

本文引用: 夏子涵, 张和, 张紫琼, 等. HDAC3: 动脉粥样硬化治疗的新靶点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(7): 621-626, 640. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.07.010.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-07-0621-07

· 文献综述 ·

HDAC3: 动脉粥样硬化治疗的新靶点

夏子涵^{1,2}, 张和^{1,2}, 张紫琼^{1,2}, 李星仪^{1,2}, 王亦宁^{1,2}, 王维蓉^{1,2}

西安交通大学医学部 1. 基础医学院实验动物学系, 2. 转化研究院心血管研究所, 陕西省西安市 710061

[摘要] 组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3) 是一种表观遗传修饰酶, 参与动脉粥样硬化(As) 的发生发展, 寻找有效的 HDAC3 抑制剂对治疗 As 具有重要意义。本文综述了 HDAC3 与 As 的关系、HDAC3 抑制剂最新的研究进展以及一些中药通过抑制 HDAC3 治疗心血管疾病的作用机制, 旨在为研发以 HDAC3 为靶点的抗 As 药物提供新的思路。

[关键词] 组蛋白去乙酰化酶 3; 动脉粥样硬化; 抑制剂; 中药

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

HDAC3: a new target for atherosclerosis therapy

XIA Zihan^{1,2}, ZHANG He^{1,2}, ZHANG Ziqiong^{1,2}, LI Xingyi^{1,2}, WANG Yining^{1,2}, WANG Weirong^{1,2}

1. Department of Laboratory Animal Science, School of Basic Medical Science, 2. Institute of Cardiovascular Science, Translational Medicine Institute, Xi'an Jiaotong University, Health Science Center, Xi'an, Shaanxi 710061, China

[ABSTRACT] Histone deacetylase 3 (HDAC3) is an epigenetic modification enzyme, which participates in the occurrence and development of atherosclerosis (As). It is significant to search for effective HDAC3 inhibitors for the treatment of atherosclerosis. This article reviews the relationship between HDAC3 and atherosclerosis, the latest research progress of HDAC3 inhibitors, and the therapeutic effects of some traditional Chinese medicine on cardiovascular diseases by inhibiting HDAC3. It aims to provide new ideas for developing anti-atherosclerotic drugs targeting HDAC3.

[KEY WORDS] histone deacetylase 3; atherosclerosis; inhibitors; traditional Chinese medicine

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心脑血管疾病的重要病理基础, 严重危害人类健康, 研究 As 发生发展机制、寻找预防和治疗措施至关重要。As 发病机制复杂, 亟待寻找有效可行的防治策略和作用靶点。研究表明, As 是环境与遗传因素相互作用所致的慢性疾病, 表观遗传修饰有望成为逆转 As 病理过程的新方式。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)是表观遗传的一类修饰酶, 主要通过蛋白翻译后修饰, 改变靶蛋白的乙酰化水平, 在 As、高血压和心力衰竭等心血管疾病中发挥重要的调控作用^[1]。

根据结构、功能及基因同源性的不同可将 HDAC 分为 4 类: I 类(HDAC1、2、3、8)、II 类

(HDAC4、5、6、7、9、10)、III 类(Sirtuins, SIRT1-7)和 IV 类(HDAC11)。1997 年首次报道 I 类 HDAC 成员 HDAC3 在人体各组织广泛表达, 最初发现 HDAC3 在维持心脏结构与功能方面具有重要作用^[2]。越来越多的研究表明, HDAC3 在 As 中也发挥重要调控作用, 有望成为治疗 As 的关键靶点^[3]。因此, 本文主要综述了 HDAC3 在 As 中的作用、HDAC3 特异性抑制剂和以 HDAC3 为靶点治疗 As 的中药方面的进展。

1 HDAC3 亚细胞定位

HDAC 在 DNA 序列不发生变化的情况下, 与组

[收稿日期] 2023-09-05

[修回日期] 2023-10-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81873520); 陕西省创新能力支撑计划项目(2023-CX-PT-07)

[作者简介] 夏子涵, 本科在读, 研究方向为心血管病发生发展机制及药物防治, E-mail: xzh2020@stu.xjtu.edu.cn。通信作者王维蓉, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病表观遗传调控机制及药物防治研究, E-mail: szh2013072@xjtu.edu.cn。

蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase, HAT)相竞争,通过维持组蛋白乙酰化水平的动态平衡,在染色体的结构修饰和基因表达调控中发挥着重要的作用。HDAC3 主要定位于细胞核内并与核受体辅阻遏物形成蛋白复合物。HDAC3 不能独自发挥组蛋白去乙酰化作用,当被 T 复合物多肽 1(T-complex polypeptide-1, TCP-1)环状复合体适当折叠后,HDAC3 通过与辅阻遏物核受体共抑制因子(nuclear receptor corepressor 1 and 2, NCoR1/2)的去乙酰化酶激活结构域(deacetylase-activating domain, DAD)结合并形成具有活性的复合酶,抑制基因转录^[2]。研究发现,HDAC3 在细胞质中也有分布,HDAC3 在细胞核和细胞质中的动态定位,在 HDAC3 的功能调节中发挥重要作用。Gao 等^[4]报道 HDAC3 在细胞核和细胞质之间穿梭,他们观察到 HDAC3 与核因子 κ B 抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitor α , I κ B α)结合后维持在细胞质中。当 I κ B α 被降解时,HDAC3 进入细胞核,相反,I κ B α 合成后将与核内 HDAC3 结合并将其转移到细胞质中,导致 HDAC3 在细胞中的重新分布。更有趣的是, Yang 等^[5]发现 HDAC3 中央区域的 180~313 位氨基酸是出核信号,而 C 末端的 312~428 位氨基酸是核定位信号。因此,HDAC3 的出核和核定位结构域可能与 I κ B α 有关,但具体调控作用还需要进一步研究。

2 HDAC3 参与 As 发生发展

HDAC3 参与多种疾病的发生发展,其在心血管疾病、肿瘤、神经退行性疾病等疾病中的重要作用已有广泛报道^[6]。2010 年 Goossens 等^[7]对临床 40 例 As 患者动脉斑块的基因芯片进行分析,结果表明不稳定性斑块中 HDAC3 的表达明显高于稳定性斑块。随后越来越多研究证实 HDAC3 在人 As 斑块中高表达,HDAC3 参与了 As 发生发展。我们研究也发现:HDAC3 在载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠 As 斑块中的表达量增加,HDAC3 选择性抑制剂 RGFP966 降低高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠的血脂水平,延缓 ApoE^{-/-}小鼠 As 斑块的形成^[8]。

血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和巨噬细胞(macrophage, M ϕ)是参与 As 病变的主要细胞,其中内皮功能受损是 As 发生的始动环节。研究发现,内皮细胞中 HDAC3 可被 γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)激活并与磷脂酰肌醇 3-激酶

(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)形成复合物,从而增加 PI3K 介导的 IRF3 磷酸化,上调半乳糖凝集素 9 的转录,调控血管内皮的炎症反应^[9]。HDAC3 过表达,上调了哺乳动物雷帕霉素靶点依赖的丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT serine/threonine kinase 1, ATK1)磷酸化和核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)介导的血红素氧合酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)表达,发挥抗氧化作用^[10]。研究报道,细胞程序性坏死因子 5(programmed cell death 5, PDCD5)主要参与调节细胞凋亡,PDCD5 内皮特异敲除小鼠的血清中一氧化氮(nitric oxide, NO)水平明显增加,PDCD5 主要通过调节 HDAC3 介导的蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB),上调内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)信号通路,影响 NO 的产生,从而调控内皮功能参与 As 进程^[11]。因此,HDAC3 通过调控内皮炎症、氧化应激和凋亡,从而影响内皮功能,参与 As 的发生发展。在 As 中,VSMC 转化为以增殖和迁移为特征的合成型,导致动脉管腔狭窄和斑块形成。HDAC3 通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的活性来调控 VSMC 的增殖迁移和炎症反应,进而影响 As 的进程^[11]。也有研究发现,HDAC3 和 WD40 重复结构域蛋白 5(WD40 repeat-containing protein 5, WDR5)形成复合物,正向调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1(NADPH oxidase 1, NOX1),从而增加活性氧水平并促进 VSMC 转化为增殖迁移的表型^[12]。M ϕ 吞噬脂质成为泡沫细胞(foam cell, FC),进一步加重 As 的炎症反应和脂质累积,HDAC3 通过调节 M ϕ 极化和凋亡调控 As 斑块稳定性。Chen 等^[13]发现,在骨髓来源的 M ϕ HDAC3 敲除小鼠模型中,M ϕ 摄取脂质形成 FC,增加斑块不稳定性,而 HDAC3 缺失减少 M ϕ 的凋亡,抑制 FC 的形成从而增加斑块的稳定性,同时,HDAC3 缺陷的 M ϕ 中,超过一半的炎症基因表达程序不能有效激活。因此,HDAC3 通过调控内皮的炎症和氧化应激、VSMC 的增殖和迁移、M ϕ 表型转化等,在 As 中发挥重要作用。

