

徐柳清, 赵培源, 刘喜红, 等. 星形胶质细胞表观遗传学调控机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(5): 126-133.
Xu LQ, Zhao PY, Liu XH, et al. Advances in the study of epigenetic regulatory mechanisms of astrocytes [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(5): 126-133.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.05.014

星形胶质细胞表观遗传学调控机制研究进展

徐柳清, 赵培源*, 刘喜红, 杜晓丹, 范孟杨, 侯俊林

(河南中医药大学, 郑州 450046)

【摘要】 星形胶质细胞 (astrocyte, AS) 是中枢神经系统最丰富的神经胶质细胞, 其参与神经系统诸多生理和病理过程。其表型的改变对中枢神经系统的健康尤为重要。表观遗传学机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控和染色质重塑等, 皆与 AS 增殖、分化、炎症等表型特征的改变紧密联系, 但这些机制如何发挥作用仍需要探索与总结。通过综述在不同的生理和病理状态下表观遗传学机制对 AS 作用的最新进展, 以期对相关疾病的认识和治疗提供新思路。

【关键词】 星形胶质细胞; 表观遗传学; 甲基化; 组蛋白修饰; 非编码 RNA

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2024) 05-0126-08

Advances in the study of epigenetic regulatory mechanisms of astrocytes

XU Liuqing, ZHAO Peiyuan*, LIU Xihong, DU Xiaodan, FAN Mengyang, HOU Junlin

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

【Abstract】 Astrocytes (AS) are the most abundant glial cells in the central nervous system and are involved in many physiological and pathological processes in the nervous system. Alterations in their phenotype are particularly important for the health of the CNS. Epigenetic mechanisms, including DNA methylation, histone modification, non-coding RNA regulation, and chromatin remodeling, are closely linked to alterations in AS proliferation, differentiation, inflammation, and other phenotypic features, but how these mechanisms function needs to be explored and summarized. By reviewing the recent advances in the role of epigenetic mechanisms in AS under various physiological and pathological states, we aim to provide new ideas for the understanding and treatment of related diseases.

【Keywords】 astrocyte; epigenetic; methylation; histone modification; non-coding RNA

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

星形胶质细胞 (astrocyte, AS) 由神经祖细胞分化而成, 占大脑胶质细胞总数的 20%~40%, 可沿放射状胶质突起的迁移而遍布中枢神经系统 (central nervous system, CNS)^[1], 对 CNS 功能的维持尤为重要。AS 的生理功能包括维持细胞内稳态、营养神经元、保证血脑屏障的形成、改善突触的形成和修剪

等^[2-6]。反应性星形胶质细胞 (reactive astrocytes, RAS) 增生是大多数神经退行性疾病 (neurodegeneration, ND) 的共有特征, 这伴随着 AS 形态的变化^[6]。AS 在病理状态下参与炎症反应、细胞凋亡、神经保护与修复和神经递质代谢等过程; 疾病和损伤状态下的 RAS 可以分化成不同亚型, 例如 A1 型

【基金项目】国家自然科学基金 (82104579); 中国博士后科学基金面上项目 (2023M731024); 河南省自然科学基金 (202300410258); 河南省高等学校青年骨干教师培养计划 (2023GGJS080); 河南省科技攻关 (242102310497)。

【作者简介】徐柳清 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中枢神经系统疾病研究。E-mail: Xlq17985@163.com

【通信作者】赵培源 (1990—), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 中医药防治中枢神经系统疾病研究。E-mail: prayertcm@163.com

AS 分泌促炎因子,形成神经炎症并加剧神经元的损伤,并进一步诱导神经元凋亡,而 A2 型 AS 分泌神经营养因子,促进神经元和组织修复,从而发挥保护神经元的作用^[7-8]。

表观遗传学是研究恒定的 DNA 序列与可变的基因表达模式之间信息流的分子过程,改变的表观模式可以随着有丝分裂进行遗传^[9],表观遗传学机制包括了 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控、染色质重塑等。通过综述表观遗传学在 AS 生理或病理过程中扮演的角色,从而认识不同机制对 AS 参与的疾病的发病机制和病变过程的影响,以期为干预 AS 表型和功能进而改善疾病提供新思路。

1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是指在 DNA 序列中靠近鸟嘌呤残基一端,给胞嘧啶残基的 5' 端加上一个由 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylme thionine, SAM)提供的甲基基团^[10-11]。这些位点称为胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(cytosine-phosphate-guanine, CpG)岛,其多富集在基因的启动子和增强子等调节区域。DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMT)催化胞嘧啶环上的 CpG 岛的甲基化,生成 5-甲基胞嘧啶来调节基因的表达^[12-13]。DNMT 主要包括维持 DNA 甲基化的 DNMT1,还包括催化 CpG 从头甲基化的 DNMT3a 和 DNMT3b^[14]。

DNMT 诱导的 DNA 甲基化可抑制 AS 的增殖。例如,DNMT1 识别 AS 中半甲基化的 DNA 并促进甲基化,敲除 DNMT1 促进 AS 的增殖^[15]。多发性硬化症患者海马体里 DNMT1 的 mRNA 水平显著增

