

• 综述 •

组蛋白乙酰化修饰在脓毒症中的研究动态

刘如新¹ 唐玉娇¹ 白雪² 陈梦飞² 张玲²¹宁夏医科大学第三临床医学院,银川 750002; ²宁夏回族自治区人民医院急诊科,银川 750002
通信作者:张玲, Email: zhangling_7015@sina.com

【摘要】 脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,其发病机制复杂,病死率高,当前暂无明确有效的治疗药物。表观遗传学修饰是病理、生理条件下基因表达的主要调节方式,研究发现,其在调控脓毒症发生发展中发挥着极大的作用。组蛋白乙酰化修饰作为一种精细的表观遗传学修饰机制,在生命的许多层面上发挥着至关重要的调控作用,其能通过组蛋白乙酰转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)共同调节组蛋白的乙酰化状态,进而改变 DNA 表达,从表观遗传水平动态调控脓毒症相关基因表达。已有研究表明,组蛋白乙酰化能通过调控炎症介质、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、细胞自噬、细胞胞葬、铁死亡、细胞焦亡等不同的分子机制及基因表达参与脓毒症的进展,而这些分子机制有望成为脓毒症治疗的新靶点。此外,随着研究的深入,发现各类选择性/非选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACI)能通过作用于不同的 HDAC 靶点调节组蛋白乙酰化状态,在脓毒性动物模型中显示出减轻脓毒症所致的器官损伤,并改善预后的作用。本文通过进一步归纳组蛋白乙酰化在脓毒症中的作用及应用潜力,为脓毒症的治疗提供新思路。

【关键词】 脓毒症; 组蛋白; 组蛋白乙酰化; 组蛋白去乙酰酶

基金项目: 国家自然科学基金(82260370); 宁夏自然科学基金(2023AAC03462)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241113-00931

Dynamics of histone acetylation modification in sepsisLiu Ruxin¹, Tang Yujiao¹, Bai Xue², Chen Mengfei², Zhang Ling²¹The Third Clinical School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, China; ²Department of Emergency, the People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750002, China

Corresponding author: Zhang Ling, Email: zhangling_7015@sina.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the host's dysregulated response to infection, with a complex pathogenesis and high mortality rate. Currently, there are no clear and effective treatment drugs available. Epigenetic modification serves as a major mechanism regulating gene expression under pathological and physiological conditions, and it has been shown to play a critical role in regulating the occurrence and development of sepsis. Histone acetylation modification, as a sophisticated epigenetic modification mechanism, plays a crucial regulatory role in many aspects of life. It can jointly regulate the acetylation status of histones through histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC), thereby changing DNA expression and dynamically regulating sepsis related gene expression at the epigenetic level. Previous studies have shown that histone acetylation can participate in the progression of sepsis by regulating inflammatory mediators, nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway, autophagy, efferocytosis, ferroptosis, pyroptosis. These mechanisms are promising targets for novel sepsis treatments. In addition, with the deepening of research, it has been found that various selective/non selective histone deacetylase inhibitors (HDACI) can regulate histone acetylation status by acting on different HDAC targets, which has been shown to alleviate organ damage caused by sepsis and improve prognosis in septic animal models. This article further summarizes the role and potential applications of histone acetylation in sepsis, providing new ideas for the treatment of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Histone; Histone acetylation; Histone deacetylase

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82260370); Ningxia Natural Science Foundation of China (2023AAC03462)

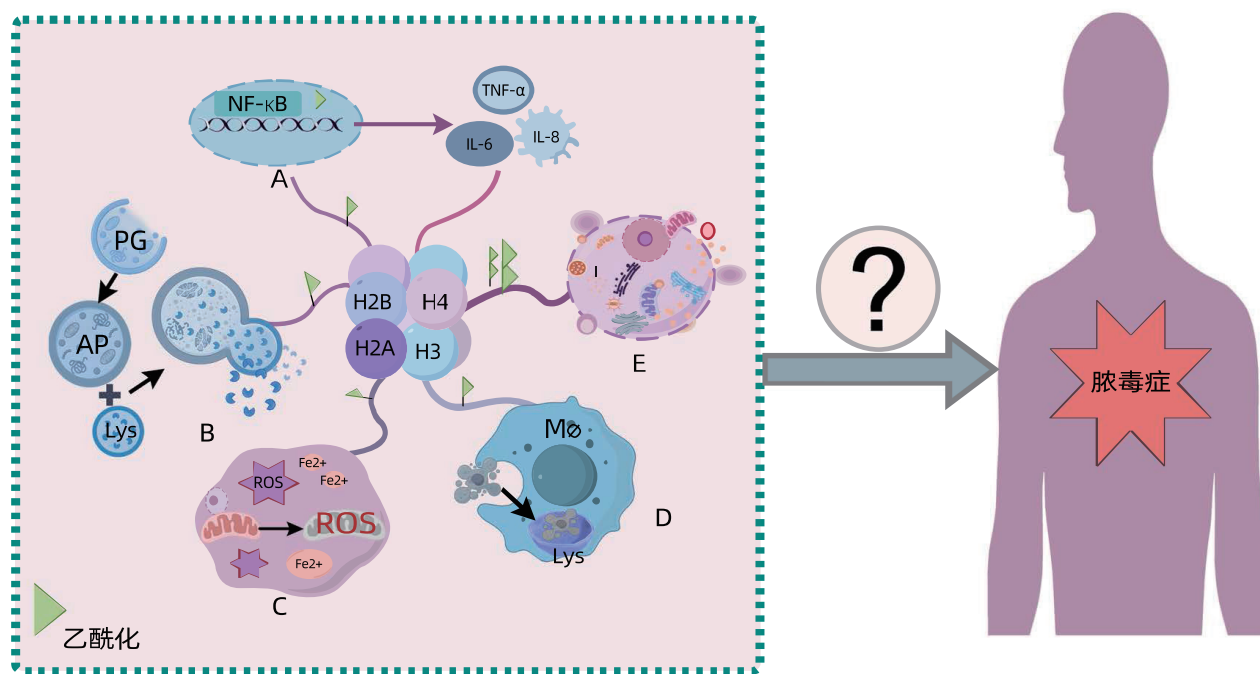
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241113-00931

