·论著·

组蛋白去甲基化酶 KDM5C 在炎症性肠病中的作用研究

陈　萍　朱　华　余亚莉　毛宇娟　卓明星　陈　敏　叶　梅

【摘要】 目的　探讨组蛋白去甲基化酶 KDM5C 在炎症性肠病(IBD)发展过程中的作用及机制。方法　利用生物信息学技术分析 KDM5C 在 IBD 患者和正常人肠黏膜中的差异表达情况。收集 2019 年 11 月至 2020 年 9 月期间在武汉大学中南医院接受手术治疗的 8 例溃疡性结肠炎(UC)患者、10 例克罗恩病(CD)患者的结肠黏膜组织标本，另选择 7 例结肠息肉患者的结肠黏膜组织标本作为正常对照。采用实时荧光定量 PCR(real-time qPCR)法检测各组结肠黏膜组织中 *KDM5C* mRNA 的相对表达量。采用 2.5%葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导慢性小鼠结肠炎模型，将 SPF 级 C57BL/6 野生型(WT)小鼠随机分为对照组 1(WT 小鼠)和实验组 1(WT 小鼠＋2.5% DSS)。采用 3% DSS 诱导急性小鼠结肠炎模型，将 SPF 级 C57BL/6 WT 小鼠和 KDM5C 基因敲除($KDM5C^{-/-}$)小鼠分为对照组 2、实验组 2(WT 小鼠＋3% DSS)及实验组 3($KDM5C^{-/-}$小鼠＋3% DSS)。每天记录各组小鼠的体质量变化、活动情况和粪便性状，并评估疾病活动指数(DAI)。造模后处死小鼠并测量结肠长度，H-E 染色观察各组结肠组织的病理变化、real-time qPCR 法检测各组结肠组织中 *TNF-α*、干扰素-γ(*IFN-γ*)、*IL-6*、*IL-1β* 的 mRNA 相对表达量。结果　与对照组 1 相比，实验组 1 结肠组织中 *KDM5C* mRNA 相对表达量明显下降($P<0.05$)。与对照组 2 相比，实验组 2 结肠组织中 *TNF-α*、*IFN-γ*、*IL-6*、*IL-1β* 的 mRNA 相对表达量明显升高($P<0.05$)，实验组 3 结肠组织中上述炎性因子的 mRNA 相对表达量进一步升高。H-E 染色显示，与实验组 2 相比，实验组 3 的结肠黏膜损伤更严重。结论　*KDM5C* 基因敲除可促进炎性因子表达并加重 DSS 诱导的急性小鼠结肠炎，提示 KDM5C 发挥了抗炎作用，表观遗传可能通过调控炎性因子的表达而参与结肠炎的发生、发展。

【关键词】 炎症性肠病；炎性因子；KDM5C；表观遗传；组蛋白修饰
DOI：10.3969/j.issn.1673-534X.2021.04.011

Role of histone demethylase KDM5C in inflammatory bowel disease

CHEN Ping, ZHU Hua, YU Yali, MAO Yujuan, ZHUO Mingxing, CHEN Min, YE Mei. Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei Clinical Research Center of Intestinal and Colorectal Diseases, Hubei Clinical Center and Key Laboratory of Intestinal and Colorectal Diseases, Wuhan 430071, *China*

【**Abstract**】 **Objective**　This paper intends to explore the role of histone demethylase KDM5C in the development of inflammatory bowel disease (IBD). **Methods**　The bioinformatics technology was used to analyze the differential expression of KDM5C in the intestinal mucosa of IBD patients and normal people. Intestinal mucosal tissue of 8 patients with ulcerative colitis (UC) and 10 patients with Crohn's disease

基金项目：国家自然科学基金资助项目(81870391)，武汉大学医学部医学腾飞计划-重大科研项目(基础医学)(TFJC2018004)
作者单位：430071　武汉大学中南医院消化内科　湖北省肠病临床研究中心　肠病湖北省重点实验室
通信作者：叶梅，Email：wumeiye08@163.com；陈敏，Email：chenmin8106@aliyun.com