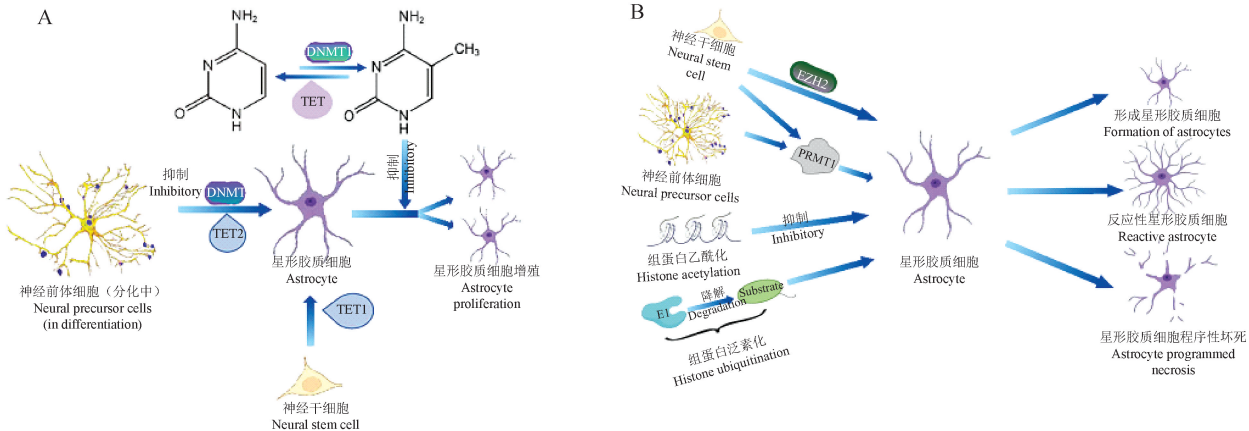
加,当抑制 DNMT 的活性时,可促使神经前体细胞向 AS 分化^[3]。

10-11 易位蛋白家族(ten-eleven translocation, TET)可以介导 DNA 去甲基化,TET 蛋白通过将 5 mC 转化为 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)等中间产物,并进一步氧化 5hmC 为 5-甲酰胞嘧啶(5fC)和 5-羧基胞嘧啶(5caC)等,最终变成非甲基化状态^[16]。抗坏血酸与 TET1 的催化域特异性结合,募集 AS 基因中 5hmC 富集区域里转录因子(nuclear factor I, NFI)和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3),导致 DNA 去甲基化,促进神经干细胞(一种具有自我更新和多能性的细胞类型)向多巴胺神经元和 AS 分化^[17-18]。在小于胎龄儿的下丘脑中,SIRT1 蛋白的高表达增强了 TET2 的活性,使胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的启动子区域的 DNA 去甲基化增强,增加 GFAP 的表达,促进神经前体细胞向 AS 的分化^[19]。

研究 AS 中不同 DNA 甲基转移酶对甲基化的调节,进而对 AS 表观遗传学进行改变(见图 1A),有利于对 AS 参与的疾病以及对表观遗传变化的认识。

2 组蛋白修饰

常见组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 分别以二聚体的形式组成组蛋白八聚体从而维护基因组的稳定并调节 DNA 的表达。研究组蛋白修饰与 AS 的关系(见图 1B)对于研究 CNS 功能障碍和 ND 至关重要。



2.1 组蛋白甲基化

组蛋白甲基化主要依靠组蛋白甲基转移酶 (histone methyl transferase, HMT)。HMT 包括了精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyl transferases, PRMT) 和赖氨酸甲基转移酶 (lysine methyl transferase, KMT)^[20]。精氨酸甲基化会激活转录,而赖氨酸甲基化因甲基化位点的不同而激活或者抑制转录^[21]。

例如 PRMT1 使 STAT3 的精氨酸残基甲基化,促进神经干细胞和神经前体细胞向 AS 分化^[22]。zeste 基因增强子的人类同源物 2 (enhancer of zeste homolog2, Ezh2) 是催化组蛋白 3 第 27 位赖氨酸的三甲基化的一种 HMT, Ezh2 能够抑制神经干细胞向 AS 分化的关键因子 OLIG2 的表达;反之沉默 Ezh2 使 OLIG2 的表达增加,神经干细胞分化为 AS 的概率减少^[23]。此外,组蛋白 H3 甲基化位点差异可影响神经干细胞分化进而影响 AS 的生成和数量,若 STAT3 结合位点的组蛋白 3 上的第 9 个赖氨酸甲基化,则使神经干细胞丧失分化能力;若甲基化发生在组蛋白 3 上的第 4 个赖氨酸上,促使神经祖细胞向 AS 分化;也有研究发现组蛋白 3 上第 4 个赖氨酸的三甲基化在成人 AS 的迁移、凋亡、转录调控和 DNA 损伤反应中表达增加^[24]。对 AS 中组蛋白甲基化过程中不同的酶的作用的探索有利于维持 AS 生理功能和表型稳定。