3 HDAC3 抑制剂

3.1 选择性 I 类 HDAC 抑制剂

HDAC3 是 I 类 HDAC 成员,除了 HDAC3, I 类 HDAC 家族还包括 HDAC1、HDAC2、HDAC8。已报

道的 I 类 HDAC 抑制剂包括苯甲酰胺类 (BG-45、Entinostat、CI-994) 和胍类 (UF010、SR-4370) (表 1)。

表 1. 选择性 I 类 HDAC 抑制剂
Table 1. Selective inhibitors of class I HDAC

分类	抑制剂	IC ₅₀ /($\mu\text{mol/L}$) (HDAC1)	IC ₅₀ /($\mu\text{mol/L}$) (HDAC2)	IC ₅₀ /($\mu\text{mol/L}$) (HDAC3)	研究领域
苯甲酰胺类	BG-45	2	2.2	0.289	多发性骨髓瘤, 糖尿病伤口愈合
	Entinostat	0.243	0.453	0.248	乳腺癌, 横纹肌肉瘤
	CI-994	0.9	0.9	1.2	癌症, 神经系统疾病
胍类	UF010	0.5	0.1	0.06	心肌细胞保护, 术后认知功能障碍
	SR-4370	0.13	0.58	0.006	HIV-1

BG-45 对 HDAC3 呈高选择性, 其抑制 HDAC3、HDAC1 和 HDAC2 的半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 值分别为 0.289、2 和 2.2 $\mu\text{mol/L}$ 。BG-45 选择性靶向多发性骨髓瘤细胞, 诱导 Caspase 依赖性细胞凋亡, 对多发性骨髓瘤细胞有剂量依赖性抑制作用。Karnam 等^[14] 发现 HDAC3 在糖尿病小鼠受损伤口以及高糖和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 联合刺激的 M ϕ 中表达上调, 局部应用 BG-45 负载凝胶可加速糖尿病小鼠的伤口愈合。而且, BG-45 能促进伤口组织中抗炎 M2 表型 M ϕ 的转化, 降低炎症标志物的表达。此外, BG-45 还降低高糖和 LPS 联合处理的促炎 M1 型 M ϕ 中白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-6 的表达和氧化应激水平。

UF010 对于 HDAC3 具有高度选择性^[15]。Zhang 等^[16] 发现 UF010 对氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的心肌细胞 HDAC3 的表达有显著抑制作用, 增加 eNOS 水平并降低 B 型钠尿肽水平, 保护心肌细胞免受氧化损伤。

3.2 HDAC3 特异性抑制剂

3.2.1 RGFP966 RGFP966 是一种选择性 HDAC3 抑制剂, 通过竞争性紧密结合发挥作用, 无细胞试验中抑制 HDAC3 的 IC₅₀ 为 0.08 $\mu\text{mol/L}$, 选择性比其他 HDAC 高 200 倍以上。RGFP966 在浓度为 15 $\mu\text{mol/L}$ 时, 对其他任何的 HDAC 无有效抑制作用。已有大量文献表明 RGFP966 可作为工具药探究 HDAC3 在疾病发生发展中的作用及机制。

研究发现, RGFP966 可选择性抑制小鼠单核巨噬细胞 RAW 264.7 的 HDAC3, 其 IC₅₀ 为 0.21 $\mu\text{mol/L}$, 而 RGFP966 对于 HDAC1 和 HDAC2 的 IC₅₀ 则分别达

到了 5.6 $\mu\text{mol/L}$ 、9.7 $\mu\text{mol/L}$, 对 HDAC8 的 IC₅₀ 大于 100 $\mu\text{mol/L}$, 这表明 RGFP966 对 HDAC3 具有较好的选择性抑制作用。RGFP966 显著下调 LPS/IFN- γ 刺激的小鼠单核巨噬细胞中促炎基因 IL-1 β 、IL-6 和 IL-12B 的表达, 降低巨噬细胞炎症反应^[17]。我们前期研究发现, 给予高脂饲养的 ApoE^{-/-} 小鼠 RGFP966 腹腔注射 3 个月, ApoE^{-/-} 小鼠的 As 病变面积明显减少, 炎症反应和内皮间质转分化也受到抑制。同时, 炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 联合刺激诱导人脐静脉内皮细胞 HDAC3 表达, RGFP966 降低细胞炎症因子 IL-6、细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的表达^[8]。这些结果表明 RGFP966 通过抑制炎症反应延缓 As 斑块的形成。

Zhang 等^[18] 给予 1 型糖尿病的 OVE26 小鼠腹腔注射 RGFP966 3 个月, 发现 RGFP966 通过增加 miR-200a 的表达, 降低 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 水平, 进一步激活 Nrf2 活性, 促进肝脏成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 的合成, 从而降低主动脉炎症和纤维化水平, 预防糖尿病引起的主动脉粥样硬化。Huang 等^[19] 研究表明, RGFP966 通过降低 Keap1 水平使 Keap1-Nrf2 复合物解离, 通过 Nrf2-NOX4 负反馈回路抑制糖尿病引起的血管炎症和氧化应激。

3.2.2 BRD3308 BRD3308 是一种强效、高选择性的 HDAC3 抑制剂, 其对 HDAC3 的选择性是 HDAC1 或 HDAC2 的 23 倍。目前, BRD3308 在治疗糖尿病和艾滋病毒感染方面有研究报道, 而在心血管疾病方面的研究较少。

