



针刺调控DNA甲基化机制的研究进展*

高素金, 潘心茹, 刘柏彤, 罗玲, 熊小憶, 余曙光[△]

成都中医药大学针灸推拿学院(成都 611137)

【摘要】 DNA甲基化是人类发现的第一个表观遗传修饰,其异常变化与疾病的发生发展密切相关。针刺作为中国传统医学的重要组成,已证实其治疗疾病具有显著的疗效,针刺机制是整体性、多靶点互相影响的复杂生理病理过程,但当前针刺机制研究多是单靶点,提示需从更上游的层面研究机制。本文对证明针刺直接或间接调控DNA甲基化的研究进行综述,并探讨其在疼痛、肥胖、抑郁以及阿尔茨海默病等疾病中的作用机制,以期对针灸治疗疾病的机制研究以及针灸学科的DNA甲基化研究提供一个新的视角。未来研究应聚焦针刺对特定基因DNA甲基化影响,量化不同穴位DNA甲基化变化,制定个体化针刺处方,深入研究经穴效应特异性,扩大至表观遗传学与基因组学结合,为针灸国际化和临床应用推广提供理论基础。

【关键词】 针刺 DNA甲基化 表观遗传学 综述

Research Progress in the Mechanisms of Acupuncture in Regulating DNA Methylation GAO Sujin, PAN Xinru, LIU Baitong, LUO Ling, XIONG Xiaoyi, YU Shuguang[△]. College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

[△] Corresponding author, E-mail: ysg@cdutcm.edu.cn

【Abstract】 DNA methylation is the first epigenetic modification found in humans. Abnormal changes in DNA methylation are closely associated with the development and progression of diseases. Acupuncture, an important component of traditional Chinese medicine, has been shown to have significant therapeutic efficacy. The mechanisms underlying acupuncture are complex, involving physiological and pathological processes of integrated interactions across multiple targets. However, current research mostly focuses on a single target, highlighting the need for a more upstream approach to the investigation of the mechanisms. Herein, we reviewed studies on the direct or indirect regulation of DNA methylation via acupuncture. We also discussed its mechanisms of action in pain, obesity, depression, and Alzheimer disease, in order to provide a new perspective on the therapeutic mechanisms of acupuncture and the role of DNA methylation in the field of acupuncture research. Future research should concentrate on the effect of acupuncture on the DNA methylation of specific genes, the quantification of changes in DNA methylation at different acupoints, the development of individualized acupuncture prescriptions, further investigation of the specificity of the effects at different acupoint, and the expansion of the research to integrate epigenetics and genomics. This will provide a theoretical basis for the internationalization and the promotion of clinical application of acupuncture.

【Key words】 Acupuncture DNA methylation Epigenetics Review

DNA甲基化是人类发现的首个表观遗传修饰,DNA甲基化在调控基因表达方面扮演着关键角色,并对人类生命活动产生重要影响^[1]。DNA甲基化属于表观遗传学的范畴,是对遗传学“中心法则”的补充,能够在不改变基因序列的条件下,使基因表达水平和细胞表型发生可遗传的改变^[2],并且易受到环境的影响而改变。当前对针刺机制的研究多是单一局限的,针刺对机体或者疾病的调节作用是整体性、多靶点互相影响的复杂生理病理过程,提示需从更上游的层面去研究针刺起效的机制。DNA甲基化

多途径、多靶点、整体性的协同影响和时间、空间上的动态性等特点与针刺治疗疾病的特性极为相似。众多学者的研究表明,DNA甲基化在针刺疗法中扮演着至关重要的角色。具体而言,DNA甲基化可能通过调控组织和细胞层面的基因表达,成为针灸疗效发挥的关键机制。为深入理解针刺治疗的作用原理,需要对DNA甲基化在针刺治疗中的具体作用机制进行进一步探索。因此,DNA甲基化对针刺作用机制的研究具有重要意义,本文将从DNA甲基化的角度回顾和讨论针刺治疗疾病的作用机制。

1 DNA甲基化的概念和调控机制

表观遗传指不改变基因序列,对基因进行可逆性的修饰从而改变基因的表达。DNA甲基化是一种重要的表观遗传修饰,参与调节染色质结构和基因表达。DNA甲

* 国家中医药管理局项目全国名老中医药专家传承工作室(No. 500006006)、成都中医药大学“杏林学者”提升计划青年创新团队项目(No. QNTD2023002)和中医药高层次人才培养工程(No. 600008241006)资助

