

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250510.1200.006\(2025-05-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250510.1200.006(2025-05-10))

组蛋白去乙酰化酶 3 调控 CIC-5 抑制单侧输尿管梗阻小鼠肾纤维化的机制研究^{*}

白会玲¹, 杨世霞²

(甘肃省中医院:1. 外周血管介入科;2. 肾病科, 兰州 730050)

[摘要] **目的** 探讨组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)通过调控氯离子通道蛋白-5(CIC-5)对单侧输尿管梗阻(UUO)小鼠肾纤维化的影响机制。**方法** 构建 UUO 小鼠模型,将其分为假手术组(Sham 组)、UUO 组(UUO 模型小鼠不做任何处理)、短发夹 RNA 阴性对照(sh-NC)组(UUO 模型小鼠尾静脉注射 sh-NC)、sh-HDAC3 组(UUO 模型小鼠尾静脉注射 sh-HDAC3)、HDAC3 过表达组(UUO 模型小鼠尾静脉注射 HDAC3 过表达载体)、HDAC3+CIC-5 过表达组(UUO 模型小鼠尾静脉注射 HDAC3 和 CIC-5 过表达载体),每组 5 只。干预小鼠体内 HDAC3 和 CIC-5 表达的影响。苏木素-伊红(HE)染色和马松(Masson)染色检测小鼠肾组织病理变化。实时荧光定量逆转录 PCR(RT-qPCR)和 Western blot 检测小鼠肾组织中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、I 型胶原蛋白(Collagen-I)、基质金属蛋白酶 2(MMP2)等肾纤维化标志物的表达情况。自动生化分析仪检测小鼠血清中尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)水平。**结果** UUO 小鼠肾组织病理损伤明显,纤维化程度增加。UUO 组小鼠肾组织中 CIC-5 的 mRNA 和蛋白相对表达水平低于 Sham 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。UUO 组 HDAC3 的 mRNA 和蛋白相对表达水平高于 Sham 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。UUO 组 BUN、Cr 水平,以及 α -SMA、Collagen-I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平均高于 Sham 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);sh-HDAC3 组 BUN、Cr 水平,以及 α -SMA、Collagen-I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平均低于 sh-NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HDAC3 组 BUN、Cr 水平,以及 α -SMA、Collagen-I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平均高于 Sham 组和 UUO 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);HDAC3+CIC-5 组 BUN、Cr 水平,以及 α -SMA、Collagen-I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平均低于 HDAC3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HDAC3 能够通过调控 CIC-5 的乙酰化进而抑制其表达,促进 UUO 小鼠肾纤维化,抑制 HDAC3 的表达有望成为改善 UUO 肾纤维化的有效途径。

[关键词] 组蛋白去乙酰化酶 3;肾纤维化;输尿管梗阻;氯离子通道蛋白-5

[中图法分类号] R983

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)07-1527-07

Histone deacetylase 3 regulates CIC-5 to inhibit renal fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction^{*}

BAI Huiling¹, YANG Shixia²

(1. Department of Peripheral Vascular Intervention; 2. Department of Nephrology, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of effects of histone deacetylase 3 (HDAC3) on renal fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction (UUO) by regulating CIC-5. **Methods** A UUO mouse model was constructed, and intervention was performed on the expression of HDAC3 and CIC-5 in mice. A UUO mouse model was constructed and the mice were divided into the following groups: sham-operated group (Sham group), UUO group (UUO model mice without any treatment), sh-NC group (UUO model mice injected with sh-NC via tail vein), sh-HDAC3 group (UUO model mice injected with sh-HDAC3 via tail vein), HDAC3 overexpression group (UUO model mice injected with HDAC3 overexpression vector via tail vein), and HDAC3+CIC-5 overexpression group (UUO model mice injected with HDAC3 and CIC-5 overexpression vectors via tail vein), with 5 mice in each group. Intervention was performed on the expression of HDAC3 and CIC-5 in the mice. HE staining and Masson staining were used to detect the pathological changes of mouse

^{*} 基金项目:甘肃省科技计划项目(21YF11FA007)。

kidney tissue. The expression of renal fibrosis markers (α -SMA, Collagen- I ,MMP2) in mouse kidney tissue was detected by RT-qPCR and Western blot. The levels of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) in the serum of mice were detected by an automatic biochemical analyzer. **Results** UUO mice showed obvious renal tissue damage and increased fibrosis. The mRNA and protein expression levels of CIC-5 in the renal tissue of the UUO group were lower than those in the Sham group, while the mRNA and protein expression levels of HDAC3 were higher ($P<0.05$). The BUN,Cr levels, and the mRNA and protein expression levels of α -SMA, Collagen-I, and MMP2 were higher in the UUO group than in the Sham group ($P<0.05$). The BUN, Cr levels, and the mRNA and protein expression levels of α -SMA, Collegan- I , and MMP2 were lower in the sh-HDAC3 group than in the sh-NC group ($P<0.05$). The BUN,Cr levels, and the mRNA and protein expression levels of α -SMA, Collegan- I , and MMP2 were higher in the HDAC3 group than in the Sham group and UUO group ($P<0.05$). The BUN,Cr levels, and the mRNA and protein expression levels of α -SMA, Collegan- I , and MMP2 were lower in the HDAC3+CIC-5 group than in the HDAC3 group ($P<0.05$). **Conclusion** HDAC3 inhibits the expression of CIC-5 by regulating its acetylation, thereby promoting renal fibrosis in UUO mice. Inhibiting the expression of HDAC3 is expected to be an effective way to improve UUO renal fibrosis.

