

## 综述

## 糖尿病肾病中的组蛋白修饰与靶向干预的研究进展

姜梦迪, 张 文

上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏内科, 上海 200025

**[摘要]** 糖尿病肾病致病机制复杂, 临床治疗管理难度大。因“代谢记忆”的发现, 表观遗传学在糖尿病肾病的研究中逐渐得到重视。糖尿病肾病的病理改变包括足细胞病变、系膜基质变化、上皮细胞-间充质转化等, 其致病机制则涉及氧化应激、糖基化终产物、自噬与凋亡等过程。而作为糖尿病肾病发病机制中重要的组成部分, 组蛋白乙酰化、甲基化、泛素化等修饰广泛参与以上过程。靶向组蛋白修饰的药物在实验条件下已取得较好的效果。该文针对糖尿病肾病发病过程中的组蛋白修饰与靶向干预的研究进展进行综述。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 组蛋白修饰; 表观遗传学; 代谢记忆; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.01.019 **[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A

## Progress in histone modification and targeted intervention in diabetic nephropathy

JIANG Meng-di, ZHANG Wen

Department of Nephrology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** The management of diabetic nephropathy is grim, and its pathogenic mechanism is complicated. Epigenetics is gaining attention due to the discovery of "metabolic memory". Pathological changes of diabetic nephropathy include podocyte lesion, mesangial matrix change, epithelial-mesenchymal transition, etc. And its pathogenic mechanism involves processes such as oxidative stress, end-products of glycosylation, autophagy and apoptosis. As important parts of it, histone acetylation, methylation, ubiquitination and other modifications are widely involved in the above processes. Drugs targeting histone modification under experimental conditions have obtained positive results. This article reviews progresses of the histone modification and targeted treatment in the pathogenesis of diabetic nephropathy.

**[Key words]** diabetic nephropathy; histone modification; epigenetics; metabolic memory; histone deacetylase inhibitor

2019年国际糖尿病联盟<sup>[1]</sup>的数据显示, 我国有1.164亿成年糖尿病患者, 位居世界第一。而糖尿病肾病作为严重影响糖尿病患者生活质量及寿命的微血管并发症, 已成为我国终末期肾病的第一大原因。目前, 已知的糖尿病肾病致病机制包括糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)、氧化应激、上皮细胞-间充质转化、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、自噬与凋亡相关通路等10余种因素。“代谢记忆”<sup>[2]</sup>的发现, 使表观遗传作为一种具有延长效应的机制<sup>[3]</sup>, 在糖尿病肾病发病机制的研究中受到重视。表观遗传是指基于非基因序列改变所引起的基因表达水平的变化, 包括组蛋白修饰、DNA甲基化、RNA干扰等<sup>[4]</sup>。组蛋白修饰作为其中重要的组成部分, 广泛参与了糖尿病肾病的发生发展过程。本文就糖尿病肾病发病过程中被广泛研究的组蛋白修饰与靶向干预进行综述。

## 1 “代谢记忆”、组蛋白修饰与糖尿病肾病

## 1.1 “代谢记忆”与糖尿病肾病

2003年, 糖尿病控制与并发症试验(Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)及糖尿病干预与并发症流行病学(Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC)研究组<sup>[2]</sup>为“代谢记忆”提供了强有力的证据。DCCT发现, 早期强化血糖控制可减少糖尿病肾脏并发症的发生及降低其严重程度; 后续的EDIC观察性研究中, 将DCCT中强化治疗组患者的治疗保持不变, 原常规血糖控制组患者改用强化治疗方案, 继续随访10年的结果显示: 继续接受相同的强化治疗后, 即使2组糖化血红蛋白水平逐渐趋向于一致, 原常规血糖控制组肾脏并发症的发生率仍高于强化治疗组。说明糖尿病患者若不尽早纠正高血糖状态, 即使后期血糖控制

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81670613)。

**[作者简介]** 姜梦迪(1993—), 女, 博士生; 电子信箱: jmd1211@163.com。

**[通信作者]** 张 文, 电子信箱: zhangwen255@163.com。

**[Funding Information]** Funding Information National Natural Science Foundation of China (81670613).

**[Corresponding Author]** ZHANG Wen, E-mail: zhangwen255@163.com.

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210106.1445.002.html> (2021-01-08 08:51:47)。

