[文章编号] 1671-587X(2026)04-1179-08 DOI:10.13481/j.1671-587X.20260431

乙酰化修饰对肿瘤相关信号通路的调控及其在肿瘤治疗中潜在应用的研究进展

敖 倩，梁 楠，孙 辉
（吉林大学中日联谊医院甲状腺外科 吉林省甲状腺疾病重点实验室 吉林省甲状腺疾病防治工程实验室，吉林 长春 130033）

[摘 要] 乙酰化修饰是一种重要的蛋白质翻译后酰化修饰类型，在组蛋白乙酰转移酶（HATs）和组蛋白去乙酰化酶（HDAC）的动态调控下，影响蛋白质的生物学功能，从而改变肿瘤相关信号通路的激活状态，因此在多种类型肿瘤的发生发展过程中发挥促癌或抑癌的双重作用。现系统阐述乙酰化修饰在参与调控肿瘤发生发展过程中可能涉及的潜在分子机制，重点探讨其对关键信号通路的调控作用，以及其对肿瘤细胞增殖、分化、代谢和凋亡等重要生物学过程的影响；进一步综述HDAC抑制剂（HDACi）在肿瘤治疗领域中的应用进展，阐述其以组蛋白或非组蛋白去乙酰化修饰位点作为治疗靶点的治疗策略，并探讨其应用意义及潜在临床价值。乙酰化修饰通过调控关键信号通路影响肿瘤的生物学行为，HDACi通过提高靶蛋白乙酰化水平干预肿瘤进展，其机制与调控关键信号通路的乙酰化修饰有关。

[关键词] 乙酰化修饰；信号通路；肿瘤；组蛋白去乙酰化酶抑制剂；靶向治疗
[中图分类号] R73-36 [文献标志码] A

Research progress in regulation of tumor-related signaling pathways by acetylation modification and its potential applications in tumor therapy

AO Qian, LIANG Nan, SUN Hui
(Department of Thyroid Surgery, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Jilin Provincial Key Laboratory of Thyroid Disease, Jilin Provincial Engineering Laboratory of Thyroid Disease Prevention and Treatment, Changchun 130033, China)

ABSTRACT Acetylation modification is an important type of post-translational acylation modification for protein. Under the dynamic regulation of histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC), it affects the biological functions of proteins, and thereby alters the activation state of tumor-related signaling pathways. Consequently, acetylation modification plays a dual role in tumorigenesis and

[收稿日期] 2025-01-06 [录用日期] 2025-03-27
[基金项目] 吉林省科技厅科技发展计划项目（YDZJ202201ZYTS112）
[作者简介] 敖 倩（1999－），女，内蒙古自治区呼伦贝尔市人，在读硕士研究生，主要从事甲状腺疾病基础和临床方面的研究。
[通信作者] 孙 辉，教授，博士研究生导师（E-mail：s_h@jlu.edu.cn）；
梁 楠，副教授，博士研究生导师（E-mail：liangnan2006@jlu.edu.cn）

©《吉林大学学报（医学版）》编辑部，开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。
© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

tumor progression, exhibiting both oncogenic and tumor-suppressive effects in various types of cancer. Drawing on recent literatures, this review systematically elucidated the potential molecular mechanisms involved in the regulation of tumor occurrence and development by acetylation modification, focusing on its regulatory effects on key signaling pathways, as well as its impact on crucial biological processes such as tumor cell proliferation, differentiation, metabolism, and apoptosis. Additionally, it further summarized the progress in the application of HDAC inhibitor (HDACi) in tumor therapy, elucidated therapeutic strategies targeting histone or non-histone deacetylation sites, and discussed the significance and potential clinical value. Acetylation modification influences the biological behavior of tumor by regulating the key signaling pathways. HDACi interferes with tumor progression by increasing the acetylation levels of target proteins, and its mechanism is related to the regulation of acetylation modifications in key signaling pathways.

