

## 组蛋白赖氨酸甲基化在认知功能障碍中作用的研究进展

罗茂茜<sup>1,2</sup>, 袁城栋<sup>1,2</sup>, 张益<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>遵义医科大学第二附属医院麻醉科, 贵州遵义 563000; <sup>2</sup>遵义医科大学贵州省麻醉与器官保护基础研究重点实验室, 贵州遵义 563000

**摘要:** 认知功能障碍是指脑功能受损后, 出现不同程度的学习记忆障碍、视空间障碍、情感障碍等。近年来研究表明, 表观遗传调控失衡在认知功能障碍中发挥着重要的作用。组蛋白赖氨酸甲基化作为一种重要的表观遗传修饰, 其表达异常可能是导致认知功能障碍的重要分子机制, 但具体过程尚不完全清楚。因此, 本文就组蛋白赖氨酸甲基化表达异常在认知功能障碍中作用的研究进展进行综述。

**关键词:** 组蛋白赖氨酸甲基化; 认知功能障碍; 表观遗传学; 阿尔茨海默病; 围术期神经认知功能障碍

**中图分类号:** R338

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2095-5227(2023)02-0182-05

**DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.02.015

**引用本文:** 罗茂茜, 袁城栋, 张益. 组蛋白赖氨酸甲基化在认知功能障碍中作用的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (2): 182-186.

### Research advances in role of histone lysine methylation in cognitive dysfunction

LUO Maoxi<sup>1,2</sup>, YUAN Chengdong<sup>1,2</sup>, ZHANG Yi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>The Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; <sup>2</sup>Guizhou Key Laboratory of Anesthesia and Organ Protection, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Corresponding author: ZHANG Yi. Email: [cherishher1998@126.com](mailto:cherishher1998@126.com)

**Abstract:** Cognitive dysfunction refers to learning and memory dysfunction, visual spatial impairment, affective disorder in varying degrees after brain function impairment. Recent studies have shown that imbalance of epigenetic regulation plays an important role in cognitive dysfunction. As an important epigenetic modification, abnormal expression of histone lysine methylation may be an important molecular mechanism that leads to cognitive dysfunction. However, the concrete process has not been fully elucidated. Therefore, this review will focus on the role of histone lysine methylation in cognitive dysfunction.

**Keywords:** histone lysine methylation; cognitive dysfunction; epigenetics; Alzheimer's disease; perioperative neurocognitive dysfunction

**Cited as:** Luo MX, Yuan CHD, Zhang Y. Research advances in role of histone lysine methylation in cognitive dysfunction [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (2): 182-186.

认知功能障碍是指脑功能受损后, 出现不同程度的学习记忆障碍、视空间障碍、情感障碍等。研究表明, 表观遗传调控失衡在认知功能障碍中发挥重要的作用。表观遗传学是指通过调节染色体结构而调节基因表达, 但不改变潜在的碱基对序列的可遗传修饰, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和以非编码 RNA 分子为基础的基因修饰。其中, 组蛋白修饰中的赖氨酸残基甲基化与认知功能障碍的关系被广泛关注。本文对组蛋白赖氨酸甲基化表达异常在认知功能障碍中作用的

研究进展进行综述, 以期为导向性预防和治疗认知功能障碍提供新的思路。

#### 1 组蛋白赖氨酸甲基化概述

组蛋白分为 H2A、H2B、H3 和 H4, 每种两个形成一个八聚体, 八聚体被双链 DNA 缠绕形成染色质基本组成单位——核小体<sup>[1]</sup>。每个组蛋白由一个球形结构域和一个 N 末端尾部组成, 该末端含有几个氨基酸残基, 这些残基参与组蛋白的翻译后修饰, 如乙酰化、甲基化、泛素化、ADP-核糖基化、丁酰化等<sup>[2]</sup>。组蛋白甲基化是一种广泛的翻译后修饰方式, 以 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 作为甲基供体, 通过酶的催化作用可将 SAM 的甲基转移至组蛋白氨基酸残基上, 常发生在 H3 和 H4 的 N 端赖氨酸 (K) 或精氨酸 (R) 残基上, 尤其是赖氨酸残基<sup>[3]</sup>。组蛋白赖氨酸甲基化是一个可逆的动态过程, 由组蛋白赖氨