[Key words] histone deacetylase 3; renal fibrosis; ureteral obstruction; CIC-5

肾纤维化的一般表现包括肾结构损伤、成纤维细胞增生、细胞外基质过度沉积等,是慢性肾病进展为终末期肾衰竭的重要途径。肾纤维化也是影响慢性肾病进展和预后的关键因素^[1-5]。组蛋白去乙酰化酶 3(histone deacetylase 3, HDAC3)是蛋白酶的一种,也是细胞核内发挥重要作用的表观调节因子,对基因表达的调控及染色体的结构修饰等具有重要意义^[6]。研究表明,HDAC 家族介导的表观遗传修饰与肾纤维化密切相关,抑制 HDAC3 的表达能够缓解高尿酸血症导致的肾纤维化^[7]。氯离子通道蛋白-5(chloride intracellular channel protein-5, CIC-5)属于 CIC 家族的一员,在真核细胞和原核细胞中广泛存在,其功能缺失会引起多种疾病^[8]。以往研究发现 CIC-5 主要表达于肝脏、肺等器官,但在肾小球及肾小管处表达降低^[9]。作者在前期研究中通过动物实验证实 CIC-5 能够减轻单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)小鼠肾纤维化^[10],但并未对 CIC-5 在肾纤维化小鼠中表达降低及其影响肾纤维化的可能机制进行探究。本研究结合前期研究及文献分析,旨在探究 HDAC3 通过修饰 CIC-5 对 UUO 小鼠肾纤维化的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

C57BL/6 小鼠购于南京大学动物研究中心;尾静脉注射载体由上海纽恩生物科技有限公司提供;尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和肌酐(creatinine, Cr)试剂盒购于北京百奥莱博科技有限公司;Trizol 试剂盒购于美国 Sigma 公司;逆转录试剂盒及 2×SYBR Green qPCR 试剂盒购于美国 BD 公司;PCR 引物序列由广州锐博生物公司合成;放射免疫沉淀分析(ra-

dio immunoprecipitation assay, RIPA)裂解液购于北京索莱宝科技有限公司;Western blot 中所用抗体均购于英国 Abcam 公司;全自动生化分析仪购于日本日立公司。本研究通过本院伦理委员会批准[审批号:2024 伦理审查第(Z-1234)号]。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和处理

C57BL/6 小鼠共 30 只,6~8 周龄,体重 18~23 g。将其分为假手术组(Sham 组)、UUO 组(UUO 模型小鼠不做任何处理)、短发夹 RNA 阴性对照(short hairpin RNA negative control, sh-NC)组(UUO 模型小鼠尾静脉注射 sh-NC)、sh-HDAC3 组(UUO 模型小鼠尾静脉注射 sh-HDAC3)、HDAC3 过表达组(UUO 模型小鼠尾静脉注射 HDAC3 过表达载体)、HDAC3+CIC-5 过表达组(UUO 模型小鼠尾静脉注射 HDAC3 和 CIC-5 过表达载体),每组 5 只。适应性培养 1 周后对小鼠进行手术,术前连续禁食 12 h,自由饮水,称重后用浓度 1%的戊巴比妥钠(5 μ L/g)对小鼠进行腹腔注射麻醉。切开腹部,对左侧输尿管进行分离并在 1/3 处结扎,逐层缝合伤口并关闭腹腔,对切口消毒后包扎。Sham 组小鼠操作步骤同 UUO 组小鼠但不结扎输尿管。术后小鼠恢复自由饮食并在术后第 1、7、14 天尾静脉注射对应转染载体,Sham 组和 UUO 组注射等量生理盐水。术后第 21 天借助戊巴比妥钠麻醉后处死小鼠,将双侧肾脏切除后生理盐水冲洗,提取各组小鼠心脏血液用于 ELISA 检测,肾组织保存于液氮中备用。

1.2.2 苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色观察组织病理变化

取多聚甲醛固定的肾组织,梯度乙醇脱水,二甲

苯透明,石蜡包埋后切片。45℃烘干组织切片,二甲苯脱蜡、浸润后完成HE染色。苏木素染色5 min,1%盐酸乙醇分化,蒸馏水冲洗后行伊红染色,梯度乙醇脱水,二甲苯透明后中性树胶封片并观察染色情况。

1.2.3 马松(Masson)染色检测肾组织纤维化

Masson 染色是显示胶原纤维和肌纤维分布的经典方法。用 Masson 染液染色 5 min,醋酸液冲洗后磷钨酸染色 7 min,再次以醋酸液冲洗,甲苯胺蓝染色 2 min 之后用醋酸液冲洗,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片后对染色情况进行观察。