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1],其病情进展迅速,发病机制复杂,病死率高,尽管近年来临床管理及治疗取得了进展,但其发病率和病死率仍然居高不下,据统计,脓毒症患者 30 d 病死率高达 47%^[2-3]。故目前迫切需要寻找到新的有效的治疗靶点,以期降低脓毒症患者的发病率及病死率。表观遗传修饰是近十年的研究热点,组蛋白乙酰化修饰是表观遗传修饰方式之一,在脓毒症中组蛋白乙酰化修饰参与多种重要的细胞生物学过程,可通过调节炎症基因表达,调控细胞凋亡(自噬、胞

葬)、细胞坏死(铁死亡、焦亡)等^[4],参与脓毒症的发生发展(图 1),现就组蛋白乙酰化修饰在脓毒症中的作用机制及治疗予以综述。

1 基因表达的表观调控

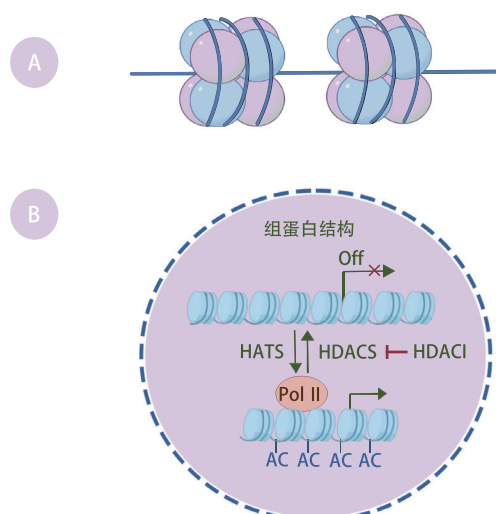
1.1 组蛋白修饰: 表观遗传学是指染色质中的化学变化参与调节基因表达和基因组稳定性,而不涉及 DNA 序列变化,主要包括组蛋白修饰、DNA 甲基化、非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)调控等^[5]。组蛋白修饰在表观遗传学修饰中最为常见,组蛋白主要存在于真核细胞的细胞核中,与 DNA



注：A 为核转录因子-κB (NF-κB) 信号通路，B 为吞噬，C 为铁死亡，D 为胞葬，E 为细胞焦亡；TNF-α 为肿瘤坏死因子-α，IL-6 为白细胞介素-6，IL-8 为白细胞介素-8，PG 为 Phagosome 吞噬小泡，AP 为自噬体，Lys 为溶酶体，ROS 为活性氧，Mφ 为巨噬细胞

图 1 组蛋白乙酰化修饰调控脓毒症的分子机制

结合构成染色质，其最基本的结构是核小体，而核小体由 4 组核心组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 及其周围包裹的 147 个 DNA 碱基对构成 (图 2A)，核心组蛋白末端的氨基受到甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、小泛素样化 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 等共价修饰发挥调控作用，此类修饰主要通过两方面调控基因表达^[6-7]：① 改变染色质的结构，从而促进或抑制 DNA 与核小体之间以及核小体之间的相互作用；② 通过靶向非组蛋白转录调节因子影响基因表达。



注：HAT 为组蛋白乙酰转移酶，HDAC 为组蛋白去乙酰化酶，HDAC1 为组蛋白去乙酰化酶抑制剂，Pol II 为 RNA 聚合酶 II，AC 为组蛋白乙酰化

图 2 组蛋白核小体结构 (A) 及组蛋白乙酰化的调节机制 (B)

1.2 组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 作为组蛋白乙酰化的调节因子：近年来组蛋白乙酰化修饰研究较为广泛，其在改变染色质的结构及基因的表达调控中起核心作用，而 HAT 与 HDAC 共同调节组蛋白的乙酰化状态。基于序列同源性，HAT 被分为三大家族，包括 GNAT 家族、E1A 结合蛋白 P300 (e1A binding protein 5, EP300/p300/KAT3B/CREBBP) 和 MYST 家族^[8]。HAT 在细胞的增殖、分化及 DNA 修复中发挥关键作用，已被视为大多数肿瘤疾病的研究靶点^[9-10]，但靶向脓毒症的研究极少。HDAC 是指一类主要在从组蛋白中去除乙酰基中起作用的酶，根据其在细胞中的分布及作用方式不同被分为四类：I 类 HDAC 包括 HDAC1~3 和 HDAC8；II 类 HDAC 包括 II a 类 (HDAC4、HDAC5、HDAC7 和 HDAC9) 和 II b 类 (HDAC6、HDAC10)；III 类为沉默信息调节因子家族 (sirtuins, SIRT)，是一类依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的组蛋白去乙酰化酶；IV 类包括 HDAC11^[11]。HAT 将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到组蛋白尾部，松散染色质结构促进基因转录，HDAC 使组蛋白去乙酰化，紧缩染色质结构，抑制基因转录 (图 2B)^[12]。组蛋白乙酰化与去乙酰化平衡失调能导致 DNA 表达紊乱，进而促进疾病的发生。研究发现，在系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、关节炎、哮喘和结肠炎等炎症相关疾病的动物实验模型中，调控组蛋白修饰能有效改善动物预后^[13-14]，组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylases inhibitor, HDACI) 具有干扰 HDAC 的能力，其作为调控组蛋白乙酰化的关键方式被广泛应用于脓毒症动物模型研究中，其能有效改善脓毒症