KEYWORDS Acetylation modification; Signaling pathway; Tumor; Histone deacetylase inhibitor; Targeted therapy

乙酰化是一种重要的蛋白质翻译后修饰，在调节蛋白质功能多样性中起关键作用，1964年由VINCENT ALLFREY教授的团队首次报道，标志着蛋白质翻译后修饰研究领域的里程碑式进展[1]。上述修饰是指通过酶学或非酶学方式，将乙酰基团共价转移到赖氨酸残基上，从而发挥调节作用[2-3]。乙酰化修饰由组蛋白乙酰转移酶（histone acetyltransferase，HAT）和组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）共同调节，该过程不仅涉及细胞染色体结构和核内转录调控因子的激活状态，还广泛参与调控细胞周期、细胞代谢、蛋白质的稳定性、酶活性和亚细胞定位等多个层面[4-5]。高分辨质谱技术提升了乙酰化修饰位点的鉴定精度和覆盖深度，而乙酰化修饰在肿瘤恶性演进中起重要作用。组蛋白或非组蛋白的乙酰化修饰可调控多种肿瘤相关信号通路，在肿瘤发生发展过程中发挥重要的生物学功能，从而影响肿瘤的发生发展。然而，关于乙酰化修饰如何调控肿瘤相关信号通路尚缺少系统性的综述报道。因此，本文系统回顾乙酰化修饰在肿瘤发生发展中作用的相关文献，综述其如何调控肿瘤相关信号通路进而影响肿瘤的发展进程，并进一步回顾HDAC抑制剂（HDAC inhibitor，HDACi）在癌症治疗领域的潜在应用价值，旨在为其应用于临床靶向肿瘤治疗提供理论依据和研究策略。

1 乙酰化修饰对Hippo信号通路的调控作用

Hippo信号通路是一种高度保守的调控机制，参与细胞增殖、凋亡和干细胞自我更新，控制器官发育。Hippo通路的核心为激酶级联反应。其中，大型肿瘤抑制因子（large tumor suppressor，LATS）1/2通过磷酸化抑制下游效应分子——Yes相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）和含有PDZ结合基序的转录共激活因子（transcriptional coactivator with PDZ-binding motif，TAZ）。去磷酸化后，YAP/TAZ转运至胞核，与TEA结构域转录因子1～4（TEA domain transcription factor 1－4，TEAD1－4）等转录因子发生相互作用，进而诱导细胞增殖和凋亡基因表达，实现对细胞和器官的发育调控[6-7]。在肺癌中，YANG等[8]研究发现：控制Hippo信号通路的关键激酶LATS1[6-7]在K751位点发生乙酰化后，通过影响其自身磷酸化来负性调节LATS1的激活。同时，LATS1乙酰化还可通过抑制YAP磷酸化，激活其下游靶基因的表达，进而抑制Hippo信号通路传导，最终促进小鼠肺癌移植瘤增殖。此外，JIN等[9]研究显示：上游氧化应激信号通过抑制乙酰转移酶CREB结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CBP）降解，从而上调LATS1/2共激活剂Mps one结合蛋白1（Mps one binder 1，MOB1）[10] K11位点的乙酰化水平，增强了其与LATS1/2之间的相互作用。这一过程促进了LATS1/2激活，进一步调控Hippo信号通路。细胞模型实验显示：与野生型比较，MOB1乙酰化缺陷突变体促进非小细胞肺癌细胞内体外增殖、迁移和侵袭，并加速体内肿瘤生长。在直肠癌中，XIE等[11]发现：具有致癌特性的三联基序蛋白24（tripartite motif containing 24，TRIM24）[12-13]与H3K23乙酰化位点的结合，可诱导YAP募集至染色质，从而激活下游Hippo信号通路，驱动结直肠癌细胞增殖。关于黑色素瘤的

研究[14]表明：沉默信息调节因子5（silence information regulator 5，SIRT5）通过对TAZ K54位点的去乙酰化修饰，促进了Hippo通路中TAZ-TEAD复合物[15]之间的相互作用及核保留，从而加速其与结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）启动子结合，上调CTGF的表达；进一步的原位小鼠黑色素瘤模型和肺转移实验证明：该过程对黑色素瘤细胞的侵袭和肺转移起到了促进作用。

综上所述，乙酰化修饰可通过调控Hippo信号通路进而影响肿瘤的生物学行为，这为开发抗肿瘤药物提供了理论基础。

2　乙酰化修饰对Wnt/β连环蛋白（Wnt/β-catenin）信号通路的调控作用

Wnt/β-catenin信号通路作为影响胚胎和器官发育的关键信号通路之一，发挥调控干细胞多能分化、器官发育与再生的核心作用。其中，β-catenin是Wnt信号激活的关键生物标志物。跨膜受体卷曲蛋白（frizzled，FZD）蛋白家族接收Wnt信号后，激活下游蛋白激酶，通过磷酸化作用抑制β-catenin的降解，使其在胞浆中稳定积累。随后，β-catenin进入细胞核并与相关转录因子家族结合，启动下游靶基因的转录[16]。因此，Wnt/β-catenin信号通路对于器官发育的调控起至关重要的作用。

