

## 组蛋白去乙酰化酶调控慢性肾脏病发生发展的作用和机制

刘娜 方路 严海东 庄守纲

蛋白质的乙酰化在调控信号转导和基因表达中起到关键作用,其中组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)作为调控基因的关键蛋白酶,其功能异常被证实与肿瘤的发生和发展有直接关系<sup>[1-2]</sup>。通过对 HDAC 功能的抑制调节,可以达到治疗肿瘤的目的。因此,以往研究热点主要集中在组蛋白去乙酰化酶对肿瘤细胞的增殖、分化、转录调控方面。新近研究发现,HDAC 可调控以纤维化为主要特征的慢性脏器损伤<sup>[3-6]</sup>。本文将对 HDAC 调控慢性肾脏病发生发展的作用和机制进行综述。

### 一、组蛋白乙酰化酶(HAT)和 HDAC

组蛋白乙酰化和去乙酰化修饰影响到染色质重塑,进而调控基因转录。在真核生物中,染色质的基本单位是核小体。核小体由核心组蛋白、一段由 146 个碱基对组成的 DNA 片段、组蛋白 H1 和非组蛋白共同组成。核心组蛋白有两个结合区域:C-端疏水氨基酸位于核小体的内部;N-端的赖氨酸残基延伸出核小体外。染色质修饰酶可以对核心组蛋白的 N-端进行乙酰化、甲基化、泛素化和磷酸化修饰。人类很多疾病的发生与核小体核心组蛋白 N-端赖氨酸残基的乙酰化和去乙酰化的失衡有密切关系<sup>[7]</sup>。在体内,其动态平衡是由 HAT 和 HDAC 两种酶共同调控。

1. HAT: HAT 可催化组蛋白氨基末端区域的赖氨酸残基乙酰化,降低整个核小体对 DNA 的亲合力,促进或抑制基因转录活性。根据来源和功能的不同,HAT 主要分两种:HAT-A 和 HAT-B,前者存在细胞核中并参与基因表达调控,后者存在细胞质中并参与新合成的核心组蛋白的乙酰化。根据结构特点,HAT 被分为 p300/CBP、P/CAF、TAF250 和 SRC21 4 个家族<sup>[8]</sup>。

2. HDAC: HDAC 是调控基因转录的关键蛋白酶,已成为当今学者研究的热点。根据与酵母中组蛋白的同源性,人类中 HDAC 家族可以分为 4 类,每一类包括不同亚型:I 类包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8(与酵母

去乙酰化酶 Rpd3 同源),大部分存在于细胞核中;II 类包括 HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9、HDAC10(与酵母去乙酰化酶 Hda1 同源),在信号转导过程中穿梭于细胞核与细胞质之间;III 类与前 2 类有很大的区别,其活性不是依赖  $Zn^{2+}$ ,而是依赖辅酶 I(NAD),与酵母的 Sir2 同源,至少有 7 种亚型(Sirt 1-7),它不能被 I、II 类 HDAC 抑制剂所抑制;IV 类只包括 HDAC11,其包含有 I 类和 II 类 HDAC 的催化位点。研究表明,不同类别的 HDAC 发挥不同的功能。I 类 HDAC 被认为与肿瘤细胞增殖活性紧密相关<sup>[9-10]</sup>。II 类 HDAC 中,如 HDAC5 和 HDAC10 表达下降被认为可提示肺癌患者预后不良<sup>[11]</sup>。I 类和 II 类 HDAC 被认为是经典的组蛋白去乙酰化酶,是目前组蛋白去乙酰化酶抑制剂的主要靶向底物。

### 二、HDAC 与肾间质纤维化

肾间质纤维化(RIF)是各种原因引起的慢性肾脏病发展到终末期肾衰竭的共同途径。RIF 是反映肾衰竭进展程度及 CKD 预后的主要决定因素。肾间质成纤维细胞为肾间质主要构建细胞,正常情况下多处于静止状态,但在促纤维化细胞因子作用下被激活并大量增殖,活化的成纤维细胞表达  $\alpha$ -平滑肌动蛋白( $\alpha$ -SMA),转分化为肌成纤维细胞。肌成纤维细胞异常增生并分泌大量的细胞外基质蛋白,启动了 RIF 的进程<sup>[12-14]</sup>,故肾间质成纤维细胞的活化和增殖是启动 RIF 发生发展的核心步骤。

