

揭育祯,丁宁,卢冠军,等.表观遗传修饰在 HHcy 引起的肾功能损伤中的研究进展 [J].中国比较医学杂志,2025,35(5):95-101.

Jie YZ, Ding N, Lu GJ, et al. Research progress in epigenetic modification in renal damage caused by hyperhomocysteinemia [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(5): 95-101.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.05.010

表观遗传修饰在 HHcy 引起的肾功能损伤中的研究进展

揭育祯^{1,2},丁宁³,卢冠军⁴,马胜超^{3*}

(1.海南医科大学 临床医学院,海口 571199;2.海南医科大学附属海南医院 泌尿外科,海口 570311;3.宁夏医科大学 国家卫生健康委代谢性心血管疾病研究重点实验室,银川 750004;4.宁夏医科大学总医院 泌尿外科,银川 750003)

【摘要】慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)是由各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍的一组临床综合征,治疗费用高、预后差。作为基因表达的重要调节因子,研究表明表观遗传修饰对基因表达和细胞功能的影响在CKD的发生发展中起关键的调控作用。同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)是体内常见的一种含有氨基酸的硫醇基团,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia,HHcy)作为终末期肾脏疾病发病率和死亡率的独立预测因子,涉及脏器多,危害性大。本文介绍了HHcy与慢性肾功能损伤关系,进一步对表观遗传修饰在同型半胱氨酸介导慢性肾功能损伤机制中调控作用的研究进展进行综述,旨在更加深入的了解慢性肾脏疾病发生发展的过程及其机制,为慢性肾脏疾病的研究提供一定新的思路和理论基础。

【关键词】同型半胱氨酸;DNA甲基化;组蛋白修饰;非编码RNA调控;慢性肾脏疾病

【中图分类号】R-33 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1671-7856(2025)05-0095-07

Research progress in epigenetic modification in renal damage caused by hyperhomocysteinemia

JIE Yuzhen^{1,2*}, DING Ning³, LU Guanjuan⁴, MA Shengchao^{3*}

(1. School of Clinical Medicine, Hainan Medical University, Haikou 571199, China. 2. Department of Urology, Affiliated Hainan Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311. 3. National Health Commission Key Laboratory of Metabolic Cardiovascular Disease Research, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004. 4. General Hospital of Ningxia Medical University, Department of Urology, Yinchuan 750003)

【Abstract】Chronic kidney disease (CKD) comprises a group of clinical syndromes affecting kidney structure and function, with various causes, high treatment costs, and a poor prognosis. Epigenetic modification of gene expression and cell function has been shown to play a key regulatory role in the occurrence and development of CKD. Homocysteine (Hcy) is a common amino acid-containing thiol group in the body. Hyperhomocysteinemia (HHcy) is a damaging condition involving many organs, and is an independent predictor of end-stage renal disease morbidity and mortality. This review considers the relationship between HHcy and chronic renal injury, and examines research

【基金项目】国家自然科学基金面上项目(82270492);宁夏自然科学基金优青项目(2023AAC05035)。

【作者简介】揭育祯(1996—),男,在读博士研究生,研究方向:肾损伤的分子机制。E-mail:jieryuzhen160301@163.com

【通信作者】马胜超(1985—),男,博士,副教授,研究方向:病理学与病理生理学。E-mail:solarmsc@163.com

progress in the role of epigenetic modification in the mechanism of Hcy-mediated chronic renal injury, with the aim of furthering our understanding of the occurrence and development of CKD. This process and its mechanism provide new ideas and a theoretical basis for further research into CKD.