动物的疾病进展,但仍不能明确其具体分子机制,因此需进一步深究。

2 组蛋白乙酰化修饰调控脓毒症的分子机制

2.1 组蛋白乙酰化修饰通过炎症介质调控脓毒症进展:脓毒症起始和进展期间基因表达会巨大变化。Warford 等^[15]研究显示,脓毒症患者尸检脑组织 HDAC6 表达明显增强。另有体外研究发现,脓毒症小鼠组蛋白 H3 和 H4 乙酰化水平明显升高,加速了脓毒症小鼠的疾病进展^[16]。在机体健康的情况下,HAT 与 HDAC 处于平衡状态;当发生脓毒症时,促炎介质的压倒性表达扰乱了 HAT 与 HDAC 的平衡状态以促进促炎基因转录。Chen 等^[17]在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脓毒症细胞模型中发现,LPS 抑制了 HDAC 与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)启动子的结合,增强了 TNF- α 基因的转录,使炎症因子 TNF- α 表达升高。Chen 等^[18]研究发现,细胞中 HADC1 表达下降能使炎症因子白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、TNF- α 等基因启动子区域乙酰化水平升高,促使炎症因子表达增加。但是,Wu 等^[19]却发现组蛋白乙酰化可以间接抑制炎症的发生,HDAC2 能直接结合在转录因子 c-Jun 的启动子上,LPS 刺激后抑制组蛋白乙酰化进而选择性地抑制 c-Jun 的表达,而 c-Jun 能直接结合在促炎基因的启动子上并形成核受体辅阻遏子(nuclear receptor corepressor, NCoR)共压复合物以抑制巨噬细胞中促炎基因的转录。

综上,组蛋白乙酰化与炎症反应密切相关,但组蛋白乙酰化促进或是抑制炎症介质的表达仍有较大争议,可能是由于不同类别 HDAC 在转录调控中的作用靶点不一,导致的结果不同,因此还需要更深层次的研究进一步探索。

2.2 组蛋白乙酰化修饰通过信号通路关键因子调控脓毒症进展:在脓毒症发病机制中炎症介质的释放占据核心地位,而核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是炎症相关基因重要的转录调节因子,NF- κ B 靶基因相关的组蛋白乙酰化使其更易暴露与 NF- κ B 结合区域,促进促炎基因的转录激活。

Lecoeur 等^[20]研究显示,降低促炎基因启动子处的组蛋白 H3 乙酰化水平能降低 NF- κ B 相关基因的表达,并在体外和体内阻止宿主巨噬细胞炎症小体活化,减轻宿主的炎症反应。Rahman 等^[21]研究发现,与未经处理的对照组细胞相比,用 HDACi 处理的细胞中组蛋白的乙酰化水平显著升高,增强的 HAT 活性增加了 NF- κ B 与转录激活因子激活剂蛋白-1(activator protein-1, AP-1)DNA 的结合能力。此外,Yang 等^[22]发现,山豆根多糖(sophora subprostrate polysaccharide, SSP)可通过增加 HDAC 的活性和 HDAC mRNA 表达来降低 H3 及 H4 的乙酰化水平,阻断核中 NF- κ B 的转录水平,进一步抑制炎症细胞因子的基因表达水平,且与对照组相比,实验组 TNF- α 、IL-6 水平较高。

由此可见,控制组蛋白乙酰化水平能减少 NF- κ B 的转录,进而抑制炎症介质的产生,抑制过度炎症反应,提高组织细胞存活能力,在脓毒症治疗中可能发挥重要作用。

2.3 组蛋白乙酰化修饰通过细胞凋亡调节脓毒症:细胞凋亡被认为是细胞内各种生物过程的重要组成部分,包括正常细胞更新、激素依赖性萎缩、胚胎发育和化学诱导的细胞死亡等,当前关于细胞凋亡在脓毒症中的研究主要集中在自噬和胞葬。

自噬是一种保守的自我降解系统,其能通过清除异常蛋白质、受损的细胞器及细胞内病原体等方式维持细胞稳态。研究表明,组蛋白乙酰化介导的细胞核中的转录和表观遗传调控也能调控自噬。Füllgrabe 等^[23]在氨基酸饥饿诱导小鼠胚胎成纤维细胞自噬的实验中发现,自噬诱导通常与组蛋白乙酰化水平降低有关,通过下调组蛋白乙酰转移酶 hMOF(也称为 KAT8 或 MYST1)可减少组蛋白乙酰化。Du 等^[24]发现,诱导巨噬细胞自噬的机制与 HAT 和脱乙酰基酶介导的高移动族核小体结合域 2(high-mobility group nucleosomal binding domain 2, HMGN2)乙酰化(HMGN2ac)的上调和 H3K27 乙酰化(H3K27ac)的下调有关;H3K27ac 的下调减少了其对自噬关键启动子 UNC-51 样激酶 1(UNC-51-like kinase 1, Ulk1)启动子的募集,从而抑制 Ulk1 的转录,抑制自噬的发生。

