

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.009
文章编号: 1005-8982 (2021) 02-0043-05

肾脏疾病专题·综述

组蛋白去乙酰化酶抑制剂在肾脏疾病中的研究进展*

杨晓鹏¹, 田莎莎¹, 郭琿²

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院 肾内科, 山西太原 030001)

摘要: 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 可以诱导组蛋白和非组蛋白去乙酰化, 在基因表达的表现遗传调节方面发挥重要作用。越来越多的证据表明 HDAC 参与各种肾脏疾病的发生、发展, 强调抑制其活性可作为肾脏疾病的一种重要治疗策略。该文综述了组蛋白去乙酰化酶抑制剂在肾小管间质纤维化、糖尿病肾病、多囊肾病、急性肾损伤和狼疮性肾炎等肾脏疾病中的作用机制, 以期对各种肾脏疾病的临床诊疗提供新靶点。

关键词: 组蛋白; 组蛋白去乙酰化酶; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 肾脏疾病

中图分类号: R692

文献标识码: A

Research Advancements progress onf the role of histone deacetylase inhibitors in kidney diseases*

Xiao-peng Yang¹, Sha-sha Tian¹, Hui Guo²

(1. The Second College of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;
2. Department of Nephrology, the Second Clinical Medical College, Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract: Histone deacetylase (HDAC) can induce deacetylation of both histone and non-histone proteins, and plays an important role in epigenetic regulation of gene expression. Increasing evidence has shown the involvement of HDAC in the development and progression of various renal diseases, highlighting the inhibition of HDAC as a promising therapeutic strategy to kidney diseases. This review focuses on the potential therapeutic effects and relevant mechanisms of HDAC inhibitors in kidney diseases including tubulointerstitial fibrosis, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, acute kidney injury and lupus nephritis, in order to provide new targets for clinical diagnosis and treatment of various renal diseases.

Keywords: histone; histone deacetylase; histone deacetylase inhibitor; kidney diseases

真核生物染色质的基本结构单位——核小体, 其是由 DNA 环绕组蛋白八聚体形成的复合物, 其中组蛋白修饰 (甲基化、乙酰化、磷酸化、核糖基化等) 作为表现遗传学调控的方式之一参与染色质的结构重塑和功能改变。组蛋白修饰通过借助组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 和组蛋白

脱乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 动态调节生物体内组蛋白乙酰化的平衡, 进而激活或抑制基因表达。近年来, 随着对 HDAC 在肾脏疾病研究中的不断深入, 组蛋白脱乙酰酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACi) 的应用价值得到了许多关注。本文对 HDACi 在肾脏疾病中的应用前景进行综述。

收稿日期: 2020-07-25

* 基金项目: 山西省回国留学人员科研项目 (No: 2017-116)

[通信作者] 郭琿, E-mail: ghty966@126.com; Tel: 15834166336

1 HDAC和HDACi概述

1.1 HDAC

目前已鉴定出18种HDAC同工酶,根据其酵母基因的同源性、亚细胞定位、组织特异性和酶活性分为4类。I、II和IV类HDAC通过借助Zn²⁺实现催化活性,沉默信息调节因子2相关酶(SIRT)(III类HDAC)则依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)。I类HDAC与酵母*RPD3*基因密切相关,包括HDAC 1、2、3和8^[1]。II类HDAC与酵母*Hda1*基因相关,包括IIa类(HDAC 4、5、7和9)和IIb类(HDAC 6和10)。IIb类HDAC存在2个催化结构域,其中HDAC6的第2个催化结构域具有催化活性,可以对一些非组蛋白底物,如 α -微管蛋白、热休克蛋白90和皮质酮进行去乙酰化^[2]。III类HDAC包括SIRT 1~7。IV类HDAC仅包括HDAC 11。目前已发现I类HDAC表达于肾皮质、肾成纤维细胞和肾小管细胞^[3],HDAC 5、6和11表达于肾小管细胞^[4-5],HDAC 4和9表达于足细