HDAC 可通过改变染色体的结构,调控基因表达。尽管 HDAC 可调控肾脏基因表达,但 HDAC 在肾间质损伤中的作用还没有完全被揭示。我们课题组新近研究发现,HDAC 活性是肾间质成纤维细胞活化的必要条件<sup>[15]</sup>。在此研究中,我们深入探讨了 HDAC 在培养的大鼠肾间质成纤维细胞活化和增殖中的作用。应用 HDAC 抑制剂 TSA(抑制 I 类和 II 类 HDAC 活性),阻断了细胞增殖,降低了 cyclin D 1(正向细胞周期调控蛋白),增加了 p27、p57 的表达(负向细胞周期调控蛋白)。下调 HDAC1 和 HDAC2 可使信号转导因子 3(STAT3)乙酰化增强、磷酸化减弱。应用 STAT3 抑制剂 S3I-201 或 STAT3 小分子干扰 RNA 阻断 STAT3 表达可明显抑制肾间质成纤维细胞增殖。最后,敲除 STAT3 的小鼠胚胎成纤维细胞,降低了 TSA 对细胞增殖的抑制效应。提示 HDAC 抑制剂可能通

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.01.018

基金项目:国家自然科学基金(81170638, 81200492, 81270778);浦东新区重点学科附带课题(PWZxk2010-02)

作者单位:200120 上海同济大学附属东方医院肾内科

通信作者:庄守纲,Email: gangzhuang@hotmail.com

过增强 STAT3 的乙酰化,降低 STAT3 磷酸化,从而抑制肾间质成纤维细胞增殖。在另一项工作中,我们课题组研究了 HDAC 抑制剂 TSA 对大鼠肾间质成纤维细胞活化和单侧输尿管结扎(UUO)小鼠肾间质纤维化的影响<sup>[16]</sup>。 $\alpha$ -SMA 和纤连蛋白是肾间质成纤维细胞活化的标志物,在培养的肾间质成纤维细胞中高表达,并被 TSA 抑制。同样,腹腔注射 TSA 可抑制 UUO 小鼠的 RIF,表现在  $\alpha$ -SMA 表达下降、细胞外基质蛋白在间质的沉积减少。另外,TSA 腹腔注射也可抑制肾小管上皮细胞的凋亡和 caspase-3 活化。

Marumo 等<sup>[17]</sup>发现 TSA 可明显减轻肾脏巨噬细胞浸润、肾间质纤维化。集落刺激因子 1 (colony-stimulating factor 1, CSF-1) 是巨噬细胞浸润的标志物,TSA 可明显降低 UUO 小鼠 CSF-1 的表达,提示 TSA 也可通过降低炎症反应,减轻肾间质纤维化的发生。Kinugasa 等<sup>[18]</sup>评估 FR276457 (非特异性 HDAC 抑制剂)对 UUO 大鼠 RIF 的影响,发现注射 FR276457 可降低 MCP-1 表达并同时抑制 RIF,提示抑制 HDAC 导致的抗纤维化反应与下调 MCP-1 表达有关。

