

• 综述 •

组蛋白修饰与糖尿病肾病

曹子彧 马东红

河南省新乡医学院第一附属医院肾脏病医院, 卫辉 453100

通信作者: 马东红, Email: dhmasrmu@163.com



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

【摘要】 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种以持续性蛋白尿和肾功能进行性下降为特征的临床综合征,是一种典型的肾小球疾病,发病率逐年上升,已成为终末期肾病最常见的原因。明确DN的发病机制显得尤为重要,越来越多的证据表明,DN的发病不仅受经典信号通路的调控,还受组蛋白修饰、DNA甲基化和非编码RNA等表观遗传机制的调控。随着研究的进展,组蛋白修饰在DN发病中的作用相继被揭示,本文就组蛋白修饰在DN发病中的作用以及对DN的治疗前景做一详细概述。

【关键词】 糖尿病肾病;表观遗传学;组蛋白修饰

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目(182102310585);河南省高等学校重点科研项目(17A320026);河南省医学科技攻关计划项目(2018010013)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.01.015

Histone modification in diabetic nephropathy

Cao Zi-yu, Ma Dong-hong

Hospital of Nephrology, First Affiliated Hospital, Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China

Corresponding author: Ma Dong-hong, Email: dhmasrmu@163.com

【Abstract】 Diabetic nephropathy (DN) is a clinical syndrome characterized by persistent proteinuria and progressive decline in renal function. It is a typical glomerular disease. The incidence is rising yearly and it has become the most common cause of end-stage renal disease. It is particularly important to elucidate the underlying pathogenesis of DN. A growing body of evidence has demonstrated that the pathogenesis of DN is not only regulated by classical signaling pathways, but also by such epigenetic mechanisms as histone modification, DNA methylation and non-coding RNA. With the continuous discovery of research, the role of histone modification in the pathogenesis of DN has come into spotlight. This review summarized the role of histone modifications in the pathogenesis of DN and the therapeutic prospects for DN.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Epigenetics; Histone modification

Fund program: Science & Technology Research Project of Henan Provincial Science and Technology Department (182102310585); Key Scientific Research Project of Higher Education Institutions in Henan Province (17A320026); Medical Science & Technology Research Project of Henan Province (2018010013)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.01.015

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种以渐进性蛋白尿和肾功能进行性下降为特征的临床综合征。据报道, DN在糖尿病患者中占20%~50%,是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的最常见原因之一^[1-2]。DN是发达国家ESRD的首要原因,在低、中等收入国家其发病率也在逐年升高^[3]。目前DN以对症治疗为主,缺乏有效的治疗

手段,其发病机制一直是研究的热点。DN的发病涉及多种因素,例如高血糖水平、糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor-1, TGF- β 1)、血管紧张素II(angiotensin II, AngII)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)以及炎性细胞因子^[4-5],此外遗传与表观遗传因素也是引起DN

的重要因素^[6]。表观遗传是指在不改变DNA序列的情况下发生的基因表达和功能的可遗传变化^[7],主要包括DNA和RNA分子的化学修饰,以及组蛋白修饰^[8]。近年来对组蛋白修饰的研究揭示了其在不同疾病中的作用,例如癌症、心脏代谢疾病、炎症疾病、肾脏疾病等。在DN领域,组蛋白修饰的研究为疾病的发展提供了新的认识,为治疗革新提供了可能。本文重点就组蛋白修饰在DN发病中的作用及治疗前景做一论述。

一、组蛋白修饰

染色质结构的核心是高度保守的组蛋白(H3、H4、H2A、H2B和H1),作为构建模块将真核DNA包装成重复的核小体单元,再折叠成高阶的染色质。组蛋白在调节基因转录的机制中是必不可少的,并且是动态调节的组成部分^[9]。两个相同的组蛋白H2A、H2B、H3和H4构成组蛋白八聚体,组蛋白修饰发生在八聚体所暴露的组蛋白氨基末端中。目前已经发现了60多种不同类型的组蛋白修饰,研究较多的是赖氨酸和精氨酸的甲基化和乙酰化。组蛋白修饰受到相关表观遗传修饰酶的严格调控,正因为组蛋白修饰的自身可逆性,使其成为疾病治疗的潜在靶点^[10-11]。