在神经胶质瘤中，YU等[17]发现：HDAC7启动子与锌指蛋白326（zinc-finger protein 326，ZNF326）结合可显著上调HDAC7转录水平。HDAC7降低β-catenin在Lys49位点的乙酰化表达，并下调了Ser45位点的磷酸化水平，这导致β-catenin的核积累并激活Wnt/β-catenin信号通路，促进裸鼠体内异种移植肿瘤模型的生长，从而促进神经胶质瘤细胞的恶性表型。

在黑色素瘤中，LI等[18]研究表明：干扰素γ（interferon-γ，IFNγ）通过下调细胞内氧化型烟酰胺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD^+）水平来抑制沉默信息调节因子1（silence information regulator 1，SIRT1）介导的β-catenin去乙酰化作用，从而上调β-catenin K345位点的乙酰化修饰，增强其转录活性，进而激活Wnt/β-catenin信号通路，最终促进黑色素瘤细胞增殖。反之，SIRT1敲除则抑制了小鼠体内黑色素瘤的生长速度。

在B细胞急性淋巴细胞白血病（B-cell acute lymphoblastic leukemia，B-ALL）中，WANG等[19]发现：起始识别复合物亚基1（origin recognition complex subunit 1，ORC1）结合HAT（HAT binding to ORC1，HBO1）促进组蛋白H3K14、H4K8和H4K12的乙酰化水平，从而上调β-连环蛋白基因（catenin beta 1，CTNNB1）表达，激活Wnt/β-catenin信号通路，进而促进B-ALL细胞的增殖并抑制B-ALL细胞的凋亡。相反，HBO1敲低显著抑制了B-ALL细胞增殖，并显著提高了异种移植小鼠的存活率，提示HBO1可能参与B-ALL的发生发展。

综上所述，乙酰化修饰对Wnt/β-catenin信号通路的调控有望成为潜在的治疗靶点，为未来的治疗策略提供有力支持。

3　乙酰化修饰对磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）信号通路的调控作用

PI3K/AKT信号通路是一条关键的细胞内信号转导通路，调控细胞代谢、增殖、存活以及血管生成等核心生物学功能。其中，丝氨酸/苏氨酸激酶AKT作为主要的调节因子，通过抑制促凋亡蛋白或阻断凋亡信号而调节代谢平衡[20]。因此，PI3K/AKT通路在维持细胞稳态和组织功能中发挥关键作用。

在尤文肉瘤中，WEI等[21]研究发现：应用CBP/p300抑制剂iP300w可抑制核纤层蛋白B1（lamin B1，LMNB1）启动子H3K27的乙酰化修饰，从而下调LMNB1表达，促进尤文肉瘤细胞衰老。然而，这些衰老的肿瘤细胞可激活PI3K/AKT信号通路，以此作为一种生存机制逃避死亡，这为PI3K/AKT信号通路抑制剂达沙替尼的应用提供了理论基础。达沙替尼可以靶向清除衰老的肿瘤细胞，且其能与iP300w产生协同效应，增强尤文肉瘤的治疗效果。

在肝细胞癌中，NIU等[22]研究发现：表皮生长因子受体激活能够促进PI3K/AKT通路的信号传导，进而使丙酮酸激酶M2（pyruvate kinase M2，PKM2）激酶和乙酰转移酶p300发生磷酸化而激活。随后，PKM2和p300分别介导Dickkopf相关蛋白1（Dickkopf-related protein 1，DKK1）启动子上组蛋白H3的磷酸化和H3K9位点的乙酰化，促进DKK1转录过表达，促进体内肝细胞癌的生长和肺转移。

在胆囊癌中，DANG等[23]发现：HAT p300

在胆囊癌（galbladder cancer，GBC）中高表达，调控有丝分裂运动蛋白驱动蛋白家族成员11（kinesin family member 11，KIF11）[24-25]启动子H3K27位点的乙酰化，进而促进KIF11高表达。Erb-B2受体酪氨酸激酶2（Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2，ERBB2）作为KIF11的下游靶点，通过调控PI3K/AKT信号通路而促进胆囊癌细胞增殖。

在胰腺导管腺癌中，研究[26]发现：胰岛素样生长因子1激活PI3K/AKT通路，促进HDAC3 S424位点的磷酸化，从而诱导糖酵解关键酶烯醇化酶2（enolase 2，ENO2）[27]K394去乙酰化，进而增强ENO2活性和糖酵解能力，最终促进胰腺导管腺癌的肝转移。