在治疗 2 型糖尿病方面, Wagner 等^[20] 发现,

BRD3308 通过抑制 HDAC3,减少氧化应激和内质网应激,从而抑制炎症细胞因子诱导的胰腺 β 细胞凋亡,增加功能性胰岛素的释放,然而作为对照组的 HDAC1 和 HDAC2 抑制剂则无上述作用。Lundh 等^[21]的研究也进一步证明,与泛 HDAC 抑制剂相比,给予肥胖糖尿病大鼠 BRD3308 治疗可降低大鼠血脂和有效保护胰岛 β 细胞。在抗艾滋病毒感染方面,BRD3308 通过抑制 HDAC3 表达,激活静息存在于 CD4⁺T 细胞中的 HIV-1 前病毒库的转录,并破坏 HIV-1 潜伏期,有助于清除潜伏的 HIV-1 感染^[22]。此外,研究表明 BRD3308 可减少光化学诱导的脑缺血小鼠的脑梗死体积,减少神经细胞凋亡,并恢复小鼠的运动功能^[23]。

3.3 中药来源的 HDAC3 抑制剂

我国是中药的发源地,中药是中医预防和治疗疾病所使用的独特药物。中药中含有大量天然化合物,以 HDAC3 为靶点开发天然 HDAC3 抑制剂具有广阔的前景。目前研究表明,甘草、丹参酮 II A、葡萄籽原花青素提取物、人参皂苷等中药通过抑制 HDAC3,发挥对心血管疾病的保护作用。

3.3.1 甘草 甘草主要成分为三萜类化合物(甘草酸盐、甘草次酸等)、黄酮类化合物(甘草黄酮、异甘草黄酮、异甘草素、甘草查尔酮等),此外还含有部分香豆素类和二苯乙烯类化合物^[24]。研究表明甘草次酸和异甘草素是甘草抗 As 的有效成分^[25]。

在过去的几十年里,人们对甘草次酸的主链进行了各种化学修饰,以增强其药理作用。Gong 等^[26]研究发现,甘草次酸的一种结构修饰产物是 HDAC3 的有效抑制剂,通过抑制 HDAC3 表达,引起核蛋白 Ku70 乙酰化,进而活化促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax),诱导细胞凋亡。Huang 等^[27]合成的 18 β -甘草次酸衍生物显著降低 HDAC3 表达,促进组蛋白 H3 乙酰化,同时诱导促凋亡蛋白表达增加,是 HDAC3 潜在抑制剂。Huang 等^[28]后续研究又发现,将 HDAC 抑制剂 Vorinostat 通过哌嗪基团连接在甘草次酸上,能进一步降低 HDAC3 蛋白水平,同时组蛋白 H3 和 α -微管蛋白乙酰化水平明显升高。

异甘草素有强烈抗氧化作用,有利于保护内皮,减轻 As 发展。Qi 等^[29]研究发现,异甘草素抑制瞬时受体电位离子通道的表达,降低 ApoE^{-/-}小鼠血脂水平和 As 病变。姚晓辉等^[30]采用 HDAC 抑制剂筛选试剂盒,对具有 I 类 HDAC 抑制作用的中药进行筛选,发现在浓度为 100 μ mol/L 时,异甘草素

对 HDAC3 活性的抑制作用可达到 52.7%。另有研究表明,在中药复方艾可清 2 号所有成分中,异甘草素对 HDAC3 活性的抑制率最高^[31]。上述研究提示,异甘草素可能是 HDAC3 的有效抑制剂。同时,我们课题组研究发现,异甘草素通过抑制 HDAC3 活性减轻血管内皮炎症反应,从而对血管起保护作用^[32]。

3.3.2 丹参酮 II A 丹参酮 II A (tanshinone II A, Tan II A) 来源于唇形科植物丹参的干燥根及根茎。Tan II A 具有抑制细胞增殖、抗氧化、抗炎的功效,已广泛应用于心血管疾病的治疗。研究表明, Tan II A 通过减轻 ox-LDL 引起的内皮细胞损伤、抑制 VSMC 增殖、减少血管氧化应激等多重作用发挥抗 As 作用^[33]。Xuan 等^[34]发现, Tan II A 通过减少 NOX2、NOX4,并抑制核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路减轻氧化应激,显著逆转 ApoE^{-/-}小鼠 As 的进程。Xu 等^[35]报道,葛根素和 Tan II A 联合用药通过琥珀酸/缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)/IL-1 β 轴抑制 As 斑块形成。Tan II A 还通过抑制 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 通路,减少糖尿病 As 模型大鼠动脉平滑肌细胞凋亡,降低炎症因子水平^[36]。