[△] 通信作者, E-mail: ysg@cdutcm.edu.cn

出版日期: 2025-01-20

基化大部分发生在启动子上,能抑制基因表达^[3]。DNA甲基化主要发生在胞嘧啶-鸟嘌呤(cytosine-phosphate-guanine, CpG)双核苷的胞嘧啶上,在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的帮助下,将甲基从S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)转移到胞嘧啶残基的第五个碳上,形成5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)^[4]。

DNA甲基化是一个复杂的过程,其精确执行依赖于一系列特定酶类的协调:负责建立修饰的酶,被称为“Writer”,即DNMTs;去除修饰的酶,被称为“Eraser”,即DNA去甲基化酶。此外,DNA甲基化还需要一组被称为

“Reader”的蛋白质,即甲基化CpG结合域蛋白(methyl-CpG binding domain proteins, MBDs),它可以识别并结合甲基化CpG位点并引起下游功能改变。这些酶类和蛋白质的协同作用确保了DNA甲基化修饰的动态平衡和精确调控,对维持基因表达的稳定性和响应性至关重要^[5]。

1.1 DNMTs

DNMTs可以催化DNA甲基化过程,它们有两类活性功能,一类为从头甲基化,即催化非甲基化的CpG位点甲基化建立DNA甲基化模式;一类是维持甲基化,即在细胞分裂过程中将亲本链上的甲基化模式复制到新生链上。DNA甲基化转移酶功能见表1。

表 1 DNA甲基化转移酶功能表

Table 1 The functions of DNA methylation transferases

Name	Function
DNMT1	Maintains DNA methylation ^[6] , and is intracellularly inhibited from initiating de novo methylation activity.
DNMT2	Exhibits tRNA methyltransferase activity, methylating cytosine at position 38 of aspartic acid tRNA; it has been renamed TRDMT1 ^[7] .
DNMT3A and DNMT3B	Are primarily involved in de novo methylation, and also play a supportive role in maintaining methylation ^[8] .
DNMT3C	Is expressed during spermatogenesis; primarily functions to suppress the activation of late-evolving retrotransposons through methylation, preventing their activation during sperm development ^[9] .
DNMT3L	Combines with DNMT3A to enhance their catalytic activity ^[10] .
UHRF1	Recruits DNMT1 to hemi-methylated CpG sites during DNA replication ^[6] , ensuring correct localization of DNMT1 on chromatin.

DNMT1: DNA methyltransferase 1; DNMT2: DNA methyltransferase 2; DNMT3A: DNA methyltransferase 3A; DNMT3B: DNA methyltransferase 3B; DNMT3C: DNA methyltransferase 3C; DNMT3L: DNA methyltransferase 3-like; UHRF1: ubiquitin-like with PHD and RING finger domains 1; TRDMT1: tRNA aspartic acid methyltransferase 1.

1.2 MBDs

DNA甲基化通过两种机制抑制基因转录:直接干扰转录因子与基因启动子结合或通过5mC结合蛋白招募转录阻遏物而间接发挥作用。其中结合蛋白就是MBDs(包括MECP2和MBD1-4)。

MECP2、MBD1和MBD2在基因沉默中起着根本作用。这些蛋白质通过其MBD结构域与CpG岛上的甲基基团结合,并通过其转录抑制结构域募集辅助抑制复合物以阻止特定基因的转录^[11]。

1.3 DNA去甲基化

DNA去甲基化可分为被动去甲基化和主动去甲基化。被动去甲基化是指原本甲基化的位点将随着DNA复制而发生稀释的过程,主动去甲基化是指在去甲基化酶的催化下发生的不依赖于DNA复制的去甲基化过程^[12]。

与主动DNA去甲基化有关的是TET(ten-eleven translocation)双加氧酶。TET可以与未甲基化的CpG结合并维持其低甲基化状态^[13]。TET以 α -酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, α -KG)和氧作为底物,以Fe(II)为辅因子氧化5mC,生成5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC),进而转化为5-甲酰胞嘧啶(5-formylcytosine, 5fc)

和5-羧基胞嘧啶(5-carboxylcytosine, 5caC)衍生物。在DNA内形成此类衍生物后,胸腺嘧啶糖基化酶(thymine DNA glycosylase, TDG)等DNA修复蛋白开始发挥作用,通过参与碱基切除修复途径将其去除^[14]。

2 DNA甲基化与针刺治疗疾病机制

DNA甲基化作为表观遗传的一种,具有可逆、可调节的特性,而且强调“基因+环境”相互作用对人体的影响,与中医针刺理论有很强的契合点^[15]。目前,针刺治疗的临床效果逐渐得到认可,但对其作用机制的研究多是单一靶点或通路,缺乏对上游机制的探索。现有研究证据提示,针刺对多种疾病相关生理和生化指标的改善作用与其引起的DNA甲基化改变密切相关,但从DNA甲基化角度探讨针刺作用机制的研究仍然相对匮乏。这些表观遗传学层面的变化进一步影响特定基因的转录与表达水平,可能是针刺治疗潜在的核心作用机制之一。

