

本文引文格式:侯双雁,李也鹏.乳腺癌组蛋白乙酰化修饰及其治疗意义[J].
右江民族医学院学报,2024,46(3):418-423.

【医学综述】

乳腺癌组蛋白乙酰化修饰及其治疗意义

侯双雁,李也鹏

(右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

摘要: 乳腺癌是一类在分子水平上具有高度异质性的疾病,其存在许多未知的机制,导致治疗耐药、复发、转移,严重地影响了治疗疗效和预后。组蛋白乙酰化修饰是近二十年来备受关注的表观遗传修饰之一,其与乳腺癌的增殖、分化、生长及预后密切相关,已发现调节组蛋白乙酰化修饰在乳腺癌治疗中的应用价值。本文将就组蛋白乙酰化修饰与乳腺癌的关系及其在乳腺癌治疗中的作用做一综述,希望为临床治疗乳腺癌提供更充分的依据。

关键词: 乳腺癌;组蛋白乙酰转移酶;组蛋白去乙酰化酶;组蛋白乙酰转移酶抑制剂;组蛋白去乙酰化酶抑制剂

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2024)03-0418-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.03.024

乳腺癌作为女性健康的一大“杀手”,其发病率正逐年上升。根据 2020 年国际癌症研究机构数据显示,全球乳腺癌新发病例已攀升至 226 万人,从而超过肺癌,成为全球发病率最高的恶性肿瘤^[1]。乳腺癌在分子水平上存在高度异质性的特点,使许多组织形态学相同的肿瘤,在分子遗传学方面出现不同的改变,造成肿瘤的治疗及预后出现极大差异^[2]。通过基因组学、转录组学、代谢组学和蛋白组学等的深入研究,发现乳腺癌中仍存在许多未知的机制导致治疗耐药、复发、转移,严重地影响了治疗疗效和预后,因此探索乳腺癌进展中的相关机制,制定更精准、更有效的治疗方案迫在眉睫。研究显示,乳腺癌的增殖、分化、生长和预后与组蛋白乙酰化修饰密切相关^[3-5]。组蛋白乙酰化修饰的平衡状态,关系到基因表达的调节以及细胞正常状态的维持。因此组蛋白乙酰化调控的机制可能成为治疗乳腺癌的潜在靶点。本文就组蛋白乙酰化修饰与乳腺癌的关系及在乳腺癌治疗中的作用做一综述,希望为临床治疗乳腺癌提供更充分的依据。

1 组蛋白乙酰化修饰

组蛋白通常含有 H1、H2A、H2B、H3、H4 等 5 种成分,除 H1 外,其他 4 种组蛋白则以各 2 个分子构成八聚体,形成核小体核心,核小体则是组成染色质的基本单位。染色质的结构可以通过组蛋白的乙酰化来改变,从而影响基因转录^[6]。组蛋白乙酰化的平衡状态是由组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,

HDAC)共同调控的,HAT 通过将乙酰基转移到组蛋白赖氨酸残基的 ϵ -氨基上来参与翻译后修饰^[7]。组蛋白乙酰化位点主要发生在以下赖氨酸残基位置:组蛋白 H3 的 9、14、18 和 27 位点或组蛋白 H4 的 5、8、12 和 16 位点。组蛋白乙酰化后,组蛋白尾部赖氨酸的正电荷被中和,使尾部和带负电荷的核小体 DNA 之间的相互作用减弱,染色质结构松弛,转录因子结合位点在基因启动子区打开,更有利于转录因子结合,促进基因表达,而组蛋白去乙酰化则在 HDAC 作用下通过相反的机制导致基因沉默^[7-8]。一旦组蛋白乙酰化和去乙酰化之间出现失衡,可导致组蛋白的修饰紊乱,并可诱发肿瘤。组蛋白乙酰化水平在许多肿瘤类型的发展中起着重要作用,包括甲状腺癌^[9]、乳腺癌^[10]、宫颈癌^[11]、前列腺癌^[12]等。因此,靶向组蛋白乙酰化通路被认为是治疗恶性肿瘤的有意义的靶点^[13]。组蛋白乙酰化修饰与乳腺癌的关系,见图 1。