二、组蛋白修饰在DN中的作用

(一)组蛋白甲基化修饰与DN

组蛋白甲基化通常发生在组蛋白核心氨基末端的特定赖氨酸和精氨酸残基中,由组蛋白甲基转移酶及组蛋白去甲基化酶共同调节。每个赖氨酸有三种可能的甲基化状态:与赖氨酸 ϵ -氨基共价键合的单甲基化、双甲基化或三甲基化。而精氨酸可以单甲基化,也可以在胍基的同一个氮原子添加两个甲基基团形成非对称的二甲基化或者添加在不同的两个氮原子形成对称的二甲基化^[12-13]。组蛋白甲基化既可以促进基因的转录也可以抑制基因的转录,例如,H3K4、H3K36和H3K79的赖氨酸甲基化与基因转录激活有关;相反H3K9、H3K27和H4K20的甲基化与基因抑制有关^[14-15]。虽然组蛋白甲基化修饰位点繁多,但目前研究发现组蛋白H3的修饰在DN中起主要作用。

1. 组蛋白单甲基化与DN 组蛋白H3K4单甲基转移酶SET7是DN起病的一种关键表观遗传修饰因子。Yunlei等^[16]研究发现在短暂高糖培养的人动脉内皮细胞中,核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)启动子处Set7和H3K4me1的水平明显升高,导致血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的表达上调,从而引起持续的动脉粥样硬化效应。类似的El-Osta等^[17]研究发现短暂的高糖刺激可以诱导大鼠肾小球系膜细胞组蛋白甲基转移酶set7和H3K4me1高表达,并导致炎症因子表达增加,即使脱离高糖刺激,上述现象仍然会持续。这些研究均表明高血糖“记忆”可以通过表观遗传机制诱导持续的炎症作用。许多糖尿病患者即使血糖控制在正常范围,其糖尿病并发症仍在继续发展,这被称为“血糖记忆现象”^[18]。如前所述这种短暂的高糖刺激所造成的持续性影响可能是“血

糖记忆现象”的原因。除高血糖刺激外,有研究发现糖尿病小鼠血脂的异常如12/15-LO及其氧化脂质产物的增加也可以通过影响SET7的水平介导与DN相关促纤维化基因的表达^[19]。

2. 组蛋白多甲基化与DN SUV39H1是组蛋白H3K9的三甲基转移酶,最初的研究发现在高糖条件下其在多种细胞中发挥抑制炎症的作用,并与糖尿病血管并发症有着密切的联系^[20-22]。随后Wang等^[23]研究发现在高糖培养的人肾小管上皮细胞株(HK-2)中SUV39H1和H3K9me3处于一种动态的变化,SUV39H1的表达在初期升高,使得H3K9me3在炎症因子的启动子区域富集,抑制炎症因子表达,而随着葡萄糖浓度的增加和刺激时间的延长,SUV39H1表达水平反而降低,使H3K9me3水平下调,最终导致炎症因子的水平升高,上述现象同样发生在DN患者中。SUV39H1和H3K9me3的水平变化是对炎症的一种负反馈调节,而高糖的刺激打破了这种负反馈机制,使机体对炎症的抑制作用减弱,从而加剧了疾病的进展。