胞葬是凋亡细胞的稳态吞噬作用,主要由巨噬细胞发挥作用,敲低或抑制巨噬细胞中发挥胞葬作用的小分子蛋白能降低脓毒症小鼠的存活率^[25]。研究发现,组蛋白乙酰化能促进相关基因的转录进而控制胞葬的发生,增强 HDAC 活性能抑制巨噬细胞中组蛋白的乙酰化,抑制 Rac 蛋白(Rho/Rac 家族小 GTP 酶,是介导胞葬发生的重要蛋白酶)的基因表达,从而抑制 CD9 的表达,而 CD9 能促进巨噬细胞摄取的细胞表面共刺激分子,进而抑制胞葬的发生。因此,通过组蛋白乙酰化/Rac/CD9 通路能调控胞葬的发生^[26-27]。还有研究发现,丁酸在炎症小鼠中的抗炎作用主要通过抑制 HDAC 使乳脂小球-表皮生长因子 8(milk fat globules-epidermal growth factor 8, MFG-E8;参与凋亡细胞与吞噬细胞之间的联系)启动子周围 H3K9 上的乙酰化作用的显著增加,促进凋亡细胞的吞噬作用^[28]。

总之,不恰当的细胞凋亡(自噬、胞葬)或许是许多人类疾病的重要因素,因此,组蛋白乙酰化修饰可以通过调控自噬及胞葬在脓毒症中发挥重要作用。

2.4 组蛋白乙酰化修饰通过其他细胞死亡方式调节脓毒症的发生发展:细胞焦亡是由 Gasdermin(GSDM)家族执行的一种非典型炎症程序性细胞死亡形式,其促炎特性被认为是脓毒症机制的重要组成部分。在脓毒症期间,适度的焦亡可以防御细菌感染从而使组织损伤最小化,研究发现组蛋白乙酰化修饰能调控焦亡。Ha 等^[29]发现,由 HDAC8 介导的表观遗传学修饰在炭疽病毒诱导的巨噬细胞焦亡中起关键作用,HDAC8 被募集到 BCL2/腺病毒 E1B 19 kDa 蛋白相互作用蛋白 3(BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3, BNIP3)等线粒体死亡基因组区域,使 H3K27ac 水平降低,抑制死亡基因的表达,进而抑制细胞焦亡;HDAC11 敲低可以通过抑制 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞(human

umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 中的 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)/ 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1(caspase-1)/ 消皮素 D(gasdermin D, GSDMD) 和 caspase-3/ 膜穿孔蛋白 E(gasdermin E, GSDME) 两种细胞凋亡途径减轻巨噬细胞的焦亡作用^[30]。

铁死亡是以铁代谢异常和脂质过氧化物为特征的细胞死亡方式,既往研究发现铁死亡在抗炎及脓毒症中起着重要作用,组蛋白乙酰化能通过调控谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、谷胱甘肽(glutathione, GSH) 等铁死亡相关蛋白,进一步调控铁死亡。环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate reactive element binding protein, CREB) 可以通过结合 GPX4 的启动子促进 GPX4 的基因表达,进而抑制脂质过氧化,抑制铁死亡^[31]。p300 能通过增强 CREB 抑制铁死亡的作用^[32]。研究显示, p300 对染色质的乙酰化在 CREB 介导的转录中起主要作用,其通过参与 H3K27 的特异性乙酰化对于维持增强子活性和增强子的表达是必需的^[33]。故组蛋白乙酰化能通过调控 CREB/GPX4 转录进而调控铁死亡。但当前缺乏相关研究支持组蛋白乙酰化调控铁死亡在脓毒症中的作用,仍需更多的基础研究。

根据上述研究发现,组蛋白乙酰化及去乙酰化都能通过不同的脓毒症相关的致病机制来抑制“瀑布样”炎症反应,为脓毒症的治疗提供多个上游靶点。但当脓毒症发生时,是抑制还是促进组蛋白乙酰化以更好地改善患者的病情及预后还有待商榷,需要更进一步地研究。此外,研究表明,在不同细胞类型中 HDAC 亚型的作用亦存在明显差异, HDAC1/2 在巨噬细胞主要调控炎症因子转录,而 HDAC6 在内皮细胞中更多影响细胞骨架和屏障功能, HDAC11 则与焦亡信号密切相关^[34]。这种差异进一步佐证了组蛋白乙酰化在脓毒症中的作用并非单一机制,而是多样性的复杂调控格局。因此,未来可通过结合单细胞测序、多组学等手段,深入解析 HDAC 不同亚型和细胞类型下的特异性作用,进一步在微观层面精准调控脓毒症的发生。

3 HDACI 在脓毒症中的应用

上诉研究发现 HDAC 能通过多种途径驱动脓毒症发生发展, HDACI 因其能促进组蛋白乙酰化、暂时改变转录机制已经备受关注,基于作用靶点的不同, HDACI 主要分为选择性及非选择性两种。当前两种类型的 HDACI 已在脓毒症临床前模型中进行了大量研究(表 1~2),总结发现选择性 HDACI 和非选择性 HDACI 都可以减轻脓毒症导致的各