### 三、HDAC 与多囊肾

常染色体显性多囊肾病(ADPKD)是常见的遗传性疾病,在美国的发病率为 1/500<sup>[19]</sup>。大多数 ADPKD 由 2 种基因突变引起,PKD1 (发生在 85%~95% 的患者)和 PKD2 (发生在 5%~15% 的患者)<sup>[20]</sup>。遗传学证据显示,PKD1 表达上调由转录激活子表达增加引起,PKD1 表达下降,由于 p53 介导 PKD1 启动子受抑制引起,HDAC 是累及这个过程的负向调控子<sup>[21]</sup>。PKD1 启动子含有 p53SP1 结合区,然而,p53 和 SP1 之间的关系并不能完全解释 p53 诱导的 PKD1 基因抑制。这些证据,连同 PKD1 突变肾脏上皮细胞中 p53 下调,提示 polycystin 信号通路可能活化 p53,依次协同 HDAC,调控 PKD1 基因表达。然而,HDAC 参与 p53 介导的 PKD1 基因抑制调控机制仍不清楚。因为 HDAC1 能够去乙酰化 p53<sup>[22]</sup>,并被发现可以和 sp1 结合<sup>[23]</sup>,因此 HDAC1 可能通过 p53 调节 PKD1 基因表达。尽管目前尚缺乏 HDAC1 的特异抑制剂,Cao 等<sup>[24]</sup>发现在 PKD2 基因敲除动物中,注射 TSA 可显著抑制囊肿形成。另外,他们也观察到,给予 I 型 HDAC 抑制剂 VPA,也能够减轻囊肿的形成,延缓 ADPKD 模型小鼠肾功能的恶化。

上皮生长因子(EGF)在肾囊肿形成中起重要作用。在小鼠 PKD 和人类 ADPKD 和 ARPKD 中,EGF 可促进囊肿上皮细胞的增生,导致囊肿形成,肾脏体积增大<sup>[25-30]</sup>。在肾囊肿动物模型中发现,上皮生长因子受体(EGFR)在肾小管细胞过表达<sup>[31]</sup>。HDAC6 可负向调控 EGFR 内吞、降解,通过乙酰化骨架蛋白、微管跟踪受体蛋白发挥作用<sup>[32]</sup>。EGFR 可介导 HDAC6 的磷酸化,导致 HDAC6 的去乙酰化作用减弱,增加骨架蛋白的乙酰化。由于稳定转

染敲除 HDAC6 的细胞,导致 A549 肺癌细胞中 EGFR 水平下降<sup>[33]</sup>。提示抑制 HDAC6 有可能降低通过下调 EGFR 表达,延缓肾囊肿的形成。

### 四、HDAC 与糖尿病肾病

Noh 等<sup>[34]</sup>检测了抑制 HDAC 对糖尿病肾病和 TGF- $\beta$  介导的肾脏纤维化的影响。在链脲菌素介导的糖尿病肾病和 TGF- $\beta$  刺激的 NRK52-E 细胞中,发现 TSA 可降低细胞外基质蛋白 mRNA 和蛋白水平表达;HDAC2 在糖尿病肾病大鼠及 TGF- $\beta$  刺激的 NRK52-E 中显著上调;在 NRK52-E 中敲除 HDAC2,细胞外基质蛋白显著下调。

EGF 信号通路可被乙酰化调控,而 EGFR 活化可介导糖尿病肾病的进展。Gilbert 等<sup>[35]</sup>发现,在培养的近曲小管上皮细胞,HDAC 抑制剂 vorinostat 下调了 EGFR 蛋白和 mRNA 的表达,降低了细胞增殖;在 STZ 诱导的糖尿病肾病模型中,vorinostat 处理 4 周,阻断了肾脏体积增大和肾小球的肥大,而尿中 EGF 分泌增加并未被 vorinostat 影响。因此,糖尿病肾病的早期肾损害有可能与表观遗传学调节有关,抑制 HDAC 可通过调控 EGFR 表达,起到肾脏保护作用。

去乙酰化酶(SIRT1)参与糖代谢和胰岛素分泌过程<sup>[36]</sup>,SIRT1 基因沉默或蛋白抑制导致 SIRT1 下调可以诱导胰岛素抵抗(IR),增加 SIRT1 的表达尤其是在 IR 的情况下,可促进胰岛素的敏感性。白藜芦醇作为 SIRT1 的激活剂可以在体外增强胰岛素敏感性和在整体条件下减少喂饲高脂肪引起的 IR<sup>[37]</sup>。白藜芦醇可通过影响 Sirt1 而发挥保护糖尿病肾病血管内皮损害的保护作用<sup>[38]</sup>。Sirt1 可通过影响 P66Shc 基因转录调控、阻断氧化应激反应而参与调节糖尿病肾病的进展<sup>[39-40]</sup>。上调 Sirt1 水平和活性可减轻 2 型糖尿病大鼠脂肪代谢和糖代谢异常<sup>[41]</sup>。Sirt1 可抑制肾脏细胞凋亡和炎症反应<sup>[42]</sup>。

