

综 述

组蛋白去乙酰化酶 1/2 在多器官缺血缺氧相关疾病中的研究进展

杨志坚, 方泽鸿综述, 王彦峰, 叶启发审校

【摘要】 表观遗传学机制如 DNA 甲基化、泛素化、组蛋白修饰等在多种生物学过程中扮演着重要的角色, 其中组蛋白乙酰化在肿瘤细胞转移增殖、炎症的诱导、心脑血管疾病等方面发挥重要作用。组蛋白去乙酰化酶 1/2 (HDAC1/2) 属于 I 类 HDACs, 在基因调控中发挥重要的表观遗传学修饰作用, 近年来已成为研究癌症、心脑血管等疾病的热点。文章主要就 HDAC1/2 的蛋白质组学的作用机制及在心、脑、肝肾等组织缺血缺氧疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】 组蛋白去乙酰化酶 1/2; 缺血; 缺氧

【中图分类号】 R34

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2019)01-0074-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.01.017

Progress study of HDAC1/2 function in multiorgan under ischemia and anoxia diseases

YANG Zhi-jian, FANG Ze-hong reviewing, WANG Yan-feng, YE Qi-fa checking

(Hepatobiliary Disease Institution, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China)

【Abstract】 Epigenetic mechanisms such as DNA methylation, ubiquitination and histone modification play an important role in a variety of biological processes, among which, histone acetylation plays an important role in tumor cell proliferation and proliferation, inflammation induction, cardiovascular and cerebrovascular diseases. HDAC1/2 (histone acetyltransferase 1/2, HDAC1/2) belongs to class I HDACs and plays an important epigenetic modification role in gene regulation. Recently, it has become a hot spot for studying cancer cardiovascular and cerebrovascular diseases. We will summarize the research of HDAC1/2 in heart, brain, liver and kidney related hypoxic-ischemic diseases in this article.

【Key words】 histone acetyltransferase 1/2; ischemia; anoxia

0 引 言

组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和去乙酰基酶 (histone deacetylase, HDACs) 相互拮抗, 共同修饰组蛋白中赖氨酸残基侧链, 调节组蛋白和非组蛋白的乙酰化状态。HATs 将疏水乙酰基转移到组蛋白 N 端赖氨酸残基, 中和一个正电荷, 减小 DNA 与组蛋白间的静电引力, 染色质舒展易于解聚, 有利于转录因子、调节因子复合物、

RNA 合成酶与 DNA 模板相结合, 激活基因转录。HDACs 功能相反, 使染色质形成“闭合”构象, 抑制基因转录^[1]。

目前人类鉴定出 18 种共 IV 类 HDACs, 其中 I 类为锌离子依赖型、去乙酰化酶 RPD3 同源物, 其定位于胞核及负责细胞核内外信号转导的特点为其发挥乙酰化修饰创造条件。HDAC1/2 在 I 类 HDACs 家族中高度保守的去乙酰化结构域及强赖氨酸残基催化效应, 相比 HDAC3/8 有更高丰度的表达及神经系统发育相关性。HDAC1/2 可双向调控转录, 下调 HDAC1/2 将促进大部分基因表达, 少数基因被抑制。研究发现 HDAC2 转录序列的特点: ①包含了某些转录因子潜在结合位点, 多数与再生、炎性通路有关; ②HDAC2 处于信号转导途径

基金项目: 武汉大学中南医院科技创新培育基金 (cxpy20160032)

作者单位: 430071 武汉, 武汉大学中南医院肝胆疾病研究院 (杨志坚、方泽鸿、王彦峰、叶启发)