1.2.4 ELISA 检测各组小鼠血清中 BUN 和 Cr 的水平

取各组小鼠血液 2 mL,之后以 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液后借助全自动生化分析仪器对各组小鼠血清中 BUN 和 Cr 水平进行检测。

1.2.5 CIC 富集水平检测

为明确 CIC-5 在 UUO 小鼠肾组织中表达是否与 HDAC3 表达有关,借助 RPISeq 网站预测 HDAC3 和 CIC-5 的结合关系;染色质免疫沉淀实验(chromatin immunoprecipitation,ChIP)检测含与不含 HDAC3 的克隆载体(pcDNA-HDAC3 组、pcDNA-NC 组)第 27 位赖氨酸可发生乙酰化的组蛋白 H3(H3K27ac)和免疫球蛋白 G(immunoglobulin G,IgG)水平,进一步验证 HDAC3 和 CIC-5 之间的结合情况。

1.2.6 实时荧光定量逆转录 PCR(reverse transcription quantitative PCR,RT-qPCR)检测 mRNA 表达

依据试剂盒说明书操作流程,TRIzol 试剂盒分离组织中总 RNA,逆转录试剂盒完成 cDNA 转录,2×SYBR Green qPCR 试剂盒用于 PCR 分析,2^{-ΔΔCt} 法计算相关因子 mRNA 的相对表达水平,内参为 GAPDH,引物序列见表 1。

1.2.7 Western blot 检测蛋白表达

RIPA 裂解液提取总蛋白,二喹啉甲酸试剂盒测定蛋白浓度,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳后

采用湿转移法转膜,5%脱脂奶粉封闭,加入一抗 HDAC3、CIC-5、α-SMA、Collegan-I、MMP2、GAPDH 并在 4℃下过夜孵育。第 2 天膜上加入辣根过氧化物酶标记的二抗 IgG 室温孵育 1 h,三羟甲基氨基甲烷-盐酸-吐温缓冲液洗膜后借助电化学发光检测试剂盒完成显影曝光,Image J 软件进行定量,以目的条带和内参条带的比值作为蛋白的相对表达水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 UUO 小鼠肾组织纤维化程度增加

HE 染色结果显示,Sham 组小鼠肾组织未见明显损伤,UUO 组小鼠肾小管管腔扩张或闭塞,肾间质可见大量炎症细胞浸润。Masson 染色结果显示,Sham 组小鼠肾组织中肾小球大小和形态均正常,未见明显蓝色胶原纤维沉积;UUO 组小鼠肾脏组织纤维化明显,可见大量蓝色胶原纤维沉积,见图 1。

表 1 RT-qPCR 引物序列表

引物	方向	引物序列(5'—3')
HDAC3	正向	ACT AGC CCG CTG GCC TGC GCC C
	反向	GCG ATA GCA GCA ACA GCC TTC
CIC-5	正向	AAC TGA CTG CAG AGA GCA CTA CTG
	反向	ATA GGA CTC ATG CGC TAC GCT ACT
α-SMA	正向	TTC AGG CGA ATA GCA GCG CTC ATA G
	反向	CAA GCC TAG ACG CTC CTA GAG C
Collegan-I	正向	TTA GGC CTC GCC GGG CCT CCA
	反向	GCA TGC CGG CCA ACT GAT CCC TAA G
MMP2	正向	AGC GAT TCA GAC TGA GCT AAC AC
	反向	ATT AGC TCG CGA GAT GCT ACA CC
GAPDH	正向	CTG TAT TAG GAT TCA GCC AAA GCG G
	反向	TTA TGA CGG ACT GCT GTA AGA CGC C

α-SMA:α-平滑肌肌动蛋白;Collagen-I:I型胶原蛋白;MMP2:基质金属蛋白酶 2。

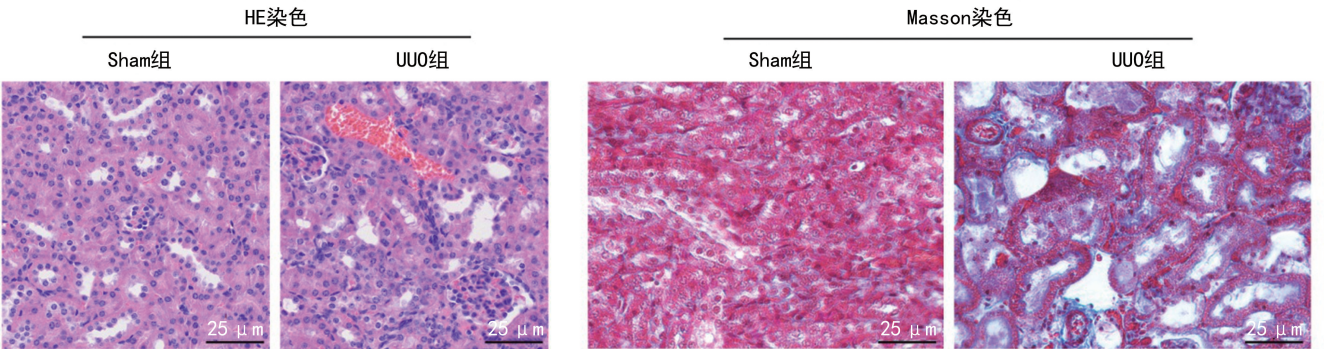


图 1 Sham 组和 UUO 组小鼠肾组织病理状态和纤维化程度观察

2.2 UUO 小鼠肾组织中 CIC-5 表达被抑制

UUO 组小鼠肾组织中 CIC-5 的 mRNA 和蛋白相对表达水平低于 Sham 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

