

• 综 述 •

DNA 损伤修复与特发性肺纤维化关系的研究进展*

李永霞 综述, 江 宇[△] 审校

(重庆医科大学附属大学城医院呼吸科, 重庆 401331)

[摘要] 特发性肺纤维化(IPF)是一种能导致肺功能进行性损伤的间质性肺疾病。目前病因尚不明确, DNA 损伤修复在 IPF 的发病机制中可能起着重要作用。细胞受到外界刺激导致 DNA 损伤时, DNA 修复蛋白被激活并发挥修复功能, 其过程主要由多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1 及多种细胞因子介导, 最终使受损 DNA 得到修复。该文就 DNA 损伤修复与 IPF 关系的研究进展进行综述。

[关键词] DNA 损伤修复; 特发性肺纤维化; 关系研究; PARP-1; NF- κ B; TGF- β 1

DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 03. 023 中图分类号: R56

文章编号: 1009-5519(2023)03-0477-05 文献标识码: A

Research progress on the relationship between DNA damage repair
and idiopathic pulmonary fibrosis*

LI Yongxia, JIANG Yu[△]

(Department of Respiratory, University-Town Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing 401331, China)

[Abstract] Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an interstitial lung disease that can cause progressive damage to lung function. At present, the etiology is still unclear, and DNA damage repair may play an important role in the pathogenesis of IPF. When cells are damaged by external stimuli, DNA repair proteins are activated and play the repair function. The process is mainly mediated by poly (ADP-ribose) polymerase-1 and various cytokines, and finally the damaged DNA is repaired. The article reviews the research progress of the relationship between DNA damage repair and IPF.

[Key words] DNA damage repair; Idiopathic pulmonary fibrosis; Relationship research; Poly (ADP-ribose) polymerase-1; Nuclear factor kappa-B; Transforming growth factor- β 1

特发性肺纤维化(IPF)是一种病因不明的间质性肺疾病,其特征是肺泡上皮细胞及肺成纤维细胞异常活化增殖、分泌过多的细胞外基质(ECM),导致进行性呼吸困难、呼吸衰竭甚至死亡。近年来,IPF 发病率呈上升趋势,目前病因仍不明确,尚无有效的治疗及预防措施,且此病预后极差,如不进行干预,确诊后的中位生存期仅为 2~3 年^[1]。因此,明确 IPF 的发病机制对寻求有效治疗靶点显得十分必要,更是人类对健康的迫切要求。

1 IPF 的发病机制

目前,IPF 的确切发病机制尚不清楚。最近的研究发现,环境因素、遗传因素、炎症反应、病毒感染、氧化应激等均在 IPF 的发病机制中起着重要作用^[2-8]。一些流行病学研究表明,环境暴露对 IPF 的发展起着

至关重要的作用。IPF 的发病与烟草、二氧化硅、金属粉尘之间存在显著相关性^[2]。病毒、真菌和细菌等微生物在 IPF 的发病机制中也发挥了作用。IPF 患者与健康人相比,菌群组成较为不平衡^[3]。

IPF 的发生也与遗传和基因型有关,研究表明高达 1/5 的 IPF 患者其家庭成员也患有肺纤维化。IPF 中肺成纤维细胞与凋亡有关的某些凋亡相关基因的启动子区域高度甲基化有关,低甲基化与 p53 诱导凋亡的成纤维细胞释放的应激反应蛋白 TP53INP1 上调有关^[2]。MUC5B 也被证明与家族性间质性肺炎和散发性 IPF 高度相关。还有报道 TERT、TERC 等位点也与 IPF 的发生密切相关^[2]。作者对 IPF 表观遗传学的认识不断增加,这可能会发现新的治疗方法,比如表观遗传学基因调节剂的运用,也许可以有效地

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0359)。

[△] 通信作者, E-mail: 272192359@qq.com。

预防或延缓肺纤维化的进展。炎症反应被认为是 IPF 发病的重要组成部分,在整个 IPF 发生过程中,特别是早期炎症阶段,多种炎症因子参与其中,如核转录因子(NF- κ B)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、白细胞介素-8(IL-8)等^[4-5]。当机体受到损伤时,巨噬细胞立即产生细胞因子参与炎症反应,随后募集成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞进行修复,而机体受到持续性损伤时,可能造成肺上皮细胞受损、炎症细胞浸润和细胞因子网络调控失衡,从而导致肺纤维化的发生^[5]。

