



DNA甲基化在过敏性鼻炎发病机制中的作用

徐海艳^{1,2,3}, 杨晓喆^{1,2}, 王向东^{1,2,4*}, 张罗^{1,2,4*}

1. 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100730

2. 北京市耳鼻咽喉科研究所, 过敏性疾病北京实验室(北京市教育委员会), 慢性鼻病新药及诊断技术研发北京市重点实验室, 北京 100005

3. 首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100069

4. 首都医科大学附属北京同仁医院变态反应科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: entwxd@vip.sina.com; dr.luozhang@139.com

2025-11-25 收稿, 2025-12-28 修回, 2026-01-16 接受, 2026-01-19 网络版发表

国家重点研发计划(2022YFC2504100)、教育部长江学者创新团队(IRT13082)、中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2019-I2M-5-022)、首都临床特色诊疗技术研究、转化应用重点项目(Z211100002921057)、国家自然科学基金(82101190, 82171110, 82000962, 81970852)、北京市自然科学基金(7222024)、北京市卫生系统高层次公共卫生技术人才建设专项经费(领军人才-01-08, 领军人才-02-09)、首都卫生科研发展专项(CFH 2022-1-1091, CFH 2024-4-1093)和北京市医院管理中心创新梦工场(202306)资助

摘要 变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种由免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的鼻黏膜慢性炎症性疾病, 其全球患病率呈持续上升趋势. DNA甲基化是AR环境-基因交互作用的核心环节之一, 作为连接环境暴露与遗传易感性、基因调控的关键表观遗传学方式, 其在AR发病机制中的作用逐步明确. 本综述从遗传背景、环境暴露及分子层面系统梳理DNA甲基化对AR的调控作用及机制, 为AR疾病风险预测、精准分型及表观遗传治疗策略的后续研究奠定理论基础.

关键词 DNA甲基化, 过敏性鼻炎, 环境因素, 炎症

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是特应性个体暴露于变应原后主要由IgE介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病. AR全球患病率呈持续上升趋势, 影响着全世界10%~20%的人口^[1]. 我国过敏性鼻炎患病率从2005年的11.1%上升至2011年的17.6%, 2019年增长至20.9%^[2,3]. AR是复杂的异质性疾病, 其特征主要表现为上呼吸道的慢性炎症. 尽管全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)已发现多个与哮喘和AR发病机制相关的易感位点和相关基因, 但这些风险相关等位基因仅能解释极小比例的遗传风险. 在过敏性气道疾病及其他复杂病症中, 学界认为表观遗传修饰——包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码微小RNA——可能通过基因组与环境间的复杂相互作用, 解释部分“遗传度缺失部分”并揭示免疫反应的高度可

塑性. 与DNA序列不同, 表观遗传修饰有四大核心特征: (1) 没有DNA序列的变化; (2) 是一种基因表达的改变; (3) 可遗传的; (4) 改变是可逆的.

DNA甲基化是最具代表性的表观遗传修饰方式, 指在DNA序列中胞嘧啶(cytosine, C)的5号碳位添加甲基基团(形成5-mC), 主要集中于CpG二核苷酸区域. DNA甲基化在生物学特征方面表现为约70%的CpG位点发生甲基化, 主要富集在重复序列和转座子区域^[4]. DNA甲基化通常通过改变转录因子识别位点并削弱DNA对转录机制的可及性来实现转录抑制, 从而导致相关编码蛋白表达量下降, 其通常由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)及去甲基化酶(如TET (ten-eleven translocation)家族、TDG)进行甲基化或去甲基化的精确调控, 对基因的调控模式表现为启动子

引用格式: 徐海艳, 杨晓喆, 王向东, 等. DNA甲基化在过敏性鼻炎发病机制中的作用. 科学通报, 2026, 71: 1113–1121

Xu H, Yang X, Wang X, et al. The role of DNA methylation in the pathogenesis of allergic rhinitis (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 1113–1121, doi: [10.1360/CSB-2025-5828](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5828)

区高甲基化通常抑制基因表达, 基因体内(转录区域) DNA甲基化可增强基因表达^[5]. DNA甲基转移酶家族主要包括DNMT1、DNMT2和DNMT3A/3B^[6]. DNMT1被称为维持型甲基转移酶, 因为该亚型能在复制过程中为半甲基化位点添加甲基基团^[7]. DNMT2的作用尚不明确, 因其在体外实验中仅表现出低活性^[8]. DNMT3A和3B属于从头甲基转移酶(*de novo* DNA methyltransferase)^[9]. 植物中已发现相关机制, 但哺乳动物是否具有类似机制尚未完全阐明^[10]. 值得注意的是甲基化具备可逆性的特点, 高甲基化状态常抑制基因转录导致基因沉默, 但同时可被环境因素(过敏原、污染物、微生物、营养、压力等)动态调控, 影响基因表达中环境暴露扮演关键角色. 近年来的研究表明, DNA甲基化作为关键的表观遗传调控机制, 在AR的发生、发展及易感性中可能发挥重要作用. 本综述主要着重于DNA甲基化对AR发病机制影响的研究, 进行总结和归纳.

