

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0810

文章编号 1671-8852(2026)03-0297-09

HDAC3 通过调控巨噬细胞 M1/M2 极化平衡 加重主动脉夹层损伤

罗国庆¹ 谢孝平¹ 江万里² 王志维¹

武汉大学人民医院 ¹心血管外科, ²胸外科 湖北 武汉 430060

摘要 目的:探讨组蛋白去乙酰化酶3(HDAC3)在主动脉夹层(AD)中的作用及其分子机制。方法:收集主动脉夹层临床标本,用于病理染色及分子生物学实验。构建巨噬细胞特异性HDAC3敲除小鼠(HDAC3^{flox/flox}-Lyz2-CreERT2⁺)及对照小鼠(HDAC3^{flox/flox})。采用 β -氨基丙腈(BAPN)诱导AD模型。体外采用人单核细胞系THP-1,利用小干扰RNA(siRNA)敲低HDAC3,脂多糖(LPS)诱导M1型极化。通过组织病理学染色(HE, EVG)、ELISA、Western Blot、RT-qPCR、免疫荧光染色检测评估组织损伤、炎症水平、相关蛋白和mRNA表达。结果:AD患者及小鼠模型主动脉组织中HDAC3表达显著升高,且与组织损伤程度呈正相关;巨噬细胞特异性敲除HDAC3可显著减轻AD小鼠模型的主动脉损伤、弹力纤维断裂及炎症因子(IL-6, TNF- α)释放;HDAC3敲除抑制了AD模型中NF- κ B通路(p-p65, p-I κ B α)的激活;体外实验中,HDAC3敲低抑制了LPS诱导的巨噬细胞M1型极化(iNOS, CD86)及NF- κ B活化,还部分恢复了M2型极化标志物(CD206, Arg1)的表达;此外,HDAC3敲低时使用TNF- α 对NF- κ B重新激活会逆转前述的改善现象。结论:HDAC3通过激活NF- κ B信号通路,促进巨噬细胞向M1型极化并抑制其向M2型极化,导致巨噬细胞功能失衡,进而加剧炎症反应和细胞外基质降解,最终加重主动脉夹层损伤。靶向巨噬细胞HDAC3或有望成为AD治疗新策略。

关键词 组蛋白去乙酰化酶3;主动脉夹层;巨噬细胞极化

中图分类号 R54

文献标志码 A

HDAC3 exacerbates aortic dissection by disrupting macrophage M1/M2 polarization balance

LUO Guoqing¹, XIE Xiaoping¹, JIANG Wanli², WANG Zhiwei¹

¹Department of Cardiac Surgery, ²Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the role and molecular mechanisms of histone deacetylase 3 (HDAC3) in aortic dissection (AD). **Methods:** Clinical AD specimens were collected for histopathological and the mouse models of molecular analyses macrophage-specific HDAC3 knockout (HDAC3^{flox/flox}-Lyz2-CreERT2⁺) and controls (HDAC3^{flox/flox}) were established. AD was induced by β -aminopropionitrile (BAPN) administration. *In vitro*, HDAC3 was knocked down by siRNA in THP-1 monocytes followed by lipopolysaccharide (LPS)-induced M1 polarization. Assessments included: histopathology

课题来源:国家自然科学基金项目(编号:82070481);湖北省重点研发计划项目(编号:2022BCA035)。

作者简介:罗国庆,男,2000—,医学硕士生,主要从事主动脉夹层损伤与保护、肺损伤与保护、肺纤维化机制等研究,E-mail:guoqing1030188249@qq.com;谢孝平,男,1998—,医学博士生,主要从事主动脉夹层损伤与保护、主动脉中内膜变性机制等研究,E-mail:1030188249@qq.com;罗国庆与谢孝平为本文共同第一作者。

通信作者:王志维,E-mail:wangzhiwei@whu.edu.cn。

(HE, EVG staining), ELISA, Western Blot, RT - qPCR, and immunofluorescence. **Results:** HDAC3 was significantly upregulated in human and murine AD tissues, positively correlating with tissue damage severity. Macrophage-specific HDAC3 knockout attenuated aortic wall injury and elastic fiber fragmentation and reduced IL-6 and TNF- α release. HDAC3 deletion suppressed NF- κ B pathway activation (p-p65 and p-I κ B α). *In vitro* experiments demonstrated that HDAC3 knockdown suppressed LPS-induced M1 polarization (iNOS and CD86) and NF- κ B activation in macrophages, while partially restoring expression of M2 polarization markers (CD206 and Arg1). Furthermore, reactivation of NF- κ B via TNF- α treatment during HDAC3 knockdown reversed the aforementioned improvements. **Conclusion:** HDAC3 exacerbates AD by activating the NF- κ B pathway, which drives macrophage polarization imbalance (promoting M1 while suppressing M2 phenotypes). This imbalance amplifies inflammation and extracellular matrix degradation, ultimately accelerating aortic injury. Targeting macrophage HDAC3 may represent a novel therapeutic strategy for AD.