2.3 HDAC3 影响 UUO 小鼠肾组织中 CIC-5 的表达

RPISeq 网站预测结果显示,两者结合具有较高可信度(RF 分数 0.75,SVM 分数 0.6)。ChIP 实验结果显示,pcDNA-HDAC3 组中 H3K27ac 和 CIC-5 的富集低于 pcDNA 组,差异有统计学意义($P<0.05$);UUO 组 HDAC3 的 mRNA 和蛋白相对表达水平高于 Sham 组,差异有统计学意义($P<0.05$),证实 HDAC3 能够通过调节 CIC-5 的乙酰化修饰水平进而抑制 CIC-5 的表达,见图 3。

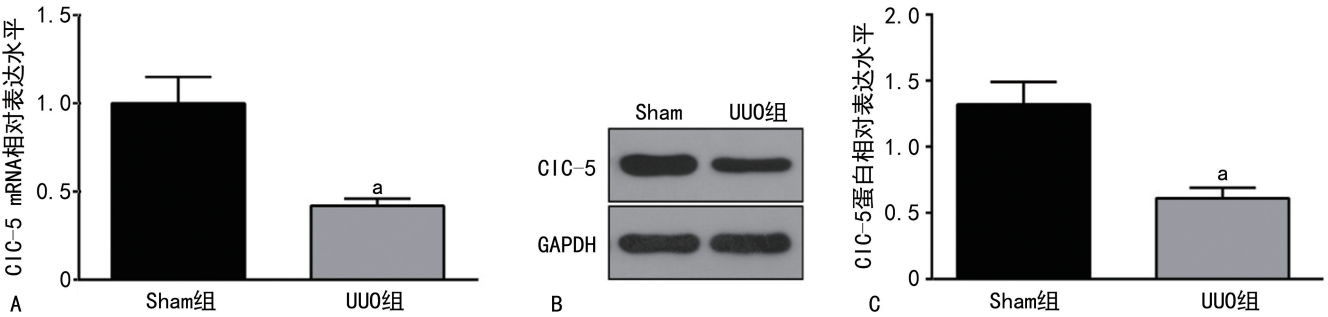
2.4 干预 UUO 小鼠体内 HDAC3 的表达影响 UUO 小鼠肾纤维化

为明确 HDAC3 对 UUO 小鼠肾纤维化的影响,本研究干预了小鼠体内 HDAC3 的表达并检测各组

小鼠的 BUN、Cr 及肾纤维化标志物的表达。结果显示,UUO 组 BUN、Cr 水平,以及 α -SMA、Collegan-I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平均高于 Sham 组,差异有统计学意义($P<0.05$);sh-HDAC3 组 BUN、Cr 水平,以及 α -SMA、Collegan-I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平均低于 sh-NC 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4。

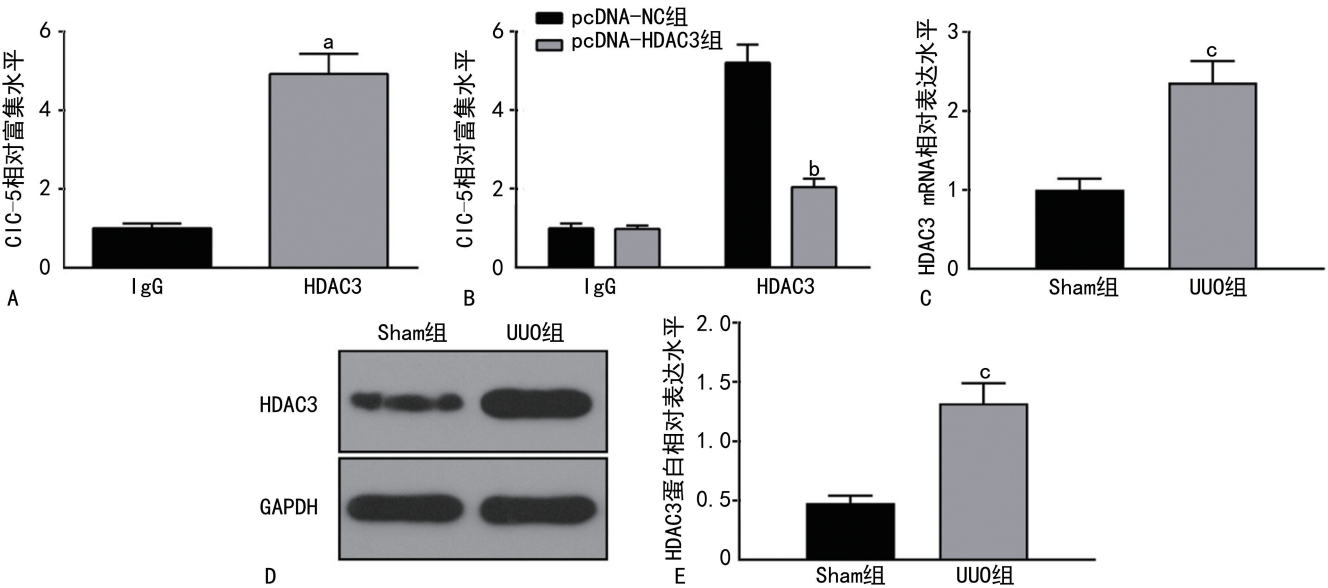
2.5 过表达 HDAC3 对 UUO 小鼠肾纤维化的影响可被 CIC-5 过表达逆转

