

本文引用：朱波，刘经纬，豆建，等. 表观遗传药物在结直肠癌治疗中的研究进展[J]. 医学研究与教育，2020，37(4)：13-19. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2020.04.003.

# 表观遗传药物在结直肠癌治疗中的研究进展

朱波，刘经纬，豆建，李日恒  
(河北大学附属医院胃肠外科，河北 保定 071000)

**摘要：**结直肠癌（colorectal cancer，CRC）是常见的消化道恶性肿瘤之一，其患病率和病死率均呈逐年上升趋势，严重威胁人类健康。结直肠癌的表型演变经历了腺瘤-腺癌两个阶段，其发生、发展是一系列遗传学和表观遗传学事件积累的过程。有研究发现，表观遗传学改变在结直肠癌的启动和进展过程中发挥着更重要的作用。此外，由于表观遗传调控的异常改变通常发生于恶性肿瘤的早期阶段，因此可以作为早期诊断的分子标志物以提高诊断的准确性。近年来，表观遗传治疗除了在初治以及难治复发性骨髓增生异常综合征等恶性血液病患者的治疗中取得了显著的效果，在结直肠癌等恶性实体肿瘤的临床研究也在广泛开展中。

**关键词：**结直肠癌；表观遗传学；DNA 甲基化；组蛋白修饰；非编码 RNA

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2020.04.003

中图分类号：R73                      文献标志码：A                      文章编号：1674-490X(2020)04-0013-07

## Advances on epigenetic drugs in the treatment of colorectal cancer

ZHU Bo, LIU Jingwei, DOU Jian, LI Riheng  
(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

**Abstract:** Colorectal cancer (CRC) is one of the common malignant tumors of the digestive tract, and its morbidity and mortality are increasing year by year, which seriously threatens human health. The phenotypic evolution of colorectal cancer has gone through two stages (adenoma-adenocarcinoma), and its occurrence and development are the accumulation process of a series of genetic and epigenetic events. Studies have found that epigenetic changes play a more important role in the initiation and progression of colorectal cancer. In addition, because abnormal changes in epigenetic regulation usually occur in the early stages of malignant tumors, they can be used as molecular markers for early diagnosis to improve the accuracy of diagnosis. In recent years, epigenetic therapy has achieved remarkable effects in the treatment of patients with malignant hematological diseases such as primary and refractory relapsed myelodysplastic syndromes, and clinical research in malignant solid tumors such as colorectal cancer is also widely explored.

**Key words:** colorectal cancer; epigenetics; DNA methylation; histone modification; non-coding RNA

收稿日期：2020-04-04

基金项目：河北省政府资助临床医学优秀人才培养和基础课题研究项目（361007）；河北大学附属医院重点科研基金项目（2019Z006）

第一作者：朱波（1991—），男，河北沧州人，在读硕士，主要从事结直肠癌基础研究。E-mail: 81680391@qq.com

通信作者：李日恒（1972—），男，河北保定人，副教授，博士，硕士生导师，主要从事胃肠肿瘤基础与临床研究。  
E-mail: lrhzy@sina.com

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一，其患病率和病死率均呈逐年上升趋势，严重威胁人类健康<sup>[1-2]</sup>。由于结直肠癌早期缺乏特异性症状，大多数患者首次就诊时已达 III、IV 期，丧失了接受标准治疗的机会，5 年生存率仅为 40%<sup>[3]</sup>。尽管靶向药物治疗、免疫治疗等综合治疗手段可以适当延长结直肠癌患者的中位生存期，但仍需寻找新的治疗手段以改善目前结直肠癌患者的生存状态<sup>[4-5]</sup>。近年来，表观遗传治疗除了在初治以及难治复发性骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome, MDS）等恶性血液病患者的治疗中取得了显著的效果，在结直肠癌等恶性实体肿瘤的临床研究也在广泛开展中<sup>[6]</sup>。本文旨在从表观遗传调控的分子机制、与结直肠癌的关系等方面对目前表观遗传药物应用于结直肠癌治疗中的研究进展作一简要综述。

