



特发性肺纤维化与DNA甲基化: 表观遗传学视角下的深入剖析

黄玉臣, 王宜*

华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430030

* 联系人, E-mail: wangyi@tjh.tjmu.edu.cn

收稿日期: 2025-05-23; 接受日期: 2025-11-11; 网络版发表日期: 2026-01-09

国家自然科学基金(批准号: 82422003)资助

摘要 特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明的以肺组织异常修复和纤维化为特征的慢性、进行性间质性肺疾病, 其发病机制复杂, 涉及遗传、环境和表观遗传等多方面因素. 近年来, DNA甲基化作为一种重要的表观遗传修饰, 在IPF发生发展中的作用逐渐受到关注. 本文从表观遗传学视角, 系统分析 DNA甲基化在IPF中的研究现状、作用机制及未来应用前景, 旨在为IPF的预防和治疗提供新的理论依据.

关键词 特发性肺纤维化, 表观遗传学, DNA甲基化, 成纤维细胞活化, 巨噬细胞极化, 上皮间质转化

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明的慢性进行性纤维化性间质性肺疾病, 其核心病理特征为肺泡上皮细胞反复损伤后异常修复, 导致成纤维细胞过度活化、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积及肺组织不可逆性重塑, 最终引发肺功能进行性下降和呼吸衰竭^[1]. IPF主要累及中老年人群, 诊断中位年龄为67岁, 男性发病率显著高于女性, 确诊后中位生存期仅为2~4年, 5年生存率不足30%, 其致死率甚至高于部分恶性肿瘤, 被称为“类癌性疾病”^[2]. 全球流行病学数据显示, IPF发病率约为每10万人1~13例, 患病率为每10万人3~45例, 且随着人口老龄化加剧呈逐年上升趋势^[3].

IPF的发病机制尚未完全阐明, 目前认为其形成是遗传易感性、环境暴露(如吸烟、粉尘、微生物感染)及表观遗传调控失衡共同作用的结果^[3]. 其中, 表观遗传学调控, 尤其是DNA甲基化的异常, 近年来被证实是驱动IPF进展的核心机制之一. DNA甲基化通过将甲基基团添加至CpG二核苷酸的胞嘧啶5'位, 调控基因的转录活性, 参与细胞分化、衰老及纤维化进程^[4]. 研究表明, IPF患者肺成纤维细胞呈现显著的表观基因组失衡: 与健康对照相比, 存在1731个基因的4251个位点低甲基化和725个基因的1599个位点高甲基化特征^[5]. 全基因组甲基化分析进一步揭示, 差异甲基化位点主要富集于纤维化相关通路, 如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及ECM重塑基因(如I型胶原 $\alpha 1$ 链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)), 提示表观遗传重编程通过重塑细胞表型驱动纤维化进展^[6].

本文从DNA甲基化的分子机制出发, 系统综述其

引用格式: 黄玉臣, 王宜. 特发性肺纤维化与DNA甲基化: 表观遗传学视角下的深入剖析. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 477–488

Huang Y C, Wang Y. Idiopathic pulmonary fibrosis and DNA methylation: an in-depth analysis from the perspective of epigenetics (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 477–488, doi: 10.1360/SSV-2025-0167

在IPF发生发展中的调控作用, 重点探讨关键基因甲基化异常、DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)/DNA去甲基化酶(DNA demethylase), 主要指10-11易位蛋白(ten-eleven translocation, TET)平衡失调、细胞表型转换和靶向治疗进展, 为深入解析IPF的表观遗传机制和临床转化研究提供理论依据。

1 IPF的重要发病机制

IPF发病机制复杂, 涉及多种细胞与分子事件的协同作用, 特别是成纤维细胞/肌成纤维细胞、肺泡巨噬细胞和上皮细胞之间通过动态的相互作用网络共同驱动纤维化进程。

成纤维细胞的活化是IPF发病机制的关键过程, 多种致病因素(如反复的肺泡上皮微损伤、异常的信号通路)导致肺内成纤维细胞被持续异常活化, 并分化为肌成纤维细胞^[7]。肌成纤维细胞是IPF病理改变的核心执行者, 它兼具成纤维细胞合成胶原蛋白的能力和平滑肌细胞收缩的特性, 能大量合成和分泌ECM蛋白, 如I型和III型胶原、纤维连接蛋白等。这些过量沉积的、难以降解的ECM破坏了正常的肺组织结构, 导致肺泡壁增厚、气体交换单位丧失, 肺顺应性下降, 最终形成永久性的纤维化瘢痕^[8]。

除成纤维细胞外, 免疫细胞尤其是巨噬细胞在纤维化进程中同样发挥重要作用。巨噬细胞的极化在IPF中扮演着双重角色, 其功能表型的动态平衡至关重要。特殊微环境刺激下, 成熟的巨噬细胞产生不同功能表型, M1型(经典激活型)巨噬细胞(促炎型)和M2型(替代活化型)巨噬细胞(促纤维化型)^[9]。M1型巨噬细胞在肺纤维化早期, 分泌白细胞介素1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子, 介导炎症反应, 并通过产生基质金属蛋白酶降解细胞外基质, 抑制纤维化。然而, 过度的M1型巨噬细胞活化可能导致炎症失控, 间接促进纤维化进程^[10]。在纤维化后期, M2型巨噬细胞大量分泌促纤维化介质, 如TGF- β 、趋化因子CC配体18(C-C motif chemokine ligand 18, CCL18)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等^[11]。这些关键因子直接作用于肺间质中的成纤维细胞, 并促进上皮细胞发生转化, 构成了促纤维化微环境。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肌成纤维细胞的另一个重要来源。在IPF中, 持续的损伤和TGF- β 等因子的强烈驱动下, 肺泡上皮细胞发生表型转化。它们失去上皮细胞的标志物(如E-钙黏蛋白), 获得间充质细胞的标志物(如 α -平滑肌肌动蛋白、N-钙黏蛋白和波形蛋白)。这使得原本具有极性的、紧密连接的上皮细胞转变为具有迁移、侵袭和分泌ECM能力的间充质样细胞, 进一步扩大了肌成纤维细胞池, 加剧了ECM的异常沉积^[12]。更重要的是, 发生EMT的上皮细胞本身功能失调, 破坏了肺泡的再生和修复能力, 形成恶性循环^[13]。

2 DNA甲基化的生物学基础

甲基化和去甲基化是细胞中普遍存在的表观遗传调控方式^[14], 其动态平衡对维持基因组功能至关重要。DNA甲基化作为表观遗传调控的核心机制之一, 其生物学功能在基因组稳态维持和细胞命运决定中具有多维度的复杂性。DNA甲基化可以影响核小体结构或调节取代核小体的其他因素来塑造染色质和基因表达状态, 进而维持基因组稳定^[15]。其次, 它在等位基因特异性表达中也发挥重要作用, 包括印记基因的单等位表达调控和X染色体失活^[16]。此外, 启动子区域的甲基化状态动态调控基因的表达, 低甲基化基因启动子导致基因表达增加, 而高甲基化则相反。值得注意的是, DNA甲基化还具有环境响应功能, 例如氧化应激和衰老可通过DNMTs或TET诱导或抑制促纤维化基因DNA甲基化状态, 影响纤维化的发生和发展, 形成表观遗传记忆并影响细胞命运^[17](图1)。

