四川大学学报（医学版） 2023，54（6）：1080－1084
J Sichuan Univ（Med Sci）

在线全文

组蛋白修饰在急性肾损伤向慢性肾脏病转化中的作用*

郭淑娴[1]， 张择阳[2]， 赵 晋[1]， 袁进国[1]， 孙世仁[1△]

1. 空军军医大学第一附属医院 肾脏内科（西安 710032）；2. 解放军 69235部队医院（奎屯 833200）

【摘要】 急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）是由各种因素引起的以肾功能短期内急剧下降为主要表现的临床综合征，其不仅影响患者的短期预后，还可诱发慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）。然而，目前AKI的治疗仍以对症处理为主，预防AKI向CKD转变的治疗措施非常有限。组蛋白是在染色体中DNA结合的碱性蛋白质。组蛋白翻译后，其氨基尾发生甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化以及乳酸化等各种修饰，构成“组蛋白密码”，主要通过调节染色质的松紧结构或招募特定蛋白影响基因表达。随着近些年来组蛋白翻译后修饰（PTMs）的广泛研究，它在AKI向CKD转化中的作用也不断受到关注。本文介绍了PTMs在AKI进展为CKD过程中重要作用，以期为早期预防AKI向CKD转化提供新思路。

【关键词】 组蛋白修饰 急性肾损伤 慢性肾脏病 甲基化 乙酰化 综述

Role of Histone Modifications in Acute Kidney Injury Progressing to Chronic Kidney Disease

GUO Shuxian[1], *ZHANG Zeyang*[2], *ZHAO Jin*[1], *YUAN Jinguo*[1], *SUN Shiren*[1△]. 1. *Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University*, Xi'an 710032, China; 2. *No.* 69235 *Armed Forces Hospital, PLA*, Kuitun 833200, China

△ Corresponding author, E-mail: sunshiren@medmail.com.cn

【**Abstract**】 Acute kidney injury (AKI), a clinical syndrome caused by various factors, is characterized by a rapid decline in kidney function in a short period of time. AKI affects the short-term prognosis of patients and may also induce chronic kidney disease (CKD). However, the current treatment options for AKI mainly focus on symptom management. Specific therapeutic measures available for the prevention of transition from AKI to CKD are very limited in number. Histones are basic proteins that intricately bind the DNA in chromosomes. After translation, histones undergo various modifications on their amino-terminal tails, such as methylation, acetylation, phosphorylation, ubiquitination, and lactylation, collectively forming the "histone code", which affects the expression of genes mainly by regulating the elastic structure of chromatin or recruiting specific proteins. Extensive research conducted in recent years on histone post-translational modifications (PTMs) has also sparked continuous interest in their association with the AKI-to-CKD transition. Therefore, this paper highlights the significant role of PTMs in the process of AKI developing and progressing to CKD, with a view to finding new approaches to preventing the progression of AKI to CKD.

【**Key words**】 Histone modification Acute kidney injury Chronic kidney disease Methylation Acetylation Review

急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）是一种发病率和死亡率日益增长的临床综合征，其特征为肾脏功能的急剧衰退。全世界每年约有1 330万人患AKI，其中我国约占1/5[1]。在过去，AKI被认为是一种可逆的疾病，但目前的研究表明AKI后的不良修复会导致肾功能持续下降和肾纤维化的发展，约20%~50%的AKI可进展为慢性肾病（chronic kidney disease, CKD）。作为一个重大的全球健康负担，CKD每年影响多达120万人的生存及生活质量，预计到2040年将成为全球第五大死亡原因[2]。因此，减缓AKI转变为CKD将极大降低患者的病死率和医疗负担。然而，目前临床上预防AKI向CKD进展的方法暂不明确，具体策略亟待完善。