(CD) were collected who underwent surgical treatment in Zhongnan Hospital of Wuhan University from November 2019 to September 2020. In addition, the intestinal mucosal tissue of 7 patients with colon polyps were selected as normal controls. The real-time qPCR was used to detect the expression of *KDM5C* mRNA in the intestinal mucosa tissues of each group. 2.5% dextran sodium sulfate (DSS) was used to induce a chronic mouse colitis model, and the SPF C57BL/6 wild-type (WT) mice were randomly divided into Control group 1 (WT mice) and Experimental group 1 (WT mice + 2.5% DSS). 3% DSS was used to induce acute mouse colitis model, and the SPF grade C57BL/6 WT mice and *KDM5C* gene knockout ($KDM5C^{-/-}$) mice were divided into Control group 2, Experimental group 2 (WT mice + 3% DSS), and Experimental group 3 ($KDM5C^{-/-}$ mice + 3% DSS). The body weight changes, activity status, and fecal traits of each group were recorded every day, and the disease activity index (DAI) was evaluated. After modeling, the mice were sacrificed and the colon lengths were measured. The pathological changes of the colon tissues of each group were observed by H-E staining. The real-time qPCR was used to detect the relative expression of *TNF-α*, *interferon-γ* (*IFN-γ*), *IL-6*, and *IL-1β* mRNA in colon tissues of each group. **Results** Compared with Control group 1, the relative expression of *KDM5C* mRNA in the colon tissue of Experimental group 1 is decreased significantly ($P<0.05$). Compared with Control group 2, the relative expression of *TNF-α*, *IFN-γ*, *IL-6*, and *IL-1β* mRNA in the colon tissue of Experimental group 2 is significantly increased ($P<0.05$). The relative expression of the above-mentioned inflammatory factors mRNA in the colon tissue of Experimental group 3 further increased. H-E staining shows that compared with Experimental group 2, Experimental group 3 has more serious colonic mucosal damage. **Conclusions** *KDM5C* gene knockout can promote the expression of inflammatory factors and aggravate DSS-induced acute mouse colitis, suggesting that KDM5C exerts an anti-inflammatory effect, and epigenetics may participate in the occurrence and development of colitis by regulating the expression of inflammatory factors.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Inflammatory factor; KDM5C; Epigenetic; Histone modification

炎症性肠病(IBD)是一种非特异性的肠道慢性炎性疾病,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),其发病机制目前尚未完全明确。多项研究显示,表观遗传通过调控基因表达、影响炎性反应表型而参与 IBD 的发生、发展。UC 患者结肠组织中总基因组 DNA 甲基化水平明显低于正常人,且其在疾病活动期的水平也明显低于非活动期[1]。Tsaprouni 等[2]在 2,4,6-TNBS 诱导的慢性结肠炎小鼠和 CD 患者肠黏膜中均发现组蛋白 H4(赖氨酸残基 8、12 位点)高乙酰化。用葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的急性结肠炎模型研究发现,结肠炎组织中一氧化氮合酶(iNOS)、IL-6 和 TNF-α 等炎性因子呈高表达,其基因启动子区域 H3K27ac 的富集水平也显著升高[3]。

KDM5C 是由 X 染色体编码转录的去甲基化酶,可以催化组蛋白 H3K4me2/3 脱甲基,使 H3K4me2/3 的激活转录作用减弱,在维持 DNA 准确复制、神经系统发育和肿瘤细胞增殖等方面起着重要作用[4]。近年来研究显示,KDM5C 在结肠癌、前列腺癌和肝细胞癌中呈高表达[5-6],在结肠癌细胞中沉默 KDM5C 可降低其对奥沙利铂的耐药性[7]。而在胆管细胞癌中,KDM5C 可通过参与脂肪酸代谢抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移[8]。目前尚未见 KDM5C 在自身免疫性疾病及炎性疾病中的相关研究报道。本研究用葡聚糖硫酸纳(DSS)诱导小鼠慢性结肠炎模型,检测 KDM5C 的表达变化,并利用 KDM5C 基因敲除($KDM5C^{-/-}$)小鼠建立急性结肠炎模型,探讨 KDM5C 在小鼠结肠炎进程中的作用及机制,为进一步研究 KDM5C 在结肠炎发病机制中的作用提供依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集 2019 年 11 月至 2020 年 9 月期间在武汉大学中南医院接受手术治疗的 8 例溃疡性结肠炎(UC)患者、10 例克罗恩病(CD)患者的结肠黏膜组织标本,另选择 7 例结肠息肉患者的结肠黏膜组织标本作为正常对照。取材后将标本迅速保存于 −80 ℃冰箱以备实时荧光定量 PCR(real-time qPCR)等检测使用。所有患者均知情同意,本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2　实验动物

本研究采用 26 只无特定病原体(SPF)级 C57BL/6 野生型(WT)雄性小鼠,6～8 周龄,体质量为 18～22 g,由本院动物实验中心提供。KDM5C$^{-/-}$小鼠雄性纯合子 3 只(C57BL/6 小鼠),6～8 周龄,体质量为 16～19 g,由武汉大学基础医学院李枫教授惠赠。小鼠饲养在 SPF 环境中,恒温(21 ℃～22 ℃),12 h 明暗循环,自由饮水饮食。在实验开始前,小鼠适应性喂养 1 周。