DNA甲基化调控可以分为启动、维持、识别和去除等过程, 涉及多种关键酶和辅助因子, 构成复杂的调控网络(表1)。

在哺乳动物中, DNA甲基化主要发生在CpG二核苷酸序列的胞嘧啶第5位碳原子上(5-甲基胞嘧啶, 5mC), 由DNMTs催化, 主导了启动和维持过程。DNMT家族包含两种功能类型, DNMT3A/3B介导细胞中的从头甲基化(启动), DNMT1则负责维持DNA复制后新合成链的甲基化模式(维持性甲基化), 从而建立组织特异性的甲基化图谱^[18]。DNMT3L可以作为辅助因子与DNMT3A/3B相互作用, 对从头甲基化过程起到增强和指导作用^[19], 而增殖细胞核抗原(proliferating cell

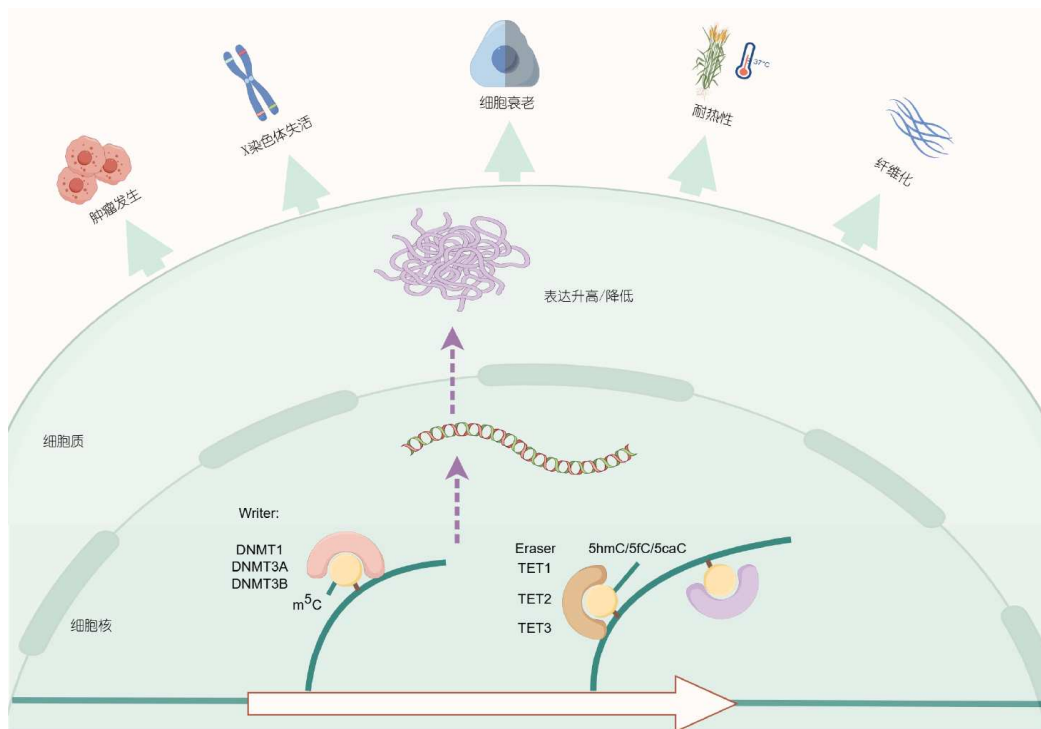


图 1 DNA甲基化-去甲基化的生物学功能

Figure 1 Biological functions of DNA methylation and demethylation

nuclear antigen, PCNA)、泛素样PHD和无名指结构域1(ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1, UHRF1)等相关辅助因子则是招募DNMT1到复制位点形成复合体顺利完成维持性甲基化^[20]。

DNA甲基化的识别过程是甲基化CpG结合蛋白(methyl-CpG-binding protein, MBPs)识别并结合到甲基化DNA位点的过程, 这一步将抽象的甲基化标记转化为具体的生物学功能^[21]。甲基化CpG结合结构域(methyl-CpG binding domain, MBD)蛋白家族是最重要的MBPs之一, 它包含一个高度保守的MBD结构域, 这个结构域是其特异性识别和结合甲基化CpG位点(5mC)的基础。MBD蛋白识别并结合甲基化的CpG位点后, 会募集转录抑制复合物改变染色质结构, 介导下游沉默效应, 从而实现基因调控。MBD1, MBD2, MBD4, MeCP2是MBD家族中起主导作用的蛋白, 而MBD3不能结合甲基化DNA, MBD5和MBD6则研究相对较少, 功能尚不明确^[22]。此外, 还有Kaiso和Kaiso样蛋白以及SRA结构域(SET and RING-associated domain)蛋白同样可以与甲基化DNA结合发挥效应^[23]。

去甲基化过程则通过被动和主动两种机制实现。被动去甲基化是由DNMT1功能降低或丧失介导的, 维持甲基化被抑制从而不能在新链建立与模板链相同的甲基化模式^[24]。主动去甲基化则是通过一些特定的酶去除DNA上的甲基化碱基。TET蛋白家族(TET1/2/3)是重要的去甲基化酶, 它通过将5mC依次氧化为5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)、5-甲酰基胞嘧啶(5fC)和5-羧基胞嘧啶(5caC)^[25], 然后这些衍生物可被胸腺嘧啶DNA糖苷酶(thymine DNA glyco-sylase, TDG)或单链选择性单功能尿嘧啶DNA糖基化酶1(single-strand-selective monofunctional uracil-DNA glycosylase 1, SMUG1)等糖基化酶识别并通过碱基切除修复(base excision repair, BER)途径恢复为未修饰的胞嘧啶^[26,27]。

DNA甲基化的动态调控网络在胚胎发育、细胞分化和疾病发生中具有核心作用。动态平衡的失调会导致严重后果, 例如, DNMT3A基因的错义突变经常发生在肿瘤发展的早期阶段, 并且常在血液系统恶性肿瘤中观察到, 尤其是在急性髓性白血病中^[28], 而TET2的突变导致骨髓扩张和先天性免疫失调, 并导致癌症和心血管疾病^[29]。

表 1 DNA甲基化调控的关键酶和辅助因子
Table 1 Key enzymes and co-factors in DNA methylation regulation