组蛋白是一类小分子碱性的蛋白质，包括H2A、H2B、H3、H4等核心组蛋白和H1连接组蛋白。组蛋白翻译后修饰（histone post-translational modifications, PTMs）是指在组蛋白尾部的氨基酸残基上添加不同的酰化修饰，其能够在不改变DNA序列的情况下，通过改变染色质结构进而调控基因转录和表达[3]。经典的PTMs包括甲基化、乙酰化、泛素化、磷酸化等，目前还发现了乳酸化、巴豆酰化以及琥珀酰化等新型修饰方式[4]。这些修饰方式可以依次或组合发生，共同形成一个修饰级联，称为“组蛋白密码”，从而发挥不同的生物学功能。既往的代谢组学研究发现，在损伤的肾小管上皮细胞内及培养上清液中均存在大量代谢物蓄积，如细胞内的琥珀酰CoA、乙酰CoA以及细胞上清液中的丙二酰CoA、琥珀酸、乳酸等，这些代谢物种类和丰度具有明显差异[5]。而越来越多的证据表明，这些代谢物可作为PTMs的底物、辅助因子或抑制剂，通过PTMs将有关细胞内代谢状态的信息传递

* 国家自然科学基金（No. 82170722）和空军军医大学博士后蓝剑基金（No. lj20220102）的资助

△ 通信作者，E-mail: sunshiren@medmail.com.cn

出版日期：2023-11-20

到细胞核中, 从而影响肾小管细胞再生和间质纤维化, 在AKI到CKD的进展中起着独特的作用。因此, 本文就PTMs在AKI向CKD进展过程中的作用进行综述。

1　AKI向CKD转化过程的分子机制

AKI通常诱发肾小管上皮细胞和血管内皮细胞的损伤, 导致肾功能不全。在肾损伤较轻或持续时间较短的情况下, 适应性修复机制可以恢复上皮完整性, 抑制免疫反应并重建健康的脉管系统[6]。但当损伤严重或持续时, 发生炎症和纤维化等适应性不良的修复, 最终导致CKD的发生[6]。研究发现, 这种适应性不良修复涉及炎症损伤、细胞周期停滞、肾脏缺氧调控等多种复杂致病机制, 其中最重要的表现是肾小管周围毛细血管减少造成的缺氧。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是适应缺氧反应的主要调节因子。在肾脏损伤时, 激活的HIF一方面可以介导炎性细胞增殖, 另一方面能够激活转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)进而促进Ⅰ型胶原的产生[7]。此外, 损伤的肾小管上皮细胞还可以通过TGF-β信号表达单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)来诱导炎性反应和肾间质纤维化, 介导AKI到CKD的发生[8]。值得注意的是, 在AKI向CKD进展的过程中, 缺氧诱导的表观遗传变化被记录在具有长期影响的细胞中, 称为“缺氧记忆”[9]。这表明在AKI恢复后, PTMs等表观遗传学可以通过转录调控来诱导CKD的进展。

2　组蛋白修饰在AKI向CKD转化过程中的作用

AKI向CKD进展过程中异常的PTMs可能是细胞对缺氧的适应性反应, 其与AKI的发生发展有关。缺氧引起的PTMs, 特别是组蛋白甲基化和乙酰化, 能促进炎性和纤维化基因的表达, 如TGF-β、MCP-1和Ⅲ型胶原, 从而在基因转录水平调控AKI向CKD进展。而这种组蛋白修饰是可逆的, 逆转这些疾病状态下组蛋白修饰的改变为预防和治疗疾病提供了有希望的靶点。

2.1　组蛋白甲基化在AKI到CKD转变中的作用

组蛋白甲基化是改变染色体结构的一种重要修饰, 组蛋白甲基化转移酶(HMTs)和组蛋白去甲基化转移酶(HDMs)决定了甲基化状态[10]。目前已经鉴定出24个甲基化位点, 不同甲基化位点及甲基化水平对应不同的基因表达和功能, 导致转录的延伸、激活或抑制。