近年来 Tan II A 与 HDAC3 的关系引起广泛关注。Edderkaoui 等^[37]首次发现,HDAC3 抑制剂可介导 M ϕ 表型转换,其机制可能通过抑制胰腺癌细胞中 HDAC3 的亚细胞分布,减少胰腺癌细胞 IL-6 的分泌实现。在此基础上,姚等^[38]通过靶点筛选,发现 Tan II A 的药效靶点和 As 作用靶点交集基因也富集于 M ϕ 极化信号通路。进一步体外实验显示, Tan II A 抑制 HDAC3 的表达,用 HDAC3 siRNA 转染 ox-LDL 诱导的 M ϕ , M ϕ M1 型特征分子趋化因子 C-C-基元受体 7 (chemokine c-c-motif-receptor 7, CCR7) 和 CCL2 表达也显著降低。上述研究表明,通过抑制 HDAC3 表达进而抑制 M ϕ 向 M1 型转化可能是 Tan II A 延缓 As 进程的潜在机制。

3.3.3 葡萄籽原花青素提取物 葡萄籽原花青素提取物 (grape seed procyanidins extract, GSPE) 是一种黄酮类化合物,其在延缓 As 进程方面有显著作用。Cao 等^[39]证明 GSPE 能够减少颈动脉内膜中膜厚度,抑制无症状颈动脉斑块的形成。GSPE 可通过抑制 miR-96 的表达诱导 FC 自噬,也可增强 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1) 蛋白的表达,延缓 As

进程^[40]。同时,GSPE 还可预防高甘油三酯血症,对防治 As 有重要意义^[41]。

研究表明 GSPE 显著降低乳腺癌 HDAC 的活性。Gao 等^[42]发现 GSPE 与白藜芦醇联合作用于特异性高表达 HDAC1 和 HDAC3 的乳腺癌细胞,两者在降低 HDAC 活性上产生协同作用;对 C57BL/6J 小鼠进行 GSPE 灌胃处理,与对照组相比,GSPE 对 I 类 HDAC 中的 HDAC2 和 HDAC3 蛋白表达产生剂量依赖性抑制作用,而对其他 HDAC 无明显作用,与此同时,小鼠体内 PPAR α 和 FGF21 活性也增加。前期研究表明,FGF21 参与脂肪酸分解代谢,其激动剂可降低人血清甘油三酯水平,对 As 有保护作用^[43]。近年证实,HDAC3 正是 HDAC 家族中调控 FGF21 表达的主要分子,RGFP966 通过抑制 HDAC3,上调 miRNA-200a、下调 Keap1 表达来促进 Nrf2 活性,从而维持肝脏 FGF21 的表达^[18]。Downing 等^[44]发现,GSPE 通过抑制 HDAC3 激活 PPAR α ,间接增加 FGF21 基因的表达,成为 FGF21 的强效诱导剂,其作用靶点和结果与 RGFP966 高度一致。因此,GSPE/HDAC3/PPAR α /FGF21 是 GSPE 防治 As 的可能通路,而 GSPE 在治疗 As 中的其他机制是否均与 HDAC3 有关,还有待进一步研究。

3.3.4 人参皂苷 人参皂苷是人参提取物中主要成分,研究最多的是人参皂苷 Rb1、Rg1、Rg3、Re、Rd 和 Rh1。近年来研究证明,人参皂苷 Rb1 和 Rg3 对 HDAC3 有特异性抑制作用。王等^[45]发现,人参皂苷 Rb1 抑制骨髓系白血病细胞增殖,其机制可能是通过下调 HDAC3 促进细胞凋亡。Zhang 等^[46]的研究表明,人参皂苷 Rg3 下调 HDAC3 蛋白表达,抑制上皮间质转分化,从而抑制皮肤鳞状细胞癌细胞的迁移。Shan 等^[47]发现,人参皂苷 Rg3 降低黑色素瘤细胞中 HDAC3 的表达,并增加 p53 上赖氨酸的乙酰化,抑制黑色素瘤细胞增殖和诱导细胞周期阻滞,是治疗黑色素瘤的潜在抑制剂。

人参皂苷 Rg3 在 As 治疗中也有很大潜力。Guo 等^[48]发现,人参皂苷 Rg3 抑制 VSMC 增殖,减少糖尿病 As 小鼠的斑块面积。人参皂苷 Rg3 还降低 LDLR^{-/-}小鼠血脂水平,使 M1 型 M ϕ 极化为 M2 表型,促进 As 斑块稳定性,并通过 PPAR γ 依赖机制减轻斑块负荷。近年发现,人参皂苷 Rg3 作用的靶分子是 HDAC3 调控的下游靶蛋白,人参皂苷 Rg3 是否也可通过抑制 HDAC3 治疗 As,目前无明确文献报道,本课题组正在进行此方面研究。

