

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260327

10-11 易位蛋白 2(TET2)介导的表观遗传与肠道微生物-免疫互作对自身免疫性肝炎的调控作用

王莉芬¹, 李 玲¹, 刘光伟²

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 郑州 450000

2 上海中医药大学附属龙华医院肝病科, 上海 200032

通信作者: 刘光伟, liuguangwei1975@163.com (ORCID: 0000-0002-6641-1625)

摘要: 10-11 易位蛋白 2(TET2)作为表观遗传调控核心酶,可通过介导 DNA 去甲基化动态调节 CD4⁺ T 细胞分化及功能。近年研究发现,TET2 缺失可通过扰乱辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞之间的平衡,激活肠-肝轴炎症信号通路,从而促进自身免疫性肝炎(AIH)进展。本文系统综述了 TET2 在 CD4⁺ T 细胞和肠道微生物间的桥梁作用,深入探讨其通过肠道微生物-表观遗传-免疫网络驱动 AIH 的分子机制,并展望靶向 TET2-菌群轴的潜在干预策略。

关键词: 肝炎, 自身免疫性; 表观基因组学; 胃肠道微生物组

基金项目: 河南省自然科学基金(222300420490); 河南省科技研发计划联合基金(222301420069); 2023 年度河南省中医学“双一流”创建科学研究专项课题(HSRP-DFCTCM-2023-7-24); 2023 年度河南省卫生健康委国家中医药传承创新中心科研专项(2023ZXZX1129)

Regulatory effect of ten-eleven translocation 2-mediated epigenetics and the interaction between gut microbiota and immunity on autoimmune hepatitis

WANG Lifan¹, LI Ling¹, LIU Guangwei²

1. Department of Spleen, Stomach, Liver and Gallbladder, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Department of Hepatology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: LIU Guangwei, liuguangwei1975@163.com (ORCID: 0000-0002-6641-1625)

Abstract: Ten-eleven translocation 2 (TET2), as a core enzyme in epigenetic regulation, dynamically regulates the differentiation and function of CD4⁺ T cells by mediating DNA demethylation. Recent studies have shown that TET2 deficiency can promote the progression of autoimmune hepatitis (AIH) by disrupting the Th17/Treg balance and activating inflammatory signals along the gut-liver axis. This article systematically reviews the bridging role of TET2 between CD4⁺ T cells and gut microbiota, explores the molecular mechanisms by which it drives AIH through the gut microbiota-epigenetics-immunity network, and discusses the potential intervention strategies targeting the TET2-microbiota axis.

Key words: Hepatitis, Autoimmune; Epigenomics; Gastrointestinal Microbiome

Research funding: Henan Provincial Natural Science Foundation (222300420490); Henan Provincial Joint Fund for Science and Technology Research (222301420069); 2023 Annual Special Research Project for the Creation of “Double First-Class” in Henan Province’s Traditional Chinese Medicine (HSRP-DFCTCM-2023-7-24); 2023 Research Project of Henan Provincial Health Commission for the National Center of Inheritance and Innovation of Traditional Chinese Medicine (2023ZXZX1129)

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种由免疫系统介导的肝细胞损伤性疾病,通常与自身抗体有关,可引起肝脏炎症、纤维化和肝衰竭^[1-2]。近年来,AIH发病率呈上升趋势,其临床治疗面临诸多挑战,主要原因在于该病的病因复杂且发病机制尚未完全阐明。现有研究提示,遗传变异、环境因素、效应性与调节性免疫之间的失衡,肠道微生物紊乱,以及表观遗传修饰等多种因素之间存在错综复杂的相互作用,共同参与并显著推动AIH的发生与发展^[3-4]。目前,AIH的一线治疗方案主要采用泼尼松龙联合硫唑嘌呤,以诱导临床和生化缓解。尽管部分患者对该疗法的反应良好,但仍有相当一部分患者因缓解不完全或停药后复发,导致病情迅速进展为肝硬化甚至肝衰竭。因此,深入探究AIH的发病机制,并积极开发新型有效的治疗方法,具有重要的临床意义。

1 表观遗传调控AIH免疫失衡的分子机制

1.1 AIH免疫稳态破坏的核心特征:CD4⁺T细胞介导的辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17细胞)/调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)失衡 AIH是一种以T细胞介导为主的慢性炎症性肝脏疾病,其发生发展与表观遗传、环境和免疫调节密切相关。免疫失衡是AIH发病的重要病理机制,CD4⁺T细胞、Treg细胞、Th17细胞、CD8⁺T细胞和B细胞是参与调节AIH的主要免疫效应细胞^[5]。其中,CD4⁺T细胞是触发自身免疫诱导肝损伤的关键,其不同细胞因子的诱导下可分化为Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞和Treg细胞^[6]。Th17细胞和Treg细胞是参与AIH肝损伤的效应/调节细胞,其功能平衡是维持免疫稳态、预防自身免疫的核心^[7]。Th17细胞和Treg细胞功能相反:在AIH中,外周血和肝脏中Th17细胞数量增多,Th17细胞以白细胞介素(interleukin, IL)-17A和IL-23为分化标志物,主要分泌炎症因子加剧小鼠和人类肝损伤,促进AIH进展;相反,Treg细胞功能受到抑制,其以叉头框蛋白3(forkhead box protein, FOXP3)和IL-10作为分化标志物,发挥控制自身免疫、维持免疫稳态的作用^[8-9]。有研究显示,在刀豆蛋白A诱导的AIH小鼠模型中,Th17细胞分泌的IL-6、IL-17和干扰素 γ 等促炎因子水平较对照组显著升高,Treg细胞分泌的IL-10和转化生长因子 β 等抑制性细胞因子水平降低,进一步证明了活化的T细胞会打破Treg/Th17细胞之间的平衡,该失衡被视为AIH的一个重要标志^[10]。因此,多项研究聚焦于CD4⁺T细胞、Th17细胞和Treg细

