综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003601

Ⅰ类HDAC在慢性呼吸系统疾病中的研究进展

刘喜悦，薛小丽，李芳伟
（兰州大学第二医院呼吸内科，兰州 730000）

【摘 要】组蛋白的乙酰化及去乙酰化修饰在许多的病理生理过程中起重要作用，与许多疾病的发生发展密切相关。此修饰过程是动态可逆的，由组蛋白乙酰化酶（histone acetyltransferase，HAT）与组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）共同催化完成。不同亚型的HDAC通过不同的机制参与疾病的发生发展。慢性呼吸系统疾病是造成非传染性疾病巨大负担的重要因素，但是缺乏根治的方法。支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、肺动脉高压是最常见的慢性呼吸系统疾病，已有研究证实Ⅰ类HDAC在上述4种疾病的发病过程中起重要作用。本文通过对Ⅰ类HDAC在这4种疾病中的分子机制的研究进行综述，为其治疗提供新思路和靶点。

【关键词】组蛋白去乙酰化酶；支气管哮喘；慢性阻塞性肺疾病；间质性肺疾病；肺动脉高压
【中图分类号】R562.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2023-10-12

Research advances in class Ⅰ histone deacetylases in chronic respiratory diseases

Liu Xiyue，Xue Xiaoli，Li Fangwei
（*Department of Respiratory Medicine，The Second Hospital of Lanzhou University*）

【**Abstract**】The acetylation and deacetylation modifications of histones play an important role in many pathophysiological processes and are closely associated with the development and progression of many diseases. This modification process is dynamic and reversible is jointly catalyzed by histone acetylase and histone deacetylase（HDAC）. Different subtypes of HDAC participate in the development and progression of diseases through different mechanisms. Chronic respiratory diseases are an important factor causing the huge burden of non-communicable diseases，but there is still a lack of radical treatment methods. Bronchial asthma，chronic obstructive pulmonary disease，interstitial lung disease，and pulmonary hypertension are the most common chronic respiratory diseases，and studies have confirmed that class I HDACs play an important role in the pathogenesis of the above four diseases. This article reviews the research advances in the molecular mechanism of class I HDACs in these four diseases，so as to provides new ideas and targets for treatment.

【**Key words**】histone deacetylase；bronchial asthma；chronic obstructive pulmonary disease；interstitial lung disease；pulmonary hypertension

表观遗传学是指不涉及DNA序列改变的可遗传的基因表达变化的研究，包括基因选择性转录表达的调控和基因转录后的修饰，在其诸多修饰形式中，组蛋白的共价修饰占有重要地位，包括磷酸化、乙酰化、甲基化修饰等，其中组蛋白乙酰化及去乙酰化修饰是最重要的方式。大量细胞实验和动物实验证实，其参与许多的病理生理过程，包括细胞增殖、血管生成、氧化应激、炎症和纤维化等。组蛋白乙酰化及去乙酰化修饰过程是动态可逆的，由组蛋白乙酰化酶（histone acetylase，HAT）与组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）共同催化完成，主要控制染色质各区域核心组蛋白的乙酰化程度。HAT促使染色体的解聚，激活转录；而HDAC则封闭DNA进而抑制转录过程[1]。在哺乳动物中已知的HDAC有18种，分为4类：Ⅰ类HDAC包括HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8，主要位于细胞核中，ⅡA类HDAC包括HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9，在细胞核、细胞质中均有分布，ⅡB类HDAC包括HDAC6、HDAC10，主要位细胞

作者介绍：刘喜悦，Email：18794079604 @163.com，研究方向：呼吸系统疾病。
通信作者：李芳伟，Email：lifangwei80@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81960014、82360014）；兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划资助项目（编号：2020QN-23）；甘肃省高等学校创新基金资助项目（编号：2021B-028）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241023.0948.018（2024-10-23）

质中，Ⅲ类HDAC包括Sirtuin1-7，在细胞质和细胞核中均有分布，Ⅳ类HDAC包括HDAC11，主要位于细胞质中。慢性呼吸系统疾病是累及气管、支气管和其他肺部结构的疾病，是全世界高发病率和死亡率的主要疾病之一，仅次于心血管疾病和肿瘤，对人类健康造成巨大的负担[2]。支气管哮喘（以下简称哮喘）、慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）、间质性肺疾病（interstitial lung disease，ILD）、肺动脉高压（pulmonary hypertension，PH）是常见的慢性呼吸系统疾病。越来越多的研究已经证实Ⅰ类HDAC与上述4种慢性呼吸系统疾病的发生和发展有关，可能作为治疗的新靶点。本文总结了Ⅰ类HDAC在上述4种疾病中的研究进展。