表 1 关于选择性 HDACI 在各种脓毒症模型中的研究			
选择性 HDACI	靶点	动物 / 细胞模型	效果或影响
VPA	I 类 HDAC	脓毒症心肌损伤大鼠模型	通过增强心肌自噬水平减轻脓毒症大鼠的线粒体损伤、氧化应激和心肌炎症,从而改善脓毒症心肌损伤 ^[35] 。
		脓毒症犬模型	体外和体内实验均显著降低了 LPS 刺激引起的早期促炎细胞因子(TNF-α、IL-6)的产生 ^[36] 。
		脓毒症脑损伤大鼠模型	改善大鼠认知功能损害,降低海马区 IL-1β 和 caspase-3 表达,但两组存活率差异无统计学意义 ^[37] 。
		脓毒症肾损伤小鼠模型	减轻肾小管肿胀,降低血清尿素氮、肌酐和 C-反应蛋白水平 ^[38] 。
		脓毒症小鼠模型	改善脾、肺组织中的细胞凋亡,并未显示出抗炎特性 ^[39] 。
TubA	HDAC6	脓毒症小鼠模型	显著增加先天免疫细胞和巨噬细胞的比例,改善急性肺损伤,并提高脓毒症小鼠的存活率 ^[40] 。
		脓毒症小鼠模型	影响循环血细胞组成,增加循环单核细胞的数量、单核细胞计数,降低粒细胞百分比,恢复淋巴细胞群,并降低粒细胞与淋巴细胞比率,改善脓毒症小鼠存活率 ^[41] 。
TSA	HDAC1、HDAC2	脓毒症小鼠模型	降低炎症介质(IL-β、IL-6)、肝细胞损伤标志物(AST、ALT)的表达,通过增强自噬改善脓毒症小鼠的炎症反应 ^[42-43] 。
		RAW264.7 细胞模型	降低血清 TNF-α、IL-6 水平,通过 TLR 改善脓毒症诱导的死亡率,减轻肝损伤 ^[44] 。
		脓毒症小鼠模型	降低血清中 IL-6 和 IL-10 水平,有效保护 CLP 所致的组织学损伤,增加脓毒症小鼠的存活率 ^[45] 。
TMP195	II a 类 HDAC	脓毒症相关急性肾损伤小鼠模型	减少肾小管细胞凋亡,抑制 LPS 诱导的多种促炎细胞因子 / 趋化因子水平上调,降低血清肌酐和血尿素氮水平升高以及减轻 LPS 诱导的肾损伤 ^[46] 。
EX-527	SIRT1	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	通过抑制 mTOR 减轻脓毒症相关的急性肺损伤,增加脓毒症小鼠的存活率 ^[47-48] 。
		脓毒症小鼠模型	改善心脏功能,增加整体纵向应变和纵向应变率 ^[49] 。
AGK2	SIRT2	脓毒症小鼠模型	显著改善存活率,降低细胞因子水平,并减少致死性脓毒症模型小鼠的骨髓萎缩 ^[50] 。
Cambinol	SIRT1、SIRT2	脓毒症小鼠模型	降低炎症因子水平,阻断 MAPK 磷酸化,提高存活率 ^[51] 。

注: HDACI 为组蛋白去乙酰化酶抑制剂, VPA 为丙戊酸, TubA 为 Tubastatin A, TSA 为三氟司汀 A, TMP195 为 N-[2-甲基-2-(2-苯基恶唑-4-基)丙基]-3-[5-(三氟甲基)-1,2,4-恶二唑-3-基]苯甲酰胺, EX-527 为 6-氯-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-1-羧酰胺, AGK2 为 2-氰基-3-[5-(2,5-二氯苯基)呋喃-2-基]-N-喹啉-5-基-2-丙烯酰胺, Cambinol 为 5-[(2-羟基苯-1-基)甲基]-6-苯基-2-硫代-2,3-二氢嘧啶-4(1H)-酮, HDAC 为组蛋白去乙酰化酶, LPS 为脂多糖, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, IL-6 为白细胞介素-6, IL-1β 为白细胞介素-1β, caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3, TLR 为 Toll 样受体, CLP 为盲肠结扎穿孔术, SIRT 为沉默信息调节因子, mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, MAPK 为丝裂素活化蛋白激酶

表 2 关于非选择性 HDACI 在各种脓毒症模型中的研究

非选择性 HDACI	动物 / 细胞模型	效果或影响
SAHA	脓毒症小鼠模型	降低氧化应激及炎症小体的活化,提高小鼠存活率 ^[52] 。
	RAW264.7 细胞、脓毒症小鼠模型	升高组蛋白乙酰化,降低 TNF- α 、IL-1 β 基因的表达,减少肺中炎症介质的浸润,提高存活率 ^[53] 。
	脓毒症小鼠模型	改善脓毒症小鼠存活率及凝血功能障碍 ^[54] 。
	RAW264.7、骨髓来源的巨噬细胞、脓毒症小鼠模型	提高存活率,降低血液和腹膜液中的细胞因子水平,减少“细胞因子风暴” ^[55] 。
	脓毒症小鼠模型	SAHA 处理 3 h 后,肝脏中促炎性蛋白及促炎因子表达显著降低,抗炎因子水平显著升高 ^[56] 。
丁酸钠	脓毒症小鼠模型	减轻脓毒症引起的肺损伤,肺组织及血浆中中性粒细胞 IL-6 水平降低能显著延长 CLP 小鼠的生存时间 ^[57] 。
	脓毒症小鼠模型	通过抑制 NF- κ B 的活化,减轻脓毒症的炎症反应,维持肠屏障功能 ^[58] 。

注:HDACI 为组蛋白去乙酰化酶抑制剂,SAHA 为辛二酰苯胺异羟肟酸,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,IL-6 为白细胞介素-6,CLP 为盲肠结扎穿孔术,NF- κ B 为核转录因子- κ B