收稿日期: 2022-05-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81860204); 贵州省卫计委科学基金项目 (gzwjkj2018-1-007)

作者简介: 罗茂茜, 女, 在读硕士, 住院医师。研究方向: 麻醉和术后认知功能障碍。Email: [1390702588@qq.com](mailto:1390702588@qq.com)

通信作者: 张益, 博士, 主任医师, 教授。Email: [cherishher1998@126.com](mailto:cherishher1998@126.com)

酸甲基转移酶 (histone lysine methyltransferases, HKMTs) 和组蛋白赖氨酸去甲基化酶 (histone lysine demethylases, HKDMs) 共同调节<sup>[4]</sup>。HKMTs 主要是一类包含起催化作用的 SET 结构域的甲基转移酶, 负责赖氨酸残基的单甲基化、二甲基化和三甲基化<sup>[5]</sup>。HKDMs 催化赖氨酸残基的甲基去除, 根据酶促作用机制可将 HKDMs 大致分为两个家族: 两个依赖 FAD 的胺氧化酶 (LSD1/KDM1A 和 LSD2/KDM1B) 和更大的含有 Jumonji C 结构域 (JmjC) 的酶家族<sup>[6]</sup>。正常生理状态下, 组蛋白赖氨酸残基甲基化受上述酶调控, 维持高度协调平衡状态, 这种甲基化修饰作用的位点不同、程度不同, 决定了基因转录的激活和抑制。目前, 已被功能性表征的组蛋白赖氨酸甲基化中, H3K4、H3K36 和 H3K79 甲基化被认为是活跃基因表达的标记, 而 H3K9、H3K27 和 H4K20 甲基化被称为基因抑制标记<sup>[7]</sup>, 但在 H3K27 甲基化标记中, H3K27 的单甲基化通常会增加靶基因的表达, 三甲基化则会抑制基因转录<sup>[8]</sup>。

## 2 组蛋白赖氨酸甲基化与突触可塑性依赖的认知功能

突触可塑性是学习和记忆形成的基础。组蛋白赖氨酸甲基化可通过基因转录、新的蛋白质合成, 改变突触结构和功能可塑性, 引起认知功能变化。突触结构可塑性主要是指突触形态、数量、树突棘形态、突触相关蛋白 (如突触后致密蛋白 PSD95、BDNF) 的表达等。研究发现早期社会压力导致的成年大鼠抑郁及学习、记忆受损, 其原因可能是伴随海马组蛋白 H3K9me2 增加而出现的 BDNF 表达下降, 也可能与海马 H3K9me2 增加引起的 NR1、GluR1 和 GluR2 等神经元突触后谷氨酸受体亚基的表达下调有关<sup>[9-10]</sup>。另一项研究中, 与对照组相比, 海马条件性 Utx 基因敲除 (Utx cKO) 组小鼠的海马组蛋白 H3K27me3 表达上调, 引起突触后致密蛋白 PSD95、5-羟色胺受体 (Htr5b) 表达降低以及神经元树突长度和树突棘密度降低, 导致 Utx cKO 小鼠空间学习记忆受损<sup>[11]</sup>。

组蛋白赖氨酸甲基化还可以改变突触传递功能可塑性。传递功能的改变是指突触间传递效能的提高或抑制, 如突触长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 与长时程抑制 (long-term depression, LTD), 二者被认为是学习记忆活动的生理基础<sup>[12]</sup>。早期的一项研究结果显示, 前脑赖氨酸甲基转移酶 2a (Kmt2a) 基因敲除后的小鼠, 前脑组蛋白 H3K4 去甲基化, 引起纹状体中度多棘神