4 总结与展望

目前 HDAC 已被确定为治疗多种疾病的潜在有效靶点,虽然 HDAC 抑制剂在疾病中的作用已取得巨大的进展,但 HDAC 抑制剂对 HDAC 亚型选择性和引起的不良反应是亟待解决的问题。许多研究证实,HDAC3 已成为心血管疾病的一个新的有吸引力的治疗靶点。RGFP966 作为一种新型高效的选择性 HDAC3 抑制剂,对心血管疾病有一定的治疗作用,有重要的临床应用前景。但能否直接利用 RGFP966 改善 As 的作用,目前还处于实验研究阶段,其临床应用的疗效及潜在的毒副作用还需要进一步探究。传统的中药治疗具有毒副作用低和多靶点的特点,在心血管疾病中发挥着重要作用。因此,从中草药中筛选天然小分子 HDAC3 抑制剂,可缩短药物研发时间,为临床研发高效低毒的 HDAC3 抑制性药物提供了更多的方向。但在以 HDAC3 为靶点进行药物研发时,不仅要评估其对 HDAC3 的抑制效力,还要评估其对其他 HDAC 的选择性作用,以便研发出更有效和高选择性的 HDAC3 抑制剂,为 As 的预防和药物靶向治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] KULTHINEE S, YANO N, ZHUANG S G, et al. Critical functions of histone deacetylases (HDACs) in modulating inflammation associated with cardiovascular diseases[J]. *Pathophysiology*, 2022, 29(3): 471-485.
- [2] EMMETT M J, LAZAR M A. Integrative regulation of physiology by histone deacetylase 3[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 102-115.
- [3] JIANG L P, YU X H, CHEN J Z, et al. Histone deacetylase 3: a potential therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 773-786.
- [4] GAO Z G, HE Q, PENG B L, et al. Regulation of nuclear translocation of HDAC3 by IkappaBalpha is required for tumor necrosis factor inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma function[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(7): 4540-4547.
- [5] YANG W M, TSAI S C, WEN Y D, et al. Functional domains of histone deacetylase-3 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(11): 9447-9454.
- [6] HE R Y, LIU B H, GENG B X, et al. The role of HDAC3 and its inhibitors in regulation of oxidative stress and chronic diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 131.
- [7] GOOSSENS P, GJBELS M J J, ZERNECKE A, et al. Myeloid type I interferon signaling promotes atherosclerosis by stimulating macrophage recruitment to lesions[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2): 142-153.
- [8] CHEN L F, SHANG C X, WANG B, et al. HDAC3 inhibitor sup-

