

• 综述 •

脓毒症相关急性肾损伤中表观遗传学的研究进展

王维 徐继前 尚游

华中科技大学同济医学院附属协和医院重症医学科, 武汉 430022

通信作者: 尚游, Email: you_shanghust@163.com

【摘要】 脓毒症相关急性肾损伤(SAKI)是脓毒症引发的危及生命的严重并发症,其发病机制涉及宿主免疫炎症反应失调、微循环障碍及代谢紊乱等多因素相互作用。研究表明,表观遗传修饰异常,包括 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化等关键修饰的改变,通过动态调控基因表达网络,进而影响细胞代谢重编程、促炎信号通路激活及微血管屏障完整性,与 SAKI 患者临床预后恶化密切相关。作为基因表达调控的核心枢纽,表观遗传修饰通过改变染色质结构和非编码 RNA 表达谱,参与到 SAKI 病程中的免疫稳态失衡、能量代谢异常及微循环功能障碍等关键病理环节。尽管现有证据表明靶向表观遗传调控可能减轻 SAKI 的病理损伤,但其具体分子机制尚未完全阐明。本文系统综述表观遗传修饰在 SAKI 中的调控作用及其分子机制,旨在为深入理解 SAKI 的发病机制和开发新型治疗策略提供理论依据。

【关键词】 脓毒症相关急性肾损伤; 病理机制; 表观遗传修饰; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 非编码 RNA

基金项目: 国家科技重大专项 (2023ZD0506504)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250409-00348

Research progress on epigenetics in sepsis-associated acute kidney injury

Wang Wei, Xu Jiqian, Shang You

Department of Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Shang You, Email: you_shanghust@163.com

【Abstract】 Sepsis-associated acute kidney injury (SAKI) is a life-threatening complication of sepsis, whose pathogenesis involves the intricate interplay of multiple factors, including dysregulated host immune-inflammatory responses, microcirculatory disturbances, and metabolic dysfunction. Aberrations in epigenetic modifications, including DNA methylation and histone acetylation, dynamically modulate gene expression networks, thereby influencing cellular metabolic reprogramming, activation of pro-inflammatory signaling pathways, and disruption of microvascular barrier integrity, are closely associated with adverse clinical outcomes in SAKI patients. As a central regulatory hub of gene expression, epigenetic modifications profoundly participate in key pathological processes of SAKI, including immune homeostasis imbalance, metabolic dysregulation, and microcirculatory dysfunction, through remodeling chromatin architecture and non-coding RNA expression profiles. Although emerging evidence suggests that targeting epigenetic regulation may mitigate SAKI-related pathological damage, the precise molecular mechanisms remain incompletely elucidated. This review systematically summarizes the regulatory roles and molecular mechanisms of epigenetic modifications in SAKI, aiming to provide a theoretical foundation for advancing the understanding of SAKI pathogenesis and developing novel therapeutic strategies.

【Key words】 Sepsis-associated acute kidney injury; Pathological mechanisms; Epigenetic modification; DNA methylation; Histone modifications; Non-coding RNA

Fund program: National Major Science and Technology Project (2023ZD0506504)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250409-00348

脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SAKI)是脓毒症并发急性肾损伤,其特征为肾小球滤过率急剧下降,并伴随少尿和血清肌酐水平升高^[1]。流行病学研究显示,SAKI在脓毒症患者中的发病率可达60%,且与28 d全因病死率显著相关^[2]。SAKI的病理生理机制涉及微循环障碍、代谢紊乱和线粒体功能障碍以及免疫炎症失调等多种因素的相互作用。脓毒症诱导的微循环障碍通过肾内血流分布异常引起肾小管上皮细胞缺血/再灌注损伤和线粒体氧化磷酸化受损^[3]。同时,代谢重编程异常和线粒体三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成障碍共

同触发肾小管上皮细胞程序性死亡^[4]。此外,全身炎症反应过度释放的促炎因子(如肿瘤坏死因子- α 等)通过激活肾脏巨噬细胞引发肾脏炎症级联反应,形成“炎症因子风暴”,并加剧肾实质损失^[5]。上述病理过程不仅直接导致急性肾损伤,还可通过加剧全身炎症反应和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)显著增加患者的病死率^[6]。