【Keywords】 homocysteine; DNA methylation; histone modification; non-coding RNA regulation; chronic kidney disease

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

近年来在全球范围内慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的发病率和患病率急剧增长,占人口的 10%~13%,预后差,且常引起严重的心血管并发症,是威胁人类生命和健康的常见疾病之一^[1-2]。研究发现,足细胞损伤是肾小球硬化的关键因素和初始事件^[3],而同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)可直接作用于足细胞引起肾小球功能障碍^[4]。最新研究表明 CKD 的发生、发展与表观遗传学有着密切的关系,表观遗传修饰可能是高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)诱导肾损伤的一种新的调控机制,表观遗传学的变化可能会填补我们对 CKD 发展认识上的一个重要空白,因为这些变化不仅反映了新陈代谢的变化,而且还在细胞分裂过程中得以保存和传递^[5]。随着肾功能损伤发生机制的基础和临床研究日趋深入,针对现有的调控机制所采取的防治措施将有望于降低 CKD 的发病率和死亡率。下面将对近些年关于 HHcy 引起的肾功能损伤的发生机制及表观遗传调控在其中发挥的调控作用的最新进展作如下综述。

1 高同型半胱氨酸血症与肾功能损伤

Hcy 是体内蛋氨酸代谢过程中产生的重要中间产物,其主要代谢途径有:再甲基化途径、转硫途径和直接释放到细胞外基质^[6-7]。当代谢异常使血清 Hcy 水平超过 15 $\mu\text{mol/L}$ 即可诊断为 HHcy^[8]。HHcy 被认为是终末期肾脏疾病(end stage renal disease, ESRD)发病率和死亡率的独立危险因素,能更好地反映肾功能损伤程度^[9]。研究数据显示, Hcy 诱导足细胞损伤通过调节足细胞凋亡破坏肾单位滤过膜的正常结构和功能,引起 BUN 和 Scr 升高,导致肾功能损伤^[10-11]。ZHANG 等^[12]的研究也表明 HHcy 通过氧化应

激、炎症反应以及内质网应激等方式来调控足细胞凋亡、焦亡,导致肾小球滤过率下降,促使 CKD 发展为 ESRD。

2 高同型半胱氨酸血症诱导肾功能损伤的分子机制

2.1 炎症小体 NLRP3 形成

炎症是基于对抗损伤、感染的一种自然免疫保护机制。核苷酸结合寡聚结构域样受体家族蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)是细胞内众多蛋白复合物的一种,被认为是炎症反应的关键环节^[13]。其激活有两个阶段,一是诱导 Toll 样受体 4 激活核转录因子信号通路,介导产生白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)和白细胞介素 18(interleukin 18, IL-18)前体;二是通过脂多糖等刺激信号与 NLRP3 受体结合,促进分泌成熟的 IL-1 β 和 IL-18,发挥免疫炎症效应^[14-15]。最新研究表明,肾组织中的肾单核细胞浸润会影响 NLRP3 炎症小体的表达, NLRP3 炎症小体通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cystein-aspartate protease-1, Caspase-1)诱导 IL-1 β 和 IL-18 的分泌,从而促进细胞死亡并诱导自动防御和炎症反应,而 NLRP3 炎症小体可由促炎介质脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导和激活,其激活引起的持续性炎症与 DN 的发生和发展有关^[16]。此外,最新研究发现 Sanziguben 多糖(sanzuben polysaccharide, SZP)可通过稳定肠道微生物群、上调紧密连接蛋白表达水平、降低 LPS 水平以及抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路的激活以改善炎症,并最终减轻 DN 小鼠的肾损伤^[17]。

2.2 氧化应激

氧化应激(oxidative stress, OS)是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态。当活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)与活性氮和抗氧

化防御系统之间的水平不能维持平衡,就会发生 OS 反应^[18]。氧化能力增强使多种炎性细胞浸润,蛋白酶分泌能力增加,导致足细胞损伤^[19]。研究表明,线粒体功能障碍可能导致 ROS 产生、生物发生受损、氧化应激增殖,并最终导致细胞死亡。其中肾功能损伤患者体内 ROS 比正常人群显著增高,且随着肾功能损伤发展的趋势呈正相关性^[20]。近来研究证明,Hcy 影响一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)/Akt 途径来改变细胞信号传导增加 OS 介导足细胞的损伤导致肾功能障碍^[21]。Hcy 诱导足细胞 OS 产生的 ROS 是 HHcy 导致肾损伤的重要机制。