### 五、HDAC 与狼疮肾炎

有关 SLE 的研究显示 HDAC 参与调控 SLE 基因和病理进程。利用 MRL-lpr/lpr 小鼠模型,Mishra 等<sup>[43]</sup>发现,HDAC 抑制剂显著下调脾脏细胞中 IL-12、IFN- $\gamma$ 、IL-6 和 IL-10 mRNA 和蛋白表达,其对基因转录的影响与整体细胞染色质中乙酰化组蛋白 H3、H4 的堆积有关。TSA 每日腹腔注射持续 5 周,可减轻小鼠蛋白尿,并使肾小球肾炎肾脏及脾脏质量显著减轻。这些发现显示 HDAC 表达增加改变了组蛋白乙酰化状态,可能为 MRL-lpr/lpr 小鼠病理改变的主要原因。因而 HDAC 抑制剂可能成为有潜力的治疗狼疮肾炎的药物。

### 六、HDAC 与移植肾损害

钙调磷酸酶抑制剂可缓解急性排斥反应,延长移植肾存活时间。然而,临床应用却因其常见的不良反应而

受限。而且,钙调磷酸酶抑制剂有时会在预防慢性移植排斥反应中产生不良作用。因此,有必要寻求一种与钙调磷酸酶抑制剂机制不同、不良反应较少、更安全的免疫抑制剂。HDAC 可调控基因转录,进而调控细胞增殖、分化和迁移功能。抑制 HDAC 活性与免疫抑制有关<sup>[44-46]</sup>。Edens 等<sup>[47]</sup>研究显示,HDAC 非特异性抑制剂 FR276457 能诱导淋巴细胞抗原特异性集簇反应。FR276457 可抑制哺乳动物 HDAC 活性,进一步抑制 T 细胞活性,对肝肾联合移植大鼠具有免疫抑制作用<sup>[48]</sup>。

### 七、总结和展望

最近的研究显示 HDAC 抑制剂可抑制培养的肾间质成纤维细胞活化和增殖,减轻动物模型中肾间质纤维化的进展。提示改变 HDAC 活性可调控 RIF 发生发展。同样,实验研究发现抑制 HDAC 活性有益于治疗多囊肾、糖尿病肾病、狼疮肾炎和移植肾损害。HDAC 介导肾脏纤维化的机制可能与其促进纤维化相关基因和介导纤维化的分子活化相关。HDAC 抑制剂的肾脏保护作用主要通过抗纤维化、抗炎、免疫抑制、抗细胞增殖而发挥作用。因此,应用蛋白质组学全面分析 HDAC 抑制剂调控蛋白乙酰化情况,阐明 HDAC 调控肾脏疾病的确切机制,可能为揭示 HDAC 调控 CKD 的发生机制和临床应用 HDAC 抑制剂提供帮助。