当前SAKI临床管理策略涵盖对因治疗和支持性干预,其中抗感染药物、补液和肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)构成核心措施。抗感染治疗作为脓毒症管理

的基石,经验性抗菌药物治疗可降低脓毒症和脓毒性休克的病死率,6 h 后接受抗菌药物治疗的患者病死率相对增加 30%^[7]。液体复苏通过恢复有效循环容量改善肾脏灌注,但需在血流动力学监测下实现个体化滴定,否则过量补液会加重肾脏负担^[8]。对于 SAKI 患者,RRT 作为关键器官支持手段,其最佳启动时机(肌酐动力学、临床指征)与模式选择(连续性、间歇性)仍存学术争议,且尚未被证实能够显著改善患者长期预后^[9]。尽管现行策略可部分控制 SAKI 的进展,但迄今为止尚无特效治疗方法能够显著提高患者的生存率。因此,开发针对 SAKI 病理生理机制的新型治疗靶点(如免疫炎症调节、线粒体功能修复和微循环改善)成为当前研究的前沿领域^[10-11]。通过开发新型生物标志物实现早期风险分层,并设计针对各个病理环节的靶向治疗,是降低 SAKI 发生风险及改善预后的关键方向。

表观遗传学是关注 DNA 序列不变前提下的基因表达调控,通过共价修饰动态调控遗传信息传递,包括 DNA 甲基化、组蛋白翻译后修饰及非编码 RNA 调控,这些修饰通过时空特异性调控基因表达,在细胞功能及环境应激适应性应答中发挥关键作用^[12]。现系统解析 SAKI 表观遗传调控网络,不仅有助于揭示其复杂的病理机制,还能为开发新的治疗靶点和预防措施提供重要的理论框架。

1 SAKI 的病理机制

SAKI 的病理演进呈现多机制级联放大特征,涉及“炎症风暴”、微循环失代偿、代谢-能量网络崩溃及免疫稳态失衡等病理过程,最终导致肾实质结构性损伤与功能性失代偿。首先,脓毒症触发全身炎症反应综合征时,循环中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 等促炎介质持续激活肾脏局部炎症反应,引发肾小管上皮细胞焦亡及微血管屏障功能障碍,形成“炎症-损伤”正反馈环路^[13-14]。其次,微循环障碍表现为肾内血流分布异质性伴内皮细胞功能障碍,内皮细胞损伤导致血流分布不均,凝血-纤溶系统失衡促使微血栓形成,导致毛细血管有效灌注压下降,引发区域性缺氧及炎症介质外渗,诱导肾小管上皮细胞程序性死亡,最终进展为急性肾小管坏死^[10,15-16]。再者,代谢重编程和线粒体功能障碍在 SAKI 中也起关键作用,脓毒症诱导的氧化应激和能量代谢异常导致肾小管细胞能量耗竭及功能障碍。肾小管上皮细胞线粒体复合体 I 活性降低迫使代谢从氧化磷酸化转向有氧糖酵解(沃伯格效应),糖酵解副产物乳酸蓄积,使微环境中酸碱失衡。此外,线粒体损伤释放的线粒体 DNA 通过环状 GMP-AMP 合酶-刺激干扰素基因通路(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes pathway, cGAS-STING)激活 I 型干扰素反应,加剧炎症微环境。虽然这种代偿性代谢转换可短暂维持 ATP 水平,但伴随活性氧(reactive oxygen species, ROS)迅速增加,引发氧化还原失衡,从而影响细胞的正常生理功能和生存能力^[2,17-18]。最后,免疫稳态失衡和细胞凋亡通路的激活进一步放大了肾脏损伤,如未及时干预,细胞进一步出现坏死,导致不可逆的肾脏损害,形成恶性循环^[19-20]。这种多机制级联反应不仅导致急