组蛋白H3K27可以单甲基化、双甲基化以及三甲基化,目前研究最多的是组蛋白H3K27三甲基化(H3K27me3)。Majumder等^[24]研究表明糖尿病小鼠足细胞中H3K27me3的缺失会促进有丝分裂后足细胞的去分化进而加速DN的进展,而H3K27me3的增加则具有相反的作用。Jia等^[25]研究发现在糖尿病小鼠中H3K27me3和组蛋白甲基转移酶Ezh2具有抑制肾小球炎症和纤维化的作用。此外Lin等^[26]研究发现在糖尿病小鼠中组蛋白去甲基化酶KDM6A既能通过降低组蛋白H3K27me3的水平来促进肾小球炎症的进展,还能够通过上调下游目标Kruppel样因子10(kruppel-like factor 10, KLF10)以及正反馈回路来加重足细胞的损伤。

(二)组蛋白乙酰化修饰与DN

组蛋白乙酰化修饰包括组蛋白的乙酰化和去乙酰化,分别受组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)的调节。组蛋白乙酰化修饰的模式相对单一,组蛋白乙酰化通常与转录激活相关,因为乙酰基可以减少DNA的负电荷,使染色质更易被转录因子(transcription factors, TF)及其共激活剂利用。相反去乙酰化通常会使染色质构象更紧密,导致转录抑制^[27]。

1. 组蛋白乙酰化与DN 组蛋白乙酰转移酶p300和CREB结合蛋白(CBP)是组蛋白乙酰化的转录共激活子,可介导H3KAc。Yuan等^[28]研究发现在高糖培养的大鼠系膜细胞中,p300/CBP募集于促纤维化基因pa1和p21启动子区,使Smad和Sp1结合位点上H3K9ac和H3K14ac的水平升高,促进纤维化基因的表达。随后Xu等^[29]研究发现糖尿病小鼠的肾小管上皮细胞中Myocardin相关转录因子-A(MRTF-A)的表达上调,使p300和WDR5募集于胶原蛋白启动子区致使转录激活,导致细胞外基质蛋白在肾小球系膜区沉积。此外相关临床研究发现在中国糖尿病人群中,p300的基因多态性也与DN的发生密切相关^[30]。近期Li等^[31]发现糖尿病大鼠中C肽(CP)能够阻止NF- κ B受体募集p300以及与诱

导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的结合,降低H3K9ac并抑制iNOS的表达从而延缓DN的病理进展。

2. 组蛋白去乙酰化与DN 去乙酰基转移酶(HDAC)能将组蛋白和非组蛋白上的 ϵ -N-乙酰基去除,至今发现了18种不同的HDAC酶,根据它们与酵母HDAC的同源性被分为四类,包括需要 Zn^{2+} 才能产生酶效应的“经典家族”(I类、II类和IV类)和需要使用 NAD^+ 作为辅助因子的III类HDAC^[32]。HDAC9属于“经典家族”中的一员,研究发现它在高糖处理的小鼠足细胞以及糖尿病小鼠和DN患者的肾组织中的表达显著上调,敲除HDAC9的小鼠足细胞在高糖培养时可通过JAK2/STAT3途径显著抑制高糖诱导的活性氧(ROS)生成、细胞凋亡和炎症反应,并通过降低Nephron和Podocin的表达水平来减轻足细胞损伤^[33]。同属于“经典家族”中的HDAC4在糖尿病小鼠体内能够引起足细胞损伤,是肾脏损伤与DN自噬减少相关联的一环^[34]。目前发现“经典家族”中的HDAC2/4/5/9在许多糖尿病患者的肾活检组织中高表达,其中HDAC2/4/5表达水平与估算肾小球滤过率呈负相关,有研究发现抑制糖尿病小鼠HDAC2/4的表达能够减少促炎介质的产生,进而减轻肾小球足细胞损伤和系膜扩张并延缓肾小球硬化^[34-36]。另一类HDAC是sirtuins,它属于III类HDAC,包括SIRT1-7,与衰老、转录、凋亡和炎症有关^[37]。Xu等^[38]观察到部分DN患者肾脏的Sirt1、SIRT3、SIRT4和SIRT6表达水平降低。Liu等^[39]研究发现糖尿病小鼠中SIRT6通过提高组蛋白H3K9的去乙酰化水平来抑制Notch1和Notch4的转录发挥抗炎和抗凋亡的作用,保护足细胞免受损伤。类似地,Nakatani等^[40]研究发现SIRT1同样可以发挥保护糖尿病小鼠足细胞的作用。如果SIRT1被抑制,转录因子NF- κ B、SATA3、FOXO4、p53、p65和PGC-1 α 的乙酰化水平将会升高,进而诱导细胞凋亡和炎症,导致足细胞损伤。