胞,SIRT1表达于肾小管细胞和成纤维细胞^[6-7]。研究表明HDAC的表达和功能异常参与多种肾脏疾病的病理、生理过程,如细胞外基质沉积、氧化应激、炎症反应及囊肿生长等,而抑制HDAC的活性则可能作为肾脏疾病的有效治疗策略^[8]。

1.2 HDACi

HDACi是具有干扰组蛋白去乙酰化酶功能的化合物,根据所作用的HDAC类型可分为Zn²⁺依赖性和NAD⁺依赖性的HDACi。Zn²⁺依赖性分为脂肪酸、苯甲酰胺、环肽和异羟肟酸衍生物(见表1)。大多数脂肪酸和苯甲酰胺是I类HDAC抑制剂。环肽特异性抑制I类HDAC。多数异羟肟酸类抑制剂具有广谱活性,因此被称为pan-HDACi。后者被开发为III类HDAC抑制剂,可以抑制SIRT的活性^[9]。美国FDA和中国食品和药物管理局已批准SAHA、FK228、PXD101、LBH589和CS055作为HDACi应用于临床治疗癌症^[10]。目前,PXD101、MS-275和SAHA正处于肾癌的1期或2期临床试验。

表1 HDACi分类及作用靶点

HDACi	名称	作用靶点
脂肪酸	丁酸、苯基硫代丁酸丙戊酸、丁酸苯酯	I类HDAC
	丁酸钠	I、IIa类HDAC
	CS055、CI994、MS-275	I类HDAC
苯甲酰胺	MGCD0103	I、IV类HDAC
	Tubastatin A	HDAC6
环肽	Apicidin、FK228	I类HDAC
	CHR-2845、ITF2357、LAQ-824、LBH589、PCI-24781、PXD101、SAHA、SB939、 曲古霉素A(trichostatin A, TSA)、CG200745	I、II、IV类HDAC
异羟肟酸衍生物	ACY-1215、ACY-738、Tubacin、CKD506	HDAC6
	CHR-3996、SK-7041	I类HDAC
	KBH-A145	HDAC1
	HR-73、EX-527、Inauhzin、烟酰胺	SIRT1
SIRT抑制剂	AGK2、AK-7、SirReal2	SIRT2
	MC2141、Salermide、Sirtinol	SIRT1、2
	MC1568	II类HDAC
其他	SKLB-23bb	HDAC6
	阿托伐他汀	未确定

2 HDACi参与各种肾脏疾病的作用机制

HDAC的异常活化通过影响基因表达的表观遗传调节,与肾脏疾病的发生、发展息息相关。应用HDACi抑制HDAC的活化可以改善或逆转肾脏结

构和功能改变,在异羟肟酸衍生物、脂肪酸、苯甲酰胺等HDACi在肾间质纤维化、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、急性肾损伤等肾脏疾病中均表现出保护作用。

2.1 HDACi与肾间质纤维化

肾间质纤维化是各种慢性肾脏病的共同病理改变,可导致终末期肾衰竭。其特征是上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肾间质成纤维细胞活化和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度积聚。抑制HDAC活性可以延缓肾间质纤维化进程。

TGF- β /Smad2/Smad3信号通路可以促进肾间质纤维化的进展,而BMP-7/Smad1/Smad5/Smad8信号通路则抑制肾间质纤维化的进展。整合素 α v β 6可以激活TGF- β /Smad信号通路促进肾纤维化的发生、发展^[11]。XIONG等^[12]研究发现II类HDAC的激活参与UUO小鼠肾间质纤维化进程,给予选择性II类HDAC阻断剂MC1568后, α v β 6表达减少并抑制TGF- β /NF- κ B炎症通路,而提高了BMP-7、Klotho、基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9的水平,显著下调肾脏纤连蛋白、胶原蛋白I和 α -平滑肌肌动蛋白水平,这提示MC1568可以通过BMP7/TGF- β /Smad信号通路来延缓肾间质纤维化。此外,新型口服活性异羟肟酸类HDACi CG200745和SB939均可以抑制TGF- β /Smad信号通路激活,发挥其抗肾脏纤维化作用^[13-14]。选择性I类HDACi丙戊酸通过抑制TGF- β /Smad信号通路降低UUO小鼠细胞黏附分子-1和趋化因子-1的表达,减少肾脏巨噬细胞浸润和肌成纤维细胞的活化,延缓纤维化进程^[15]。