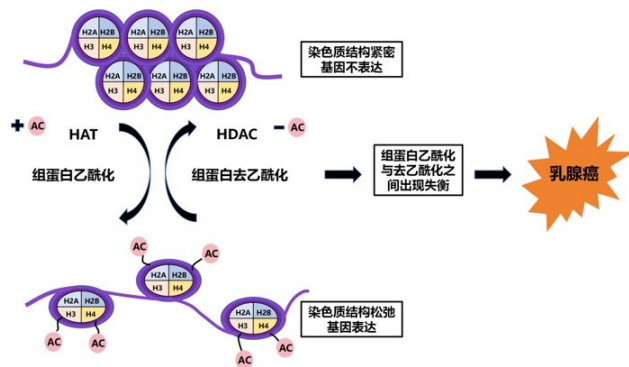


图 1 组蛋白乙酰化修饰与乳腺癌

基金项目: 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA259024)

第一作者: 侯双雁,副主任医师,研究方向:肿瘤基础研究,E-mail:125227525@qq.com

通讯作者: 李也鹏,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤基础与临床研究,E-mail:liyep28@hotmail.com

2 HAT 与乳腺癌

目前已发现的 HAT 有 20 多种,根据结构特点主要可分为 GNAT 家族(GCN5-related N-acetyltransferases family)、MYST(MOZ、Ybf2/Sas3、Sas2 和 Tip60)家族和 CBP/P300(CREB-binding protein)3 个亚家族^[14-15]。GNAT 家族的主要功能是在组蛋白 H3 上进行赖氨酸位点的乙酰化,而组蛋白 H4 上的赖氨酸位点的乙酰化则主要由 MYST 家族负责,CBP/P300 的作用范围较广,可以影响所有可能发生乙酰化的位点^[16]。GNAT 家族中的 HAT1 在乳腺癌中通过 FOXP3/HAT1 复合物诱导肿瘤调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)中 CCR4 启动子组蛋白 H3 的乙酰化,促进肿瘤微环境(TME)Tregs 浸润,促进肿瘤细胞免疫逃逸^[17]。MOF 属于乙酰转移酶的 MYST 家族,是组蛋白 H4 赖氨酸 16(H4K16)特异性乙酰转移酶。在乳腺癌中存在 MOF 上调导致 H4K16ac 过表达,造成肿瘤细胞 DNA 损伤应答失调,促进肿瘤细胞生长^[18-19]。P300 亦可通过调节 H3K56 乙酰化参与 DNA 损伤反应^[20],在三阴性乳腺癌阿霉素(ADR)耐药细胞株(MDA-MB-231/ADR 细胞株)中通过抑制 P300 活性减少 H3K56 乙酰化,可避免肿瘤细胞 DNA 损伤过度修复,提高肿瘤耐药细胞对 ADR 的敏感性^[21]。上述研究均表明 HAT 通过上调组蛋白乙酰化水平参与乳腺癌细胞增长及化疗耐药性的调节。乳腺癌的发生与组蛋白乙酰化的抑制有关。在乳腺癌中发现,Tip60 低表达减少 H3K4 乙酰化的发生,促进 ER 阴性乳腺癌细胞的增殖,但在 ER 阳性乳腺癌细胞则观察到相反的结论^[22]。据此,可推断组蛋白乙酰化过程可能与乳腺癌的发生和演变密切相关。然而,不同的 HAT 针对的靶点存在异质性,且在不同亚型的乳腺癌中,其效应可能表现出显著的差异性。目前针对组蛋白乙酰化和乳腺癌相关性的研究成果仅揭示了两者关系的片段,其相互作用机制的全貌仍需进一步探索。