性肾衰竭,还会使病情进展为慢性肾脏病,显著增加患者的全因病死率^[10]。因此,深入理解 SAKI 的病理机制对于精准治疗策略至关重要。

2 表观遗传修饰

表观遗传学定义为不依赖 DNA 序列改变的基因表达调控体系,其通过可逆的化学修饰实现对遗传信息的精密控制。该系统的关键生物学特性表现为动态可调节性、跨代遗传性及环境响应性,使其能够在细胞增殖或微环境改变过程中实现靶基因的时序性表达调控^[21],其主要调控途径涵盖:① DNA 甲基化修饰;② 组蛋白翻译后修饰(包括乙酰化、甲基化及磷酸化等);③ 非编码 RNA 分子[如微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)]介导的基因沉默机制^[22]。上述表观调控网络在胚胎发育、组织特异性分化以及机体应答炎症反应、氧化代谢失衡等应激状态时均发挥核心调控功能^[23]。

作为表观遗传调控的最常见机制, DNA 甲基化以基因启动子区 CpG 岛(人类基因组中富含 C 碱基和 G 碱基的特有区域)的甲基基团共价结合为特征,通过建立稳定的转录抑制信号参与细胞命运决定和基因沉默进程,其分子效应表现为:① 当甲基化修饰富集于特定基因调控区域时,可形成空间位阻效应阻断转录因子结合^[22]。② 组蛋白翻译后修饰(包括乙酰化、甲基化及近年发现的乳酸化修饰)通过动态重塑染色质三维构象调控基因可及性。临床研究证实,组蛋白 H3K9(组蛋白 H3 上的第 9 个赖氨酸)乙酰化与转录激活呈正相关,而组蛋白 H3K27 三甲基化则通过募集抑制性蛋白复合体实现基因沉默^[21]。③ 非编码 RNA(如 miRNA、lncRNA)作为分子支架,通过碱基互补配对对特异性干预 mRNA 的翻译进程,或直接招募染色质重塑复合物改变表观遗传标记^[24]。这 3 种机制并非独立作用,而是通过复杂的相互作用形成调控网络。例如, DNA 甲基化与组蛋白去乙酰化通常协同作用,共同抑制基因表达;而非编码 RNA 可以通过招募染色质修饰复合物[如多梳抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2)]进一步调节组蛋白修饰状态和基因表达水平^[24]。这种多维调控网络为理解细胞分化异常、环境应激适应及疾病表型转化提供了分子框架。

2.1 表观遗传修饰与微循环障碍: SAKI 的核心病理生理环节涉及微循环稳态失衡。临床观察显示, SAKI 进展期虽可维持甚至升高肾脏总血流量,但肾小管仍呈现进行性缺血缺氧表型,最终导致急性肾衰竭^[25]。这一矛盾现象源于“肾内血流分布重构”,即髓质区微循环灌注量显著降低和皮质血流代偿性增加的病理特征^[26]。脓毒症诱导的内皮细胞损伤导致微血管通透性增加和血管收缩因子(如内皮素 1)的释放,进一步减少肾髓质血流^[27];炎症因子和氧化应激促进微血管结构重塑及纤维化,损害血管的舒张功能^[28];局部炎症反应和代谢产物(如乳酸)的积累加剧微循环障碍,形成恶性循环^[29]。上述病理进程最终触发肾小管上皮细胞凋亡程序,构成 SAKI 不可逆进展的关键驱动因素。因此,