1 DNA甲基化在双亲AR传递子代中的作用机制

研究表明, *FOXP3*(forkhead box P3)基因的DNA高甲基化与母源性过敏性疾病向子代的垂直传递存在关联. 研究先以屋尘螨主要致敏原(dermatophagoides pteronyssinus allergen 1, Der p 1)致敏雌鼠建立AR模型, 继而与正常雄鼠交配产生子代, 在子代新生鼠出生后第3周与第5周, *FOXP3*基因启动子区域呈现DNA高甲基化状态, 同时伴随IL-4水平升高而IL-10水平降低; 若无持续过敏原暴露, 子代的免疫异常与*FOXP3*高甲基化状态具有可逆性, 可在第8周恢复正常. 这提示母体AR仅导致子代出现一过性的早期免疫异常, 该过程由*FOXP3*高甲基化驱动; 避免早期再暴露可使子代免疫状态正常化, 并于成年期建立稳固的免疫平衡^[11]. 此研究进一步证实表观遗传学修饰在AR疾病特征由母体向新生子代传递过程中的关键作用. 与正常母鼠所产子代相比, Der p1致敏母鼠的新生子代中, IL-4与IL-17水平显著升高, 而IL-10水平及调节性T细胞比例则明显降低. 母鼠和子代*FOXP3*基因的DNA甲基化水平呈显著正相关^[11]. 在一项临床研究中, 对潜在混杂因素进行校正后, 母亲有过敏史的儿童罹患AR的风险显著高于母亲无过敏史者. 同时, AR组IFN- γ 细胞因子启动子区域的平均甲基化水平高于非AR对照组. 对比分析显示, AR组*IFNG*基因呈现高甲基化状态, 直接导致其

IFN- γ ⁺CD4⁺细胞比例下降^[12].

Sarnowski等人^[13]通过整合遗传与表观遗传数据发现褪黑素受体1A(*melatonin receptor 1A*, *MTNR1A*)基因中一个差异甲基化的CpG位点(cg02303933), 该位点介导父系遗传变异(rs10009104)对哮喘和AR共病的过程, *MTNR1A*基因的差异甲基化是AR父系遗传过程的一个重要分子标志^[13].

2 DNA甲基化在AR发病机制中的作用

2.1 环境因素通过DNA甲基化调控影响AR进程

2.1.1 污染物

有研究团队通过AR小鼠模型证实PM_{2.5}暴露经ERK-DNMT通路增加CD4⁺ T细胞中IFN- γ 基因启动子的DNA甲基化水平, 从而加重小鼠的AR相关症状, 而选择性抑制该通路可有效缓解PM_{2.5}在AR模型中的有害作用^[14]. 同时在一项环境暴露临床研究中, PM_{2.5}暴露情况下, AR儿童患者CD4⁺ T细胞中IFN- γ 的甲基化率显著升高; IFN- γ mRNA表达明显降低, 且与IFN- γ 甲基化水平呈负相关; PM_{2.5}暴露水平与IFN- γ 启动子区域甲基化水平呈正相关. PM_{2.5}对儿童AR的影响可能是通过干扰素 γ 启动子区域的表观遗传修饰介导的^[15]. 值得注意的是, 有研究发现秋冬出生儿童较夏春出生儿童患病风险更高, 且秋冬出生儿童体内IFN- γ ⁺CD4⁺细胞数量较少. 出生季节对6岁时的过敏反应存在间接影响, 这种影响通过平均干扰素- γ 启动子甲基化水平进行中介调节^[12]. 李承贤^[16]的研究则探讨中国传统节气变化(可能关联气温、湿度、花粉等环境波动)对大学生AR患者外周血*SLFN12*基因甲基化水平的影响, 揭示环境暴露可能通过表观遗传机制影响AR发生发展.

有研究表明, 早期接触丙烯酸、磷化氢、铍化合物和苯甲基氯等空气污染物与AR的发病呈显著相关性. 这些空气污染物通过改变鼻腔DNA甲基化水平, 以及影响与呼吸纤毛功能、肥大细胞活化、促炎性TGF- β 1信号传导及髓系免疫细胞功能调控相关的基因表达水平, 从而诱发过敏性鼻炎的发生^[17]. Tingskov Peder-sen等人^[18]发现, 产前暴露于二氧化氮、PM_{2.5}和PM₁₀等空气污染物与4周后鼻黏膜免疫特征的改变密切相关, 导致子代6岁时过敏敏感性风险明显增加, 产前暴露于空气污染与早期个体的免疫紊乱相关, 这种紊乱会增加过敏性鼻炎和哮喘的风险. 但产前暴露与子代6岁上皮DNA甲基化之间并未发现明确关联. 值得注意

的是,吸烟作为一种重要的室内空气污染物,其对AR的DNA甲基化的影响亟需我们进一步探究。在一项吸烟对过敏性疾病影响的表观遗传学孟德尔随机化分析中,研究者发现吸烟调控AR发病的关键CpG位点-cg03689048(*BAT3*)(OR=0.799[95% CI: 0.722~0.885], $P=1.66\times10^{-5}$),此研究为AR环境预防手段提供潜在表观遗传学机制支持^[19]。有研究表明,儿童早期接触宠物与AR母亲患者低*ADAM33*(*a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33*)甲基化水平的交互作用会显著提升儿童AR患病风险,且宠物接触与*ADAM33*甲基化水平的交互作用可能在AR发展过程中也发挥重要作用^[20]。