调控阶段	类别	关键基因	在IPF中发挥的作用	核心功能简述
启动	DNA甲基转移酶	DNMT3A	通过多种机制驱动纤维化	在未甲基化的DNA上建立新的甲基化模式
		DNMT3B	抑制纤维化相关免疫微环境发挥保护作用	
	辅助因子	DNMT3L	暂不明确	增强DNMT3A和DNMT3B的催化活性
识别	含有甲基化CpG结合域的甲基化结合蛋白	MECP2	促进巨噬细胞极化, 调控 α -SMA	识别并结合到甲基化的CpG位点上, 招募转录抑制复合物, 介导下游沉默效应
		MBD1	尚不明确	
		MBD2	促进成纤维细胞的分化及巨噬细胞的极化	
		MBD4	尚不明确	
	Kaiso蛋白, 通过锌指结构域识别	ZBTB33	尚不明确	识别双甲基化CpG位点, 招募转录抑制复合物, 介导下游沉默效应
	Kaiso样蛋白, 与Kaiso蛋白类似	ZBTB4	尚不明确	识别甲基化CpG位点, 招募转录抑制复合物, 介导下游沉默效应
		ZBTB38	尚不明确	
	SRA结构域的甲基化结合蛋白	UHRF1 UHRF2	促进成纤维细胞分化促进肺纤维化 尚不明确	通过识别功能, 参与维持性甲基化, UHRF2不如UHRF1专一
维持	DNA甲基转移酶	DNMT1	促进氧化应激, 上调多种肺纤维化基因	DNA复制后, 以亲代链为模板, 精确拷贝甲基化模式到子代链
		UHRF1	促进成纤维细胞分化促进肺纤维化	识别半甲基化DNA和特定组蛋白修饰, 招募DNMT1到复制位点
	辅助因子	PCNA	促进细胞增殖	作为分子锚点, 将DNMT1和UHRF1招募到DNA复制叉上
		UBE2A	尚不明确	对UHRF1, PCNA等进行泛素化修饰, 精细调控其功能或相互作用
		USP7	促进成纤维细胞分化	通过去泛素化作用, 稳定UHRF1和DNMT1
去除	去甲基化酶	TET1	促进巨噬细胞极化	通过氧化修复途径, 主动去除甲基基团. 将5-甲基胞嘧啶(5mC)逐步氧化为5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)、5-甲酰基胞嘧啶(5fC)和5-羧基胞嘧啶(5caC)
		TET2	抑制成纤维细胞的分化	
		TET3	尚不明确	
	糖基化酶	TDG SMUG1	尚不明确 尚不明确	识别并切除TET酶产生的5fC和5caC, 启动BER通路

3 DNA甲基化异常在肺纤维化中的核心作用

3.1 DNMTs/TET平衡失调: 肺纤维化中DNA甲基化稳态的破坏机制

多项全基因组DNA甲基化研究证实, 表观遗传调控在IPF发病机制中占据重要地位. 对IPF患者与对照受试者进行系统分析发现, 存在2130个差异甲基化区域, 涉及870个差异甲基化基因^[30,31]. 这些表观遗传改变能够调控关键基因的表达, 进而显著影响成纤维细胞活化、细胞外基质沉积以及凋亡抵抗等多个纤维化的环节(表2). 需要特别指出的是, 甲基化改变展现出双向调控特性, 具体表现为406个基因呈低甲基化状

态, 而464个基因呈高甲基化状态, 这种表观遗传调控的复杂性提示在IPF的发生发展过程中, 存在着多层次的分子网络失衡^[30].

DNA甲基化与去甲基化之间的动态平衡失调是肺纤维化的一个关键表观遗传机制. 其中, DNMTs, MBPs以及TETs家族蛋白构成了核心的调控网络, 它们通过调节关键基因的表达调控细胞表型转换参与纤维化的进程. 本部分以DNMTs(DNA甲基化的产生)、MBPs(DNA甲基化的识别)以及TETs家族蛋白(DNA甲基化的去除)为核心切入点, 深入探究DNA甲基化在成纤维细胞活化、巨噬细胞表型极化以及EMT和上皮中的分子机制, 旨在深入解析表观遗传调控网络在肺纤维化中的核心作用.

表 2 DNA 甲基化的关键调控基因
Table 2 Key regulatory genes of DNA methylation

高甲基化基因		低甲基化基因	
名称	IPF中发挥作用	名称	IPF中发挥作用
Erdr1	抑制成纤维细胞分化 ^[32]	DDAH1	促进肺泡上皮细胞的增殖 ^[30,33]
Thy-1	抑制成纤维细胞分化 ^[34,35]	MMP7	促进成纤维细胞分化 ^[30,36]
CDKN2B	抑制成纤维细胞分化 ^[37]	CTSK	促进成纤维细胞分化 ^[30,38]
PTGER2	抑制成纤维细胞分化 ^[39]	FOXL1	促进成纤维细胞分化 ^[40]
p14 (ARF)	促进成纤维细胞凋亡 ^[41]	S100A4	促进间充质祖细胞成纤维化 ^[5,42]
c8orf4	抑制成纤维细胞分化 ^[43]	BMPER	促进成纤维细胞分化 ^[44]
PPAR γ	抑制病理性氧化应激、炎症和纤维化 ^[45]	CASZ1	促进纤维增生 ^[31]
SOD2	抑制病理氧化应激和成纤维细胞增殖 ^[46]	DSP	维持上皮细胞的结构完整性和机械稳定性 ^[47]
AHR	抑制成纤维细胞分化 ^[48]	ATCA2	促进成纤维细胞的分化 ^[49]

3.2 DNMTs: 肺纤维化表观遗传调控的主导者

DNMTs家族作为表观遗传调控的核心执行者，在肺纤维化进程中通过细胞特异性机制驱动成纤维细胞活化、巨噬细胞极化及EMT等关键病理环节。临床研究显示，IPF患者肺组织中DNMT1和DNMT3A表达显著上调，而DNMT3B则呈现异常低表达^[50]。这种表达失衡与微环境信号密切相关：TGF- β 1可通过抑制DNMT1泛素化降解途径稳定其蛋白水平，同时促进DNMT3A的翻译过程，导致两者在肺成纤维细胞中协同积累^[50]。功能研究表明，DNMTs通过催化靶基因启动子高甲基化，形成促纤维化表观遗传网络。

在IPF患者及TGF- β 1刺激的肺成纤维细胞中，DNMT1/DNMT3A的异常高表达导致过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR γ)启动子区高甲基化，进而抑制其转录活性，促进IPF的发生发展^[45]。此外，DNMT1还通过介导非编码RNA调控网络参与纤维化进程。在IPF成纤维细胞中，DNMT1通过沉默miR-17/92簇解除其对促纤维化基因的抑制^[51]，并通过甲基化lncRNA母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)启动子降低成纤维细胞自噬水平，促进肌成纤维细胞分化^[52]。在缺氧和TGF- β 1刺激下，DNMT1还可诱导CD90的表观遗传沉默，介导 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和胶原蛋白异常表达^[34,53]。此外，DNMT1的促纤维化作用常与组蛋白修饰协同，例如，环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)基因沉默需要DNMT1介导的DNA甲基化与