3 HDAC 与乳腺癌

HDAC 是一种从组蛋白中去除乙酰基的酶,使组蛋白能够更紧密地包裹 DNA,使其无法进入基因表达的初始步骤。HDAC 可根据保守的去乙酰酶结构域的存在及其对特定辅因子的依赖性分为两个家族:组蛋白去乙酰酶家族和 sirtuin 蛋白家族。去乙酰酶家族根据与酵母脱乙酰酶(锌依赖性酰胺水解酶)的序列相似性细分为 I 类(HDAC1、2、3 和 8)、II 类(HDAC4、5、6、7、9 和 10)和 IV 类(HDAC11)。sirtuin 蛋白被归类为 III 类 HDAC,包括 SIRT 1-7,其需要烟

酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)作为其催化功能的辅助因子^[23]。迄今为止,已经报道了 18 种哺乳动物 HDAC,并将其分为上述 4 种类别^[23]。但研究得较多的 HDAC 包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4 以及 SIRT1、SIRT6。研究发现 HDAC1^[24]、HDAC2^[25]、HDAC3^[26-27] 在乳腺癌中表达显著增加,其高表达与较晚的 TNM 和 N 分期呈正相关,与无病生存期(DFS)、总生存期(OS)呈负相关,是乳腺癌患者的独立预后因素。然而在亚洲乳腺癌患者中,HDAC1 表达增加似乎预示着更长的 OS^[28]。HDAC4 对预后的影响则主要体现在其对耐药性的调控作用上,其通过诱导 SMAD4 启动子区域组蛋白 H3 的去乙酰化导致 MCF-7 乳腺癌细胞 5-FU 耐药性^[29]。SIRT1 在乳腺癌的发展中扮演着多重角色。一方面通过上调 DNA 聚合酶 delta1(POLD1)促进乳腺癌细胞系 MCF-7 的增殖、迁移和侵袭,可能还通过调节 Akt 促进乳腺癌进展^[30-31]。另一方面 SIRT1 存在肿瘤抑制作用,通过抑制存活素的表达来抑制体内肿瘤生长^[32]。过表达 SIRT6 可通过组蛋白 H3 赖氨酸 9(H3K9ac)的去乙酰化来抑制 T 盒转录因子 3(Tbx3)的表达,而 Tbx3 功能丧失突变或低表达可预测 HER2 阳性乳腺癌患者的不良预后^[33]。HDAC 在乳腺癌中的异常表达及对肿瘤的促进或抑制作用,使其有望成为新的潜在侵袭性指标和有针对性的治疗靶点。

4 组蛋白乙酰化修饰与乳腺癌治疗

4.1 HAT 抑制剂(HATi)与乳腺癌治疗 HAT 活性失调与乳腺癌的进展有关,因此以调节 HAT 活性作为治疗靶点有望成为乳腺癌的治疗方式。目前,报道得最多的 HATi 是 HAT P300/CBP 抑制剂。其类型包括天然产物和合成化合物。鼠尾草酚是一种天然多酚,是鼠尾草、迷迭香和牛至等可食用植物的主要成分。研究发现在三阴性乳腺癌细胞系(MDA-MB-231)中鼠尾草酚通过与乙酰辅酶 A 竞争 HAT 催化结构域来特异性抑制 P300 乙酰转移酶活性,从而抑制乳腺癌进展^[34-35]。槲皮素是一种多酚类生物类黄酮,人们发现槲皮素处理 MDA-MB-231 后,可灭活 P300 信号从而抑制环氧合酶-2(COX-2)表达和血管生成^[36]。人工合成的 P300 抑制剂三取代噻吩化合物 12,对 P300 具有高选择性,通过与组蛋白竞争结合位点,抑制乳腺癌细胞增殖;此外它还能阻断雌激素诱导的基因表达,对雌激素拮抗剂他莫昔芬耐药细胞株亦存在疗效,表明该化合物在内分泌耐药性背景下的潜在治疗作用^[37]。Tip60 是 DNA 损伤反应和转录共激活因子的关键介

质。TH1834 是 Tip60 的抑制剂,TH1834 作用细胞会导致 DNA 修复缺陷促进乳腺癌细胞凋亡^[38]。当前,上述天然及合成的 HATi 疗效评估仅限于体外细胞实