2.1 DNA甲基化与针刺镇痛

慢性疼痛是指3~6个月以上的持续性疼痛^[16],其成因复杂,是全球性难题。慢性疼痛是环境和遗传因素相互作用的结果,但具体机制尚未阐明。DNA甲基化可以

改变基因转录水平,引起疼痛病理生理过程中蛋白表达的变化。例如DNMT1激活使*Kcna2*基因的DNA甲基化水平上升,影响痛觉基因表达和背根神经节神经元的兴奋性,参与神经病理性疼痛^[17]。在带状疱疹后神经痛中,miR-199-3p通过MECP2而调节炎症反应和疼痛^[18]。可见,DNMTs和MECP2等甲基化调节蛋白可以调控DNA甲基化进而调控下游基因的表达,影响神经元兴奋性和疼痛发生。

针刺疗法是慢性疼痛的常用治疗手段,已有研究证实针刺治疗慢性疼痛的有效性^[19]。针刺镇痛机制研究主要集中在神经系统,针刺治疗通过“神经-内分泌-免疫网络”的复杂交互实现,包括多种神经信号通路和神经递质,其中相关蛋白的表达或释放离不开基因的调控,有实验证明DNA甲基化参与调控这些神经递质和活性物质^[20]。

徐秋玲等^[21]分别使用针刺和DNA甲基化抑制剂5-AZA治疗CCI模型大鼠,均有效改善了大鼠的痛敏状态,伴随γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)水平的增高,提示电针可能是通过抑制DNA甲基化,提高脊髓背角GABA能神经元活性,达到镇痛的作用。JANG等^[22]使用电针治疗CCI模型发现DNA甲基化水平与疼痛及其共病行为密切相关。针刺逆转了MECP2和DNMTs相应DNA甲基化水平变化,提高其蛋白表达,改善全脑区的DNA甲基化水平;针刺还能降低*Nr4a1*、*Chkb*和*Ras*通路的DNA甲基化,调节线粒体功能和氧化应激反应,从而缓解神经性疼痛及其引起的伤害性感受、认知和情绪障碍。这些发现揭示了针刺通过调节中枢神经系统中DNA甲基化的机制,对神经性疼痛及其并发症的潜在治疗作用。还有研究发现,针刺对DNA甲基化的影响具有脑区特异性,疼痛在前扣带皮层和初级体感皮层中基因表达的差异与DNA甲基化调控有关,并且电针的镇痛作用可能与调控DNA甲基化有关^[23]。

上述研究表明,针刺可能通过调节靶点基因的DNA甲基化来缓解慢性疼痛。然而,这一领域的研究尚处于初级阶段,主要集中于基础研究,且以研究DNA甲基化调节蛋白为主,较少直接验证相应DNA甲基化的变化,未来需要深入探究针刺对DNA甲基化网络的调控机制,并在临床层面验证其疗效,以推动针刺治疗慢性疼痛的应用。

2.2 DNA甲基化与针刺减肥

肥胖及其并发症如2型糖尿病、高血压等严重危害人体健康,缺乏有效治疗措施,其机制和治疗是研究重点。研究显示肥胖与DNA甲基化有密切的联系,肥胖会导致DNA甲基化异常改变而影响基因表达^[24]。在亚洲多种族人群中,发现与体质量指数和腰围相关的CpG位点,表明

DNA甲基化与肥胖相关^[25]。肥胖发生机制相关基因也受到DNA甲基化的调控,如瘦素基因启动子区的甲基化与体质量负相关,凸显了DNA甲基化在肥胖中的重要性,它能够通过影响特定基因的表达来调节体质量和能量平衡^[26]。

DNA甲基化增减变化反映了细胞或组织对内外环境变化的适应性调整。DNA甲基化可影响机体能量代谢,能量失衡则导致肥胖,所以治疗肥胖的关键在于调控DNA甲基化维持能量平衡,而中医针刺的治疗以阴阳平衡为目的,同时有回顾性研究总结发现,中医理论的平衡和整体概念与肿瘤环境中DNA甲基化修饰的平衡相吻合^[27],可见中医针刺与DNA甲基化具有共性,推测针刺可能涉及对异常DNA甲基化模式的纠正,从而恢复能量平衡,起到减肥的效果。