H3K9me3/H3K27me3共同参与^[54]，凸显表观遗传调控网络的复杂性。

DNMT3A在肺纤维化中通过多维度机制驱动纤维化进程：其受TGF- β 1诱导上调后^[55]，不仅通过EP2受体高甲基化抑制PGE2抗纤维化信号^[39]，还可直接促进纤连蛋白1(fibronectin 1, FN1)/COL1A1等细胞外基质基因表达^[56]，并通过超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase2, SOD2)启动子高甲基化加剧氧化应激依赖性成纤维细胞活化^[46]。

另有研究显示，DNMT3B在肺纤维化中表现出独特的保护性调控功能。髓系细胞特异性敲除DNMT3B会增强白介素-4(interleukin-4, IL-4)信号通路，促进促纤维化M2型巨噬细胞极化，从而加剧博来霉素诱导的肺纤维化，提示DNMT3B通过抑制纤维化相关免疫微环境发挥保护作用^[57]。

3.3 MBPs: DNA甲基化信号的解码者与纤维化放大器

MBPs作为DNA甲基化信号的核心解码蛋白，在肺纤维化中通过识别甲基化CpG位点介导表观遗传调控网络，发挥多层次的促纤维化作用^[21]。被证明在多种细胞中发挥关键作用。在成纤维细胞中，MBD2通过识别红细胞分化调节因子(erythroid differentiation regulator 1, Erdr1)基因启动子甲基化区域抑制其表达，解除Erdr1对TGF- β 信号通路的抑制作用，从而促进成纤维细胞的分化^[32]，其介导的TGF β 1/p-SMAD2信号轴还参与巨噬细胞与成纤维细胞的交互作用^[58]。甲基-

CpG结合蛋白2(methyl-CpG binding protein 2, MeCP2)则对成纤维细胞表现出多重调控功能: 一方面通过结合WNT抑制因子1(wnt inhibitory factor 1, WIF1)、结节性硬化症蛋白复合体(tuberous sclerosis complex, TSC1/TSC2)等基因的甲基化区域抑制其表达^[59,60], 另一方面直接结合 α -SMA基因增强其转录^[61], MeCP2的缺失可显著降低 α -SMA表达^[62]。此外, MeCP2还能通过募集组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)复合物协同实现组蛋白脱乙酰化, 双重表观调控导致COX-2基因沉默^[54], 同时与HDAC2/SIN3转录调节因子家族成员A(SIN3 transcription regulator family member A, Sin3A)形成复合物抑制CTGF的内源性抑制作用^[63]。

在IPF中, MBDs家族在调控巨噬细胞极化中同样举足轻重。MBD2通过识别甲基化位点激活TGF- β 1信号通路, 促进M2型巨噬细胞在肺组织积累, 敲除MBD2可显著抑制纤维化发展^[64]。IPF中激活的YAP/TAZ/MBD2/TGF β 1/p-SMAD2信号轴进一步放大了这一效应, 形成促纤维化正反馈环路^[58]。然而, 在肾纤维化模型中, MBD2通过诱导启动子低甲基化驱动巨噬细胞向M1/M2双向转化, 说明其功能可能受局部细胞因子网络调控^[65], 这种器官特异性调控机制为开发精准干预策略提供了重要启示。同时, MeCP2也可以通过干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)的表达加剧巨噬细胞M2极化, 促进IPF的发生发展^[66]。动物模型也进一步证实, MeCP2敲除小鼠对博来霉素诱导的肺纤维化具有显著抵抗性, 凸显其病理重要性^[62]。但其他MBD家族成员如MBD1/MBD4在肺纤维化中的具体机制仍需深入探索。

Kaiso及Kaiso样家族(Kaiso、含锌指和BTB域4/38(zinc finger and BTB domain containing, Zbtb4/38))通过锌指结构域识别甲基化CTGCNA序列或Kaiso结合基序实现基因沉默。研究表明, Kaiso在巨噬细胞中通过调控CD86/CD206表达平衡促进M2型巨噬细胞极化^[67], 而Zbtb4在肿瘤微环境中显示出促纤维化潜能, 可通过促进成纤维细胞增殖和抑制凋亡驱动病理进程^[68]。然而, 该家族成员在肺纤维化中的直接作用证据仍较匮乏, 其与经典TGF- β 信号通路的交互机制值得进一步研究。

SRA结构域甲基化DNA结合蛋白UHRF1/UHRF2在表观遗传调控中具有独特地位。UHRF1不仅通过招

募DNMT1维持DNA复制过程中的甲基化模式^[69], 在肺纤维化中还可通过双重机制驱动疾病进展: 一方面介导铁死亡抑制基因谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis-suppressor-protein 1, FSP1)启动子甲基化, 促进肺泡上皮细胞铁死亡^[70]; 另一方面通过TGF- β 1诱导的苣氯素1(becclin1)启动子甲基化抑制自噬, 激活成纤维细胞促纤维化表型^[65]。尽管UHRF2在肺纤维化中的研究尚属空白, 其与UHRF1的结构相似性提示潜在功能相关性。这些发现共同描绘了MBPs通过甲基化信号解码-效应分子募集-表观遗传重塑的级联反应网络, 为肺纤维化治疗提供了多靶点干预策略。

3.4 TET: 去甲基化驱动的纤维化调控尚存争议

TET酶家族介导的DNA主动去甲基化过程与DNMTs功能形成动态平衡, 但其在肺纤维化中的作用机制尚未完全阐明。研究表明, IPF患者肺成纤维细胞在TGF- β 1刺激下呈现TET3表达显著上调^[55], 而系统性硬化症成纤维细胞中则观察到TET1过表达与全基因组低甲基化表型的关联^[71], 这提示TET家族可能通过调控DNA甲基化动态平衡参与纤维化进程。此外, 这种表观遗传调控不仅局限于成纤维细胞, 在免疫细胞稳态中同样发挥重要作用。例如, TET2蛋白被证实是巨噬细胞极化稳态的关键调节因子——其缺失会导致STAT6信号通路异常活化, 促使巨噬细胞向M2型巨噬细胞表型偏移^[72]。这一过程可能受到表观遗传代偿网络的精细调控, 最新研究揭示诱导多能干细胞外泌体miR-302a-3p可通过特异性靶向TET1的3'UTR区域, 抑制其介导的DNA去甲基化活性, 从而有效阻断IL-4/IL-13诱导的M2型巨噬细胞极化^[73]。这些发现不仅阐明了TET家族成员(TET1/2/3)在纤维化微环境中具有细胞类型的异质性, 更凸显了通过时空特异性调控DNA甲基化修饰干预纤维化病理进程的治疗潜力。未来研究需进一步解析不同TET亚型在肺纤维化中的相互作用网络及其下游效应机制。

4 靶向甲基化的治疗策略

IPF的治疗仍是当前面对的重大挑战。尽管吡非尼酮和尼达尼布已获FDA批准用于延缓疾病进展, 但二者无法阻断病程发展, 且长期使用伴随显著安全风险。

因此, 开发能够逆转或彻底阻断疾病进展的新型治疗策略已成为当务之急. 近年来, 针对DNA甲基化各环节(包括启动、维持与去除)的临床药物、小分子化合物及中草药类活性成分不断涌现. 尽管针对IPF中DNA甲基化异常的相关疗法大多仍处于研发阶段, 但该领域的研究无疑为开发基于表观遗传调控的精准治疗提供了新的方向.