2.1.2 微生物

Morin等人^[21]的前瞻性儿童队列研究发现,婴儿期上呼吸道微生物群的组成特征,能够通过影响宿主(特别是免疫相关基因)的DNA甲基化模式显著预测其在6岁时发生AR的风险。DNA甲基化作为这些早期暴露的持久标记,可能持续影响基因表达直至儿童后期,从而影响AR的进程。

此外,在哮喘和健康对照对比研究中,鼻病毒感染已被证实会在鼻黏膜上皮细胞中引发全基因组范围及特异性DNA甲基化改变,且与是否哮喘状态无关。这些变化显著影响免疫功能相关基因(如*CXCR4*和*HLA-H*)的甲基化,表明鼻病毒可能通过表观遗传修饰促进过敏性疾病进展^[22]。

2.1.3 过敏原

在一项AR患者过敏原激发装置暴露研究中,研究者发现过敏原可在约3 h内迅速诱发AR患者外周血单核细胞产生显著DNA甲基化改变,包括胰蛋白酶 $\gamma 1$ (*tryptase gamma 1*, *TPSG1*)、睡眠素12(*schlafen family member 12*, *SLFN12*)和黏蛋白4(*mucin 4*, *cell surface associated*, *MUC4*)的DNA甲基化;同时*SLFN12*的DNA甲基化与症状严重程度显著相关,且基线DNA甲基化模式可预测草花过敏原暴露后的症状严重程度;*MUC4*基因DNA甲基化水平的变化与峰值鼻吸气流量下降呈正相关,且*MUC4*基因表达随着甲基化水平的上升显著下降^[23]。

在一项利用National Genomics Data Center公共数据库开展的研究中,研究团队发现受花粉影响的DNA甲基化参与CD4⁺ T细胞的激活模式,介导AR和慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)共病症状出现^[24]。Melaram等人^[25]开展的新生儿队列研究证

实产前花粉暴露通过cg15790214(*HCG11*)DNA甲基化介导儿童哮喘及AR发生。

2.2 AR发生、发展过程中的重要甲基化基因

2.2.1 FOXP家族在AR的DNA甲基化调控中扮演重要作用

研究表明AR患者*TET2*表达水平下降与Treg细胞*FOXP3*特异性去甲基化区域(Treg-specific demethylated region, TSDR)的甲基化增加、*FOXP3*表达减少以及AR患者Treg细胞数量减少有关,这表明*TET2*可能通过调控*FOXP3*甲基化来调节Treg细胞功能^[26]。

另一项研究也发现,在20名AR患者的外周血细胞中,*FOXP3*基因中CpG位点(-127和-250)的DNA甲基化水平较对照组有所增加。然而,特异性免疫治疗导致*FOXP3*基因中CpG位点DNA甲基化显著降低,提示DNA甲基化在过敏性鼻炎的发病及治疗机制中均发挥重要作用^[27]。与此相似的是,Swamy等人^[28]进行的AR随机对照试验发现舌下免疫疗法后过敏原敏感性降低的现象与*FOXP3*基因位点的DNA甲基化水平下降相关,同时*FOXP3*低甲基化增强调节性T细胞的功能,该结果提示DNA甲基化参与机体对过敏原的免疫耐受。针对过敏性鼻炎患者的舌下免疫疗法同样能降低*FOXP3*基因位点的甲基化水平,进一步确立DNA甲基化在疾病进展中的核心作用。FOX家族除*FOXP3*研究相对较多外,*FOXO3*、*FOXC1*也参与至AR的DNA甲基化调控过程。DNA甲基转移酶1(DNMT1)在OVA诱导的AR模型小鼠中促进*FOXO3*的启动子甲基化,抑制*FOXO3*表达并激活NF- κ B/*GATA3*信号传导,以促进AR中的Th2反应;*DNMT1*敲低后,小鼠AR症状缓解同时鼻黏膜病理改变减轻^[29]。在另外一项研究中,*FOXC1*在OVA致敏AR小鼠中高表达,其沉默可缓解小鼠过敏症状及炎症反应。机制上,*FOXC1*沉默通过上调DNMT3B促进*SFRP5*基因启动子甲基化,增强其表达,从而改善过敏反应和修复鼻上皮屏障功能。*SFRP5*介导*FOXC1*沉默对上皮屏障的保护作用。基于以上机制证据,*FOXC1*可能成为过敏性鼻炎的潜在治疗靶点^[30]。

2.2.2 关键基因甲基化和甲基化模式影响AR发病和症状

一项中国AR患者队列研究发现AR相比对照组*IL13*甲基化水平降低。*IL13*低甲基化导致*IL13*高表达,*IL13*基因CpG38位点的低甲基化与室内尘螨致敏性AR的风险升高显著相关,同时*IL13*低甲基化与血清总IgE