改善肾内微循环障碍可能成为 SAKI 治疗的重要策略之一。

微循环障碍的发生涉及多种因素的相互作用,其中表观遗传修饰发挥了重要作用。表观遗传修饰不仅影响内皮细胞功能,还能促进血管内皮间质转化,加剧炎症反应和白细胞黏附,导致氧自由基损伤和炎症因子释放,最终加重微循环障碍^[30]。研究表明,DNA 甲基化(如 DNA 甲基转移酶 3B)过表达通过诱导 E1A 刺激基因的重组细胞抑制因子(cellular repressor of E1A-stimulated gene, CREG)基因启动子区高甲基化,显著抑制磷酸化的内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮(phosphorylated endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide, p-eNOS/NO)通路,导致内皮功能障碍^[31]。另外,健康者全基因组发现 DNA 甲基化与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)浓度显著关联,说明 DNA 甲基化可以调控 VEGF 浓度从而影响内皮细胞生长^[32]。内皮 DNA 甲基转移酶 1 可以通过抑制乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)的表达驱动血管内皮间质转化进程^[33]。VEGF 受体 2 启动子区组蛋白 H3K27 乙酰化修饰富集是维持血管生成的关键表观标记,赖氨酸乙酰转移酶 7(lysine acetyltransferase 7, KAT7)缺失导致该区域乙酰化水平降低,显著削弱 VEGF 受体 2 介导的血管新生能力^[34]。非编码 RNA 如 miR-126 是生理性血管生成的主要调节因子,激活皮细胞和内皮祖细胞,有助于血管愈合和新血管形成^[35]。综上,多维度表观遗传调控网络通过整合 DNA 甲基化-组蛋白修饰-非编码 RNA 交互作用,在 SAKI 微循环障碍中呈现“内皮功能障碍-血管新生抑制-炎症级联放大”的三联病理效应,为开发表观遗传靶向疗法(如 DNA 转移酶抑制剂、组蛋白乙酰化调节剂)提供了理论依据^[30]。

2.2 表观遗传修饰与代谢重编程: SAKI 的分子病理进程与线粒体功能障碍及代谢表型重塑密切相关。脓毒症应激下,肾小管上皮细胞呈现特征性代谢模式转变,线粒体功能受损导致氧化磷酸化能力下降,细胞能量供应不足,进而促使细胞代谢从有氧转向无氧代谢。DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 构成三重表观遗传调控网络,通过影响代谢相关基因的表达,调控线粒体功能,进而影响细胞的能量代谢。当上述调控机制出现异常时,引发肾小管上皮细胞能量危机,细胞功能发生改变,最终驱动 SAKI 向不可逆损伤阶段进展。

线粒体甲基化通过上调代谢核受体表达,导致线粒体基础呼吸过度激活,进而引发线粒体肿胀。这种代谢应激可诱导线粒体自噬和自噬应激反应,最终导致线粒体功能障碍^[36]。还有研究显示,自闭症患者的 DNA 甲基化与线粒体功能障碍存在显著相关性^[37]。实验研究表明,当归补血汤通过增强组蛋白 H4K12 乙酰化,能够改善线粒体生物合成并缓解认知缺陷^[38]。组蛋白乳酸化作为一种新型表观遗传修饰,能够将代谢与基因调控联系起来^[39],在炎症和缺氧条件下,这种修饰可增强促炎基因的表达,同时改变代谢酶活性,促进无氧糖酵解,从而加剧代谢重编程^[40-41]。此外,非编码 RNA(如 miR-210)被称为“缺氧 miRNA”,其在缺氧环

境下表达上调,并通过靶向多个与线粒体功能相关的转录因子和基因来调控细胞代谢。例如,miR-210 可通过抑制铁硫簇组装蛋白,直接影响线粒体电子传递链功能,进而损害氧化磷酸化效率和能量供应^[42]。综上所述,表观遗传修饰通过调控线粒体功能和代谢重编程,在 SAKI 的病理过程中发挥关键作用,这一发现为深入理解 SAKI 机制及开发新的治疗策略提供了重要的研究方向。