4.1 FDA批准药物

目前, 美国FDA批准的DNA甲基化药物主要包括三种: 阿扎胞苷、地西他滨, 以及地西他滨与西屈嘧啹的复方片剂. 这些药物均属于核苷类似物, 主要靶向DNA甲基化的维持阶段. 它们通过与DNA甲基转移酶(尤其是DNMT1)结合, 诱导其失活与降解, 进而引起DNA低甲基化. 虽然这类药物目前临床上主要用于血液系统疾病, 但在IPF的相关机制研究和动物模型中已显示出良好的治疗潜力. 地西他滨的活性成分5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷(5-aza-2'-deoxycytidine, 5aza)能够特异性去甲基化PPAR γ 启动子, 恢复其表达水平, 并有效抑制纤维化相关介质及炎症细胞因子的异常表达. 此外, 5-aza可通过双重机制发挥抗纤维化作用: 一方面靶向调控分泌型卷曲相关蛋白 1/4 (secreted frizzled related proteins 1/4, SFRP1/SFRP4) 启动子甲基化状态, 抑制Wnt/ β -catenin通路活化^[74]; 另一方面剂量依赖性恢复成纤维细胞环氧化酶COX-2 mRNA表达, 逆转胶原沉积并增强细胞凋亡敏感性^[43]. 该化合物还在动物模型中显著改善高氧诱导的肺纤维化^[75]. 另有研究显示, 5-aza还可通过对BMP结合内皮调节因子(BMP binding endothelial regulator, BMPER)表达的表观遗传调控, 进一步干预TGF- β 超家族信号通路^[44], 凸显其多靶点治疗特性.

4.2 临床试验小分子化合物

为克服现有药物的局限性, 研究人员正致力于探索多种小分子在DNA甲基化调控中的作用. 目前已有一系列化合物可靶向DNA甲基化的不同阶段, 例如, 作用于启动与维持阶段的RG108, SGI-1027和双硫仑(disulfiram, DSF), 以及针对维持阶段的UHRF1脂质体和普鲁卡因胺. 相比之下, 靶向去甲基化过程的小分子仍较为罕见, 多数尚处于早期探索阶段. 尽管此类化合物在肿瘤等疾病中已有较多研究, 但其在IPF治

疗中的应用仍属空白. 在众多靶点中, DSF是可以作为非胞嘧啶DNA甲基转移酶抑制剂起效, 它恢复Ras相关区域家族1A(Ras association domain family 1 isoform A, RASSF1A)等抑癌基因的甲基化沉默状态, 有效减轻肺部炎症和纤维化进程^[76]. 而UHRF1作为DNA甲基化维持过程中的关键因子, 通过招募DNMT1至半甲基化DNA位点, 在IPF进程中促进形成稳定的异常甲基化模式. 基于这一机制, 研究人员采用阳离子脂质体递送UHRF1 siRNA的策略, 在二氧化硅/博来霉素诱导的小鼠模型中展现出显著疗效^[65]. 这种新型给药系统不仅具有优异的生物相容性, 其病灶靶向蓄积特性更增强了治疗精准性.

4.3 中草药

中草药活性成分通过干预DNA甲基化过程展现出了多靶点、双向调节的特性, 其广泛的作用机制为开发新型表观遗传药物提供了宝贵的天然分子库和思路. 在启动阶段, 黄芪和姜黄素可通过下调DNMT3A表达, 抑制异常甲基化模式的从头建立^[56,77]. 全基因组甲基化分析显示, 黄芪-丹参复方剂靶向调控IPF大鼠肺组织中胰岛素增强子结合蛋白-1(insulin gene enhancer binding protein-1, ISL1)、叉头框O3(forkhead box O3, FOXO3)等基因的启动子甲基化水平, 逆转成肌纤维细胞活化相关的表观遗传异常^[78]. 维持阶段调控以甘草酸(glycyrrhizic acid, GA)为代表, 它和5-aza同样能够特异性去甲基化PPAR γ 启动子, GA的多靶点药理特性使其较5-aza表现出更优的效应强度和临床转化价值. 在去甲基化阶段, 野菊花活性提取物在肝损伤模型中能上调TET2的表达, 同时显著下调DNMT1的表达, 发挥了双向调节作用, 但其在肺纤维化中的作用暂不明确^[79]. 虽然这些天然化合物在体外和动物模型中显示出良好的多靶点治疗特性, 但其在IPF治疗中的应用仍处于探索阶段, 面临生物利用度低、作用机制复杂等挑战, 需要进一步研究以提高其临床转化价值.

当前研究揭示, DNA甲基化异常贯穿IPF发生发展的多个病理环节(图2), 涉及多种靶基因(表2). 针对细胞表型转化等关键过程开发特异性甲基化调节剂, 结合新型递药系统与传统药物的协同效应, 将有望推动肺纤维化治疗从单纯症状控制向表观遗传机制靶向干预的方向发展. 未来需进一步阐明组织特异性甲基