通信作者: 王彦峰, E-mail: yanfengwang@whu.edu.cn

的下游,可快速调节蛋白翻译后修饰,决定表达丰度;③HDAC2 的磷酸化状态影响细胞有丝分裂、染色体转录翻译等过程^[2]。此外,HDAC2 是巨噬细胞中抑制 IL-6 基因转录及脂多糖诱导炎症消退重要的关键酶,与 HDAC1 共同募集到巨噬细胞的 DNA 结合位点,调节炎症相关基因的转录^[3]。研究发现 HDAC1 和 HDAC2 存在交叉调控^[4],在巨噬细胞中,沉默任一种 HDAC1/2 导致另一种的表达增加,整体敲除 HDAC1、2 和 3 导致细胞对 LPS 的炎症反应降低。在 T 淋巴细胞中不同,沉默 HDAC1 代偿性增加 HDAC2 表达,但删除 HDAC2 对 HDAC1 无影响,这种 HDACs 补偿性增加的机制尚不清楚。随着各种 HDACs 泛抑制剂及亚型抑制剂被发现,疾病相关 HDACs 亚型被不断精确,缺血缺氧及继发炎症作为大多数疾病发展重要病理过程,HDAC1/2 发现为其治疗手段开辟新的方向。

1 HDAC1/2 与脑缺血性疾病

脑卒中目前多局限于溶栓及康复治疗,具有严格的治疗时间窗,若把握不佳,则治疗效果差强人意,且缺乏有效的治疗药物,卒中后功能恢复被认为是大脑结构的重塑和神经功能重塑共同作用的结果。近年来,表观遗传学领域的进步为卒中治疗开辟了新途径^[5],其中 I 类 HDACs 代表的乙酰化是目前研究热点之一。既往研究发现在缺血的半暗带,HDAC1 主要在近端轴突表达,HDAC2 在树突细胞、星形细胞胞核/胞体及终足广泛聚集,两者调控下游目的基因转录翻译^[6]。Tang 等^[7]在研究小鼠线栓法建立短暂性大脑中动脉栓塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)发现,HDAC2 在卒中后 3d 表达,2 周后达到峰值;敲除 HDAC2 或使用 SAHA(一种 HDAC1/2 的抑制剂)的小鼠明显提高运动功能,但未观察到梗死灶面积的减小,认为下调 HDAC2 在基因表达水平增加乙酰化相关的神经重塑基因表达,在卒中后延迟恢复阶段发挥神经重塑相关的功能恢复。另外,小胶质细胞/巨噬细胞(M1/M2)动态反映脑缺血再灌注损伤^[8],早期神经保护性的 M2 表型占主导,后期转变为促炎 M1 表型,胸腺细胞来源的蛋白激酶(thymus cell originated protein kinase, TOPK)是新发现在脑缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)具有神经保护作用的丝裂原活化蛋白激酶家族成员,体内外实验证

明了脑 IRI 过程中 TOPK 的过表达显著上调 p-HDAC1 和 p-HDAC2,且 BV2 细胞实验中乙酰化组蛋白 H3 和 H4 增加并呈时间依赖性,调节小胶质细胞/巨噬细胞向 M2 极化,减少 M1 表型 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的炎症因子释放以及增加 TGF- β 阻碍 LPS 联合 IFN- γ 诱导的 M1 型转化。沉默 TOPK 被 HDAC1/2 特异性抑制剂 FK228 逆转,非特异性抑制剂 SAHA 仅部分逆转,有力说明了 TOPK 通过磷酸化 hdac1/2 发挥神经保护作用。小鼠 tMCAO 模型和微胶质细胞氧糖剥夺(oxygen and glucose deprivation, OGD)实验证实了缺血缺氧特异性上调 HDAC1,诱导 TNF- α 、IL-10、CD11b 因子的聚集^[9]。脑卒中后抑制 HDAC2 同样减轻炎症因子及氧自由基释放,而抑制其他 HDACs 无明显效果^[10]。另一研究发现小鼠 tMCAO 中,Sp3/REST/HDAC1/HDAC2 复合体参与脑神经细胞钠钙交换体的表达,由此 HDAC 干预乙酰化 NCX1-Br 可能成为脑卒中药物治疗的策略^[11]。突触后膜谷氨酸受体之一的 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)介导钙离子流,调节神经细胞再生功能,其共激活诱导神经型 NOS 和蛋白质突触后密度-95(the protein postsynaptic density-95, psd-95),诱导神经性 NO 过度释放,造成神经损伤;实验证明抑制 HDAC2 可干扰 nNOS-PSD-95 耦合促进神经再生修复,改善脑卒中预后,过表达 HDAC2 减弱神经细胞的分化功能,进一步证实乙酰化在脑组织及神经修复的重要作用^[12]。另一方面,几乎所有的脑缺血涉及少突胶质细胞,其关联中枢神经髓鞘的形成,易受氧化应激、兴奋氨基酸、营养因子剥夺和细胞凋亡的影响。学者研究少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPCs)发现,卒中 1 周后 HDAC1/2/4b 表达上调,上调 HDAC2 抑制了 Sox2、Wnt 和 Notch 信号,促进卒中后 OPCs 分化为成熟少突胶质细胞,下调 HDAC1 则减少其募集到髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)启动子,抑制 MBP 表达^[13]。另一个可改善大脑缺血性损伤的蛋白 CART,是广泛表达于中枢神经系统的调节神经肽,参与压力应激等多种神经活动事件。研究发现脑缺血或细胞 OGD 诱导 NRSF(神经限制性沉默元件)过表达, NRSF 通过募集 HDAC1 组成共抑制因子复合物 CoREST/mSin3/HDAC1 作用于 CRAT 启动子和内含子,从而抑制 CRAT 表达及神经保护