过表达 HDAC3 后,HDAC3 组 BUN、Cr 水平,以及 α -SMA、Collegan-I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平均高于 Sham 组和 UUO 组,差异有统计学意义($P<0.05$);HDAC3+CIC-5 组 BUN、Cr 水平,以及 α -SMA、Collegan-I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平均低于 HDAC3 组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明过表达 CIC-5 能够部分挽救 HDAC3 对 UUO 小鼠肾纤维化损伤的影响,见图 5。



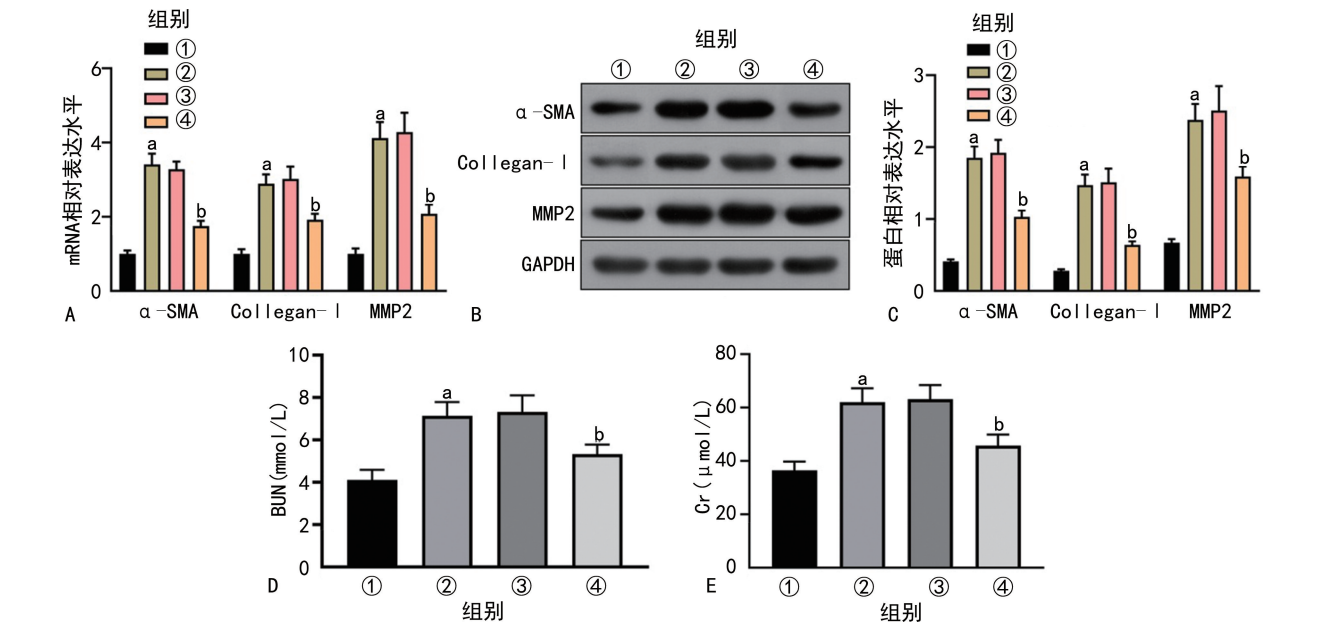
A:CIC-5 mRNA 相对表达检测结果;B、C:CIC-5 蛋白相对表达检测结果;^a: $P<0.05$,与 Sham 组比较。