水平升高相关^[31]。Watanabe研究发现雪松花粉症(cedar pollinosis, CP)患者鼻黏膜刮片细胞(nasal mucosal scraping cells, NMSCs)中溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶2 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 2, *LPCAT2*)的平均甲基化水平随CP严重程度增加呈现下降趋势, NMSCs中的*LPCAT2*甲基化可在一定程度上表征CP的严重程度^[32]。在季节性过敏性鼻炎患者(seasonal allergic rhinitis, SAR)中, T辅助细胞的分化受DNA甲基化调控, 特别是在SAR患者中观察到CD4⁺ T细胞内DNA甲基化模式(非基因组)的改变与CD4⁺ T细胞计数和亚群的变化显著相关^[33]。综上所述, *IL13*、*LPCAT2*甲基化水平和CD4⁺ T细胞计数的变化均可作为识别AR分型和疾病严重程度的标志物, 为AR的诊断和治疗提供新的潜在靶点。以上研究进一步证实表观遗传机制在AR发病过程中的重要性。

2.3 DNA甲基化影响AR的分子机制

根据临床前研究可以推断, 过敏性鼻炎表观遗传变化主要会导致免疫反应功能失调, 具体表现为Th1/Th2失衡、细胞因子谱改变、IgE水平升高以及调节性T细胞数量减少。通常情况下, 初始CD4⁺细胞在IFN- γ 存在时转化为Th1细胞^[34], 在IL-4存在时转化为Th2细胞; 在TGF- β 存在时转化为调节性T细胞^[35]。此外, 初始细胞在IL-4与TGF- β 共同作用下可能转变为Th9细胞^[36]; 而IL-6与TGF- β 共同作用时则可能形成Th17细胞^[37]。

然而处于AR状态, DNA甲基化会降低IFN- γ 分泌, 增加IL-4和IL-6分泌, 导致Th1/Th2失衡, 同时伴随Th9和Th17细胞数量的增加等异常表现^[31,38-41]。同时成熟树突状细胞(dendritic cells, DC)的高甲基化状态经过过敏原刺激后*TET1*表达显著降低, 削弱维持AR免疫耐受和稳态的能力^[42]。

此外, AR经典通路研究表明, 过敏反应免疫背景下, *FOXP3*转录活性降低导致调节性T细胞减少、IL-10分泌下降及免疫系统过度激活^[28,38]。Th1细胞通过抑制Th2细胞分化来控制其增殖。随着Th1细胞数量减少, Th2细胞数量相应增加, 继而IL-4分泌增加, 促使B细胞活化释放IgE^[43]; IL-13分泌量增加, 引发黏液分泌和过敏反应亢进^[44]; IL-5分泌上调, 促进嗜酸性粒细胞募集与活化^[45]; IL-9(同样由Th9细胞释放)的分泌增加, 促进肥大细胞活化^[46]。

综上所述, 经环境因素(空气污染、微生物群落、花粉暴露等)触发, 关键基因甲基化修饰及重塑甲基化

模式驱动AR发病进程。其核心机制可归纳为: 异常的DNA甲基化模式通过改变关键基因(如转录因子与细胞因子基因)的表观遗传状态, 直接扰乱免疫细胞的正常分化和功能, 最终导致以Th1/Th2失衡为代表的免疫稳态破坏(指向AR经典通路), 从而在AR的发生与发展中发挥至关重要的作用。

3 DNA甲基化治疗在AR中的潜在应用价值

DNA甲基转移酶抑制剂(DNA methyltransferase inhibitor, DNMTi), 如地西他滨, 在肿瘤学科当中应用成熟, 是当前最成熟、应用最广泛的DNA甲基化靶向药物, 它主要通过整合到新合成的DNA中, 与DNMTs共价结合, 导致酶功能失活和降解, 从而在细胞分裂过程中实现DNA甲基化的被动擦除, 重新激活被沉默的肿瘤抑制基因^[47-49]; DNA甲基化治疗正从肿瘤学拓展到心血管、纤维化等重大慢性疾病领域^[50,51]。

Th2免疫反应失衡和免疫耐受的破坏是AR发病机制的核心。研究显示DNMTi可通过不可逆地结合并降解DNMT1, 致使T细胞分裂增殖过程中IFN- γ 基因CpG位点得以被动去甲基化, 从而恢复其表达。DNMTi除去甲基化效应外, 尚可促进去甲基化酶TET蛋白的活性, 从而抑制IL-4、IL-5、IL-13的异常高表达^[52]。另外, DNMTi亦可解除对*TBX21*的抑制, 促进T-bet表达。T-bet的上调不仅能驱动Th1分化, 还能直接结合到*GATA3*基因位点, 抑制其转录, 从而在多个层面纠正Th1/Th2失衡^[52,53]。低剂量DNMTi能够促进*FOXP3* TSDR的去甲基化状态, 增强Treg细胞的稳定性和免疫抑制功能, 进而重建对过敏原的免疫耐受^[54]。

因此阻断DNA甲基化异常变化, 可能有效遏制过敏原引发的免疫系统过度激活及促进免疫平衡回归。这些机制为开发治疗AR的潜在药物提供新策略。未来, 表观遗传治疗有望超越当前抗炎、抗组胺的“治标”模式。通过短期、靶向的表观遗传干预(如在过敏季节前使用低剂量、局部给药的DNMTi或TET激活剂), 重置鼻黏膜免疫细胞的“表观遗传设定点”, 诱导长期免疫耐受, 实现“治本”甚至临床治愈。