胞,以及相关细胞因子、转录因子,以期揭示AIH的确切发病机制。

1.2 10-11 易位蛋白(ten-eleven translocation, TET)2介导表观遗传编程CD4⁺T细胞分化 为进一步探索AIH中CD4⁺T细胞介导的免疫应答调节机制,表观遗传学的作用日益受到关注。表观遗传学是在不改变DNA序列的前提下,通过调控组蛋白修饰、DNA甲基化及microRNA活性等机制,动态调控基因表达,诱导免疫稳态失衡,进而驱动多种疾病的病理进程^[11]。DNA甲基化经历的动态调节包括维持既有模式、被动和主动去甲基化以及从头甲基化,精确调控Treg细胞生命周期的各个环节,包括谱系诱导、细胞命运维持、抑制效应T细胞和先天免疫细胞以及转分化。TET是DNA去甲基化的关键酶,其蛋白家族由TET1、TET2和TET3共3个成员组成,其是Fe²⁺和O₂依赖性脱氧酶,具有将5-甲基胞嘧啶(5mC)氧化为5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)及下游其他氧化修饰胞嘧啶(oxi-mC)、5-甲酰胞嘧啶(5fC)和5-羧基胞嘧啶(5caC)的酶促能力^[12-13]。TET1和TET3共享一个CXXC DNA结合结构域,而TET2没有DNA结合结构域,因此不能直接与DNA结合^[12]。TET2参与的表观遗传调控通过促进DNA去甲基化或独立于其酶活性、调节先天信号网络和先天效应子的表达,在先天免疫稳态、炎症的发生和消退中发挥重要作用^[14]。随着研究的深入,TET2介导的表观遗传编程在免疫细胞发育与功能中的作用备受关注。已有研究显示,DNA甲基化修饰会影响免疫途径,这些途径可能在AIH发病机制中发挥重要作用^[15]。进一步研究表明,TET2在Th17细胞和Treg细胞关键效应基因的表达中发挥重要作用,TET2蛋白可将5mC氧化为5hmC,动态调控基因启动子区甲基化状态(如FOXP3)、改变CD4⁺T细胞的内在程序,从而决定CD4⁺T细胞向Treg(免疫抑制)或Th17(促炎)方向分化^[16]。例如,TET2能够以酶活性非依赖性方式结合并募集组蛋白去乙酰化酶1/2,以促进组蛋白脱乙酰化,并在先天髓系细胞和巨噬细胞炎症消退阶段分别抑制IL-6和IL-1 β 表达,促进炎症消退^[14]。另有研究证实,TET2缺陷并不影响记忆CD4⁺T细胞的数量,但能显著增强其在二次免疫应答中的扩增能力^[17]。另外,TET2缺陷的记忆细胞可能在继发性攻击期间,改变对辅助性T细胞系特异性因子的限制。

1.3 TET2靶向调控FOXP3/IL-17轴:Th17/Treg失衡的转录枢纽 TET介导的表观遗传机制不仅可影响CD4⁺T细胞的分化,还进一步参与Th17细胞、Treg细胞及关键转

录因子的表达。FOXP3 作为 Treg 细胞的标志性转录因子,是区分 Treg 细胞与其他辅助性 T 细胞群的最特异性标志物。在决定 Treg 细胞分化和功能的相关因素中,FOXP3 已被深入研究。Chen 等^[18]的研究显示,FOXP3 甲基化参与 AIH 的致病过程。Preti 等^[19]的研究显示,在 AIH 小鼠模型中,稳定的 FOXP3 表达主要通过其基因位点的表观遗传修饰来维持,特别是通过保守的非编码 DNA 序列元件 2(CNS2)(也称为 Treg 特异性去甲基化区域)的完全去甲基化来维持。反之,FOXP3 基因突变能够降低 Treg 功能,尤其是抑制其活性^[20]。FOXP3 表达或 Treg 谱系稳定性的维持对于维持免疫稳态和抑制 AIH 的发生发展至关重要,通过抑制 DNA 甲基化或促进被动 DNA 去甲基化,可增强 Treg 细胞中 FOXP3 的转录诱导及其持续稳定表达^[21],进一步表明 TET 介导的表观遗传调控对于维持 FOXP3 表达以及 Treg 基因表达和功能完整性至关重要。Treg 细胞中 TET 蛋白的缺失会引发一系列连锁反应,始于 CNS1 和 CNS2 的 DNA 甲基化增加以及 FOXP3 表达不稳定,从而导致炎症性疾病^[21]。Yue 等^[22]的研究显示,TET2 和 TET3 Treg 特异性缺失的小鼠(Tet2/3^{fl/fl} FOXP3Cre 小鼠)表现出 Treg 功能缺陷,并发展为以脾肿大和白细胞浸润组织为特征的炎症性疾病,表明 TET2 和 TET3 是 Treg 细胞稳定性及免疫稳态的守护者;发育 Tet2/3^{fl/fl} FOXP3Cre Treg 细胞中的 TET 功能丧失,导致 FOXP3 CNS1 和 CNS2 增强子的甲基化增加(5mC+5hmC),致使 FOXP3 表达稳定性降低和 Treg 细胞功能受损,同时增加 IL-17 启动因子去甲基化,促进 Th17 极化,打破 Treg/Th17 之间的平衡,进一步加剧 AIH 炎症发展。另外,仅在 Treg 细胞中特异性敲除 TET2 的研究表明,TET2 缺失会影响 Treg 细胞谱系的稳定性和/或功能,但是,Treg 细胞具有极大的缓冲能力,可实现强大的免疫抑制功能,因此在很大程度上可以耐受 Treg 细胞发育或谱系稳定性的轻度损伤^[21]。