经元的尖峰时间依赖的 LTP 几乎完全丧失, 导致小鼠空间学习、记忆受损和焦虑样行为<sup>[13]</sup>。此外, 组蛋白赖氨酸甲基转移酶 G9a/GLP 参与维持突触的 LTP 和 LTD, 被称为突触可塑性双向调节器<sup>[14]</sup>。突触结构可塑性作为功能可塑性的基础, 组蛋白甲基化对二者的影响是同时的。近年来发现组蛋白 H3K9me2 去甲基化被抑制的小鼠, 海马 BDNF、NR2B、GluR2 蛋白表达降低, 神经元的 fEPSP 减弱, 突触 LTP 受到抑制, 导致小鼠的学习、记忆功能损害<sup>[15-16]</sup>。上述研究提示, 组蛋白赖氨酸甲基化在突触可塑性依赖的认知功能的调控中发挥着重要作用, 其异常表达可能是各类认知障碍相关疾病的重要表观遗传学基础之一。

## 3 组蛋白赖氨酸甲基化在认知障碍相关疾病中的作用

基于组蛋白赖氨酸甲基化对突触可塑性的影响, 其在神经发育缺陷性疾病 (如智力障碍)、神经退行性疾病及精神异常 (如抑郁、焦虑) 等认知障碍相关疾病中均发挥着重要作用。

**3.1 组蛋白赖氨酸甲基化与智力障碍** 整体发育迟缓 (global developmental delay, GDD)/智力障碍 (intellectual disability, ID) 是一种普遍存在认知障碍和社会环境适应能力缺陷的神经发育疾病。多达 3% 的 5 岁以下儿童存在 GDD, 并在 5 岁之后诊断出 ID<sup>[17]</sup>。组蛋白甲基化异常是其重要病因之一。组蛋白赖氨酸脱甲基酶 KDM4B 特异性介导组蛋白 H3K9me2/3 的去甲基化, 在动物发育中发挥沉默基因的作用, Duncan 等<sup>[18]</sup>发现抑制 KDM4B 表达的小鼠, 其总脑容量随着海马齿状回尺寸的减小、胼胝体部分发育不全和脑室扩大而显著减少, 表现出明显的 GDD/ID。然而, 通过口服 KDM1A 特异性抑制剂来上调歌舞伎综合征 (Kabuki syndrome, KS) 小鼠模型的组蛋白 H3K4 甲基化水平, 可显著改善 KS 小鼠模型在 Morris 水迷宫实验中的空间学习记忆缺陷, 改善 KS 小鼠模型的 GDD/ID 特征性表型<sup>[19]</sup>。

**3.2 组蛋白赖氨酸甲基化与神经退行性疾病** 神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, NDDs) 是老龄人口最常见的疾病之一, 其特点是神经元功能障碍及凋亡, 最终导致运动和认知功能的丧失。到目前为止, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等具有代表性的 NDDs 在有效治疗方面仍未取得重大进展。

阿尔茨海默病是普遍发生的神经退行性疾

病。研究发现晚期家族性阿尔茨海默病 (familial Alzheimer's disease, FAD) 小鼠模型及阿尔茨海默病患者死后脑组织中, 组蛋白 H3K9me2 和相应的组蛋白甲基转移酶 EHMT1/2 的表达在前额叶皮质 (AD 的关键认知区) 显著升高, 导致谷氨酸受体基因的转录、翻译受到抑制, 受体功能减弱, 而特异性 EHMT1/2 抑制剂治疗 FAD 小鼠, 可通过逆转 H3K9 的二甲基化, 使前额叶皮质和海马的谷氨酸受体表达和突触功能恢复, 改善老年 FAD 小鼠的受损记忆<sup>[20]</sup>。Cao 等<sup>[21]</sup> 在 P301S Tau AD 小鼠模型和 AD 患者死后的脑组织中, 发现组蛋白 H3K4me3 及其相应的甲基转移酶 (SET1/MLL 家族) 在前额叶皮质中表达显著升高。化合物 WDR5-0103 通过特异性抑制 SET1/MLL 酶家族, 可恢复 AD 小鼠前额叶皮质的神经突触功能并改善小鼠的认知缺陷。同时, RNA 测序检测出 AD 小鼠模型 PFC 中的上调基因启动子处出现 H3K4me3 的富集, 在 WDR5-0103 处理逆转 H3K4me3 甲基化后, 可以逆转参与 AD 小鼠神经退变的有害基因的上调表达, 表明 H3K4me3 可能是治疗 AD 的潜在靶点。