## 1 表观遗传学

表观遗传学是研究在 DNA 的核苷酸序列不发生改变的情况下，通过有丝分裂和减数分裂等在细胞或个体间引起可遗传的基因表达或细胞表型变化的学科<sup>[7]</sup>。表观遗传学的研究内容包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及非编码 RNA 调控等<sup>[8-9]</sup>。与经典遗传学不同，表观遗传学改变具有可逆性的特点，这为结直肠癌等恶性肿瘤的治疗提供了新的思路和途径。近年来，越来越多的研究<sup>[10-11]</sup>证实表观遗传学改变在结直肠癌的启动和进展过程中发挥着更重要的作用。因此，探究表观遗传调控的分子机制，分析其与结直肠癌的发生、发展关系，将有助于展开更完善且有效的诊疗方法，从而达到逆转当前治疗困境的目的。此外，由于表观遗传调控的异常改变通常发生于恶性肿瘤的早期阶段，因此可以作为早期诊断的分子标志物以提高诊断的准确性。

### 1.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是指 CpG 双核苷酸的胞嘧啶在 DNA 甲基转移酶（DNA methyltransferases, DNMTs）的催化作用下，以 S-腺苷甲硫氨酸（SAM）为甲基供体，通过共价键结合的方式，获得一个甲基基团的化学修饰过程。DNA 甲基化是最早被发现，也是最为常见的表观遗传现象，在真核生物维持基因组稳定性和调节细胞周期、凋亡以及胚胎发育等重要生理功能方面起着重要作用。然而异常的 DNA 甲基化往往能够通过引起 DNA 构象、DNA 稳定性以及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变，进而调控基因的表达水平，成为诱导结直肠癌等恶性肿瘤发生的重要因素<sup>[12-13]</sup>。低水平的 DNA 甲基化不但能够导致基因组稳定性的降低和突变率的增加，还可以通过异常激活多种原癌基因的表达从而导致恶性肿瘤的发生<sup>[14-15]</sup>。与 DNA 低甲基化相比，高水平的 DNA 甲基化往往能够通过降低肿瘤抑制基因的转录活性继而对该基因的表达产生影响，例如表达降低、表达沉默，从而间接地诱导恶性肿瘤的发生<sup>[16]</sup>。肿瘤抑制基因启动子区域 CpG 岛的高甲基化导致其自身转录沉默与结直肠癌等肿瘤疾病的发生、发展有着密切的联系，近年来已被认为是恶性肿瘤发生的一个共同特征<sup>[17-19]</sup>。

### 1.2 组蛋白修饰

组蛋白的修饰作用作为另一类调节基因表达的表观遗传学分子机制，因其修饰作用与结直肠癌在内的多种恶性肿瘤的发生密切相关而受到人们关注。组蛋白在真核生物中与 DNA 共同组成核小体结构，其氨基末端在相关酶的催化作用下可进行多种共价修饰，包括乙酰化、甲基化、巴豆酰化、泛素化以及磷酸化等，这些修饰方式在基因表达调控中起着不同的作用<sup>[20]</sup>。目前为止，在组蛋白的多种修饰方式中，乙酰化和甲基化最常见。组蛋白乙酰化是指在组蛋白乙酰化酶（histone acetyltransferase, HAT）的催化作用下，以乙酰辅酶 A（CoA）为供体，将乙酰基团转移到组蛋白氨基末端的赖氨酸残基上的过程。在 HAT 的催化作用下，乙酰基团与赖氨酸侧链所带的正电荷相互抵消，导致组蛋白与 DNA 的亲合力降低并且分离开来，使得染色质的结构变得松弛，继而 DNA 更容易与转录因子结合促进基因

的转录<sup>[21-22]</sup>。组蛋白甲基化由组蛋白甲基转移酶（histone methyltransferase, HMT）介导，通常发生在组蛋白氨基末端的赖氨酸和精氨酸残基上<sup>[23]</sup>。与精氨酸残基只能发生单甲基化和双甲基化不同，赖氨酸残基的甲基化方式包括单甲基化、双甲基化以及三甲基化。与此同时，由于氨基酸的类型以及甲基化方式的各不相同，使得组蛋白修饰调节基因表达的机制也变得更为复杂。此外，组蛋白修饰不但能够通过使染色质构型发生改变以调控基因的表达，更在于可以通过招募蛋白复合体参与细胞分裂、细胞凋亡等过程，从而来影响机体的免疫系统以及炎症反应<sup>[24]</sup>。