2.2 组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化是在乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 的催化下,将乙酰基团转移且多添加在主要蛋白赖氨酸残基或蛋白 N 端上的过程。HAT 活化基因转录,组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制基因转录。HDAC 可促进神经干细胞和 NPC 分化为神经元或神经胶质细胞^[25]。抑制 HDAC 可减少人脑中原代 AS 和星形细胞瘤细胞中 GFAP 的表达^[26]。AS 特异性组蛋白乙酰化的减少是导致 CNS 炎症反应增加的机制之一,这对 CNS 损伤后修复极为重要,因此有必要认识组蛋白乙酰化对 CNS 疾病中 AS 表观遗传学的改变。

组蛋白乙酰化可以减轻 AS 的炎症从而保护神经^[27]。在帕金森氏综合症中,HDAC 抑制剂能提高组蛋白乙酰化水平,使脑源性神经营养因子和 AS 源性神经营养因子的基因表达量增多,从而保护多巴胺能神经元^[28]。富马酸二甲酯具有抗炎作用,刺

激 AS 可使 HDAC1、HDAC2 和 HDAC4 的基因表达降低,从而激活红细胞 2 号核因子,抑制 AS 的炎症反应,达到治疗多发性硬化疾病的作用^[29]。此外,AS 分泌的载脂蛋白 E (ApoE) 通过抑制神经元细胞内胆固醇的合成来累积前体乙酰辅酶 A,增加 AS 中的组蛋白乙酰化修饰,起到降低炎症反应的作用^[30]。总之,组蛋白乙酰化的增加可以使 AS 的炎症反应降低,并导致神经保护作用增加^[31]。

2.3 组蛋白泛素化和类泛素化

泛素化是一种蛋白质翻译后修饰,是指蛋白和泛素分子通过共价键依次与泛素激活酶 E1、泛素偶联酶 E2 和泛素连接酶 E3 结合,介导蛋白降解^[31]。泛素化是一种翻译后修饰,参与细胞生存和先天免疫在内的多种生理过程。受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase1, RIP1) 在中间域的赖氨酸 377 位点进行泛素化,继而抑制 NF- κ B 通路,从而导致细胞死亡。因此,抑制 RIP1 的泛素化水平来减少 AS 的程序性坏死,能从根源上减轻神经炎症反应,促进脊髓损伤后的轴突再生与再髓鞘化^[32]。AS 在 ND 中的炎症反应可能部分依赖于 H2B 的单泛素化,具体机制仍待研究^[3]。阿尔茨海默病发生时,AS 激活导致神经元丢失,类泛素蛋白 SUMO-1 能维持 AS 非活化状态,保持神经元稳定^[29]。

3 非编码 RNA 调控

非编码 RNA 中部分微小 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的功能对 AS 的表型及功能的改变密切相关^[33] (见图 2)。

3.1 miRNA 与 AS

miRNA 能抑制基因转录后的翻译^[34]。大脑特异性 miRNA 在 AS 的发育中有重要的作用^[35]。一些 miRNA 优先在 AS 中表达^[10],例如 miR-324-5p、miR-137 和 miR-223 能调节 AS 病理条件下分泌物的谷氨酸能的传递,作用于 VGluT2 等谷氨酸转运蛋白,影响神经元的兴奋性和突触可塑性,进而影响到神经元的兴奋性和突触可塑性,对神经元的功能产生影响^[36]。

miRNA 作为一把双刃剑,一方面对于损伤状态下 AS 功能的调节具有重要影响,另一方面对 miRNA 调控 AS 表型特征的机制的研究有助于改善损伤后修复。

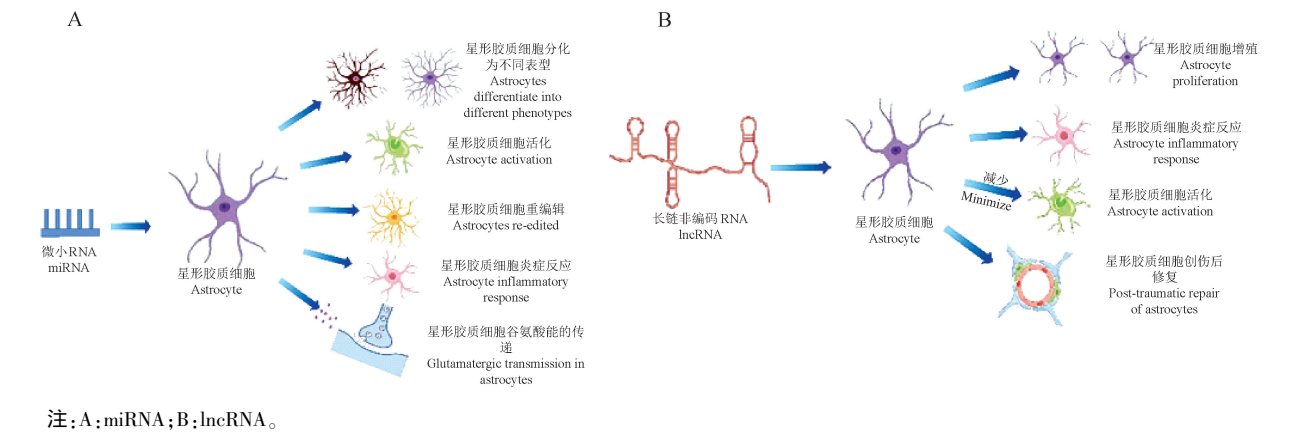


图 2 miRNA 和 lncRNA 对 AS 的作用(本图部分素材来源于 Figdraw)