4 总结和展望

AR作为一种复杂的鼻黏膜慢性炎症性疾病, 其发病是基因、遗传易感性与环境因素等相互作用的结果。近年来, 表观遗传学, 尤其是DNA甲基化, 被证实是连接基因与环境暴露的关键桥梁, 为深入理解AR的发病

机制提供新视角. 本文综述表明, 多种环境因素可通过DNA甲基化影响AR, DNA甲基化会对AR的子代产生影响且其在AR的父系遗传扮演重要中介作用, DNA甲基化通过精准调控免疫相关基因(如Th1/Th2细胞因子基因、转录因子、FOX家族等)的表达, 在AR的免疫失衡中发挥“分子开关”的关键作用, 在临床中也观察到免疫治疗干预对AR的DNA甲基化产生显著影响(图1). 特定的DNA甲基化谱及特异性基因甲基化不仅有望成为辅助AR精准诊断、疾病分型及疗效预测的新型无创生物标志物, 其高度可逆的特性更使其成为颇具前景的潜在治疗靶点. DNA甲基化等发病机制的深入研究可为该体系中的一级预防(识别高危人群)、二级预防(早期干预)和精准治疗提供分子依据, 推动防治策略的关口前移^[55]. 然而, 尽管前景可期, 当前该领域的研究仍存在明显局限.

首先, 研究的广度与深度不足. 现有DNA甲基化在过敏性疾病的研究多集中于哮喘和食物过敏, 针对AR特异性甲基化、全基因组范围的全基因组甲基化研究

仍相对薄弱, 缺乏对AR不同亚型(如持续性vs.间歇性、季节性vs.常年性)甲基化特征的系统性研究.

其次, 证据等级有待提升. 多数研究样本量小, 且缺乏来自不同地域、不同过敏原类型的大规模、多中心队列研究. 这使得已发现的甲基化标志物推及性受限, 也难以建立稳健的临床诊断或预测模型. 气道组织或细胞中发现的表观遗传改变可能与血液循环中的表观遗传改变不一致, 在过敏性气道疾病的表观遗传学研究时应考虑其细胞和组织特异性因素^[56].

再次, 针对AR的甲基化方向干预研究目前较为薄弱, 未来细胞实验或者动物实验层面有诸多科学问题尚待利用干预性研究进行验证. 另一方面研究DNA甲基化在AR自然病程(如致敏初期、发作期、缓解期)中的动态演变规律, 以及现有药物(如单抗治疗、免疫疗法、糖皮质激素)对甲基化模式的逆转效应. 在此基础上, 积极探索靶向特定甲基化修饰酶(如DNMTi)的新型表观遗传治疗策略, 可能为难治性AR患者提供创新治疗方法.