综上所述，乙酰化修饰对PI3K/AKT信号通路的调控作用可能为新型肿瘤治疗策略的开发提供理论依据和研究方向。

4 乙酰化修饰对Notch信号通路的调控作用

Notch信号通路是调控细胞周期和维持组织稳态的关键通路，影响心血管、免疫和内分泌等系统。Notch受体作为单一的跨膜蛋白，由功能性胞外域、跨膜区和胞内域构成。Notch信号通路的激活涉及复杂的三步酶切过程，通过配体-受体交互传递信号，确保信号的精准传递[28-29]。

在T淋巴细胞急性淋巴细胞白血病和慢性淋巴细胞白血病中，Notch1细胞内结构域（Notch1 intracellular domain，NICD1）是重要标志物[30]。FERRANTE等[31]发现：HDAC3通过对NICD1的去乙酰化作用有效抑制了NICD1泛素化，进而增强其稳定性，促进Notch通路下游靶基因的转录，这一过程可能加速了白血病的病理进程。HDAC3抑制剂apicidin处理人白血病细胞系时，NICD1蛋白水平显著降低。因此，apicidin有可能成为治疗Notch1依赖性白血病的有效药物。

在非小细胞肺癌中，SUBRAMANI等[32]研究证实：沉默信息调节因子6（silence information regulator 6，SIRT6）、DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）和Notch1三者之间的连接程度紧密。SIRT6致DNMT1去乙酰化，进而调节Notch1的DNA甲基化水平，从而推动Notch1介导的信号通路传导。通过单层细胞伤口愈合实验，进一步验证了SIRT6对非小细胞肺癌细胞系的促增殖和迁移能力。

在弥漫性大B细胞淋巴瘤中，HUANG等[33]发现：HAT CREBBP/EP300突变诱导H3K27去乙酰化，进而通过负向调控Notch信号通路中的关键抑制因子F-box和WD重复结构域蛋白7（F-box and WD repeat domain containing 7，FBXW7）[34]激活Notch信号通路，推动巨噬细胞向M2型极化，参与弥漫性大B细胞淋巴瘤的进展、免疫抑制和转移，促进肿瘤恶化。

综上所述，乙酰化修饰酶可能成为探讨肿瘤治疗新策略的关键切入点，有望开辟肿瘤治疗领域的一条崭新道路。

5 乙酰化修饰对其他信号通路的调控作用

部分非组蛋白的乙酰化也对肿瘤的发生发展起到重要作用。在胰腺癌中，HE等[35]研究发现：SIRT1介导驱动蛋白家族成员15（kinesin family member 15，KIF15）在K1009位点的去乙酰化促进了KIF15在S1169位点的磷酸化，被激活的KIF15通过增强黏着斑激酶（focal adhesion kinase，FAK）信号通路，加速黏着斑激酶介导的黏着斑解聚过程，为胰腺癌细胞的局部浸润和远处转移提供了有利条件。

在多发性骨髓瘤中，WEI等[36]发现：氨酰-tRNA合成酶相互作用多功能蛋白1（aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multifunctional protein 1，AIMP1）通过与乙酰转移酶抑制剂酸性富亮氨酸核磷蛋白32家族成员A（acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A，ANP32A）[37]相互作用，促进下游靶点GRB2相关和激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）蛋白调节因子2（GRB2-associated and regulator of MAPK protein 2，GAREM2）的H3乙酰化，从而激活MAPK信号通路，促进多发性骨髓瘤细胞增殖。

在肝细胞癌中，BI等[38]研究表明：HDAC11过表达通过抑制AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）通路的上游激酶肝激酶B1（liver kinase B1，LKB1）[39]启动子中H3K9位点的乙酰化，负向调节LKB1表达，从而抑制AMPK信号通路，促进肿瘤的糖酵解过程。HDAC11过表达显著增强了肝癌细胞的增殖能力。