- presses endothelial-to-mesenchymal transition via modulating inflammatory response in atherosclerosis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114716.
- [9] ALAM S, LI H L, MARGARITI A, et al. Galectin-9 protein expression in endothelial cells is positively regulated by histone deacetylase 3[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(51): 44211-44217.
- [10] MARTIN D, LI Y, YANG J Y, et al. Unspliced X-box-binding protein 1 (XBP1) protects endothelial cells from oxidative stress through interaction with histone deacetylase 3[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(44): 30625-30634.
- [11] JUNG S B, KIM C S, NAQVI A, et al. Histone deacetylase 3 antagonizes aspirin-stimulated endothelial nitric oxide production by reversing aspirin-induced lysine acetylation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circ Res*, 2010, 107(7): 877-887.
- [12] ZHANG C X, GE S Q, GONG W H, et al. LncRNA ANRIL acts as a modular scaffold of WDR5 and HDAC3 complexes and promotes alteration of the vascular smooth muscle cell phenotype[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 435.
- [13] CHEN X F, BAROZZI I, TERMANINI A, et al. Requirement for the histone deacetylase Hdac3 for the inflammatory gene expression program in macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(42): E2865-E2874.
- [14] KARNAM K, SEDMAKI K, SHARMA P, et al. Pharmacological blockade of HDAC3 accelerates diabetic wound healing by regulating macrophage activation[J]. *Life Sci*, 2023, 321: 121574.
- [15] LAUFFER B E L, MINTZER R, FONG R, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitor kinetic rate constants correlate with cellular histone acetylation but not transcription and cell viability[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(37): 26926-26943.
- [16] ZHANG W T, WANG X, LI J, et al. Astragaloside IV reduces OxLDL-induced BNP overexpression by regulating HDAC[J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 3433615.
- [17] LEUS N G J, VAN DER WOUDE P E, VAN DEN BOSCH T, et al. HDAC 3-selective inhibitor RGFP966 demonstrates anti-inflammatory properties in RAW 264.7 macrophages and mouse precision-cut lung slices by attenuating NF- κ B p65 transcriptional activity[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 108: 58-74.
- [18] ZHANG J, XU Z, GU J L, et al. HDAC3 inhibition in diabetic mice may activate Nrf2 preventing diabetes-induced liver damage and FGF21 synthesis and secretion leading to aortic protection[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(2): E150-E162.
- [19] HUANG S, CHEN G, SUN J, et al. Histone deacetylase 3 inhibition alleviates type 2 diabetes mellitus-induced endothelial dysfunction via Nrf2[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 35.
- [20] WAGNER F F, LUNDH M, KAYA T, et al. An isochemogenic set of inhibitors to define the therapeutic potential of histone deacetylases in β -cell protection[J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(2): 363-374.
- [21] LUNDH M, GALBO T, POULSEN S S, et al. Histone deacetylase 3 inhibition improves glycaemia and insulin secretion in obese diabetic rats[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(7): 703-707.
- [22] BARTON K M, ARCHIN N M, KEEDY K S, et al. Selective HDAC inhibition for the disruption of latent HIV-1 infection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e102684.
- [23] DEMYANENKO S V, DZREYAN V A, UZDENSKY A B. Overexpression of HDAC6, but not HDAC3 and HDAC4 in the penumbra after photothrombotic stroke in the rat cerebral cortex and the neuroprotective effects of α -phenyl tropolone, HPOB, and sodium valproate[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 162: 151-165.
- [24] 王波, 王丽, 刘晓峰, 等. 中药甘草成分和药理作用及其现代临床应用的研究进展[J]. *中国医药*, 2022, 17(2): 316-320.
- WANG B, WANG L, LIU X F, et al. Research progress on the components, pharmacological effects and modern clinical application of Radix glycyrrhiza[J]. *China Med*, 2022, 17(2): 316-320.
- [25] FARDOUN M M, MAALIKI D, HALABI N, et al. Flavonoids in adipose tissue inflammation and atherosclerosis: one arrow, two targets[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(12): 1403-1432.
- [26] GONG P, LI K, LI Y, et al. HDAC and Ku70 axis-an effective target for apoptosis induction by a new 2-cyano-3-oxo-1,9-dien glycyrrhetic acid analogue[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 623.
- [27] HUANG M, GONG P, WANG Y T, et al. Synthesis and antitumor effects of novel 18 β -glycyrrhetic acid derivatives featuring an exocyclic α , β -unsaturated carbonyl moiety in ring A[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 103: 104187.
- [28] HUANG M, XIE X R, GONG P, et al. A 18 β -glycyrrhetic acid conjugate with Vorinostat degrades HDAC3 and HDAC6 with improved antitumor effects[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 188: 111991.
- [29] QI J, CUI J G, MI B B, et al. Isoliquiritigenin inhibits atherosclerosis by blocking TRPC5 channel expression[J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020: 1926249.
- [30] 姚晓辉, 黎欢, 胡月亮, 等. 中草药来源的 I 类 HDAC 抑制剂筛选[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(7): 1099-1104.
- YAO X H, LI H, HU Y L, et al. Screening of class I HDAC inhibitors from traditional Chinese medicine[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2018, 30(7): 1099-1104.
- [31] 黎欢. 艾可清 2 号组方及其他中药来源单体 HDAC 抑制活性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017: 1-74.
- LI H. Study on HDAC inhibitory effect of components from Aikeqing 2 and other Chinese herbal medicines[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2017: 1-74.
- [32] 卢治言, 李奕男, 袁玥, 等. 异甘草素通过 HDAC3 抑制血管内皮细胞的炎症反应[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2023, 44(6): 852-858.
- LU Z Y, LI Y N, YUAN Y, et al. Isoliquiritigenin suppresses the inflammatory response of vascular endothelial cells via HDAC3[J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2023, 44(6): 852-858.
- [33] 赵玉涵, 肖光旭, 范斯文, 等. 丹参-川芎药对治疗心脑血管疾病的作用机制及临床研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(6): 461-469.
- ZHAO Y H, XIAO G X, FAN S W, et al. Mechanism and clinical study of Danshen-Chuanxiong herbal pair in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(6): 461-469.