Note. A, miRNA. B, lncRNA。

Figure 2 Role of miRNA and in lncRNA in AS (some of the material in this image is from Figdraw)

miRNA 通过参与和维持 CNS 疾病中的 AS 炎症反应来加剧损伤^[37]。一些与 TNF-α 信号通路紧密关联的 miRNA 在炎症刺激后的大小鼠皮质 AS 中特异性表达,促炎细胞因子 TNF-α 和 IL-1β 通过 TLR 信号传导、吞噬化的髓磷脂、丝裂原和自由基激活 NF-κB 信号传导,使下游炎症因子促进 AS 内 miR-146a 的增加,导致淋巴巨噬细胞募集,从而启动和维持 CNS 炎症,加重 AS 炎症^[28-29]。

miRNA 能调节 AS 的稳态、表型和保护作用从而修复 ND 带来的损伤。miR-132 通过靶向抑制 IRAK4 的表达,进一步抑制 IL-1β 和 IL-6 的表达,从而减轻 AS 的炎症反应^[38]。miR-873 在 IL-17 刺激的 AS 内通过 A20/NF-κB 途径促进炎症细胞因子的产生,并加重实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的病理过程^[39]。miR-21 下调使 A1s 转变为 A2s,可减少脊髓损伤后炎症反应,促进神经功能恢复;脊髓损伤后 miR-124-3p 激活 NF-κB 通路,促进 AS 的活化^[40]。也有研究发现,miR-335-3p 通过抑制 AS 中胆固醇生成的关键酶 HMGCS1 和 HMGCR 的表达来减少胆固醇的生成^[41]。

此外,miRNA 还与 AS 的分化和重编程密切相关。例如 miR-184 显示与 Bcl2l1(一种在 AS 中高度表达的基因)的强保守的 8 聚体位点结合,抑制 AS 的分化;miR-1183 与真核翻译起始因子 2B 亚基 5ε 的 mRNA 3' UTR 结合,促进 AS 分化^[42]。miRNA 可以作用于 AS 重编程,在大鼠 AS 中,miR-124 联合 SB203580、ruxolitinib 和 forskolin 三种小分子化合物抑制 RAS 增生,并使 RAS 转化为神经元^[43]。

3.2 lncRNA 与 AS

lncRNA 参与表观遗传、转录及转录后水平的调

控^[44]。lncRNA 可以影响 AS 的分化、凋亡等过程。lncRNA 可以减少 AS 的活化,例如, lncRNA-UCA1 过表达通过抑制 JAK/STAT 信号通路,从而减少颞叶癫痫中 AS 的活化^[45],但具体活化类型仍待研究。lncRNA NKILA 能够阻断 NF-κB 的激活,并抑制 AS 增殖^[46]。

lncRNA 也可以参与 AS 的炎症反应, lncRNA SNHG14 能参与形成 SNHG14/miR-223-3p/NLRP3 轴来减轻 AS 介导的神经炎症^[47]。敲低 lncRNA MALAT1 能使 miR-145 水平上调,进而降低 AQP4 蛋白的表达,减少脑微血管内的水转运至 AS 而导致的损伤^[48]。lncRNA MEG3 可与核 p65/p50 结合,促进 NF-κB 与核内 IL-6 和 TNF-α 启动子结合,进而刺激 LPS 处理过的 AS 产生炎症细胞因子^[49]。

此外, lncRNA 也对 AS 增殖和创伤后修复起重要作用。敲低 lncRNA SNHG14 能促进 OGD/R 诱导的 AS 的增殖,抑制细胞凋亡率,使炎症因子 TNF-α、IL-10 显著降低,从而减轻 AS 损伤^[50]。总之, lncRNA 在 AS 生物学中有着多种复杂的作用,对于 AS 的健康发育、分化及相关疾病的理解 and 治疗具有重要的临床应用前景。

4 染色质重塑

染色质重塑复合物利用 ATP 水解的能量破坏 DNA 与组蛋白的结合,从而改变核小体位置,使转录因子能进入特定的 DNA 区域启动靶基因的转录^[51]。组蛋白 H3K9me3 是异染色质和转录沉默的一个标志,染色质重塑对 AS 的促炎能力影响颇大^[52]。生物材料的黏附性、纳米外貌及三维构造均