图 2 Sham 组和 UUO 组小鼠肾组织中 CIC-5 的 mRNA 和蛋白表达水平比较



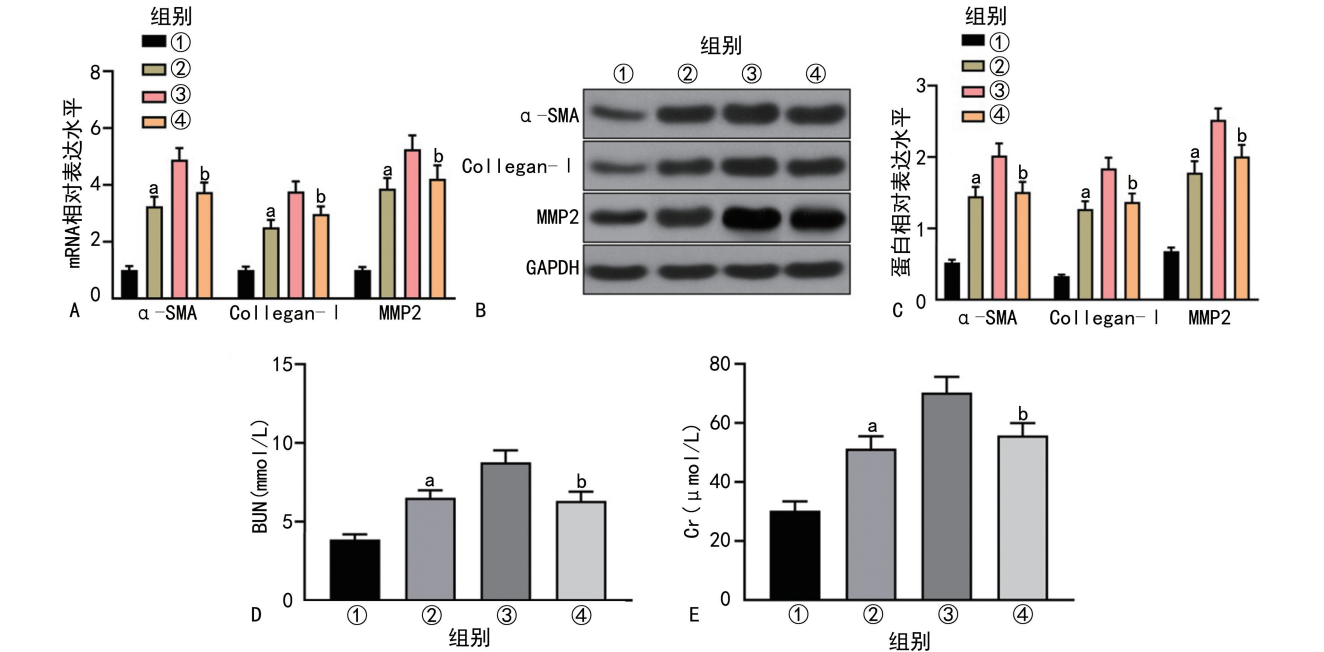
A:ChIP 实验 HDAC3 和 CIC-5 的结合情况;B:ChIP 实验 H3K27ac 和 CIC-5 的结合情况;C:肾组织中 HDAC3 mRNA 相对表达检测结果;D~E:肾组织中 HDAC3 蛋白相对表达检测结果;^a: $P<0.05$,与 IgG 比较;^b: $P<0.05$,与 pcDNA-NC 组比较;^c: $P<0.05$,与 Sham 组比较。

图 3 HDAC3 与 CIC-5 的关系验证



A: 各组 α -SMA、Collegen-I、MMP2 的 mRNA 相对表达检测结果; B、C: 各组 α -SMA、Collegen-I、MMP2 的蛋白相对表达检测结果; D: 各组小鼠血清 BUN 水平; E: 各组小鼠血清 Cr 水平; ①: Sham 组; ②: UUO 组; ③: sh-NC 组; ④: sh-HDAC3 组; ^a: $P < 0.05$, 与 Sham 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 sh-NC 组比较。

图 4 HDAC3 对 UUO 小鼠肾纤维化的影响



A: 各组 α -SMA、Collegen-I、MMP2 的 mRNA 相对表达检测结果; B、C: 各组 α -SMA、Collegen-I、MMP2 的蛋白相对表达检测结果; D: 各组小鼠血清 BUN 水平; E: 各组小鼠血清 Cr 水平; ①: Sham 组; ②: UUO 组; ③: HDAC3 组; ④: HDAC3+CIC-5 组; ^a: $P < 0.05$, 与 Sham 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 HDAC3 组比较。

图 5 HDAC3 调控 CIC-5 对 UUO 小鼠肾纤维化的影响

3 讨 论

肾纤维化是多种因子和信号通路共同参与的进程,目前其具体机制仍未被完全阐明^[11-13]。本研究通过构建 UUO 小鼠模型并干预小鼠体内 HDAC3 和 CIC-5 的表达,证实 HDAC3 通过去乙酰化修饰的方式调控 CIC-5,影响小鼠肾纤维化的进展,进一步阐明了肾纤维化的机制。

UUO 模型在研究肾纤维化发病和治疗方面是相对理想动物模型^[14-17]。为进一步明确肾纤维化的发病机制,本研究构建了 UUO 肾纤维化模型并通过 HE 和 Masson 染色发现,与 Sham 组比较,UUO 组小鼠肾组织病理损伤状态明显、大量炎症细胞浸润且纤维化增强。CIC-5 作为 CICs 家族的一员,以往被证实与多种肾脏病的发生有关,如 CIC-5 被证实能够调