- to alleviate aortic dissection[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4118-4134.
- [39] LI K, ZHANG D B, ZHAI S T, et al. METTL3-METTL14 complex induces necroptosis and inflammation of vascular smooth muscle cells via promoting N⁶ methyladenosine mRNA methylation of receptor-interacting protein 3 in abdominal aortic aneurysms[J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(3): 897-914.
- [40] JIN Y, LIU Y, XU L, et al. Novel role for caspase 1 inhibitor VX765 in suppressing NLRP3 inflammasome assembly and atherosclerosis via promoting mitophagy and efferocytosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 512.
- [41] WU L P, PEI Y Q, ZHU Y H, et al. Association of N⁶-methyladenine DNA with plaque progression in atherosclerosis via myocardial infarction-associated transcripts[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 909.
- [42] HUANG J P, SUN W, WANG Z H, et al. FTO suppresses glycolysis and growth of papillary thyroid cancer via decreasing stability of APOE mRNA in an N⁶-methyladenosine-dependent manner[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 42.
- [43] XU Z J, QIN Y, LV B B, et al. Intermittent fasting improves high-fat diet-induced obesity cardiomyopathy via alleviating lipid deposition and apoptosis and decreasing m⁶A methylation in the heart[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 251.
- [44] IM S S, YOUSEF L, BLASCHITZ C, et al. Linking lipid metabolism to the innate immune response in macrophages through sterol regulatory element binding protein-1a[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(5): 540-549.
- [45] BAUERNFRIED S, SCHERR M J, PICHLMAIR A, et al. Human NLRP1 is a sensor for double-stranded RNA[J]. *Science*, 2021, 371(6528): eabd0811.
- [46] ALARCÓN C R, GOODARZI H, LEE H, et al. HNRNPA2B1 is a mediator of m⁶A-dependent nuclear RNA processing events[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1299-1308.
- [47] YAN R C, DAI W W, WU R X, et al. Therapeutic targeting m⁶A-guided miR-146a-5p signaling contributes to the melittin-induced selective suppression of bladder cancer[J]. *Cancer Lett*, 2022, 534: 215615.
- (此文编辑 王颖)

(上接第 626 页)

- [34] XUAN Y, YU C, NI K, et al. Protective effects of tanshinone IIA on *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis via the down-regulation of the NOX2/NOX4-ROS mediation of NF-κB signaling pathway[J]. *Microbes Infect*, 2023, 25(8): 105177.
- [35] XU J W, TIAN Z H, LI Z, et al. Puerarin-Tanshinone IIA Suppresses atherosclerosis inflammatory plaque via targeting succinate/HIF-1α/IL-1β axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116675.
- [36] 符杰, 邓红艳, 李玉凯, 等. 丹参酮 IIA 抑制糖尿病动脉粥样硬化大鼠动脉平滑肌细胞凋亡及机制[J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(1): 37-40.
- FU J, DENG H Y, LI Y K, et al. Tanshinone IIA inhibits the apoptosis of arterial smooth muscle cells in diabetic atherosclerotic rats and its mechanism[J]. *Med Sci J Cent South China*, 2023, 51(1): 37-40.
- [37] EDDERKAOU I M, XU S P, CHHEDA C, et al. HDAC3 mediates smoking-induced pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 7747-7760.
- [38] 姚宇迪, 吴志婷, 王炜, 等. 丹参酮 IIA 通过抑制 HDAC3 影响巨噬细胞极化的作用研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9): 770-775.
- YAO Y D, WU Z T, WANG W, et al. Effect of tanshinone IIA on macrophage polarization by inhibiting HDAC3[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(9): 770-775.
- [39] CAO A H, WANG J, GAO H Q, et al. Beneficial clinical effects of grape seed proanthocyanidin extract on the progression of carotid atherosclerotic plaques[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(4): 417-423.
- [40] SHI Y W, JIA M H, XU L X, et al. miR-96 and autophagy are involved in the beneficial effect of grape seed proanthocyanidins against high-fat-diet-induced dyslipidemia in mice[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4): 1222-1232.
- [41] LIU M, YUN P, HU Y, et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on obesity[J]. *Obes Facts*, 2020, 13(2): 279-291.
- [42] GAO Y F, TOLLEFSBOL T O. Combinational proanthocyanidins and resveratrol synergistically inhibit human breast cancer cells and impact epigenetic-mediating machinery[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2204.
- [43] KHARITONENKOV A, DIMARCHI R. FGF21 revolutions; recent advances illuminating FGF21 biology and medicinal properties[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(11): 608-617.
- [44] DOWNING L E, FERGUSON B S, RODRIGUEZ K, et al. A grape seed procyanidin extract inhibits HDAC activity leading to increased Pparα phosphorylation and target-gene expression[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(2): 10.
- [45] 王洪梅. 人参皂苷 Rb1 对人白血病 KG1a 细胞增殖及凋亡抑制作用研究[J]. *中国药业*, 2015, 24(23): 50-52.
- WANG H M. Influence of ginsenoside Rb1 on the proliferation and apoptosis of human leukemia KG1a cell[J]. *China Pharm*, 2015, 24(23): 50-52.
- [46] ZHANG L, SHAN X, CHEN Q, et al. Downregulation of HDAC3 by ginsenoside Rg3 inhibits epithelial-mesenchymal transition of cutaneous squamous cell carcinoma through c-Jun acetylation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22207-22219.
- [47] SHAN X, FU Y S, AZIZ F, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits melanoma cell proliferation through down-regulation of histone deacetylase 3 (HDAC3) and increase of p53 acetylation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115401.
- [48] GUO M Q, XIAO J, SHENG X, et al. Ginsenoside Rg3 mitigates atherosclerosis progression in diabetic apoE^{-/-} mice by skewing macrophages to the M2 phenotype[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 464.
- (此文编辑 王颖)