功能^[14]。慢性脑灌注不足中,HDAC2 以时间依赖的方式表达增强,参与脑源性神经营养因子(BDNF)表达下调,导致缺血后认知衰退及神经退行性变^[15]。这与神经退行性疾病和老龄化个体中 HDAC2 表达明显增加的报道一致^[16-18],上调 HDAC2 可负性调节突触形成及神经可塑性相关基因表达,抑制海马区记忆的形成。Gomez-Smith 等^[19]研究发现,缺氧诱导的神经系统编码基因(LIM-only factor 4, LMO4)减少了 HDAC2 在 STAT3 位点的募集并激活 JAK2/STAT3 信号通路,改善脑缺血及神经细胞的凋亡。

总之,HDAC1/2 在神经细胞的生长、分化、增殖、炎症及氧化应激过程调控基因表达。目前泛抑制剂已用于临床试验并取得较好效果,但缺点在于不可避免因抑制其他亚型带来不良反应,需要更加精确靶向疾病发生机制中的 HDAC 亚型,这将是今后脑卒中治疗领域强吸引力的话题之一。

2 HDAC1/2 与心肌疾病

HDACs 是心脏疾病重要的压力应激反应性调节因素。缺氧诱导心肌细胞水肿与细胞生物力学及细胞骨架的改变相关。Li 等^[20]研究发现 H9c2 细胞在缺氧状态下 HDAC1 上调,实验用 MGCD0103 抑制 HDACs,细胞的活力、LDH 分泌、凋亡因子 caspase3、细胞水肿减少,SOD 活性增加;同时细胞表面粒子密度减少,改善缺氧造成的肌动蛋白排列紊乱,骨架网络趋于正常,因此,缺氧状态心肌细胞的水肿证实是骨架蛋白物理形式和 HDAC1 分子生物学相互作用的结果。由此推测,HDAC1 对离子通道相关基因的调控也可能是理想的细胞水肿的治疗策略。另外,在心肌细胞中,E2F4 通过募集 P130/HDAC1 复合物至 E2F4 启动子抑制缺氧诱导的凋亡相关基因(*E2F1*、*p73α* 和 *Apaf1*)的表达。有研究首次发现 HDAC1 定位于心肌细胞线粒体,而非成纤维细胞及内皮细胞,在再灌注早期,HDAC1 与线粒体脱氢酶 SDHA 结合,促进再灌注过程 ROS 的产生,加重线粒体损伤,在再灌注过程中用特异性 I 类 HDAC 抑制剂可有效保护心肌缺血再灌注损伤^[21]。除抗氧化损伤外,Dingar 等^[22]研究发现 HDAC1 是 E2F4-阻遏复合物的的重要组成部分,是心肌细胞主要的抗凋亡活性因子。而在 E2F 家族蛋白的另一研究中发现,在缺氧的心室肌细胞中,