验,但其展现的初步成果为未来药物的开发奠定了积极的基础,有望成为治疗包括乳腺癌在内的新型抗癌药物。上述 HATi 在乳腺癌中的研究现状,见表 1。

表 1 HATi 在乳腺癌方面的研究现状

HATi 分类	代表性 HATi	主要特点	作用方式	研究结果
P300/CBP 抑制剂	鼠尾草酚	天然产物	与乙酰辅酶 A 竞争 HAT 催化结构域抑制 P300 活性	抑制肿瘤细胞生长
	槲皮素	天然产物	抑制 COX-2 表达和血管生成	抑制肿瘤细胞生长
	三取代噻吩化合物 12	人工合成	与组蛋白竞争结合位点	抑制肿瘤细胞生长
Tip60 的抑制剂	TH1834	人工合成	导致 DNA 修复缺陷	促进肿瘤细胞凋亡

4.2 HDAC 抑制剂与乳腺癌治疗 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)是近几十年发展起来的一种小分子抑制剂,其可重建癌细胞的异常乙酰化特征,并重新激活沉默的肿瘤抑制基因的表达,从而诱导细胞凋亡、细胞周期停滞等^[39]。HDACi 在肿瘤治疗中的应用已成为研究热点。HDACi 的开发及在乳腺癌治疗中的研究较 HATi 更广泛。根据官能团,已发现或合成的 HDACi 可分为以下 5 类:①异羟肟酸,如伏立诺他(vorinostat, SAHA)、帕比司他(panobinostat, LBH589)等;②苯甲酰胺,如恩替诺特(entinostat, MS-275)、西达本胺(chidamide, HBI-8000)等;③短链脂肪酸,如丙戊酸(valproic acid, VPA)、丁酸等;④环肽,如 trapoxin A、trapoxin B、罗米地辛(romidepsin, FK228)等;⑤其他,如 depudecin 等^[40]。目前被批准用于乳腺癌临床研究及上市的 HDACi 只有 4 种,分别为 SAHA、LBH589、MS-275 及西达本胺。SAHA 是美国食品药品监督管理局在 2006 年首次批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的一种 HDACi 药物^[41]。发现 SAHA 在乳腺癌中可以诱导他莫昔芬耐药 MCF-7 细胞(TAMR/MCF-7)不依赖半胱天冬酶的自噬性细胞死亡,抑制 TAMR/MCF-7 细胞的增殖^[42]。SAHA 在与化疗药物联合治疗方面也表现出有效性。一项 SAHA 联合紫杉醇、阿霉素及环磷酰胺治疗局部晚期乳腺癌的 I 期、II 期临床实验表明,在治疗局部晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者时,相比 HER-2 阴性患者,展现了更高的病理完全缓解(pCR)^[43]。在对三阴性乳腺癌(TNBC)的研究中,SAHA 与多柔比星联合较单一用药增强了对癌细胞增殖的抑制,并且能调节肿瘤内免疫微环境^[44]。LBH589 同样在 TNBC 的治疗中显示出疗效,其已被证实可恢复内分泌抵抗和三阴性乳腺癌细胞系中对雌激素受体的敏感性^[45-46],有望使该类患者能从内分泌治疗中获益。最近亦发现了 LBH589 可通过 Vps34 介导的外泌体途径抑制乳腺癌进展的新机制^[47]。LBH589 在与免疫抑制剂(雷帕霉素)或芳香化酶抑制剂(来曲唑)联合治疗在乳腺癌中也显示出有效的抗肿