1.3 非编码 RNA 调控

非编码 RNA（non-coding RNA, ncRNA）是指除了 mRNA 外大多数（约占 98%）不具备翻译成蛋白质功能的 RNA 的统称<sup>[25-26]</sup>。它们能够通过 DNA 转录而来，但并不通过合成蛋白质、多肽等来表达信息，而是在分子水平上行使各自的生物学功能，例如通过影响细胞代谢、细胞分化以及信号通路等来促进或者抑制肿瘤的发生、发展<sup>[27-28]</sup>。已知功能的 ncRNA 具有多种，按所含碱基数目主要分为小分子 ncRNA 和大分子长链 ncRNA（long non-coding RNA, lncRNA），除此之外还有很多未知功能的 ncRNA。其中，lncRNA 因其数量庞大并且近年来在结直肠癌等恶性肿瘤中发挥越来越重要的作用而成为研究热点<sup>[29-30]</sup>。

2 结直肠癌

结直肠癌是发生于结肠上皮的恶性肿瘤，病理类型以腺癌最为常见，极少数为鳞癌。尽管愈创木脂粪便隐血试验、乙状结肠镜检查等早期筛查方法逐渐得到重视，以腹腔镜结直肠癌根治术为主、新辅助放化疗、免疫治疗以及中医药治疗等为辅的综合治疗手段得到显著提升，全世界结直肠癌的患病率和病死率仍在飙升，降低结直肠癌的发病与死亡成为世界性的共同问题。结直肠癌的演变过程较漫长，从增生性息肉到腺瘤再发展为腺癌，整个过程 5~15 年，其发生、发展是一个多因素、多阶段的复杂过程，涉及一系列的经典遗传学和表观遗传学事件的积累。近年来，表观遗传学改变在结直肠癌发生、发展过程中的作用逐渐得到重视。通过对结直肠癌患者表观遗传调控的早期监测，可以对结直肠癌患者进行早期治疗，这样不但可以明显改善患者的临床治疗效果，而且可以改善患者的预后情况。

3 表观遗传药物在结直肠癌中的作用

针对异常的 DNA 甲基化和组蛋白修饰现象，已有多种表观遗传药物应用于临床试验，近年来越来越多的研究开始关注其在结直肠癌治疗中的应用。

3.1 DNA 甲基转移酶抑制剂

目前已通过临床审批的 DNA 甲基转移酶抑制剂（DNA methyltransferase inhibitor, DNMTi）根据其化学结构不同分为核苷类抑制剂和非核苷类抑制剂。

3.1.1 核苷类 DNMTi

核苷类抑制剂包括地西他滨、阿扎胞苷、折布拉林以及法扎拉滨等。地西他滨在几种核苷类抑制剂中具有最强的去甲基化作用，并且被用于初治以及难治复发 MDS 患者以及急性髓细胞白血病（acute myeloid leukemia, AML）等恶性血液病患者的治疗<sup>[31-32]</sup>，但由于常导致恶性血液病患者出现严重的胃肠道反应和表现出骨髓毒性而限制了其广泛的临床应用<sup>[33-34]</sup>。核苷类抑制剂的作用机制可能为在体内通过代谢形成三磷酸脱氧核苷，进而在 DNA 复制的过程中掺入新合成的 DNA 分子替代胞嘧啶，竞争性地抑制 DNA 甲基转移酶的活性，使得 DNA 甲基转移酶失活，从而阻断 DNA 甲基化的过程。虽然地西