1.3　主要材料与试剂

葡聚糖硫酸钠(DSS)购自美国 MP Biomedicals 公司。多聚甲醛、H-E 染液购自 Biosharp 公司。EASY spin 组织/细胞 RNA 快速提取试剂盒购自北京艾德莱生物科技有限公司。逆转录试剂盒购自日本 Toyobo 公司。SYBR-Green real-time qPCR 试剂盒购于康为世纪生物科技有限公司。引物由武汉擎科生物技术有限公司合成。

1.4　构建小鼠慢性结肠炎模型

将小鼠随机分为实验组 1(n = 10)和对照组 1(n = 10)。参照 chen 等[9]的方法构建慢性结肠炎模型。将 DSS 粉末溶于高压灭菌蒸馏水配制成 2.5% DSS 溶液,实验组 1 小鼠自由饮用 2.5%DSS 溶液 7 d后饮用蒸馏水 14 d,如此循环 3 次,末次给药后第 5 天处死小鼠,对照组 1 小鼠全程自由饮用蒸馏水。每天观察记录小鼠的体质量、粪便性状和粪便带血情况。于第 54 天断颈处死两组小鼠,解剖取出完整结肠,取 2 cm 远端结肠,用 4%多聚甲醛溶液固定后行病理检查。将剩余结肠组织保存于－80 ℃冰箱备用。

1.5　构建小鼠急性结肠炎模型

将小鼠分为对照组 2(WT 小鼠)、实验组 2(WT 小鼠＋3%DSS)和实验组 3(KDM5C$^{-/-}$小鼠＋3%DSS),每组 3 只小鼠。参照 Bauer 等[10]的方法构建小鼠急性结肠炎模型。将 DSS 粉末溶于高压灭菌蒸馏水配制成 3%DSS 溶液,实验组 2 和实验组 3 小鼠给予自由饮用 3%DSS 溶液 7 d,对照组 2 全程自由饮用蒸馏水。每天观察并记录各组小鼠的体质量、粪便性状和粪便带血情况、毛色及活动状况。疾病活动指数评分(DAI)参照 Wirtz 等[11]的评分标准,详见表 1。于第 8 天断颈处死各组小鼠,取完整结肠,测量长度并拍照。取 2 cm 远端结肠,用 4%多聚甲醛溶液固定后行病理检查。将剩余结肠组织保存于－80 ℃冰箱备用。

表 1　DAI 评估标准

分数	体质量下降/%	粪便性状	粪便隐血/便血
0	无	正常	正常
1	1～5	松散但成型	正常
2	6～10	松散	隐血阳性
3	11～18	松散湿润	隐血阳性
4	＞18	水样便	肉眼血便

1.6　小鼠结肠组织切片制备

处死小鼠后取 0.5 cm 远端结肠,置于 4%多聚甲醛溶液中固定,经乙醇脱水,先行透明处理,再完成浸蜡、包埋、切片、烤片和切片脱蜡处理。脱蜡蒸馏水浸洗 2 min 后行 H-E 染色,染色完成后自来水洗涤,透明,封片。最后进行镜检及图像采集分析。

1.7　real-time qPCR 检测

将收集的人体结肠标本、急性和慢性结肠炎模型小鼠的结肠组织称重,按照 EASY spin 组织/细胞 RNA 快速提取试剂盒操作说明书提取总 RNA,根据 OD260/OD280 比值估测 RNA 质量,比值在 1.8～2.0 满足实验要求。取 2 μg 总 RNA 为模板逆转录成 cDNA,高压灭菌蒸馏水稀释 2 倍,以 GAPDH 为内参,Real-time qPCR 法检测 *KDM5C*、*TNF-α*、干扰素-γ(*IFN-γ*)、*IL-6* 和 *IL-1β* mRNA 的相对表达量。逆转录反应条件:65 ℃ 5 min,37 ℃ 15 min,98 ℃ 5 min。real-time qPCR 反应条件:95 ℃预变性 10 min,95 ℃变性 10 min,56 ℃～64 ℃退火 30 s,72 ℃延伸,共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因相对表达量。每个实验至少重复 3 次,real-time qPCR 引物序列见表 2。