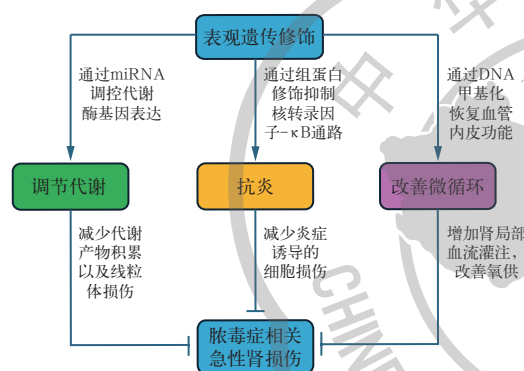
2.3 表观遗传修饰与炎症: 炎症反应异常是 SAKI 的重要病理机制。在脓毒症中,过度的炎症反应会损伤肾脏组织,导致急性肾损伤。表观遗传修饰在调控炎症过程中发挥重要作用,DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和非编码 RNA 等机制通过调控炎症相关基因的表达,直接影响炎症反应的强度和持续时间。表观遗传修饰能够精确调控炎症基因的表达,从而调节炎症因子的产生。当这些调控失常时,促炎因子和核转录因子- κ B 信号通路被持续激活,导致炎症加剧,进而对肾脏造成损伤,最终引发 SAKI。

研究发现,DNA 甲基化可通过抑制辅助性 T 细胞 1 中的白细胞介素-10 表达来促进炎症反应,从而加剧炎症并造成组织损伤^[43]。组蛋白乙酰化通过改变染色质结构激活促炎基因的表达,增加炎症因子的释放。例如,核转录因子- κ B 活性的增强会加剧肾脏炎症反应。环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)调节转录辅激活因子 2 与组蛋白乙酰转移酶 CREB 结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)和 p300(一种能与腺病毒癌蛋白 E1A 相互作用的有多结构域的大分子蛋白质)协同作用,在炎症基因位点沉积与活性转录相关的组蛋白乙酰化标记(如组蛋白 H3K27 乙酰化),从而促进细胞因子表达^[44]。非编码 RNA(如 miR-146a、miR-155)在调控炎症信号通路中也起重要作用,miR-146a 下调会导致核转录因子- κ B 信号失控,促使促炎因子过度产生^[45]。综上所述,表观遗传修饰通过多种机制影响 SAKI 中的炎症调控,揭示了其作为潜在治疗靶点的重要性。

3 表观遗传修饰与 SAKI

近年研究表明,在 SAKI 中,DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等表观遗传机制发生显著改变,且靶向调控这些修饰可有效减轻肾脏损伤并改善预后。在 SAKI 小鼠模型中,组蛋白甲基转移酶 Zeste 基因增强子同源物 2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)基因表达明显上调;通过敲低 EZH2 基因,可以通过表观遗传学促进 Y 染色体性别决定基因-盒转录因子 9(sex-determining region Y-box transcription factor 9 gene, Sox9)的表达,使 Wnt/ β -catenin 信号通路下游靶分子表达上调,促进巨噬细胞迁移,并抑制核转录因子- κ B 表达,下调凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bax 的表达,最终减轻 SAKI 中的细胞凋亡和炎症^[46-47]。此外,有研究发现,SAKI 时乳酸水平升高可促进组蛋白 H3K18 乳酸化,进而上调 RhoA/Rho(一类重要的细胞信号转导蛋白)相关蛋白激酶的表达,诱导 Ezrin 蛋白磷酸化和亚定位,最终激活核转录因子- κ B,导致炎症、细胞凋亡及肾功能不全加剧^[48]。同样,非编码 RNA

在 SAKI 中也发挥重要作用,例如 miR-22-3p 通过抑制磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue, PTEN)通路,在 SAKI 中起到保护作用^[49]。大量研究表明,表观遗传修饰在 SAKI 的发生和发展中扮演重要角色,然而目前对于表观遗传修饰如何具体参与 SAKI 的病理进程尚未完全阐明。现有研究主要集中在表观遗传修饰对炎症信号通路(如核转录因子- κ B、PTEN/蛋白激酶 B 等)的调控作用上。尽管炎症机制被认为是 SAKI 的核心病理环节,但越来越多的研究表明,如微循环障碍、线粒体功能障碍和代谢重编程等其他机制在 SAKI 的发病中也起到不可忽视的作用。因此,通过系统综述表观遗传修饰在 SAKI 发病机制中的作用,不仅可以为理解 SAKI 的复杂病理网络提供更全面的视角,还能为后续研究表观遗传修饰在 SAKI 中的具体机制奠定理论基础,见图 1。更重要的是,这些研究可能为 SAKI 的早期诊断、靶向治疗和预防策略提供新的方向。