他滨在 MDS、AML 等非实体恶性肿瘤的治疗取得了不错的效果,但对于结直肠癌等实体恶性肿瘤尚无更好的进展。近年来有研究<sup>[35]</sup>发现,应用低剂量的地西他滨对结直肠癌 LS180、SW1116 等多种细胞系进行化疗前的预处理后,可以与顺铂发生协同效应,从而提高顺铂的化疗效果;接着通过裸鼠成瘤体内实验进一步验证了低剂量的地西他滨和顺铂的联合应用与单独应用化疗药物顺铂相比能够明显抑制肿瘤细胞的增殖,从而延长小鼠的生存期。此外,还有研究<sup>[36]</sup>发现,低剂量的地西他滨联合 PD-1 单抗作用于结直肠癌 CT26 细胞成瘤的小鼠体内后,能够明显延长小鼠的生存时间;并且发现低剂量的地西他滨可以提高结直肠癌细胞的免疫原性。这些都为未来地西他滨等核苷类抑制剂应用于结直肠癌的临床试验提供了强有力的理论依据。

### 3.1.2 非核苷类 DNMTi

非核苷类抑制剂根据其化学结构不同主要分为氨基苯甲酸类、茶多酚类、胍类以及邻苯二甲酰胺类等<sup>[37]</sup>。非核苷类抑制剂由于不掺入新合成的 DNA 分子,因此细胞毒性较核苷类抑制剂小。近年来,氨基苯甲酸类的代表药物盐酸普鲁卡因被发现是一种较为安全的去甲基化药物,能直接作用于富含 CpG 的 DNA 序列,特异性地抑制 DNA 甲基转移酶 1 的活性,进而逆转包括结直肠癌等多种实体肿瘤的恶性生物学行为。高曰文等<sup>[38]</sup>通过研究发现普鲁卡因能够逆转 Syk 基因启动子区域 CpG 岛甲基化,使 Syk 基因的表达水平上调,进而抑制 HT-29 细胞的增殖。梁田田等<sup>[39]</sup>研究发现普鲁卡因可部分逆转结直肠癌细胞中 PAQR3 甲基化状态,上调 PAQR3 蛋白表达量。另外,有研究发现普鲁卡因在一定范围内能抑制结肠癌细胞的增殖和运动能力<sup>[40]</sup>。由于其毒副作用小、价格便宜、特异性强等优点,具有更广阔的临床应用前景。此外,研究发现茶多酚类的代表表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG),作为绿茶茶多酚的主要组成成分,可以抑制结肠癌细胞生长所需要的 tNOX 酵素,同样也具有抗感染、抗病毒以及抗肿瘤的作用<sup>[41]</sup>。因此,非核苷类抑制剂未来有望成为基于表观遗传学结直肠癌等恶性肿瘤治疗的安全候选药物。

## 3.2 组蛋白靶点抑制剂

目前为止,对于组蛋白靶点抑制剂的研究主要在组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)和组蛋白甲基转移酶抑制剂(histone methyltransferase inhibitor, HMTi)两个方面。

### 3.2.1 HDACi

组蛋白的乙酰化是一个由 HAT 和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)2 种作用完全相反的酶所共同催化介导可逆的动态平衡过程。而 HDACi 则能够通过打破这种动态平衡进而影响细胞调节的功能。在肿瘤细胞中,HDAC 的过度表达会加速组蛋白的去乙酰化作用,使组蛋白和 DNA 的亲合力增高,染色质的结构变得紧密起来,导致包括抑癌基因等在内的管家基因的转录和翻译受阻,进而通过使抑癌基因沉默等机制引起恶性肿瘤的发生<sup>[42]</sup>。越来越多的研究表明,组蛋白的异常去乙酰化与结直肠癌的启动过程和进展有着密切的关系<sup>[43-45]</sup>。HDACi 可以通过靶向 HDAC 而使沉默的肿瘤抑制基因恢复活性和表达,抑制肿瘤细胞的增殖和诱导其凋亡,因其毒副作用小并且可以特异性结合 HDAC 而备受人们关注。HDACi 根据其化学结构的不同主要分为短链脂肪酸类、联苯酰胺类、环肽类以及羟肟酸类等,包括已经临床审核批准的药物恩替诺特、贝立司他以及丁盐酸等<sup>[46]</sup>。Sonnemann 等<sup>[47]</sup>发现恩替诺特可以通过介导肿瘤抑制基因的损伤应答来发挥抑制结直肠癌细胞生长的作用。Tumber 等<sup>[48]</sup>通过应用贝立司他在体外处理结肠癌 HCT116 细胞,发现对该细胞的增殖具有抑制作用。Bultman 等<sup>[49]</sup>通过在结直肠癌细胞和裸鼠成瘤实验中的研究指出低浓度的丁盐酸可以抑制结直肠细胞的增殖。此外,还有研究发现丁盐酸可以通过促进转录因子 SP1 的乙酰化,进而阻滞结直肠癌的细胞生长周期来抑制其增殖<sup>[50]</sup>。虽然 HDACi 在结直肠癌的治疗方面表现出了一定的潜在作用,但目前仍需要更多的研究来证实其作用效果以及安全性。