肺组织处于含氧环境,比其他组织更容易受到氧化应激损伤,有研究显示,氧化、抗氧化机制失衡是 IPF 发病机制之一^[6-7]。高浓度的活性氧会导致肺泡上皮细胞膜相结构脂质双层的稳定性降低,使 DNA 单链断裂或破坏,促进含硫蛋白质的交联,使多肽直接断裂成片段,导致细胞损伤和坏死。坏死细胞释放出细胞内的物质,诱导炎症反应并产生更多活性氧进一步损伤邻近组织,可能引起 IPF^[8]。而其中涉及的 DNA 损伤也是可能造成 IPF 发生、发展的重要因素,但目前相关报道较少。

2 DNA 损伤修复与多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1 (PARP-1)

当细胞受到外源性或内源性因素攻击时会发生 DNA 损伤, DNA 损伤方式包括 DNA 单链断裂和 DNA 双链断裂。如果 DNA 单链断裂不能及时修复则可能发展为 DNA 双链断裂,且 DNA 双链断裂较为严重,修复较慢也较困难,可能引发细胞功能障碍甚至细胞死亡^[9]。

PARP-1 是细胞中最丰富的 PARP 酶,其产生长而分支的多聚二磷酸腺苷核糖(PAR),共价连接到参与基因转录、DNA 损伤修复和细胞凋亡信号传导的靶蛋白上。PARP-1 与其他 DNA 损伤修复蛋白(PARP-2, PARP-3)不同,其 N-末端(NTR)较长(\geq 500 个残基),且与 DNA 亲和力较高,因此 PARP-1 在 DNA 损伤修复机制中发挥关键作用,其反应快速而有效,被称为 DNA 损伤的传感器。哺乳动物的 PARP-1 是一种由 6 个不同结构域组成的酶,不同结构域分别发挥着 DNA 结合、催化和调节功能^[9]。PARP-1 锌指结构域具有识别 DNA 损伤功能,这对 PARP-1 的激活至关重要。PARP-1 的 2 个同源锌指结构域 F1 和 F2 识别损伤的 DNA, F1 是 PARP-1 激活的核心参与者, F2 在 PARP-1 激活中的确切作用尚不清楚。研究表明, F1 和 F2 与 DNA 的相互作用相似,但 F1 和 F2 对 DNA 的亲和力并不相同, F1 的 DNA 亲和力明显低于 F2, 但 F1 对 PARP-1 的 DNA 损伤依赖性激活至关重要, 而 F2 对 PARP-1 的激活可有可无, F2 对 DNA 的高结合亲和力表明 F2 对

PARP-1 定位和 DNA 断裂的维持有重要作用。锌指结构域 F3 不直接与 DNA 结合,但其对 PARP-1 激活也很重要,其包含介导结构域间接接触的关键残基,并且在 DNA 损伤依赖性激活时对 PARP-1 组装至关重要^[9]。PARP-1 激活导致 PARP-1 结构塌陷,其中锌指结构域 F1 和 F3、WGR 结构域和催化(CAT)结构域共同与受损 DNA 结合。CAT 结构域包括 2 个子结构域:螺旋(HD)结构域和 ART 结构域。WGR 结构域是一个 DNA 结合结构域,位于 CAT 结构域附近,与 5'-磷酸化位点结合,诱导调节 HD 结构域构象变化,参与 DNA 损伤依赖性激活^[10]。