注: SAKI 为脓毒症相关急性肾损伤, miRNA 为微小 RNA

图 1 表观遗传修饰与 SAKI 发病机制

4 总结

SAKI 的表观遗传调控研究揭示了其病理机制的复杂性与动态性。DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 通过多层次调控炎症反应、代谢重编程及微循环障碍,形成了 SAKI 的“表观遗传网络”。这突破了传统基因突变研究的静态框架,阐明了表观遗传修饰如何动态整合炎症、代谢与微循环信号,为 SAKI 的病理机制提供了系统性解释。表观遗传修饰的可逆性特征(如 DNA 去甲基化、组蛋白去乙酰化酶抑制)为开发新型干预策略奠定了基础,提供了新的治疗靶点。循环 miRNA 和特异性甲基化标志物有望成为 SAKI 早期诊断及预后评估的非侵入性工具。尽管表观遗传调控机制的研究为 SAKI 治疗带来了希望,但其临床转化仍面临多重挑战。首先,表观遗传网络具有时空动态性,同一修饰在疾病不同阶段可能发挥相反作用,需明确关键调控窗口期,而且药物特异性不足,现有表观遗传药物(如组蛋白去乙酰化酶抑制剂)存在脱靶效应,可能引发心脏毒性或免疫抑制,限制其临床应用。其次,患者之间的个体化差异(如患者遗传背景、表观遗传图谱及合并症的异质性)会导致治疗响应差异,需要建立合适分层标准,以便获得最佳效果。最后,非编码 RNA(如 miRNA 拮抗剂)的肾脏靶向递送效率低下,纳

米载体技术优化也会是临床转化的“瓶颈”。为了克服上述困难,未来的研究应该聚焦以下方向:首先利用单细胞表观组学和时空转录组技术,绘制 SAKI 进展过程中表观遗传修饰的动态图谱,识别阶段特异性关键靶点。然后通过设计肾脏特异性纳米载体,实现表观遗传药物(如抗 miR-155)的精准递送,减少全身毒性,或者应用成簇规律间隔短回文重复序列-去活化 Cas9 系统进行位点特异性表观遗传编辑(如定向去甲基化肿瘤坏死因子- α 启动子),提高治疗特异性。通过整合表观基因组、代谢组和临床数据,构建预测模型,筛选对特定表观遗传治疗敏感的患者亚群,以推动“精准用药”。还需要通过与临床紧密结合,开展多中心的临床试验,验证循环 miRNA 和甲基化标志物的诊断及预后价值,并且将表观遗传药物与传统疗法(如抗菌药物、RRT)联用,通过协同效应降低剂量并增强疗效。

总之,表观遗传学研究为 SAKI 的机制解析和精准治疗开辟了新视角,但其临床应用仍需跨越机制复杂性、技术局限性及个体化差异等多重障碍。未来需通过跨学科合作(如生物学、材料学、临床医学),聚焦“机制-技术-临床”三位一体的创新策略,最终实现从基础研究到临床转化的突破。随着表观遗传编辑技术和个体化医疗的进步,SAKI 的诊疗有望从“一刀切”模式迈向“精准调控”时代,显著改善患者预后与生存质量。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Acute Disease Quality Initiative Group. Sepsis-associated acute kidney injury-treatment standard [J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 39 (1): 26-35. DOI: 10.1093/ndt/gfad142. Erratum in: Nephrol Dial Transplant, 2023, 38 (12): 2858. DOI: 10.1093/ndt/gfad198.
- [2] van der Slikke EC, Star BS, van Meurs M, et al. Sepsis is associated with mitochondrial DNA damage and a reduced mitochondrial mass in the kidney of patients with sepsis-AKI [J]. Crit Care, 2021, 25 (1): 36. DOI: 10.1186/s13054-020-03424-1.
- [3] Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22 (6): 546-553. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000356.
- [4] Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies [J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20 (6): 588-595. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000153.
- [5] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. Kidney Int, 2019, 96 (5): 1083-1099. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
- [6] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury [J]. BMJ, 2019, 364: k4891. DOI: 10.1136/bmj.k4891.
- [7] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [8] Perner A, Prowle J, Joannidis M, et al. Fluid management in acute kidney injury [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (6): 807-815. DOI: 10.1007/s00134-017-4817-x.
- [9] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial [J]. JAMA, 2016, 315 (20): 2190-2199. DOI: 10.1001/jama.2016.5828.
- [10] Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury [J]. Lancet, 2019, 394 (10212): 1949-1964. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.

