

乙酰化修饰在特发性肺纤维化中的研究进展

杜光廉, 刘 博, 张 雨, 李蓉蓉, 吕长俊*

山东医药大学附属医院(第一临床医学院)呼吸与危重症医学科, 山东 滨州

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月16日

摘 要

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)的发病机制与蛋白质乙酰化修饰失衡相关。细胞骨架相关蛋白乙酰化异常通过调控微管/微丝稳定性促进肌成纤维细胞活化及上皮细胞凋亡; SIRT/HDAC异常可引起线粒体功能障碍加剧氧化应激与代谢紊乱。巨噬细胞极化失衡通过乙酰化介导炎症-纤维化级联反应。肺泡上皮细胞中SIRT家族通过增强抗氧化能力维持再生功能, 而成纤维细胞通过HAT/HDAC/SIRT调控网络激活TGF- β 信号通路, 驱动细胞外基质过度沉积。靶向HDAC抑制剂和SIRT激活剂的治疗策略需进一步优化其靶向性与安全性。未来研究应重点鉴定IPF发生发展过程中的关键乙酰化位点及其调控网络, 并结合单细胞蛋白质组学等新技术解析不同细胞亚群的乙酰化特征, 以期精准干预策略的开发提供新的理论依据。

关键词

特发性肺纤维化, 蛋白乙酰化, 细胞骨架重塑, 线粒体功能障碍, 成纤维细胞活化

Research Progress of Protein Acetylation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Guanglian Du, Bo Liu, Yu Zhang, Rongrong Li, Changjun Lv*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Clinical Medical College, Shandong Medical and Pharmaceutical University Hospital, Binzhou Shandong

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 16, 2026

Abstract

The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is associated with dysregulated protein acetylation modification. Aberrant acetylation of cytoskeleton-related proteins facilitates myofibroblast activation and alveolar epithelial cell apoptosis by modulating the stability of microtubules and

*通讯作者。

文章引用: 杜光廉, 刘博, 张雨, 李蓉蓉, 吕长俊. 乙酰化修饰在特发性肺纤维化中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1328-1334. DOI: 10.12677/acm.2026.1672649

microfilaments. Abnormalities in sirtuin (SIRT)/histone deacetylase (HDAC) trigger mitochondrial dysfunction, thereby exacerbating oxidative stress and metabolic disorders. Imbalanced macrophage polarization initiates an inflammation-fibrosis cascade mediated by acetylation. Within alveolar epithelial cells, the SIRT family preserves regenerative capacity via enhanced antioxidant activity, whereas fibroblasts activate the TGF- β signaling pathway through the regulatory network consisting of histone acetyltransferase (HAT)/HDAC/SIRT, leading to excessive extracellular matrix deposition. Therapeutic strategies targeting HDAC inhibitors and SIRT activators require further optimization in targeting specificity and safety. Future research should focus on identifying critical acetylation sites and elucidating their regulatory networks during the development and progression of IPF. Furthermore, advanced technologies such as single-cell proteomics may help characterize cell type-specific acetylation signatures, thereby providing novel mechanistic insights for the development of precise therapeutic interventions.

Keywords

Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Protein Acetylation, Cytoskeleton Remodeling, Mitochondrial Dysfunction, Fibroblast Activation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种慢性进行性、机制不清、病因未明的间质性肺炎,表现为肺部组织的持续性纤维化。该疾病的临床特征为不可逆的肺功能下降、咳嗽加重、呼吸困难和活动耐力下降。IPF 多发于中老年男性人群,发病率随着年龄增长而增加,预后较差,中位生存期为诊断后 2~3 年。目前临床应用的抗纤维化药物仍为 2014 年批准的尼达尼布(nintedanib)、吡非尼酮(pirfenidone)和那米司特(PDE4B),尽管其可延缓轻中度患者的肺功能下降,但无法有效降低死亡率。