亨廷顿病是由亨廷顿蛋白基因 (HTT) 外显子 1 中编码谷氨酰胺 (Q) 的三核苷酸 (CAG) 序列重复引起, 表现为运动、认知和精神异常的一种神经退行性疾病, 其显著特征是染色质结构的改变和神经元基因转录的失控<sup>[22]</sup>。有研究表明染色质结构的表观遗传调节剂治疗在一些 HD 动物模型中是有益的。转基因 HD 模型小鼠中, ESET/SETDB1 及其修饰的组蛋白 H3K9me3 表达显著上调, 用联合药物治疗下调 ESET/SETDB1 基因表达并减少 H3K9 的高甲基化及异染色质凝集, 可显著改善转基因 HD 小鼠的脑萎缩、脑室扩大等神经病理学表型<sup>[23]</sup>。此外, Vashishtha 等<sup>[24]</sup> 在 HD 模型小鼠和人类 HD 患者脑中的转录抑制启动子处观察到组蛋白 H3K4me3 的基因特异性变化, 同时发现降低初级神经元中 H3K4 去甲基化酶 JARID1C 的水平, 可以逆转 HD 模型小鼠突变亨廷顿蛋白表达引起的关键神经元基因的下调。以上研究说明 JARID1C、SETDB1 等染色质重塑酶, 通过调控相应的组蛋白赖氨酸 (如 H3K4、H3K9) 甲基化, 激活或沉默基因, 对于 HD 患者的神经元存活至关重要。

认知障碍是帕金森病主要非运动症状之一<sup>[25]</sup>。PD 主要病理是黑质致密部多巴胺能神经元的减少与 Lewy 小体 (主要是聚集的  $\alpha$ -突触核蛋白及其他

蛋白质构成的胞质内包涵体)<sup>[26]</sup>。近年来, 有研究表明通过促进组蛋白 H3K9me/me2 表达,  $\alpha$ -突触核蛋白在 PD 的转基因果蝇模型和神经母细胞瘤细胞中过度表达, 而这可被抑制 H3K9me/me2 表达逆转<sup>[27]</sup>。近来的一项研究报道了在 PD 大鼠模型中, GSK-J4 通过介导组蛋白 H3K4me3 上调参与神经元铁输出蛋白的增加, 发挥抗氧化应激作用以及 GSK-J4 的多巴胺能神经元保护作用<sup>[28]</sup>。这些结果说明组蛋白赖氨酸甲基化异常与 PD 患者黑质神经元中的  $\alpha$ -突触核蛋白基因表达密切相关, 可调控黑质多巴胺能神经元的凋亡。

**3.3 组蛋白赖氨酸甲基化与抑郁症相关的认知功能障碍** 认知功能障碍作为抑郁症的重要临床表现之一, 主要表现为执行力、注意力、记忆力、信息处理速度等功能受损<sup>[29]</sup>。早期或成年的压力暴露是抑郁症的公认风险因素<sup>[30]</sup>。其中, 早期生活压力 (early life stress, ELS) 会增加成年人对慢性社交失败压力 (chronic social defeat stress, CSDS) 的敏感度, 更易引起抑郁症发生。如 ELS (幼年母体分离) 增加成年大鼠对 CSDS 的敏感度, 诱导一系列抑郁样表型, 使抑郁大鼠在水迷宫试验中, 表现出更严重的与抑郁相关的空间学习记忆障碍, 同时伴随海马和前额叶内侧皮质的组蛋白 H3K9me2 表达增加, 而这种学习记忆障碍可通过被 H3K9me2 甲基转移酶 G9a 抑制剂逆转, 表明 H3K9me2 参与了压力诱导的抑郁认知损害<sup>[9]</sup>。此外, 在慢性压力对抑郁症患者的认知脑区 (如海马) 神经产生的负面影响中, 组蛋白甲基化发挥着重要调控作用。研究表明抑郁小鼠模型海马齿状回中各类组蛋白赖氨酸脱甲基酶 Jmjd 的 mRNA 水平出现差异化, 腹腔注射 Jmjd2 的抑制剂可显著缩小小鼠海马齿状回的神经元直径, 同时可导致无压力诱导的小鼠出现焦虑、抑郁样症状<sup>[31]</sup>。因此, 组蛋白赖氨酸甲基化在压力诱导的抑郁症相关的认知障碍中也发挥着关键的调控作用。