综上所述，乙酰化修饰调控多种信号通路，为肿瘤的发展机制提供了新的依据，可能成为肿瘤治疗的新策略。

6　乙酰化修饰在肿瘤治疗中的潜在应用价值

乙酰化修饰在肿瘤表观遗传学调控机制中起关键作用。在多种恶性肿瘤中，HDAC作为关键调节因子发挥促癌作用。目前，根据催化机制的不同，HDAC又分为两个家族，其一是由锌离子（Zn^{2+}）介导的Ⅰ类（HDAC1、2、3和8）、Ⅱ类（HDAC4、5、6、7、9和10）和Ⅳ类（HDAC11），另一家族则是由NAD^{+}介导的Ⅲ类（Sirtuins1～7）[40-41]。鉴于此，目前已成功研发多种HDACi，通过提高靶蛋白的乙酰化水平，有效地干预肿瘤的多个生物学过程，包括干扰肿瘤血管生成、阻滞细胞周期进程、增强免疫反应、抑制DNA修复和诱导细胞凋亡等[42-43]。因此，HDACi正逐渐成为一类具有潜力的新型抗肿瘤药物。

目前，已有多种HDACi成功上市，包括伏立诺他、恩替诺特、罗米地辛、帕比司他、贝利司他和西达本胺等。西达本胺是中国首个自主研发的HDACi，于2015年1月27日正式上市，用于治疗外周T淋巴细胞淋巴瘤，主要靶向Ⅰ类HDAC。这一里程碑式进展，标志着中国在该领域的自主创新能力的进一步提升。

在B-ALL细胞中[44]，西达本胺通过抑制HDAC1表达而增强Wnt/β-catenin信号通路中多个关键基因的修饰水平，如转录因子4（transcription factor 4，*TCF4*）和淋巴样增强结合因子1（lymphoid enhancer binding factor 1，*LEF1*）启动子区域H3K27ac，进而激活Wnt/β-catenin信号通路。上述过程不仅促进了嵌合抗原受体T淋巴细胞（chimeric antigen receptor T cell，CAR-T）向记忆T淋巴细胞的分化，还提升了其抵抗功能耗竭的能力，因此显著增强了CAR-T细胞的抗肿瘤效果，为HDACi与CAR-T淋巴细胞疗法的联合应用提供了理论依据。

伏立诺他于2006年10月6日凭借其对于难治性T细胞淋巴瘤显著的治疗效果，成为首个获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市的HDACi，主要作用于Ⅰ和Ⅱ类HDAC。最新研究[45-46]表明：在基底样乳腺癌中，伏立诺他通过上调促增殖因子Krüppel样因子5（Krüppel-like factor 5，KLF5）乙酰化表达，促进其泛素化，导致KLF5降解，有效抑制了基底样乳腺癌的进展。此外，在晚期卵巢癌中，伏立诺他通过上调MAPK负调控因子H3K27ac表达而促进增强子重编程，实现对MAPK信号通路的持续性抑制效应，逆转曲美替尼耐药[47]。在胆管癌中，伏立诺他通过上调热休克蛋白90的乙酰化水平，进而抑制热休克蛋白90与AKT之间的相互作用，进一步下调了AKT/PI3K信号通路的活性，实现对胆管癌细胞迁移和侵袭的抑制作用[48]，提示其在多种肿瘤中的应用价值较高。

帕比司他于2015年2月正式获得批准上市，与硼替佐米及地塞米松联合应用，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤，主要针对Ⅰ、Ⅱ和Ⅳ类HDAC。在乳腺癌中[49]，帕比司他通过促进类固醇急性调节蛋白K111和K253位点的乙酰化修饰，有效下调雌二醇的表达水平，进而抑制激素敏感型乳腺癌细胞的增殖。恩替诺特于2024年4月30日获批上市，可选择性抑制Ⅰ类和Ⅳ类HDACs，为激素受体（hormone receptor，HR）阳性和人表皮生长因子受体2（human epiden mal growth factor receptor 2，HER-2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者提供了新的治疗选择。近年来，在急性髓细胞性白血病中[50]，恩替诺特通过增强c-Myc K323乙酰化修饰，有效降低了c-Myc的表达水平，负向激活了肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体对于肿瘤细胞的促凋亡能力，有利于抑制急性髓细胞性白血病的进展。