已有大量文献表明, 组蛋白甲基化与AKI和CKD的发生发展密切相关。在小鼠纤维化肾和人CKD肾脏中, H3K9me3、H3K27me3和H3K4me3均显著上调[11-12]。H3K27me3的升高可增加TGF-β1表达, 从而促进肾成纤维细胞的活化, 加速单侧输尿管梗阻(UUO)损伤后肾纤维化的进展[12]。而组蛋白甲基转移酶EZH2抑制剂3-DZNeP可通过降低TGF-β1、血小板衍生生长因子b受体(PDGFbR)等受体的信号转导来降低小管间质纤维化, 预防AKI向CKD转变[12-13]。相反, 当含有Jumonji结构域蛋白3(JMJD3)(H3K27me3特异性的去甲基化酶)被抑制时, 肾间质成纤维细胞被激活, AKI后的肾纤维化加重[14]。H3K4me3增加与炎症相关基因(*TNF-α*)、纤维化相关基因(*TGF-β*1、Ⅲ型胶原)、胆固醇调节基因表达增加密切相关, 最终导致AKI向CKD逐渐过渡[15-16]。组蛋白甲基化酶SET7/9抑制剂Sinefungin和G9a抑制剂BIX01294I可降低UUO小鼠肾脏的纤维化[11, 17]。总的来说, 降低甲基化水平, 可显著改善肾脏炎症或纤维化, 对肾脏有保护作用。

2.2　组蛋白乙酰化在AKI到CKD转变中的作用

乙酰化修饰主要发生在赖氨酸残基上, 属于进化上保守和可逆的PTMs, 也是最早被描述的PTMs之一[18]。组蛋白乙酰化转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)主要参与了这一过程。

组蛋白乙酰化已经在AKI和CKD背景下得到了相当广泛的探索。组蛋白乙酰化水平在肾脏缺血损伤后短暂下降, 这可能与缺氧时HAT活性下降有关[19]。而当再灌注后肾纤维化进展时, H3乙酰化水平恢复, 同时炎症及纤维化基因表达增加, 这与AKI向CKD进展过程一致[19]。类似的研究发现, 组蛋白H3乙酰化(H3K9Ac)的程度在缺血后的肾脏显著上调, 从基线时的5%上升到3周时的75%, 并对应于MCP-1、TNF-α、TGF-β1以及胶原蛋白的进行性增加[20]。因此, 组蛋白乙酰化修饰可能参与了AKI向CKD进展过程中慢性期炎症和促纤维化基因的上调。HAT和HDAC作为乙酰化和去乙酰化酶, 可以通过调节乙酰化状态在AKI向CKD发展中起重要作用。曲古霉素(TSA)等HDAC泛抑制剂已被报道可显著减少肾纤维化, 改善损伤后早期的肾功能[21]。丙戊酸, Ⅰ类HDAC抑制剂, 通过减少炎性细胞浸润和促炎性细胞因子来预防肾IRI后的肾功能障碍和结构性损伤, 阻止AKI向CKD的转变[22]。TMP195是选择性Ⅱa HDAC抑制剂, 据报道在LPS和UUO诱导的AKI小鼠模型中具有强大的肾脏保护作用[23]。HDAC3选择性抑制剂RGFP966可抑制Klotho并减轻UUO小鼠的肾纤维化损伤[24]。而高选择性HDAC6抑制剂TA或23BB可显著降低血清肌酐(Scr)和血尿素氮(BUN)水平, 减轻受伤肾脏的肾小管损伤[25-26]。除HDAC抑制剂外, Ⅲ类HDAC激活剂在AKI向CKD转化

中也发挥重要作用。SRT1720, SIRT1的有效和特异性激活剂, 可以通过抑制凋亡细胞死亡、氧化应激和炎症, 显著减轻小鼠的急性肾衰竭和组织病理学改变[27]。因此, 组蛋白乙酰化调节的治疗效果似乎取决于特定的分子及其测试剂量和给药时间。

2.3 组蛋白泛素化在AKI到CKD转变中的作用

泛素化也是一种经典的组蛋白修饰, 泛素激活酶E1、泛素结合酶E2以及泛素连接酶E3三种酶参与其修饰过程。去泛素羧基末端脱水解酶家族和泛素特异性加工蛋白酶家族等可以逆转泛素化过程[28]。不同于其他修饰, 组蛋白H2A和H2B的泛素化程度最高, 常见的位点为赖氨酸残基119(K119)。一些研究表明, 去泛素化酶USP11在慢性肾病患者的肾脏中高度上调, 并与纤维化病变呈正相关, 但与肾功能呈负相关[29]。而在叶酸诱导的AKI小鼠模型中, 条件性USP11缺失或药物抑制可减轻病理病变和改善肾功能[29]。由此说明了泛素化修饰可能抑制纤维化过程, 延缓AKI发展为CKD。在机制上, 目前已证实组蛋白泛素化可以通过改变在下游蛋白启动子区的占有率来调节下游蛋白的表达, 从而抑制肾纤维化。例如, TGF-β和MCP-1启动子上H2AK119单泛素化(H2AK119Ub1)的占用率降低可能会激活纤维化相关信号通路, 加重肾功能损伤[30]。在这一领域的深入研究将为预防AKI进展为CKD提供新方案。