能重组细胞的骨架分子,使细胞核内的染色质发生重塑^[53],这也为 AS 表观遗传学的调控提供了可操作的方向。

5 总结与展望

许多疾病受遗传因素与表观遗传因素的共同影响,多种表观遗传学修饰也在不同状态下的 AS 中发挥着不同的作用。明确 AS 中不同 DNA 甲基转移酶对甲基化的调节机制及其带来的表观遗传学改变对 AS 的影响,有利于提高对 AS 相关疾病的认识。例如,可以通过克隆技术将 DNA 甲基转移酶的基因插入表达载体,并将表达载体转染到 AS 中,最后评估其对 AS 表型的改变。这同时也为相关疾病研究过程中实验模型的构建提供了思路,当然,仍需要发现其他策略来干预。

组蛋白修饰在 AS 的生理功能和表型稳定中起着重要作用,对 AS 的分化、炎症反应、迁移、凋亡、转录调控和 DNA 损伤反应等过程有显著影响。不

同组蛋白修饰酶在 AS 中的作用机制及其在 CNS 疾病中的调控作用仍然有待研究,利用组蛋白修饰酶的激活剂或者抑制剂以及底物可以调控组蛋白修饰进而研究如何治疗 AS 相关疾病。

探讨 miRNA 和 lncRNA 在 AS 发育和分化中的角色,有助于更好地理解 AS 的正常功能和生物学过程,并提出其治疗 AS 相关疾病的方法,为科研提供新的思路。研究非编码 RNA 在 AS 中的相互作用则有助于全面了解它们在 AS 中的调控网络,这也是未来研究的重要方向之一。基于非编码 RNA 的调控机制,开发新的治疗方法或药物,以改善 AS 相关疾病的治疗效果,也是研究的重要目标。总之,本文总结了常见表观遗传学机制对 AS 的改变及作用(见表 1)。表观遗传学影响 AS 的具体机制及其衍生效应仍有很大的研究空间,未来从表观遗传学机制方面对生理病理状态下 AS 的形态、功能等改变进行深入研究,以期对 ND 等疾病的认识与防治提供指导。

表 1 星形胶质细胞表观遗传学调控机制
Table 1 Mechanisms of epigenetic regulation of astrocytes

表观遗传学机制 Epigenetic mechanisms	作用分子 Functioning molecules	功能 Functionality	作用机制 Functioning mechanisms
DNA 甲基化 DNA methylation	DNA 甲基转移酶 DNA methyltransferase	DNA 甲基转移酶 1 DNMT1	抑制 AS 增殖 Inhibition of AS proliferation
	DNA 去甲基转移酶 DNA demethyltransferase	TET 蛋白 1 TET1	促进神经干细胞向 AS 分化 Promoting neural stem cell differentiation to AS
		TET 蛋白 2 TET2	促进神经前体向 AS 分化 Promotes differentiation of neural precursors to AS
组蛋白修饰 Histone modifications	精氨酸甲基转移酶 Protein arginine methyltransferases	精氨酸甲基转移酶 1 PRMT1	促进神经干细胞和神经前体细胞向 AS 分化 Promoting differentiation of neural stem cells and neural precursor cells to AS
	赖氨酸甲基转移酶 Lysine methyltransferase	zeste 基因增强子的人类同源物 2 Ezh2	促进神经干细胞向 AS 分化 Promoting neural stem cell differentiation to AS
	组蛋白去乙酰酶 (HDAC)	HDAC1 HDAC2 HDAC4	抑制 AS 的炎症反应 Suppression of the inflammatory response to AS
	泛素蛋白 Ubiquitin protein	受体相互作用蛋白激酶 1 RIP1	导致 AS 程序性坏死 Leads to AS programmed necrosis
			促进 AS 中半甲基化的 DNA 甲基化 ^[3] Methylated hemimethylated DNA in AS
			增强 AS 特异性基因 5-hmC 富集区域中 NF1 和 STAT3 的募集 ^[17,18] Enhanced recruitment of NF1 and STAT3 in the 5-hmC-enriched region of AS-specific genes
			降低 GFAP 启动子区域的甲基化水平 ^[19] Reduced methylation levels in the GFAP promoter region
			使 STAT3 的精氨酸残基甲基化 ^[22] Methylates the arginine residue of STAT3
			抑制转录因子 OLIG2 的表达 ^[23] Inhibition of the expression of the transcription factor OLIG2
			低表达可激活红细胞 2 号核因子减轻炎症 ^[29] Low expression reduces inflammation by activating nuclear factor erythroid 2
			抑制 NF-κB 通路,从而控制细胞死亡 ^[32] Inhibition of the NF-κB pathway, thereby controlling cell death