表 2　引物序列

基因名称	物种	序列
GAPDH	人	正向:5′-ACAACTTTGGTATCGTGGAAGG-3′ 反向:5′- GCCATCACGCCACAGTTTC -3′
KDM5C	人	正向:5′- GGGTCCGACGATTTCCTACC-3′ 反向:5′- ATGCCCGATTTCTCTGCGATG-3′
GAPDH	鼠	正向:5′- TGACCTCAACTACATGGTCTACA-3′ 反向:5′- CTTCCCATTCTCGGCCTTG-3′
KDM5C	鼠	正向:5′- GACCCATCGCCGAGAAGTC-3′ 反向:5′- TCGGGGAGTAAACCTGAAGTT-3′
TNF-α	鼠	正向:5′- CAGGCGGTGCCTATGTCTC-3′ 反向:5′- CGATCACCCCGAAGTTCAGTAG-3′
IFN-γ	鼠	正向:5′- AGCCCATTGAACCTGGACTG-3′ 反向:5′- ACCCAATCAGCGTTTCTCGT-3′
IL-6	鼠	正向:5′- TCTATACCACTTCACAAGTCGGA-3′ 反向:5′- GAATTGCCATTGCACAACTCTTT-3′
IL-1β	鼠	正向:5′- TTCAGGCAGGCAGTATCACTC-3′ 反向:5′- GAAGGTCCACGGGAAAGACAC-3′

1.8　生物信息学数据获取

利用生物信息学技术分析 KDM5C 在 IBD 患者和正常人肠黏膜中的差异表达情况，从 GEO 数据库（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/）下载 IBD 基因芯片数据集 GSE6731，由 Chakravarti 等提交，共 36 个样本，包括 13 例 UC 患者、19 例 CD 患者的肠黏膜组织及 4 名正常人的肠黏膜组织（正常对照者）。

1.9　统计学分析

采用 Graphpad Prism 8.0 软件进行统计学分析，数据以均值 ± 标准差表示，组间比较采用单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

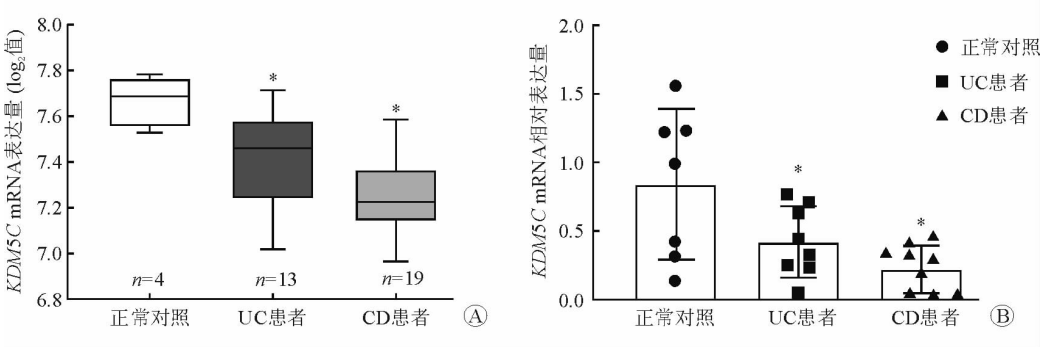
2　结果

2.1　IBD 患者及正常对照者结肠组织中的 *KDM5C* mRNA 表达比较

利用 Graphpad Prism 8.0 软件对 GSE6731 数据集进行分析，结果显示与正常对照者相比，UC、CD 患者结肠组织中的 *KDM5C* mRNA 相对表达量均明显降低，差异均有统计学意义（P 均<0.05），见图 1A。采用 real-time qPCR 法检测 UC、CD 患者及结肠息肉患者（正常对照）的结肠组织，发现与结肠息肉患者相比，UC 和 CD 患者结肠组织中的 *KDM5C* mRNA 相对表达量均明显降低，差异均有统计学意义（P 均<0.05），与生物信息学分析结果一致，见图 1B。

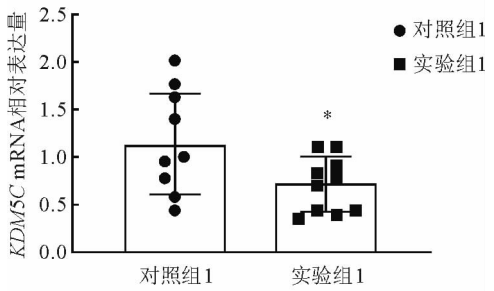
2.2　慢性结肠炎模型小鼠结肠组织中的 *KDM5C* mRNA 相对表达量比较