2.4 组蛋白磷酸化在AKI到CKD转变中的作用

与其他翻译后修饰不同, 磷酸化修饰通常发生在丝氨酸、苏氨酸残基上。其主要通过蛋白激酶和磷酸酶催化完成, 主要的修饰位点有H3S10、H3S28和H3T3[31]。组蛋白磷酸化在AKI和CKD中的研究非常有限。研究表明, H3S10、H3S28和H3T3磷酸化与EGF响应基因转录的调节有关[32]。由于EGF和EGF受体已被证明与AKI后的肾脏再生密切相关[33], 推测这种修饰也可能影响肾脏修复和肾功能恢复。此外, 组蛋白H3磷酸化可诱导染色质凝聚, 促进肾近端肾小管细胞在氧化应激中的损伤和死亡。用选择性MAPK抑制剂PD98059可抑制H3磷酸化, 促进肾小管细胞存活[34]。总的来说, 组蛋白磷酸化可加重肾脏损伤, 并可能导致AKI向CKD的转变。

2.5 新型组蛋白修饰在AKI到CKD转变中的作用

除了经典的PTMs外, 近十几年来陆续发现了巴豆酰化、丁酰化、乳酸化、丙二酰化和琥珀酰化等多种新型酰化修饰。研究发现, 在AKI期间肾脏整体组蛋白巴豆酰化水平增加。其通过增加线粒体生物发生调节因子PGC-1α和减少MCP-1表达来减轻炎症反应, 从而保护机体免受AKI的影响[35]。类似地, β-羟基丁酸通过提高基质金属蛋白酶-2(MMP-2)启动子中的H3K9 β-羟基丁酰化(Kbhb), 显著上调MMP-2的表达, 从而抑制肾小球纤维化[36]。丁酸盐通过诱导组蛋白H3K9丁酰化(H3K9bu)拮抗炎症和纤维化, 从而减轻肾损伤[37]。2-羟基丁酰化修饰也参与了终末期肾病发生, 在Rho/ROCK途径中已被确认促进肾纤维化[38]。然而, 仅有少量研究揭示这些新的酰化修饰在肾脏中的变化和功能, 还需要进一步研究来阐释其对AKI以及CKD的整体影响和潜在机制, 以寻找潜在的治疗手段。

此外, 其他酰基化如乳酸化、琥珀酰化和丙二酰化等在其他疾病上的研究也提示了其可能参与AKI-CKD过程。在乳酸处理后骨髓源性巨噬细胞中发现, 乳酸可以通过组蛋白乳酸化激活促纤维化基因表达从而介导纤维化的发生发展[39]。而我们前期研究发现小管细胞在AKI向CKD发生发展过程中也发生代谢重编程, 造成不良修复的肾小管细胞周围环境中的乳酸异常堆积。由此可以推测过量的乳酸可能通过组蛋白乳酸化在肾小管细胞纤维化中发挥作用, 但是具体的机制亟待研究。在IRI诱导的AKI小鼠肾脏中, 总的赖氨酸琥珀酰化的水平上升, 而在*SIRT5*敲除小鼠中, AKI后肾功能明显改善[40]。这一结果提示, 琥珀酰化可能参与了AKI向CKD的发生发展。而最新的一项研究发现, 糖尿病肾病模型小鼠近端小管中的丙二酰化减少, 同样提示了丙二酰化在肾脏疾病中的作用[41]。然而, 这些PTMs的修饰位点以及具体的机制有待进一步阐明。