续表1

表观遗传学机制 Epigenetic mechanisms	作用分子 Functioning molecules	功能 Functionality	作用机制 Functioning mechanisms
非编码 RNA 调控 Non-coding RNA regulation	微小 RNA miRNA	miR-324-5p miR-137 miR-223	调节 AS 病理状态下谷氨酸能的传递 Regulation of glutamatergic transmission in AS pathology
			作用于 VGlut2 等谷氨酸转运蛋白, 影响神经元的兴奋性和突触可塑性 ^[36] Acts on glutamate transporter proteins such as VGlut2 and affects neuronal excitability and synaptic plasticity
		miR-132	减轻 AS 的炎症反应 Reducing the inflammatory response to AS
			靶向 IRAK4, 抑制 IL-1 β 和 IL-6 ^[38] Targets IRAK4, inhibits IL-1 β and IL-6
		miR-124-3p	促进 AS 的活化 Promoting AS activation
			激活 NF- κ B 通路 ^[40] Promoting AS activation
	长链非编码 RNA lncRNA	miR-184	miR-184 抑制 AS 的分化 miR-184 inhibited the differentiation of AS
			miR-184 靶向增强子 Bcl2l1 的强保守 8mer 结合位点 miR-184 targets the strong conservation of the enhancer Bcl2l1 guard 8mer binding site
		miR-1183	miR-1183 促进 AS 的分化 miR-1183 promoted AS differentiation
			miR-1183 靶向 Eif2b5 的 mRNA 3' UTR ^[42] miR-1183 targets the mRNA 3' UTR of Eif2b5
		UCA1	抑制 AS 的活化 Inhibition of AS activation
			抑制 JAK/STAT 信号通路 ^[45] Inhibition of JAK/STAT signaling pathway
		NKILA	抑制 AS 增殖 Inhibition of AS proliferation
			阻断 NF- κ B 途径的激活 ^[46] Blocking activation of the NF- κ B pathway
		MALAT1	导致 AS 损伤 Causes AS damage
			靶向 miR-145, 增加 AQP4 的表达 ^[48] Targeting miR-145 to increase AQP4 expression
		MEG3	参与 AS 产生炎性细胞因子的过程 Involved in the production of inflammatory cytokines by AS
			可与核 p65/p50 结合, 促进 NF- κ B 与核内 IL-6 和 TNF- α 启动子结合 ^[49] Binds to nuclear p65/p50, promotes NF- κ B binding to nuclear IL-6 and TNF- α promoters
		SNHG14	抑制 AS 增殖和修复 Inhibition of AS proliferation and repair
			降低 TNF- α 、IL-10 ^[50] Reduces TNF- α , IL-10

参考文献:

[1] 李立亚, 秦霖. 星形胶质细胞在中枢神经系统炎性疾病中作用的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2023, 43(4): 665-668.

LI L Y, QIN P. Advances of researches on astrocytes in inflammatory diseases of central nervous system [J]. Basic Clin Med, 2023, 43(4): 665-668.

[2] LIDDELOW S, BARRES B. SnapShot: astrocytes in health and disease [J]. Cell, 2015, 162(5): 1170-1170.

[3] NEAL M, RICHARDSON J R. Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(2): 432-443.

[4] SOFRONIEW M V, VINTERS H V. Astrocytes: biology and pathology [J]. Acta Neuropathol, 2010, 119(1): 7-35.

[5] 刘洁, 王文元. 星形胶质细胞的生理病理研究进展 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2020, 16(1): 1-10.

LIU J, WANG W Y. Physiological and pathological functions of astrocytes [J]. J Neurol Neurorehabilit, 2020, 16(1): 1-10.

[6] BORGENTHEIMER E, HAMEL K, SHEELER C, et al. Single nuclei RNA sequencing investigation of the Purkinje cell and glial changes in the cerebellum of transgenic Spinocerebellar ataxia type 1 mice [J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 998408.

[7] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. Nature, 2017, 541(7638): 481-487.

[8] 李倩, 李玲玲, 李爽, 等. 脊髓 A1 型星形胶质细胞在外周炎性痛中的动态变化 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(5): 578-584.

LI Q, LI L L, LI S, et al. Changes in spinal A1 astrocyte polarization during peripheral inflammatory pain [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(5): 578-584.

[9] LI Y. Modern epigenetics methods in biological research [J]. Methods, 2021, 187: 104-113.

[10] PAVLOU M A S, GRANDBARBE L, BUCKLEY N J, et al. Transcriptional and epigenetic mechanisms underlying astrocyte identity [J]. Prog Neurobiol, 2019, 174: 36-52.

[11] 杨静, 贾建新, 庞一强. rhEPO 对缺氧糖缺氧大鼠星形胶质细胞的保护作用及对其 DNA 甲基转移酶的影响 [J]. 右江民族医学院学报, 2016, 38(6): 570-573.