#### 4 组蛋白赖氨酸甲基化与围术期神经认知功能障碍

近年来围术期神经认知障碍 (perioperative neurocognitive disorders, PND) 这一概念被提出, 主要包括术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD)、术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 等<sup>[32]</sup>。有研究证明 PND 发生的分子机制涉及表观遗传学修饰, 尤其是 DNA 甲基化及组蛋白乙酰化, 如线粒体基因甲基化<sup>[33]</sup>、胆碱能基因甲基<sup>[34]</sup> 及炎症基因甲基化<sup>[35]</sup> 与 POD 的关

系研究等。研究发现腹腔内注射组蛋白去乙酰化酶抑制剂 SAHA, 可通过减轻海马树突分支及降低树突棘密度, 改善青年小鼠由七氟醚麻醉和剖腹探查手术引起的 POC D<sup>[36]</sup>。Huang 等<sup>[37]</sup>发现, II a 类组蛋白去乙酰化酶表达下调可通过触发脾切除术后老年小鼠海马 HMGB1 释放, 导致 PND, 推测组蛋白去乙酰化酶的改变可能是导致 PND 的原因之一。但对于组蛋白甲基化与 POD、POCD 相关性的研究, 目前比较少。近些年的一项研究利用人神经母细胞瘤细胞和外周血单核细胞进行体外研究, 发现麻醉药异丙酚可通过降低胆碱酯酶活性, 导致 POD, 同时异丙酚可抑制胆碱能基因 CHRNA7 启动子区甲基化水平及 H3K27 的三甲基化, 推测异丙酚可能通过改变表观遗传来影响胆碱能活性<sup>[34]</sup>。而中枢胆碱能活性降低是 POD 的潜在发病机制之一, 由此提示组蛋白 H3K27 甲基化的异常也可能是发生 POD 的重要分子机制。

## 5 结语

高度特异性的组蛋白赖氨酸甲基化酶和去甲基化酶通过调控相应的组蛋白赖氨酸甲基化标记, 介导不同的基因表达结果, 是认知功能改变的重要原因之一。

针对 H3K4、H3K9 和 H3K27 等赖氨酸位点的甲基化调控可促进多个与认知相关基因的复制、转录, 有利于改善 ID、HD、PD 和抑郁等相关的认知障碍。然而, 认知功能障碍发生机制复杂, 组蛋白赖氨酸甲基化修饰涉及的位点繁多, 研究对象尚局限于动物实验和体外研究, 未来仍需要大量的临床研究来探讨其应用于靶向性预防和治疗认知功能障碍性疾病的可能性。

**作者贡献** 罗茂茜: 文献查阅及论文撰写; 袁城栋: 论文审阅及修改; 张益: 论文选题、审阅及修改。

**利益冲突** 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- 1 Tsunaka Y, Ohtomo H, Nishimura Y. FACT modulates the conformations of histone H2A and H2B N-terminal tails within nucleosomes [J]. *Commun Biol*, 2022, 5 (1): 814.
- 2 Lam UTF, Tan BK, Poh JX, et al. Structural and functional specificity of H3K36 methylation [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2022, 15 (1): 17.
- 3 张丽君, 王艺璇, 胡泽兵, 等. 表观遗传学调控骨骼细胞功能的研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40 (12): 1199-1202.
- 4 刘彦权, 沈建箴, 周华蓉. 血液肿瘤表观遗传调控及其靶向治

疗研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40 (11): 1101-1105.