采用 real-time qPCR 法检测实验组 1 和对照组 1 小鼠结肠组织中的 *KDM5C* mRNA 相对表达量，结果显示实验组 1 小鼠结肠组织中的 *KDM5C* mRNA 相对表达量显著低于对照组 1，差异有统计学意义（$P<0.05$），见图 2。



注：与正常对照者比较，* $P<0.05$

图 1　UC、CD 患者和正常对照者结肠组织中的 *KDM5C* mRNA 表达量比较　**A**　GSE6731 数据集分析　**B**　real-time qPCR 法测得的 3 组 *KDM5C* mRNA 相对表达量比较

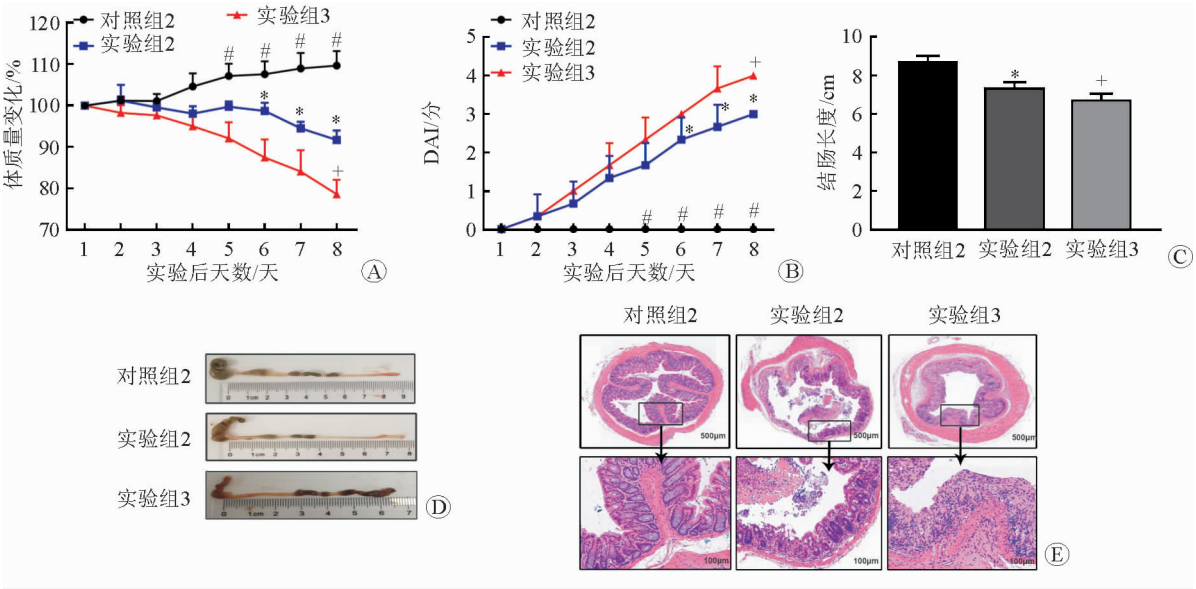


注：与对照组 1 比较，* $P<0.05$

图 2　两组小鼠结肠组织中的 *KDM5C* mRNA 相对表达量比较

2.3　急性结肠炎模型小鼠疾病表现和炎性反应评估

本研究采用 KDM5C$^{-/-}$ 小鼠进一步研究 KDM5C 在结肠炎中的作用，结果显示与对照组 2 相比，实验组 2 的体质量在第 3 天开始持续下降，实验组 3 的体质量下降更为显著；第 5 天时实验组 3 与对照组 2 的的体质量差异显著（$P<0.05$），第 8 天时实验组 2 与实验组 3 的体质量差异显著（$P<0.05$）；见图 3A。此外，与对照组 2 相比，实验组 2 的 DAI 明显升高，实验组 3 的 DAI 升高更显著，且在第 8 天时实验组 2 与实验组 3 的 DAI 差异显著（$P<0.05$），见图 3B。于构建急性结肠炎模型第 8 天处死小鼠，分离出完整的结肠组织，观察大体组织学改变：与对照组 2 相比，实验组 2 大便稀软，结肠长度明显缩短且肠腔变细、僵硬和出血；实验组 3 肠腔出血和结肠缩短较实验组 2 更显著；见图 3C、3D。结肠组织经 H-E 染色后光镜下观察（×100）示：与对照组 2 相比，实验组 2 小鼠结肠腺体结构紊乱、隐窝结构破坏，黏膜和黏膜下层水肿并伴有炎性细胞浸润；在实验组 3 小鼠肠组织中，这些炎性反应表型更为明显；见图 3E。

