

母乳喂养专题·综述

母乳喂养的表观遗传效应

马菁苒 综述 王丹华 审校

(中国医学科学院北京协和医院儿科, 北京 100730)

[摘要] 母乳以其预防婴儿及成年期某些传染性和非传染性疾病的作用著称。母乳含有多种生物活性物质, 还可能具有表观遗传效应, 使子代基因的表观遗传发生改变, 导致表型的可能变化。从表观遗传学角度认识母乳喂养对远期健康的影响具有深远意义, 该文对母乳喂养的表观遗传学机制, 及其在新生儿坏死性小肠结肠炎、感染性疾病、代谢综合征、认知功能和过敏性疾病等方面的表观遗传效应做一综述。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(10): 926-930]

[关键词] 母乳喂养; 表观遗传效应

Epigenetic effects of human breastfeeding

MA Jing-Ran, WANG Dan-Hua. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China (Email: littlemaria@126.com)

Abstract: Breastfeeding is well-known for its benefits of preventing communicable and non-communicable diseases. Human breastmilk consists not only of nutrients, but also of bioactive substances. What's more, the epigenetic effects of human breast milk may also play an important role. Alterations in the epigenetic regulation of genes may lead to profound changes in phenotype. Clarifying the role of human breast milk on genetic expression can potentially benefit the infant's health and his later life. This review article makes a brief summary of the epigenetic mechanism of breast milk, and its epigenetic effects on neonatal necrotizing enterocolitis, infectious diseases, metabolism syndrome, cognitive function and anaphylactic diseases.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(10): 926-930]

Key words: Breastfeeding; Epigenetic effect

母乳喂养是为婴儿提供健康成长和发育所需营养的理想方式, 而最佳母乳喂养加上补充喂养有助于预防营养不良的发生, 是确保儿童健康的最有效措施之一^[1-2]。

母乳中含有多种营养物质, 不仅可以提供能量满足婴儿生长发育所需, 还可通过直接作用或激素样效应, 对其基因表达产生影响^[3-4]。母乳喂养儿发生坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、感染、代谢综合征等疾病的风险较低, 即使存在这些疾病的遗传易感性^[5]。这种在发育早期或关键阶段影响基因表达的遗传学改变, 称之为表观遗传学^[6], 对机体可产生近期或远期的影响^[7-8]。这种生命早期在分子和细胞水平发生的事件可导致终身表型的改变, 其分子机制是染色质的表观

遗传修饰, 它改变了基因的表达和随后的表型^[9]。因此, 从表观遗传学角度认识母乳喂养对远期健康的影响具有深远意义。

1 喂养方式与表观遗传学机制

基因组含有两种遗传信息: 一种是DNA序列所提供的遗传信息; 另一种是表观遗传信息, 比如DNA甲基化、组蛋白共价修饰、非编码RNA及基因组印记^[9]。两者共同发挥作用。

多数非传染性疾病的风险由基因决定, 但是单个基因变异很少导致患病, 因为多数遗传性疾病非单基因病。一系列的研究^[10]报道了特定基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,

[收稿日期] 2016-04-29; [接受日期] 2016-07-06

[作者简介] 马菁苒, 女, 硕士研究生, 住院医师。

SNP)与疾病的关系可能受出生体重的调控。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 2 (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR- γ 2) 转录因子主要在脂肪细胞中表达,影响整个机体能量稳态;PPAR- γ 2 基因的几种变异中,最常见的是密码子12的Pro12Ala置换^[5];PPAR- γ 2 基因Pro12Ala SNP中的PP变异与2型糖尿病风险增加有关,有报道认为这种关系仅出现在低出生体重者^[10],说明基因型和基因调控存在相互作用。

多种营养素均可通过对基因的表现遗传调节改变机体的遗传特性,并传递给后代^[9]。营养素作用于基因的方式除了参与DNA损伤修复、稳定甲基化修饰,还可对基因转录进行实时调节。