2.3 内质网应激

蛋白稳态通过蛋白质翻译、折叠、运输和降解的协调调节来保护,对细胞健康和活力至关重要。内质网(endoplasmic reticulum, ER)作为一种特殊的细胞器,主要负责折叠和修饰分泌蛋白及整合膜蛋白,以维持蛋白质稳态,而其中未折叠蛋白是 ER 的重要指标蛋白^[22]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)减慢蛋白质折叠,导致错误折叠和未折叠蛋白质的积累,激活细胞凋亡的途径;而未折叠蛋白在 ER 内滞留可以激活相关的细胞自噬通路,促进自噬小体的形成而造成组织损伤^[23-24]。研究表明 Hcy 诱导内皮功能障碍,损害内皮依赖性扩张,促进内皮炎症和血栓形成,发生 ERS^[25]。最新研究也证实了 HHcy 释放炎症介质,如核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、IL-1 β 和 IL-18,增加细胞内超氧阴离子的产生,降低细胞内一氧化氮水平,引起 ERS,这可以解释 Hcy 促进细胞损伤的许多过程^[26]。

2.4 DNA 去甲基化

DNA 甲基化是在胞嘧啶的 C5 位置上添加一个甲基基团,形成 5-甲基胞嘧啶,甲基胞嘧啶的形成通常发生在 CpG 位点上。已知 CpG 岛区域中包含基因的启动子和外显子^[27],如发生高甲基化时,启动子表达降低,微观层面上即基因沉默,引起染色质结构及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变,从而控制基因表达情况;宏观层面上则使细胞凋亡、焦亡损伤细胞甚至让细胞失去活性从而导致病理性改变。HHcy 介导细胞损伤与 DNA 低甲基化有一定相关性,研究发现,血液中

Hcy 的累积和 DNA 损伤修复被认为是足细胞中 DNA 甲基化改变的潜在原因^[28]。足细胞是终末分化的细胞,增殖能力很小或没有增殖能力;因此,Hcy 的积累和 DNA 甲基化变化对肾功能产生关键影响^[29]。GUAN 等^[30]的研究也表明 DNMT1 在 HBx 过表达的 HK-2 细胞和足细胞中上调,导致 PTEN 和 VDR 启动子高甲基化,进而使 PI3K/Akt/mTOR 和 NF- κ B 信号通路的激活,导致乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎的肾脏损伤。

3 表观遗传修饰的概念及主要调控方式

3.1 概念

表观遗传学是指细胞核在核苷酸序列没有改变的情况下,通过有丝分裂和减数分裂保持的基因表达状态而功能发生的可逆的、可遗传的改变^[31]。主要研究内容包括 DNA 的修饰(如甲基化修饰)、组蛋白的各种修饰以及非编码 RNA(ncRNA)等。其中任一过程的异常都将影响基因结构以及基因表达,导致某些复杂综合症、多因素疾病或癌症。

3.2 DNA 甲基化修饰

DNA 甲基化修饰作为一种基因沉默的机制,在器官和疾病的发展过程中发挥重要的作用。近来大量研究证实了启动子区 DNA 甲基化促进或抑制转录因子结合,从而激活或沉默基因转录,即 DNA 高甲基化时基因表达降低^[32]。DNA 甲基化可以募集甲基 CpG 结合蛋白,后者又募集抑制基因表达的组蛋白脱乙酰酶复合物。去甲基化则是用胞嘧啶取代 5-甲基胞嘧啶的过程,与 DNA 甲基化作用相反。随着全球面临巨大的挑战,CKD 患病率呈逐年升高的趋势,对肾功能损伤的遗传学研究也已从简单到复杂的探索递进,目前已确定 CKD 和 DNA 甲基化之间的关联,深入认识表观基因组,将有助于 CKD 的预防和治疗。

DNA 甲基化与高同型半胱氨酸血症介导的肾功能损伤。HHcy 作为 ESRD 进展的主要致病因素之一,Hcy 可直接作用于足细胞引起肾功能损伤^[33]。DNA 异常甲基化重要来源之一是蛋氨酸的活化,生成 S-腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, SAM),而蛋氨酸是连接 Hcy 介导