Key Words Histone Deacetylase 3; Aortic Dissection; Macrophage Polarization

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是胸心外科最致命的主动脉疾病之一,具有很高的发病率和死亡率,其中的分子机制至今尚未完全阐明。虽然计算机断层扫描成像、手术修复和血管内技术对AD治疗作出了很大贡献,但是临床上仍急需寻求新的治疗策略。研究表明,炎症反应是AD发病的关键驱动因素,其特征是主动脉壁内炎症因子异常升高及炎症细胞(如巨噬细胞)浸润与活化。巨噬细胞在发生AD时被募集至主动脉,响应炎症信号并进一步放大炎症效应。

表观遗传修饰是调控基因表达的核心机制之一,包括乙酰化、磷酸化、乳酰化等^[1]。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase 3, HDAC3)是一种调控表观遗传学的酶,可与组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HAT)协调控制赖氨酸乙酰化修饰。组蛋白的乙酰化修饰使得染色质结构由紧密转为疏松,进而开放一些基因的转录。HDAC3去除组蛋白的乙酰基团可抑制部分基因转录,去除非组蛋白的乙酰基则可能间接调控转录(抑制或激活)。HDAC3作为重要的表观遗传调控因子,已被证实在多种炎症性疾病中发挥关键作用,例如可调控巨噬细胞焦亡和上皮屏障功能^[2-3]。

本研究旨在阐明HDAC3在AD中的具体作用及其调控巨噬细胞极化的分子机制。通过整合临床样本分析、巨噬细胞特异性基因敲除小鼠模型及体外细胞实验,探讨HDAC3对AD病理进程的影响,以期AD的防治提供新的理论依据和潜在治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 临床样本 收集2020年10月至2024年10月武汉大学人民医院心脏大血管外科主动脉夹层(Stanford A型)20例和器官捐献者8例的临床资料、主动脉血管标本。本研究经武汉大学人民医院临床研究伦理委员会批准(批准号:WDRY2020-K230),该研究遵守赫尔辛基宣言及其修正案。所有入组患者及器官捐献者均签署书面知情同意书。AD患者的主动脉标本来自接受手术治疗的Stanford A型AD患者($n=20$),对照组(Normal Control, NC)主动脉标本来自无心脑血管疾病的器官捐献者($n=8$)。患者详细信息见表1。

表1 正常捐献者和夹层患者的临床病理特征 [例(%)]

临床病理特征	正常捐献者	AD患者
年龄>60岁	4(50.0)	10(50.0)
男性	7(87.5)	19(95.0)
吸烟史	4(50.0)	13(65.0)
饮酒史	1(12.5)	7(35.0)
体质量指数>25 kgm ⁻²	2(25.0)	10(50.0)
糖尿病	0(0)	4(20.0)
血脂异常	1(12.5)	6(30.0)
动脉疾病家族史	0(0)	2(10.0)
高血压	2(25.0)	10(50.0)

1.2 HDAC3敲除动物模型构建及造模 所有动物实验操作均遵循美国国立卫生研究院实验动物护理和使用指南(NIH Publication No. 85-23, revised 1996),并经武汉大学动物实验伦理委员会批准通过(WDRM-20201107)。小鼠饲养在武汉大学第一临床学院动物中心,饲养条件为SPF级,湿度

为45%~55%,温度为20~25℃,12 h/12 h明暗交替。野生型C57BL/6雄性小鼠(8~10周龄,体重23.1~25.8 g)购自中国医学科学院实验动物研究所(北京)。HDAC3^{flox/flox}小鼠由上海南方模式生物研究中心构建。他莫昔芬诱导的Lyz2-CreERT2转基因小鼠(C57BL/6背景)购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司(南京)。如图3A所示,将loxP序列插入了HDAC3的外显子4~7两侧的内含子中。为构建巨噬细胞特异性HDAC3敲除(HDAC3-CKO)小鼠,将Lyz2-CreERT2⁺小鼠与HDAC3^{flox/flox}小鼠交配。同窝出生的Lyz2-CreERT2⁻HDAC3^{flox/flox}小鼠(HDAC3-C)用作对照。8~10周龄雄性小鼠连续5 d腹腔注射他莫昔芬(10 mg·kg⁻¹,溶于玉米油)以诱导Cre重组酶活性。AD模型通过饲喂含0.5% β-氨基丙腈(BAPN)的饲料诱导4周。每日观察小鼠状态,记录生存情况。到达实验终点时,立即分离主动脉组织。濒死或到达终点的小鼠采用过量麻醉(1%戊巴比妥钠腹腔注射)实施安乐死。主动脉组织部分经4%多聚甲醛固定24 h用于后续形态学分析,部分经液氮速冻后,在-80℃冰箱保存,为后续分子生物学检测做准备。

1.3 小鼠基因型鉴定 (1)DNA提取:取子代小鼠尾尖组织(2~3 mm),使用生工生物基因组DNA快速提取试剂盒,按说明书操作,使用TE buffer进行DNA溶解-20℃保存;(2)PCR体系(25 μL):生工2×Taq Mix 12.5 μL,引物(10 μmol·L⁻¹)各1 μL(HDAC3-flox引物,正义序列CACACCATTTCATGCATT,反义序列TTCTCTGCTTCTCCACTCC;Lyz2-Cre引物,正义序列AGGC-GAAGTCCATGATCGG,反义序列CTGATCTCCTATCACCAGG),DNA模板2 μL,ddH₂O补至25 μL。程序:94℃5 min;35循环(94℃30 s→62℃30 s→72℃45 s);72℃10 min;(3)电泳分析:取5 μL PCR产物,经2%琼脂糖凝胶(含Gel-Red)电泳(120 V, 30 min),于伯乐显影仪成像;(4)判读:对于HDAC3基因型判定结果,只存在356 bp一条带的为纯合,存在356 bp、290 bp两条带的为杂合,只存在290 bp条带的为野生型;对于Lyz2-Cre基因型判定结果,存在543 bp条带为阳性。