E2F-1 表达增多并直接结合 Bnip3 启动子(Bnip3 是 *Bcl-2* 基因家族成员,选择性在细胞凋亡和缺血性损伤中表达,参与线粒体膜蛋白的丢失和线粒体 MPT 开放),阻碍了抑制效应的 NF- κ B/p65 亚基及 HDAC1 募集到 Bnip3 启动子上,诱导线粒体性细胞凋亡^[23]。HDAC1 在心肌细胞中发挥诱导凋亡/抗凋亡的作用尚待深入研究。

3 HDAC1/2 与肝肾损伤

HDAC1/2 参与肾缺血再灌注、炎症、氧化应激导致急性肾损伤和肾纤维化改变。Li 等^[24]发现肾 IRI 损伤上调活化转录因子 3,募集 HDAC1 至 ATF/NF- κ B 在 IL-6 和 IL-12b 启动子位点,干扰 NF- κ B 的结合,抑制炎症基因的转录。另外,其他研究证实,在缺血缺氧应激性肾损伤诱导上调 HDAC2,参与 TGF- β 介导的炎症反应,包括下调抗凋亡蛋白骨成形蛋白 7 的表达,诱导肾小管上皮细胞的凋亡^[25-26]。缺血后期肾细胞纤维化,HDAC1 降低细胞外基质中 E-钙黏蛋白启动子活性,下调其表达,参与细胞迁徙转移,减轻上皮间质化^[27]。近段肾小管上皮细胞的增殖是肾损伤后肾细胞再生的重要因素,关系缺血缺氧肾损害的代偿功能。研究发现 I 类 HDACs (HDAC1/3/8, 非 HDAC2) 在肾小管上皮细胞表达丰富,参与上皮生长因子受体磷酸化,激活下游信号转导与转录激活因子磷酸化,作用于细胞周期蛋白 CyclinD1 和增殖细胞核抗原,诱导细胞增殖,修复损伤,选择性抑制剂 MS-275 抑制 HDAC1 或敲除 HDAC1 阻断 EGFR/STAT3 增殖通路,证实 HDAC1 在肾损伤修复的调控作用^[28]。在肝细胞中发现有同样影响,I 类 HDACs 参与肝大部分切除术后肝细胞增殖^[29-30]。肝 IRI 诱导肝细胞 HDAC1 发生磷酸化并失活 HDAC1,诱导细胞核内高迁移率组蛋白乙酰化释放到胞外,促进 TLR4 介导的炎症因子释放造成肝 IRI 损伤^[31]。

4 HDAC1/2 与视网膜缺血性疾病

Fan 等^[32]在实验中对小鼠视网膜进行缺血 45 min,发现 I 类 HDACs 活性相比对照组增加了 21% 左右,其中 HDAC1/2 活性增加占 90%。暗示 HDAC1/2 在视网膜缺血损伤的重要性。HDAC2 定位于视网膜的内核层、外核层,神经节细胞层,正常状态下 HDAC2 的活性占据大约 35% 的 I 类 HDACs

的活性。敲除 HDAC2 缺血组发现较正常缺血组的视网膜, 视网膜电流图 α/β 波减少, 推测下调 HDAC2 可减少视网膜的变性, 保护视网膜的缺血性损伤^[33]。HDACs 泛抑制剂 VPA 上调 P300 (HATs 一种), 减少 HDAC1 在 HSP70 启动子募集, 诱导 HSP70 乙酰化激活表达, 联合下调 APAF-1, 减少凋亡体的产生及细胞色素 C 的释放, 减轻视网膜缺血再灌注损伤^[34]。另外, 在缺血性神经节细胞中, 药物 IPRG001 干预使 HDAC2 亚硝基化失活和激活 nNOS/NO 通路, 诱导视黄醛 β 受体激活, 保护视神经且促进受损神经轴突的生长^[35]。