肾间质纤维化过程中,Treg细胞减少,Th17/Treg比例失衡,使得炎症进一步放大并加快纤维化进程。在WU等^[16]复制的小鼠UUO模型中发现,pan-HDACi TSA可以增强*Foxp3*基因启动子中的组蛋白乙酰化来诱导*Foxp3*的表达,促进Treg细胞生成,继而维持Th17/Treg平衡延缓肾间质纤维化进程。此外,有学者发现TSA抑制HDAC还将导致细胞因子信号抑制因子1(SOCS1)和SOCS3启动子区域的组蛋白超乙酰化,从而上调SOCS1和SOCS3的表达,抑制信号传导及转录激活蛋白(STAT3)的磷酸化^[17]。

PONNUSAMY等^[7]通过Sirtinol(SIRT1/SIRT2选择性抑制剂)或EX527(SIRT1抑制剂)作用于肾间质成纤维细胞,发现成纤维细胞活化标志物和增殖标志物的表达均呈剂量和时间依赖性降低。SIRT2抑制剂AGK2也能抑制肾成纤维细胞的激活,并在较小程度上抑制细胞增殖。以上SIRT1/SIRT2抑制剂介导的抗纤维化作用与表皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体-B、STAT3的去磷酸化有关。

2.2 HDACi与DN

DN是糖尿病最主要的微血管病变之一,也是导致终末期肾病的主要病因。多种机制参与DN的发生、发展,如高血糖、糖基化终产物形成、多元醇途径激活、活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、氧化应激和线粒体功能障碍等。DN早期表现为肾小球高滤过、系膜细胞肥大和基质沉积,进一步发展足细胞损伤,引起蛋白尿。

HMG-CoA还原酶抑制剂他汀类药物可以降低胆固醇水平。SINGH等^[18]使用阿托伐他汀和依折麦布灌胃处理STZ诱导的糖尿病大鼠,其降血脂无明显差异,但阿托伐他汀以剂量依赖的方式可增加肾小球系膜细胞H3和H4区域乙酰化,通过抑制HDAC活性发挥肾脏保护作用。另有学者指出他汀类药物可以通过改变细胞的代谢状态来调节HDAC活性^[19]。

核因子E2相关因子2(Nrf2)是细胞内调节氧化还原平衡的重要转录因子^[20]。DONG等^[21]在STZ小鼠糖尿病肾病模型中发现丁酸钠通过抑制HDAC活性,开放染色质结构,促进转录因子与*Nrf2*基因的启动子区域结合,进而增加*Nrf2*基因的表达,胞内过量的Nrf2进入细胞核并启动其下游靶标血红素加氧酶-1和醌氧化还原酶的转录,阻断了糖尿病引起的氧化损伤,从而改善DN的炎症、纤维化等病理改变。

HDAC参与了DN的足细胞损伤过程。在高糖处理的小鼠足细胞中HDAC9表达上调,沉默小鼠足细胞HDAC9表达可通过JAK2/STAT3途径抑制高糖诱导的ROS生成、细胞凋亡和炎症反应,并通过恢复Nephrin和Podocin的表达水平来减轻足细胞损伤^[22]。WANG等^[23]发现HDAC4在STZ诱导的db/db糖尿病小鼠足细胞中表达均上调,并阐明足细胞损伤与HDAC4-STAT1信号引起的炎症反应有关,而HDAC4基因沉默恢复了Podocin的表达并减少滤过屏障功能的受损。