PAR 以辅酶 I(NAD⁺)为底物,由 PARPs 合成,在细胞应激反应中最常见。在 DNA 损伤时,PARP-1 以 NAD⁺ 作为底物,催化单腺苷核糖或 PAR 与各种受体蛋白结合,这是响应 DNA 损伤的最早事件^[11]。随后 DNA 修复蛋白和核酸酶被招募到损伤部位,进行 DNA 损伤修复。PARP-1 对 DNA 单链断裂及 DNA 双链断裂均可进行修复,其参与 DNA 损伤修复的方式有多种,主要包括同源重组、非同源末端结合、错配修复、碱基切除修复(BER)和核苷酸切除修复^[12]。其中最常见的是 PARP-1 通过 BER 参与 DNA 单链断裂修复,当 DNA 在各种因素作用下(如烷化剂)发生单链断裂,PARP-1 能迅速识别这些断裂,识别并结合在 DNA 单链缺口上,介导支架蛋白 XRCC1 聚集,在断裂部位与其他核心因子(如 DNA 连接酶 III 和 DNA 聚合酶 β 等)组装,以进行 DNA 损伤修复^[13]。PARP-1 如何参与 DNA 双链断裂的修复目前仍不清楚。现报道关于 PARP-1 参与 DNA 双链断裂修复的机制有 2 种:第一种是 PARP-1 通过参与同源重组修复直接调节 DNA 双链断裂修复,第二种是 PARP-1 通过 BER 等参与 DNA 单链断裂修复,间接影响 DNA 双链断裂修复^[12]。

PARP-1 对 DNA 损伤修复有重要意义, DNA 损伤较轻微时, PARP-1 激活可促进 DNA 修复,维持了细胞的完整性,使细胞得以存活。抑制 PARP-1 的活性可使 DNA 损伤无法及时得到修复,出现损伤加重甚至 DNA 双链断裂等严重情况,最终造成染色体不稳导致细胞凋亡或坏死^[14]。目前, PARP-1 抑制剂已被用于临床,可以作为化疗药物、免疫治疗和放射治疗的增强剂^[14]。PARP-1 抑制剂的靶向治疗目前在临床上也被广泛运用于治疗恶性肿瘤,如乳腺癌和卵巢癌。在小细胞肺癌(SCLC)中,在临床前模型中, PARP-1 抑制剂和基于铂的化疗相结合显示出优于单独化疗的疗效^[15]。PARP-1 抑制剂的出现改变了医生对各种恶性肿瘤患者的临床管理方式,给肿瘤患者带来了新的治疗方案选择,对改善患者预后及延长生

存期有一定帮助,但 PARP-1 抑制剂这些药物的长期毒性还需要进一步深入研究。

3 PARP-1 与 NF- κ B

免疫反应和炎性反应的调节是一个复杂的生理过程,对维持生物体的内环境稳定有重要意义。没有免疫反应和炎性反应,机体就无法在充满病原体的世界中生存。炎性反应由一系列复杂的炎症介质参与,各种炎症因子紧密协调才能维持机体适当和及时的反应,不会出现可能对宿主造成损害的过度反应。如果长期存在不适当或过度免疫反应和炎性反应,机体将因这些生理反应造成损害,甚至死亡。因此,促炎和抗炎机制必须维持平衡,人体才能在引发免疫和炎性反应的环境刺激下生存。人体内有許多机制来调节炎性反应。NF- κ B 长期以来一直被视为炎性反应过程中的中心介质。NF- κ B 对免疫和炎性反应中涉及的多种基因表达的调节起着关键作用,包括细胞因子、细胞黏附分子、补体因子和多种免疫受体^[16-17]。

目前,研究最多形式的 NF- κ B 是由 2 个亚基 p50 (NF- κ B1)和 p65 (RelA)组成的异二聚体。细胞未受到刺激时,NF- κ B 与细胞质中的 κ B 蛋白抑制剂(I κ B)结合处于未激活状态,当细胞受到细胞因子[如 IL-1、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脂多糖等]、紫外线、氧化剂等刺激,丝氨酸/苏氨酸激酶诱导 I κ B 磷酸化,随后发生降解,I κ B 降解后会释放 NF- κ B 二聚体并暴露 p50 和 p65 的核定位序列,导致 NF- κ B 移位进入细胞核,与染色质中特定 κ B 共有序列结合,并激活特定的基因亚群,从而启动靶基因的转录。NF- κ B 的激活可诱导趋化因子(MCP-1)、细胞因子(TNF- α 、IL-6)和基质金属蛋白酶(MMPs)的转录,介导炎性反应和纤维化的发生^[17-18]。