5 HDAC1/2 与其他疾病

SIN3A 参与缺氧诱导 75%~91% 的下调基因和 47%~51% 的上调基因转录。研究发现缺氧状态下, SIN3A 和 HDAC1/HDAC2 构成辅助遏制物, 联合 HIF 下游的特异性肿瘤增殖抑制基因 *MXI1* 和 *E2F7*, 抑制缺氧诱导基因的表达^[36]。脂肪源性的间充质干细胞在缺氧过程中会诱导 HIF-1 α 及 VEGF-A, 以及生存基因 *HDAC1*、*Bcl-2*、*DNMT1* 的表达^[37]。氧正常情况下, HIF-1 α 表达正常但不断降解; 在缺氧下, HIF-1 α 降解速度减慢且蛋白稳定性增加, 可转位至细胞核内启动靶基因的转录, HIF-1 α 结合 *HDAC2* 基因, 使之发生了磷酸化、羟基化失活, 抑制 Nrf2 通路介导的抗氧化应激反应, 导致肺部炎症反应和肺气肿的发生^[38]。人脐静脉内皮细胞 IRI 诱导上调 MKP-3, 通过去磷酸化并失活 ERK1/2, 募集 HDAC1 至 eNOS 启动子, 抑制了内皮 NO 生成和 eNOS 生成^[39]。睾丸细胞缺氧诱导 HDAC2 表达升高, p53 发生脱乙酰化改变, 抑制 p53 介导的细胞凋亡, 同时, 用 HDAC 抑制剂预处理诱导了粗线期精母细胞的凋亡, 减慢了细胞有丝分裂, 表明 HDAC2 可能是睾丸 IRI 缺血期间减数分裂不可或缺的关键酶^[40]。低氧 (1%~5%) 产生 HIF α , 诱导 DEC1 (分化胚胎软骨细胞), 通过辅阻遏物 c/EBP β 和募集 HDAC1 至 PPAR γ 2 启动子, 去乙酰的启动子抑制 PPAR γ 2 表达, 减少脂肪的形成^[41]。

6 结 语

HDAC1/2 几乎分布于全部细胞核, 作为重要的表观遗传学修饰调控几乎大多数细胞生命活动, 包括染色质重塑、细胞增殖、分化、代谢、凋亡、衰老和

迁徙等, 提示是一个具有极大潜力的研究靶点。缺血、缺氧及级联炎症反应、再生修复是大多数疾病发展过程, 如何针对性地减轻损伤尚待深度挖掘。目前, HDACs 抑制剂如 SAHA、VPA、FK228 及各种新型衍生药物已被发现, 集中于临床肿瘤及神经退行性疾病治疗, 取得显著的治疗效果。在缺血再灌注损伤性疾病领域, 特异性抑制剂的出现、基因敲除及干扰技术给探索 HDAC 亚型在信号转导及基因表达调控方面的研究提供了便利, 但各抑制剂干预时间窗、药物作用时间以及副作用尚需要进一步界定和考量。

[参考文献]