1.4 TET2 表观遗传失调:从免疫失衡到 AIH 病理级联的驱动引擎 表观遗传疗法已被证明在多种癌症的治疗中获得良好疗效,对治疗包括 AIH 在内的炎症和自身免疫性疾病具有潜在益处^[23-24]。早期关于 AIH 的表观遗传学研究主要集中在循环微 RNA 中。例如,Migita^[25]的研究团队发现,AIH 患者的血清微 RNA21 水平显著升高,并且与肝脏炎症程度显著相关。另外,DNA 甲基化作为重要的表观遗传机制之一,在 AIH 发病机制和治疗中的作用被逐渐重视。研究表明,TET2 介导的表观遗传在 CD4⁺ T 细胞、Th17 和 Treg 细胞效应基因的表达中

发挥重要作用^[16-17],而 CD4⁺ T 细胞、Th17 和 Treg 细胞及其相关细胞因子又是参与 AIH 发病的关键因素。由此,相关研究人员将 TET2 介导的表观遗传与 CD4⁺ T 细胞介导的免疫反应在 AIH 发病中的作用建立联系,并将其进一步应用于 AIH 病理机制的研究。研究发现,与健康对照和原发性胆汁性胆管炎患者相比,AIH 患者外周 CD4⁺ T 细胞以及肝脏切片中的 DNA 甲基化发生改变^[15]。另一项研究进一步发现^[26],仅使 T 细胞 TET2 缺乏就可以驱动 AIH 样病理的发展,表现为自身抗体和免疫球蛋白水平的升高、界面性肝炎和淋巴细胞浆细胞浸润,导致肝肿大、肝纤维化、肝脏炎症和免疫细胞浸润,这进一步支持 TET2 介导的表观遗传变化是 AIH 发病机制的观点。此外,在 AIH 小鼠模型中,TET2 的表达水平低于空白组,并且 TET2 可以调节初始 T 细胞向 Th1、Th2、Treg 细胞和 Th17 细胞的转化,当 TET2 缺失时会抑制 Th1 和 Th17 细胞产生细胞因子,这表明 TET2 参与的表观遗传变化可通过影响免疫细胞及其相关细胞因子的表达进一步影响 AIH 的发展^[27]。综上所述,深入探索表观遗传修饰与疾病免疫学之间的关系,是未来研究需要关注的领域,不仅可更好地阐明疾病发病基础,还有助于开发基于表观遗传学的新型治疗策略。

2 肠道微生物群紊乱与 AIH 的病理关联

2.1 肠-肝轴:联结肠道微生物群失调与肝脏自身免疫损伤的中心枢纽 肠道微生物是影响宿主健康和疾病状态的重要因素。肠道微生物群,包括细菌、古细菌、真菌、病毒和噬菌体,在饮食消化、维生素合成、神经递质产生、矿物质吸收、调节免疫系统和炎症反应方面发挥重要作用,同时还能保持肠道上皮屏障的完整性^[28]。近年来的研究表明,微生物群在组成或丰度上的变化,与炎症性肠病、代谢紊乱和自身免疫性疾病等众多疾病密切相关^[29-30]。这种关联通过肠-肝轴被进一步放大:肠道和肝脏由门静脉系统相互连接,通过物质代谢、免疫调节和神经内分泌系统相互作用。当肠道微生物群发生紊乱时,肠道屏障被破坏、肠道通透性增加,Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)4/髓系分化初级反应蛋白 88/核因子 κ B 信号通路被激活,炎性细胞因子、趋化因子以及大量毒素通过肠系膜上下静脉进入门静脉系统,最后进入肝脏激活肝细胞、肝星状细胞、肝巨噬细胞和肝窦内皮细胞内的 TLR4,引起肝脏免疫反应,导致肝脏炎症和纤维化^[31-32]。肠上皮完整性和屏障功能受损,可导致肠道菌群及其代谢物易位到循环系统或淋巴系统,引