瘤效果,且毒副作用均可在耐受范围内^[48-49]。但一项同时涉及 SAHA、LBH589 的体外实验却得出完全相反的结果,研究表明二者通过抑制 HDAC4 活性增强 NEDD9 基因启动子处的 H3K9 乙酰化,从而增加 NEDD9 表达,促进乳腺癌转移^[50]。MS-275 在乳腺癌的临床研究主要集中在内分泌治疗耐药。一项治疗局部复发或转移性雌激素受体阳性乳腺癌患者的 II 期临床试验显示,MS-275 与芳香化酶抑制剂依西美坦联合用药疗效优于单独使用依西美坦,PFS 延长了 2 个月,中位总生存期提高了 8.3 个月^[51]。该项目的 III 期临床试验正在进行。一项 MS-275 与卡培他滨联合治疗转移性乳腺癌(MBC)的 I 期开放标签初步研究已证明 MS-275 每周 3~5 mg,卡培他滨 800~1000 mg/m² 的联合剂量的安全性^[52],但由于药物供应限制,该研究未能继续进行,病例数较少,仍需进一步扩大样本进行研究。虽然 SAHA、LBH589、MS-275 已在乳腺癌治疗中显示出疗效,但均处于 I~III 期临床试验,只有西达本胺是唯一被批准上市与芳香化酶抑制剂联合用于激素受体阳性(HR+)、HER-2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌的 HDACi^[53],并且发现 TP53 可能是西达本胺克服乳腺癌多药耐药的潜在靶基因^[54]。西达本胺是我国自主研发的一种新型的口服苯酰胺(Benzamide)类 HDACi,能在一定程度上增敏内分泌治疗或逆转内分泌耐药^[55]。西达本胺联合依西美坦治疗 HR+晚期乳腺癌,无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)、临床获益率(CBR)均优于对照组^[53]。但一项其联合顺铂治疗转移性三阴性乳腺癌患者的 II 期研究提示加用西达本胺并未提高顺铂一线治疗晚期 TNBC 的疗效^[56]。西达本胺与其他化疗药物以及免疫治疗药物联合使用的相关研究也正在进行人群评估。虽然目前 HDACi 在乳腺癌中单一用药的有效性未见明确报道,但其已在联合用药及对晚期内分泌治疗耐药患者中显示出疗效,HDACi 的开发应用有望改变晚期乳腺癌的治疗现状。上述 HDACi 在乳腺癌方面的研究现状,见表 2。

表 2 临床研究及上市的 HDACi 在乳腺癌方面的研究现状

HDACi 分类	代表性 HDACi	主要应用方式	研究结果	研究进度
异羟肟酸类	伏立诺他 (SAHA)	联合化疗	抑制肿瘤细胞增殖	I ~ II 期临床实验
		联合免疫抑制剂/芳香化酶抑制剂	抑制肿瘤细胞增殖	II 期临床实验
	帕比司他 (LBH589)	单一用药	逆转内分泌耐药	细胞实验
		单一用药	促进肿瘤转移	细胞实验
苯甲酰胺类	恩替诺特 (MS-275)	联合芳香化酶抑制剂	逆转内分泌耐药	III 期临床实验
		联合芳香化酶抑制剂	逆转内分泌耐药	批准上市
	西达本胺	联合化疗	疗效未提高	II 期临床实验

5 总结与展望

组蛋白乙酰化修饰是近二十年来备受关注的表观遗传修饰之一。随着对表观遗传修饰研究的深入,提示组蛋白乙酰化修饰在乳腺癌发生、发展、耐药、转移等方面都发挥重要作用。组蛋白乙酰化修饰的机制非常复杂,虽然学者们已着手对其相关机制进行研究,希望通过调节组蛋白乙酰化、去乙酰化之间的平衡治疗乳腺癌,但具体的机制仍未能完全明确。针对乙酰化修饰开发的一系列天然及合成的用于维持细胞乙酰化平衡的药物在乳腺癌治疗中已表现出疗效,但仍有许多问题需要探索,如: HATi、HDACi 药物体内实验及人群实验是否能取得与体外实验一致的结果; HATi、HDACi 药物与化疗药、靶向药物、免疫抑制剂及其他抗肿瘤治疗手段联合应用的效果及副作用如何; 如何保证药物的高选择性,降低毒副作用等。这些问题都是在今后的研究中需面对的,虽然距离全面了解组蛋白乙酰化修饰及其有效、合理地应用到乳腺癌治疗中的目标仍很远,但目前的研究结果已提供了很好的理论基础和前景,了解组蛋白乙酰化修饰的全貌及其有效地应用到乳腺癌治疗中是值得努力的目标。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 蒋梦怡, 陆言巧, 王红霞. 乳腺癌异质性的研究进展及临床意义[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(5): 394-400.