### 参 考 文 献

- [1] Kwon HK, Ahn SH, Park SH, et al. A novel gamma-lactam-based histone deacetylase inhibitor potently inhibits the growth of human breast and renal cancer cells. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32: 1723-1727.
- [2] Mahalingam D, Medina EC, Esquivel JA, et al. Vorinostat enhances the activity of temsirolimus in renal cell carcinoma through suppression of survivin levels. *Chin Cancer Res*, 2010, 16: 141-153.
- [3] Cao Y, Semanchik N, Lee SH, et al. Chemical modifier screen identifies HDAC inhibitors as suppressors of PKD models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 21819-21824.
- [4] van Beneden K, Geers C, Pauwels M, et al. Valproic acid attenuates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 1863-1875.
- [5] McKinsey TA. Therapeutic potential for HDAC inhibitors in the heart. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, 52: 303-319.
- [6] Coward WR, Watts K, Feghali-Bostwick CA, et al. Defective histone acetylation is responsible for the diminished expression of cyclooxygenase 2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol Cell Biol*, 2009, 29: 4325-4339.
- [7] Glozak MA, Sengupta N, Zhang X, et al. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins. *Gene*, 2005, 363:15-23.
- [8] Berger SL. An embarrassment of niches: the many covalent modifications of histones in transcriptional regulation. *Oncogene*, 2001, 20: 3007-3013.
- [9] Fischle W, Dequiedt F, Hendzel MJ, et al. Enzymatic activity associated with class II HDACs is dependent on a multiprotein complex containing HDAC3 and SMRT/N-CoR. *Mol Cell*, 2002, 9: 45-57.
- [10] Dokmanovic M, Marks PA. Prospects: histone deacetylase inhibitors. *J Cell Biochem*, 2005, 96: 293-304.
- [11] Osada H, Tatematsu Y, Saito H, et al. Reduced expression of class II histone deacetylase genes is associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Int J Cancer*, 2004, 112: 26-32.
- [12] Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*, 2008, 214: 199-210.
- [13] Bob FR, Gluhovschi G, Herman D, et al. Histological, immunohistochemical and biological data in assessing interstitial fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis. *Acta Histochem*, 2008, 110: 196-203.
- [14] Nishitani Y, Iwano M, Yamaguchi Y, et al. Fibroblast-specific protein 1 is a specific prognostic marker for renal survival in patients with IgAN. *Kidney Int*, 2005, 68: 1078-1085.
- [15] Pang M, Ma L, Liu N, et al. Histone deacetylase 1/2 mediates proliferation of renal interstitial fibroblasts and expression of cell cycle proteins. *J Cell Biochem*, 2011, 112: 2138-2148.
- [16] Pang M, Kothapally J, Mao H, et al. Inhibition of histone deacetylase activity attenuates renal fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297: F996-F1005.
- [17] Marumo T, Hishikawa K, Yoshikawa M, et al. Histone deacetylase modulates the proinflammatory and profibrotic changes in tubulointerstitial injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298: F133-F141.
- [18] Kinugasa F, Noto T, Matsuoka H, et al. Prevention of renal interstitial fibrosis via histone deacetylase inhibition in rats with unilateral ureteral obstruction. *Transpl Immunol*, 2010, 23: 18-23.
- [19] Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 1993, 22: 511-512.
- [20] Peters DJ, Sandkuijl LA. Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe. *Contrib Nephrol*, 1992, 97: 128-139.
- [21] van Bodegom D, Saifudeen Z, Dipp S, et al. The polycystic kidney disease - 1 gene is a target for p53 - mediated transcriptional repression. *J Biol Chem*, 2006, 281: 31234 - 31244.
- [22] Ito A, Kawaguchi Y, Lai CH, et al. MDM2-HDAC1-mediated deacetylation of p53 is required for its degradation. *EMBO J*, 2002, 21: 6236-6245.
- [23] Enya K, Hayashi H, Takii T, et al. The interaction with Sp1 and reduction in the activity of histone deacetylase 1 are critical for