1.4 体外细胞培养和处理 人单核细胞白血病细胞系THP-1购自中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心(北京)。THP-1细胞用含有10%胎牛血清的RPMI-1640培养基培养。采用100 ng·

mL⁻¹佛波酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)处理THP-1细胞12 h,诱导其分化为贴壁巨噬细胞,更换为不含PMA的完全培养基继续培养24 h后再进行后续实验。分化后的THP-1细胞转染siRNA(吉玛基因,上海)用以敲低HDAC3。使用Lipofectamine 3000转染试剂,按照说明书操作转染靶向HDAC3的siRNA(siHDAC3)或阴性对照siRNA(siNC)。转染48 h后进行后续处理。为诱导M1型极化,细胞更换新鲜培养基后加入100 ng·mL⁻¹脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激24 h。TNF-α(10 ng·mL⁻¹)在LPS添加后1 h加入,目的为激活NF-κB通路。

1.5 苏木精和伊红(HE)染色 主动脉组织经4%多聚甲醛固定24 h,进行常规石蜡包埋,切片厚度4~5 μm。石蜡切片在经过一系列二甲苯和乙醇溶液脱蜡和水合处理后,用苏木精染色。冲洗掉多余的苏木精。随后,切片用伊红染色。然后使用乙醇溶液梯度对切片进行脱水,并在二甲苯中浸泡两次,每次处理时间5 min。最后,滴加适量中性胶密封切片。

1.6 弹性Van Gieson(EVG)染色 主动脉组织经4%多聚甲醛固定24 h,常规石蜡包埋,切片厚度4~5 μm。脱蜡和水合后,将切片浸入Verhoeff的苏木精溶液中,然后冲洗。应用三氯化铁鉴别液以区分弹性纤维,直到它们在灰色背景下呈现黑色。接下来,使用Van Gieson溶液对切片进行染色,切片用无水乙醇冲洗和脱水。最终,切片被浸入二甲苯中并封片。

1.7 免疫荧光染色 石蜡切片经脱蜡、水化及抗原修复(柠檬酸钠缓冲液,微波加热)后,用0.2% Triton X-100透化,5%BSA封闭30 min。滴加一抗(α-SMA, 1:1 000; HDAC3, 1:1 000)4℃孵育过夜。PBS洗涤后,避光条件下孵育相应种属的带有荧光标记的二抗(1:1 000)2 h。PBS洗涤后,使用含DAPI的封片剂封片,于激光共聚焦显微镜下观察并采集图像。

1.8 蛋白质免疫印迹(Western Blot)分析 组织或细胞使用含蛋白酶抑制剂混合物(cocktail)和磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液在冰上裂解。蛋白样品经10%或12%SDS-PAGE凝胶电泳分离,并转印到转印膜上。用快速封闭液封闭蛋白质膜。之后,将膜与一抗一起孵育:TNF-α(Abclonal, 武汉)、MMP-9(Abclonal, 武汉)、MMP-2(Abclonal, 武汉)、HDAC3(Proteintech, 武汉)、p65(Abclonal, 武汉)、

Phospho-p65(Ser536)(Abclonal,武汉)、抗 α -SMA(Abclonal,武汉)、Phospho-IkB α (Ser32/Ser36)(Abclonal,武汉)、IL-6(Abclonal,武汉)、 β -actin(Abclonal,武汉)在4℃下孵育超过12 h。然后,洗涤膜并与一抗相对应的种属二抗一起孵育。最后,洗涤膜并浸入增强的化学发光试剂中,并使用化学发光成像系统成像。

表 2 引物序列

基因	种属	上游序列(5'—3')	下游序列(3'—5')
HDAC3	鼠	GCTGGAGACCTTCGACAAGA	TCCACGATGAGGAAGGTGTC
Arg1	鼠	CTCCAAGCCAAAGTCCTTAGAG	AGGAGCTGTCAATTAGGGACATC
CD206	鼠	GGGCTTGGGTAACTATGGGA	CAGGTAGGGCATCGTTTCCA
β -actin	鼠	GGCTGTATTCCCCTCCATCG	CCAGTTGGTAACAATGCCATGT

1.10 定量和统计学分析 实验数据至少独立重复3次,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。所有统计分析均使用SPSS软件(版本28.0)进行。数据正态性检验采用Shapiro-Wilk检验或Kolmogorov-Smirnov检验。两组间比较采用独立样本 t 检验(符合正态分布和方差齐性)或Mann-Whitney U 检验(不符合)。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),若方差齐性满足则用Tukey's post hoc检验,否则用Dunnett's T_3 检验。 $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。统计图使用GraphPad Prism v9.5.0软件绘制。