YANG J, JIA J X, PANG Y Q. Protective function of rhEPO and the effects of rhEPO on DNMT in astrocytes of rats cultured

- by oxygen-glucose deprivation [J]. J Youjiang Med Univ Natl, 2016, 38(6): 570-573.
- [12] SIVALINGAM K, SAMIKKANNU T. Neuroprotective effect of piracetam against cocaine-induced neuro epigenetic modification of DNA methylation in astrocytes [J]. Brain Sci, 2020, 10(9): 611.
- [13] WANG B, LUO Q, LI Y, et al. Structural insights into target DNA recognition by R2R3-MYB transcription factors [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(1): 460-471.
- [14] 姚志刚, 秦川. 表观遗传修饰在学习和记忆中的调节作用 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(5): 441-445.
YAO Z G, QIN C. Epigenetic regulation in learning and memory: a review [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2011, 19(5): 441-445.
- [15] NGUYEN N H, MORLAND C, GONZALEZ S V, et al. Propionate increases neuronal histone acetylation, but is metabolized oxidatively by glia. Relevance for propionic acidemia [J]. J Neurochem, 2007, 101(3): 806-814.
- [16] JOSHI K, LIU S, BRESLIN S J P, et al. Mechanisms that regulate the activities of TET proteins [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(7): 363.
- [17] SUN J, YANG J, MIAO X, et al. Proteins in DNA methylation and their role in neural stem cell proliferation and differentiation [J]. Cell Regen, 2021, 10(1): 7.
- [18] CAO F, HATA R, ZHU P, et al. Conditional deletion of Stat3 promotes neurogenesis and inhibits astrogliogenesis in neural stem cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(3): 843-847.
- [19] 山丹, 时青云. SIRT1 通过调控 TET2 促进小于胎龄儿下丘脑中星形胶质细胞分化 [J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(1): 21-28.
SHAN D, SHI Q Y. SIRT1 promotes astrocytes differentiation in the hypothalamus of small-for-gestational age infants by regulating TET2 [J]. Prog Obstet Gynecol, 2022, 31(1): 21-28.
- [20] HUSMANN D, GOZANI O. Histone lysine methyltransferases in biology and disease [J]. Nat Struct Mol Biol, 2019, 26(10): 880-889.
- [21] 邝小华, 赖仲宏, 刘午阳. 组蛋白修饰在成骨细胞中的调控作用 [J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(12): 1330-1334.
KUANG X H, LAI Z H, LIU W Y. Regulation of histone modifications in osteoblasts [J]. J Ganman Med Univ, 2022, 42(12): 1330-1334.
- [22] HONDA M, NAKASHIMA K, KATADA S. PRMT1 regulates astrocytic differentiation of embryonic neural stem/precursor cells [J]. J Neurochem, 2017, 42(6): 901-907.
- [23] HWANG W W, SALINAS R D, SIU J J, et al. Distinct and separable roles for EZH2 in neurogenic astroglia [J]. eLife, 2014, 3: e02439.
- [24] ZHAO H, LI G, WANG R, et al. MiR-424 prevents astrogliosis after cerebral ischemia/reperfusion in elderly mice by enhancing repressive H3K27me3 via NFIA/DNMT1 signaling [J]. FEBS J, 2019, 286(24): 4926-4936.
- [25] YANG J, TANG Y, LIU H, et al. Suppression of histone deacetylation promotes the differentiation of human pluripotent stem cells towards neural progenitor cells [J]. BMC Biol, 2014, 12: 95.
- [26] KANSKI R, SNEEBOER M A, VAN BODEGRAVEN E J, et al. Histone acetylation in astrocytes suppresses GFAP and stimulates a reorganization of the intermediate filament network [J]. J Cell Sci, 2014, 127(Pt 20): 4368-4380.
- [27] SUH H S, CHOI S, KHATTAR P, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress the expression of inflammatory and innate immune response genes in human microglia and astrocytes [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2010, 5(4): 521-532.
- [28] WU X, CHEN P S, DALLAS S, et al. Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 11(8): 1123-1134.
- [29] 王若楠, 牛小影, 王睿琚, 等. PFOS 对星形胶质细胞表观遗传调控作用初探 [J]. 生态毒理学报, 2019, 14(2): 98-105.
WANG R N, NIU X Y, WANG R J, et al. Role of epigenetic modification in the PFOS neurotoxicity—a study in the rat primary astrocytes [J]. Asian J Ecotoxicol, 2019, 14(2): 98-105.
- [30] 王天昊. 黄体酮对大鼠神经痛的镇痛作用及机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
WANG T H. The Analgesic Effect of progesterone on neuropathic pain and its possible mechanisms in rats [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2017.
- [31] 杨妍, 刘璿娜, 汤冬娥. 结直肠癌表观遗传学及泛素化修饰的相关进展 [J]. 广东医科大学学报, 2022, 40(6): 711-715.
YANG Y, LIU F N, TANG D E. Advances in epigenetics and ubiquitination modification in colorectal cancer [J]. J Guangdong Med Univ, 2022, 40(6): 711-715.
- [32] 赵鸿娣. 电针调控 RIP1 泛素化抑制小鼠脊髓损伤后星胶细胞程序性坏死的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
ZHAO H D. Effects of electroacupuncture modulation of RIP1 Ubiquitination on the inhibition of astrocytic necroptosis after spinal cord injury in mice [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2022.
- [33] FOLLERT P, CREMER H, BÉCLIN C. MicroRNAs in brain development and function: a matter of flexibility and stability [J]. Front Mol Neurosci, 2014, 7: 5.
- [34] 黄玲巍, 张震宇, 王家敏, 等. MicroRNA 调控肿瘤形成相关的因素及信号通路 [J]. 中国细胞生物学报, 2023, 45(6): 962-973.
HUANG L W, ZHANG Z Y, WANG J M, et al. Factors and signaling pathways related to microRNA regulation of tumor formation [J]. Chin J Cell Biol, 2023, 45(6): 962-973.
- [35] FIORE R, KHUDAYBERDIEV S, SABA R, et al. MicroRNA function in the nervous system [J]. Prog Mol Biol Transl Sci,