[3] LONG M P, HOU W, LIU Y Q, et al. A histone acetylation modulator gene signature for classification and prognosis of breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(1): 928-939.

[4] 王丽荣, 于杰, 亓洪昭, 等. 新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂 ZN-470A 抑制乳腺癌的增殖、迁移的机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(10): 1523-1529.

[5] 王慧静, 罗德红, 瞿锐, 等. 黄芪多糖通过破坏组蛋白去乙酰化酶 7 稳定性抑制乳腺癌细胞生长[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(24): 6098-6102.

[6] GRÄFF J, TSAI L H. Histone acetylation: molecular me-

chanics on the chromatin[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(2): 97-111.

[7] BARNES C E, ENGLISH D M, COWLEY S M. Acetylation & Co: an expanding repertoire of histone acylations regulates chromatin and transcription[J]. *Essays Biochem*, 2019, 63(1): 97-107.

[8] ZHANG Y J, SUN Z X, JIA J Q, et al. Overview of histone modification[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1283: 1-16.

[9] CHEN C Y, LIU J F. Histone acetylation modifications: a potential targets for the diagnosis and treatment of papillary thyroid cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1053618.

[10] WANG X M, XU J, SUN Y M, et al. Hedgehog pathway orchestrates the interplay of histone modifications and tailors combination epigenetic therapies in breast cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6): 2601-2612.

[11] LIU S S, CHANG W Q, JIN Y M, et al. The function of histone acetylation in cervical cancer development[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20190527.

[12] WANG F B, ZHANG W, SONG Z J, et al. A novel miRNA inhibits metastasis of prostate cancer via decreasing CREBBP-mediated histone acetylation[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(2): 469-480.

[13] DANG F B, WEI W Y. Targeting the acetylation signaling pathway in cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 209-218.

[14] 陈绍鹏, 曾敏娟, 赖天文. 组蛋白乙酰化修饰在哮喘发病机制中的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(5): 631-635.

[15] PANDEY R, MÜLLER A, NAPOLI C A, et al. Analysis of histone acetyltransferase and histone deacetylase families of arabidopsis thaliana suggests functional diversification of chromatin modification among multicellular eukaryotes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(23): 5036-5055.

[16] 夏德安, 刘春娟, 吕世博, 等. 植物组蛋白乙酰基转移酶的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2015, 31(7): 18-25.

[17] SARKAR T, DHAR S, CHAKRABORTY D, et al. FOXP3/HAT1 axis controls treg infiltration in the tumor microenvironment by inducing ccr4 expression in breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 740588.