节肾小管三磷酸腺苷酶活性^[18]。此外,CIC-5 也被证实 在肾小球肾炎中存在异常表达^[19]。作者在前期实验中证实 CIC-5 在 UUO 模型小鼠肾组织中低表达,且 CIC-5 能够通过调节上皮间质转化及炎症因子等影响 UUO 模型小鼠肾纤维化进展^[10]。

HDAC3 是 HDACs 家族的一员,HDACs 家族能够去除组蛋白 N-末端位置赖氨酸残基上的乙酰基,抑制基因的转录^[20-23]。HDAC3 近年来也被证实能够通过乙酰化修饰的方式参与多种疾病的进展,如 HDAC3 能够通过负性调节雷帕霉素靶蛋白的表达进而影响低氧诱导的心肌细胞自噬^[24]。另有研究表明,HDAC3 能够通过抑制 p65 的乙酰化修饰水平进而参与蛛网膜下腔出血早期脑损伤的调控^[25]。抑制 HDAC3 能够促进水通道蛋白 2 的转录并影响低钾血症^[26]。本研究通过 RPISeq 网站发现 HDAC3 和 CIC-5 存在结合关系,因此推测 CIC-5 在 UUO 小鼠肾组织中低表达可能受到 HDAC3 修饰的影响。ChIP 实验发现,相对于 pcDNA-NC 组,pcDNA-HDAC3 组中 CIC-5 和 H3K27ac 的富集水平降低,证实 HDAC3 通过乙酰化修饰的方式抑制 CIC-5 的表达。而 HDAC3 也被证实 在 UUO 小鼠肾组织中高表达。功能性实验发现,sh-HDAC3 组 Collegan- I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平低于 sh-NC 组,提示敲减 HDAC3 表达能够抑制纤维化因子 α -SMA、Collegan- I、MMP2 的表达。BUN 和 Cr 水平升高能提示肾纤维化发生^[27-30]。本研究中,sh-HDAC3 组 BUN、Cr 水平低于 sh-NC 组,提示敲减 HDAC3 能够抑制 UUO 小鼠血清中 BUN 和 Cr 的表达,表明 HDAC3 在 UUO 小鼠肾纤维化中的促进作用。挽救实验表明,HDAC3+CIC-5 组 BUN、Cr 水平,以及 α -SMA、Collegan- I、MMP2 的 mRNA 和蛋白相对表达水平均低于 HDAC3 组,表明过表达 CIC-5 能够部分挽救 HDAC3 对 UUO 小鼠肾纤维化损伤的影响,这也进一步提示了 HDAC3 通过调控 CIC-5 参与 UUO 小鼠肾纤维化的进程。本研究也存在不足,如样本量限制,未进一步对 HDAC3 和 CIC-5 可能作用的信号通路进行探究等。

综上所述,本研究证实 HDAC3 能通过乙酰化修饰的方式影响 CIC-5 的表达进而参与 UUO 小鼠肾纤维化的进展,进一步阐明了肾纤维化的机制。

参考文献

- [1] 赵杰,张琳琳. TGF- β 1 信号通路负调控因子 Ski/SnoN 与肾纤维化的相关性[J]. 重庆医学, 2023,52(12):1882-1886.
- [2] 薛春霞,梁建庆,朱向东,等. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探讨大黄糖络丸对糖尿病肾病 db/db 小鼠肾纤维化的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2024,41(17):2311-2317.
- [3] 李壮,刘傲璐,李丽媚,等. 他达拉非肠溶缓释新剂型对输尿管梗阻引起的肾纤维化小鼠治疗作用的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2024,40(8):1463-1469.
- [4] 王洪双,方芳,赵晨晨,等. 益气活血通络方抑制 TNF- α /Caspase-3/GSDME 介导的巨噬细胞焦亡改善肾纤维化[J]. 中华中医药杂志, 2024,39(8):4327-4331.
- [5] JING H, TANG S, LIN S, et al. Adiponectin in renal fibrosis[J]. Aging, 2020, 12(5): 4660-4672.
- [6] SARKAR R, BANERJEE S, AMIN S A, et al. Histone deacetylase 3 (HDAC3) inhibitors as anticancer agents: a review [J]. Eur J Med Chem, 2020,192:112171.
- [7] HU L, YANG K, MAI X, et al. Depleted HDAC3 attenuates hyperuricemia-induced renal interstitial fibrosis via miR-19b-3p/SF3B3 axis [J]. Cell Cycle, 2022,21(5):450-461.
- [8] GIANESELLO L, DEL PRETE D, CEOL M, et al. From protein uptake to Dent disease: an overview of the CLCN5 gene [J]. Gene, 2020, 747:144662.
- [9] STEINMEYER K, SCHWAPPACH B, BENS M, et al. Cloning and functional expression of rat CIC-5, a chloride channel related to kidney disease [J]. J Biol Chem, 1995,270(52):31172-31177.
- [10] YANG S X, ZHANG Z C, BAI H L. CIC-5 alleviates renal fibrosis in unilateral ureteral obstruction mice [J]. Hum Cell, 2019,32(3):297-305.
- [11] RAYEGO-MATEOS S, VALDIVIELSO J M. New therapeutic targets in chronic kidney disease progression and renal fibrosis [J]. Expert Opin Ther Targets, 2020,24(7):655-670.
- [12] LIU L, DENG Y, LI Q, et al. Sympathetic nerve promotes renal fibrosis by activating M2 macrophages through β 2-AR-Gsa [J]. Clin Immunol, 2024,21:110397.
- [13] DEGUCHI R, KOMORI T, YAMASHITA S, et al. Suppression of renal crystal formation, inflammation, and fibrosis by blocking oncostatin M receptor β signaling [J]. Sci Rep, 2024, 14

(1);28913.