(三)其他组蛋白修饰与DN

组蛋白修饰参与DN起病的大部分证据来自组蛋白甲基化和乙酰化的研究,然而组蛋白修饰还包括磷酸化、泛素化等。虽然这些修饰具有重要的生物学功能,但其对DN发病的潜在作用很大程度上被忽视了。组蛋白磷酸化是指带负电荷的磷酸基团与组蛋白N末端区域的结合,该过程也是可逆的,磷酸化修饰通常发生在组蛋白的苏氨酸和丝氨酸残基上,组蛋白磷酸化对染色质的结构有着重要影响^[41]。有研究表明糖尿病小鼠以及DN患者体内组蛋白H3丝氨酸残基10(H3Ser10)的磷酸化水平升高^[42]。Alghamdi等^[43]研究发现糖尿病小鼠组蛋白H3Ser10磷酸化水平升高可诱导促炎黏附分子VCAM-1的表达,使肾脏内皮细胞进一步激活并加剧肾脏的炎症状态。此外组蛋白泛素化修饰也是一种重要的表观遗传学修饰,它能影响基因表达的水平 and 状态,如基因沉默和DNA损伤修复^[44],大多数组蛋白的泛素化发生在染色质上,通过异肽键将单个泛素分子连接到组蛋白H2A和H2B的C末端特定赖氨酸残基上。组蛋白H1、H3和H4

可以在体内泛素化,不同组蛋白的泛素化具有不同的功能^[45]。有研究表明在高血糖条件下,抑制性染色质标记组蛋白H2AK119泛素化(H2AK119Ub)和活性标记组蛋白H2BK120泛素化(H2BK120Ub)参与了大鼠肾小球系膜细胞中纤连蛋白和TGF- β 1等因子的表达,同时H2AK119Ub和H2BK120Ub通过调节相关HMT、Set7/9和SUV39H1的表达来调控糖尿病肾纤维化基因的表达,最终加速DN纤维化的进程^[46]。上述研究揭示了泛素化和其他组蛋白修饰的联系。由于组蛋白修饰的种类繁多,多种组蛋白修饰在DN发病中的作用有待进一步发现。

三、组蛋白修饰与DN的治疗前景

由于组蛋白修饰的自身可逆性特点,通过干预组蛋白修饰的进程来治疗疾病早已在其他疾病领域大规模展开,特别是肿瘤领域,相关的HDAC抑制类药物已经上市,以组蛋白修饰为靶点的药物在DN领域有着良好的前景。HDAC类抑制剂一直是DN治疗的研究热点。曲古抑素A是一种I类和II类HDAC抑制剂,研究发现曲古抑素A能够明显减少糖尿病大鼠的蛋白尿和肾组织细胞外基质的产生,减缓肾脏的纤维化^[47]。伏立诺他最初作为抗恶性肿瘤药物上市,也是一种I类和II类HDAC抑制剂,研究发现伏立诺他能够减少糖尿病小鼠体内内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达,进而减少肾脏氧化应激、肾小球基质的增生以及蛋白尿的产生,它还能够通过下调表皮生长因子受体来减轻糖尿病小鼠肾小球的肥大与肾脏的肿大^[48-49]。此外I类和II类HDAC的抑制剂丙戊酸钠和丁酸钠同样能够减轻糖尿病小鼠肾脏的纤维化和炎症进展,进而减缓肾脏疾病的进展^[50-51]。虽然已经对HDAC抑制剂进行了广泛的研究,但HDAC亚型在糖尿病患者肾脏的各个细胞类型中的确切作用仍需进一步研究,以做到更精准的靶向治疗。其他类药物对组蛋白修饰的干预作用也在被发掘,Singh等^[52]发现阿托伐他汀通过干预糖尿病小鼠肾小球系膜细胞的组蛋白乙酰化,对肾脏起到了保护的作用。Goru等^[53]还发现阿司匹林能够提高糖尿病大鼠组蛋白H2AK119的泛素化并降低Set7的蛋白表达,进而抑制糖尿病大鼠的肾脏纤维化。上述研究从经典药物发掘出了新的治疗机制,这可能为防治DN提供了新的研究策略。