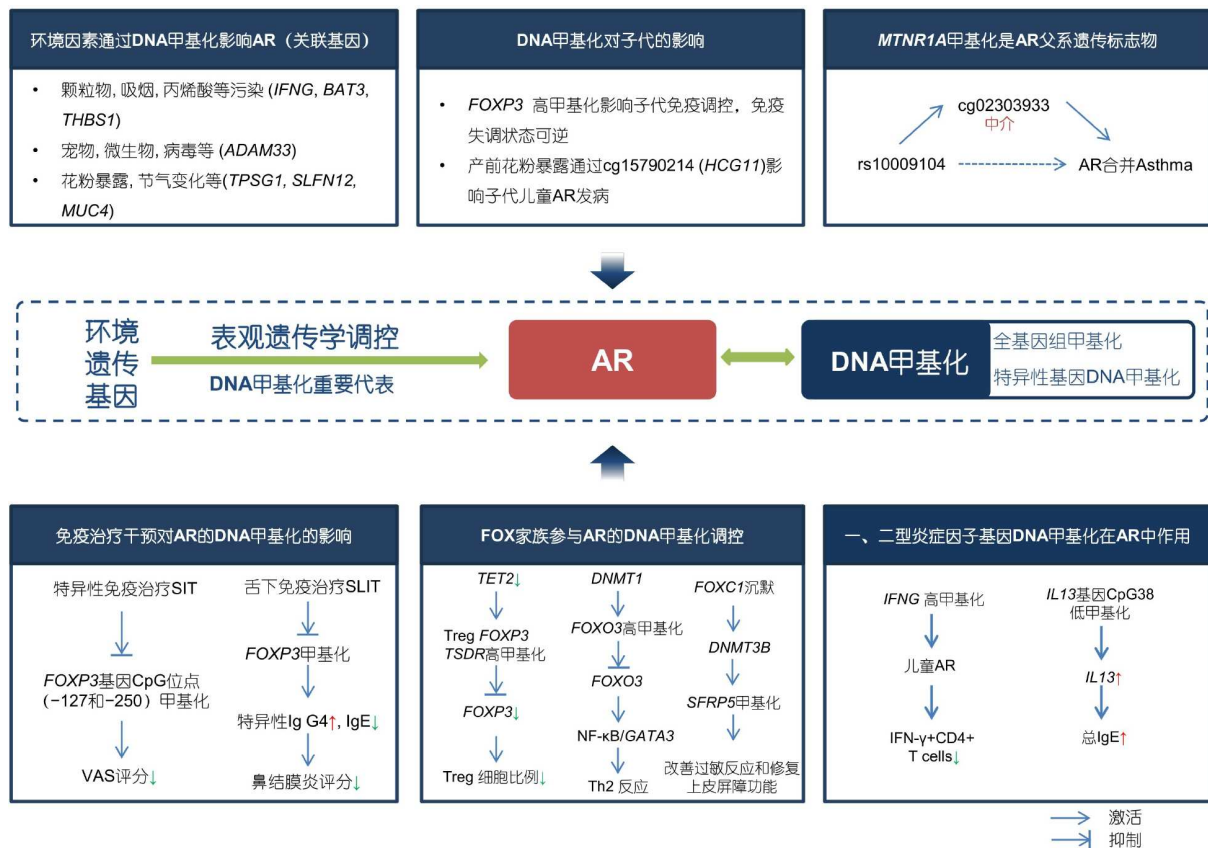


图1 (网络版彩色)DNA甲基化在过敏性鼻炎发病机制中的作用示意图

Figure 1 (Color online) The role of DNA methylation in the pathogenesis of allergic rhinitis

最后, 机制阐释尚不完全清楚. 环境因素(如空气污染物、微生物暴露、营养状况等)如何动态调控特定基因特异位点的甲基化, 从而激活或者抑制免疫细胞功能并最终驱动AR发生发展的精确分子通路, 尚待进一步阐明.

DNA甲基化研究为AR的预防、诊断和治疗开辟颇有前景的表观遗传学新思路. 深化对AR表观遗传调控(DNA甲基化)机制的理解, 并随着研究的深入和技术的发展, 基于DNA甲基化调控的精准医学策略有望在未来改善AR患者的预防、诊疗和预后.

参考文献

- 1 Bousquet J, Schünemann H J, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145: 70–80.e3
- 2 Wang X D, Zheng M, Lou H F, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy*, 2016, 71: 1170–1180
- 3 Pu X, Zheng M, Ge S, et al. Prevalence of allergic rhinitis in China continues to increase without reaching a plateau: an analysis of three waves of national surveys from 2005 to 2019. *Allergy*, 2026, doi: 10.1111/all.70216
- 4 Ziller M J, Gu H, Müller F, et al. Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature*, 2013, 500: 477–481
- 5 Yang X, Han H, De Carvalho D D, et al. Gene body methylation can alter gene expression and is a therapeutic target in cancer. *Cancer Cell*, 2014, 26: 577–590
- 6 Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 2003, 33: 245–254
- 7 Geiman T M, Muegge K. DNA methylation in early development. *Mol Reprod Dev*, 2010, 77: 105–113
- 8 Adcock I M, Ford P, Ito K, et al. Epigenetics and airways disease. *Respir Res*, 2006, 7: 21
- 9 Kabesch M, Michel S, Tost J. Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma. *Eur Respir J*, 2010, 36: 950–961
- 10 Ooi S K T, Bestor T H. The colorful history of active DNA demethylation. *Cell*, 2008, 133: 1145–1148
- 11 Tan L, Tao Z, Kong Y, et al. Reversible immune abnormality and regulatory T cells in offspring of Der p 1-exposed female mice. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2018, 36: 1–7
- 12 Li Y, Rui X, Ma B, et al. Early-life environmental factors, IFN- γ methylation patterns, and childhood allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 178: 323–332
- 13 Sarnowski C, Laprise C, Malerba G, et al. DNA methylation within melatonin receptor 1A (MTNR1A) mediates paternally transmitted genetic variant effect on asthma plus rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138: 748–753
- 14 Li Y, Zhou J, Rui X, et al. PM_{2.5} exposure exacerbates allergic rhinitis in mice by increasing DNA methylation in the IFN- γ gene promoter in CD4⁺ T cells via the ERK-DNMT pathway. *Toxicol Lett*, 2019, 301: 98–107
- 15 Li Y, Mu Z, Wang H, et al. The role of particulate matters on methylation of IFN- γ and IL-4 promoter genes in pediatric allergic rhinitis. *Oncotarget*, 2018, 9: 17406–17419
- 16 Li C X. Study on the variation of SLFN12 gene methylation level in peripheral blood of college students with allergic rhinitis under different solar terms (in Chinese). Master Dissertation. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2021 [李承贤. 不同节气下大学生过敏性鼻炎患者外周血中SLFN12基因甲基化水平变化规律的探究. 硕士学位论文. 天津: 天津中医药大学, 2021]
- 17 Irizar H, Chun Y, Hsu H-L, et al. Multi-omic integration reveals alterations in nasal mucosal biology that mediate air pollutant effects on allergic rhinitis. *Allergy*, 2024, 79: 3047–3061
- 18 Tingskov Pedersen C E, Eliassen A U, Ketzl M, et al. Prenatal exposure to ambient air pollution is associated with early life immune perturbations. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151: 212–221
- 19 Tu J, Wan W, Tang B, et al. Dissecting the pathogenic effects of smoking in blood DNA methylation on allergic diseases. *World Allergy Organization J*, 2024, 17: 100995
- 20 Zhang Y, Tan M, Qian X, et al. Interaction between early-life pet exposure and methylation pattern of ADAM33 on allergic rhinitis among children aged 3–6 years in China. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021, 17: 44
- 21 Morin A, McKennan C G, Pedersen C E T, et al. Epigenetic landscape links upper airway microbiota in infancy with allergic rhinitis at 6 years of age. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146: 1358–1366
- 22 McErlean P, Favoreto Jr S, Costa F F, et al. Human rhinovirus infection causes different DNA methylation changes in nasal epithelial cells from healthy and asthmatic subjects. *BMC Med Genomics*, 2014, 7: 37