### 3.2.2 HMTi

目前为止,已报道的HMTi应用于结直肠癌的抗肿瘤作用较少。最近有研究<sup>[51]</sup>发现,与癌旁正常组织相比,HMT SETDB1在结肠癌组织标本中呈高表达状态,同时在体外试验通过小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默HMT SETDB1后,可以明显抑制结肠癌LoVo细胞的增殖,诱导其凋亡。此外,还有研究发现HMT SETDB1高表达的结肠癌SW480细胞,其增殖和迁移能力同样也会增高<sup>[52]</sup>。这些都为日后HMTi的研发与应用于结直肠癌的治疗提供了强有力的实验数据。

## 4 小结与展望

表观遗传药物的发现为目前结直肠癌的治疗提供了一个极具吸引力的靶点,受到了国内外许多学者的广泛关注。目前还有多种DNMTi和HDACi正处于研发过程中并且取得了一定的疗效,但由于缺乏特异性和存在一些不良反应,因此仍需进一步研究。另外,在临床实践中,表观遗传药物不仅可以单独使用,还可与新兴抗肿瘤药物联合使用,在提高疗效的同时也能很大程度降低抗肿瘤药物的毒副作用。既往研究发现,低剂量的地西他滨可增强PD-1阻断剂的抗肿瘤作用,为微卫星不稳定性结直肠癌患者提供更有效的免疫应答及临床益处<sup>[53]</sup>。

总的来说,表观遗传学分子机制深入研究,对结直肠癌病因和发病机制的认识不再局限于基因水平的改变,相信未来表观遗传药物的进一步发掘能够为结直肠癌的治疗带来光明的前景。

### 参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] ARNOLD M, SIERRA M S, LAVERSANNE M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. Gut, 2017, 66(4): 683-691. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
- [3] JEON J, DU M M, SCHOEN R E, et al. Determining risk of colorectal cancer and starting age of screening based on lifestyle, environmental, and genetic factors[J]. Gastroenterology, 2018, 154(8): 2152-2164. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.02.021.
- [4] QIU T Z, CHEN W S, LI P, et al. Subsequent anti-VEGF therapy after first-line anti-EGFR therapy improved overall survival of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 465-471. DOI: 10.2147/ott.s149110.
- [5] VIALE G, TRAPANT D, CURIGLIANO G. Mismatch repair deficiency as a predictive biomarker for immunotherapy efficacy[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1-7. DOI: 10.1155/2017/4719194.
- [6] BARETTI M, AZAD N S. The role of epigenetic therapies in colorectal cancer[J]. Curr Probl Cancer, 2018, 42(6): 530-547. DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2018.03.001.
- [7] HENIKOFF S, GREALLY J M. Epigenetics, cellular memory and gene regulation[J]. Curr Biol, 2016, 26(14): R644-R648. DOI: 10.1016/j.cub.2016.06.011.
- [8] ALLIS C D, JENUWEIN T. The molecular hallmarks of epigenetic control[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(8): 487-500. DOI: 10.1038/nrg.2016.59.
- [9] SKVORTSOVA K, IOVINO N, BOGDANOVIĆO. Functions and mechanisms of epigenetic inheritance in animals[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(12): 774-790. DOI: 10.1038/s41580-018-0074-2.
- [10] DIENSTMANN R, VERMEULEN L, GUINNEY J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(2): 79-92. DOI: 10.1038/nrc.2016.126.
- [11] OKUGAWA Y, GRADY W M, GOEL A. Epigenetic alterations in colorectal cancer: emerging biomarkers[J]. Gastroenter-