达标, 仍不能阻止包括糖尿病肾病在内的一系列并发症的发生, 这就是“代谢记忆”效应。英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)<sup>[5]</sup>对2型糖尿病患者的多中心临床试验也得到了同样的结果。由于短暂的环境暴露对细胞功能产生持续的影响, 可能作为代谢记忆的某种分子手段<sup>[6]</sup>, 表观遗传进入研究者的视野, 后续众多的动物模型实验都证明了表观遗传在糖尿病肾病的病理生理过程中起到关键作用。

## 1.2 糖尿病肾病与组蛋白修饰

糖尿病肾病突出的临床表现为大量白蛋白尿和快速进展的肾功能损害。组蛋白修饰作为一种灵活的调控方式, 参与多种已知的糖尿病肾病的致病过程。

组蛋白是存在于所有真核生物染色体内, 与DNA结合的碱性蛋白质。染色体由核小体组成。每个核小体是由各2个单位的4类核心组蛋白H2A、H2B、H3和H4组成的八聚体。组蛋白修饰主要发生在其暴露的氨基末端, 修饰类型包括甲基化、乙酰化、泛素化和磷酸化等。这些修饰被各种酶严格调控, 包括: ①“书写者”, 如组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT)。②“擦除剂”, 如组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)和组蛋白去甲基化酶(histone demethylase, HDM)。这些酶使各种修饰状态处于动态平衡, 从而改变染色质构象(疏松或致密), 以调节基因转录。组蛋白乙酰化对基因转录起到促进作用, 而组蛋白甲基化则具有促进或抑制作用。基因组中不同调控区域的组蛋白的异常改变最终可能导致基因转录的失调和疾病的发生<sup>[7]</sup>。

## 2 组蛋白修饰与白蛋白尿形成

足细胞失连接、凋亡以及足突消失所引起的足细胞病变(表型改变、数量减少)是糖尿病肾病蛋白尿形成的主要原因。

### 2.1 组蛋白甲基化与足细胞病变

组蛋白甲基化修饰可促进或抑制基因转录, 所以发生在不同基因的组蛋白甲基化起到的作用愈加复杂。研究最为深入的是发生在组蛋白H3亚基第27位赖氨酸的甲基化(H3K27me)。该位点的特异性HMT是zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)<sup>[8]</sup>, 特异性HDM则是含有JumonjiC结构域的赖氨酸去甲基化酶6A(lysine-specific demethylase 6A, KDM6A)和

KDM6B<sup>[9]</sup>。

体外实验<sup>[10]</sup>证实, 高糖环境下, 足细胞Notch信号通路中的关键因子——*Jagged-1*基因启动子处的H3K27me水平因EZH2下调而下降, 使转录水平升高, 引起足细胞去分化; EZH2下调还可增加氧化应激的蛋白硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)的表达, 加重足细胞损伤<sup>[11-12]</sup>。另一实验<sup>[13]</sup>结果则发现, 高糖刺激足细胞可抑制EZH2的拮抗因子WT1(Wilms'tumor 1)的表达, 从而活化EZH2, 使Wnt信号通路的负调节因子——分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled-related protein 1, *SFRP1*)基因启动子处因为H3K27me水平的增加而沉默, 激活Wnt信号通路, 引起足细胞一系列损伤, 包括向间质细胞转换, 结构完整性被破坏, 凋亡和氧化应激损伤。

H3K27me的去甲基化同样参与足细胞病变。Kruppel样因子(Kruppel-like factor, KLF)作为一种转录因子, 可通过正反馈作用扩大KDM6A导致的足细胞去分化(即足突消失)<sup>[14]</sup>。使用KDM6A和KDM6B的抑制剂可减少糖尿病小鼠的白蛋白尿, 改善足细胞去分化的情况<sup>[10]</sup>。

### 2.2 组蛋白乙酰化与足细胞病变

组蛋白乙酰化修饰也被证实参与足细胞病变。沉默信息调节因子6(silent information regulator 6, SIRT6)是组蛋白H3亚基第9位赖氨酸乙酰化(H3K9ac)的特异性HDAC。在糖尿病肾病患者的肾组织和糖尿病小鼠的模型中, SIRT6均下调, Notch信号通路激活, 引起下游的炎症反应、凋亡和自噬反应, 从而导致足细胞损伤、足突消失<sup>[15]</sup>。含SH2结构域的酪氨酸磷酸酶-1(SH2-domain-containing protein-tyrosine phosphatase-1, SHP-1)是一种胞质酪氨酸磷酸酶, 已被证明能使参与酪氨酸激酶家族受体细胞信号转导的多种磷酸化蛋白脱磷酸。在高糖环境下, 小鼠和人类足细胞SHP-1启动子区域富含H3K9/14ac, 使SHP-1表达水平升高, 促进足细胞凋亡<sup>[16]</sup>。