细胞损伤与 DNA 异常甲基化过程的一个关键枢纽。研究表明, HHcy 存在时 S-腺苷 Hcy (s-adenosyl homocysteine, SAH) 催化下生成 SAM, 诱导肾小球功能障碍和硬化, 说明 DNA 低甲基化修饰促进 HHcy 的毒性作用。随着研究不断深入, 大量证据表明, DNA 低甲基化诱导 DNA 损伤和促进足细胞凋亡与 CKD、ESRD 的进展过程有着密切联系以及 DNA 异常甲基化表达参与了 HHcy 介导肾功能损伤的调控作用^[34]。最新研究发现, DNMT1 介导 miR-30a-5p 启动子高甲基化以抑制 miR-30a-5p 转录, 从而调节 FOXA1 表达促进 HHcy 介导肾小球足细胞凋亡^[35]。XIE 等^[36] 的研究也表明 Hcy 在表观遗传学层面对肾损伤进行调控, Hcy 通过 c-Myc 募集 EZH2 和 DNMT1 表观遗传修饰因子到 miR-1929-5p 的启动子区以沉默 miR-1929-5p 的表达, 促进了 Hcy 诱导的足细胞凋亡。上述研究阐明了 DNA 甲基化修饰参与 HHcy 诱导 CKD 的发生, 调控足细胞凋亡引起慢性肾功能损伤的相关机制。

3.3 组蛋白的共价修饰

组蛋白是真核生物体细胞染色质中的一种碱性蛋白质, 和 DNA 共同组成核小体结构。而组蛋白修饰是指组蛋白在体内相关酶作用下发生甲基化、乙酰化、磷酸化等多种翻译后修饰的过程^[37]。最新研究发现, 组蛋白甲基化能够针对基因转录调控的表达, 导致细胞出现病理状态发挥了重要的作用, 而甲基化不改变组蛋白与 DNA 之间的联系, 但却改变基因正常表达情况, 导致异常发育和疾病的发生^[38]。

目前, 已经在多种慢性肾脏疾病中研究了组蛋白修饰的异常调控, 并且正在广泛研究组蛋白修饰的作用机制。在本文中, 我们简要总结概括了组蛋白转录后修饰在 HHcy 相关性介导的慢性肾功能损伤中的最新研究进展, 为 CKD 的日后研究工作提供一定的研究思路和理论基础。

组蛋白修饰与高同型半胱氨酸血症介导的肾功能损伤。近年来的研究开始关注调控组蛋白修饰的不同靶分子和基因在动物模型和临床试验中对 CKD 的治疗效果^[39]。研究表明, 炎症是连接着组蛋白修饰与高同型半胱氨酸血症的中间桥梁, 炎症也是肾脏病变的主要因素之一, 包括组蛋白的泛素化、甲基化等修饰引起的炎症

均可导致肾损伤, 与 Hcy 炎症因子介导的损伤存在一定协同性^[40]。已知 SAH 可抑制 EZH2 甲基化的修饰作用, 从而影响基因转录和蛋白质的合成^[41], 而 SAH 生成途径之一的是蛋氨酸活化, HHcy 又可诱导 SAH 生成 SAM, 这说明了 HHcy 介导肾功能受损与组蛋白甲基化有密切的相关性, 且共同介导 CKD 及 ESRD 的病理进展。

最近的研究也表明, 组蛋白修饰时引起炎症因子的大量释放也是 Hcy 介导肾功能损伤的机制之一, 炎症小体无疑是一个连接两者中心环节的桥梁, 提示组蛋白修饰与 HHcy 共同介导慢性肾功能损伤的发生存在一定可行性^[42]。随着组蛋白修饰在 HHcy 介导的慢性肾功能损伤的作用机制进一步被发现, 靶向调节组蛋白修饰相关基酶可能是治疗 CKD 的一个有效手段。