随着HDACi研究领域的不断深化与拓展，一系列新型HDACi正逐步步入临床试验阶段，在肿瘤治疗中具有广阔前景，AW01178主要靶向Ⅰ类HDAC。在乳腺癌上皮-间质转化中[51]，AW01178通过增强E-钙黏蛋白（E-cadherin）启动子区组蛋白H3的乙酰化水平，促进E-cadherin的转录程序，从而抑制乳腺癌细胞的迁移与侵袭能力。MHY2256通过抑制Ⅲ类HDAC来发挥作用。在腺癌与子宫内膜癌中[52-53]，MHY2256通过增强p53乙酰化，阻断其与负调控因子小鼠双微体2同源物（mouse double minute 2 homolog，MDM2）的结合，从而提升了p53蛋白的稳定性和转录活性，进而诱导癌细胞周期停滞、细胞凋亡和DNA损伤修复等一系列抗肿瘤效应。Z31216525通过抑制HDAC7酶活性，上调上皮性卵巢癌细胞中组蛋白H3表达水平，有效抑制原癌基因c-Myc的表达，由此显著抑制上皮性卵巢癌细胞的增殖能力并诱导其发生凋亡[54]。Z31216525对正常细胞的毒性影响相对较小，显示出良好的治疗选择性。Moscatilin

是一种源自兰花属植物的天然化合物，研究[55]表明：在乳腺癌中，其可能通过特异性下调HDAC3的表达，进而增强组蛋白H3第9位赖氨酸乙酰化（histone H3 lysine 9 acetylation，H3K9Ac）和组蛋白H4第16位赖氨酸乙酰化（histone H4 lysine 16 acetylation，H4K16Ac）的整体乙酰化水平。体外细胞培养及体内动物模型实验均验证Moscatilin可抑制乳腺癌细胞的增殖并促进其凋亡。

综上所述，HDACi在肿瘤治疗领域展现出广阔的应用前景和巨大的治疗潜力。随着对HDACi作用机制的深入理解以及目前临床试验进程的稳步推进，HDACi有望成为肿瘤治疗领域的一项重要突破，使治疗策略更加多元化与精准化，为患者带来更为有效、安全且针对性强的治疗选择。

7 总结与展望

目前，在组蛋白与非组蛋白乙酰化修饰的机制、调控和疾病发生发展过程等方面的研究已取得了显著进展。HDACi因此成为科研与临床应用的研究热点。本文综述了近几年来乙酰化修饰对于Hippo、Wnt/β-catenin、PI3K/AKT和Notch等信号通路的调控研究，并进一步探讨了HDACi在肿瘤治疗领域的潜在应用价值。然而，关于乙酰化修饰在肿瘤相关信号通路中的研究仍然有许多未知领域有待探索。基于此，在肿瘤治疗中，HDACi的相关抗癌机制亦未完全明确，仍有许多问题亟待解决。这标志着该领域拥有一定的探索空间与科研潜力。鉴于乙酰化修饰对肿瘤生物学行为的影响，未来聚焦于特定信号通路中乙酰化位点的靶向干预，有望成为肿瘤预防与治疗的新策略。针对这些靶点的HDACi，也将具有良好的新药开发潜力。目前，随着科学技术的发展，除了高通量蛋白质组学技术外，计算机模型等科研手段也在不断发展和完善，可用于更加精准地预测乙酰化修饰在信号通路中的修饰位点，为深入探讨乙酰化修饰对于肿瘤相关信号通路的调控提供了便捷。这将推动HDACi抗癌机制研究的深化，促进临床用药方案的优化，最终实现疗效和安全性的双重飞跃。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

敖倩参与资料收集和论文撰写，梁楠和孙辉参与论文选题、研究指导及论文审阅。

[参 考 文 献]

[1] ALLFREY V G, FAULKNER R, MIRSKY A E. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1964, 51(5): 786-794.

[2] XIA L C, KONG X G, SONG H F, et al. Advances in proteome-wide analysis of plant lysine acetylation [J]. Plant Commun, 2022, 3(1): 100266.

[3] LIU Y X, YANG H, LIU X C, et al. Protein acetylation: a novel modus of obesity regulation[J]. J Mol Med (Berl), 2021, 99(9): 1221-1235.

[4] NARITA T, WEINERT B T, CHOUDHARY C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3): 156-174.

[5] SHANG S, LIU J, HUA F. Protein acylation: mechanisms, biological functions and therapeutic targets[J]. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 396.

[6] ZHONG Z X, JIAO Z H, YU F X. The Hippo signaling pathway in development and regeneration[J]. Cell Rep, 2024, 43(3): 113926.

[7] FU M Y, HU Y, LAN T X, et al. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases[J]. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 376.

[8] YANG S Y, XU W Z, LIU C, et al. LATS1 K751 acetylation blocks activation of Hippo signalling and switches LATS1 from a tumor suppressor to an oncoprotein[J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(1): 129-141.

[9] JIN J Q, ZHANG L, LI X Y, et al. Oxidative stress-CBP axis modulates MOB1 acetylation and activates the Hippo signaling pathway[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(7): 3817-3834.