## 3 组蛋白修饰与肾功能损害

系膜细胞肥大、肾小管上皮细胞-间充质转化等, 引起系膜基质累积过多, 使得肾小球滤过率下降, 进而引起肾小球硬化和肾脏纤维化, 最终导致快速进展的肾功能损害。

### 3.1 组蛋白乙酰化与肾功能损害

在糖尿病肾病系膜细胞及基质的病变中, 组蛋白乙

酰化研究较多的是 p300/环磷腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 结合蛋白 (CREB-binding protein, CBP) 和 p300/CBP 相关因子 (p300/CBP-associated factor, PCAF), 这两者可增加组蛋白乙酰化<sup>[17]</sup>。一项对国内 2 型糖尿病患者的病例对照研究发现, p300 基因变异、大于 65 岁和女性是糖尿病肾病发生发展的危险因素<sup>[18]</sup>。

该类 HAT 可通过上调组蛋白 H3 亚基的乙酰化水平来加强多个炎症因子的基因转录, 从而参与糖尿病肾脏的炎症反应过程<sup>[19]</sup>。糖尿病小鼠肾小球系膜细胞中, 葡萄糖流入使细胞产生 cAMP, 显著地增加了蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的活性。活化的 PKA 增加转化生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , Tgf- $\beta 1$ ) 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, Ctgf) 等主要促纤维化因子基因启动子处的 p65 和 CREB 的磷酸化, 继而募集 CBP, 发挥其乙酰化酶的作用, 上调以上促纤维化因子基因的转录, 引起肾脏纤维化。同时高糖可导致生成过多的柠檬酸, 提供了更多乙酰化所需的乙酰基<sup>[20]</sup>。

高糖诱导增加的 TGF- $\beta 1$ , 可通过蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 募集 Smad 蛋白 (Sma- and Mad-related protein) 及 p300, 发挥 HAT 的作用, 增加 E26 转录因子-1 (E26 transformation specific-1, Ets-1) 的乙酰化, 使染色体结构疏松, 而引起微 RNA (microRNA, miRNA) 的联级反应, 使 I 型胶原蛋白  $\alpha 2$  链 (collagen type I  $\alpha 2$  chain, COL1A2) 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 产生增多, 导致细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 累积增加和系膜细胞肥大<sup>[21-23]</sup>。

组蛋白的去乙酰化起到抑制基因转录的作用。糖尿病小鼠肾脏组织中 HDAC3 水平增加, 下调了 miR-10a 的表达, 从而使下游 CREB1 的核内含量增加, 引起 ECM 的累积<sup>[24]</sup>。在高糖环境下, SIRT1 抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 相关基因的保护作用被 EZH2 下调<sup>[25]</sup>, 人内皮素-1、TGF- $\beta 1$  及下游纤连蛋白 (fibronectin, FN) 的表达增加<sup>[26]</sup>, 从而产生肾脏损伤。

### 3.2 组蛋白甲基化与肾功能损害

组蛋白甲基化在系膜及间质病变引起的肾功能损害中的作用多样。在大鼠系膜细胞中, 高糖环境使得 TGF- $\beta 1$  的水平上调, 并通过 miR-101b 上调 KDM6A 和 KDM6B, 以及抑制 EZH2 的水平, 降低 Ctgf、Pai-1 等基

因启动子处组蛋白的甲基化, 从而激活炎症反应<sup>[27]</sup>; 而敲除 Kdm6b 基因则可缓解高糖状态诱发的炎症反应<sup>[28]</sup>。

SUV39H1 是组蛋白 H3 亚基第 9 位赖氨酸的特异性 HMT。在人近端肾小管上皮细胞中, 高糖环境可使 SUV39H1 的表达呈现动态变化, 最终使白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、核因子  $\kappa B$  (nuclear factor  $\kappa B$ , NF- $\kappa B$ )、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等促炎性细胞因子基因的表达增加<sup>[29]</sup>。而 KUMP-1 是一种基于黄嘌呤的合成衍生物 (可增加一氧化氮合成酶的水平), 其通过上调 SUV39H1 的水平, 减轻糖尿病性肾小球硬化<sup>[30]</sup>。细胞周期相关蛋白 p21 则通过甲基转移酶 Set7/9 的甲基化和 p300 的乙酰化修饰促系膜细胞肥大<sup>[31]</sup>。