2.3 HDACi与多囊肾

常染色体显性遗传多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)是人类最常见的遗传性疾病之一,大多数ADPKD患者是由*PKD1*、*PKD2*基因突变引起的。ADPKD以双肾实质多发的囊肿形成,上皮细胞的异常增殖和囊液的分泌为特征表现,引起继发性肾功能损害,最终导致终末期肾病。

囊性纤维化跨膜转导调节因子是一种环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)激活的氯通道,在ADPKD囊性组织的顶端上皮中表达。

PKD1 或 *PKD2* 基因突变引起 Ca^{2+} 稳态失调导致 cAMP 水平升高, 通过刺激细胞增殖和激活囊性纤维化跨膜转导调节因子驱动的氯化物分泌, 促进囊肿生长和液体积聚。CEBOTARU 等^[24]发现 HDAC6 的选择性抑制剂 Tubacin 作用于犬肾上皮细胞后, cAMP 水平降低, 进而抑制囊性纤维化跨膜转导调节因子介导的氯电流来减慢肾囊肿的生长。此外, Tubacin 使囊壁 α -微管蛋白和微管的乙酰化水平增加, 抑制了囊肿衬里细胞的异常增殖。YANDA 等^[25]使用 HDAC6 的选择性抑制剂 ACY-1215 处理 *PKD1* 突变的小鼠近端小管细胞, 发现 ACY-1215 也可以通过增加微管蛋白的乙酰化和降低 cAMP 水平来延缓囊肿的进展。

pan-HDACi TSA 可通过调节细胞周期来延缓囊肿进展, FAN 等^[26]在小鼠 *PKD1* 突变的多囊肾模型中发现 TSA 可减少分化抑制因子 2 的表达, 增加视网膜母细胞瘤蛋白和转录因子 E2F1 的结合, 进而恢复 *PKD1* 突变小鼠胚胎肾脏细胞的细胞周期来延缓囊肿的进展; LIVINGSTON 等^[27]采用 TSA 处理 *PKD1* 基因突变小鼠, 发现 HDAC1 和 HDAC3 活性被抑制, 从而增加细胞周期蛋白激酶抑制剂 p27 的表达而减慢囊肿的生长。此外, TSA 还可通过激活 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 和抑制哺乳动物雷帕霉素靶向基因 (mTOR) 来增强 *PKD1* 基因敲除小鼠的近端肾小管细胞的自噬, 进一步延缓囊肿的进展, 且 TSA 的这一肾脏保护作用可被自噬抑制剂氯喹所阻断^[28]。

2.4 HDACi 与急性肾损伤

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的特点是肾小球滤过率迅速下降, 血清肌酐和尿素氮迅速且持续上升, 病情凶险, 死亡率高。常见病因包括感染、创伤、肾毒性药物和尿路梗阻等。部分 AKI 患者会进展为慢性肾脏病, 探究 AKI 的有效治疗手段至关重要。

在顺铂诱导的 AKI 模型中, HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC6 的表达增加并加快了小管上皮细胞凋亡, pan-HDACi SAHA 和 TSA 可通过 AMPK/mTOR 信号通路增强近端肾小管上皮细胞自噬活性减少其凋亡, 而自噬抑制剂氯喹及敲除自噬相关蛋白基因则可减弱 HDACi 的肾脏保护作用, 以上提示 HDACi 可通过增强肾脏细胞自噬而发挥肾脏保护作用^[29]。其中 TSA 的肾脏保护作用还可通过上调活化的小胶质细胞/巨噬细胞 WAP 结构域蛋白表达发挥抗炎及抗凋亡作用^[30]。在脓毒症引起的 AKI