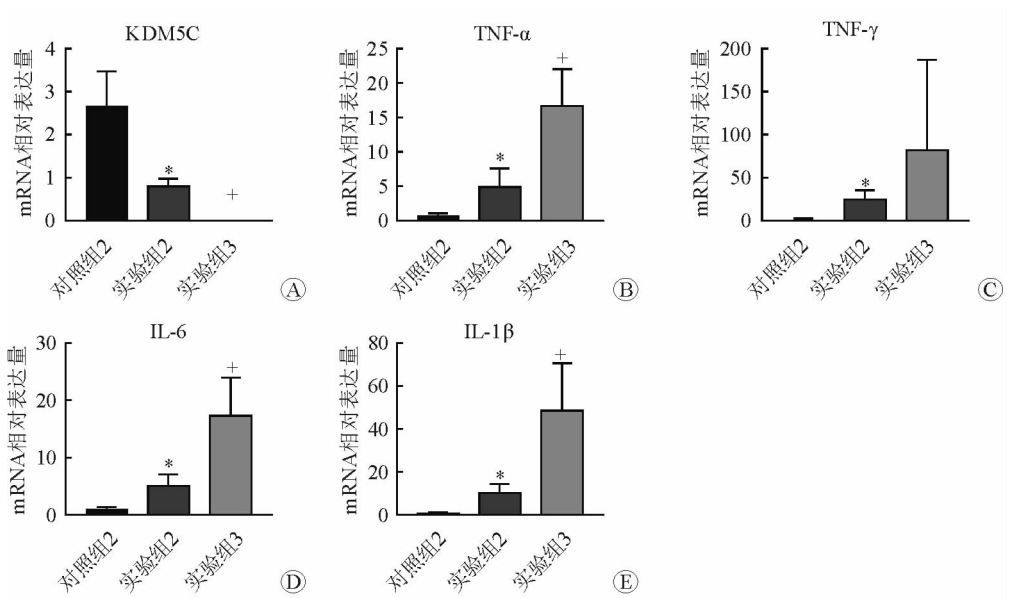


注：与对照组 2 比较，* $P<0.05$；与实验组 3 比较，# $P<0.05$；与实验组 2 比较，+ $P<0.05$

图 3　3 组小鼠的疾病表现和炎性反应评估比较　**A**　体质量下降曲线　**B**　DAI　**C**　结肠长度　**D**　完整结肠标本　**E**　远端结肠病理图　H-E 染色　×100

2.4　*KDM5C* 基因敲除对炎性因子表达的影响

为进一步研究 *KDM5C* 基因敲除加重结肠炎的潜在机制，本研究采用 real-time qPCR 法检测了急性结肠炎模型小鼠结肠组织中一些炎性因子 mRNA 相对表达量，结果显示，与对照组 2 相比，实验组 2 的 *KDM5C* mRNA 相对表达量明显下降，实验组 3 的 *KDM5C* mRNA 相对表达量极低，提示敲除成功；实验组 2 结肠组织中 *TNF-α*、*IFN-γ*、*IL-6* 和 *IL-1β* 的 mRNA 相对表达量均较对照组 2 明显升高（*P* 均<0.05）；实验组 3 小鼠结肠组织中 *TNF-α*、*IL-6* 和 *IL-1β* 的 mRNA 相对表达量较实验组 2 进一步升高（*P* 均<0.05），而 *IFN-γ* 的 mRNA 相对表达量较实验组 2 也有所升高，但差异无统计学意义（*P*>0.05）。见图 4。



注：与对照组 2 比较，* $P<0.05$；与实验组 2 比较，+ $P<0.05$

图 4　3 组小鼠结肠组织中炎性因子 mRNA 相对表达量的比较　**A**　KDM5C　**B**　TNF-α　**C**　IFN-γ　**D**　IL-6　**E**　IL-1β

3　讨论

近年来，越来越多的研究显示表观遗传修饰是免疫相关的炎性疾病的重要发病机制之一[12-13]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂 SAHA 可显著缓解小鼠

的慢性结肠炎和腹膜纤维化[14-15]。在 DSS 诱导的急性结肠炎小鼠体内注射组蛋白甲基化酶 EZH2 抑制剂，可增加骨髓来源的抑制性细胞（MDSC）富集，对缓解结肠炎及预防结肠炎相关结直肠癌有良好的疗效[16]。关于组蛋白去甲基化酶 KDM5C 在 IBD 中的作用尚未见研究报道。本研究发现在 IBD 患者和经 DSS 诱导的慢性结肠炎模型小鼠结肠组织中 KDM5C 转录水平均明显降低，提示 KDM5C 在结肠炎中可能发挥抑炎作用。进一步构建急性结肠炎模型，结果发现 KDM5C$^{-/-}$ 小鼠对 DSS 诱导的结肠炎较 WT 小鼠更易感，具体表现为小鼠体质量下降更快、DAI 更高、结肠出血及缩短更明显、肠黏膜损伤更重。由此可见，*KDM5C* 基因缺失加重了肠道炎性反应，提示 KDM5C 在 IBD 发病过程中发挥着抗炎作用。