2 结果

2.1 临床AD样本及小鼠AD模型的病理特征与炎症水平

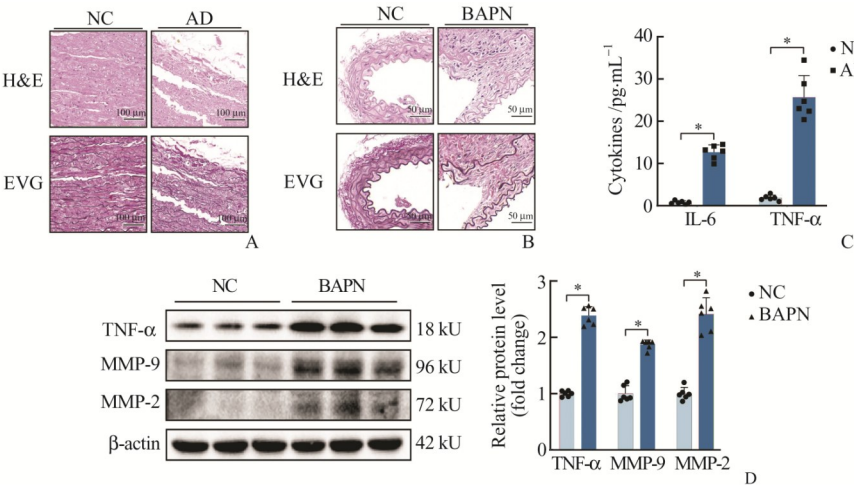
HE和EVG染色显示,与对照组相比,

1.9 实时定量PCR检测(RT-qPCR) 使用TRIzol试剂(赛维尔,武汉)提取主动脉组织或细胞总RNA,参照逆转录试剂盒(Abclonal,武汉)说明书合成cDNA。采用SYBR Green法(Abclonal,武汉)在Roche LightCycler 480系统上进行实时荧光定量PCR。以 β -actin作为内参基因。引物(擎科生物,北京)序列详细信息见表2。

临床AD患者及BAPN诱导的小鼠AD模型主动脉均呈现显著的组织结构紊乱、弹性纤维断裂(EVG染色中红色胶原沉积增多,黑色弹性纤维减少/断裂),如图1A、1B所示。ELISA检测结果显示AD患者血清中TNF- α 和IL-6水平显著升高(图1C)。同样,小鼠AD模型主动脉组织中促炎因子(TNF- α)及基质金属蛋白酶(MMP-2和MMP-9)的蛋白表达也显著上调(图1D)。这些结果证实了临床AD样本的病理特征以及小鼠AD模型的成功建立。

2.2 AD患者及小鼠模型中HDAC3表达上调并与平滑肌表型转换相关

Western Blot和RT-qPCR分析显示,与对照组相比,AD患者和小鼠AD模型主动脉组织中HDAC3蛋白及mRNA表达水平均显著升高(图2A~2C)。免疫荧光结果显示



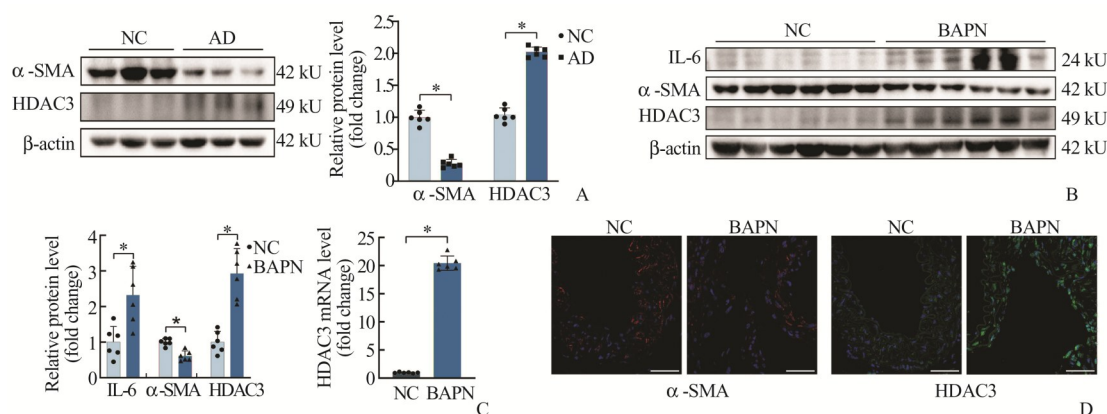
A. 对照组(NC)与AD患者组(AD)主动脉HE染色和EVG染色,比例尺=100 μ m;B. 对照组(NC)与BAPN诱导的AD小鼠模型组(BAPN)主动脉HE和EVG染色,比例尺=50 μ m;C. ELISA检测对照组和AD患者血清TNF- α 和IL-6水平($n=6$);D. Western Blot分析对照小鼠及AD小鼠主动脉组织TNF- α 、MMP-2、MMP-9蛋白表达及定量分析($n=6$);* $P<0.05$ 。

图1 临床AD及小鼠模型的病理特征与炎症水平检测

HDAC3表达升高区域伴随收缩型平滑肌标志物 α -SMA(由ACTA2基因编码)的表达下调(图2D)。以上结果提示HDAC3升高可能与AD中血管平滑肌细胞由收缩型向合成型转换有关。