- the constitutive gene expression of IL-1 $\alpha$  in human melanoma cells. *J Leukoc Biol*, 2008, 83: 190-199.
- [24] Cao Y, Semanchik N, Lee SH, et al. Chemical modifier screen identifies HDAC inhibitors as suppressors of PKD models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 21819-21824.
- [25] Du J, Wilson PD. Abnormal polarization of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *Am J Physiol*, 1995, 269: C487-C495.
- [26] Gattone VH, Kuenstler KA, Lindemann GW, et al. Renal expression of a transforming growth factor -  $\alpha$  transgene accelerates the progression of inherited, slowly progressive polycystic kidney disease in the mouse. *J Lab Clin Med*, 1996, 127: 214-222.
- [27] Nauta J, Sweeney WE, Rutledge JC, et al. Biliary epithelial cells from mice with congenital polycystic kidney disease are hyperresponsive to epidermal growth factor. *Pediatr*, 1995, 37: 755-763.
- [28] Orellana SA, Sweeney WE, Neff CD, et al. Epidermal growth factor receptor expression is abnormal in murine polycystic kidney. *Kidney Int*, 1995, 47: 490-499.
- [29] Richards WG, Sweeney WE, Yoder BK, et al. Epidermal growth factor receptor activity mediates renal cyst formation in polycystic kidney disease. *J Clin Invest*, 1998, 101: 935-939.
- [30] Sweeney WE Jr, Avner ED. Functional activity of epidermal growth factor receptors in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol*, 1998, 275: F387-F394.
- [31] Sweeney WE Jr, Avner ED. Molecular and cellular pathophysiology of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Cell Tissue Res*, 2006, 326: 671-685.
- [32] Deribe YL, Wild P, Chandrasher A, et al. Regulation of epidermal growth factor receptor trafficking by lysine deacetylase HDAC6. *Sci Signal*, 2009, 2: ra84.
- [33] Kamemura K, Ito A, Shimazu T, et al. Effects of downregulated HDAC6 expression on the proliferation of lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 374 : 84-89.
- [34] Noh H, Oh EY, Seo JY, et al. Histone deacetylase-2 is a key regulator of diabetes and transforming growth factor - beta1 - induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297: F729-F739.
- [35] Gilbert RE, Huang Q, Thai K, et al. Histone deacetylase inhibition attenuates diabetes - associated kidney growth: potential role for epigenetic modification of the epidermal growth factor receptor. *Kidney Int*, 2011, 79: 1312-1321.
- [36] 乔伟, 孙情, 冯乐平. SIRT1 基因调控与胰岛素抵抗的关系研究进展. *中国老年学杂志*, 2010, 30: 1925-1927.
- [37] Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin - resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab*, 2007, 6: 307-309.
- [38] 冯帆. 白藜芦醇与氨基胍对糖尿病大鼠肾脏的保护作用. 兰州大学硕士论文, 2007.
- [39] Zhou S, Chen HZ, Wan YZ, et al. Repression of P66Shc expression by SIRT1 contributes to the prevention of hyperglycemia-induced endothelial dysfunction. *Circ Res*, 2011, 109: 639-648.
- [40] Chen H, Wan Y, Zhou S, et al. Endothelium - specific SIRT1 overexpression inhibits hyperglycemia - induced upregulation of vascular cell senescence. *Sci China Life Sci*, 2012, 55: 467-473.
- [41] Halperin-Sheinfeld M, Gertler A, Okun E, et al. The tellurium compound, AS101, increases SIRT1 level and activity and prevents type 2 diabetes. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4: 436-447.
- [42] Kitada M, Kume S, Takeda - Watanabe A, et al. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124:153-164.
- [43] Mishra N, Reilly CM, Brown DR, et al. Histone deacetylase inhibitors modulate renal disease in the MRL - lpr/lpr mouse. *J Clin Invest*, 2003, 111: 539-552.
- [44] Mishra N, Brown DR, Olorenshaw IM, et al. Trichostatin A reverses skewed expression of CD154, interleukin - 10, and interferon - gamma gene and protein expression in lupus T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 2628-2633.
- [45] Takahashi I, Miyaji H, Yoshida T, et al. Selective inhibition of IL - 2 gene expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase. *J Antibiot (Tokyo)*, 1996, 49: 453-457.
- [46] Kobayashi T, Matsuoka K, Sheikh SZ, et al. IL-10 regulates IL-12b expression via histone deacetylation: implications for intestinal macrophage homeostasis. *J Immunol*, 2012, 189: 1792-1799.
- [47] Edens RE, Dagtas S, Gilbert KM. Histone deacetylase inhibitors induce antigen specific anergy in lymphocytes: a comparative study. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6: 1673-1681.
- [48] Kinugasa F, Yamada T, Noto T, et al. Effect of a new immunosuppressant histone deacetylase (HDAC) inhibitor FR276457 in a rat cardiac transplant model. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31: 1723-1726.

(收稿日期:2012-08-12)

(本文编辑:李耀荣)