显然, 相对于经典类型的PTMs, 对新型修饰在AKI向CKD进展过程中的作用和机制的研究较少。但值得注意的是, 这些新型修饰的底物通常来源于糖酵解、氨基酸和脂肪酸代谢这三大物质代谢, 这提示酰化修饰将代谢与蛋白功能联系在一起。目前, 肾脏疾病的研究主要集中于代谢中间物通过PTMs直接影响肾小管细胞炎症和纤维化基因表达。然而, 细胞代谢与组蛋白翻译后修饰是双向的, PTMs可以通过影响代谢酶的表达来驱动代谢重编程。那么, 在AKI向CKD转变过程中, 代谢中间产物如乳酸、琥珀酸、丙二酸等的病理性蓄积是否以PTMs方式影响肾小管细胞的代谢重编程, 从而导致小管细胞不良修复以及间质微环境重塑, 值得进一步探究。

3 小结

随着各种现代测序技术的进步, 组蛋白修饰领域正在迅猛发展。越来越多的组蛋白修饰将被发现, 组蛋白修饰在AKI向CKD转化过程中作用也将得到进一步阐释。然而, 现有的大多数组蛋白修饰的研究都集中在单

一变异对信号通路变化的影响上，而且不同的修饰之间也会存在串扰，因此在将来的治疗中需要考虑联合多种组蛋白修饰药物以及靶向特异性。此外，这些研究大多是在动物或细胞模型中进行的，而人体环境更为复杂。因此，未来也需要通过临床标本和患者的临床试验数据来进一步研究组蛋白修饰在AKI向CKD转化中的作用。

*　　*　　*

作者贡献声明　郭淑娴负责调查研究、初稿写作和审读与编辑写作，张择阳负责初稿写作和审读与编辑写作，赵晋负责研究项目管理和审读与编辑写作，袁进国负责初稿写作和审读与编辑写作，孙世仁负责论文构思、经费获取和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊，且对将要发表的版本进行最终定稿，并同意对工作的所有方面负责。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] RONCO C, BELLOMO R, KELLUM J A. Acute kidney injury. Lancet, 2019, 394(10212): 1949–1964. doi: 10.1016/s0140-6736(19)32563-2.

[2] FOREMAN K J, MARQUEZ N, DOLGERT A, *et al*. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet, 2018, 392(10159): 2052–2090. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31694-5.

[3] NIE L, LIU Y, ZHANG B, *et al*. Application of histone deacetylase inhibitors in renal interstitial fibrosis. Kidney Dis (Basel), 2020, 6(4): 226–235. doi: 10.1159/000505295.

[4] 罗婧, 远航. 组蛋白化学修饰与12/15-脂氧化酶代谢途径在糖尿病肾病发展中的作用. 中山大学学报(医学科学版), 2023, 44(03): 534–540. doi: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0323.

[5] LI Z, LU S, LI X. The role of metabolic reprogramming in tubular epithelial cells during the progression of acute kidney injury. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(15): 5731–5741. doi: 10.1007/s00018-021-03892-w.

[6] GUZZI F, CIRILLO L, ROPERTO R M, *et al*. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4941. doi: 10.3390/ijms20194941.

[7] NAAS S, SCHIFFER M, SCHÖDEL J. Hypoxia and renal fibrosis. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 325(4): C999–C1016. doi: 10.1152/ajpcell.00201.2023.

[8] GEWIN L, ZENT R, POZZI A. Progression of chronic kidney disease: too much cellular talk causes damage. Kidney Int, 2017, 91(3): 552–560. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.025.

[9] HUANG R, FU P, MA L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 129. doi: 10.1038/s41392-023-01379-7.

[10] TORCAL GARCIA G, GRAF T. The transcription factor code: a beacon for histone methyltransferase docking. Trends Cell Biol, 2021, 31(10): 792–800. doi: 10.1016/j.tcb.2021.04.001.

[11] IRIFUKU T, DOI S, SASAKI K, *et al*. Inhibition of H3K9 histone methyltransferase G9a attenuates renal fibrosis and retains klotho expression. Kidney Int, 2016, 89(1): 147–157. doi: 10.1038/ki.2015.291.