[10] TANG W F, LI M, YANGZHONG X T, et al. Hippo signaling pathway and respiratory diseases [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 213.

[11] XIE W L, ZHANG Y Q, WANG B Y, et al. Tripartite motif containing 24 regulates cell proliferation in colorectal cancer through YAP signaling [J]. Cancer Med, 2020, 9(17): 6367-6376.

[12] HERQUEL B, OUARARHNI K, DAVIDSON I. The TIF1α-related TRIM cofactors couple chromatin modifications to transcriptional regulation, signaling and tumor suppression[J]. Transcription, 2011, 2(5): 231-236.

[13] ZHANG L W, CHEN H, DING B J, et al. High

expression of TRIM24 predicts worse prognosis and promotes proliferation and metastasis of epithelial ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 19.

[14] KIM G, BHATTARAI P Y, LIM S C, et al. Sirtuin 5-mediated deacetylation of TAZ at K54 promotes melanoma development[J]. Cell Oncol, 2024, 47(3): 967-985.

[15] LUO M X, XU Y J, CHEN H F, et al. Advances of targeting the YAP/TAZ-TEAD complex in the hippo pathway for the treatment of cancers[J]. Eur J Med Chem, 2022, 244: 114847.

[16] HU L F, CHEN W, QIAN A R, et al. Wnt/β-catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease[J]. Bone Res, 2024, 12(1): 39.

[17] YU X M, WANG M H, WU J J, et al. $ZNF_3$26 promotes malignant phenotype of glioma by up-regulating HDAC7 expression and activating Wnt pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 14.

[18] LI G P, CHOI J E, KRYCZEK I, et al. Intersection of immune and oncometabolic pathways drives cancer hyperprogression during immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2023, 41(2): 304-322.

[19] WANG H, QIU Y Q, ZHANG H H, et al. Histone acetylation by HBO1 (KAT7) activates Wnt/β-catenin signaling to promote leukemogenesis in B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(8): 498.

[20] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 138.

[21] WEI E D, MITANOSKA A, O'BRIEN Q, et al. Pharmacological targeting of P300/CBP reveals EWS: FLI1-mediated senescence evasion in Ewing sarcoma[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 222.

[22] NIU J, LI W, LIANG C, et al. EGF promotes *DKK1* transcription in hepatocellular carcinoma by enhancing the phosphorylation and acetylation of histone H3[J]. Sci Signal, 2020, 13(657): eabb5727.

[23] DANG W, BIAN R, FAN Q Q, et al. KIF11 promotes cell proliferation *via* ERBB2/PI3K/AKT signaling pathway in gallbladder cancer[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(2): 514-526.

[24] GAO W T, LU J J, YANG Z T, et al. Mitotic functions and characters of KIF11 in cancers[J]. Biomolecules, 2024, 14(4): 386.

[25] GUO X H, ZHOU L, WU Y N, et al. KIF11 as a potential pan-cancer immunological biomarker encompassing the disease staging, prognoses, tumor microenvironment, and therapeutic responses[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 2764940.

[26] ZHENG Y, WU C, YANG J M, et al. Insulin-like growth factor 1-induced enolase 2 deacetylation by HDAC3 promotes metastasis of pancreatic cancer[J]. Sig Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 53.

[27] SHI J, MIAO D J, LV Q Y, et al. *ENO_2* as a biomarker regulating energy metabolism to promote tumor progression in clear cell renal cell carcinoma[J]. Biomedicines, 2023, 11(9): 2499.

[28] SHI Q M, XUE C, ZENG Y F, et al. Notch signaling pathway in cancer: from mechanistic insights to targeted therapies[J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 128.

[29] ZHOU B H, LIN W L, LONG Y L, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics[J]. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 95.

[30] EDELMANN J. NOTCH1 Signalling: a key pathway for the development of high-risk chronic lymphocytic leukaemia[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1019730.

[31] FERRANTE F, GIAIMO B D, BARTKUHN M, et al. HDAC3 functions as a positive regulator in Notch signal transduction[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(7): 3496-3512.

[32] SUBRAMANI P, NAGARAJAN N, MARIARAJ S, et al. Knockdown of sirtuin6 positively regulates acetylation of DNMT1 to inhibit NOTCH signaling pathway in non-small cell lung cancer cell lines[J]. Cell Signal, 2023, 105: 110629.