肠黏膜免疫应答紊乱导致的细胞因子失衡是 IBD 发生、发展的核心环节。组蛋白修饰除了直接调控基因表达外，还与免疫调节、炎性反应等多种生物学功能有关。JMJD3 是组蛋白 H3K27 的去甲基化酶，不仅参与 Th17 细胞的分化，还可促进巨噬细胞向 M2 型极化[17-18]。在脂多糖（LPS）刺激的巨噬细胞中，TET2 通过招募组蛋白去乙酰化酶 HDAC1/2，下调 IL-6 的表达，从而抑制炎性反应持续发展[19]。He 等[20]发现泛素连接酶 FBXW7 可通过靶向降解 EZH2 增加 CCL2、CCL7 等趋化因子在结肠固有层聚集，从而加重肠道炎性反应。上述研究均证明组蛋白修饰可通过调节炎性因子参与 IBD 的发生、发展。近年来研究显示长链非编码 RNA LOXL1-AS1 通过 KDM5C 上调 IL-6、IL-8 的表达，从而加重骨关节炎[21]。TNF-α、IFN-γ、IL-6 和 IL-1β 等炎性因子的过量产生与肠黏膜屏障损伤及肠道慢性炎性反应密切相关，抗 TNF-α 单抗已成为治疗 IBD 的重要手段并取得良好疗效，被纳入了国内外 IBD 治疗指南[22-23]。本研究采用 real-time qPCR 法检测了小鼠结肠组织中一些炎性因子 mRNA 的相对表达量，结果发现 *KDM5C* 基因缺失可诱导结肠组织中 *TNF-α*、*IFN-γ*、*IL-6*、*IL-1β* 的 mRNA 相对表达量明显升高，与上述结论一致，提示 KDM5C 可通过抑制炎性因子表达而发挥抗炎作用。

综上所述，*KDM5C* 基因敲除可加重 DSS 诱导的结肠炎，这种效应可能是通过上调促炎因子的表达而实现的。本研究为进一步探讨 KDM5C 在结肠炎发病机制中的作用提供了依据和线索。然而，本研究尚存在不足：（1）*KDM5C* 基因敲除后上调 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* mRNA 的表达是否通过调节 H3K4 三甲基化发挥作用，有待进一步研究；（2）本研究中 *KDM5C* 基因敲除小鼠数量较少，因全身性 *KDM5C* 基因敲除小鼠存在发育迟缓和雌性纯合子致死的问题，今后本课题组将培育更多的雄性纯合子 KDM5C$^{-/-}$ 小鼠，通过模式动物深入研究其在肠道炎性反应中的作用及具体机制。

参 考 文 献

1 Glória L, Cravo M, Pinto A, et al. DNA hypomethylation and proliferative activity are increased in the rectal mucosa of patients with long-standing ulcerative colitis[J]. Cancer, 1996, 78(11): 2300-2306.

2 Tsaprouni LG, Ito K, Powell JJ, et al. Differential patterns of histone acetylation in inflammatory bowel diseases [J]. J Inflamm (Lond), 2011, 8(1): 1.

3 Guo Y, Liu Y, Zhang C, et al. The epigenetic effects of aspirin: the modification of histone H3 lysine 27 acetylation in the prevention of colon carcinogenesis in azoxymethane- and dextran sulfate sodium-treated CF-1 mice[J]. Carcinogenesis, 2016, 37(6): 616-624.

4 Wynder C, Stalker L, Doughty ML. Role of H3K4 demethylases in complex neurodevelopmental diseases [J]. Epigenomics, 2010, 2(3): 407-418.

5 Ji X, Jin S, Qu X, et al. Lysine-specific demethylase 5C promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through inhibition BMP7 expression[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 801.

6 Hong Z, Wu G, Xiang Z, et al. KDM5C is transcriptionally regulated by BRD4 and promotes castration-resistance prostate cancer cell proliferation by repressing PTEN [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114: 108793.

7 Lin H, Yang G, Yu J, et al. KDM5c inhibits multidrug resistance of colon cancer cell line by down-regulating ABCC1 [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 1205-1209.