[12] ZHOU X, ZANG X, PONNUSAMY M, *et al*. Enhancer of zeste homolog 2 inhibition attenuates renal fibrosis by maintaining smad7 and phosphatase and tensin homolog expression. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(7): 2092–2108. doi: 10.1681/asn.2015040457.

[13] MIMURA I, HIRAKAWA Y, KANKI Y, *et al*. Genome-wide analysis revealed that DZNep reduces tubulointerstitial fibrosis via down-regulation of pro-fibrotic genes. Sci Rep, 2018, 8(1): 3779. doi: 10.1038/s41598-018-22180-5.

[14] YU C, XIONG C, TANG J, *et al*. Histone demethylase JMJD3 protects against renal fibrosis by suppressing TGFβ and Notch signaling and preserving PTEN expression. Theranostics, 2021, 11(6): 2706–2721. doi: 10.7150/thno.48679.

[15] ZAGER R A, JOHNSON A C. Renal ischemia-reperfusion injury upregulates histone-modifying enzyme systems and alters histone expression at proinflammatory/profibrotic genes. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 296(5): F1032–1041. doi: 10.1152/ajprenal.00061.2009.

[16] JOHNSON A C, WARE L B, HIMMELFARB J, *et al*. HMG-CoA reductase activation and urinary pellet cholesterol elevations in acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(9): 2108–2113. doi: 10.2215/cjn.02440311.

[17] SASAKI K, DOI S, NAKASHIMA A, *et al*. Inhibition of SET domain-containing lysine methyltransferase 7/9 ameliorates renal fibrosis. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(1): 203–215. doi: 10.1681/asn.2014090850.

[18] SHVEDUNOVA M, AKHTAR A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. Nature reviews. Mol Cell Biol, 2022, 23(5): 329–349. doi: 10.1038/s41580-021-00441-y.

[19] MARUMO T, HISHIKAWA K, YOSHIKAWA M, *et al*. Epigenetic regulation of BMP7 in the regenerative response to ischemia. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(7): 1311–1320. doi: 10.1681/asn.2007091040.

[20] TANG J, ZHUANG S. Histone acetylation and DNA methylation in ischemia/reperfusion injury. Clin Sci (Lond), 2019, 133(4): 597–609. doi: 10.1042/cs20180465.

[21] CIANCIOLO COSENTINO C, SKRYPNYK N I, BRILLI L L, *et al*. Histone deacetylase inhibitor enhances recovery after AKI. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(6): 943–953. doi: 10.1681/asn.2012111055.

[22] BIESTERVELD B E, SIDDIQUI A Z, O'CONNELL R L, *et al*. Valproic acid protects against acute kidney injury in hemorrhage and trauma. J Surg Res, 2021, 266: 222–229. doi: 10.1016/j.jss.2021.04.014.

[23] ZHANG W, GUAN Y, BAYLISS G, *et al*. Class Ⅱa HDAC inhibitor TMP195 alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(6): F1015–F1026. doi: 10.1152/ajprenal.00405.2020.

[24] CHEN F, GAO Q, WEI A, *et al*. Histone deacetylase 3 aberration inhibits Klotho transcription and promotes renal fibrosis. Cell Death Differ, 2021, 28(3): 1001–1012. doi: 10.1038/s41418-020-00631-9.

[25] SHI Y, XU L, TANG J, *et al*. Inhibition of HDAC6 protects against

rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(3): F502–F515. doi: 10.1152/ajprenal.00546.2016.

[26] FENG Y, HUANG R, GUO F, *et al*. Selective histone deacetylase 6 inhibitor 23BB alleviated rhabdomyolysis-induced acute kidney injury by regulating endoplasmic reticulum stress and apoptosis. Front Pharmacol, 2018, 9: 274. doi: 10.3389/fphar.2018.00274.

[27] KIM J Y, JO J, KIM K, *et al*. Pharmacological activation of Sirt1 ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury by suppressing apoptosis, oxidative stress, and inflammation in mice. Antioxidants (Basel), 2019, 8(8): 322. doi: 10.3390/antiox8080322.

[28] LIU R, WU J, GUO H, *et al*. Post-translational modifications of histones: mechanisms, biological functions, and therapeutic targets. MedComm (2020), 2023, 4(3): e292. doi: 10.1002/mco2.292.