四、展望

近年来研究人员对表观遗传特别是组蛋白修饰的关注度越来越高,但只触及了冰山一角,目前已经发现组蛋白修饰在正常和病理条件下对基因表达的调节起到关键的作用。本文综述了组蛋白修饰在DN的病理生理作用以及治疗前景,组蛋白修饰通过多种信号通路导致DN的发生与发展,它们之间的关联及机制尚不明确,有待更多的研究去探明。DN目前仍缺乏有效的治疗手段,在DN领域与组蛋白修饰相关的靶向药物仍然是空白,需要更多研究来推动相关靶向药物的产生。可以相信,探究组蛋白修饰在DN进展中的精确机制及靶点将会对DN的治疗及预防提供巨大帮助。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22: 3-15. DOI: 10.1111/dom.14007.
- [2] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(1 Suppl):A7. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.11.001.
- [3] Dagenais GR, Gerstein HC, Zhang XH, et al. Variations in diabetes prevalence in low-, middle-, and high-income countries: results from the prospective urban and rural epidemiological study [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5):780-787. DOI:10.2337/dc15-2338.
- [4] Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(6):319-330. DOI:10.1038/nrneph.2010.58.
- [5] Qian Y, Feldman E, Pennathur S, et al. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6):1439-1445. DOI:10.2337/db08-0061.
- [6] Sun J, Wang Y, Cui W, et al. Role of epigenetic histone modifications in diabetic kidney disease involving renal fibrosis [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:7242384. DOI:10.1155/2017/7242384.
- [7] Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states [J]. *Science*, 2010, 330(6004):612-616. DOI:10.1126/science.1191078.
- [8] Susztak K. Understanding the epigenetic syntax for the genetic alphabet in the kidney [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(1):10-17. DOI:10.1681/asn.2013050461.
- [9] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications [J]. *Nature*, 2000, 403(6765):41-45. DOI:10.1038/47412.
- [10] Lawrence M, Daujat S, Schneider R. Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression [J]. *Trends Genet*, 2016, 32(1):42-56. DOI:10.1016/j.tig.2015.10.007.
- [11] Falkenberg KJ, Johnstone RW. Histone deacetylases and their inhibitors in cancer, neurological diseases and immune disorders [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(9):673-691. DOI:10.1038/nrd4360.
- [12] Yu C, Zhuang S. Histone methyltransferases as therapeutic targets for kidney diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1393. DOI:10.3389/fphar.2019.01393.
- [13] Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(5):343-357. DOI:10.1038/nrg3173.
- [14] Sims RJ III, Nishioka K III, Reinberg D III. Histone lysine methylation: a signature for chromatin function [J]. *Trends Genet*, 2003, 19(11):629-639. DOI:10.1016/j.tig.2003.09.007.
- [15] Tolsma TO, Hansen JC. Post-translational modifications and chromatin dynamics [J]. *Essays Biochem*, 2019, 63(1):89-96. DOI:10.1042/ebc20180067.
- [16] Yunlei D, Qiuling F, Xu W, et al. Transient high-glucose stimulation induces persistent inflammatory factor secretion from rat glomerular mesangial cells via an epigenetic mechanism [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5):1747-1754. DOI:10.1159/000493619.