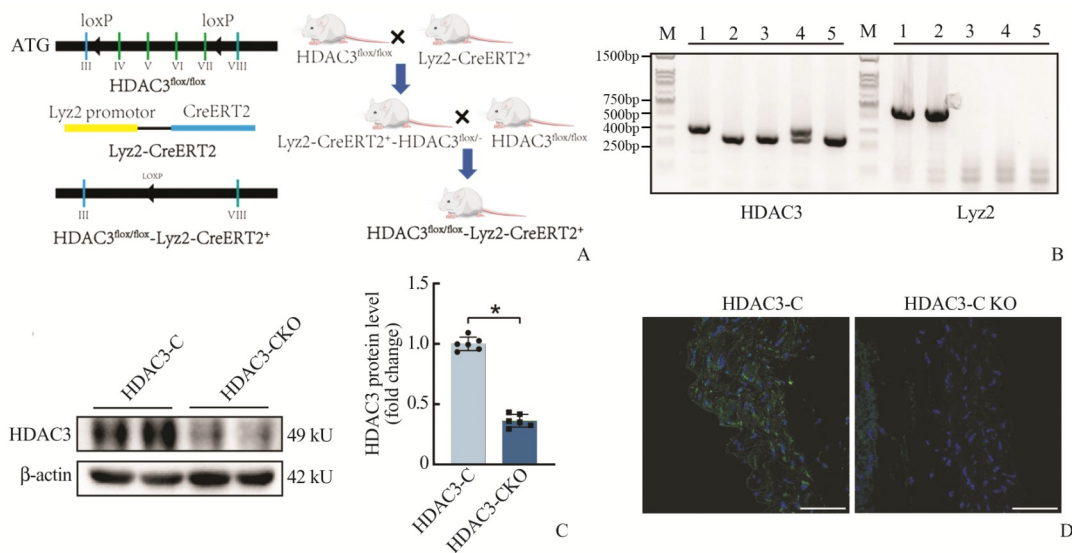
2.3 巨噬细胞特异性HDAC3敲除小鼠模型的构建与验证 采用图3A所示策略(CRISPR/Cas9介导的flox小鼠与Lyz2-CreERT2小鼠交配),成功构

建了巨噬细胞特异性HDAC3敲除小鼠(HDAC3-CKO)及其同窝对照(HDAC3-C)。基因型鉴定结果如图3B所示。Western Blot及免疫荧光结果表明,在给予他莫昔芬诱导后,HDAC3-CKO小鼠主动脉组织中HDAC3蛋白表达(图3C、3D)较HDAC3-C小鼠显著降低,表明巨噬细胞中HDAC3被有效敲除。



A. Western Blot检测对照组及AD患者组主动脉HDAC3、 α -SMA蛋白表达及定量分析($n=6$); B. Western Blot分析对照组及AD小鼠HDAC3、IL-6、 α -SMA蛋白表达及定量分析($n=6$); C. RT-qPCR分析AD小鼠主动脉中HDAC3 mRNA表达水平($n=6$); D. 免疫荧光显示AD小鼠主动脉 α -SMA(红色)与HDAC3(绿色)表达,比例尺=50 μ m; * $P<0.05$ 。

图2 AD患者及小鼠模型中HDAC3及 α -SMA表达水平检测



A. 基因敲除策略示意图, Lyz2-CreERT2介导HDAC3外显子4~7条件性敲除; B. PCR鉴定小鼠基因型(M: DNA Marker), 图示小鼠①即为敲除小鼠; C. Western Blot检测HDAC3-CKO(敲除组)与HDAC3-C(对照组)小鼠主动脉HDAC3蛋白表达及定量分析($n=6$); D. 免疫荧光显示对照小鼠与HDAC3敲除小鼠主动脉HDAC3(绿色)表达,比例尺=50 μ m; * $P<0.05$ 。