模型中, 苯甲酰胺类 HDACi MS-275 可通过抑制炎症因子和 ROS 的产生, 从而减轻凋亡、炎症及氧化应激诱导的肾组织损伤^[31]。

2.5 HDACi 与狼疮肾炎

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种多器官自身免疫性疾病, 其特征是通过产生致病性抗体形成可沉积在各种组织中的免疫复合物而造成靶器官损伤。肾脏是 SLE 常累及的器官之一, 临床多表现为肾炎或肾病综合征。

浆细胞由 B 细胞分化而来, 其自身抗体的产生在 SLE 的发病机制中起着关键作用。选择性 HDAC6 抑制剂 Acy-738 通过改变与炎症和细胞代谢有关的基因转录, 降低狼疮小鼠生发中心的活性并抑制 B 细胞的激活, 减少肾小球区域 IgG 和 C3 的沉积, 改善肾脏病理改变^[32]。

3 总结与展望

综上所述, 目前对 HDACi 在肾间质纤维化、糖尿病肾病、多囊肾、急性肾损伤和狼疮肾炎中的作用机制及作为治疗靶点有了进一步的认识, 但研究仅基于大量动物实验, 缺少人体试验, 实现 HDACi 对肾脏疾病的治疗仍有很多问题亟待解决。如作为治疗靶点, 大多数实验研究使用的是异羟肟酸类抑制剂, 因其作用靶点广泛而缺乏特异性, 因此其作为药物的有效性及安全性等问题不可忽视, 有必要开发高选择性的 HDACi。目前已有 HDACi 进入肾癌 I 期或 II 期临床试验, 为临床应用 HDACi 治疗慢性肾脏病提供了有利的支持。

参考文献:

- [1] CHAIYAWAT P, HAIYAWAT P, PRUKSAKORN D, et al. Expression patterns of class I histone deacetylases in osteosarcoma: a novel prognostic marker with potential therapeutic implications[J]. Mod Pathol, 2018, 31(2): 264-274.
- [2] KE B, CHEN Y X, TU W, et al. Inhibition of HDAC6 activity in kidney diseases: a new perspective[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 1-6.
- [3] TANG J, YAN Y, ZHAO T C, 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.
- [4] LIU W, FAN L X, ZHOU X, et al. HDAC6 regulates epidermal growth factor receptor (EGFR) endocytic trafficking and degradation in renal epithelial cells[J]. PLoS One, 2012, 7(11): DOI: 10.1074/jbc.m109.042754.
- [5] MARUMO T, HISHIKAWA K, YOSHIKAWA M, et al. Epigenetic regulation of BMP7 in the regenerative response to ischemia[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(7): 1311-1320.