在一项关于多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)女性的临床研究^[28]中鉴定了单次电针后皮下脂肪基因表达及DNA甲基化的变化,有855个单个基因同时发生了DNA甲基化和基因表达的改变,这表明电针治疗对皮下脂肪组织的DNA甲基化和转录调控具有快速而广泛的效应。BENRICK等^[29]采集电针治疗后PCOS肥胖女性的骨骼肌组织进行DNA甲基化和转录组分析,发现电针会影响特定基因DNA甲基化水平,并逆转骨骼肌中与PCOS相关的基因表达紊乱。临床研究发现针刺可以纠正DNA甲基化和基因表达的异常,但其基础机制并不清楚,需从基础实验上进一步研究其潜在机制。

李瑛团队^[30-31]对肥胖大鼠行电针治疗,发现电针下调了肥胖大鼠下丘脑*TSC1*启动子的甲基化程度,抑制mTOR等自噬相关蛋白的表达,增加*Pomc*的表达,从而抑制食欲、减轻体质量。下丘脑的*TSC1*基因甲基化增加与肥胖相关,抑制该甲基化可通过调节自噬减轻肥胖症状。吴星^[32]通过针刺太冲穴治疗原发性高血压大鼠,降低了模型大鼠的血压和体质量,进一步研究则发现针刺通过调控下丘脑中*Ace*、*Agt*基因启动子的DNA甲基化发挥作用。

针刺减肥机制与纠正DNA甲基化异常密切相关,临床试验发现针刺肥胖女性可以广泛影响其组织中DNA甲基化程度;基础实验则对此进行了深入的机制研究,发现针刺可以调控下丘脑相关基因启动子的DNA甲基化程度,引发相关通路调整,实现体质量减轻。未来可以通过观察肥胖中的DNA甲基化异常,寻找更多针刺调节DNA甲基化减肥的潜在机制。

2.3 DNA甲基化与针刺抗抑郁

抑郁症是一种特征为情绪或心境低落、兴趣的缺失的精神疾病,可伴有认知、睡眠和社会功能异常,甚至自杀倾向,且发病率逐年升高^[33]。抑郁症的发病机制与遗

传和环境因素相关, DNA甲基化与环境压力相关的精神障碍有关^[34], 其在抑郁症中扮演关键角色。抑郁后自杀患者的前额叶皮层中甲基化的CpG位点是健康人的8倍, 说明高水平的DNA甲基化可能会诱发抑郁症自杀行为^[35]。此外, 脑源性营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种与抑郁相关的神经营养因子, 在抑郁症患者血清中BDNF的浓度下降, BDNF启动子 I 的DNA甲基化被认为参与抑郁症的病理生理^[36], 这为诊断抑郁症提供了潜在生物标志物。所以, DNA甲基化在抑郁症的发病机制中扮演着重要角色, 尤其对于BDNF的调控, 在抑郁症的早期诊断、治疗响应监测等方面发挥重要作用。

抑郁症属中医“郁症”, 中医理论认为人体生命活动的维持不仅与个体的先天禀赋紧密相连, 而且易受情绪活动等多种环境因素的作用。抑郁症中DNA甲基化不仅受基因调控而且也容易受到情绪压力等环境因素影响, 与中医针刺理论有很强的契合点。现代医学试图通过改变环境及药物调控DNA甲基化机制的观念与针刺治疗疾病的方式一致^[37]。临床试验已经证明针刺抗抑郁效果良好, 可以缓解各类抑郁症状, 而且联合抗抑郁药物治疗还可以缩短起效时间, 抵抗抗抑郁药的副作用^[38]。目前已经发现多方面针刺抗抑郁的机制, 但其关于DNA甲基化的机制仍不明确, 需要更进一步地研究。

PETITPIERRE等^[39]以情绪衰竭、人格解体及自我价值感低为临床表现的倦怠患者为研究对象, 针刺治疗使其MBI评分显著改善, 并诱导了DNA甲基化变化, 提示针刺改善抑郁症状与DNA甲基化有关。JIANG等^[40]电针治疗慢性不可预见的温和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型抑郁大鼠, 发现电针可以逆转造模后大鼠的糖水偏好百分比下降和旷场运动次数下降, 并使海马、血清中的BDNF以及海马中BDNF mRNA的水平增加, 实验结果提示针灸抗抑郁作用与DNA甲基化有关。

综上, 在针刺抗抑郁的DNA甲基化机制研究中, 临床研究较少且不够深入, 未来研究可以进一步探寻DNA甲基化调控的下游基因; 基础研究层面, 已有研究通过基因DNA甲基化筛查初步探究了其对BDNF的基因调控, 未来应继续扩展, 深入挖掘其他相关蛋白的调控网络机制, 以全面揭示针刺通过表观遗传学途径对抑郁症的潜在治疗作用。