发全身免疫反应;还通过代谢产物失衡(如丁酸减少)触发肝脏表观遗传重编程(如TET2活性抑制),提示其是包括AIH在内的自身免疫性疾病的主要诱发因素^[33]。

2.2 AIH模型中肠道菌群紊乱的直接证据 基于肠-肝轴理论,肠道微生物群紊乱已被广泛认为是众多肝脏疾病发生发展的重要影响因素,如AIH、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎和非酒精性脂肪性肝病^[34]。Zhang等^[35]的研究发现,在S100诱导的实验性AIH小鼠模型中,拟杆菌门丰度较高,厚壁菌门和变形菌门的丰度较低,厚壁菌门和拟杆菌门的比值降低,这说明在AIH中存在肠道微生物群紊乱,且这一紊乱是导致AIH发病的重要因素之一。Kang等^[36]研究证实,复合益生菌可以纠正AIH小鼠肠道微生物失衡,降低转氨酶水平,改善肝脏炎症细胞浸润,这进一步证明了AIH存在肠道微生物群紊乱,并且调节肠道菌群可以缓解肝损伤。

3 肠道微生物-表观遗传-TET2轴驱动AIH免疫失衡

3.1 肠道微生物群通过表观遗传重编程调控肝脏免疫 越来越多的证据表明肠道微生物影响AIH与表观遗传调控之间存在联系,且二者之间存在相互依赖的相关性。肠道微生物群通过表观遗传调控影响宿主生理学的机制可以概括为:(1)微生物通过其生物合成或代谢,影响用于DNA或组蛋白表观遗传修饰的化学供体的可用性;(2)表观遗传修饰酶表达和/或活性的调节;(3)激活宿主细胞内调控表观遗传途径的信号转导或基因表达程序^[37]。其中,TET2的活性直接受肠道菌群代谢物调控:正常菌群产生的短链脂肪酸(如丁酸)通过激活G蛋白偶联受体43抑制组蛋白去乙酰化酶活性,进而激活下游环磷酸腺苷/环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶信号,增强TET2与靶基因启动因子的结合能力,从而促进FOXP3基因去甲基化和Treg细胞分化;反之,菌群失调(如拟杆菌门、后壁菌门比例异常)时丁酸合成减少,导致TET2催化5hmC生成的效率降低,从而削弱FOXP3启动子区去甲基化能力,进而削弱了其对Th17细胞的抑制作用,导致肝脏内促炎因子释放增加,从而加剧肝脏炎症浸润^[37-38]。另外,肠道菌群合成的叶酸可通过提供甲基供体调节宿主DNA甲基化,而维生素B₁₂依赖的甲硫氨酸循环可影响组蛋白甲基化修饰水平,此类代谢物的丰度失衡可能协同放大TET2活性抑制效应,共同加剧免疫紊乱^[39]。

3.2 TET2缺失模型中菌群-表观遗传互作的验证 Pandey^[26]的团队研究发现,在TET2缺失小鼠中,肠道微

生物是驱动其发生AIH样疾病所必需的,并且肝脏微生物组失调与AIH样疾病的发展有关;同时还发现在TET2缺失AIH小鼠中,肠道微生物多样性显著增加,易位细菌的多样性增加,这一发现揭示了肠道微生物群与表观遗传因子TET2的相互作用关系。进一步研究表明,TET2敲除小鼠在经历葡聚糖硫酸钠诱导的肠道菌群紊乱后,其对刀豆蛋白A诱导的肝炎表现出更严重的易感性,伴随肝内IL-17、CD4⁺T细胞浸润及Treg细胞耗竭^[40],这可更进一步证明肠道微生物和TET2介导的表观遗传机制相互依赖是参与AIH发病的病理生理机制。上述证据表明,TET2的缺失放大了菌群紊乱的致病效应:肠道菌群失衡通过代谢物(丁酸)减少直接削弱TET2活性,导致免疫耐受基因(FOXP3)的表观沉默和Th17/Treg失衡,进而加剧肝损伤。

3.3 肠道微生物群-表观遗传调控的时间窗口与治疗潜力 生命早期肠道定植是一个关键过程,与终生肠道微生物组成有关,并可以赋予宿主多种保护性免疫功能。此外,在生命早期,肠道微生物(如嗜酸乳杆菌和婴儿双歧杆菌)可通过改变表观遗传调控来影响肠上皮细胞中的DNA甲基化^[41]。生命早期的菌群定植通过双重机制塑造宿主表观遗传特征^[42]:一方面,共生菌通过模式识别受体(如TLR)激活宿主基因(如组蛋白脱乙酰酶9、TLR4)的表观遗传修饰(如DNA甲基化),建立免疫耐受路径;另一方面,菌群代谢产物(如丁酸盐抑制组蛋白脱乙酰酶,叶酸辅助DNA甲基化)直接调控表观遗传酶活性,抑制炎症因子(如核因子 κ B),从而形成长期免疫调控模式。这种早期“编程效应”过程一旦被破坏,就会与炎症性肠病、肥胖和糖尿病等多种疾病的发生发展相关,但其持续机制仍需深入探究。综上所述,针对菌群-表观遗传的干预策略(如补充丁酸或益生菌),不仅可改善AIH的肝脏炎症,还可通过早期表观遗传重编程预防疾病发生。