种器官功能损害,表现出明显的抗炎特性。尽管在大多数研究中 HDACI 都能改善脓毒症动物模型的预后,延长存活时间,但在其向临床转化过程中仍面临诸多挑战。首先,不同 HDAC 亚型在免疫调控、代谢和细胞死亡途径中的功能复杂、相互重叠,导致选择性抑制剂在临床应用中可能存在疗效不确定性。其次,动物模型与人体复杂病理环境存在差异,尤其是脓毒症患者常伴随多器官功能障碍,使药物剂量和作用窗口难以统一。此外,目前缺乏 HDACI 针对脓毒症的大规模临床试验,现有报道多停留在探索性研究阶段,尚不能明确长期疗效和安全性。未来研究应侧重于 HDACI 的剂量优化、靶向递送系统开发以及明确脓毒症不同阶段的关键 HDAC 靶点,开发高选择性、小分子、可靶向特定组织的新型 HDACI,逐步推动其由实验室走向临床应用。

4 小 结

脓毒症因其致病因素复杂、感染部位不易明确、致病病原体类型繁多,导致治疗难度较大,对人类健康构成巨大威胁,目前尚缺乏针对脓毒症发病机制的特异性药物。近年研究发现,组蛋白乙酰化可在基因转录水平对脓毒症发生发展过程中的炎症因子、信号通道、自噬、胞葬、铁死亡、细胞焦亡等进行调控,具有多靶点多方向控制脓毒症发生发展的特点,有望成为治疗脓毒症的新药物。但目前基于组蛋白乙酰化为分子靶标的相关药物主要局限于临床前研究,涉及其用于脓毒症治疗的剂量安全性及药物有效性有待进一步的临床试验。此外,对于应用较广的 HDAC 相关药物的复杂作用机制尚未完全明确,如药物依赖性、不良反应等,因此未来的研究应更多聚焦于 HDAC 与脓毒症相关致病机制之间的精细相互作用,以尽早应用于临床,并为开发具有较少不良反应的小分子靶向药物提供理论和实践基础。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.

[2] Ge C, Liu JH, Dong SM. miRNA-214 protects sepsis-induced myocardial injury [J]. Shock, 2018, 50(1): 112-118. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000978.

[3] Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, et al. Sepsis: evolving concepts and challenges [J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(4):

e8595. DOI: 10.1590/1414-431X20198595.

[4] Gregoretti IV, Lee YM, Goodson HV. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis [J]. J Mol Biol, 2004, 338(1): 17-31. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.02.006.

[5] Falcão-Holanda RB, Brunialti MKC, Jasiulionis MG, et al. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 685333. DOI: 10.3389/fmed.2021.685333.

[6] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. Cell, 2007, 128(4): 693-705. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.005.

[7] Sui XB, Zhu J, Zhou JC, et al. Epigenetic modifications as regulatory elements of autophagy in cancer [J]. Cancer Lett, 2015, 360(2): 106-113. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.009.

[8] Narita T, Weinert BT, Choudhary C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3): 156-174. DOI: 10.1038/s41580-018-0081-3. Erratum in: Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(8): 508. DOI: 10.1038/s41580-019-0156-9.

[9] Pathikonda S, Amirmahani F, Mathew D, et al. Histone acetyltransferases as promising therapeutic targets in glioblastoma resistance [J]. Cancer Lett, 2024, 604: 217269. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217269.

[10] Chen ZL, Yang H, Zhang Y, et al. Discovery of CZL-046 with an (S)-3-fluoropyrrolidin-2-one scaffold as a p300 bromodomain inhibitor for the treatment of multiple myeloma [J]. J Med Chem, 2024, 67(20): 18606-18628. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c01984.

[11] Zhang SY, Zhang LY, Wen R, et al. Histone deacetylases and their inhibitors in inflammatory diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 179: 117295. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117295.

[12] von Knethen A, Brüne B. Histone deacetylation inhibitors as therapy concept in sepsis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 346. DOI: 10.3390/ijms20020346.

[13] Ciarlo E, Savva A, Roger T. Epigenetics in sepsis: targeting histone deacetylases [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 42 Suppl: S8-S12. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.04.004.

[14] Hartman H, Wetterholm E, Thorlacius H, et al. Histone deacetylase regulates trypsin activation, inflammation, and tissue damage in acute pancreatitis in mice [J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(5): 1284-1289. DOI: 10.1007/s10620-014-3474-y.

[15] Warford J, Lampion AC, Kennedy B, et al. Human brain chemokine and cytokine expression in sepsis: a report of three cases [J]. Can J Neurol Sci, 2017, 44(1): 96-104. DOI: 10.1017/cjn.2016.310.

[16] Yang J, Tan HL, Gu LY, et al. Sophora subprostrate polysaccharide inhibited cytokine/chemokine secretion via suppression of histone acetylation modification and NF- κ B activation in PCV2 infected swine alveolar macrophage [J]. Int J Biol Macromol, 2017, 104(Pt A): 900-908. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.102.

[17] Chen GD, Yu WD, Chen XP. SirT1 activator represses the transcription of TNF α in THP1 cells of a sepsis model via deacetylation of H4K16 [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(6): 5544-5550. DOI: 10.3892/mmr.2016.5942.

[18] Chen X, Guan XJ, Peng XH, et al. Acetylation of lysine 9 on histone H3 is associated with increased pro-inflammatory cytokine release in a cigarette smoke-induced rat model through HDAC1 depression [J]. Inflamm Res, 2015, 64(7): 513-526. DOI: 10.1007/s00011-015-0832-y.