1 Ⅰ类HDAC在哮喘中的研究进展

哮喘是一种由多种炎症细胞和炎症介质参与的慢性呼吸道炎症性疾病，主要病理特征为气道炎症、气道高反应性和气道重塑。长期反复哮喘发作可引起支气管气道平滑肌增厚、上皮下纤维化和基底膜增厚，导致气道重塑和气道塌陷[3]。研究发现与健康个体相比，轻度哮喘患者支气管活检组织中的HDAC1和HDAC2的表达是降低的，而HDAC3的表达无差异[4]。但有研究发现在卵清蛋白诱导的哮喘小鼠的肺中HDAC1、5、6和8的表达增加，而HDAC2、3、4的表达降低[5]。在最新的研究中，Peng XR等[6]发现在甲苯二异氰酸酯（toluene diisocyanate，TDI）诱导的哮喘小鼠模型中，HDAC1的表达升高可能是通过PI3K/AKT通路调节的。使用非选择性HDAC抑制剂可防止TDI诱导的气道炎症。Lai TW等[7]研究发现在室内尘螨诱导的过敏性炎症小鼠模型中，HDAC2在气道炎症中通过抑制IL-17A的产生抑制炎症，表明激活HDAC2和（或）抑制IL-17A的产生可以预防过敏性气道炎症的发展。Li ML等[8]研究发现在卵清蛋白诱导的哮喘小鼠模型中，使用选择性的HDAC8抑制剂PCI-34051，可通过抑制HDAC8与半乳糖凝集素-3相互作用，减少M2巨噬细胞的极化，减轻过敏性哮喘动物模型气道高反应性和气道炎症。

综上所述，在支气管哮喘中，Ⅰ类HDAC的不同亚型在其发病机制中起不同的作用，且在不同的动物模型中表达也存在差异。在支气管哮喘的发生发展中，Ⅰ类HDAC主要与气道炎症、气道重塑及气道高反应性相关。

2 Ⅰ类HDAC在COPD中的研究进展

在慢性非传染性疾病中，COPD是死亡率最高的疾病之一，目前没有特效的治疗方法[9]。慢性炎症、蛋白水解和氧化应激被认为是COPD发病的关键因素。在COPD患者中总HDAC的活性是降低的，其降低程度与疾病的严重程度呈负相关。

在COPD患者外周血单核细胞中HDAC2是降低的[10]。核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2 related factor 2，Nrf2）主要定位于肺气道上皮细胞和肺泡巨噬细胞的细胞核中，通过诱导多种抗氧化基因的表达，对抗氧化应激损伤，维持抗氧化能力。通过在BEAS2B细胞（人气道上皮细胞）中研究发现，在COPD患者中HDAC2的活性减低，导致Nrf2的活性和稳定性降低，使抗氧化基因表达减少，从而增加对氧化应激的敏感性，促进慢性炎症的发生[11]。COPD的发生与患者外周血中$CD28^{null}CD8^{+}$ T细胞的增加有关，这些细胞比$CD8^{+}$ $CD28^{+}$ T细胞具有更强的细胞毒性和促炎作用，COPD患者的$CD28^{null}CD8^{+}$ T中HDAC2缺失，导致其分泌更多的炎症因子，促进COPD的发展[12]。HDAC2在COPD的病人和动物模型中的缺失，可导致其抑制IL-17A介导的气道重塑作用减弱，促进COPD的气道重塑。激素抵抗是COPD治疗的一大重要难题，但是激素抵抗的分子机制尚不明确。去乙酰化激活的核糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor，GR）需要HDAC2，以使GR抑制核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）活性，从而抑制炎症基因的表达。COPD患者HDAC2活性降低与GR乙酰化增加有关，这可能是COPD患者皮质类固醇抵抗的主要机制[13]。Winkler AR等[14]在粒细胞-巨噬细胞刺激因子培养的来自人外周血单核细胞的肺泡巨噬细胞的体外模型中研究发现，在香烟烟雾暴露后，肺巨噬细胞中HDAC3的表达水平下降，从而导致核因子-κB促进的细胞因子表达增加，导致气道炎症。鞘氨醇1-磷酸（sphingosine-1-phosphate，S1P）是鞘脂途径中免疫反应的重要调节剂，最近研究发现，在COPD患者中，巨噬细胞向极化型分化，鞘氨醇1-磷酸受体1（sphingosine-1-phosphate receptor 1，S1PR1）表达增强，HDAC1表达减弱，S1PR1还抑制HDAC1的表达，表明S1PR1/HDAC 1信号调节巨噬细胞的极化，参与COPD的发生发展[15]。