1.1 DNA 甲基化

大多数关于早期营养对基因表现遗传调节作用的研究集中在DNA甲基化^[7-8]。有研究表明,50%的孕中晚期低蛋白饮食小鼠子代的大脑血管紧张素转化酶-1(angiotensin converting enzyme-1, ACE-1)、血管紧张素II表达降低,且伴随ACE-1启动子CpG低甲基化^[11]。DNA甲基化是指甲基化酶从叶酸和维生素B12等基本营养成分中取得甲基,转移到DNA序列的碱基上,使之甲基化。Agouti等位基因在早期发育过程中可因表现遗传修饰的不同而在基因型完全一致的个体上表现为不同表型。在人类DNA碱基共价修饰中占重要地位的是胞嘧啶甲基化,其次为腺嘌呤甲基化和鸟嘌呤甲基化。DNA胞嘧啶甲基化是研究最全面的表现遗传标记。约60%的人类基因启动子区域包含CpG含量相对较高的小DNA片段,启动子区域甲基化的岛屿经常与转录沉默关联。启动子区域的胞嘧啶甲基化通过阻止特异转录因子的结合或者促使核染色质重塑来抑制基因表达,比如组蛋白修饰酶或其他基因表达抑制子^[9]。

1.2 组蛋白修饰

组蛋白包括H1、H2A、H2B、H3和H4,真核生物中的DNA缠绕在组蛋白八聚体上形成核小体。组蛋白N端具有高度精细的可变区,可与其他调节蛋白和DNA作用。组蛋白N端尾部的15~38个氨基酸残基是翻译后修饰,包括乙酰化与去乙酰化、磷酸化与去磷酸化、甲基化与去甲基化、泛素化与去泛素化、ADP核糖基化等。在组蛋白中,带有折叠基序的C端结构域与组蛋白分子间发生

相互作用,并与DNA的缠绕有关^[9]。

组蛋白修饰中研究最广泛的为组蛋白乙酰化。母乳喂养或低热卡饮食可减少炎症基因如核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的表达,而NF- κ B是通过组蛋白乙酰化激活的;p300组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HAT)可以乙酰化NF- κ B的p50亚基,从而提高NF- κ B结合和介导转录活化的活性^[12-13]。低热卡饮食还可减少Sirt1基因的表达,而Sirt1可作为组蛋白去乙酰化酶发挥作用,同时调节p300 HAT;Sirt1还可调节组蛋白甲基转移酶^[12-13]。有动物实验发现,对母体予以限制蛋白饮食,其子代肝脏的糖皮质激素受体1启动子区域中,利于转录的组蛋白修饰增加,而抑制甲基化的组蛋白修饰减少或无明显变化,导致子代糖皮质激素受体生成增加^[14]。

1.3 染色质重塑

染色质是细胞核中由DNA、组蛋白、非组蛋白组合而成的一种物质。它的丝状结构常由于各种复合体的修饰而改变,影响着DNA复制、重组、修复及转录控制^[15]。真核生物正是通过一系列转录调节因子对染色质修饰的精确控制来感应各种细胞和环境刺激,从而使生物体正确发育^[9]。

交换型转换/蔗糖不发酵复合物(switch mating type/sucrose nonfermenting, SWI/SNF)是一种ATP依赖性染色质重塑复合物,SWI/SNF染色质重塑机制可能在肥胖发生中起到重要作用。转录因子PPAR- γ 在脂肪形成中发挥关键作用^[16]。研究发现,一种新的双布罗莫结构域蛋白Brd2,可起到SWI/SNF样调节染色质的作用,可能作为PPAR- γ 转录抑制因子,在脂肪形成中起负向调控作用^[17]。Verier等^[18]的研究表明,母乳喂养者发生肥胖等代谢综合征的风险降低;未接受过母乳喂养的青少年肥胖指数增高与携带PPAR- γ 基因SNP有关;而给予该等位基因携带者母乳喂养后,则未发现肥胖指数与PPAR- γ 基因SNP的相关性。提示染色质重塑机制可能在母乳喂养对代谢性疾病的表现遗传调节中发挥作用。

1.4 非编码RNA

几乎所有的基因被转录成RNA,但只有1.2%左右的RNA翻译成蛋白质。大量的非编码RNA参与转录、转录后基因沉默、X染色体失活、基因印迹、生殖细胞繁殖等,这些均包含表现遗传过

程^[9]。动物实验发现,给予乳猪高胆固醇食物11周,其体重和血胆固醇水平明显增加,发生机制与 micro RNA-122 表达下降有关^[19]。

2 母乳喂养对疾病的影响

尽管各个时期的营养水平均可影响疾病的发展,但早期的营养调控可改变器官功能,并影响机体成年后对环境(包括营养)的反应^[10]。

2.1 新生儿坏死性小肠结肠炎

研究已表明,母乳喂养的早产儿 NEC 风险较人工喂养儿下降 77%^[20]。

IL-8 是一种促炎细胞因子,在 NEC 的病理生理机制中发挥重要作用^[12]。近期研究表明,IL-1 β 可通过 NF- κ B 信号通路活化 IL-8 基因^[12]。体外实验发现,在人类肠道细胞,母乳通过抑制 NF- κ B 活化,显著下调 IL-1 β 介导的 IL-8 基因启动子活化,起到对 NEC 的防护作用^[12]。