[14] KLAHR S,MORRISSEY J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2002,283(5):861-875.

[15] NAN Q Y,PIAO S G,JIN J Z,et al. Pathogenesis and management of renal fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction[J]. Kidney Res Clin Pract,2024,43(5):586-599.

[16] 谢柯欢,张浩军,谭睿陟,等. 柴黄益肾颗粒对单侧输尿管梗阻小鼠肾纤维化的作用及其机制[J]. 解放军医学杂志,2024,49(7):804-813.

[17] 刘睿,曹蓓,李晓慧,等. 益气清利化癥方对梗阻性肾病大鼠肾间质纤维化作用机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2023,24(5):388-392.

[18] CARRARO-LACROIX L R,LESSA L M,BEZERRA C N,et al. Role of CFTR and CIC-5 in modulating vacuolar H⁺-ATPase activity in kidney proximal tubule[J]. Cell Physiol Biochem,2010,26(4):563-576.

[19] CEOL M,GIANESELLO L,TOSETTO E,et al. CLCN5 5'UTR isoforms in human kidneys: differential expression analysis between controls and patients with glomerulonephritis[J]. J Investig Med,2020,68(4):864-869.

[20] KOTWAL A,AMERE-SUBBARAO S. Hsp90 regulates HDAC3-dependent gene transcription while HDAC3 regulates the functions of Hsp90[J]. Cell Signal,2020,76:109801.

[21] ZHENG J,WANG Q,XU K,et al. Fluoride induces immune-inflammatory disorder in the kidneys via histone lysine crotonylation in vivo[J]. Ecotoxicol Environ Saf,2024,288:117385.

[22] GONG Y,WEI M,CAO X,et al. Mbnl1-mediated alternative splicing of circMlxipl regulates Rbbp6-involved ChREBP turnover to inhibit lipotoxicity-induced β -cell damage[J]. Mol Med,2024,30(1):229.

[23] ROSETE C,CIERNIA A V. The two faces of HDAC3: neuroinflammation in disease and neuroprotection in recovery[J]. Epigenomics,2024,8:1-16.

[24] 王月涵,黄颖. HDAC3 负性调控 mTOR 促进低氧诱导 H9C2 心肌细胞自噬[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(10):1575-1579.

[25] LU J,HUANG X,DENG A,et al. miR-452-3p targets HDAC3 to inhibit p65 deacetylation and activate the NF- κ B signaling pathway in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care,2022,37(2):558-571.

[26] XU L,XIE H,HU S,et al. HDAC3 inhibition improves urinary-concentrating defect in hypokalaemia by promoting AQP2 transcription[J]. Acta Physiol,2022,234(4):e13802.

[27] 祖宁辉,施田力,黄小惠,等. 姜黄素对单侧输尿管梗阻大鼠肾纤维化的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1277-1279.

[28] 刘本铨,黄姜菊,梁桦,等. IL-4 在急性肾损伤小鼠肾纤维化中的作用[J]. 中华麻醉学杂志,2020,40(8):1006-1009.

[29] DENG M,TAN X,PENG X,et al. HDAC6 promotes inflammation in lupus nephritis mice by regulating transcription factors MAFF and KLF5 in renal fibrosis[J]. Ren Fail,2024,46(2):2415517.

[30] 黄腾,赖晓红,聂嘉仪,等. 急性肾损伤小鼠肾纤维化时 CXCL16 与自然杀伤 T 细胞的关系[J]. 中华麻醉学杂志,2021,41(2):213-216.

(收稿日期:2024-11-28 修回日期:2025-03-15)

(编辑:张芑捷)

(上接第 1526 页)

[30] MENÉNDEZ S G,MANUCHA W. Vitamin D as a modulator of neuroinflammation: implications for brain health [J]. Curr Pharm Des,2024,30(5):323-332.

[31] SHI Y,SHI Y,JIE R,et al. Vitamin D:the crucial neuroprotective factor for nerve cells [J]. Neuroscience,2024,560:272-285.

[32] SAIDI L,HAMMOU H,SICARD F,et al. Maternal vitamin D deficiency and brain functions: a never-ending story [J]. Food Funct,2023,14(14):6290-6301.

[33] KOLIEB E,MAHER S A,SHALABY M N. Vitamin D and swimming exercise prevent obesity in rats under a high-fat diet via targeting FATP4 and TLR4 in the liver and adipose tissue [J]. Int J Environ Res Public Health,2022,19(21):13740.

(收稿日期:2024-12-28 修回日期:2025-03-16)

(编辑:成 卓)