在COPD中Ⅰ类HDAC的表达是降低的，主要与HDAC2的降低有关，其通过炎症细胞的抗凋亡、炎症/细胞因子过度表达、氧化应激、气道重塑等，从而促进COPD的发生和发展。

3 Ⅰ类HDAC在ILD中的研究进展

ILD是一类疾病的统称，其发病机制尚不完全清楚。特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）是最常见、最严重、研究最多的ILD，其特征是肺泡结构破坏、肺成纤维细胞（lung fibroblasts，LFs）异常增殖和过多的胶原沉积[16]。一些研究已经表明在IPF中Ⅰ类HDAC表达是增加的，增加的Ⅰ类HDAC主要是通过以下途径促进肺纤维化：①抑制抗纤维化基因表达；②抑制促凋亡基因表达；③激活促纤维化信号转导通路；④抑制抗氧化应激基因的表达，降低肺的抗

氧化应激和抗纤维化能力。

成纤维细胞-肌成纤维细胞分化（fibroblast-myofibroblast differentiation，FMD）被认为是IPF发病机制中的关键事件，Saito S等[17]在IPF患者肺组织和转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）刺激的正常人肺成纤维细胞（normal human lung fibroblasts，NHLF）分离物中研究发现，HDAC8的表达在肺纤维化过程中增加。HDAC 8与TGF-β1处理的NHLF中的α-SMA（FMD的标志物）相关。用NCC 170（HDAC8选择性抑制剂）抑制HDAC8可使NHLF中TGF-β1诱导的成纤维细胞收缩和α-SMA蛋白表达减低。进一步的研究表明HDAC8抑制剂可改善TGF-β1诱导的组蛋白H3赖氨酸27甲基化[（histone H3 lysine 27 acetylation，H3K27ac），已知的HDAC 8底物和活性增强子的标志物]在过氧化物酶增殖物激活受体-γ[（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ），一种抗纤维化分子]基因增强子处的丢失，从而增加PPARγ基因转录。也有研究发现在IPF患者和博来霉素诱导的小鼠的纤维化肺中显示HDAC3的表达是上调的，而Nrf2的表达是抑制，上调的HDAC3，可结合核脱乙酰化Nfe2l2（Nrf2基因）启动子，导致Nrf2转录抑制[18]。不足的Nrf2和下游的酶抗氧化剂，如过氧化氢酶和SOD3，可能会降低肺的抗氧化应激和抗纤维化能力，并促进肺纤维化。相反的是，在IPF肺的Ⅱ型肺泡上皮细胞中没有Ⅰ类HDAC的表达[19]。同时在Rubio K等[20]的研究中HDAC1和HDAC2在IPF患者LFs细胞核中是失活的。进一步的研究发现在IPF的LFs的细胞核中HDAC3的表达减少，可导致纤维化基因的转录活性增加，从而导致成纤维细胞增殖和细胞外基质沉积，从而促进肺纤维化[21]。

在ILD，尤其是特发性肺纤维化中，Ⅰ类HDAC在不同类型细胞和同一细胞不同定位中差异表达，通过促进成纤维细胞增殖及胶原沉积、抑制抗纤维化基因的表达参与肺纤维化的发生发展。

4 Ⅰ类HDAC在PH中的研究进展

PH是一种由多种因素导致的疾病，其特征是肺血管阻力和肺动脉压力升高，导致右心衰竭和死亡[22]。目前的治疗只能减缓PH的进展，不能真正治愈该疾病 。

许多动物实验和细胞实验已经证实在PH中Ⅰ类HDAC的活性和表达是明显增加的。使用非选择性Ⅰ类HDAC抑制剂，可以抑制肺动脉外膜成纤维细胞的促炎能力[23]；也可抑制细胞增殖和迁移、促进细胞凋亡，例如使用apicidin（一种非选择性HDAC抑制剂）抑制HDAC能够降低慢性缺氧诱导的胰岛素样生长因子1（insulin like growth factor，IGF-1）表达和体内Akt的激活，抑制缺氧诱导的PH的发生发展[24]；也能够通过上调超氧化物歧化酶的表达，来抑制血管内皮氧化应激和活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生[25]。通过上述机制Ⅰ类HDAC抑制剂可以逆转血管重塑，从而减缓PH的进展。