- [1] Lin YY, Kiihl S, Suhail Y, *et al.* Functional dissection of lysine deacetylases reveals that HDAC1 and p300 regulate AMPK [J]. *Nature*, 2012, 482(7384): 251-255.
- [2] Durham BS, Grigg R, Wood IC. Inhibition of histone deacetylase 1 or 2 reduces induced cytokine expression in microglia through a protein synthesis independent mechanism [J]. *J Neurochem*, 2017, 143(2): 214-224.
- [3] Zhang Q, Zhao K, Shen Q, *et al.* Tet2 is required to resolve inflammation by recruiting Hdac2 to specifically repress IL-6 [J]. *Nature*, 2015, 525(7569): 389-393.
- [4] Jeong Y, Du R, Zhu X, *et al.* Histone deacetylase isoforms regulate innate immune responses by deacetylating mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 [J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(4): 651-659.
- [5] Tsai HD, Wu JS, Kao MH, *et al.* Clinacanthus nutans Protects Cortical Neurons Against Hypoxia-Induced Toxicity by Downregulating HDAC1/6 [J]. *Neuromolecular Med*, 2016, 18(3): 274-282.
- [6] Baltan S, Bachleda A, Morrison RS, *et al.* Expression of histone deacetylases in cellular compartments of the mouse brain and the effects of ischemia [J]. *Transl Stroke Res*, 2011, 2(3): 411-423.
- [7] Tang Y, Lin YH, Ni HY, *et al.* Inhibiting Histone Deacetylase 2 (HDAC2) Promotes Functional Recovery From Stroke [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e007236.
- [8] Han Z, Zhao H, Tao Z, *et al.* TOPK Promotes Microglia/Macrophage Polarization towards M2 Phenotype via Inhibition of HDAC1 and HDAC2 Activity after Transient Cerebral Ischemia [J]. *Aging Dis*, 2018, 9(2): 235-248.
- [9] Wang J, Zhao H, Fan Z, *et al.* Long Noncoding RNA H19 Promotes Neuroinflammation In Ischemic Stroke by Driving Histone Deacetylase 1-Dependent M1 Microglial Polarization [J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2211-2221.
- [10] Lin YH, Dong J, Tang Y, *et al.* Opening a new time window for treatment of stroke by targeting HDAC2 [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(28): 6712-6728.
- [11] Formisano L, Guida N, Valsecchi V, *et al.* Sp3/REST/HDAC1/HDAC2 Complex Represses and Sp1/HIF-1/p300 Complex Acti-