- [11] Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, et al. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17 (5): 335–349. DOI: 10.1038/s41581-021-00394-7.
- [12] Vaschetto LM. DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA pathways [M/OL]//Vaschetto LM. Epigenetics in crop improvement: safeguarding food security in an ever-changing climate. Cham: Springer, 2024: 15–27 [2025-03-21]. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-73176-1_2. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-73176-1_2.
- [13] Kounatidis D, Vallianou NG, Psallida S, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: where are we now? [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60 (3): 434. DOI: 10.3390/medicina60030434.
- [14] Xu HP, Ma XY, Yang C. Circular RNA TLK1 promotes sepsis-associated acute kidney injury by regulating inflammation and oxidative stress through miR-106a-5p/HMGB1 axis [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 660269. DOI: 10.3389/fmolb.2021.660269.
- [15] Kwiatkowska E, Kwiatkowski S, Dziedzic V, et al. Renal microcirculation injury as the main cause of ischemic acute kidney injury development [J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12 (2): 327. DOI: 10.3390/biology12020327.
- [16] Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, et al. Structure and function of the kidney in septic shock. A prospective controlled experimental study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194 (6): 692–700. DOI: 10.1164/ajrccm.201511-2285OC.
- [17] Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20 (6): 588–595. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000153.
- [18] Li ZZ, Lu S, Li XB. The role of metabolic reprogramming in tubular epithelial cells during the progression of acute kidney injury [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (15): 5731–5741. DOI: 10.1007/s00018-021-03892-w.
- [19] Yang Y, Xu J, Tu J, et al. *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. Extracts improve sepsis-associated acute kidney injury by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and pyroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319 (Pt 1): 117101. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117101.
- [20] Maremonti F, Meyer C, Linkermann A. Mechanisms and models of kidney tubular necrosis and nephron loss [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33 (3): 472–486. DOI: 10.1681/ASN.2021101293.
- [21] Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17 (8): 487–500. DOI: 10.1038/nrg.2016.59.
- [22] Bird A. Perceptions of epigenetics [J]. *Nature*, 2007, 447 (7143): 396–398. DOI: 10.1038/nature05913.
- [23] Zhang LX, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6. Erratum in: *Lancet*, 2012, 380 (9842): 650.
- [24] Chen YN, Jing H, Tang SM, et al. Non-coding RNAs in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 830924. DOI: 10.3389/fphys.2022.830924.
- [25] Molitoris BA. Renal blood flow in sepsis: a complex issue [J]. *Crit Care*, 2005, 9 (4): 327–328. DOI: 10.1186/cc3740.
- [26] Evans RG, Eppel GA, Anderson WP, et al. Mechanisms underlying the differential control of blood flow in the renal medulla and cortex [J]. *J Hypertens*, 2004, 22 (8): 1439–1451. DOI: 10.1097/01.hjh.00000133744.85490.9d.
- [27] Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Blood*, 2003, 101 (10): 3765–3777. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1887.
- [28] Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure [J]. *Kidney Int*, 2002, 62 (5): 1539–1549. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00631.x.
- [29] Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22 (6): 546–553. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000356.
- [30] Cross D, Drury R, Hill J, et al. Epigenetics in sepsis: understanding its role in endothelial dysfunction, immunosuppression, and potential therapeutics [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1363. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01363.
- [31] Liu YX, Tian XX, Liu S, et al. DNA hypermethylation: a novel mechanism of CREG gene suppression and atherosclerogenic endothelial dysfunction [J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101444. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101444.