许多报道表明,PARP-1 在 NF- κ B 介导的炎性反应中有重要作用。PARP-1 可调节 NF- κ B 等炎症信号转导途径,调节和增强 NF- κ B 转录活性,进一步促进 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等多种炎症因子的表达,NF- κ B 途径是 PARP-1 调节炎症的中心途径^[19-20]。PARP-1 基因敲除动物或 PARP-1 抑制剂已被证明可减少炎性反应^[21]。有报道表明在急性髓系白血病患者治疗中,PARP-1 抑制剂奥拉帕尼可以减弱 NF- κ B 途径的活性,并降低蒽环类抗肿瘤药物诱导的 DNA 损伤反应^[22]。近年来,PARP-1 也被报道是特异性 NF- κ B 依赖性基因激活所必需的,在体内可作为 NF- κ B 的共激活剂,PARP-1 通过不同的结构域与 NF- κ B 的 2 个亚基(p65 和 p50)相互作用,并在体内与 p50 和 p65 一起形成稳定的免疫可沉淀核复合物,从而在炎性反应中发挥作用^[23]。还有一些研究表明,持续的 DNA 损伤可导致 PARP-1 过度激活,导致细胞 NAD

的耗竭,而 NAD⁺再合成会导致细胞三磷酸腺苷储备耗尽,使能量代谢受损,细胞和线粒体功能障碍,最终导致细胞坏死。其中 DNA 损伤导致的 PARP-1 过度激活可以产生炎症反馈环,PARP-1 通过调节 NF- κ B 的表达促进 NF- κ B 介导的炎性反应,NF- κ B 通路的激活提高诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的水平,从而增加体内一氧化氮(NO)的生成,导致严重的氧化应激。氧化应激增加时产生的自由基过氧化产物,导致细胞膜破坏,最终可能导致细胞死亡^[24]。

4 NF- κ B、TGF- β 1 与 IPF

TGF- β 是一种多功能细胞因子,参与多种生物学过程,调节各种细胞的增殖、分化、凋亡、黏附和迁移,如巨噬细胞、活化的 T 细胞和 B 细胞、未成熟的造血细胞、中性粒细胞和树突状细胞。TGF- β 由 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 异构体组成,尽管 3 种 TGF- β 亚型结构相似,但它们介导不同的生物学反应。因其细胞组织特异性表达,它们分别与特定的分子和受体的特异性结合发挥作用。除了生理效应外,TGF- β 已被证明在免疫调节疾病的发病机制中起重要作用。TGF- β 1 是一种抗炎因子,对正常发育、组织修复和维持器官功能至关重要,在组织损伤时 TGF- β 1 会发生上调^[25]。TGF- β 1 的上调发生在许多炎症性肺疾病中,例如慢性阻塞性肺疾病、哮喘和 IPF。多种促炎细胞因子可在转录水平上调节 TGF- β 1 的表达(如 IL-1 β 、TNF- α 等),TGF- β 1 作为 NF- κ B 的下游因子,活化的 NF- κ B 可增加 TGF- β 1 的表达。TGF- β 1 启动子上存在 AP-1 和 NF- κ B 结合位点,在 IL-1 β 的刺激下,p65 NF- κ B 和 c-jun AP-1 被招募到 TGF- β 1 启动子的特定结合位点(κ B3 位点),随后组蛋白 H4 和 H3 在 TGF- β 1 启动子的不同区域高度乙酰化,最后导致 TGF- β 1 活化参与炎性反应和纤维化的发生、发展^[26]。

研究表明,TGF- β 1 在肺纤维化发生、发展过程中起到十分重要的作用。在多种因素导致的肺纤维化中(包括博来霉素、环磷酰胺和射线)均发现 TGF- β 1 含量增高,并且目前认为 TGF- β 1 是肺纤维化发生、发展的中心环节。其在肺纤维化中的主要作用:趋化并促进成纤维细胞;刺激成纤维细胞合成大量合成胶原蛋白;趋化炎性细胞及单核巨噬细胞,合成释放细胞因子;诱导肺泡上皮细胞过度增殖和上皮间质转化(EMT),从而导致 ECM 调控失衡 ECM 沉积。TGF- β 信号传导可分为 Smad 依赖性途径和非 Smad 依赖性途径。TGF- β 1 的促纤维化作用主要是通过 Smads 途径来完成的^[27]。

TGF- β 通过与受体复合物结合启动细胞内信号传导,受体复合物包含 2 种跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶,