4 基于肠道微生物-TET2-CD4⁺T细胞轴探索AIH治疗新途径

4.1 肠道微生物-TET2轴对CD4⁺T细胞分化的调控机制 肠道微生物已被证明可以通过调节CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、Th17和Treg细胞刺激AIH患者免疫系统,调节免疫反应^[43-44]。例如,肠道微生物通过诱导抗原呈递细胞分泌IL-6和IL-23,或通过代谢物直接上调信号转导与转录激活因子3和视黄酸受体相关孤儿核受体的表达,促进CD4⁺T细胞向Th17细胞分化^[45]。在实验性AIH小鼠模型中,与对照组相比,益生菌可以纠正AIH

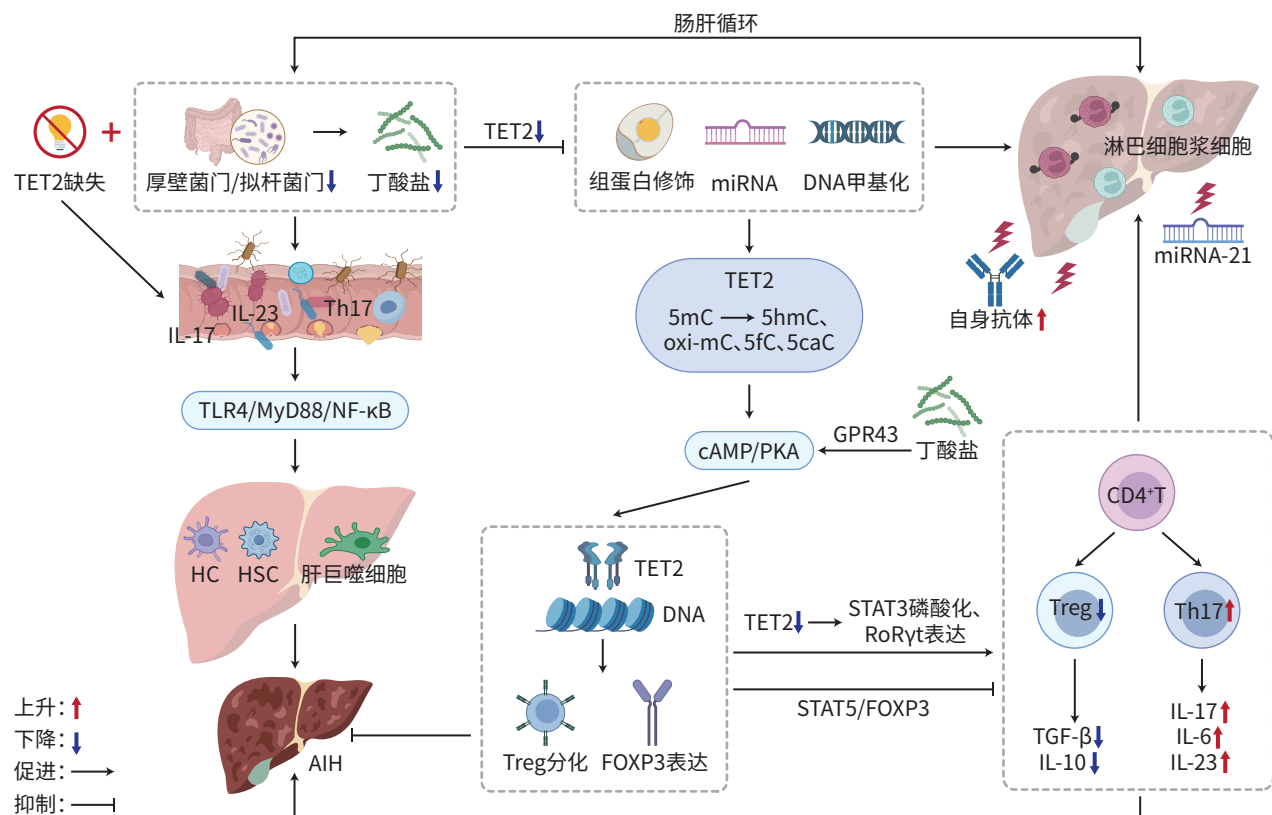
小鼠肠道微生物失调、改变 AIH 小鼠肠道微生物组成,抑制肝脏和脾脏中 Th17 细胞水平,改善肝脏炎症细胞浸润,这说明肠道有益微生物可以通过刺激免疫反应、抑制炎症因子的释放,缓解 AIH 的肝损伤并改善肝功能^[46]。值得注意的是,TET2 在此过程中发挥核心调控作用:当其活性增强时,肠道菌群代谢物可通过促进 TET2 介导的 FOXP3 去甲基化,进而激活信号转导与转录激活因子 5/FOXP3 轴,以稳定 Treg 细胞分化;而当 TET2 缺失或功能受抑时,则诱导信号转导与转录激活因子 3 磷酸化及上调视黄酸受体相关孤儿受体 γ t 表达,驱动 Th17 细胞极化,并形成促炎微环境^[47-48]。综上所述,肠道微生物-TET2-CD4⁺ T 细胞轴调控 AIH 的核心调控关系如图 1 所示。

4.2 靶向 TET2 的表观遗传-免疫联合治疗策略 基于肠道微生物-TET2-CD4⁺ T 细胞轴,可衍生出有潜力的 AIH 治疗新途径。(1)TET2 激活剂:IOX1(一种有效的抗 Th17 治疗剂,可控制 Th17 细胞迁移和功能)可通过与