- [32] Gorenjak V, Vance DR, Dade S, et al. Epigenome-wide association study in healthy individuals identifies significant associations with DNA methylation and PBMC extract VEGF-A concentration [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12 (1): 79. DOI: 10.1186/s13148-020-00874-w.
- [33] Zhao JN, Zhao CR, Yang FF, et al. DNMT1 mediates the disturbed flow-induced endothelial to mesenchymal transition through disrupting β -alanine and carnosine homeostasis [J]. *Theranostics*, 2023, 13 (13): 4392–4411. DOI: 10.7150/thno.84427.
- [34] Yan MS, Turgeon PJ, Man HJ, et al. Histone acetyltransferase 7 (KAT7)-dependent intragenic histone acetylation regulates endothelial cell gene regulation [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (12): 4381–4402. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001383.
- [35] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. The role of miR-126 in embryonic angiogenesis, adult vascular homeostasis, and vascular repair and its alterations in atherosclerotic disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 47–55. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.05.007.
- [36] Theys C, Ibrahim J, Mateiu L, et al. Mitochondrial CpC and CpG DNA hypermethylation cause metabolic stress-induced mitophagy and cholestophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (22): 16412. DOI: 10.3390/ijms242216412.
- [37] Stathopoulos S, Gaujoux R, Lindeque Z, et al. DNA methylation associated with mitochondrial dysfunction in a South African autism spectrum disorder cohort [J]. *Autism Res*, 2020, 13 (7): 1079–1093. DOI: 10.1002/aur.2310.
- [38] Chai GS, Gong J, Wu JJ, et al. Danggui Buxue decoction ameliorates mitochondrial biogenesis and cognitive deficits through upregulating histone H4 lysine 12 acetylation in APP/PS1 mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116554. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116554.
- [39] Izzo LT, Wellen KE. Histone lactylation links metabolism and gene regulation [J]. *Nature*, 2019, 574 (7779): 492–493. DOI: 10.1038/d41586-019-03122-1.
- [40] Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid [J]. *Nature*, 2014, 513 (7519): 559–563. DOI: 10.1038/nature13490.
- [41] Zhang D, Tang ZY, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 2019, 574 (7779): 575–580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
- [42] Pinti MV, Hathaway QA, Hollander JM. Role of microRNA in metabolic shift during heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312 (1): H33–H45. DOI: 10.1152/ajpheart.00341.2016.
- [43] Hwang W, Lee CG, Lee C, et al. Locus-specific reversible DNA methylation regulates transient IL-10 expression in Th1 cells [J]. *J Immunol*, 2018, 200 (5): 1865–1875. DOI: 10.4049/jimmunol.1701162.
- [44] Compton SE, Kitchen-Goosen SM, DeCamp LM, et al. LKB1 controls inflammatory potential through CRTC2-dependent histone acetylation [J]. *Mol Cell*, 2023, 83 (11): 1872–1886. e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.04.017.
- [45] Sabbatinelli J, Giuliani A, Matarichione G, et al. Decreased serum levels of the inflammaging marker miR-146a are associated with clinical non-response to tocilizumab in COVID-19 patients [J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 193: 111413. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111413.
- [46] Li BJ, Xia YQ, Mei SQ, et al. Histone H3K27 methyltransferase EZH2 regulates apoptotic and inflammatory responses in sepsis-induced AKI [J]. *Theranostics*, 2023, 13 (6): 1860–1875. DOI: 10.7150/thno.83353.
- [47] Ma B, Hottiger MO. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling pathway during inflammation [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 378. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00378.
- [48] Qiao J, Tan Y, Liu HC, et al. Histone H3K18 and Ezrin lactylation promote renal dysfunction in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (28): e2307216. DOI: 10.1002/adv.202307216.
- [49] Wang XD, Wang YL, Kong MJ, et al. MiR-22-3p suppresses sepsis-induced acute kidney injury by targeting PTEN [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (6): BSR20200527. DOI: 10.1042/BSR20200527.

(收稿日期: 2025-04-09)

(本文编辑: 保健媛 马英)