- 23 North M L, Jones M J, MacIsaac J L, et al. Blood and nasal epigenetics correlate with allergic rhinitis symptom development in the environmental exposure unit. *Allergy*, 2018, 73: 196–205
- 24 Yang Z, Wen P, Chen J, et al. DNA methylation regulatory patterns and underlying pathways behind the co-pathogenesis of allergic rhinitis and chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*, 2023, 13: 1053558
- 25 Melaram R, Zhang H, Adefesoje J, et al. The association of childhood allergic diseases with prenatal exposure to pollen grains through at-birth DNA methylation. *Epigenomes*, 2025, 9: 9
- 26 Tan L, Qiu T, Xiang R, et al. Down-regulation of Tet2 is associated with Foxp3 TSDR hypermethylation in regulatory T cell of allergic rhinitis. *Life Sci*, 2020, 241: 117101
- 27 Xiang R, Liu Y, Xu Y. Effect of the *FOXP3* gene methylation status in pathogenesis of patients with allergic rhinitis (in Chinese). *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 30: 707–711 [向荣, 刘昀, 许昱. *FOXP3*甲基化在变应性鼻炎中的作用研究. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30: 707–711]
- 28 Swamy R S, Reshamwala N, Hunter T, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130: 215–224.e7
- 29 Zou P, Li J, Li J, et al. Inhibition of DNA methyltransferase DNMT1 reverses Th2 response polarisation and alleviates allergic rhinitis. *Clin Exp Pharma Physiol*, 2025, 52: e70015
- 30 Shi Z, Zhao T, Li D, et al. Silencing of forkhead box C1 reduces nasal epithelial barrier damage in mice with allergic rhinitis via epigenetically upregulating secreted frizzled-related protein 5. *Mol Immunol*, 2024, 168: 51–63
- 31 Li J Y, Zhang Y, Lin X P, et al. Association between DNA hypomethylation at *IL-13* gene and allergic rhinitis in house dust mite-sensitized subjects. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46: 298–307
- 32 Watanabe H, Miyake K, Matsuoka T, et al. *LPCAT2* methylation, a novel biomarker for the severity of cedar pollen allergic rhinitis in Japan. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35: 631–639
- 33 Nestor C E, Barrenäs F, Wang H, et al. DNA methylation changes separate allergic patients from healthy controls and may reflect altered CD4⁺ T-cell population structure. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004059
- 34 Aune T M, Collins P L, Chang S. Epigenetics and T helper 1 differentiation. *Immunology*, 2009, 126: 299–305
- 35 Ling M F, Luster A D. Allergen-specific CD4⁺ T cells in human asthma. *Ann ATS*, 2016, 13: S25–S30
- 36 Kaplan M H, Hufford M M, Olson M R. The development and *in vivo* function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15: 295–307
- 37 Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*, 2011, 66: 989–998
- 38 Cho J S, Kang J H, Han I H, et al. Antiallergic effects of trichostatin A in a murine model of allergic rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2015, 8: 243
- 39 Li Y J, Li N, Mu Z, et al. The study of atmospheric particulate matters and IFN- γ DNA methylation in CD4⁺ T cells from patients with AR children (in Chinese). *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 30: 523–529 [李幼瑾, 李牛, 牟喆, 等. 颗粒物和CD4⁺ T淋巴细胞IFN- γ DNA甲基化在儿童变应性鼻炎发病中的机制研究. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30: 523–529]
- 40 Wang J, Wen L, Wang Y, et al. Therapeutic effect of histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, on allergic rhinitis *in vivo*. *DNA Cell Biol*, 2016, 35: 203–208
- 41 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor *Foxp3*. *Science*, 2003, 299: 1057–1061
- 42 Li H, Lu T, Sun W, et al. Ten-eleven translocation (TET) enzymes modulate the activation of dendritic cells in allergic rhinitis. *Front Immunol*, 2019, 10: 2271
- 43 Yanagihara Y, Ikizawa K, Kajiura K, et al. Functional significance of IL-4 receptor on B cells in IL-4-induced human IgE production. *J Allergy Clin Immunol*, 1995, 96: 1145–1151
- 44 Kondo M, Tamaoki J, Takeyama K, et al. Interleukin-13 induces goblet cell differentiation in primary cell culture from guinea pig tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 27: 536–541
- 45 Kouro T, Takatsu K. IL-5-and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol*, 2009, 21: 1303–1309
- 46 Goswami R, Kaplan M H. A brief history of IL-9. *J Immunol*, 2011, 186: 3283–3288
- 47 Schermelleh L, Spada F, Easwaran H P, et al. Trapped in action: direct visualization of DNA methyltransferase activity in living cells. *Nat Methods*, 2005, 2: 751–756
- 48 Subramaniam D, Thombre R, Dhar A, et al. DNA methyltransferases: a novel target for prevention and therapy. *Front Oncol*, 2014, 4: 80
- 49 Laranjeira A B A, Hollingshead M G, Nguyen D, et al. DNA damage, demethylation and anticancer activity of DNA methyltransferase (DNMT) inhibitors. *Sci Rep*, 2023, 13: 5964
- 50 Stenzig J, Schneeberger Y, Löser A, et al. Pharmacological inhibition of DNA methylation attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 120: 53–63
- 51 Wei A, Gao Q, Chen F, et al. Inhibition of DNA methylation de-represses peroxisome proliferator-activated receptor- γ and attenuates pulmonary