[33] HUANG Y H, CAI K, XU P P, et al. CREBBP/EP300 mutations promoted tumor progression in diffuse large B-cell lymphoma through altering tumor-associated macrophage polarization *via* FBXW7-NOTCH-CCL2/CSF1 axis[J]. Sig Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 10.

[34] YEH C H, BELLON M, NICOT C. FBXW7: a critical tumor suppressor of human cancers[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 115.

[35] HE Z W, WANG J, XU J, et al. Dynamic regulation of KIF15 phosphorylation and acetylation promotes focal adhesions disassembly in pancreatic cancer[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(10): 896.

[36] WEI R F, ZHU Y, ZHANG Y J, et al. AIMP1 promotes multiple myeloma malignancy through interacting with ANP32A to mediate histone H3 acetylation[J]. Cancer Commun, 2022, 42(11): 1185-1206.

[37] YANG X J, LU B, SUN X Q, et al. ANP32A regulates histone H3 acetylation and promotes leukemogenesis[J]. Leukemia, 2018, 32(7): 1587-1597.
[38] BI L, REN Y D, FENG M X, et al. HDAC11 regulates glycolysis through the LKB1/AMPK signaling pathway to maintain hepatocellular carcinoma stemness[J]. Cancer Res, 2021, 81(8): 2015-2028.
[39] SHIMADA T, YABUKI Y, NOGUCHI T, et al. The distinct roles of LKB1 and AMPK in p53-dependent apoptosis induced by cisplatin[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 10064.
[40] WANG L, BAI Y N, CAO Z M, et al. Histone deacetylases and inhibitors in diabetes mellitus and its complications [J]. Biomedecine Pharmacother, 2024, 177: 117010.
[41] SHANMUKHA K D, PALUVAI H, LOMADA S K, et al. Histone deacetylase (HDACs) inhibitors: Clinical applications[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2023, 198: 119-152.
[42] LI Y X, SETO E. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(10): a026831.
[43] PARVEEN R, HARIHAR D, CHATTERJI B P. Recent histone deacetylase inhibitors in cancer therapy[J]. Cancer, 2023, 129(21): 3372-3380.
[44] ZHU M, HAN Y L, GU T N, et al. Class I HDAC inhibitors enhance antitumor efficacy and persistence of CAR-T cells by activation of the Wnt pathway[J]. Cell Rep, 2024, 43(4): 114065.
[45] KONG Y J, REN W L, FANG H, et al. Histone deacetylase inhibitors (HDACi) promote KLF5 ubiquitination and degradation in basal-like breast cancer[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(5): 2104-2115.
[46] LUO Y, CHEN C S. The roles and regulation of the KLF5 transcription factor in cancers[J]. Cancer Sci, 2021, 112(6): 2097-2117.
[47] LIU S N, ZOU Q, CHEN J P, et al. Targeting enhancer reprogramming to mitigate MEK inhibitor resistance in preclinical models of advanced ovarian cancer[J]. J Clin Invest, 2021, 131(20): e145035.
[48] SAISOMBOON S, KARIYA R, MAHALAPBUTR P, et al. Augmented global protein acetylation diminishes cell growth and migration of cholangiocarcinoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18): 10170.
[49] MANNA P R, MOLEHIN D, AHMED A U, et al. Acetylation of steroidogenic acute regulatory protein sensitizes 17β-estradiol regulation in hormone-sensitive breast cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8732.
[50] NEBBIOSO A, CARAFA V, CONTE M, et al. C-myc modulation and acetylation is a key HDAC inhibitor target in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(10): 2542-2555.
[51] LIU X X, CHEN Y W, LI Y, et al. A novel class I HDAC inhibitor, AW01178, inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 7234.
[52] PARK E Y, WOO Y, KIM S J, et al. Anticancer effects of a new SIRT inhibitor, MHY2256, against human breast cancer MCF-7 cells *via* regulation of MDM2-p53 binding[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(12): 1555-1567.
[53] DE U, SON J Y, SACHAN R C, et al. A new synthetic histone deacetylase inhibitor, MHY2256, induces apoptosis and autophagy cell death in endometrial cancer cells *via* p53 acetylation[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2743.
[54] BAI M, CUI M Q, LI M Y, et al. Discovery of a novel HDACi structure that inhibits the proliferation of ovarian cancer cells *in vivo* and *in vitro*[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(13): 3493-3507.
[55] SU W J, ZENG L F, CHEN W D. Moscatilin suppresses the breast cancer both *in vitro* and *in vivo* by inhibiting HDAC3[J]. Dose Response, 2021, 19(1): 15593258211001251.