Th17 细胞中的 TET2 相互作用抑制 IL-17a 的表达,表明靶向 TET2 能够调节 Th17 细胞因子^[49];(2)表观遗传-菌群联合调控:表观遗传药物(如 DNA 甲基化抑制剂)与益生菌联用,有望协同恢复 Treg 细胞功能,但其在 AIH 治疗中的安全性与有效性有待进一步研究;(3)精准分型与治疗应用:通过多组学整合分析,结合肠道宏基因组、TET2 相关甲基化谱及单细胞转录组,筛选 AIH 亚型以指导个性化治疗;(4)合成生物学工具:开发工程菌持续释放 TET2 激活分子(如 α -酮戊二酸),靶向调控肝脏免疫微环境。上述治疗策略的核心在于打破肠道微生物群紊乱-TET2 抑制-免疫失衡的恶性循环,通过多靶点干预重建肝脏免疫稳态。

5 展望

在 AIH 治疗领域的探索中,仍面临着重大挑战。未来需要深度解析相关作用机制,明确肠道微生物特定代谢物如何通过表观遗传调控影响肝脏 TET2 功能;另外,



注:TET2,10-11 易位蛋白 2;TLR4,Toll 样受体 4;MyD88,髓系分化初级反应蛋白 88;NF- κ B,核因子 κ B;miRNA,微 RNA;5mC,5-甲基胞嘧啶;5hmC,5-羟甲基胞嘧啶;oxi-mC,氧化修饰胞嘧啶;5fC,5-甲酰基胞嘧啶;5caC,5-羧基胞嘧啶;TGF- β ,转化生长因子 β ;IL,白细胞介素;Treg,调节性 T 细胞;Th17,辅助性 T 细胞 17;HSC,肝细胞;HSC,肝星状细胞;FOXP3,叉头框蛋白 p3;STAT3,信号转导与转录激活因子 3;RoR γ t,视黄酸受体相关孤儿受体 γ t;GPR43,G 蛋白偶联受体 43;cAMP,环磷酸腺苷;PKA,环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶 A;AIH,自身免疫性肝炎。

图 1 肠道微生物-TET2-CD4⁺ T 细胞轴驱动 AIH 发展的分子机制

Figure 1 Molecular mechanism of the gut microbiota-TET2-CD4⁺ T cell axis driving the development of AIH

组织特异性TET2激活剂的递送效率及安全性需进一步验证。由于不同AIH患者的肠道微生物-TET2互作模式可能存在种族及环境差异,因此需开展大样本、多中心队列进一步研究验证。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王莉芬负责拟定写作思路,撰写文章,调整文章架构和修改;李玲参与文献调研,整理分析及文章初稿校对;刘光伟指导文章撰写和修改。

参考文献:

- [1] HARTL J, MIQUEL R, ZACHOU K, et al. Features and outcome of AIH patients without elevation of IgG[J]. JHEP Rep, 2020, 2(3): 100094. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100094.
- [2] STOELINGA AEC, BIEWENGA M, DRENTH JPH, et al. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy[J]. JHEP Rep, 2024, 6(7): 101088. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101088.
- [3] LAPIERRE P, ALVAREZ F. Type 2 autoimmune hepatitis: Genetic susceptibility[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1025343. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1025343.
- [4] WANG L, CAO ZM, ZHANG LL, et al. The role of gut microbiota in some liver diseases: From an immunological perspective[J]. Front Immunol, 2022, 13: 923599. DOI: 10.3389/fimmu.2022.923599.
- [5] CHEN HR, HAN ZY, FAN YY, et al. CD4⁺ T-cell subsets in autoimmune hepatitis: A review[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(10): e0269. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000269.
- [6] SHEN MY, ZHOU LY, FAN XL, et al. Metabolic reprogramming of CD4⁺ T cells by mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuates autoimmune hepatitis through mitochondrial protein transfer[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 9799-9819. DOI: 10.2147/IJN.S472086.
- [7] VUERICH M, WANG N, KALBASI A, et al. Dysfunctional immune regulation in autoimmune hepatitis: From pathogenesis to novel therapies[J]. Front Immunol, 2021, 12: 746436. DOI: 10.3389/fimmu.2021.746436.
- [8] MUSCATE F, WOESTEMEIER A, GAGLIANI N. Functional heterogeneity of CD4⁺ T cells in liver inflammation[J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(4): 549-561. DOI: 10.1007/s00281-021-00881-w.
- [9] SIRBE C, SIMU G, SZABO I, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis: cellular and molecular mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13578. DOI: 10.3390/ijms222413578.
- [10] ZHANG KH, LI JC, SHI Z, et al. Ginsenosides regulates innate immunity to affect immune microenvironment of AIH through hippo-YAP/TAZ signaling pathway[J]. Front Immunol, 2022, 13: 851560. DOI: 10.3389/fimmu.2022.851560.
- [11] LI YY. Modern epigenetics methods in biological research[J]. Methods, 2021, 187: 104-113. DOI: 10.1016/j.ymeth.2020.06.022.
- [12] ÅJÖ T, THEOFILATOS D, CHENG M, et al. TET proteins regulate T cell and iNKT cell lineage specification in a TET2 catalytic dependent manner[J]. Front Immunol, 2022, 13: 940995. DOI: 10.3389/fimmu.2022.940995.
- [13] GIOULBASANI M, ÅJÖ T, LIU SY, et al. Concomitant loss of TET2 and TET3 results in T cell expansion and genomic instability in mice[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1606. DOI: 10.1038/s42003-024-07312-0.
- [14] CONG BY, ZHANG Q, CAO XT. The function and regulation of TET2 in innate immunity and inflammation[J]. Protein Cell, 2021, 12(3): 165-173. DOI: 10.1007/s13238-020-00796-6.
- [15] ZACHOU K, ARVANITI P, LYBEROPOULOU A, et al. Altered DNA methylation pattern characterizes the peripheral immune cells of patients with autoimmune hepatitis[J]. Liver Int, 2022, 42(6): 1355-1368. DOI: 10.1111/iv.15176.
- [16] BAESSLER A, NOVIS CL, SHEN ZL, et al. Tet2 coordinates with Foxo1 and Runx1 to balance T follicular helper cell and T helper 1 cell differentiation[J]. Sci Adv, 2022, 8(24): eabm4982. DOI: 10.1126/sciadv.abm4982.
- [17] BAESSLER A, FUCHS B, PERKINS B, et al. Tet2 deletion in CD4⁺ T cells disrupts Th1 lineage commitment in memory cells and enhances T follicular helper cell recall responses to viral rechallenge[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(36): e2218324120. DOI: 10.1073/pnas.2218324120.
- [18] CHEN J, LIU W, ZHU WJ. FOXP3⁺ Treg cells are associated with pathological process of autoimmune hepatitis by activating methylation modification in autoimmune hepatitis patients[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6204-6212. DOI: 10.12659/MSM.915408.
- [19] PRETI M, SCHLOTT L, LÜBBERING D, et al. Failure of thymic deletion and instability of autoreactive Tregs drive autoimmunity in immune-privileged liver[J]. JCI Insight, 2021, 6(6): e141462. DOI: 10.1172/jci.insight.141462.
- [20] OHKURA N, SAKAGUCHI S. Transcriptional and epigenetic basis of Treg cell development and function: Its genetic anomalies or variations in autoimmune diseases[J]. Cell Res, 2020, 30(6): 465-474. DOI: 10.1038/s41422-020-0324-7.
- [21] BAI L, HAO XL, KEITH J, et al. DNA methylation in regulatory T cell differentiation and function: Challenges and opportunities[J]. Biomolecules, 2022, 12(9): 1282. DOI: 10.3390/biom12091282.
- [22] YUE XJ, LIO CJ, SAMANIEGO-CASTRUITA D, et al. Loss of TET2 and TET3 in regulatory T cells unleashes effector function[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2011. DOI: 10.1038/s41467-019-09541-y.
- [23] PACINI G, PAOLINO S, ANDREOLI L, et al. Epigenetics, pregnancy and autoimmune rheumatic diseases[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(12): 102685. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102685.
- [24] WANG QX, SELMI C, ZHOU XM, et al. Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis[J]. J Autoimmun, 2013, 41: 140-145. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.10.004.
- [25] MIGITA K, KOMORI A, KOZURU H, et al. Circulating microRNA profiles in patients with type-1 autoimmune hepatitis[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0136908. DOI: 10.1371/journal.pone.0136908.
- [26] PANDEY SP, BENDER MJ, MCPHERSON AC, et al. Tet2 deficiency drives liver microbiome dysbiosis triggering Tc1 cell autoimmune hepatitis[J]. Cell Host Microbe, 2022, 30(7): 1003-1019. DOI: 10.1016/j.chom.2022.05.006.
- [27] ZHANG GL, WU SS, XIA GT. miR-326 sponges TET2 triggering imbalance of Th17/Treg differentiation to exacerbate pyroptosis of hepatocytes in concanavalin A-induced autoimmune hepatitis[J]. Ann Hepatol, 2024, 29(2): 101183. DOI: 10.1016/j.aohp.2023.101183.
- [28] TORP AUSTVOLL C, GALLO V, MONTAG D. Health impact of the Anthropocene: The complex relationship between gut microbiota, epigenetics, and human health, using obesity as an example[J]. Glob Health Epidemiol Genom, 2020, 5: e2. DOI: 10.1017/ghg.2020.2.
- [29] SUN HJ, GUO YK, WANG HD, et al. Gut commensal *Parabacteroides distasonis* alleviates inflammatory arthritis[J]. Gut, 2023, 72(9): 1664-1677. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327756.
- [30] LIU JZ, GUO M, YUAN XB, et al. Gut microbiota and their metabolites: The hidden driver of diabetic nephropathy? Unveiling gut microbe's role in DN[J]. J Diabetes, 2025, 17(4): e70068. DOI: 10.1111/1753-0407.70068.
- [31] TZENG HT, LEE WC. Impact of transgenerational nutrition on nonalcoholic fatty liver disease development: Interplay between gut microbiota, epigenetics and immunity[J]. Nutrients, 2024, 16(9): 1388. DOI: 10.3390/nu16091388.
- [32] SZABO G, BALA S, PETRASEK J, et al. Gut-liver axis and sensing microbes[J]. Dig Dis, 2010, 28(6): 737-744. DOI: 10.1159/000324281.
- [33] WANG H, WANG GD, BANERJEE N, et al. Aberrant gut microbiome

contributes to intestinal oxidative stress, barrier dysfunction, inflammation and systemic autoimmune responses in MRL/lpr mice[J]. Front Immunol, 2021, 12: 651191. DOI: 10.3389/fimmu.2021.651191.