乳铁蛋白是一种大量存在于母乳中的蛋白质,在母乳表观遗传调节中起到重要作用^[21]。由于肠道病原体溶解,细菌的促炎 DNA 序列(CpG 基序)可存在于固有层和派伊尔氏集合淋巴结。乳铁蛋白可以在细胞外结合细菌的 CpG 基序,这种结合可抑制 CpG 基序介导的 NF- κ B 通路基因活化 IL-8、IL-12 基因转录,从而抑制 B 细胞活化及炎症反应^[22-23]。

2.2 感染性疾病

早产、窒息和感染性疾病是全球新生儿死亡的三大主要原因。有效的健康干预可避免 2/3 的早产儿死亡发生,而母乳喂养就是其中一项重要的干预手段。

一项前瞻性纵向研究发现^[24],母乳喂养 9 个月以上者较母乳喂养不足 3 个月者在 6 岁时发生耳、咽喉、鼻窦感染的风险降低;6 个月内母乳喂养 >66.6% 者发生鼻窦感染的风险低于母乳喂养 <33.3% 者。另有研究认为,母乳喂养可显著降低胃肠道感染和急性中耳炎的风险^[20]。

母乳中的乳铁蛋白可在 mRNA 水平抑制 IL-6、IL-8 和 TNF- α 生成,起到抗炎作用^[25]。研究表明,促炎细胞因子基因多态性如 TNF- α 和 IL-6 基因 SNP (TNF- α -308 和 IL-6-174) 与中耳炎 (otitis media, OM) 易感性相关,而母乳喂养仍可

减少 TNF- α -308 和 IL-6-174 多态性携带者 OM 的发生风险^[26]。另有研究发现,IL10-1082 GA/GG 多态性携带者暴露于某些环境因素时,会增加 OM 发生风险;而婴儿期缺乏母乳喂养,是其发生 OM 的独立危险因素^[27]。

2.3 代谢综合征

母乳喂养者成年后发生肥胖、2 型糖尿病的风险降低^[20]。而肥胖等代谢综合征的发生取决于基因型和个体生活方式的相互作用,其中胎儿期和生后早期的营养起重要作用^[28],一系列表观遗传途径可能导致急性或持续性基因表达改变^[29]。脂肪量和肥胖相关 (fat mass and obesity associated, FTO) 基因 SNP 与青少年时期高 BMI 相关,而 Abarin 等^[30]报道,经纯母乳喂养的携带该 SNP 的女孩则不受该高风险等位基因的影响。一项近期研究表明,未接受母乳喂养的携带 PPAR- γ Ala12 等位基因的青少年,肥胖指数 (BMI, 腰围和皮褶厚度) 增高,而母乳喂养的 Ala12 携带者,则未发现肥胖指数增高^[18]。

母乳含有较低的蛋白质、能量,以及更多的长链不饱和脂肪酸、胆固醇和碳水化合物(益生元)^[31]。而较高的胆固醇可通过下调肝脏羟甲基戊二酰辅酶 A (HMGCoA) 还原酶来降低内源性胆固醇合成^[32];此外,母乳的 n3 LCPUFA 还可调控 HMGCoA 还原酶表达,降低内源性胆固醇^[33]。

2.4 认知功能

发表于 JAMA 的一项研究中,973 名研究对象 (490 名男性、483 名女性,平均 27.2 岁) 的韦氏成人智力量表 IQ 测评随其接受母乳喂养的时间延长而增高^[34]。但也有报道指出,在校正母亲智力水平后,母乳喂养对孩子认知功能几乎没有独立影响^[35]。然而,在后续的前瞻性队列研究中,校正了社会经济因素、母亲智力水平、家庭环境对认知的影响和情感支持后,接受母乳喂养时间越长者,其 3 岁和 7 岁时的认知评分更高^[36]。对 2925 例极低出生体重儿的随访研究发现,母乳喂养虽然不利于初始体重增长,但可以显著降低神经发育不良的风险,称之为“母乳喂养的显见矛盾”^[37]。