2.4 DNA甲基化与针刺治疗阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种常见于老年人的进行性神经退行性疾病, 表现为记忆丧失, 语言障碍等症状^[41]。AD的发病机制复杂, 其特征主要是tau蛋白的异常磷酸化导致神经元纤维缠结(neurofibrillary

tangles, NFTs)形成和老年斑沉积。衰老是导致AD发病的关键风险因素, 并且与异常表观遗传修饰特别是全基因组的DNA甲基化水平都有所降低密切相关^[42]。TET介导的5hmC修饰过程参与AD的病理进程, 5hmC修饰主要与突触和神经元功能相关, 衰老机体海马区中TET2的表达显著下降, 伴随A β 沉积、神经炎症加重以及学习记忆能力降低, 提示衰老影响了TET2介导的5hmC修饰加剧AD病理^[43]。总而言之, 衰老的发生与DNA甲基化密切相关, AD作为老年病, 其发生发展与DNA甲基化有密切的联系。

AD在中医属脑病, 而针刺作为一种传统治疗方法, 能够有效治疗AD。近年来国内外基于针刺治疗AD的基础和临床研究都证实了针刺治疗的疗效, 循证医学研究也表明, 针刺联合中药治疗AD具有一定的疗效和安全性^[44]。AD的发病机制较复杂, 是多种生理病理因素相互影响的结果, 针刺治疗AD的机制仍不明确。

YU等^[45]使用预电针和预针刺治疗AD模型鼠, 观察到其抑郁情绪以及空间学习记忆功能的改善, 伴随中缝背核区GSK3 β 基因启动子区CpG岛甲基化水平的上调, 从而抑制GSK3 β 基因活性, 减少病理性tau蛋白磷酸化和A β 的沉积, 并改善认知功能障碍, 还抑制NFTs的生成和促进其自噬清除, 减轻AD大鼠的认知损伤。JIANG等^[46]以电针治疗AD模型小鼠后显著上调海马小胶质细胞表面触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)蛋白表达, 下调5mC水平, 上调海马中5hmC水平, 说明电针治疗降低了小胶质细胞表面TREM2的基因甲基化水平, 进而发挥对海马体的神经保护作用, 减轻AD患者的神经炎症, 因此, 电针治疗AD的机制之一可能是通过调节基因的DNA甲基化来调控小胶质细胞表面TREM2的表达, 进而触发小胶质细胞发挥神经保护作用。

针刺调控DNA甲基化治疗AD从A β 蛋白沉积、NFTs形成以及神经炎症多个角度进行了机制研究, 然而, AD病理机制错综复杂相互联系, 以上研究只聚焦于单个蛋白或者通路, 缺乏对DNA甲基化全局调控作用的探讨, 未来可以通过DNA甲基化水平检测技术探索针刺如何调控DNA甲基化治疗AD, 并进一步在临床层面验证其疗效。

3 小结与展望

DNA甲基化机制复杂庞大, 其变化又与疾病相关联, 再加上检测技术缺乏统一性和标准化, 导致对DNA甲基化的探索难以深入。DNA甲基化多靶点、整体性等特点与中医针刺具有相似性, 因此, 基于DNA甲基化研究针刺

对疾病的治疗作用既可以深入探索DNA甲基化又可以从上层层次揭示针刺作用机制。目前初步研究显示针刺可能通过调节DNA甲基化治疗疾病,但需要更多研究深入探索。通过本文的讨论,发现针刺调控DNA甲基化可能通过多种机制治疗疾病,比如针刺调整DNA甲基化平衡、纠正DNA甲基化异常、通过调控DNA甲基化来实现针刺调控“神经-内分泌-免疫网络”以及针刺作为环境刺激对DNA甲基化的调控等。未来研究可聚焦于针刺对特定基因DNA甲基化的影响,以揭示其作用机制。

梁繁荣等^[47]初步证实了经穴效应具有特异性,不同穴位的具体作用通路不同,其相应的DNA甲基化调控也具有特异性,经穴特异性可能通过靶向性的调整DNA甲基化,实现基因组定向表达,从而能够特异性地治疗疾病。因此,未来研究中可从DNA甲基化变化的角度深入研究经穴效应的特异性,同时采用全基因组DNA甲基化图谱、ChIP-seq和RNA-seq等方式在基因表达水平方面量化刺激不同穴位的DNA甲基化变化以制定个体化的针刺治疗处方。同时,单纯依靠DNA甲基化技术还不足以全面解释针灸治疗的作用机制,未来研究可以将DNA甲基化扩大到整个表观遗传学层面,与基因组学结合形成表观基因组学,在全基因组水平上进行研究将能更清晰揭示针刺治疗疾病的作用机制,并为未来针灸作用机制的研究提供宝贵的数据。期望未来有更多的研究来充实针刺治疗疾病的DNA甲基化机制乃至表观遗传机制,为针灸国际化奠定坚实的理论基础。