糖尿病患者血液中的脂质异常同样可通过组蛋白甲基化导致肾脏损伤。脂质产物的氧化可通过增加 Set7 水平和促进核易位, 使促纤维化因子基因处的 H3K4me 富集<sup>[32-33]</sup>; 高脂肪酸血症可通过减少叉头框转录因子 O1 (forkhead box O1, FoxO1) 启动子的组蛋白甲基化水平, 增加其转录活性, 从而参与胰岛素抵抗引起的肾脏损伤<sup>[34]</sup>。

### 3.3 组蛋白泛素化与肾功能损害

泛素化通常与蛋白质的降解有关, 但组蛋白的泛素化多位于其他组蛋白修饰如甲基化、乙酰化的上游。如高血糖状态下, 大鼠系膜细胞中 AGE 的产生使 H2A/H2B 的泛素特异性蛋白酶 22 (ubiquitin-specific protease 22, USP22) 减少, 导致 SIRT1 降解增加, 使下游的 FN 和 TGF- $\beta 1$  表达增加<sup>[35]</sup>。另有研究<sup>[36-37]</sup>报道, 高糖状态使得 H2A 去泛素化酶 MYSM1 (Myb-like, SWIRM and MPN domains 1) 的表达增加, 继而增加 Set7 和 SUV39H1 的表达, 使 ECM 的标志——COL1A1、PAI-1 和 CTGF 等基因转录增加。阿司匹林则被发现可降低 MYSM1, 从而起到保护肾脏的作用<sup>[38]</sup>。

## 4 糖尿病肾病的组蛋白修饰干预

### 4.1 HDAC 的抑制剂

曲古菌素 A (trichostatin, TSA) 作为一种广谱的 HDAC 抑制剂, 于 2003 年首次被发现可减少蛋白尿<sup>[39]</sup>。在高糖环境中, TSA 可通过干预 TGF- $\beta 1$  参与的氧化应激过程, 来下调 HDAC2 介导的 ECM 表达及上皮细胞-间充质转化, 从而改善肾脏纤维化并减少尿蛋白<sup>[40]</sup>。另

一种HDAC抑制剂伏立诺他(vorinostat),被发现通过阻断内皮型一氧化氮合成酶相关的氧化应激改善糖尿病肾脏损伤<sup>[41]</sup>,并可通过下调表皮生长因子减缓糖尿病导致的肾脏体积增大及肾小球肥大<sup>[42]</sup>。除药物外,针对HDAC的RNA干扰也可减少因高糖环境导致的肾脏细胞损伤<sup>[43-44]</sup>。

## 4.2 具有HDAC抑制作用的药物

2015年,丙戊酸首次被报告可通过增加H3、H4的乙酰化,下调NF- $\kappa$ B/诱导型一氧化氮合酶通路、增强自噬来抑制肾小球肥大与足细胞损伤<sup>[45]</sup>;还可通过调节内质网应激相关蛋白的乙酰化水平,减少肾细胞凋亡<sup>[46]</sup>。丁酸钠则通过抑制HDAC的活性,激活抗氧化应激的核因子NF-E2相关因子(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)以减少肾脏纤维化<sup>[47]</sup>。血管紧张素II受体1(angiotensin II receptor 1, AT1R)拮抗剂,可部分逆转系膜细胞中AGE受体和MCP-1等促炎性细胞因子基因启动子处的高糖导致的H3K9/14ac水平升高,从而降低AGE导致的肾脏损伤<sup>[48]</sup>。阿托伐他汀的肾脏保护作用,独立于其降脂功能,可能通过改变细胞的代谢状态,抑制HDAC活性<sup>[49]</sup>。

## 4.3 其他干预靶点

替米沙坦可恢复抑制性的H2蛋白的泛素化标记,从而减少MCP-1和TGF- $\beta$ 1的基因转录<sup>[50]</sup>;AT2R的激动剂复合物21(compound 21, C21),与替米沙坦联用,可增强后者对PCAF的抑制作用,减轻肾脏细胞凋亡,改善肾脏的形态和功能<sup>[51-52]</sup>。阿曲生坦,作为选择性内皮素受体拮抗剂,通过改善miR-199b-5p启动子的H3修饰,上调具有肾脏保护作用的靶蛋白Klotho<sup>[53]</sup>。