- vates ncx1 Gene Transcription, in Brain Ischemia and in Ischemic Brain Preconditioning by Epigenetic Mechanism[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(19):7332-7348.
- [12] Luo CX, Lin YH, Qian XD, *et al.* Interaction of nNOS with PSD-95 negatively controls regenerative repair after stroke [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(40):13535-13548.
- [13] Kassis H, Chopp M, Liu XS, *et al.* Histone deacetylase expression in white matter oligodendrocytes after stroke[J]. *Neurochem Int*, 2014, 77:17-23.
- [14] Zhang J, Wang S, Yuan L, *et al.* Neuron-restrictive silencer factor (NRSF) represses cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) transcription and antagonizes cAMP-response element-binding protein signaling through a dual NRSE mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(51):42574-42587.
- [15] Wan Q, Ma X, Zhang ZJ, *et al.* Ginsenoside Reduces Cognitive Impairment During Chronic Cerebral Hypoperfusion Through Brain-Derived Neurotrophic Factor Regulated by Epigenetic Modulation[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4):2889-2900.
- [16] 林佳美, 罗佛全. 孕早期母体丙泊酚暴露对子代学习记忆和组蛋白去乙酰化酶的影响[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(8):804-807.
- [17] Gräff J, Rei D, Guan JS, *et al.* An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain[J]. *Nature*, 2012, 483(7388):222-226.
- [18] Singh P, Thakur MK. Reduced recognition memory is correlated with decrease in DNA methyltransferase1 and increase in histone deacetylase2 protein expression in old male mice[J]. *Biogerontology*, 2014, 15(4):339-346.
- [19] Gomez-Smith M, Qin Z, Zhou X, *et al.* LIM domain only 4 protein promotes granulocyte colony-stimulating factor-induced signaling in neurons[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(6):949-957.
- [20] Li Y, Zhang Z, Zhou X, *et al.* Histone Deacetylase 1 Inhibition Protects Against Hypoxia-Induced Swelling in H9c2 Cardiomyocytes Through Regulating Cell Stiffness[J]. *Circ J*, 2017, 82(1):192-202.
- [21] Herr DJ, Baarine M, Aune SE, *et al.* HDAC1 localizes to the mitochondria of cardiac myocytes and contributes to early cardiac reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 114:309-319.
- [22] Dingar D, Konecny F, Zou J, *et al.* Anti-apoptotic function of the E2F transcription factor 4 (E2F4)/p130, a member of retinoblastoma gene family in cardiac myocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(6):820-828.
- [23] Gang H, Dhingra R, Wang Y, *et al.* Epigenetic regulation of E2F-1-dependent Bnip3 transcription and cell death by nuclear factor- κ B and histone deacetylase-1[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(3):263-266.
- [24] Li HF, Cheng CF, Liao WJ, *et al.* ATF3-mediated epigenetic regulation protects against acute kidney injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(6):1003-1013.
- [25] Ma T, Huang C, Xu Q, *et al.* Suppression of BMP-7 by histone deacetylase 2 promoted apoptosis of renal tubular epithelial cells in acute kidney injury[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10):e3139.
- [26] Hsing CH, Lin CF, So E, *et al.* α 2-Adrenoceptor agonist dexmedetomidine protects septic acute kidney injury through increasing BMP-7 and inhibiting HDAC2 and HDAC5[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(10):1443-1453.
- [27] Choi SY, Kee HJ, Kurz T, *et al.* Class I HDACs specifically regulate E-cadherin expression in human renal epithelial cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(12):2289-2298.
- [28] Tang J, Yan Y, Zhao TC, *et al.* Class I histone deacetylase activity is required for proliferation of renal epithelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(3):244-254.
- [29] Huang J, Barr E, Rudnick DA. Characterization of the regulation and function of zinc-dependent histone deacetylases during rodent liver regeneration[J]. *Hepatology*, 2013, 57(5):1742-1751.
- [30] Ke Q, Yang RN, Ye F, *et al.* Impairment of liver regeneration by the histone deacetylase inhibitor valproic acid in mice[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2012, 13(9):695-706.
- [31] Evankovich J, Cho SW, Zhang R, *et al.* High mobility groupbox 1 release from hepatocytes during ischemia and reperfusion injury is mediated by decreased histone deacetylase activity[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51):39888-39897.
- [32] Fan J, Alsarraf O, Chou CJ, *et al.* Ischemic preconditioning, retinal neuroprotection and histone deacetylase activities[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 146:269-275.
- [33] Fan J, Alsarraf O, Dahrouj M, *et al.* Inhibition of HDAC2 protects the retina from ischemic injury[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6):4072-4080.
- [34] Michels AJ, Hagen TM, Frei B. Human genetic variation influences vitamin C homeostasis by altering vitamin C transport and antioxidant enzyme function[J]. *Annu Rev Nutr*, 2013, 33:45-70.
- [35] Koriyama Y, Takagi Y, Chiba K, *et al.* Requirement of retinoic acid receptor β for genipin derivative-induced optic nerve regeneration in adult rat retina[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71252.
- [36] Tiana M, Acosta IB, Puente SL, *et al.* The SIN3A histone deacetylase complex is required for a complete transcriptional response to hypoxia[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(1):120-133.
- [37] Lee J, Byeon JS, Lee KS, *et al.* Chondrogenic potential and anti-senescence effect of hypoxia on canine adipose mesenchymal stem cells[J]. *Vet Res Commun*, 2016, 40(1):1-10.
- [38] Xu H, Dai Y, Xia M, *et al.* Effects of smoking on expressions of HIF-1 α and HDAC2 in asthmatic mice[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94(34):2699-2703.
- [39] Yang D, Xie P, Liu ZH. Ischemia/Reperfusion-Induced MKP-3 Impairs Endothelial NO Formation via Inactivation of ERK1/2 Pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e42076.
- [40] Hou W, Dong Y, Zhang J, *et al.* Hypoxia-induced deacetylation is required for tetraploid differentiation in response to testicular ischemia-reperfusion (IR) injury[J]. *J Androl*, 2012, 33(6):1379-1386.
- [41] Park YK, Park H. Differentiated embryo chondrocyte 1 (DEC1) represses PPAR γ 2 gene through interacting with CCAAT/enhancer binding protein β (C/EBP β) [J]. *Mol Cells*, 2012, 33(6):575-581.

(收稿日期:2018-05-18; 修回日期:2018-07-20)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铿烽)