3.4 非编码 MicroRNA (miRNA) 调控

无论是 DNA 修饰还是组蛋白修饰, 都是基因活性调节的中间参与者, 而真正诱导基因活性改变的最大可能者是功能性非编码 RNA (ncRNA)。ncRNA 发挥功能的方式很多, 包括调控基因的激活和沉默, RNA 修饰和编辑, 蛋白质翻译等过程。MicroRNAs (miRNAs) 是一类长度约为 18~22 nt 的非编码单链 RNA 分子。通过互补碱基配对, miRNAs 与 mRNA 的 3' UTR 区或 5' UTR 区结合, 从而介导靶 mRNAs 降解或翻译^[43]。有趣的是, miRNAs 能够控制 DNA 甲基转移酶及组蛋白去乙酰化酶等表观遗传调节因子的表达^[44]; 同时 DNA 甲基化和组蛋白修饰也可以调节某些 miRNA 的表达。因此, 表观遗传修饰无论是经典修饰还是非经典修饰近似达到一个封闭循环共同调控细胞生理活动。

非编码 MicroRNA 调控与高同型半胱氨酸血症介导的肾功能损伤。在表观遗传机制中, ncRNA 对基因表达的调控是动态的。最近的研究揭示了肾损伤中铁死亡的 miRNA 调节因子^[45]。在顺铂诱导的 AKI 模型中, miR-214-3p 上调以抑制其靶基因 GPX4, 促进顺铂诱导的肾小管上皮细胞铁死亡。其次, 在 I/R 诱导的 AKI 模型中, miR-182-5p 和 miR-378a-3p 是上调的两种铁死亡调节因子, 分别负调控 GPX4 和 SLC7A11 诱导铁死亡, miR-182-5p 和 miR-378a-3p 抑制剂的递送减轻了 I/R 诱导的大鼠肾损伤, 表明敲低

AKI 中这些 miRNA 的治疗潜力^[46-47]。作为表观遗传机制的一部分,miRNA 也像其他蛋白质编码基因一样通过 DNA 甲基化和组蛋白修饰进行表观遗传调控^[48]。最新证据表明,miRNA 作为主要的表观遗传调节剂之一,能够通过破坏靶 mRNA 和/或抑制翻译调控基因的表达来影响 CKD 的生理和病理过程^[49]。LIU 等^[50]在糖尿病小鼠模型发现减少了 miR-483-5p 对 MAPK1 和 TIMP2 mRNA 的限制,促进肾间质纤维化的进展,提示 miRNA 治疗可以作为慢性肾功能损伤的另一种保护治疗策略。已知 miRNA 主要是通过特异性的与靶基因结合来抑制 mRNA 的转录,在肾脏疾病中扮演了重要的角色。此外,DNA 甲基化修饰与 miRNA 也存在相关性,在甲基化形成过程中 miRNA 参与调控了 DNMT3a、DNMT3b 的表达。研究显示 miRNA 介导的 NLRP3 基因表达通过结合 eNLRP3 基因的 3'-UTR 直接表观遗传调控,导致 NLRP3 基因表达下调并抑制 NLRP3 炎症小体激活的炎症反应和疾病^[51]。根据本文总结的 HHcy 中 DNA 高甲基化可促进 HHcy 的细胞毒性作用这一结论,结合目前 miRNA 又是调控 DNA 甲基化生成的关键环节结论,从侧面表明 miRNA 与 HHcy 介导的慢性肾功能损伤发生的可行性^[52]。

4 总结和展望

近年来,随着表观遗传学研究的不断深入,越来越多的证据表明表观遗传修饰在多种疾病的发生、发展及治疗中扮演着关键角色,尤其在肾脏疾病的研究中,表观遗传学的调控作用日益受到关注。课题组前期基于“Hcy 介导表观遗传修饰调控肾损伤”这一基础热点问题,通过建立体内 *Cbs*^{+/-} 小鼠高 Hcy 血症模型动物和体外 Hcy 诱导的细胞模型,开展了系列前瞻性研究,并取得了一定的研究成果^[53-56],增强了 Hcy 介导肾损伤发病机制及治疗策略的理解。然而,目前关于 HHcy 诱导肾损伤中表观遗传学机制的研究仍处于初步阶段,具体调控作用尚存诸多未解难题,尤其是在如何有效控制 Hcy 水平及靶向表观遗传修饰进行干预方面,仍需进一步探索。未来,深入研究表观遗传学在 HHcy 引发的肾功能损伤中的角色,不仅有助于揭示两者之间的复杂关

