis by dictating Shp and LncRNA H19 function [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20559. DOI:10.1038/srep20559.
 - 41 Li X, Liu R, Huang Z, et al. Cholangiocyte-derived exosomal long noncoding RNA H19 promotes cholestatic liver injury in mouse and humans [J]. *Hepatology*, 2018, 68(2):599–615. DOI:10.1002/hep.29838.
 - 42 Xiao Y, Liu R, Li X, et al. Long Noncoding RNA H19 Contributes to Cholangiocyte Proliferation and Cholestatic Liver Fibrosis in Biliary Atresia [J]. *Hepatology*, 2019, 70(5):1658–1673. DOI:10.1002/hep.30698.
 - 43 Edupuganti RR, Geiger S, Lindeboom RG, et al. N(6)-methyladenosine (m(6)A) recruits and repels proteins to regulate mRNA homeostasis [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(10):870–878. DOI:10.1038/nsmb.3462.
 - 44 Liu N, Dai Q, Zheng G, et al. N(6)-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions [J]. *Nature*, 2015, 518(7540):560–564. DOI:10.1038/nature14234.
 - 45 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441):384–388. DOI:10.1038/nature11993.
 - 46 Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3):203–222. DOI:10.1038/nrd.2016.246.
 - 47 Ozcan G, Ozpolat B, Coleman RL, et al. Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 87:108–119. DOI:10.1016/j.addr.2015.01.007.
 - 48 Zhang H, Pandey S, Travers M, et al. Targeting CDK9 Reactivates Epigenetically Silenced Genes in Cancer [J]. *Cell*, 2018, 175(5):1244–1258. e1226. DOI:10.1016/j.cell.2018.09.051.
 - 49 He Z, Yang D, Fan X, et al. The Roles and Mechanisms of LncRNAs in Liver Fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1482. DOI:10.3390/ijms21041482.

(收稿日期:2020-07-24)

本文引用格式:詹镛,郑珊.胆道闭锁的表观遗传学研究进展[J].临床小儿外科杂志,2021,20(11):1070–1075. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.11.014.

Citing this article as: Zhan Y, Zheng S. Research advances of epigenetics in biliary atresia [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(11):1070–1075. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.11.014.