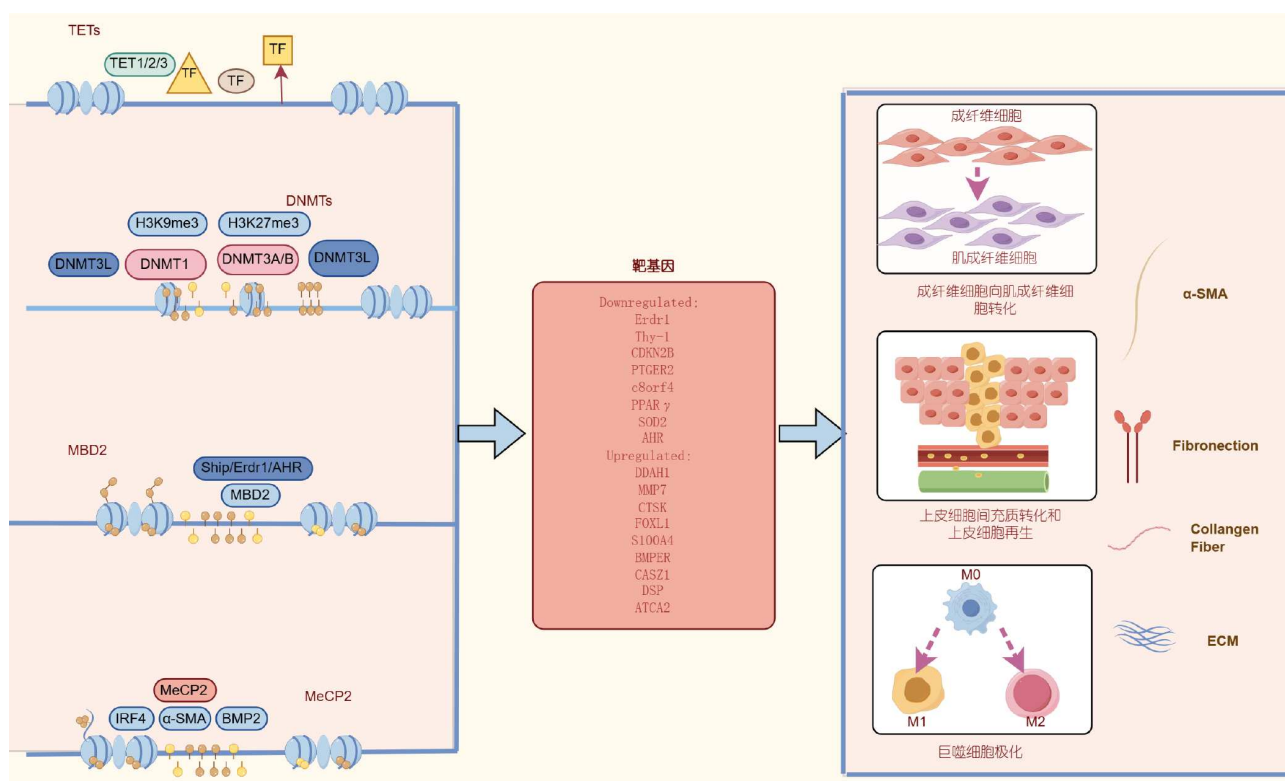


图 2 DNA 甲基化/去甲基化在细胞表型转换中的作用

Figure 2 The role of DNA methylation/demethylation in cell phenotype conversion

化调控网络, 并通过多组学技术优化精准治疗策略。

5 结论

IPF作为一种进行性加重的致死性肺间质疾病, 其全球患病率攀升的态势与遗传易感性和环境暴露的复杂互作密切相关。环境因素通过表观遗传调控机制显著影响个体对IPF的易感性, 其中DNA甲基化通过动态调控基因组稳定性和染色质空间构象, 在IPF病理进程中发挥着枢纽作用。研究证实, DNMT家族介导的甲基化修饰与TET家族催发的去甲基化过程之间的动态失衡, 导致关键基因位点的异常甲基化图谱, 同时MBD家族蛋白通过特异性识别甲基化CpG岛, 协同调控纤维化相关信号通路的转录活性。这种表观遗传级

联反应通过多维度调控肺组织微环境: 一方面驱动成纤维细胞向过度分泌细胞外基质的肌成纤维细胞转分化, 另一方面促进肺泡上皮细胞发生间质转化, 同时调控巨噬细胞向促纤维化表型极化, 最终形成不可逆的肺组织结构重塑。尽管吡非尼酮和尼达尼布通过延缓疾病进展改善了患者生存期, 但其仅能部分阻断纤维化进程的局限性, 凸显了现有治疗策略的不足。当前研究亟需阐明DNA甲基化修饰在肺纤维化时空演进中的动态调控网络, 特别是DNMT/TET酶活性调控、MBDs功能亚型的特异性作用以及跨代表观遗传记忆等关键科学问题。通过开发靶向DNA甲基化编辑工具、设计表观遗传药物联合治疗方案以及建立个体化甲基化图谱预测模型, 或将突破现有治疗瓶颈, 为IPF的精准防治提供新模式。

参考文献

- 1 Koudstaal T, Wijsenbeek M S. Idiopathic pulmonary fibrosis. *La Presse Médicale*, 2023, 52: 104166
- 2 Bonella F, Spagnolo P, Ryerson C. Current and future treatment landscape for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs*, 2023, 83: 1581–1593

- 3 Luppi F, Kalluri M, Faverio P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res*, 2021, 22: 109
- 4 Lee A V, Nestler K A, Chiappinelli K B. Therapeutic targeting of DNA methylation alterations in cancer. *Pharmacol Ther*, 2024, 258: 108640
- 5 Lee J U, Son J H, Shim E Y, et al. Global DNA methylation pattern of fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *DNA Cell Biol*, 2019, 38: 905–914
- 6 Huang S K, Scruggs A M, McEachin R C, et al. Lung fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis exhibit genome-wide differences in DNA methylation compared to fibroblasts from nonfibrotic lung. *PLoS One*, 2014, 9: e107055
- 7 Liu X, Dai K, Zhang X, et al. Multiple fibroblast subtypes contribute to matrix deposition in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2023, 69: 45–56
- 8 Guan R, Yuan L, Li J, et al. Bone morphogenetic protein 4 inhibits pulmonary fibrosis by modulating cellular senescence and mitophagy in lung fibroblasts. *Eur Respir J*, 2022, 60: 2102307
- 9 Ge Z, Chen Y, Ma L, et al. Macrophage polarization and its impact on idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Immunol*, 2024, 15: 1444964
- 10 Li C, Feng X, Li S, et al. Tetrahedral DNA loaded siCCR2 restrains M1 macrophage polarization to ameliorate pulmonary fibrosis in chemoradiation-induced murine model. *Mol Ther*, 2024, 32: 766–782
- 11 Chen Y, Wang T, Liang F, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase prompts bleomycin-induced pulmonary fibrosis by driving macrophage M2 polarization in mice. *Theranostics*, 2024, 14: 2794–2815
- 12 Jin H, Park S Y, Lee J E, et al. GTSE1-driven ZEB1 stabilization promotes pulmonary fibrosis through the epithelial-to-mesenchymal transition. *Mol Ther*, 2024, 32: 4138–4157
- 13 Lu W, Teoh A, Waters M, et al. Pathology of idiopathic pulmonary fibrosis with particular focus on vascular endothelium and epithelial injury and their therapeutic potential. *Pharmacol Ther*, 2025, 265: 108757
- 14 Li Q, Zhu Q. The role of demethylase AlkB homologs in cancer. *Front Oncol*, 2023, 13: 1153463
- 15 Meng H, Cao Y, Qin J, et al. DNA methylation, its mediators and genome integrity. *Int J Biol Sci*, 2015, 11: 604–617
- 16 Inkster A M, Matthews A M, Phung T N, et al. Breaking rules: the complex relationship between DNA methylation and X-chromosome inactivation in the human placenta. *Biol Sex Differ*, 2025, 16: 18
- 17 Dowson C, O'Reilly S. DNA methylation in fibrosis. *Eur J Cell Biol*, 2016, 95: 323–330
- 18 Davletgildeeva A T, Kuznetsov N A. The role of DNMT methyltransferases and TET dioxygenases in the maintenance of the DNA methylation level. *Biomolecules*, 2024, 14: 1117
- 19 Qin L, Qiao C, Sheen V, et al. DNMT3L promotes neural differentiation by enhancing STAT1 and STAT3 phosphorylation independent of DNA methylation. *Prog Neurobiol*, 2021, 201: 102028
- 20 Bhandari S K, Wiest N, Sallmyr A, et al. Unchanged PCNA and DNMT1 dynamics during replication in DNA ligase I-deficient cells but abnormal chromatin levels of non-replicative histone H1. *Sci Rep*, 2023, 13: 4363
- 21 Thapa B, Adhikari N P, Tiwari P B, et al. A 5'-flanking C/G pair at the core region enhances the recognition and binding of kaiso to methylated DNA. *J Chem Inf Model*, 2023, 63: 2095–2103
- 22 Xu G, Lyu H, Yi Y, et al. Intragenic DNA methylation regulates insect gene expression and reproduction through the MBD/Tip60 complex. *iScience*, 2021, 24: 102040
- 23 Kaplun D, Starshin A, Sharko F, et al. Kaiso regulates DNA methylation homeostasis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 7587
- 24 Tan J, Li Y, Li X, et al. Prame115 facilitates zygotic nuclear DNMT1 degradation and DNA demethylation. *Nat Commun*, 2024, 15: 7310
- 25 López-Moyado I F, Ko M, Hogan P G, et al. TET enzymes in the immune system: from DNA demethylation to immunotherapy, inflammation, and cancer. *Annu Rev Immunol*, 2024, 42
- 26 Tricarico R, Madzo J, Scher G, et al. TET1 and TDG suppress inflammatory response in intestinal tumorigenesis: implications for colorectal tumors with the CpG island methylator phenotype. *Gastroenterology*, 2023, 164: 921–936.e1
- 27 Lirussi L, Nilsen H L. DNA glycosylases define the outcome of endogenous base modifications. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 10307
- 28 Nam A S, Dusaj N, Izzo F, et al. Single-cell multi-omics of human clonal hematopoiesis reveals that DNMT3A R882 mutations perturb early progenitor states through selective hypomethylation. *Nat Genet*, 2022, 54: 1514–1526
- 29 Ferrone C K, Blydt-Hansen M, Rauh M J. Age-associated TET2 mutations: common drivers of myeloid dysfunction, cancer and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 626