* * *

作者贡献声明 高素金负责论文构思和初稿写作,潘心茹和刘柏彤负责调查研究,罗玲、熊小橐和余曙光负责监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution GAO Sujin is responsible for conceptualization and writing--original draft. PAN Xinru and LIU Baitong are responsible for investigation. LUO Ling, XIONG Xiaoyi, and YU Shuguang are responsible for supervision and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] MATTEI A L, BAILLY N, MEISSNER A. DNA methylation: a historical perspective. *Trends Genet*, 2022, 38(7): 676-707. doi: 10.1016/j.tig.2022.03.010.
- [2] VODOVOTZ Y, BARNARD N, HU F B *et al.* Prioritized research for the

- prevention, treatment, and reversal of chronic disease: recommendations from the lifestyle medicine research summit. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 585744. doi: 10.3389/fmed.2020.585744.
- [3] SCHULZ M, TEISSANDIER A, De La MATA S E, *et al.* DNA methylation restricts coordinated germline and neural fates in embryonic stem cell differentiation. *Nat Struct Mol Biol*, 2024, 31(1): 102-114. doi: 10.1038/s41594-023-01162-w.
 - [4] PETRYK N, BULTMANN S, BARTKE T, *et al.* Staying true to yourself: mechanisms of DNA methylation maintenance in mammals. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(6): 3020-3032. doi: 10.1093/nar/gkaa1154.
 - [5] CHIAPPINELLI K B, STRISSEL P L, DESRICARD A, *et al.* Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell*, 2016, 164(5): 1073. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.020.
 - [6] LIU G, HUANG K, LIU S, *et al.* RAD51 plays critical roles in DNMT1-mediated maintenance methylation of genomic DNA by dually regulating the ubiquitin ligase UHRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(50): e1884848175. doi: 10.1073/pnas.2410119121.
 - [7] LI H, LIU H, ZHU D, *et al.* Biological function molecular pathways and druggability of DNMT2/TRDMT1. *Pharmacol Res*, 2024, 205: 107222. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107222.
 - [8] TOTH D M, SZERI F, ASHABER M, *et al.* Tissue-specific roles of de novo DNA methyltransferases. *Epigenetics Chromatin*, 2025, 18(1): 5. doi: 10.1186/s13072-024-00566-2.
 - [9] KHUVERDYAN N, LU J, CHEN X, *et al.* The structure of DNA methyltransferase DNMT3C reveals an activity-tuning mechanism for DNA methylation. *J Biol Chem*, 2024, 300(9): 107633. doi: 10.1016/j.jbc.2024.107633.
 - [10] WAPENAAR H, CLIFFORD G, ROLLS W, *et al.* The N-terminal region of DNMT3A engages the nucleosome surface to aid chromatin recruitment. *EMBO Rep*, 2024, 25(12): 5743-5779. doi: 10.1038/s44319-024-00306-3.
 - [11] BALLESTAR E, WOLFFE A P. Methyl-CpG-binding proteins. Targeting specific gene repression. *Eur J Biochem*, 2001, 268(1): 1-6. doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.01869.x.
 - [12] MULHOLLAND C B, NISHIYAMA A, RYAN J, *et al.* Recent evolution of a TET-controlled and DPPA3/STELLA-driven pathway of passive DNA demethylation in mammals. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5972. doi: 10.1038/s41467-020-19603-1.
 - [13] ZHANG Y, LI J, TAN L, *et al.* Understanding the role of ten-eleven translocation family proteins in kidney diseases. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(5): 2203-2214. doi: 10.1042/BST20240291.
 - [14] SCHWARZ S D, XU J, GUNASEKERA K, *et al.* Covalent PARylation of DNA base excision repair proteins regulates DNA demethylation. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 184. doi: 10.1038/s41467-023-44209-8.
 - [15] 蒋一路, 银子涵, 郑倩华, 等. 基于表观遗传学对针灸抗抑郁机制的思考. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 149-153. doi: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.12.040.
 - JIANG Y L, YIN Z H, ZHENG Q H, *et al.* Reflections on the mechanism of acupuncture in anti-depression based on epigenetics. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2020, 38(12): 149-153. doi: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.12.040.