- [6] ZHOU X, FAN L X, SWEENEY W E, et al. Sirtuin 1 inhibition delays cyst formation in autosomal-dominant polycystic kidney disease[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2013, 123(7): 3084-3098.
- [7] PONNUSAMY M, ZHOU X, Yan Y, et al. Blocking sirtuin 1 and 2 inhibits renal interstitial fibroblast activation and attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2): 243-256.
- [8] CHOI S Y, KEE H J, 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.
- [9] CARAFA V, ROTILI D, FORGIONE M, et al. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic[J]. *Clinical Epigenetics*, 2016, 8(1): 61-83.
- [10] ZHAO C, DONG H, XU Q, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors in cancer: a patent review (2017-present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(4): 263-274.
- [11] 祝胜郎, 陈洁慧, 周美英, 等. 糖尿病肾组织 $\alpha\text{v}\beta_6$ 整合素上调表达对 TGF β /Smads 信号通路活化的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(21): 3212-3219.
- [12] XIONG C, GUAN Y, ZHOU X, et al. Selective inhibition of class IIa histone deacetylases alleviates renal fibrosis[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8249-8262.
- [13] BAE E H, KIM I J, SONG J H, et al. Renoprotective effect of the histone deacetylase inhibitor cg200745 in DOCA-salt hypertensive rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 1-13.
- [14] KANG S W, LEE S M, KIM J Y, et al. Therapeutic activity of the histone deacetylase inhibitor SB939 on renal fibrosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42(2): 25-31.
- [15] NGUYỄN-THANH T, KIM D, LEE S, et al. Inhibition of histone deacetylase 1 ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis via modulation of inflammation and extracellular matrix gene transcription in mice[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 41(1): 95-106.
- [16] WU W P, TSAI Y G, LIN T Y, et al. The attenuation of renal fibrosis by histone deacetylase inhibitors is associated with the plasticity of FOXP3(+)-IL-17(+) T cells[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 225: 1-12.
- [17] XIONG H, DU W, ZHANG Y J, et al. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses JAK2/STAT3 signaling via inducing the promoter-associated histone acetylation of SOCS1 and SOCS3 in human colorectal cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(2): 174-184.
- [18] SINGH R S, CHAUDHARY D K, 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]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 1-16.
- [19] VOGELAUER M, KRALL A S, MCBRIAN M A, et al. Stimulation of histone deacetylase activity by metabolites of intermediary metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(38): 32006-32016.
- [20] CUI W, MIN X, XU X, et al. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetic nephropathy[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 17(1): 1-14.
- [21] DONG W P, JIA Y, ZHANG H, et al. Sodium butyrate activates NRF2 to ameliorate diabetic nephropathy possibly via inhibition of HDAC[J]. *Society for Endocrinology*, 2016, 232(1): 71-83.
- [22] 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, 16(6): DOI: 10.1038/srep33676.
- [23] 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.
- [24] CEBOTARU L, LIU Q, YANDA M K, et al. Inhibition of histone deacetylase 6 activity reduces cyst growth in polycystic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(1): 90-99.
- [25] YANDA M K, LIU Q, CEBOTARU L. An inhibitor of histone deacetylase 6 activity, ACY-1215, reduces cAMP and cyst growth in polycystic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(4): 997-1004.
- [26] FAN L X, LI X, MAGENHEIMER B, et al. Inhibition of histone deacetylases targets the transcription regulator Id2 to attenuate cystic epithelial cell proliferation[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(1): 76-85.
- [27] LIVINGSTON S, CARLTON C, SHARMA M, et al. Cux1 regulation of the cyclin kinase inhibitor p27(kip1) in polycystic kidney disease is attenuated by HDAC inhibitors[J]. *Gene X*, 2019, 2: DOI: 10.1016/j.gene.2019.100007..
- [28] SUN L, HU C, ZHANG X. Histone deacetylase inhibitors reduce cysts by activating autophagy in polycystic kidney disease[J]. *Kidney Dis(Basel)*, 2019, 5(3): 163-172.
- [29] LIU J, LIVINGSTON MJ, DONG G, et al. Histone deacetylase inhibitors protect against cisplatin-induced acute kidney injury by activating autophagy in proximal tubular cells[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 322-328.
- [30] RANGANATHAN P, HAMAD R, MOHAMED R, et al. Histone deacetylase-mediated silencing of AMWAP expression contributes to cisplatin nephrotoxicity[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 317-326.
- [31] ZHANG H, ZHANG W, JIAO F, et al. The nephroprotective effect of ms-275 on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute kidney injury by inhibiting reactive oxygen species (ROS)-oxidative stress and endoplasmic reticulum stress[J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24(1): 2620-2630.
- [32] REN J, CATALINA M D, EDEN K, et al. Selective histone deacetylase 6 inhibition normalizes B cell activation and germinal center formation in a model of systemic lupus erythematosus[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: DOI: 10.3389/fimmu.2019.02512.

(李科 编辑)

本文引用格式: 杨晓鹏, 田莎莎, 郭琿. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在肾脏疾病中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(2): 43-47.

Cite this article as: YANG X P, TIAN S S, GUO H. Advancements of histone deacetylase inhibitor in kidney diseases[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(2): 43-47.