- 30 Sanders Y Y, Ambalavanan N, Halloran B, et al. Altered DNA methylation profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186: 525–535
- 31 Yang I V, Pedersen B S, Rabinovich E, et al. Relationship of DNA methylation and gene expression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190: 1263–1272
- 32 Wang Y, Zhang L, Huang T, et al. The methyl-CpG-binding domain 2 facilitates pulmonary fibrosis by orchestrating fibroblast to myofibroblast differentiation. *Eur Respir J*, 2022, 60: 2003697
- 33 Pullamsetti S S, Savai R, Dumitrascu R, et al. The role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 87ra53
- 34 Neveu W A, Mills S T, Staitieh B S, et al. TGF- β 1 epigenetically modifies Thy-1 expression in primary lung fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 309: C616–C626
- 35 Sanders Y Y, Pardo A, Selman M, et al. Thy-1 promoter hypermethylation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39: 610–618
- 36 Khan F A, Stewart I, Saini G, et al. A systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2022, 59: 2101612
- 37 Scruggs A M, Koh H B, Tripathi P, et al. Loss of CDKN2B promotes fibrosis via increased fibroblast differentiation rather than proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59: 200–214
- 38 Chen M, Meng X, Zhu Y, et al. Cathepsin K aggravates pulmonary fibrosis through promoting fibroblast glutamine metabolism and collagen synthesis. *Adv Sci*, 2025, 12: e13017
- 39 Huang S K, Fisher A S, Scruggs A M, et al. Hypermethylation of PTGER2 confers prostaglandin E2 resistance in fibrotic fibroblasts from humans and mice. *Am J Pathol*, 2010, 177: 2245–2255
- 40 Miyashita N, Horie M, Suzuki H I, et al. FOXL1 regulates lung fibroblast function via multiple mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63: 831–842
- 41 Cisneros J, Hagood J, Checa M, et al. Hypermethylation-mediated silencing of p14(ARF) in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303: L295–L303
- 42 Xia H, Gilbertsen A, Herrera J, et al. Calcium-binding protein S100A4 confers mesenchymal progenitor cell fibrogenicity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 2017, 127: 2586–2597
- 43 Evans I C, Barnes J L, Garner I M, et al. Epigenetic regulation of cyclooxygenase-2 by methylation of c8orf4 in pulmonary fibrosis. *Clin Sci*, 2016, 130: 575–586
- 44 Huan C, Yang T, Liang J, et al. Methylation-mediated BMPER expression in fibroblast activation *in vitro* and lung fibrosis in mice *in vivo*. *Sci Rep*, 2015, 5: 14910
- 45 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
- 46 Wang X C, Zhang Y S, Ling H, et al. Epigenetic silencing of SOD2 exacerbates mitochondrial oxidative stress and promotes pulmonary fibrosis. *Free Radic Biol Med*, 2025, 235: 176–189
- 47 Qu J, Zhu L, Zhou Z, et al. Reversing mechanoinductive DSP expression by CRISPR/dCas9-mediated epigenome editing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198: 599–609
- 48 Wang Y, Wu G R, Yue H, et al. Kynurenine acts as a signaling molecule to attenuate pulmonary fibrosis by enhancing the AHR-PTEN axis. *J Adv Res*, 2025, 71: 521–532
- 49 Rabinovich E I, Kapetanaki M G, Steinfeld I, et al. Global methylation patterns in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*, 2012, 7: e33770
- 50 Koh H B, Scruggs A M, Huang S K. Transforming growth factor- β 1 increases DNA methyltransferase 1 and 3a expression through distinct post-transcriptional mechanisms in lung fibroblasts. *J Biol Chem*, 2016, 291: 19287–19298
- 51 Dakhlallah D, Batte K, Wang Y, et al. Epigenetic regulation of *miR-17~92* contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187: 397–405
- 52 Ting L, Feng Y, Zhou Y, et al. IL-27 induces autophagy through regulation of the DNMT1/lncRNA MEG3/ERK/p38 axis to reduce pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 2023, 24: 67
- 53 Robinson C M, Neary R, Levendale A, et al. Hypoxia-induced DNA hypermethylation in human pulmonary fibroblasts is associated with Thy-1 promoter methylation and the development of a pro-fibrotic phenotype. *Respir Res*, 2012, 13: 74