[34] CHEN Y, GAN YM, ZHONG HJ, et al. Gut microbe and hepatic macrophage polarization in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1285473. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1285473.

[35] ZHANG HX, LIU M, LIU X, et al. *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis 420 mitigates autoimmune hepatitis through regulating intestinal barrier and liver immune cells[J]. Front Immunol, 2020, 11: 569104. DOI: 10.3389/fimmu.2020.569104.

[36] KANG YB, KUANG XY, YAN H, et al. A novel synbiotic alleviates autoimmune hepatitis by modulating the gut microbiota-liver axis and inhibiting the hepatic TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. mSystems, 2023, 8(2): e01127-22. DOI: 10.1128/mSystems.01127-22.

[37] WOO V, ALENGHAT T. Epigenetic regulation by gut microbiota[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2022407. DOI: 10.1080/19490976.2021.2022407.

[38] LV JL, HAO PD, ZHOU Y, et al. Role of the intestinal flora-immunity axis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-mechanisms regulating short-chain fatty acids and Th17/Treg homeostasis[J]. Mol Biol Rep, 2025, 52(1): 617. DOI: 10.1007/s11033-025-10714-w.

[39] LYON P, STRIPPOLI V, FANG B, et al. B vitamins and one-carbon metabolism: Implications in human health and disease[J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2867. DOI: 10.3390/nu12092867.

[40] ANSARI I, RADDATZ G, GUTEKUNST J, et al. The microbiota programs DNA methylation to control intestinal homeostasis and inflammation[J]. Nat Microbiol, 2020, 5(4): 610-619. DOI: 10.1038/s41564-019-0659-3.

[41] FERENC K, SOKAL-DEMBOWSKA A, HELMA K, et al. Modulation of the gut microbiota by nutrition and its relationship to epigenetics[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1228. DOI: 10.3390/ijms25021228.

[42] AMES SR, LOTOSKI LC, AZAD MB. Comparing early life nutritional sources and human milk feeding practices: Personalized and dynamic nutrition supports infant gut microbiome development and immune system maturation[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2190305. DOI: 10.1080/19490976.2023.2190305.

[43] ALIPOUR B, HOMAYOUNI-RAD A, VAGHEF-MEHRABANY E, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: A randomized double-blind clinical trial[J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17(5): 519-527. DOI: 10.1111/1756-185X.12333.

[44] MA ZY, AKHTAR M, PAN H, et al. Fecal microbiota transplantation improves chicken growth performance by balancing jejunal Th17/Treg cells[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 137. DOI: 10.1186/s40168-023-01569-z.

[45] CHEN L, RUAN GC, CHENG Y, et al. The role of Th17 cells in inflammatory bowel disease and the research progress[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1055914. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1055914.

[46] WU Q, GE Z, LV C, et al. Interacting roles of gut microbiota and T cells in the development of autoimmune hepatitis[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1584001. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1584001.

[47] MA HL, GAO WS, SUN XX, et al. STAT5 and TET2 cooperate to regulate FOXP3-TSDR demethylation in CD4⁺ T cells of patients with colorectal cancer[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 6985031. DOI: 10.1155/2018/6985031.

[48] GHORESCHI K, LAURENCE A, YANG XP, et al. T helper 17 cell heterogeneity and pathogenicity in autoimmune disease[J]. Trends Immunol, 2011, 32(9): 395-401. DOI: 10.1016/j.it.2011.06.007.

[49] HU X, ZOU YL, COPLAND DA, et al. Epigenetic drug screen identified IOX1 as an inhibitor of Th17-mediated inflammation through targeting TET2[J]. EBioMedicine, 2022, 86: 104333. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104333.

收稿日期: 2025-06-29; 录用日期: 2025-07-30
本文编辑: 林姣

引证本文: WANG LF, LI L, LIU GW. Regulatory effect of ten-eleven translocation 2-mediated epigenetics and the interaction between gut microbiota and immunity on autoimmune hepatitis[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(3): 697-703.
王莉芬, 李玲, 刘光伟. 10-11 易位蛋白 2(TET2)介导的表观遗传与肠道微生物-免疫互作对自身免疫性肝炎的调控作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(3): 697-703.

· 致谢 ·

本期审稿专家
Current reviewers

王芳 王英超 王凯 王艳 王萍 王璐 毛靖伟 白浪 丛敏 成扬 成雨
朱月永 朱风尚 刘天会 闫惠平 孙玉岭 杜端明 李光明 李运红 李荣宽 李萍 李震
李璐 杨丽 吴浩 张权 张伶 张勇 张振华 张野 张跃伟 陆力坚 陆伦根
陈卫昌 陈世耀 陈茂伟 陈畅 陈明锴 陈钟 陈晓星 武晓岩 范文亮 林苏 林明华
尚东 周文策 郑文杰 项晓刚 赵文静 赵剑波 饶慧琪 夏时海 夏亮 徐铭益 郭金和
涂传涛 崔梅花 章宗籍 董育玮 蒋利和 舒慧君 曾欣 蔡晓波 滕晓东 薛峰 魏红山