称为转化生长因子- β 受体 I 型(TGF β R I)和转化生长因子- β 受体 II 型(TGF β R II)。TGF β R II 是一种组成性活性激酶,而 TGF β R I 激酶需要被 TGF β R II 激酶激活。在大多数细胞类型中,TGF- β 直接与 TGF- β R II 结合。TGF β R II 结合的 TGF- β 随后被 TGF β R I 识别,后者被招募到复合物中,并被 TGF β R II 磷酸化。目前已知的有三类 Smads,包括受体调节型 Smads(R-Smads)、共同介导型 Smads(CoSmads)和抑制型 Smads(I-Smads)。Smad1、Smad3、Smad5 和 Smad8 属于 R-Smads,它们可以通过磷酸化 TGF β R I 直接被激活,与 Smad4 形成异源低聚复合物。Smad6 和 Smad7 属于 I-Smads,它们可通过与 TGF- β R I 相互作用来调节 R-Smads 的活性,主要阻止 R-Smads 磷酸化并通过泛素蛋白酶降解途径将其降解^[27]。TGF- β 1 信号转导分两步:即 TGF- β 1 与其受体结合及受体的活化和 Smads 蛋白的激活。在细胞外,大多数 TGF- β 1 处于潜在的形式,或者以潜伏相关肽(LAP)的形式保持失活状态。活化后 TGF- β 1 从 LAP 上释放,以同源二聚体形式与 TGF- β R II 结合,同时与 I 型受体结合导致受体异质二聚体的激活,启动下游信号通路。活化的 TGF- β R I 使 Smad2 和 Smad3 分子磷酸化,Smad2、Smad3 与 Smad4 分子结合,形成 Smad 复合物转移至核内,与各种转录因子相互作用调控相关基因的转录。最终导致目标基因的激活,参与细胞分化、增殖、迁移、EMT 等,而 Smad7 对 TGF- β 信号转导途径均起抑制作用,因此有人认为 Smad7 的上调可能是潜在 TGF- β 1 保护细胞免受炎症侵袭和纤维化的重要机制^[27-28]。Smad 还可与包括 NF- κ B 在内的其他细胞因子相互作用,以调节炎症和纤维化的发生、发展。

目前认为持续慢性炎症反应是肺纤维化发展的驱动力,因为其启动了纤维化阶段。NF- κ B 在炎症中起着非常重要的作用,参与炎症反应的中心环节,通过调节其靶炎症细胞因子、黏附分子和促炎酶促进肺组织的纤维化。活化的 NF- κ B 还可以通过提高其下游 TGF- β 1 的水平,进一步促进肺纤维化的发生。因此,NF- κ B 信号通路通过炎症反应参与了 IPF 的病理生理过程。

总之,TGF- β /Smad 信号和 NF- κ B 途径是介导 IPF 发生、发展的重要途径。

5 小 结

越来越多的证据显示,DNA 损伤及修复可能导致 IPF 的发生、发展,当发生 DNA 损伤时,PARP-1 立即识别并与缺口处结合,募集多种细胞因子进行修复,同时也会发生炎症反应,NF- κ B 作为 PARP-1 的共激活因子也参与其中,并且 NF- κ B 可通过激活下游

分子 TGF- β 1 进一步促进纤维化的发生。目前,IPF 还没有有效的治疗方法,在理论上,作用于上述细胞因子及其信号通路的药物联合应用可能为 IPF 提供了新的治疗途径和机会。因此,建立与临床病程相匹配的肺纤维化动物模型是进一步寻找潜在治疗药物的关键环节。