- 54 Coward W R, Feghali-Bostwick C A, Jenkins G, et al. A central role for G9a and EZH2 in the epigenetic silencing of cyclooxygenase-2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *FASEB J*, 2014, 28: 3183–3196
- 55 Negreros M, Hagood J S, Espinoza C R, et al. Transforming growth factor beta 1 induces methylation changes in lung fibroblasts. *PLoS One*, 2019, 14: e0223512
- 56 Cheng M H, Kuo H F, Chang C Y, et al. Curcumin regulates pulmonary extracellular matrix remodeling and mitochondrial function to attenuate pulmonary fibrosis by regulating the miR-29a-3p/DNMT3A axis. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116572
- 57 Qin W, Spek C A, Scicluna B P, et al. Myeloid DNA methyltransferase3b deficiency aggravates pulmonary fibrosis by enhancing profibrotic macrophage activation. *Respir Res*, 2022, 23: 162
- 58 Mia M M, Ghani S A B A, Cibi D M, et al. YAP/TAZ are crucial regulators of macrophage-mediated pulmonary inflammation and fibrosis after bleomycin-induced injury. *Eur Respir J*, 2025, 65: 2301544
- 59 Sha J M, Zhang R Q, Wang X C, et al. Epigenetic reader MeCP2 repressed WIF1 boosts lung fibroblast proliferation, migration and pulmonary fibrosis. *Toxicol Lett*, 2023, 381: 1–12
- 60 Wang Y, Chen C, Deng Z, et al. Repression of TSC1/TSC2 mediated by MeCP2 regulates human embryo lung fibroblast cell differentiation and proliferation. *Int J Biol Macromol*, 2017, 96: 578–588
- 61 Xiang Z, Zhou Q, Hu M, et al. MeCP2 epigenetically regulates alpha-smooth muscle actin in human lung fibroblasts. *J Cell Biochem*, 2020, 121: 3616–3625
- 62 Hu B, Gharaee-Kermani M, Wu Z, et al. Essential role of MeCP2 in the regulation of myofibroblast differentiation during pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 2011, 178: 1500–1508
- 63 Hua H S, Wen H C, Lee H S, et al. Endothelin-1 induces connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts by disrupting HDAC2/Sin3A/MeCP2 corepressor complex. *J Biomed Sci*, 2023, 30: 40
- 64 Wang Y, Zhang L, Wu G R, et al. MBD2 serves as a viable target against pulmonary fibrosis by inhibiting macrophage M2 program. *Sci Adv*, 2021, 7: eabb6075
- 65 Cheng D, Wang Y, Li Z, et al. Liposomal UHRF1 siRNA shows lung fibrosis treatment potential through regulation of fibroblast activation. *JCI Insight*, 2022, 7: e162831
- 66 Mou Y, Wu G R, Wang Q, et al. Macrophage-targeted delivery of siRNA to silence *Mecp2* gene expression attenuates pulmonary fibrosis. *Bioeng Transla Med*, 2022, 7: e10280
- 67 Ahmed M S U, Lord B D, Adu Addai B, et al. Immune profile of exosomes in african american breast cancer patients is mediated by Kaiso/THBS1/CD47 signaling. *Cancers*, 2023, 15: 2282
- 68 Roussel-Gervais A, Naciri I, Kirsh O, et al. Loss of the methyl-CpG-binding protein ZBTB4 alters mitotic checkpoint, increases aneuploidy, and promotes tumorigenesis. *Cancer Res*, 2017, 77: 62–73
- 69 Tauber M, Fischle W. Conserved linker regions and their regulation determine multiple chromatin-binding modes of UHRF1. *Nucleus*, 2015, 6: 123–132
- 70 Liu Y, Cheng D, Wang Y, et al. UHRF1-mediated ferroptosis promotes pulmonary fibrosis via epigenetic repression of GPX4 and FSP1 genes. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 1070
- 71 Hattori M, Yokoyama Y, Hattori T, et al. Global DNA hypomethylation and hypoxia-induced expression of the ten eleven translocation (TET) family, TET1, in scleroderma fibroblasts. *Exp Dermatol*, 2015, 24: 841–846
- 72 Vento-Tormo R, Company C, Rodríguez-Ubreva J, et al. IL-4 orchestrates STAT6-mediated DNA demethylation leading to dendritic cell differentiation. *Genome Biol*, 2016, 17: 4
- 73 Zhou Y, Gao Y, Zhang W, et al. Exosomes derived from induced pluripotent stem cells suppresses M2-type macrophages during pulmonary fibrosis via miR-302a-3p/TET1 axis. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 108075
- 74 Zhou J, Yi Z, Fu Q. Dynamic decreased expression and hypermethylation of secreted frizzled-related protein 1 and 4 over the course of pulmonary fibrosis in mice. *Life Sci*, 2019, 218: 241–252
- 75 Zhao S, Wu H, Cao M, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA methylation inhibitor, attenuates hyperoxia-induced lung fibrosis via re-expression of P16 in neonatal rats. *Pediatr Res*, 2018, 83: 723–730
- 76 Hamidi N, Feizi F, Azadmehr A, et al. Disulfiram ameliorates bleomycin induced pulmonary inflammation and fibrosis in rats. *Biotechnic Histochem*, 2023, 98: 584–592

- 77 Yu M, Zhao J, Shan Y, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of Astragalus on the intervention of ID2 promoter via PI3K/Akt signaling pathway in peritoneal fibrosis. *Sci Rep*, 2025, 15: 15786
- 78 Liu Q, Liu X, Wang G, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of Astragalus and Danshen on the intervention of myofibroblast activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*, 2023, 23: 325
- 79 Lou S, Huang Y, Wang X, et al. Hepatoprotective effects of the active extracts from Chrysanthemi Indici Flos via regulating epigenetic networks. *Fitoterapia*, 2025, 186: 106769

Idiopathic pulmonary fibrosis and DNA methylation: an in-depth analysis from the perspective of epigenetics

HUANG YuChen & WANG Yi*

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

* Corresponding author, E-mail: wangyi@tjh.tjmu.edu.cn

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic and progressive interstitial lung disease characterized by abnormal lung tissue repair and fibrosis of unknown cause. Its pathogenesis is complex and involves multiple factors such as genetics, environment, and epigenetics. In recent years, DNA methylation, as an important epigenetic modification, has gradually attracted attention for its role in the occurrence and development of IPF. This review systematically analyzes the current research status, mechanism of action, and future application prospects of DNA methylation in IPF from the perspective of epigenetics, aiming to provide a new theoretical basis for the prevention and treatment of IPF.

idiopathic pulmonary fibrosis, epigenetics, DNA methylation, fibroblast activation, macrophage polarization, epithelial-mesenchymal transition

doi: [10.1360/SSV-2025-0167](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0167)



王宜, 博士, 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科副主任、华中卓越特聘教授、副主任医师、博士生导师, 国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者。致力于肺纤维化发病机制及其防治策略关键科学问题的研究, 系统阐明了DNA甲基化及内质网应激参与肺纤维化发病的方式, 深化并扩展了基因治疗在肺纤维化治疗中的应用。以第一/通讯作者(含共同)在*Ann Intern Med*, *Eur Respir J*, *Nat Commun*, *J Allergy Clin Immunol*, *Sci Adv*, *Cell Death Differ*, *Mol Ther*, *Theranostics*和*J Adv Res*等期刊发表论文30余篇, 其中ESI高被引论文2篇, 封面论文2篇。授权国家发明专利4项。主持国家自然科学基金等项目10项, 作为骨干参与国家重点研发计划重点专项项目1项。担任*Front Immunol*和*Diagnostics*的客座主编, *Mil Med Res*、*Exp Ther Med*、《临床与病理杂志》、《解放军医学杂志》的编委或青年编委。担任中华预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会青年委员, 湖北省病理生理学会呼吸专业委员会肺康复委员会委员、武汉医学会呼吸病学分会第一届青年委员会委员。入选湖北省医学青年拔尖人才(第一层次)、第二届“中青年呼吸学者精英榜(学术成绩)”等。