## 5 结语与展望

糖尿病肾病的发病机制复杂,防治方法少。以上研究提示,表观遗传,尤其是组蛋白修饰,广泛参与了糖尿病肾病的发病过程。因此,组蛋白修饰有望成为糖尿病肾病治疗的关键靶点。相关靶向干预,如HDAC抑制剂,已在血液恶性肿瘤患者中进行了临床应用,并在糖尿病肾病动物模型中取得了明显的治疗效果。但因其影响复杂,目前尚无糖尿病肾病相关的组蛋白修饰靶向干预的临床研究。因此,为达到更好的治疗效果和保证治疗的安全性、稳定性,仍需要对糖尿病肾病的组蛋白修饰进行深入研究。

## 参·考·文·献

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 9th edition 2019[EB/OL]. (2019-11-18)[2020-11-26]. <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>.
- [2] Chen Z, Miao F, Paterson AD, et al. Epigenomic profiling reveals an association between persistence of DNA methylation and metabolic memory in the DCCT/EDIC type 1 diabetes cohort[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(21): E3002-E3011.
- [3] Deng YL, Fan QL, Wang X, 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.
- [4] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function[J]. Cell, 2007, 128(4): 693-705.
- [5] Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect[J]. N Engl J Med, 2018, 359(15): 1618-1620.
- [6] El-Osta A, Brasacchio D, Yao DC, 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.
- [7] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function[J]. Cell, 2007, 128(4): 693-705.
- [8] Cao R, Wang LJ, Wang HB, et al. Role of histone H3 lysine 27 methylation in polycomb-group silencing[J]. Science, 2002, 298(5595): 1039-1043.
- [9] Agger K, Cloos PA, Christensen J, et al. UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development[J]. Nature, 2007, 449(7163): 731-734.
- [10] 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.
- [11] De Marinis Y, Cai MY, Bompada P, et al. Epigenetic regulation of the thioredoxin-interacting protein (TXNIP) gene by hyperglycemia in kidney[J]. Kidney Int, 2016, 89(2): 342-353.
- [12] Siddiqi FS, Majumder S, Thai K, et al. The histone methyltransferase enzyme enhancer of zeste homolog 2 protects against podocyte oxidative stress and renal injury in diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(7): 2021-2034.
- [13] Wan J, Hou XY, Zhou ZM, et al. WT1 ameliorates podocyte injury via repression of EZH2/ $\beta$ -catenin pathway in diabetic nephropathy[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 108: 280-299.
- [14] 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.
- [15] Liu M, Liang KL, Zhen JH, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 413.
- [16] Lizotte F, Denhez B, Guay A, et al. Persistent insulin resistance in podocytes caused by epigenetic changes of SHP-1 in diabetes[J]. Diabetes, 2016, 65(12): 3705-3717.
- [17] Ghosh AK, Varga J. The transcriptional coactivator and acetyltransferase p300 in fibroblast biology and fibrosis[J]. J Cell Physiol, 2007, 213(3): 663-671.
- [18] Tang K, Sun MF, 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.
- [19] Huang J, Wan DY, Li JS, et al. Histone acetyltransferase PCAF regulates inflammatory molecules in the development of renal injury[J]. Epigenetics, 2015, 10(1): 62-72.
- [20] Deb DK, Bao RY, Li YC. Critical role of the cAMP-PKA pathway in hyperglycemia-induced epigenetic activation of fibrogenic program in the kidney[J]. FASEB J, 2017, 31(5): 2065-2075.
- [21] Kato M, Dang V, Wang M, et al. TGF- $\beta$  induces acetylation of chromatin and of Ets-1 to alleviate repression of miR-192 in diabetic nephropathy[J]. Sci Signal, 2013, 6(278): ra43.
- [22] Dong Z. Acetylation of Ets-1 is the key to chromatin remodeling for miR-