参考文献

- [1] BIONDINI D, BALESTRO E, SVERZELLATI N, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF): An overview of current and future therapeutic strategies[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(4): 405-414.
- [2] MEYER K C. Pulmonary fibrosis, part I: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(5): 343-359.
- [3] CHIOMA O S, DRAKE W P. Role of microbial agents in pulmonary fibrosis[J]. *Yale J Biol Med*, 2017, 90: 219-227.
- [4] DELLA LATTA V, CECCHETTINI A, DEL RY S, et al. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 97: 122-130.
- [5] SGALLA G, IOVENE B, CALVELLO M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 32.
- [6] DOWNS C A, JOHNSON N M, TSAPRAILIS G, et al. RAGE-induced changes in the proteome of alveolar epithelial cells[J]. *J Proteomics*, 2018, 177: 11-20.
- [7] ELSHERBINY N M, SAID E, ATEF H, et al. Renoprotective effect of calycosin in high fat diet-fed/STZ injected rats: Effect on IL-33/ST2 signaling, oxidative stress and fibrosis suppression[J]. *Chem Biol Interac*, 2020, 315: 108897.
- [8] 钟长军, 李琳, 李俊, 等. 氧化应激在特发性肺纤维化中的作用及其机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(2): 169-172.
- [9] PANDEY N, BLACK B E. Rapid detection and signaling of DNA damage by PARP-1[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(9): 744-757.
- [10] OBAJI E, MAKSIMAINEN M M, GALERA-PRAT A, et al. Activation of ARTD2/PARP2 by DNA damage induces conformational chan-

- ges relieving enzyme autoinhibition [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3479.
- [11] CHAUDHURI A R, NUSSENZWEIG A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(10):610-621.
- [12] WANG Y, LUO W, WANG Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2019, 81:102651.
- [13] CHEN A. PARP inhibitors: Its role in treatment of cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(7):463-471.
- [14] CÉSAIRE M, THARIAT J, CANDÉIAS S M, et al. Combining PARP inhibition, radiation, and immunotherapy: A possible strategy to improve the treatment of cancer? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 3793.
- [15] LALLO A, FRESE K K, MORROW C J, et al. The combination of the PARP inhibitor olaparib and the WEE1 inhibitor AZD1775 as a new therapeutic option for small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24:5153-5164.
- [16] LIU T, ZHANG L, JOO D, et al. NF-kappaB Signaling in Inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2:17023-17032.
- [17] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF-kappaB: At the borders of autoimmunity and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:716469.
- [18] PANDEY N, BLACK B E. Rapid detection and signaling of DNA damage by PARP-1 [J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(9):744-757.
- [19] MENG T, WANG J, TANG M, et al. Diabetes mellitus promotes atrial structural remodeling and PARP-1/Ikka/NF-kappaB pathway activation in mice [J]. *Diabet Metabol Syndrome Obesity: Targets Therapy*, 2021, 14: 2189-2199.
- [20] PENG S, SHEN L, TIAN M X, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by regulating the balance of Th17/Treg cells and inhibiting the NF-kappaB signaling pathway [J]. *Exper Therapeutic Med*, 2021, 21(2):134.
- [21] QUESADA A, O' VALLE F, MONTOROMOLINA S, et al. 5-aminoisoquinoline improves renal function and fibrosis during recovery phase of cisplatin-induced acute kidney injury in rats [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38: BSR20171313.
- [22] KE B, LI A, FU H, et al. PARP-1 inhibitors enhance the chemosensitivity of leukemia cells by attenuating NF-small ka, CyrillicB pathway activity and DNA damage response induced by Idarubicin [J]. *Acta Biochimica Biophysica Sinica*, 2022, 54(1):91-98.
- [23] HASSA P O, HOTTIGER M O. The functional role of poly(ADP-ribose) polymerase 1 as novel coactivator of NF-kB in inflammatory disorders [J]. *CMLS*, 2002, 59:1534-1553.
- [24] PÁLMAI-PALLAG T, BACHRATI C Z. Inflammation-induced DNA damage and damage-induced inflammation: A vicious cycle [J]. *Microbes Infect*, 2014, 16(10):822-832.
- [25] FRANGOIANNIS N. Transforming growth factor-beta in tissue fibrosis [J]. *J Exper Med*, 2020, 217(3):e20190103.
- [26] LEE K Y, ITO K, HAYASHI R, et al. NF-kappaB and activator protein 1 response elements and the role of histone modifications in IL-1beta-induced TGF-beta1 gene transcription [J]. *J Immunol*, 2006, 176(1):603-615.
- [27] FRANGOIANNIS N G. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. *Circula Res*, 2012, 110(1):159-173.
- [28] SAMARAKOON R, OVERSTREET J M, HIGGINS P J. TGF-beta signaling in tissue fibrosis: Redox controls, target genes and therapeutic opportunities [J]. *Cell Sign*, 2013, 25(1):264-268.

(收稿日期:2022-04-27 修回日期:2022-12-27)