[19] Wu CM, Li A, Hu J, et al. Histone deacetylase 2 is essential for LPS-induced inflammatory responses in macrophages [J]. Immunol

- Cell Biol, 2019, 97 (1): 72–84. DOI: 10.1111/imcb.12203.
- [20] Lecoœur H, Prina E, Rosazza T, et al. Targeting macrophage histone H3 modification as a Leishmania strategy to dampen the NF- κ B/NLRP3-mediated inflammatory response [J]. Cell Rep, 2020, 30 (6): 1870–1882. e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.030.
 - [21] Rahman I, Gilmour PS, Jimenez LA, et al. Oxidative stress and TNF- α induce histone acetylation and NF- κ B/AP-1 activation in alveolar epithelial cells: potential mechanism in gene transcription in lung inflammation [J]. Mol Cell Biochem, 2002, 234–235 (1–2): 239–248.
 - [22] Yang J, Cao MX, Hu WY, et al. Sophorolipid polysaccharide suppress the inflammatory reaction of RAW264.7 cells infected with PCV2 via regulation NF- κ B/MAPKs/c-Jun signal pathway and histone acetylation modification [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 159: 957–965. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.128.
 - [23] Füllgrabe J, Lynch-Day MA, Heldring N, et al. The histone H4 lysine 16 acetyltransferase hMOF regulates the outcome of autophagy [J]. Nature, 2013, 500 (7463): 468–471. DOI: 10.1038/nature12313. Erratum in: Nature, 2017, 543 (7647): 742. DOI: 10.1038/nature22027.
 - [24] Du Y, Guo HJ, Guo LJ, et al. The regulatory effect of acetylation of HMG2 and H3K27 on pyocyanin-induced autophagy in macrophages by affecting Ulk1 transcription [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25 (15): 7524–7537. DOI: 10.1111/jcmm.16788.
 - [25] Lee W, Park SY, Yoo Y, et al. Macrophagic stabilin-1 restored disruption of vascular integrity caused by sepsis [J]. Thromb Haemost, 2018, 118 (10): 1776–1789. DOI: 10.1055/s-0038-1669477.
 - [26] Nakaya M, Tanaka M, Okabe Y, et al. Opposite effects of rho family GTPases on engulfment of apoptotic cells by macrophages [J]. J Biol Chem, 2006, 281 (13): 8836–8842. DOI: 10.1074/jbc.M510972200.
 - [27] Mishirot T, Kusunoki R, Otani A, et al. Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murine DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8 [J]. Lab Invest, 2013, 93 (7): 834–843. DOI: 10.1038/labinvest.2013.70.
 - [28] Noda N, Matsumoto K, Fukuyama S, et al. Cigarette smoke impairs phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages via inhibition of the histone deacetylase/Rac/CD9 pathways [J]. Int Immunol, 2013, 25 (11): 643–650. DOI: 10.1093/intimm/dxt033.
 - [29] Ha SD, Han CY, Reid C, et al. HDAC8-mediated epigenetic reprogramming plays a key role in resistance to anthrax lethal toxin-induced pyroptosis in macrophages [J]. J Immunol, 2014, 193 (3): 1333–1343. DOI: 10.4049/jimmunol.1400420.
 - [30] Yao F, Jin Z, Zheng ZH, et al. HDAC11 promotes both NLRP3/caspase-1/GSDMD and caspase-3/GSDME pathways causing pyroptosis via ERG in vascular endothelial cells [J]. Cell Death Discov, 2022, 8 (1): 112. DOI: 10.1038/s41420-022-00906-9.
 - [31] Li HX, Liu W, Zhang XY, et al. Ketamine suppresses proliferation and induces ferroptosis and apoptosis of breast cancer cells by targeting KAT5/GPX4 axis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 585: 111–116. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.11.029.
 - [32] Wang ZX, Zhang X, Tian XT, et al. CREB stimulates GPX4 transcription to inhibit ferroptosis in lung adenocarcinoma [J]. Oncol Rep, 2021, 45 (6): 88. DOI: 10.3892/or.2021.8039.
 - [33] Yuan LW, Gambee JE. Histone acetylation by p300 is involved in CREB-mediated transcription on chromatin [J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1541 (3): 161–169. DOI: 10.1016/s0167-4889(01)00141-0.
 - [34] Bhat MF, Srdanović S, Sundberg LR, et al. Impact of HDAC inhibitors on macrophage polarization to enhance innate immunity against infections [J]. Drug Discov Today, 2024, 29 (11): 104193. DOI: 10.1016/j.drudis.2024.104193.
 - [35] Shi XH, Liu Y, Zhang DQ, et al. Valproic acid attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction in rats by accelerating autophagy through the PTEN/AKT/mTOR pathway [J]. Life Sci, 2019, 232: 116613. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116613.
 - [36] Song RH, Yu D, Yoon J, et al. Valproic acid attenuates the expression of pro-inflammatory cytokines lipopolysaccharide-treated canine peripheral blood mononuclear cells (*in vitro*) and in a canine endotoxemia model (*in vivo*) [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2015, 166 (3–4): 132–137. DOI: 10.1016/j.vetimm.2015.06.012.
 - [37] Wu J, Dong L, Zhang MQ, et al. Class I histone deacetylase inhibitor valproic acid reverses cognitive deficits in a mouse model of septic encephalopathy [J]. Neurochem Res, 2013, 38 (11): 2440–2449. DOI: 10.1007/s11064-013-1159-0.