系,还将为 CKD 的早期预防、诊断和个性化治疗提供更加精准的靶点。结合表观遗传学与 HHcy 引发肾损伤机制,通过持续深入地探索,我们期待为改善患者预后、延缓肾功能衰竭的进程和提升临床干预效果提供新的解决方案与思路。

参考文献:

- [1] GOODBRED A J, LANGAN R C. Chronic kidney disease: prevention, diagnosis, and treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2023, 108(6): 554-561.
- [2] MOURCHID R, YASSINE A, BELLAHCEN M, et al. Chronic kidney disease in America, Africa, and Asia: overview of treatment cost and options [J]. *Ann Pharm Fr*, 2024, 82(3): 392-400.
- [3] LIU M, ZHANG Y, ZHAN P, et al. Histone deacetylase 9 exacerbates podocyte injury in hyperhomocysteinemia through epigenetic repression of Klotho [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 198: 107009.
- [4] JIANG J, WEN C, LI Y, et al. IFC-305 attenuates renal ischemia-reperfusion injury by promoting the production of hydrogen sulfide (H₂S) via suppressing the promoter methylation of cystathionine γ -lyase (CSE) [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12045-12054.
- [5] YAN Y, LIU H, ABEDINI A, et al. Unraveling the epigenetic code: human kidney DNA methylation and chromatin dynamics in renal disease development [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 873.
- [6] WU D F, YIN R X, DENG J L. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024, 31(9): 1092-1103.
- [7] SHI J, CHEN D, WANG Z, et al. Homocysteine induces ferroptosis in endothelial cells through the systemXc⁻/GPX4 signaling pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 316.
- [8] GONZÁLEZ-LAMUÑO D, ARRIETA-BLANCO F J, FUENTES E D, et al. Hyperhomocysteinemia in adult patients: a treatable metabolic condition [J]. *Nutrients*, 2023, 16(1): 135.
- [9] GAO N, ZHANG Y, LI L, et al. Hyperhomocysteinemia-induced oxidative stress aggravates renal damage in hypertensive rats [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(12): 1127-1135.
- [10] 张宏红, 谢琳, 盛思琪, 等. FoxO1 在同型半胱氨酸诱导的肾脏足细胞损伤及凋亡中的作用研究 [J]. *天津医药*, 2022, 50(1): 53-58.
ZHANG H H, XIE L, SHENG S Q, et al. The role of FoxO1 in renal podocyte injury and apoptosis induced by homocysteine [J]. *Tianjin Med J*, 2022, 50(1): 53-58.