母乳喂养对认知功能的改善可能部分归因于基因与环境的相互作用。对于荷兰饥荒年代出生婴儿(其母亲经历饥饿)的营养研究发现,在他

们约60岁时,其全血标本IGF2基因位点甲基化显著减少^[38]。IGF2是一种在生命早期发育中起重要作用的印记基因,在整个生命历程中参与认知和脑部其他活动^[38-39]。Caspi等^[40]的队列研究评估了3269名研究对象的IQ和基因样本,校正混杂因素(包括宫内生长、社会阶层、母亲认知能力)后,发现母乳喂养可使研究对象IQ提高5~6分,而母乳喂养与IQ之间的关系,受到FADS2基因的一种多态变异型调节,该变异型参与脂肪酸代谢途径的调控,母乳喂养者该基因与IQ的关系得以显现,而未予母乳喂养者中未发现FADS2对IQ的影响。

2.5 过敏性疾病

有研究报道,母乳喂养可能减少儿童时期哮喘等过敏性疾病的风险^[41],但尚有争议。2008年美国儿科学会建议,对于有特应性疾病家族史的高危儿童,纯母乳喂养应该>4个月,这样可减少在出生后2年内牛奶过敏和特应性皮炎的发生率^[42]。一项系统回顾和meta分析认为,母乳喂养对哮喘的保护性作用在0~2岁年龄组最强^[43]。

母乳喂养与过敏性疾病的关系可能受特定基因影响,如白介素-12受体 $\beta 1$ 、Toll样受体9和胸腺基质淋巴生成素基因的多态性等^[44]。而近期研究发现,哮喘和过敏易感性的一些关键基因受表观遗传调节,如STAT6和FOXP3的转录受DNA甲基化调节;细胞因子IL-13的转录受组蛋白乙酰化调节^[45]。过敏状态下可见典型的DNA甲基化模式,而且哮喘病人的表观遗传调节基因Dnmt1表达下调,提示过敏性疾病中存在DNA甲基化失调^[45],母乳则可能是通过免疫活性因子和/或脂肪酸成分影响子代DNA甲基化^[45-46]。

3 结语

母乳喂养可预防婴儿及成年期多种疾病,在NEC、感染性疾病、代谢综合征、认知功能和过敏性疾病等方面,母乳的表观遗传效应逐渐被人们认识。关于母乳喂养的长期营养结局及其表观遗传学机制,尚需更多的研究,以使更多儿童获益。

[参 考 文 献]

[1] 世界卫生组织. 特写: 儿童和青少年卫生 [DB/OL]. (2015-07). http://www.who.int/features/child_health/zh/.

[2] 王丹华. 推进母乳喂养保障儿童健康 [J]. 协和医学杂志, 2014, 5(4): 366-368.

[3] World Health Organization. Long-Term effects of breastfeeding: a systematic review [EB/OL]. (2014-04-19). http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/breastfeeding_long-term_effects/en/.

[4] Mead MN. Nutrigenomics: the genome-food interface [J]. Environ Health Perspect, 2007, 115(12): A582-589.

[5] Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. Epigenetic effects of human breast milk [J]. Nutrients, 2014, 6(4): 1711-1724.

[6] Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions [J]. J Am Diet Assoc, 2008, 108(9): 1480-1487.

[7] Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis [J]. Annu Rev Nutr, 2007, 27: 363-388.

[8] Cutfield WS, Hofman PL, Mitchell M, et al. Could epigenetics play a role in the developmental origins of health and disease [J]. Pediatr Res, 2007, 61(5 Pt 2): 68R-75R.

[9] 何必子, 王丹华. 生命早期营养影响远期健康的表观遗传机制 [J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(5): 346-348.

[10] Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review [J]. J Hum Nutr Diet, 2015, 28(Suppl 1): 1-14.

[11] Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics [J]. J Am Diet Assoc, 2006, 106(3): 403-413.

[12] Minekawa R, Takeda T, Sakata M, et al. Human breast milk suppresses the transcriptional regulation of IL-1 β -induced NF- κ B signaling in human intestinal cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 287(5): C1404-1411.

[13] Choi SW, Friso S. Epigenetics: A new bridge between nutrition and health [J]. Adv Nutr, 2010, 1(1): 8-16.

[14] Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, et al. Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications [J]. Br J Nutr, 2007, 97(6): 1064-1073.

[15] Shi L, Oberdoerffer P. Chromatin dynamics in DNA double-strand break repair [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1819(7): 811-819.