- [17] El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(10):2409-2417. DOI:10.1084/jem.20081188.
- [18] Cencioni C, Spallotta F, Greco S, et al. Epigenetic mechanisms of hyperglycemic memory [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 51:155-158. DOI:10.1016/j.biocel.2014.04.014.
- [19] Yuan H, Reddy MA, Deshpande S, et al. Epigenetic histone modifications involved in profibrotic gene regulation by 12/15-lipoxygenase and its oxidized lipid products in diabetic nephropathy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(7):361-375. DOI:10.1089/ars.2015.6372.
- [20] Yang B, Yang J, Bai J, et al. Suv39h1 protects from myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(4):1176-1185. DOI:10.1159/000358686.
- [21] Villeneuve LM, Reddy MA, Lanting LL, et al. Epigenetic histone H3 lysine 9 methylation in metabolic memory and inflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells in diabetes [J]. *PNAS*, 2008, 105(26):9047-9052. DOI:10.1073/pnas.0803623105.
- [22] Li MF, Zhang R, Li TT, et al. High glucose increases the expression of inflammatory cytokine genes in macrophages through H3K9 methyltransferase mechanism [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36(1):48-61. DOI:10.1089/jir.2014.0172.
- [23] Wang J, Yan W, Peng X, et al. Functional role of SUV39H1 in human renal tubular epithelial cells under high-glucose ambience [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1):1-10. DOI:10.1007/s10753-017-0657-7.
- [24] Majumder S, Thieme K, Batchu SN, et al. Shifts in podocyte histone H3K27me3 regulate mouse and human glomerular disease [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1):483-499. DOI:10.1172/jci95946.
- [25] Jia Y, Reddy MA, Das S, et al. Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor- β 1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(34):12695-12707. DOI:10.1074/jbc.ra119.007575.
- [26] Lin CL, Hsu YC, Huang YT, et al. A KDM6A-KLF10 reinforcing feedback mechanism aggravates diabetic podocyte dysfunction [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(5):e9828. DOI:10.15252/emmm.201809828.
- [27] Avvakumov N, Côté J. The MYST family of histone acetyltransferases and their intimate links to cancer [J]. *Oncogene*, 2007, 26(37):5395-5407. DOI:10.1038/sj.onc.1210608.
- [28] Yuan H, Reddy MA, Sun G, et al. Involvement of p300/CBP and epigenetic histone acetylation in TGF- β 1-mediated gene transcription in mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5):F601-F613. DOI:10.1152/ajprenal.00523.2012.
- [29] Xu H, Wu X, Qin H, et al. Myocardin-related transcription factor A epigenetically regulates renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(7):1648-1660. DOI:

- 10.1681/asn.2014070678.
- [30] Tang K, Sun M, Shen J, et al. Transcriptional coactivator p300 and silent information regulator 1 (SIRT1) gene polymorphism associated with diabetic kidney disease in a Chinese cohort [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125 (8) : 530-537. DOI: 10.1055/s-0043-103966.
- [31] Li YN, Li XP, He KY, et al. C-peptide prevents NF- κ B from recruiting p300 and binding to the inos promoter in diabetic nephropathy [J]. *FASEB J*, 2018, 32 (4) : 2269-2279. DOI: 10.1096/fj.201700891r.
- [32] Hadden M, Advani A. Histone deacetylase inhibitors and diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2630. DOI: 10.3390/ijms19092630.
- [33] Liu F, Zong M, Wen X, et al. Silencing of histone deacetylase 9 expression in podocytes attenuates kidney injury in diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33676. DOI: 10.1038/srep33676.
- [34] Wang X, Liu J, Zhen J, et al. Histone deacetylase 4 selectively contributes to podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(4):712-725. DOI:10.1038/ki.2014.111.
- [35] Lin CL, Lee PH, Hsu YC, et al. MicroRNA-29a promotion of nephrin acetylation ameliorates hyperglycemia-induced podocyte dysfunction [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25 (8) : 1698-1709. DOI:10.1681/asn.2013050527.
- [36] Noh H, Oh EY, Seo JY, et al. Histone deacetylase-2 is a key regulator of diabetes- and transforming growth factor- β 1-induced renal injury [J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2009, 297(3): F729-F739. DOI:10.1152/ajprenal.00086.2009.
- [37] Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals; insights into their biological function [J]. *Biochem J*, 2007, 404 (1) : 1-13. DOI: 10.1042/bj20070140.
- [38] Xu L, Natarajan R, Chen Z. Epigenetic risk profile of diabetic kidney disease in high-risk populations [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(3):9. DOI:10.1007/s11892-019-1129-2.
- [39] Liu M, Liang K, Zhen J, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1) : 413. DOI: 10.1038/s41467-017-00498-4.
- [40] Nakatani Y, Inagi R. Epigenetic regulation through SIRT1 in podocytes [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2016, 12(2) : 89-94. DOI: 10.2174/1573402112666160302102515.
- [41] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications [J]. *Cell Res*, 2011, 21 (3) : 381-395. DOI: 10.1038/cr.2011.22.
- [42] Badal SS, Wang Y, Long J, et al. miR-93 regulates Msk2-mediated chromatin remodelling in diabetic nephropathy [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12076. DOI:10.1038/ncomms12076.
- [43] Alghamdi TA, Batchu SN, Hadden MJ, et al. Histone H3 serine 10 phosphorylation facilitates endothelial activation in diabetic kidney disease [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (12) : 2668-2681. DOI: 10.2337/db18-0124.
- [44] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. *Cell*, 2007, 128 (4) : 693-705. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.005.
- [45] Higashi M, Inoue S, Ito T. Core histone H2A ubiquitylation and transcriptional regulation [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316 (17) : 2707-2712. DOI:10.1016/j.yexcr.2010.05.028.
- [46] Gao C, Chen G, Liu L, et al. Impact of high glucose and proteasome inhibitor MG132 on histone H2A and H2B ubiquitination in rat glomerular mesangial cells [J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013:589474. DOI:10.1155/2013/589474.
- [47] Tung C, Hsu Y, Cai C, et al. Trichostatin A ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis through modulation of the JNK-dependent Notch-2 signaling pathway [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1). DOI:10.1038/s41598-017-15162-6.
- [48] Gilbert RE, Huang Q, Thai K, et al. Histone deacetylase inhibition attenuates diabetes-associated kidney growth: potential role for epigenetic modification of the epidermal growth factor receptor [J]. *Kidney Int*, 2011, 79 (12) : 1312-1321. DOI: 10.1038/ki.2011.39.
- [49] Advani A, Huang Q, Thai K, et al. Long-term administration of the histone deacetylase inhibitor vorinostat attenuates renal injury in experimental diabetes through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(5): 2205-2214. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.01.044.
- [50] Sun XY, Qin HJ, Zhang Z, et al. Valproate attenuates diabetic nephropathy through inhibition of endoplasmic *Reticulum* stress-induced apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (1) : 661-668. DOI:10.3892/mmr.2015.4580.
- [51] Dong W, Jia Y, Liu X, et al. Sodium butyrate activates NRF₂ to ameliorate diabetic nephropathy possibly via inhibition of HDAC [J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(1): 71-83. DOI:10.1530/joe-16-0322.
- [52] Singh RS, Chaudhary DK, Mohan A, et al. Greater efficacy of atorvastatin versus a non-statin lipid-lowering agent against renal injury: potential role as a histone deacetylase inhibitor [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38034. DOI:10.1038/srep38034.
- [53] Goru SK, Gaikwad AB. Novel Reno-protective mechanism of Aspirin involves H2AK119 monoubiquitination and Set7 in preventing type 1 diabetic nephropathy [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(3):497-502. DOI:10.1016/j.pharep.2017.11.018.

(收稿日期:2020-10-21)