- fibrosis. [Br J Pharmacol](#), 2022, 179: 1304–1318
- 52 Afkarian M, Sedy J R, Yang J, et al. T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naïve CD4⁺ T cells. [Nat Immunol](#), 2002, 3: 549–557
- 53 Usui T, Preiss J C, Kanno Y, et al. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on *IFNG* gene acetylation and transcription. [J Exp Med](#), 2006, 203: 755–766
- 54 Landman S, Crujisen M, Urbano P C M, et al. DNA methyltransferase inhibition promotes Th1 polarization in human CD4⁺CD25^{high} FOXP3⁺ regulatory T cells but does not affect their suppressive capacity. [J Immunol Res](#), 2018, 2018: 1–13
- 55 Wang H T, Bai Y F, Shan G L, et al. Establishment and promotion of the “Five in One” integrated precise prevention and control system for pollen allergic diseases in northern China (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2025, 70: 1583–1594 [王洪田, 白永飞, 单广良, 等. 中国北方花粉过敏性疾病的“五位一体”精准防治体系. *科学通报*, 2025, 70: 1583–1594]
- 56 Forno E, Wang T, Qi C, et al. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. [Lancet Respir Med](#), 2019, 7: 336–346

Summary for “DNA甲基化在过敏性鼻炎发病机制中的作用”

The role of DNA methylation in the pathogenesis of allergic rhinitis

Haiyan Xu^{1,2,3}, Xiaozhe Yang^{1,2}, Xiangdong Wang^{1,2,4*} & Luo Zhang^{1,2,4*}

¹ Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

² Beijing Institute of Otolaryngology, Beijing Laboratory of Allergic Diseases (Beijing Municipal Education Commission), Beijing Key Laboratory of New Medicine and Diagnostic Technology Research for Nasal Disease, Beijing 100005, China

³ Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Youyi Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

⁴ Department of Allergy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

* Corresponding authors, E-mail: entwxd@vip.sina.com; dr.luozhang@139.com

Allergic rhinitis is a chronic inflammatory disease of the nasal mucosa mediated by immunoglobulin E, with its global prevalence exhibiting a persistent upward trend. This review elucidates the pivotal role of DNA methylation, a fundamental epigenetic mechanism, in the pathogenesis of AR. Serving as a crucial interface between environmental exposures and genetic susceptibility, DNA methylation provides a molecular framework for understanding gene-environment interactions in this complex disease.

The article systematically examines the multifaceted involvement of DNA methylation in AR. It details how epigenetic modifications contribute to the intergenerational transmission of disease risk, highlighting evidence for both maternal and paternal influences through specific gene methylation patterns. A significant portion is devoted to dissecting how various environmental factors, including airborne pollutants (e.g., PM_{2.5}), microbial exposures, and allergens (e.g., pollen, house dust mites), can dynamically alter the DNA methylome. These alterations subsequently dysregulate the expression of key immune-related genes.

The review further delves into the mechanistic consequences of these methylation changes. It summarizes how aberrant methylation of critical genes—such as those within the FOX family (e.g., FOXP3), cytokines (e.g., IL13, IFN- γ), and others (e.g., LPCAT2)—disrupts immune homeostasis. This disruption predominantly manifests as a Th1/Th2 imbalance, characterized by suppressed Th1 responses and amplified Th2 activity, leading to the hallmark inflammation and symptoms of AR. Notably, the reversible nature of DNA methylation presents a promising therapeutic avenue. The potential of DNA methyltransferase inhibitors, widely used in oncology, is discussed for their capacity to reverse pathological methylation patterns, restore immune balance, and potentially treat AR.

Despite the promising insights, the review acknowledges current limitations, such as relatively small-scale studies, a focus often broader than AR-specific mechanisms, and an incomplete understanding of the precise pathways linking environmental triggers to specific methylation changes. In conclusion, DNA methylation stands as a central regulator in AR pathogenesis. Profiling DNA methylation patterns holds significant promise for developing novel diagnostic biomarkers, enabling precise disease stratification, and guiding the development of targeted epigenetic therapies, ultimately contributing to improved prevention and management strategies for AR.

DNA methylation, allergic rhinitis, environmental epigenetics, inflammation

doi: [10.1360/CSB-2025-5828](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5828)