[16] Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro [J]. Mol Cell, 1999, 4(4): 611-617.

[17] Wang F, Liu H, Blanton WP, et al. Brd2 disruption in mice causes severe obesity without type 2 diabetes [J]. Biochem J, 2009, 425(1): 71-83.

[18] Verier C, Meirhaeghe A, Bokor S, et al. Breast-feeding modulates the influence of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARG2) Pro12Ala polymorphism on adiposity in adolescents: The Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) cross-sectional study [J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): 190-196.

[19] Cirera S, Birck M, Busk PK, et al. Expression profiles of

- miRNA-122 and its target CAT1 in minipigs (*Sus scrofa*) fed a high-cholesterol diet[J]. *Comp Med*, 2010, 60(2): 136-141.
- [20] Section on breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(3): e827-e841.
- [21] Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(1): 49-74.
- [22] Mulligan P, White NR, Monteleone G, et al. Breast milk lactoferrin regulates gene expression by binding bacterial DNA CpG motifs but not genomic DNA promoters in model intestinal cells[J]. *Pediatr Res*, 2006, 59(5): 656-661.
- [23] Britigan BE, Lewis TS, Waldschmidt M, et al. Lactoferrin binds CpG-containing oligonucleotides and inhibits their immunostimulatory effects on human B cells[J]. *J Immunol*, 2001, 167(5): 2921-2928.
- [24] Li R, Dee D, Li CM, Hoffman HJ et al. Breastfeeding and risk of infections at 6 years[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(Suppl 1): S13-20.
- [25] Hanson LA. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, 81(6): 523-533.
- [26] Patel JA, Nair S, Revai K, et al. Association of proinflammatory cytokines gene polymorphisms with susceptibility to otitis media[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(6): 2273-2279.
- [27] Miljanović O, Cikota-Aleksić B, Likić D, et al. Association of cytokine gene polymorphisms and risk factors with otitis media proneness in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(6): 809-815.
- [28] Barker DJ. Developmental origins of chronic disease[J]. *Public Health* 2012, 126(3): 185-189.
- [29] Koletzko B, Brands B, Poston L, et al. Early Nutrition Project. Early nutrition programming of long-term health[J]. *Proc Nutr Soc*, 2012, 71(3): 371-378.
- [30] Abarin T, Yan Wu Y, Warrington N, et al. The impact of breastfeeding on FTO-related BMI growth trajectories: an application to the Raine pregnancy cohort study[J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(6): 1650-1660.
- [31] Agostoni C, Baselli L, Mazzoni MB. Early nutrition patterns and diseases of adulthood: A plausible link[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(1): 5-10.
- [32] Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2): 305-314.
- [33] Boschetti E, Di Nunzio M, Danesi F, et al. Influence of genotype on the modulation of gene and protein expression by n-3 LCPUFA in rats[J]. *Genes Nutr*, 2013, 8(6): 589-600.
- [34] Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, et al. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence[J]. *JAMA*, 2002, 287(18): 2365-2371.
- [35] Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2006, 333(7575): 945.
- [36] Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, et al. Infant feeding and childhood cognition at ages 3 and 7 years: Effects of breastfeeding duration and exclusivity[J]. *JAMA Pediatr*, 2013, 167(9): 836-844.
- [37] Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(2): e000834.
- [38] Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(44): 17046-17049.
- [39] Chen DY, Stern SA, Garcia-Osta A, et al. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement[J]. *Nature*, 2011, 469(7331): 491-497.
- [40] Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, et al. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 18860-18865.
- [41] Soto-Ramírez N, Karmaus W, Zhang H, et al. Modes of infant feeding and the occurrence of coughing/wheezing in the first year of life[J]. *J Hum Lact*, 2013, 29(1): 71-80.
- [42] Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2008, 20(6): 698-702.
- [43] Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, et al. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179(10): 1153-1167.
- [44] Hong X, Wang G, Liu X, et al. Gene polymorphisms, breastfeeding, and development of food sensitization in early childhood[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(2): 374-381.
- [45] Lockett GA, Patil VK, Soto-Ramírez N, et al. Epigenomics and allergic disease[J]. *Epigenomics*, 2013, 5(6): 685-699.
- [46] Rossnerova A, Tulupova E, Tabashidze N, et al. Factors affecting the 27K DNA methylation pattern in asthmatic and healthy children from locations with various environments[J]. *Mutat Res*, 2013, 741-742: 18-26.

(本文编辑: 俞燕)