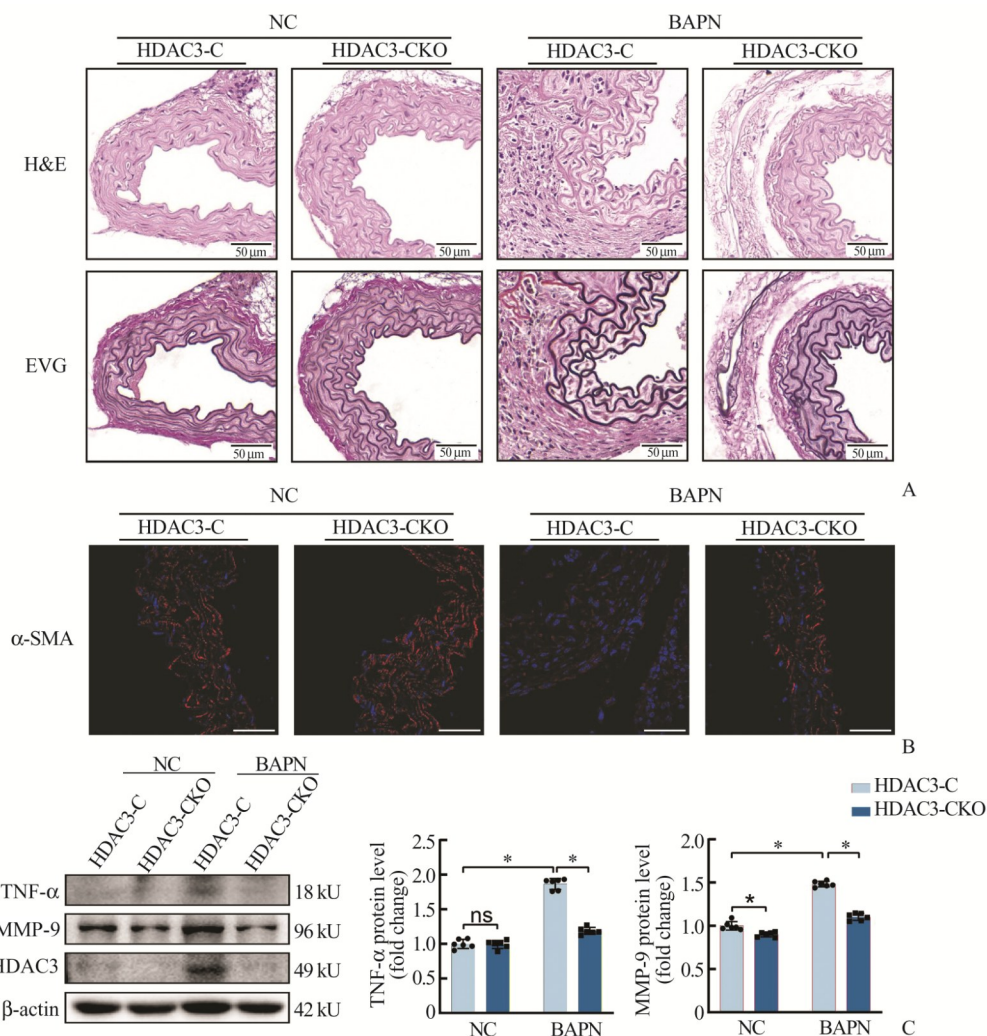
图3 巨噬细胞特异性HDAC3敲除小鼠模型的构建与验证

2.4 巨噬细胞特异性敲除HDAC3减轻AD小鼠主动脉损伤 与AD模型组(HDAC3-C+BAPN; BAPN为AD造模剂)相比,巨噬细胞特异性敲除HDAC3的AD小鼠(HDAC3-CKO+BAPN)主动

脉组织的HE和EVG染色显示组织结构紊乱程度减轻、弹性纤维断裂减少(图4A)。免疫荧光染色证实HDAC3-CKO+BAPN组 α -SMA表达较HDAC3-C+BAPN组显著回升(图4B)。Western

Blot 结果显示,HDAC3-CKO+BAPN 组主动脉组织中促炎因子 TNF- α 以及合成型平滑肌标志物 MMP-9 的蛋白表达水平均显著低于 HDAC3-C+

BAPN 组(图 4C)。这些结果表明,巨噬细胞 HDAC3 缺失能有效减轻 AD 的病理损伤、抑制炎症反应并部分维持平滑肌收缩表型。

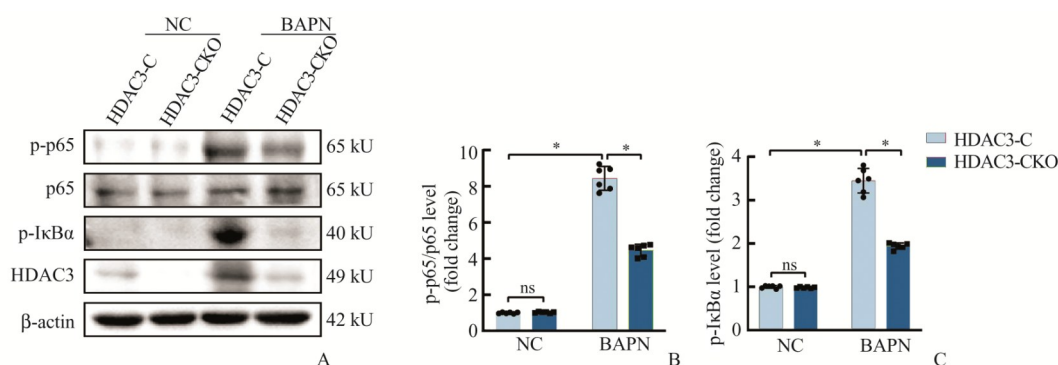


A. 各组主动脉 HE 和 EVG 染色结果;B. 免疫荧光检测 α -SMA 表达,比例尺=50 μ m;C. Western Blot 检测主动脉组织 TNF- α 和 MMP-9 蛋白表达及定量分析($n=6$);ns 代表无统计学意义,* $P<0.05$ 。

图 4 巨噬细胞 HDAC3 敲除减轻 AD 小鼠主动脉损伤

2.5 巨噬细胞敲除 HDAC3 抑制 AD 中 NF- κ B 信号通路激活 由于 NF- κ B 通路激活与主动脉夹层炎症损伤密切相关,我们推测 HDAC3 通过调控 NF- κ B 通路来改善主动脉夹层。Western Blot 检测 NF- κ B 通路关键分子结果显示,AD 模型组(HDAC3-C+BAPN)主动脉组织中磷酸化 p65(p-p65)及磷酸化 I κ B α (p-I κ B α)表达水平显著升高,而巨噬细胞中特异性敲除 HDAC3(HDAC3-CKO+BAPN)可显著降低 p-p65 及 p-I κ B α 的表达水平(图 5A~5C)。以上结果表明 HDAC3 在巨噬细胞中通过调控 I κ B α 磷酸化降解及 p65 活化参与 AD 炎症过程。

2.6 HDAC3 通过激活 NF- κ B 促进 M1 型巨噬细胞极化 体外实验结果显示,在 THP-1 来源的巨噬细胞中,LPS 刺激可显著上调 HDAC3 表达,并激活 NF- κ B 通路(p-p65、p-I κ B α 升高)(图 6B),同时诱导 M1 型巨噬细胞极化标志物 iNOS 和 CD86 蛋白表达上调(图 6C),而 M2 型巨噬细胞极化标志物 CD206 和 Arg1 的 mRNA 表达则降低(图 6D)。接着,我们使用 siRNA 成功敲低 HDAC3 表达(图 6A)后,发现 LPS(脂多糖)诱导的 NF- κ B 通路活化(图 6B)及 M1 型极化标志物表达上调(图 6C)均被显著抑制。更重要的是,敲低 HDAC3 还部分逆转了 LPS 对 M2 型极化的抑制作用,表现为 CD206 和 Arg1 的 mRNA 表