- [18] GUPTA A, GUERIN-PEYROU T G, SHARMA G G, et al. The mammalian ortholog of drosophila MOF that acetylates histone H4 lysine 16 is essential for embryogenesis and oncogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(1): 397-409.
- [19] SINGH M, BACOLLA A, CHAUDHARY S, et al. Histone acetyltransferase MOF orchestrates outcomes at the crossroad of oncogenesis, DNA damage response, proliferation, and stem cell development[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(18): e00232-e00220.
- [20] 杨宇石, 石玉, 郑美娟, 等. 乳腺癌中乙酰化转移酶 P300 和 H3K56 乙酰化蛋白表达与新辅助化疗及临床病理特征的相关性[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(7): 747-751.
- [21] 李翀瑶, 杨宇石, 孙紫君, 等. 小檗碱联合阿霉素对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231/ADR 细胞株增殖迁移的影响及机制[J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(2): 149-154.
- [22] JUDES G, DUBOIS L, RIFAÏ K, et al. TIP60: an actor in acetylation of H3K4 and tumor development in breast cancer[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(11): 1415-1430.
- [23] PARK S Y, KIM J S. A short guide to histone deacetylases including recent progress on class II enzymes[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(2): 204-212.
- [24] MA L, QI L S, LI S J, et al. Aberrant HDAC3 expression correlates with brain metastasis in breast cancer patients[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(9): 2493-2505.
- [25] GARMPI S N, DAMASKOS C, DIMITROULIS D, et al. Clinical significance of the histone deacetylase 2 (HDAC-2) expression in human breast cancer[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(10): 1672.
- [26] ZHAO Y F, HE J, YANG L, et al. Histone deacetylase-3 modification of microrna-31 promotes cell proliferation and aerobic glycolysis in breast cancer and is predictive of poor prognosis[J]. *J Breast Cancer*, 2018, 21(2): 112-123.
- [27] WEI H R, MA W H, LU X F, et al. KDELR2 promotes breast cancer proliferation via HDAC3-mediated cell cycle progression[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(9): 904-920.
- [28] QIAO W Q, LIU H Y, LIU R D, et al. Prognostic and clinical significance of histone deacetylase 1 expression in breast cancer: a meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483: 209-215.
- [29] YU S L, LEE D C, SON J W, et al. Histone deacetylase 4 mediates SMAD family member 4 deacetylation and induces 5-fluorouracil resistance in breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3): 1293-1300.
- [30] XU Y F, QIN Q H, CHEN R S, et al. SIRT1 promotes proliferation, migration, and invasion of breast cancer cell line MCF-7 by upregulating DNA polymerase delta1 (POLD1)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(3): 351-357.
- [31] JIN X X, WEI Y Z, XU F, et al. SIRT1 promotes formation of breast cancer through modulating Akt activity[J]. *J Cancer*, 2018, 9(11): 2012-2023.
- [32] ALTIERI D C. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(1): 61-70.
- [33] Andreani C, Bartolacci C, Persico G, et al. SIRT6 promotes metastasis and relapse in HER2-positive breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22000.
- [34] ALSAMRI H, HASASNA H E, BABY B, et al. Carnosol Is a novel inhibitor of P300 acetyltransferase in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 664403.
- [35] FERMENTO M E, GANDINI N A, SALOMON D G, et al. Inhibition of P300 suppresses growth of breast cancer. Role of P300 subcellular localization[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 97(3): 411-424.
- [36] XIAO X S, SHI D B, LIU L Q, et al. Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22934.
- [37] WU F R, HUA Y D, KAOCHAR S, et al. Discovery, structure-activity relationship, and biological activity of histone-competitive inhibitors of histone acetyltransferases P300/CBP[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(9): 4716-4731.
- [38] GAO C X, BOURKE E, SCOBIE M, et al. Rational design and validation of a Tip60 histone acetyltransferase inhibitor[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5372.
- [39] EDIRIWEERA M K, CHO S K. Targeting miRNAs by histone deacetylase inhibitors (HDACi): Rationalizing epigenetics-based therapies for breast cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107437.
- [40] 杨京京, 谷凯莉, 金艳花, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在乳腺癌方面的研究进展[J]. *生命科学*, 2021, 33(5): 638-645.
- [41] MANN B S, JOHNSON J R, COHEN M H, et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Oncologist*, 2007, 12(10): 1247-1252.
- [42] LEE Y J, WON A J, LEE J, et al. Molecular mechanism of SAHA on regulation of autophagic cell death in tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cells[J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(10): 881-893.
- [43] TU Y, HERSHMAN D L, BHALLA K, et al. A phase I-II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat plus sequential weekly paclitaxel and doxorubicin-cyclophosphamide in locally advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146(1): 145-152.
- [44] PANG Y H, SHI R Z, CHAN L T, et al. The combination of the HDAC1 inhibitor SAHA and doxorubicin has