- 2011, 102: 47-100.
- [36] RAMÍREZ A E, GIL-JARAMILLO N, TAPIAS M A, et al. MicroRNA: a linking between astrocyte dysfunction, mild cognitive impairment, and neurodegenerative diseases [J]. *Life*, 2022, 12(9): 1439.
- [37] HOOGLAND I C, HOUBOLT C, VAN WESTERLOO D J, et al. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 114.
- [38] KONG H, YIN F, HE F, et al. The effect of miR-132, miR-146a, and miR-155 on MRP8/TLR4-induced astrocyte-related inflammation [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 57(1): 28-37.
- [39] CHEN Z, LI Z, JIANG C, et al. MiR-92b-3p promotes neurite growth and functional recovery via the PTEN/AKT pathway in acute spinal cord injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 23043-23052.
- [40] 刘太聪, 贺雨晴, 史永强, 等. 星形胶质细胞在脊髓损伤中的作用及机制 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(11): 143-148.
LIU T C, HE Y Q, SHI Y Q, et al. Role and mechanism of astrocytes in spinal cord injury [J]. *J Clin Med Pract*, 2022, 26(11): 143-148.
- [41] RAIHAN O, BRISHTI A, MOLLA M R, et al. The age-dependent elevation of miR-335-3p leads to reduced cholesterol and impaired memory in brain [J]. *Neuroscience*, 2018, 390: 160-173.
- [42] LETZEN B S, LIU C, THAKOR N V, et al. MicroRNA expression profiling of oligodendrocyte differentiation from human embryonic stem cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10480.
- [43] 郑洋洋. MiR-124 联合小分子化合物协同调控大鼠反应性星形胶质细胞向神经元转分化 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
ZHENG Y Y. MiR-124 and small molecules synergistically regulate the conversion of neuronal cells from rat reactive astrocytes [D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [44] LYU Y, BAI L, QIN C. Long noncoding RNAs in neurodevelopment and Parkinson's disease [J]. *Animal Model Exp Med*, 2019, 2(4): 239-251.
- [45] WANG H, YAO G, LI L, et al. LncRNA-UCA1 inhibits the astrocyte activation in the temporal lobe epilepsy via regulating the JAK/STAT signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(10): 4261-4270.
- [46] GAO W, NING Y, PENG Y, et al. LncRNA NKILA relieves astrocyte inflammation and neuronal oxidative stress after cerebral ischemia/reperfusion by inhibiting the NF- κ B pathway [J]. *Mol Immunol*, 2021, 139: 32-41.
- [47] DUAN R, WANG S Y, WEI B, et al. Angiotensin-(1-7) analogue AVE0991 modulates astrocyte-mediated neuroinflammation via lncRNA SNHG14/miR-223-3p/NLRP3 pathway and offers neuroprotection in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 7007-7019.
- [48] WANG H, ZHENG X, JIN J, et al. LncRNA MALAT1 silencing protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through miR-145 to regulate AQP4 [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 40.
- [49] ZHANG F, WANG Z, SUN B, et al. Propofol rescued astrocytes from LPS-induced inflammatory response via blocking LncRNA-MEG3/NF- κ B axis [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2022, 19(1): 5-18.
- [50] 王丹, 成刚, 廖英. LncRNA SNHG14 通过调控 miR-372-3p 对 OGD/R 诱导的星形胶质细胞增殖、凋亡和炎症反应的影响 [J]. *河北医药*, 2022, 44(13): 1925-1929.
WANG D, CHENG G, LIAO Y. Effects of long non-coding RNA-SNHG14 on the proliferation, apoptosis and inflammation of oxygen glucose deprivation/reoxygenation-induced astrocytes in rats by regulating miR-372-3p [J]. *Hebei Med J*, 2022, 44(13): 1925-1929.
- [51] REYES A A, MARCUM R D, He Y. Structure and function of chromatin remodelers [J]. *J Mol Biol*, 2021, 433(14): 166929.
- [52] VILLARREAL A, VIDOS C, Monteverde Busso M, et al. Pathological neuroinflammatory conversion of reactive astrocytes is induced by microglia and involves chromatin remodeling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 689346.
- [53] 江小霞, 王常勇. 表观遗传学与组织工程 [J]. *生命科学*, 2020, 32(3): 299-307.
JIANG X X, WANG C Y. Epigenetics and tissue engineering [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2020, 32(3): 299-307.

[收稿日期]2023-07-25