A. Western Blot 检测各组小鼠主动脉组织中 NF- κ B 通路关键蛋白的表达水平, p-p65、p65、p-I κ B α 、HDAC 及内参蛋白 β -actin 表达检测结果; B. p-p65/p65 比值分析结果 ($n=6$); C. p-I κ B α / β -actin 比值分析结果 ($n=6$); * $P<0.05$ 。

图5 HDAC3敲除抑制AD中NF- κ B通路激活

达水平较LPS组明显回升(图6D)。而在进行外源性添加NF- κ B激动剂TNF- α 后,敲除HDAC3带来的改善效果则被逆转。这些结果表明,HDAC3通过激活NF- κ B通路,不仅促进巨噬细胞向促炎的M1型极化,同时还抑制其向抗炎的M2型极化,共同导致巨噬细胞功能失衡。

3 讨论

AD是一种危重的心血管疾病,全球疾病负担严峻。据国际主动脉夹层注册研究资料显示,全球年发病率约为3/10万~6/10万。若不及时治疗,发病后首个24 h内死亡率每小时可增加约1%,其中A型主动脉夹层未经手术的48 h死亡率超过50%^[4]。现有的主要治疗手段包括胸主动脉腔内修复术(Thoracic Endovascular Aortic Repair, TEVAR)和外科手术,然而这些方法在临床应用中存在一定局限性。因此,开发新的治疗策略具有重要的临床意义。本研究发现组蛋白去乙酰化酶HDAC3在AD中可促进巨噬细胞向M1型极化,导致M1/M2型极化失衡,是AD发病过程中重要的参与者。因此,靶向HDAC3有望成为治疗AD的一种潜在有效方法。

据报道,巨噬细胞极化、浸润模式与AD的病理进程密切相关。研究^[5]证实,AD发生过程中,炎症细胞大量浸润,包括巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞和T细胞。其中,巨噬细胞发挥着尤为关键的作用,其极化方向及浸润程度显著影响AD的病程。据报道^[6],M1型巨噬细胞可以分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、炎症因子和血管内皮生长因子,进而加剧AD的血管损伤。而M2型巨噬细胞则参与组织修复过程,对于AD具有一

定的保护作用^[7]。NF- κ B通路激活与巨噬细胞向M1型极化密切相关,进一步推动炎症反应与疾病进展^[8]。

本研究证实,HDAC3在AD患者和动物模型中表达升高,其表达水平与AD严重程度呈正相关,包括 α -SMA的下调及MMPs的上调,HDAC3的敲除或敲低则显著逆转了这种变化。HDAC3在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)^[2]能发挥对巨噬细胞极化的调节作用。体外实验结果表明,敲低HDAC3不仅显著抑制了LPS诱导的M1型极化标志物(iNOS和CD86)表达,还能部分逆转LPS对M2型极化标志物(CD206和Arg1)的抑制作用,提示HDAC3对巨噬细胞发挥着双向调节作用,即同时抑制促炎表型和促进抗炎表型。进一步,本研究发现了HDAC3下调可抑制NF- κ B通路的激活,如前所述,该通路可促进巨噬细胞向M1型极化。为验证其调控路径,本研究在敲除HDAC3后外源性添加了NF- κ B激动剂TNF- α ,并发现能够逆转HDAC3敲低所诱导的巨噬细胞从M1到M2型的转变趋势。综上所述,本研究揭示了HDAC3通过调控NF- κ B通路在AD中影响巨噬细胞极化的关键机制,为深入理解AD的发病机制提供了重要的实验依据。

本研究的核心转化价值在于提出了靶向巨噬细胞HDAC3的特异性干预策略。新型选择性HDAC3抑制剂已在动物模型中证实可有效减轻血管损伤,改善病理结局^[9]。结合AD的病理时相特征,早期抑制HDAC3可能阻断上述正反馈环路,而晚期干预需联合基质保护剂(如血管紧张素受体阻滞剂)。未来可进一步探索“HDAC3抑制剂+局部靶向递送系统”的组合策略。