- synergic efficacy in triple negative breast cancer in vivo [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 196:106926.
- [45] ZHOU Q, ATADJA P, DAVIDSON N E. Histone deacetylase inhibitor LBH589 reactivates silenced estrogen receptor alpha (ER) gene expression without loss of DNA hypermethylation[J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(1):64-69.
- [46] TATE C R, RHODES L V, SEGAR H C, et al. Targeting triple-negative breast cancer cells with the histone deacetylase inhibitor panobinostat[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(3):R79.
- [47] WANG X, YIN X Z. Panobinostat inhibits breast cancer progression via Vps34-mediated exosomal pathway[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(1):366-376.
- [48] WU K L, ZHANG H H, ZHOU L L, et al. Histone deacetylase inhibitor panobinostat in combination with rapamycin confers enhanced efficacy against triple-negative breast cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 421(1):113362.
- [49] TAN W W, ALLRED J B, MORENO-ASPITIA A, et al. Phase I study of panobinostat (LBH589) and letrozole in postmenopausal metastatic breast cancer patients[J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(2):82-86.
- [50] HU Z L, WEI F, SU Y, et al. Histone deacetylase inhibitors promote breast cancer metastasis by elevating NEDD9 expression[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):11.
- [51] YARDLEY D A, ISMAIL-KHAN R R, MELICHAR B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17):2128-2135.
- [52] MILLARD T, BRENIN C, HUMPHREY C, et al. A pilot study of the combination of entinostat with capecitabine in advanced breast cancer[J]. *Int J Breast Cancer*, 2024, 2024:5515966.
- [53] JIANG Z F, LI W, HU X C, et al. Tucidinosat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone receptor-positive breast cancer (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6):806-815.
- [54] HAN H, FENG X, GUO Y R, et al. Identification of potential target genes of breast cancer in response to Chidamide treatment[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:999582.
- [55] 初钊辉. 老年 HR 阳性/HER2 阴性晚期乳腺癌患者在氟维司群耐药后应用西达本胺治疗的临床观察[J]. *老年医学与保健*, 2023, 29(4):828-832.
- [56] MENG Y C, JIN J, GONG C C, et al. Phase II study of chidamide in combination with cisplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11):11255-11264.

收稿日期:2024-01-16;修回日期:2024-02-17

(上接第 410 页)

- [14] 孙珂, 吴嘉宏, 徐森磊, 等. 电针“内关”穴对急性心肌缺血大鼠心功能及穴区炎性因子的影响[J]. *中国针灸*, 2021, 41(11):1249-1255.
- [15] 陈洁, 胡天燕, 张敏, 等. 四关穴穴位贴敷对乳腺癌病人化疗期间心理状态的影响[J]. *护理研究*, 2019, 33(23):4173-4175.
- [16] 许慧. 电针“四关”穴对卒中后抑郁大鼠结肠 5-羟色胺、短链脂肪酸的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2023.
- [17] 王月华. 基于安神止痛理论的针药结合治疗偏头痛的临床观察[D]. 太原:山西中医药大学, 2021.
- [18] 薛丹. 益气健脾法治疗抑郁症及保护血管内皮的研究[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2022.
- [19] 黄瑞盈, 马小琴, 颜新凌. 穴位按摩治疗失眠的辩证选穴规律分析[J]. *中华护理杂志*, 2021, 56(3):404-408.
- [20] 张静莎, 张磊, 朱艳, 等. 基于磁共振成像阐释电针百会、印堂的抗抑郁机制[J]. *世界中医药*, 2023, 18(20):2953-2958.
- [21] 李恩典, 王娟, 雷正权. 近十年来督脉穴在脑病治疗中的应用概述[J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(6):160-164.
- [22] 李仲文. 神门、三阴交配伍对失眠症睡眠质量及血清 GABA、5-HT 的影响[D]. 成都:成都中医药大学, 2022.
- [23] 卢欣迟, 胡传宇, 曹亚丽, 等. 基于“五志过极”探讨缺血性中风与情志的关系[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(11):1788-1790.
- [24] 袁歆荃, 魏佳明, 陈景怡, 等. 郭志华教授治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病伴焦虑障碍临床经验[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(27):20-23.
- [25] 方勇华, 郑峰. 沈宗国论治虚证眩晕经验[J]. *中医药通报*, 2022, 21(12):8-10, 16.
- [26] 伍先明. 基于 P2Y2 受体调控 SIRT1/FOXO3a 信号通路探讨艾灸对 ApoE^{-/-}小鼠血管内皮功能的影响及机制研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2023.
- [27] 王林香, 丛文杰, 傅莹, 等. 解郁安神针法联合柴胡加龙骨牡蛎汤治疗卒中后抑郁伴焦虑的临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2023, 30(2):285-288.

收稿日期:2024-02-01;修回日期:2024-03-19