8 Zhang B, Zhou B, Xiao M, et al. KDM5C represses FASN-mediated lipid metabolism to exert tumor suppressor activity in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1025.

9 Chen M, Li Q, Cao N, et al. Profiling of histone 3 lysine 27 acetylation reveals its role in a chronic DSS-induced colitis mouse model[J]. Mol Omics, 2019, 15(4): 296-307.

10 Bauer C, Duewell P, Mayer C, et al. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome[J]. Gut, 2010, 59(9): 1192-1199.

11 Wirtz S, Popp V, Kindermann M, et al. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation[J]. Nat Protoc, 2017, 12(7): 1295-1309.

（下转第 295 页）

93.
18 Li S, Yang Y, Ding Y, et al. Impacts of survivin and caspase-3 on apoptosis and angiogenesis in oral cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3774-3779.
19 朱恩宇, 郑斯卓, 高凯, 等. miR-346 及分泌型卷曲相关蛋白 4 在结肠癌中的表达及其对结肠癌细胞增殖的作用[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(1): 40-45.
20 谷敬锋, 吴换波, 石瑞哲, 等. SATB2 在结直肠癌癌组织中的表达及临床意义[J]. 医学临床研究, 2017, 34(10): 1959-1961.
21 Ma YN, Zhang HY, Fei LR, et al. SATB2 suppresses non-small cell lung cancer invasiveness by G9a[J]. Clin Exp Med, 2018, 18(1): 37-44.

（收稿日期：2020-08-10）
（本文编辑：林磊）

（上接第 282 页）

12 Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis[J]. Front Immunol, 2015, 6: 551.
13 Shen J, Abu-Amer Y, O'Keefe RJ, et al. Inflammation and epigenetic regulation in osteoarthritis[J]. Connect Tissue Res, 2017, 58(1): 49-63.
14 Ali MN, Choijookhuu N, Takagi H, et al. The HDAC inhibitor, SAHA, prevents colonic inflammation by suppressing pro-inflammatory cytokines and chemokines in DSS-induced colitis[J]. Acta Histochem Cytochem, 2018, 51(1): 33-40.
15 Io K, Nishino T, Obata Y, et al. Saha suppresses peritoneal fibrosis in mice[J]. Perit Dial Int, 2015, 35(3): 246-258.
16 Zhou J, Huang S, Wang Z, et al. Targeting EZH2 histone methyltransferase activity alleviates experimental intestinal inflammation[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2427.
17 Burchfield JS, Li Q, Wang HY, et al. JMJD3 as an epigenetic regulator in development and disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 67: 148-157.
18 Liu Z, Cao W, Xu L, et al. The histone H3 lysine-27 demethylase Jmjd3 plays a critical role in specific regulation of Th17 cell differentiation[J]. J Mol Cell Biol, 2015, 7(6): 505-516.
19 Zhang Q, Zhao K, Shen Q, et al. Tet2 is required to resolve inflammation by recruiting Hdac2 to specifically repress IL-6 [J]. Nature, 2015, 525(7569): 389-393.
20 He J, Song Y, Li G, et al. Fbxw7 increases CCL2/7 in CX3CR1hi macrophages to promote intestinal inflammation[J]. J Clin Invest, 2019, 129(9): 3877-3893.
21 Chen K, Fang H, Xu N. LncRNA LOXL1-AS1 is transcriptionally activated by JUND and contributes to osteoarthritis progression via targeting the miR-423-5p/KDM5C axis[J]. Life Sci, 2020, 258: 118095.
22 Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(5): 329-342.
23 Chan HC, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(2): 141-150.

（收稿日期：2020-11-13）
（本文编辑：林磊）

《国际消化病杂志》(双月刊)征订启事

《国际消化病杂志》是由上海市卫生健康委员会主管，上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所)主办的国家级学术期刊。自 1963 年创刊以来，相继入选中国学术期刊统计源期刊、中国期刊全文数据库收录期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)等知名数据库。本刊为消化系统疾病专业性刊物，学术内容涵盖消化系统疾病各领域，栏目丰富，包括论著、综述、述评、特约文稿、短篇论著、病例报告等。本刊单价为 12 元，全年定价为 72 元(邮发代号：4-299)。热忱欢迎本学科及相关学科的临床、教学及科研工作者投稿和订阅本刊。

本刊联系地址：200031　上海市建国西路 602 号　《国际消化病杂志》编辑部
Email：xiaohuafence@sina.com
Tel：021-33262060
官网地址：http://gjxhb.paperopen.com