[29] SHI Y, TAO M, CHEN H, *et al*. Ubiquitin-specific protease 11 promotes partial epithelial-to-mesenchymal transition by deubiquitinating the epidermal growth factor receptor during kidney fibrosis. Kidney Int, 2023, 103(3): 544–564. doi: 10.1016/j.kint.2022.11.027.

[30] PANDEY A, GORU S K, KADAKOL A, *et al*. H2AK119 monoubiquitination regulates Angiotensin Ⅱ receptor mediated macrophage infiltration and renal fibrosis in type 2 diabetic rats. Biochimie, 2016, 131: 68–76. doi: 10.1016/j.biochi.2016.09.016.

[31] KITATA R B, CHOONG W K, TSAI C F, *et al*. A data-independent acquisition-based global phosphoproteomics system enables deep profiling. Nat Commun, 2021, 12(1): 2539. doi: 10.1038/s41467-021-22759-z.

[32] ROSSETTO D, AVVAKUMOV N, CÔTÉ J. Histone phosphorylation: a chromatin modification involved in diverse nuclear events. Epigenetics, 2012, 7(10): 1098–1108. doi: 10.4161/epi.21975.

[33] TANG J, LIU N, TOLBERT E, *et al*. Sustained activation of EGFR triggers renal fibrogenesis after acute kidney injury. Am J Pathol, 2013, 183(1): 160–172. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.04.005.

[34] TIKOO K, LAU S S, MONKS T J. Histone H3 phosphorylation is coupled to poly-(ADP-ribosylation) during reactive oxygen species-induced cell death in renal proximal tubular epithelial cells. Mol Pharmacol, 2001, 60(2): 394–402. doi: 10.1124/mol.60.2.394.

[35] RUIZ-ANDRES O, SANCHEZ-NIÑO M D, CANNATA-ORTIZ P, *et al*. Histone lysine crotonylation during acute kidney injury in mice. Dis Model Mech, 2016, 9(6): 633–645. doi: 10.1242/dmm.024455.

[36] LUO W, YU Y, WANG H, *et al*. Up-regulation of MMP-2 by histone H3K9 β-hydroxybutyrylation to antagonize glomerulosclerosis in diabetic rat. Acta Diabetologica, 2020, 57(12): 1501–1509. doi: 10.1007/s00592-020-01552-2.

[37] ZHOU T, XU H, CHENG X, *et al*. Sodium butyrate attenuates diabetic kidney disease partially via histone butyrylation modification. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 7643322. doi: 10.1155/2022/7643322.

[38] ZHENG F, XU H, HUANG S, *et al*. The Landscape and Potential Regulatory Mechanism of Lysine 2-Hydroxyisobutyrylation of Protein in End-Stage Renal Disease. Nephron, 2021, 145(6): 760–769. doi: 10.1159/000518424.

[39] WANG J, YANG P, YU T, *et al*. Lactylation of PKM2 Suppresses Inflammatory Metabolic Adaptation in Pro-inflammatory Macrophages. Int J Biol Sci, 2022, 18(16): 6210–6225. doi: 10.7150/ijbs.75434.

[40] CHIBA T, PEASLEY K D, CARGILL K R, *et al*. Sirtuin 5 Regulates Proximal Tubule Fatty Acid Oxidation to Protect against AKI. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(12): 2384–2398. doi: 10.1681/ASN.2019020163.

[41] BAEK J, SAS K, HE C, *et al*. The deacylase sirtuin 5 reduces malonylation in nonmitochondrial metabolic pathways in diabetic kidney disease. J Biol Chem, 2023, 299(3): 102960. doi: 10.1016/j.jbc.2023.102960.

（2023 – 09 – 30收稿, 2023 – 11 – 06修回）

编辑 汤 洁

开放获取 本文遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0)，允许第三方对本刊发表的论文自由共享(即在任何媒介以任何形式复制、发行原文)、演绎(即修改、转换或以原文为基础进行创作)，必须给出适当的署名，提供指向本文许可协议的链接，同时标明是否对原文作了修改；不得将本文用于商业目的。CC BY-NC 4.0许可协议访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。

© 2023《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有