- ology, 2015, 149(5): 1204-1225. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.011.
- [12] GAYON J. From mendel to epigenetics: history of genetics[J]. C R Biol, 2016, 339(7/8): 225-230. DOI: 10.1016/j.crvi.2016.05.009.
- [13] SUN B, HU L, LUO Z Y, et al. DNA methylation perspectives in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. Clin Immunol, 2016, 164: 21-27. DOI: 10.1016/j.clim.2016.01.011.
- [14] GAUDET F, HODGSON J G, EDEN A, et al. Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation[J]. Science, 2003, 300(5618): 489-492. DOI: 10.1126/science.1083558.
- [15] DODGE J E, OKANO M, DICK F, et al. Inactivation of dnmt3b in mouse embryonic fibroblasts results in DNA hypomethylation, chromosomal instability, and spontaneous immortalization[J]. J Biol Chem, 2005, 280(18): 17986-17991. DOI: 10.1074/jbc.M413246200.
- [16] TAHARA T, SHIBATA T, ARISAWA T, et al. CpG island promoter methylation (CIHM) status of tumor suppressor genes correlates with morphological appearances of gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(1): 239-244.
- [17] WERNER R J, KELLY A D, ISSA J P J. Epigenetics and precision oncology[J]. Cancer J, 2017, 23(5): 262-269. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000281.
- [18] LIANG G N, WEISENBERGER D J. DNA methylation aberrancies as a guide for surveillance and treatment of human cancers[J]. Epigenetics, 2017, 12(6): 416-432. DOI: 10.1080/15592294.2017.1311434.
- [19] MENG H, CAO Y, QIN J Z, et al. DNA methylation, its mediators and genome integrity[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(5): 604-617. DOI: 10.7150/ijbs.11218.
- [20] LAWRENCE M, DAUJAT S, SCHNEIDER R. Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression[J]. Trends Genet, 2016, 32(1): 42-56. DOI: 10.1016/j.tig.2015.10.007.
- [21] TALBERT P B, HENIKOFF S. Histone variants on the move: substrates for chromatin dynamics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(2): 115-126. DOI: 10.1038/nrm.2016.148.
- [22] TALBERT P B, HENIKOFF S. Histone variants—ancient wrap artists of the epigenome[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(4): 264-275. DOI: 10.1038/nrm2861.
- [23] 李泰. G9A 介导的 Histone H3 lysine9 甲基化作用在自噬调控中的分子基础[D]. 重庆: 西南大学, 2014: 1-141.
- [24] 王维, 孟智启, 石放雄. 组蛋白修饰及其生物学效应[J]. 遗传, 2012, 34(7): 20-28. DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00810.
- [25] SHI X F, SUN M, LIU H B, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases[J]. Cancer Lett, 2013, 339(2): 159-166. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013.
- [26] ESTELLER M. Non-coding RNAs in human disease[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(12): 861-874. DOI: 10.1038/nrg3074.
- [27] ANASTASIADOU E, JACOB L S, SLACK F J. Non-coding RNA networks in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(1): 5-18. DOI: 10.1038/nrc.2017.99.
- [28] LI C H, CHEN Y C. Targeting long non-coding RNAs in cancers: progress and prospects[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(8): 1895-1910. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.030.
- [29] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. Cancer Cell, 2016, 29(4): 452-463. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.010.
- [30] RUAN X B. Long non-coding RNA central of glucose homeostasis[J]. J Cell Biochem, 2016, 117(5): 1061-1065. DOI: 10.1002/jcb.25427.
- [31] LI H M, WANG L R, WU Y, et al. Very-low-dose decitabine is effective in treating intermediate-or high-risk myelodysplastic syndrome[J]. Acta Haematol, 2017, 138(3): 168-174. DOI: 10.1159/000479485.
- [32] GORE L, TRICHE T J, FARRAR J E, et al. A multicenter, randomized study of decitabine as epigenetic priming with induction chemotherapy in children with AML[J]. Clin Epigenetics, 2017, 9(1): 108. DOI: 10.1186/s13148-017-0411-x.
- [33] SEKERES M A, OTHUS M, LIST A F, et al. Randomized phase II study of azacitidine alone or in combination with lenalidomide or with vorinostat in higher-risk myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: North American