- [16] 曹伯旭, 林夏清, 吴堂, 等. 慢性疼痛分类目录和定义. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(1): 2-8. doi: 10.3969/j.issn.1006-9852.2021.01.002.
- CAO B X, LIN X Q, WU Y, *et al.* Classification and definitions of chronic pain. *Chin J Pain Med*, 2021, 27(1): 2-8. doi: 10.3969/j.issn.1006-9852.2021.01.002.
- [17] SUN L, GU X, PAN Z, *et al.* Contribution of DNMT1 to neuropathic pain genesis partially through epigenetically repressing Kcna2 in primary afferent neurons. *J Neurosci*, 2019, 39(33): 6595-6607. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0695-19.2019.
- [18] WANG Z, SHEN W, ZHU M, *et al.* MiR-199-3p suppressed inflammatory response by targeting MECP2 to alleviate TRX-induced PHN in mice. *Cell Transplant*, 2022, 31: 73801248. doi: 10.1177/09636897221108192.
- [19] 王怀玉, 纪元, 张朔, 等. 针刺治疗对慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征患者生活质量的影响: 随机对照试验. 中国针灸, 2024, 44(4): 411-417. doi:10.13703/j.0255-2930.20230626-k0003.
- WANG H Y, JI Y, ZHANG S, *et al.* Effect of acupuncture therapy on quality of life in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial. *Chin Acup Moxib*, 2019, 44(4): 411-417. doi:10.13703/j.0255-2930.20230626-k0003.
- [20] DWIVEDI R, KAUSHIK M, TRIPATHI M, *et al.* Unraveling the genetic basis of epilepsy: recent advances and implications for diagnosis and treatment. *Brain Res*, 2024: 149120. doi: 10.1016/j.brainres.2024.149120
- [21] 徐秋玲, 刘涛. 从抑制脊髓GABA(B)受体DNA甲基化研究电针镇痛机制. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2545-2547. doi: 10.3969/j.issn.1008-0805.2016.10.087.
- XU Q L, LIU T. Mechanism of electroacupuncture analgesia by inhibiting DNA methylation of spinal GABA (B) receptor. *Shizhen Guoyi Guoyao*, 2016, 27(10): 2545-2547. doi: 10.3969/j.issn.1008-0805.2016.10.087.
- [22] JANG J H, SONG E M, DO Y H, *et al.* Acupuncture alleviates chronic pain and comorbid conditions in a mouse model of neuropathic pain: the involvement of DNA methylation in the prefrontal cortex. *Pain*, 2021, 162(2): 514-530. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002031.
- [23] TAJERIAN M, ALVARADO S, MILLECAMP S, *et al.* Peripheral nerve injury is associated with chronic, reversible changes in global DNA methylation in the mouse prefrontal cortex. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55259. doi: 10.1371/journal.pone.0055259.
- [24] KELLER M, SVENSSON S, ROHDE-ZIMMERMANN K, *et al.* Genetics and epigenetics in obesity: what do we know so far? *Curr Obes Rep*, 2023, 12(4): 482-501. doi: 10.1007/s13679-023-00526-z.
- [25] CHEN Y, KASSAM I, LAU S H, *et al.* Impact of BMI and waist circumference on epigenome-wide DNA methylation and identification of epigenetic biomarkers in blood: an EWAS in multi-ethnic Asian individuals. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 195. doi: 10.1186/s13148-021-01162-x.
- [26] SADASHIV, MODI A, KHOKHAR M, *et al.* Leptin DNA methylation and its association with metabolic risk factors in a northwest indian obese population. *J Obes Metab Syndr*, 2021, 30(3): 304-311. doi: 10.7570/jomes20131.
- [27] ZHU D, LI A, LV Y, *et al.* Traditional Chinese medicine: a class of potentially reliable epigenetic drugs. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 907031. doi: 10.3389/fphar.2022.907031.
- [28] KOKOSAR M, BENRICK A, PERFILYEV A, *et al.* A single bout of electroacupuncture remodels epigenetic and transcriptional changes in adipose tissue in polycystic ovary syndrome. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1878. doi: 10.1038/s41598-017-17919-5.
- [29] BENRICK A, PILLON N J, NILSSON E, *et al.* Electroacupuncture mimics exercise-induced changes in skeletal muscle gene expression in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): 2027-2041. doi: 10.1210/clinem/dgaa165.
- [30] LENG J, XIONG F, YAO J, *et al.* Electroacupuncture reduces weight in diet-induced obese rats via hypothalamic Tsc1 promoter demethylation and inhibition of the activity of mTORC1 signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3039783. doi: 10.1155/2018/3039783.
- [31] YAO J, YAN X, XIAO X, *et al.* Electroacupuncture induces weight loss by regulating tuberous sclerosis complex 1-mammalian target of rapamycin methylation and hypothalamic autophagy in high-fat diet-induced obese rats. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1015784. doi: 10.3389/fphar.2022.1015784.
- [32] 吴星. 针刺太冲穴对原发性高血压大鼠RAAS基因甲基化的影响. 广州: 广州中医药大学, 2021. doi:10.27044/d.cnki.ggz.2021.000003.
- WU X. The impact of acupuncture at taichong acupoint on the methylation of RAAS genes in spontaneously hypertensive rats. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021. doi: 10.27044/d.cnki.ggz.2021.000003.
- [33] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 141-148. doi: 10.7661/j.cjim.20191222.421.
- Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Neurology Professional Committee. Expert consensus on the diagnosis and treatment of depression by integrated traditional Chinese and Western medicine. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2020, 40(2): 141-148. doi: 10.7661/j.cjim.20191222.421.
- [34] VELTRI A, NICOLI V, MARINO R, *et al.* Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and BDNF promoters' DNA methylation in workers exposed to occupational stress and suffering from psychiatric disorders. *Brain Sci*, 2024, 14(11): 1106. doi: 10.3390/brainsci14111106.
- [35] SAADAT S H, JAVANBAKHT M, SHAHYAD S. Brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein (CRP) biomarkers in suicide attempter and non-attempter major depression disorder (MDD) patients. *Ann Gen Psychiatry*, 2024, 23(1): 27. doi: 10.1186/s12991-024-00511-3.
- [36] MAIER H B, NEYAZI A, BUNDIES G L, *et al.* Validation of the predictive value of BDNF -87 methylation for antidepressant treatment success in severely depressed patients-a randomized rater-blinded trial. *Trials*, 2024, 25(1): 247. doi: 10.1186/s13063-024-08061-5.
- [37] 付雪琴, 兰瑞, 张勇, 等. 基于表观遗传学调控的中医药治疗中风研究