- [11] LI Z R, LIU C F, GUO D Q, et al. Association between serum homocysteine and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Biomark Med*, 2024, 18(2): 51–57.
- [12] ZHANG M, YUAN J, DONG R, et al. Hyperhomocysteinemia exacerbates ischemia-reperfusion injury-induced acute kidney injury by mediating oxidative stress, DNA damage, JNK pathway, and apoptosis [J]. *Open Life Sci*, 2021, 16(1): 537–543.
- [13] ZHANG H, LIAO J, JIN L, et al. NLRP3 inflammasome involves in the pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction by multiple mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115497.
- [14] KIM H J, KIM H, LEE J H, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging [J]. *Immun Ageing*, 2023, 20(1): 67.
- [15] FU J, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301–316.
- [16] YANG M, WANG X, HAN Y, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(42): 8810–8824.
- [17] WANG F, LIU C, REN L, et al. Sanziguben polysaccharides improve diabetic nephropathy in mice by regulating gut microbiota to inhibit the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 427–436.
- [18] YOSHIKAWA T, YOU F. Oxidative stress and bio-regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3360.
- [19] HAJAM Y A, RANI R, GANIE S Y, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 552.
- [20] CHANG L Y, CHAO Y L, CHIU C C, et al. Mitochondrial signaling, the mechanisms of AKI-to-CKD transition and potential treatment targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1518.
- [21] SHARMA G S, BHATTACHARYA R, SINGH L R. Functional inhibition of redox regulated heme proteins: A novel mechanism towards oxidative stress induced by homocysteine [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102080.
- [22] HEMAGIRRI M, CHEN Y, GOPINATH S C B, et al. Crosstalk between protein misfolding and endoplasmic reticulum stress during ageing and their role in age-related disorders [J]. *Biochimie*, 2024, 221: 159–181.
- [23] CHEN Z, ZHANG S L. Endoplasmic reticulum stress: a key regulator of cardiovascular disease [J]. *DNA Cell Biol*, 2023, 42(6): 322–335.
- [24] CHEN X, SHI C, HE M, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352.
- [25] JIANG S, XU W, CHEN Z, et al. Hydrogen sulphide reduces hyperhomocysteinemia-induced endothelial ER stress by sulfhydrating protein disulphide isomerase to attenuate atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(7): 3437–3448.
- [26] CHENG C K, LUO J Y, LAU C W, et al. A GLP-1 analog lowers ER stress and enhances protein folding to ameliorate homocysteine-induced endothelial dysfunction [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(10): 1598–1609.
- [27] TOMPKINS J D. Transgenerational epigenetic DNA methylation editing and human disease [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(12): 1684.
- [28] WANG S D, WANG X, ZHAO Y, et al. Homocysteine-induced disturbances in DNA methylation contribute to development of stress-associated cognitive decline in rats [J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(8): 887–900.
- [29] NAKAMICHI R, HISHIKAWA A, CHIKUMA S, et al. DNA-damaged podocyte-CD8 T cell crosstalk exacerbates kidney injury by altering DNA methylation [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(4): 112302.
- [30] GUAN H, ZHU N, TANG G, et al. DNA methyltransferase 1 knockdown reverses PTEN and VDR by mediating demethylation of promoter and protects against renal injuries in hepatitis B virus-associated glomerulonephritis [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 98.
- [31] WU C, DUAN X, WANG X, et al. Advances in the role of epigenetics in homocysteine-related diseases [J]. *Epigenomics*, 2023, 15(15): 769–795.
- [32] DAVALOS V, ESTELLER M. Cancer epigenetics in clinical practice [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(4): 376–424.
- [33] ALSOLAMI A A, ALMALKI A A, ALHEDYAN S Y, et al. Plasma homocysteine levels and cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: a systematic review [J]. *Cureus*, 2023, 15(6): e40357.
- [34] ZHAO Y, FAN X, WANG Q, et al. ROS promote hypermethylation of NDRG2 promoters in a DNMT5-dependent manner: Contributes to the progression of renal fibrosis [J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102674.
- [35] DING N, XIE L, MA F, et al. miR-30a-5p promotes glomerular podocyte apoptosis via DNMT1-mediated hypermethylation under hyperhomocysteinemia [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(1): 126–136.
- [36] XIE L, MA S, DING N, et al. Homocysteine induces podocyte apoptosis by regulating miR-1929-5p expression through c-Myc, DNMT1 and EZH2 [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(11): 3203–3221.
- [37] HE W, LI Q, LI X. Acetyl-CoA regulates lipid metabolism and histone acetylation modification in cancer [J]. *Biochim*

- Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(1): 188837.
- [38] MAN C H, LAM W, DANG C C, et al. Inhibition of PLK4 remodels histone methylation and activates the immune response via the cGAS-STING pathway in TP53-mutated AML [J]. Blood, 2023, 142(23): 2002–2015.
- [39] CHAO C T, KUO F C, LIN S H. Epigenetically regulated inflammation in vascular senescence and renal progression of chronic kidney disease [J]. Semin Cell Dev Biol, 2024, 154(Pt C): 305–315.
- [40] MAN E, EVRAN S. Deacetylation of histones and non-histone proteins in inflammatory diseases and cancer therapeutic potential of histone deacetylase inhibitors [J]. Curr Genomics, 2023, 24(3): 136–145.
- [41] JIANG Y, XIANG C, ZHONG F, et al. Histone H3K27 methyltransferase EZH2 and demethylase JMJD3 regulate hepatic stellate cells activation and liver fibrosis [J]. Theranostics, 2021, 11(1): 361–378.
- [42] ZHANG L, CHAI R, TAI Z, et al. Noval advance of histone modification in inflammatory skin diseases and related treatment methods [J]. Front Immunol, 2024, 14: 1286776.
- [43] SHANG R, LEE S, SENAVIRATHNE G, et al. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation [J]. Nat Rev Genet, 2023, 24(12): 816–833.
- [44] YADAV P, BANDYOPADHAYAYA S, FORD B M, et al. Interplay between DNA methyltransferase 1 and microRNAs during tumorigenesis [J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(10): 1129–1148.
- [45] YANG M, LUO H, YI X, et al. The epigenetic regulatory mechanisms of ferroptosis and its implications for biological processes and diseases [J]. MedComm, 2023, 4(3): e267.
- [46] JIN S, LIU P S, ZHENG D, et al. The interplay of miRNAs and ferroptosis in diseases related to iron overload [J]. Apoptosis, 2024, 29(1): 45–65.
- [47] SABET SARVESTANI F, AFSHARI A, AZARPIRA N. The role of non-protein-coding RNAs in ischemic acute kidney injury [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1230742.
- [48] NAG S, MITRA O, TRIPATHI G, et al. Exploring the theranostic potentials of miRNA and epigenetic networks in autoimmune diseases; a comprehensive review [J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(12): e1121.
- [49] SHELKE V, KALE A, SANKRITYAYAN H, et al. Long non-coding RNAs as emerging regulators of miRNAs and epigenetics in diabetes-related chronic kidney disease [J]. Arch Physiol Biochem, 2024, 130(2): 230–241.
- [50] LIU D, LIU F, LI Z, et al. HNRNPA1-mediated exosomal sorting of miR-483-5p out of renal tubular epithelial cells promotes the progression of diabetic nephropathy-induced renal interstitial fibrosis [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(3): 255.
- [51] YI Y S. microRNA-mediated epigenetic regulation of inflammasomes in inflammatory responses and immunopathologies [J]. Semin Cell Dev Biol, 2024, 154: 227–238.
- [52] BRAVO-VÁZQUEZ L A, PAUL S, COLÍN-JURADO M G, et al. Exploring the therapeutic significance of microRNAs and lncRNAs in kidney diseases [J]. Genes (Basel), 2024, 15(1): 123.
- [53] 揭育祯, 丁宁, 谢琳, 等. 同型半胱氨酸上调 miR-488-3p 表达诱导 MPC-5 小鼠肾小球足细胞凋亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(9): 801–806.
- JIE Y Z, DING N, XIE L, et al. Homocysteine induces glomerular podocyte apoptosis via up-regulation of miR-488-3p expression in MPC-5 mice [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2022, 38(9): 801–806.
- [54] 李小琴, 汪乐新, 马小军, 等. 高同型半胱氨酸经 TRPC6/NF-κB 诱导肾小球足细胞铁死亡的机制 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40(2): 174–181.
- LI X Q, WANG L X, MA X J, et al. Mechanism of iron death induced by high homocysteine via TRPC6/NF-κB in glomerular podocytes [J]. J Pract Med, 2024, 40(2): 174–181.
- [55] 张正皓, 马芳, 张晴, 等. LncRNA SNHG1 在同型半胱氨酸致足细胞焦亡中的作用 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40(4): 476–482.
- ZHANG Z H, MA F, ZHANG Q, et al. Effect of LncRNA SNHG1 on homocysteine-induced podocytes pyroptosis [J]. J Pract Med, 2024, 40(4): 476–482.
- [56] 卢冠军, 汪乐新, 赵静, 等. 瞬时感受电位通道 6 在同型半胱氨酸诱导的小鼠肾脏足细胞自噬中的作用 [J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(12): 1400–1407.
- LU G J, WANG L X, ZHAO J, et al. Role of transient receptor potential channel 6 in homocysteine-induced podocyte autophagy of mouse kidney [J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2024, 49(12): 1400–1407.

[收稿日期] 2024-05-14