 - [38] Zheng Q, Liu W, Liu ZN, et al. Valproic acid protects septic mice from renal injury by reducing the inflammatory response [J]. J Surg Res, 2014, 192 (1): 163–169. DOI: 10.1016/j.jss.2014.05.030.
 - [39] Takebe M, Oishi H, Taguchi K, et al. Inhibition of histone deacetylases protects septic mice from lung and splenic apoptosis [J]. J Surg Res, 2014, 187 (2): 559–570. DOI: 10.1016/j.jss.2013.10.050.
 - [40] Deng QF, Zhao T, Pan BH, et al. Protective effect of Tubastatin A in CLP-induced lethal sepsis [J]. Inflammation, 2018, 41 (6): 2101–2109. DOI: 10.1007/s10753-018-0853-0.
 - [41] Zhao T, Li YQ, Liu BL, et al. Selective inhibition of histone deacetylase 6 alters the composition of circulating blood cells in a lethal septic model [J]. J Surg Res, 2014, 190 (2): 647–654. DOI: 10.1016/j.jss.2014.01.056.
 - [42] Shen MJ, Sun LC, Liu XY, et al. Trichostatin A improves the inflammatory response and liver injury in septic mice through the FoxO3a/autophagy signaling pathway [J]. World J Emerg Med, 2022, 13 (3): 182–188. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.056.
 - [43] Cui SN, Chen ZY, Yang XB, et al. Trichostatin A modulates the macrophage phenotype by enhancing autophagy to reduce inflammation during polymicrobial sepsis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 77: 105973. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105973.
 - [44] Kim SJ, Park JS, Lee DW, et al. Trichostatin A protects liver against septic injury through inhibiting Toll-like receptor signaling [J]. Biomol Ther (Seoul), 2016, 24 (4): 387–394. DOI: 10.4062/biomolther.2015.176.
 - [45] Zhang L, Wan JY, Jiang R, et al. Protective effects of Trichostatin A on liver injury in septic mice [J]. Hepatol Res, 2009, 39 (9): 931–938. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00521.x.
 - [46] Zhang W, Guan YJ, Bayliss G, et al. Class IIa HDAC inhibitor TMP195 alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319 (6): F1015–F1026. DOI: 10.1152/ajprenal.00405.2020.
 - [47] Huang J, Tian R, Yang YQ, et al. The SIRT1 inhibitor EX-527 suppresses mTOR activation and alleviates acute lung injury in mice with endotoxemia [J]. Innate Immun, 2017, 23 (8): 678–686. DOI: 10.1177/1753425917733531.
 - [48] Vachharajani VT, Liu TF, Brown CM, et al. SIRT1 inhibition during the hypoinflammatory phenotype of sepsis enhances immunity and improves outcome [J]. J Leukoc Biol, 2014, 96 (5): 785–796. DOI: 10.1189/jlb.3MA0114-034RR.
 - [49] Smith LM, Yoza BK, Hoth JJ, et al. SIRT1 mediates septic cardiomyopathy in a murine model of polymicrobial sepsis [J]. Shock, 2020, 54 (1): 96–101. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001429.
 - [50] Zhao T, Li YQ, Liu BL, et al. Histone deacetylase III as a potential therapeutic target for the treatment of lethal sepsis [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 77 (6): 913–919; discussion 919. DOI: 10.1097/TA.0000000000000347.
 - [51] Lugin J, Ciarlo E, Santos A, et al. The sirtuin inhibitor cambinol impairs MAPK signaling, inhibits inflammatory and innate immune responses and protects from septic shock [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833 (6): 1498–1510. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.03.004.
 - [52] Wu YC, He YD, Liu C, et al. Histone deacetylase inhibitor (SAHA) reduces mortality in an endotoxemia mouse model by suppressing glycolysis [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (15): 12448. DOI: 10.3390/ijms241512448.
 - [53] Li YQ, Liu BL, Zhao H, et al. Protective effect of suberoylanilide hydroxamic acid against LPS-induced septic shock in rodents [J]. Shock, 2009, 32 (5): 517–523. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181a44c79.
 - [54] Zhao T, Li YQ, Liu BL, et al. Histone deacetylase inhibitor treatment attenuates coagulation imbalance in a lethal murine model of sepsis [J]. Surgery, 2014, 156 (2): 214–220. DOI: 10.1016/j.surg.2014.04.022.
 - [55] Zhao T, Li YQ, Liu BL, et al. Novel pharmacologic treatment attenuates septic shock and improves long-term survival [J]. Surgery, 2013, 154 (2): 206–213. DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.003.
 - [56] Finkelstein RA, Li YQ, Liu BL, et al. Treatment with histone deacetylase inhibitor attenuates MAP kinase mediated liver injury in a lethal model of septic shock [J]. J Surg Res, 2010, 163 (1): 146–154. DOI: 10.1016/j.jss.2010.04.024.
 - [57] Wei YT, Li TT, Zhao DM, et al. Sodium butyrate ameliorates sepsis-associated lung injury by enhancing gut and lung barrier function in combination with modulation of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 963: 176219. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176219.
 - [58] Fu JH, Li GF, Wu XM, et al. Sodium butyrate ameliorates intestinal injury and improves survival in a rat model of cecal ligation and puncture-induced sepsis [J]. Inflammation, 2019, 42 (4): 1276–1286. DOI: 10.1007/s10753-019-00987-2.

(收稿日期: 2024-11-13)

(本文编辑: 保健媛 马英)