最新的研究发现，不同亚型的Ⅰ类HDAC分子可通过不同的机制在PH中发挥作用。缺氧条件下，HDAC1通过富集在BOLA3基因启动子位点，抑制BOLA3基因的转录，使其表达减低，从而增加缺氧诱导因子-2α的活性，并增加肺动脉内皮细胞（pulmonary artery endothelial cells，PAEC）中线粒体电子传递链中的质子泄漏、促进糖酵解及ROS的产生，促进PAEC增殖和PH的发生发展[26]。MMP-2和MMP-9是基质金属蛋白酶家族成员，属于细胞外基质蛋白水解酶，主要参与Ⅰ型胶原蛋白的降解，TIMP是基质金属蛋白酶抑制剂，可抑制MMP活性，在野百合碱诱导的PH的大鼠模型中研究发现，HADC1通过抑制微小RNA-34a（microRNA-34a，miRNA-34a）的水平而增高MMP-9/TIMP-1和MMP-2/TIMP-2的比值及随后Ⅰ型胶原蛋白的生成，参与PH的发生和发展；使用选择性HDAC1抑制剂MS275抑制HDAC1可以逆转上述表现，减少细胞外基质沉积，减轻血管重塑和PH[27]。在特发性PH（idiopathic pulmonary arterial hypertension，IPAH）患者肺动脉外膜成纤维细胞的离体实验中，HDAC2可上调转录调控因子YES相关蛋白1（Yes-associated protein，YAP1），从而促进IPAH中肺血管重塑；也可通过上调淋巴细胞增强结合因子-1（lymphoid enhancer-binding factor1，LEF1）促进成纤维细胞增殖[28]。Krüppel样因子2（Krüppel like factor，KLF2）信号的降低与PH的发病有关，HDAC8可通过下调KLF2而参与PH的发生和发展，且HDAC8 siRNA和HDAC抑制剂可使体外IPAH患者肺动脉外膜成纤维细胞中KLF2的转录水平增高，从而不同程度地抑制IPAH相关的细胞过度增殖和病理性血管重塑[28]。

综上所述，在PH中，Ⅰ类HDAC的表达上调，与构成肺动脉的多种细胞的增殖迁移、外膜成纤维细胞的促炎表型及细胞外基质异常沉积有关，导致肺动脉重塑，促进PH的发生与发展。

5 结 语

目前Ⅰ类HDAC在慢性肺部疾病中的研究越来越深入，许多的动物实验及体外细胞实验已证实Ⅰ类HDAC与慢性肺部疾病的炎症、细胞增殖、血管重塑、纤维化、氧化应激等过程密切相关。目前关于Ⅰ类HDAC在上述4种慢性肺部疾病中的研究大多是基于其抑制剂来研究的，而且是4种亚型的综合效应。对于不同亚型的Ⅰ类HDAC及其抑制剂在上述4种疾病中的研究是相对少的。目前，HDAC抑制剂在临床中主要应用于肿瘤的治疗，尤其是血液系统肿瘤及乳腺癌，但在上述4种慢性呼吸系统疾病的临床治疗中报道相对较少。不同亚型的Ⅰ类HDAC的作用并不完全相同，甚至有些研究结论是相反的。且对于Ⅰ类HDAC抑制剂的研究仅

停留在动物实验及慢性呼吸系统疾病患者的体外试验中，临床试验较少，且对于其产生的不良反应研究较少。因此需要进一步研究不同亚型的Ⅰ类HDAC在上述4种疾病中的致病机制，并对其不同抑制剂的治疗效果、不良作用、药物的安全性进行临床试验，并针对Ⅰ类HDAC及其相关通路开发治疗上述疾病的更有效、经济的药物，减轻疾病的负担。

参 考 文 献

[1] Bisserier M, Janostiak R, Lezoualc'h F, et al. Targeting epigenetic mechanisms as an emerging therapeutic strategy in pulmonary hypertension disease[J]. Vasc Biol, 2020, 2(1): 17-34.

[2] Chronic Respiratory Disease Collaborators GBD. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(6): 585-596.

[3] Choi JH, Oh SW, Kang MS, et al. Trichostatin A attenuates airway inflammation in mouse asthma model[J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(1): 89-96.

[4] Ito K, Caramori G, Lim S, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(3): 392-396.

[5] Su XM, Ren Y, Li ML, et al. Performance evaluation of histone deacetylases in lungs of mice exposed to ovalbumin aerosols[J]. J Physiol Pharmacol, 2018, 69(2): 26402.