- 5 Jambhekar A, Dhall A, Shi Y. Roles and regulation of histone methylation in animal development [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (10): 625-641.
- 6 Swahari V, West AE. Histone demethylases in neuronal differentiation, plasticity, and disease [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 59: 9-15.
- 7 Mozzetta C, Boyarchuk E, Pontis J, et al. Sound of silence: the properties and functions of repressive Lys methyltransferases [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16 (8): 499-513.
- 8 Wang LJ, Joshi P, Miller EL, et al. A role for monomethylation of histone H3-K27 in gene activity in Drosophila [J]. *Genetics*, 2018, 208 (3): 1023-1036.
- 9 Jiang ZJ, Zhu ZM, Zhao MY, et al. H3K9me2 regulation of BDNF expression in the hippocampus and medial prefrontal cortex is involved in the depressive-like phenotype induced by maternal separation in male rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238 (10): 2801-2813.
- 10 Wang HT, Huang FL, Hu ZL, et al. Early-life social isolation-induced depressive-like behavior in rats results in microglial activation and neuronal histone methylation that are mitigated by minocycline [J]. *Neurotox Res*, 2017, 31 (4): 505-520.
- 11 Tang GB, Zeng YQ, Liu PP, et al. The histone H3K27 demethylase UTX regulates synaptic plasticity and cognitive behaviors in mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 267.
- 12 Zhou ZK, Liu A, Xia ST, et al. The C-terminal tails of endogenous GluA1 and GluA2 differentially contribute to hippocampal synaptic plasticity and learning [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21 (1): 50-62.
- 13 Shen EY, Jiang Y, Javidfar B, et al. Neuronal deletion of Kmt2a/Mll1 histone methyltransferase in ventral Striatum is associated with defective spike-timing-dependent striatal synaptic plasticity, altered response to dopaminergic drugs, and increased anxiety [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41 (13): 3103-3113.
- 14 Pang KKL, Sharma M, Sajikumar S. Epigenetics and memory: emerging role of histone lysine methyltransferase G9a/GLP complex as bidirectional regulator of synaptic plasticity [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, 159: 1-5.
- 15 Kim HJ, Hur SW, Park JB, et al. Histone demethylase PHF2 activates CREB and promotes memory consolidation [J]. *EMBO Rep*, 2019, 20 (9): e45907.
- 16 Li H, Xue XL, Li ZY, et al. Aluminium-induced synaptic plasticity injury via the PHF8-H3K9me2-BDNF signalling pathway [J]. *Chemosphere*, 2020, 244: 125445.
- 17 Moeschler JB, Shevell M, Genetics CO. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays [J]. *Pediatrics*, 2014, 134 (3): e903-e918.
- 18 Duncan AR, Vitobello A, Collins SC, et al. Heterozygous variants in KDM4B lead to global developmental delay and neuroanatomical defects [J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 107 (6): 1170-1177.
- 19 Zhang L, Pilarowski G, Pich EM, et al. Inhibition of KDM1A activity restores adult neurogenesis and improves hippocampal memory in a mouse model of Kabuki syndrome [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 20: 779-791.
- 20 Zheng Y, Liu AY, Wang ZJ, et al. Inhibition of EHMT1/2 rescues synaptic and cognitive functions for Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2019, 142 (3): 787-807.
- 21 Cao Q, Wang W, Williams JB, et al. Targeting histone K4 trimethylation for treatment of cognitive and synaptic deficits in

- mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (50): eabc8096.
- 22 Paldino E, Fusco FR. Emerging role of NLRP3 inflammasome/pyroptosis in Huntington's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (15): 8363.
- 23 Lee J, Hwang YJ, Kim Y, et al. Remodeling of heterochromatin structure slows neuropathological progression and prolongs survival in an animal model of Huntington's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134 (5): 729-748.
- 24 Vashishtha M, Ng CW, Yildirim F, et al. Targeting H3K4 trimethylation in Huntington disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (32): E3027-E3036.
- 25 Buard I, Lopez-Esquivel N, Carey FJ, et al. Does prefrontal glutamate index cognitive changes in parkinson's disease? [J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 809905.
- 26 Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10 (4): a033118.
- 27 Sugeno N, Jäckel S, Voigt A, et al.  $\alpha$ -Synuclein enhances histone H3 lysine-9 dimethylation and H3K9me2-dependent transcriptional responses [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36328.
- 28 Mu MD, Qian ZM, Yang SX, et al. Therapeutic effect of a histone demethylase inhibitor in Parkinson's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (10): 927.
- 29 Malhi GS, Mann JJ. Depression [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10161): 2299-2312.
- 30 Martins de Carvalho L, Chen WY, Lasek AW. Epigenetic mechanisms underlying stress-induced depression [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2021, 156: 87-126.
- 31 Maitra S, Khandelwal N, Kootar S, et al. Histone lysine demethylase JMJD2D/KDM4D and family members mediate effects of chronic social defeat stress on mouse hippocampal neurogenesis and mood disorders [J]. *Brain Sci*, 2020, 10 (11): 833.
- 32 Mahanna-Gabrielli E, Schenning KJ, Eriksson LI, et al. State of the clinical science of perioperative brain health: report from the American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative Summit 2018 [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123 (4): 464-478.
- 33 Liu Y, Song F, Yang Y, et al. Mitochondrial DNA methylation drift and postoperative delirium in mice [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, 39 (2): 133-144.
- 34 Holtkamp C, Koos B, Unterberg M, et al. A novel understanding of postoperative complications: in vitro study of the impact of propofol on epigenetic modifications in cholinergic genes [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (5): e0217269.
- 35 Yamanashi T, Nagao T, Wahba NE, et al. DNA methylation in the inflammatory genes after neurosurgery and diagnostic ability of post-operative delirium [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11 (1): 627.
- 36 Luo FQ, Min J, Wu JM, et al. Histone deacetylases may mediate surgery-induced impairment of learning, memory, and dendritic development [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57 (9): 3702-3711.
- 37 Huang CM, Cai JJ, Jin SW, et al. Class IIa HDAC downregulation contributes to surgery-induced cognitive impairment through HMGB1-mediated inflammatory response in the hippocampi of aged mice [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2301-2315.

(责任编辑: 孟晓彤)

(上接第 161 页)

- 10 Holmes JF, Kelley KM, Kuppermann N. The FAST examination for children with abdominal trauma-reply [J]. *JAMA*, 2017, 318 (14): 1394-1395.
- 11 Sakamoto R, Matsushima K, de Roulet A, et al. Nonoperative management of penetrating abdominal solid organ injuries in children [J]. *J Surg Res*, 2018, 228: 188-193.
- 12 Benjamin E, Cho J, Recinos G, et al. Negative computed tomography can safely rule out clinically significant intra-abdominal injury in the asymptomatic patient after blunt trauma: prospective evaluation of 1193 patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84 (1): 128-132.
- 13 Fu CY, Bajani F, Bokhari M, et al. How long of a postponement in surgery can a blunt hollow viscus injury patient tolerate? A retrospective study from the National Trauma Data Bank [J]. *Surgery*, 2022, 171 (2): 526-532.
- 14 Fu CY, Bajani F, Bokhari M, et al. Age itself or age-associated comorbidities? A nationwide analysis of outcomes of geriatric trauma [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2022, 48 (4): 2873-2880.
- 15 Fu CY, Bajani F, Bokhari M, et al. Obesity may require a higher level of trauma care: a propensity-matched nationwide cohort study [J]. *Prehosp Emerg Care*, 2021, 25 (3): 361-369.
- 16 Fu CY, Bajani F, Bokhari M, et al. Obesity is associated with worse outcomes among abdominal trauma patients undergoing laparotomy: a propensity-matched nationwide cohort study [J]. *World J Surg*, 2020, 44 (3): 755-763.
- 17 Neto AS, Hemmes SNT, Barbas CSV, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (12): 1007-1015.
- 18 Holmes JF, Lillis K, Monroe D, et al. Identifying children at very low risk of clinically important blunt abdominal injuries [J]. *Ann Emerg Med*, 2013, 62 (2): 107-116.
- 19 Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal Sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303 (1): L20-L32.
- 20 赵鹏跃, 李宇轩, 朱圣宇, 等. 脓毒症患者死亡危险因素研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (4): 505-509.

(责任编辑: 施晓亚)