- 进展. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 104-111. doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.11.016.
- FU X Q, LAN R, ZHANG Y, *et al.* Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of stroke based on epigenetic regulation. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(12): 104-111. doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.11.016.
- [38] 俞秋云, 杨昕婧, 姜会梨, 等. 针刺对抑郁大鼠前额叶皮质JNK信号通路表达的影响. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3157-3161.
- YU Q Y, YANG X J, JIANG H L, *et al.* The impact of acupuncture on the expression of JNK signaling pathway in the prefrontal cortex of depressed rats. *Chin J Tradit Chin Med*, 2021, 36(6): 3157-3161.
- [39] PETITPIERRE M, STENZ L, PAOLONI - GIACOBINO A. Epigenomic changes after acupuncture treatment in patients suffering from burnout. *Complement Med Res*, 2022, 29(2): 109-119. doi: 10.1159/000521347.
- [40] JIANG H, ZHANG X, LU J, *et al.* Antidepressant-like effects of acupuncture-insights from DNA methylation and histone modifications of brain-derived neurotrophic factor. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 102. doi: 10.3389/fpsy.2018.00102.
- [41] KATO T, NISHITA Y, OTSUKA R, *et al.* Effect of cognitive reserve on amnesic mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease defined by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 932906. doi: 10.3389/fnagi.2022.932906.
- [42] BEHL T, KYADA A, ROOPASHREE R, *et al.* Epigenetic biomarkers in Alzheimer's disease: diagnostic and prognostic relevance. *Ageing Res Rev*, 2024, 102: 102556. doi: 10.1016/j.arr.2024.102556.
- [43] LI L, QIU Y, MIAO M, *et al.* Reduction of Tet2 exacerbates early stage Alzheimer's pathology and cognitive impairments in 2xTg-AD mice. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(11): 1833-1852. doi: 10.1093/hmg/ddz282.
- [44] WANG Y Y, YU S F, XUE H Y, *et al.* Effectiveness and safety of acupuncture for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 98. doi: 10.3389/fnagi.2020.00098.
- [45] YU C C, HE C, DU Y J, *et al.* Preventive electroacupuncture reduces cognitive deficits in a rat model of D-galactose-induced aging. *Neural Regen Res*, 2021, 16(5): 916-923. doi: 10.4103/1673-5374.297090.
- [46] JIANG J, LIU H, WANG Z, *et al.* Effects of electroacupuncture on DNA methylation of the TREM2 gene in senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Acupunct Med*, 2022, 40(5): 463-469. doi: 10.1177/09645284221077103.
- [47] 梁繁荣, 赵凌. 经穴特异性研究进展. *天津中医药*, 2014, 31(10): 577-582.
- LIANG F R, ZHAO L. Research progress of acupoint specificity. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2014, 31(10): 577-582.
- (2024-11-02收稿, 2025-01-05修回)
- 编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*