本研究亦存在一些局限性。首先,在体内模型

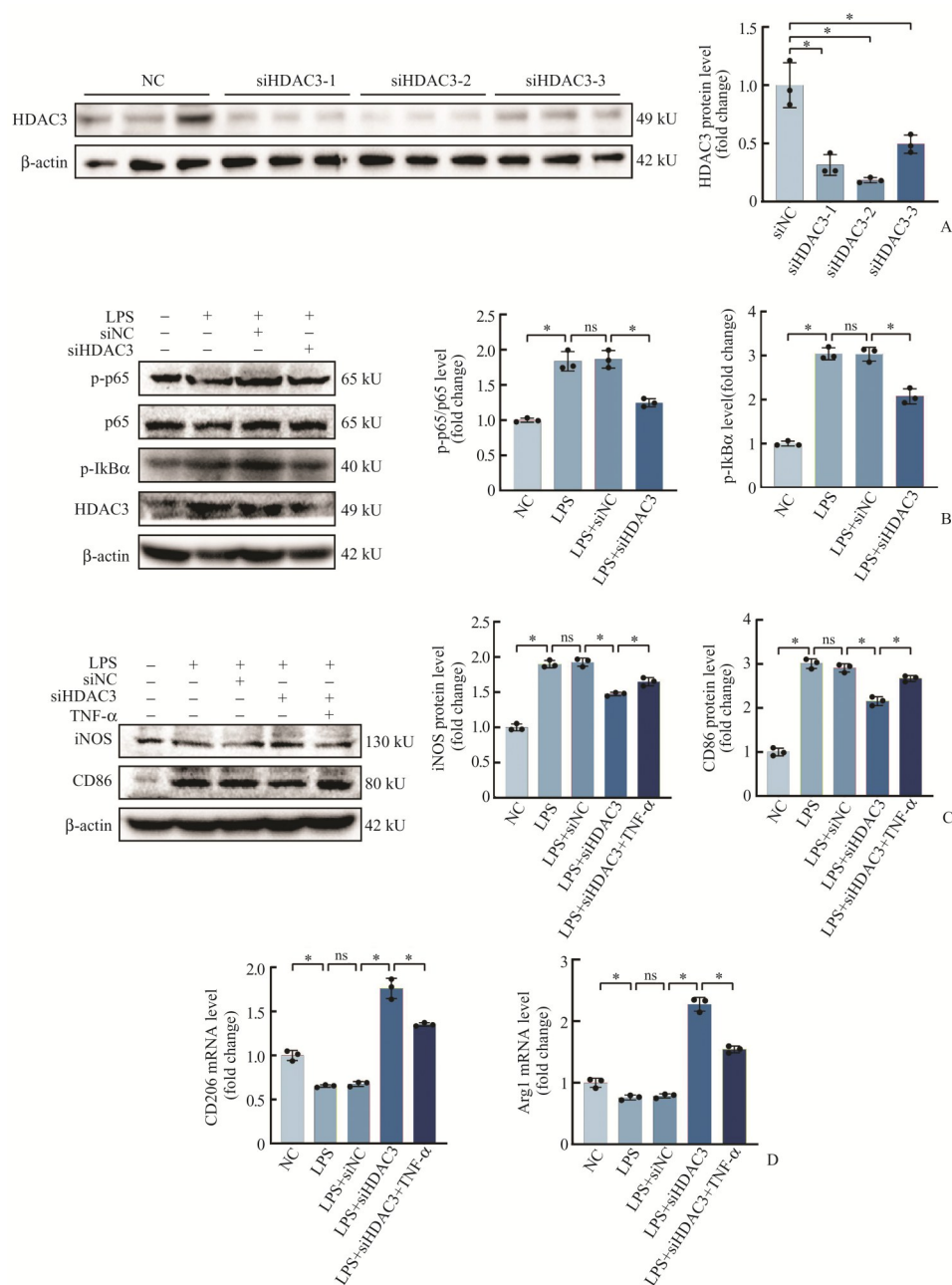


图6 HDAC3通过激活NF-κB促进M1型巨噬细胞极化

中,我们使用了Lyz2-CreERT2系统构建巨噬细胞特异性HDAC3敲除小鼠。虽然Lyz2主要表达于髓系细胞(尤其是巨噬细胞和中性粒细胞),且巨噬细胞被认为是AD炎症的核心驱动者,但不能完全排除其他Lyz2⁺细胞类型(如中性粒细胞)中HDAC3缺失对研究结果的潜在贡献。其次,体外实验主要使用了人单核细胞系THP-1诱导分化的巨噬细胞模型。尽管这是研究巨噬细胞极化的常

用模型,但其对刺激的反应、基因表达谱及功能特性可能与原代巨噬细胞或体内复杂的组织微环境中的巨噬细胞存在差异。未来研究利用原代巨噬细胞或条件性敲除其他髓系细胞类型将有助于更精确地阐明HDAC3在特定细胞亚群中的作用。

综上,本研究阐明HDAC3通过NF-κB介导M1/M2型巨噬细胞极化失衡,从而加重AD损伤病变,为AD的临床治疗提供了新的潜在治疗靶点。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] MILLÁN-ZAMBRANO G, BURTON A, BANNISTER A J, et al. Histone post-translational modifications: Cause and consequence of genome function[J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(9): 563-580.
- [2] LI N, LIU B H, HE R Y, et al. HDAC3 promotes macrophage pyroptosis via regulating histone deacetylation in acute lung injury[J]. *iScience*, 2023, 26(7): 107158.
- [3] LI N, LIU B H, XIONG R, et al. HDAC3 deficiency protects against acute lung injury by maintaining epithelial barrier integrity through preserving mitochondrial quality control[J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102746.
- [4] HAGAN P G, NIENABER C A, ISSELBACHER E M, et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): New insights into an old disease[J]. *Jama*, 2000, 283(7): 897.
- [5] LI X, LIU D, ZHAO L J, et al. Targeted depletion of monocyte/macrophage suppresses aortic dissection with the spatial regulation of MMP-9 in the aorta[J]. *Life Sci*, 2020, 254: 116927.
- [6] CIFANI N, PROIETTA M, TRITAPEPE L, et al. Stanford-a acute aortic dissection, inflammation, and metalloproteinases: A review[J]. *Ann Med*, 2015, 47(6): 441-446.
- [7] ANDREATA F, SYVANNARATH V, CLEMENT M, et al. Macrophage CD31 signaling in dissecting aortic aneurysm[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(1): 45-57.
- [8] YU R F, ZHANG C, YUAN M, et al. Exercise-induced metabolite Lac - Phe ameliorates colitis by inhibiting M1 macrophage polarization via the suppression of the NF - κ B signaling pathway[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2025, 19(10):101558.
- [9] ZHONG X X, WEI X, XU Y, et al. The lysine methyltransferase SMYD2 facilitates neointimal hyperplasia by regulating the HDAC3 - SRF axis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(2): 712-728.

(2025-07-17 收稿)
编辑 周 煜