- Intergroup Study SWOG S1117[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24): 2745-2753. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2510.
- [34] SANTINI V, ALLIONE B, ZINI G, et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 413-418. DOI: 10.1038/leu.2017.186.
- [35] 吴璇. 地西他滨联合顺铂对结直肠癌化疗增敏的研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2015: 1-47.
- [36] 虞淦军. 地西他滨为基础的协同性免疫疗法治疗微卫星稳定性结直肠癌及机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018: 1-124.
- [37] LI P K, GENG X P, ZHU L X. DNA methylation inhibitors: research advances[J]. *J Int Pharm Res*, 2010, 37(3): 198-202.
- [38] 高曰文, 朱耀明, 王艳林, 等. 盐酸普鲁卡因对人结肠癌 HT-29 细胞 Syk 基因甲基化及表达的影响[J]. *生物技术通报*, 2010(12): 173-177. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2010.12.044.
- [39] 梁田田, 李日恒, 张爱民, 等. 普鲁卡因对结肠癌细胞中孕酮及脂联素受体 3 甲基化的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 16-20. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.003.
- [40] 党晓东, 来炳祺, 何元. 普鲁卡因抑制脂多糖诱导的结肠癌细胞肿瘤侵袭性的作用机制[J]. *局解手术学杂志*, 2018, 27(8): 541-544. DOI: 10.11659/jjssx.03E018023.
- [41] SINGH B N, SHANKAR S, SRIVASTAVA R K. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(12): 1807-1821. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.07.093.
- [42] THURN K T, THOMAS S, RAHA P, et al. Histone deacetylase regulation of ATM-mediated DNA damage signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(10): 2078-2087. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-12-1242.
- [43] MARIADASON J M. HDACs and HDAC inhibitors in colon cancer[J]. *Epigenetics*, 2008, 3(1): 28-37. DOI: 10.4161/epi.3.1.5736.
- [44] 李青云, 肖鹏, 司徒伟基, 等. HDAC1 对结直肠癌细胞凋亡及侵袭能力的影响[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(7): 781-785. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.07.015.
- [45] THANGARAJU M, CARSWELL K N, PRASAD P D, et al. Colon cancer cells maintain low levels of pyruvate to avoid cell death caused by inhibition of HDAC1/HDAC3[J]. *Biochem J*, 2009, 417(1): 379-389. DOI: 10.1042/bj20081132.
- [46] ZHANG H, DAI X F, QI Y, et al. Histone deacetylases inhibitors in the treatment of retinal degenerative diseases: overview and perspectives[J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 250812. DOI: 10.1155/2015/250812.
- [47] SONNEMANN J, MARX C, BECKER S, et al. p53-dependent and p53-independent anticancer effects of different histone deacetylase inhibitors[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(3): 656-667. DOI: 10.1038/bjc.2013.742.
- [48] TUMBER A, COLLINS L S, PETERSEN K D, et al. The histone deacetylase inhibitor PXD101 synergises with 5-fluorouracil to inhibit colon cancer cell growth in vitro and in vivo[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 60(2): 275-283. DOI: 10.1007/s00280-006-0374-7.
- [49] BULTMAN S J. Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(1): 1500902. DOI: 10.1002/mnfr.201500902.
- [50] MANDL P, NAVARRO-COMPÁN V, TERSLEV L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1327-1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206971.
- [51] 寇玉玲. SETDB1 在结直肠癌增殖和凋亡中的作用研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017: 1-67.
- [52] 陈克力. 甲基化转移酶 SETDB1 及 cNOTCH1 受体蛋白在结直肠癌中的功能及分子机制初步研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2017: 1-142.
- [53] YU G J, WU Y F, WANG W Y, et al. Correction to: low-dose decitabine enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by re-modulating the tumor microenvironment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(1): 111-112. DOI: 10.1038/s41423-019-0340-z.

(责任编辑: 高艳华)