[6] Peng XR, Huang MY, Zhao WQ, et al. RAGE mediates airway inflammation via the HDAC1 pathway in a toluene diisocyanate-induced murine asthma model[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 61.

[7] Lai TW, Wu MD, Zhang C, et al. HDAC2 attenuates airway inflammation by suppressing IL-17A production in HDM-challenged mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316(1): 269-279.

[8] Li ML, Su XM, Ren Y, et al. HDAC8 inhibitor attenuates airway responses to antigen stimulus through synchronously suppressing galectin-3 expression and reducing macrophage-2 polarization[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 62.

[9] Masjedy A, Salesi M, Ahmadi A, et al. Association between single-nucleotide polymorphism of cytokines genes and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Cytokine, 2023, 171: 156352.

[10] Tan CT, Xuan LL, Cao SH, et al. Decreased histone deacetylase 2 (HDAC2) in peripheral blood monocytes (PBMCs) of COPD patients[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147380.

[11] Mercado N, Thimmulappa R, Thomas CMR, et al. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 406(2): 292-298.

[12] Hodge G, Jersmann H, Tran HB, et al. Lymphocyte senescence in COPD is associated with decreased histone deacetylase 2 expression by pro-inflammatory lymphocytes[J]. Respir Res, 2015, 16(1): 130.

[13] Lai TW, Tian BP, Cao C, et al. HDAC2 suppresses IL17A-mediated airway remodeling in human and experimental modeling of COPD[J]. Chest, 2018, 153(4): 863-875.

[14] Winkler AR, Nocka KN, Williams CMM. Smoke exposure of human macrophages reduces HDAC3 activity, resulting in enhanced inflammatory cytokine production[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2012, 25(4): 286-292.

[15] Zhang M, Hei R, Zhou Z, et al. Macrophage polarization involved the inflammation of chronic obstructive pulmonary disease by S1P/HDAC1 signaling[J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(9): 4478-4489.

[16] Racanelli AC, Kikkers SA, Choi AMK, et al. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease[J]. Autophagy, 2018, 14(2): 221-232.

[17] Saito S, Zhuang Y, Suzuki T, et al. HDAC8 inhibition ameliorates pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316(1): 175-186.

[18] Chen F, Gao Q, Zhang LJ, et al. Inhibiting HDAC3 (histone deacetylase 3) aberration and the resultant Nrf2(nuclear factor erythroid-derived 2-related factor-2) repression mitigates pulmonary fibrosis[J]. Hypertension, 2021, 78(2): 15-25.

[19] Korfei M, Skwarna S, Henneke I, et al. Aberrant expression and activity of histone deacetylases in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Thorax, 2015, 70(11): 1022-1032.

[20] Rubio K, Singh I, Dobersch S, et al. Inactivation of nuclear histone deacetylases by EP300 disrupts the MiCEE complex in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Nat Commun, 2019, 10: 2229.

[21] Toscano-Marquez F, Romero Y, Espina-Ordoñez M, et al. Absence of HDAC3 by matrix stiffness promotes chromatin remodeling and fibroblast activation in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Cells, 2023, 12(7): 1020.

[22] Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. J Clin Invest, 2012, 122(12): 4306-4313.

[23] Li M, Riddle SR, Frid MG, et al. Emergence of fibroblasts with a proinflammatory epigenetically altered phenotype in severe hypoxic pulmonary hypertension[J]. J Immunol, 2011, 187(5): 2711-2722.

[24] Yang QW, Sun M, Ramchandran R, et al. IGF-1 signaling in neonatal hypoxia-induced pulmonary hypertension: role of epigenetic regulation[J]. Vascul Pharmacol, 2015, 73: 20-31.

[25] Nozik-Grayck E, Woods C, Stearman RS, et al. Histone deacetylation contributes to low extracellular superoxide dismutase expression in human idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(1): 124-134.

[26] Yu QJ, Tai YY, Tang Y, et al. BOLA (BolA family member 3) deficiency controls endothelial metabolism and glycine homeostasis in pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2019, 139(19): 2238-2255.

[27] Li FW, Wang D, Wang H, et al. Inhibition of HDAC1 alleviates monocrotaline-induced pulmonary arterial remodeling through up-regulation of miR-34a[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 239.

[28] Chelladurai P, Dabral S, Basineni SR, et al. Isoform-specific characterization of class Ⅰ histone deacetylases and their therapeutic modulation in pulmonary hypertension[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12864.

（责任编辑：曾 玲）