- 192 expression[J]. *Sci Signal*, 2013, 6(278): pe21.
- [23] Yuan H, Reddy MA, Sun GD, et al. Involvement of p300/CBP and epigenetic histone acetylation in TGF- $\beta$ 1-mediated gene transcription in mesangial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5): F601-F613.
- [24] Shan Q, Zheng GH, Zhu AH, et al. Epigenetic modification of miR-10a regulates renal damage by targeting CREB1 in type 2 diabetes mellitus[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 306: 134-143.
- [25] Zeng S, Wu XY, Chen XY, et al. Hypermethylated in cancer 1 (HIC1) mediates high glucose induced ROS accumulation in renal tubular epithelial cells by epigenetically repressing *SIRT1* transcription[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2018, 1861(10): 917-927.
- [26] Mortuza R, Feng B, Chakrabarti S. SIRT1 reduction causes renal and retinal injury in diabetes through endothelin 1 and transforming growth factor  $\beta$ 1[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(8): 1857-1867.
- [27] Jia Y, Reddy MA, Das S, et al. Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor- $\beta$ 1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(34): 12695-12707.
- [28] Chen H, Huang YX, Zhu XQ, et al. Histone demethylase UTX is a therapeutic target for diabetic kidney disease[J]. *J Physiol*, 2019, 597(6): 1643-1660.
- [29] Wang JY, Yan WZ, Peng XF, et al. Functional role of SUV39H1 in human renal tubular epithelial cells under high-glucose ambience[J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 1-10.
- [30] Lin SH, Chen IJ, Chuang CT, et al. KMUP-1 attenuates high glucose and transforming growth factor- $\beta$ 1-induced pro-fibrotic proteins in mesangial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 4199-4206.
- [31] Guo QY, Li XX, Han HB, et al. Histone lysine methylation in TGF- $\beta$ 1 mediated p21 gene expression in rat mesangial cells[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6927234.
- [32] Cai MY, Bompada P, Atac D, et al. Epigenetic regulation of glucose-stimulated osteopontin (OPN) expression in diabetic kidney[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(1): 108-113.
- [33] 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.
- [34] Kumar S, Pamulapati H, Tikoo K. Fatty acid induced metabolic memory involves alterations in renal histone H3K36me2 and H3K27me3[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 422: 233-242.
- [35] Huang KP, Chen C, Hao J, et al. AGEs-RAGE system down-regulates Sirt1 through the ubiquitin-proteasome pathway to promote FN and TGF- $\beta$ 1 expression in male rat glomerular mesangial cells[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(1): 268-279.
- [36] Goru SK, Kadakol A, Pandey A, et al. Histone H2AK119 and H2BK120 mono-ubiquitination modulate SET7/9 and SUV39H1 in type 1 diabetes-induced renal fibrosis[J]. *Biochem J*, 2016, 473(21): 3937-3949.
- [37] Gao CL, 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.
- [38] 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.
- [39] Mishra N, Reilly CM, Brown DR, et al. Histone deacetylase inhibitors modulate renal disease in the MRL-lpr/lpr mouse[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(4): 539-552.
- [40] Noh H, Oh EY, Seo JY, et al. Histone deacetylase-2 is a key regulator of diabetes- and transforming growth factor- $\beta$ 1-induced renal injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(3): F729-F739.
- [41] Advani A, Huang QL, 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.
- [42] Gilbert RE, Huang QL, 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.
- [43] Liu F, Zong M, Wen XF, et al. Silencing of histone deacetylase 9 expression in podocytes attenuates kidney injury in diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33676.
- [44] Das F, Maity S, Ghosh-Choudhury N, et al. Deacetylation of S6 kinase promotes high glucose-induced glomerular mesangial cell hypertrophy and matrix protein accumulation[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(24): 9440-9460.
- [45] Khan S, Jena G, Tikoo K, et al. Valproate attenuates the proteinuria, podocyte and renal injury by facilitating autophagy and inactivation of NF- $\kappa$ B/iNOS signaling in diabetic rat[J]. *Biochimie*, 2015, 110: 1-16.
- [46] 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.
- [47] Dong WP, Jia Y, Liu XX, et al. Sodium butyrate activates NRF2 to ameliorate diabetic nephropathy possibly via inhibition of HDAC[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(1): 71-83.
- [48] Reddy MA, Sumanth P, Lanting, et al. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 362-373.
- [49] 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.
- [50] Pandey A, Goru SK, Kadakol A, et al. H2AK119 monoubiquitination regulates angiotensin II receptor mediated macrophage infiltration and renal fibrosis in type 2 diabetic rats[J]. *Biochimie*, 2016, 131: 68-76.
- [51] Matavelli LC, Zatz R, Siragy HM. A nonpeptide angiotensin II type 2 receptor agonist prevents renal inflammation in early diabetes[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(4): 371-376.
- [52] Pandey A, Gaikwad AB. Compound 21 and telmisartan combination mitigates type 2 diabetic nephropathy through amelioration of caspase mediated apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(4): 827-833.
- [53] Kang WL, Xu GS. Atrasentan increased the expression of klotho by mediating miR-199b-5p and prevented renal tubular injury in diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19979.

[收稿日期] 2019-12-13

[本文编辑] 包玲 徐敏