蛋白质乙酰化修饰(protein acetylation modification)是通过乙酰转移酶(lysine acetyltransferase, KAT)在赖氨酸残基上添加乙酰基团(CH₃CO),这一过程可由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)逆转。乙酰化修饰通过调节蛋白质的结构、功能和相互作用在肿瘤、代谢性疾病、纤维化疾病及免疫系统等疾病中扮演着重要角色。

2. 乙酰化与细胞骨架

细胞骨架(cytoskeleton)由微管(microtubules, MTs)、微丝(microfilaments, MFs)和中间纤维(intermediate filaments, IFs)构成,既支撑细胞形态,又参与分裂、物质运输、迁移和信号转导。细胞骨架通过动态重构调控肺纤维化关键病理进程。

乙酰化修饰通过调控细胞骨架蛋白在肺纤维化中发挥作用: H3K27ac 通过稳定微丝蛋白 α -SMA 促进肌成纤维细胞活化, α -微管乙酰转移酶 1 (alpha-tubulin acetyltransferase 1, α -TAT 1)介导的微管乙酰化呈现双向调节,低乙酰化抑制 Yes-associated protein (YAP)核转位延缓纤维化,高乙酰化则诱导肺泡上皮细胞凋亡,加重纤维化。乙酰化修饰通过多种分子机制发挥作用,伊泽替米布调控微管相关蛋白 1 轻链 3B 转化重塑细胞骨架[1], Cdc42-Ptk2 轴通过肌动蛋白重组和整合素-FAK 信号维持肺泡上皮功能[2], miR-1a-3p 抑制 twinstin-1 调控 F-actin 组装[3],三者均通过不同分子通路减轻纤维化损伤。

3. 乙酰化与线粒体损伤

线粒体损伤(mitochondrial damage)是指线粒体结构与功能的异常,包括 DNA 大片段丢失、膜结构破坏、电子传递链失调以及跨膜电位异常。这些损伤通过能量代谢紊乱、活性氧(reactive oxygen species, ROS)失衡以及细胞死亡通路异常,介导多系统病变的发生。

乙酰化修饰通过动态调控线粒体功能网络影响肺纤维化病程:HDAC10 介导 Mical1/UBA52 去乙酰化加重氧化损伤[4],SIRT1 通过调节 mtNOX4/PPAR α /CPT1a 轴乙酰化[5]恢复脂代谢平衡起到保护作用,SIRT3 则通过靶向 MnSOD/PDH/AceCS [6] [7]增强抗氧化与能量代谢延缓肺纤维化的进程。这些发现揭示了线粒体-表观调控轴在肺纤维化中的调控机制。

4. 乙酰化与巨噬细胞

巨噬细胞(macrophage)源自单核细胞,广泛参与先天和适应性免疫,通过吞噬病原体、凋亡细胞及抗原呈递发挥防御功能。巨噬细胞作为先天免疫和适应性免疫的关键介质,其功能调控机制与病理生理过程密切相关。在肺纤维化中,巨噬细胞的 M1/M2 极化呈现时空特异性调控:早期 M1 型通过 CCL2/CXCL25 激活成纤维细胞,进展期 M2 型通过 TGF- β /PDGF 直接促纤维化,同时巨噬细胞又通过 IL-10 发挥组织修复作用。

乙酰化修饰通过代谢-炎症轴双向调控纤维化进程:抑制性调控方面,HDAC10 通过去乙酰化蛋白(如 Mical1、Nfia、UBA52),减少 ROS 的积累抑制 NF- κ B 信号从而减轻纤维化[4];促纤维化机制则涉及 p300/CBP 介导的高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein b1, HMGB1)乙酰化激活炎症级联反应[8],以及中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)降解 HDACs/Sirt1 破坏乙酰化稳态,加重纤维化[9]。SGK1-GSK3 β -TIP60 轴驱动 H3K27ac 诱导巨噬细胞向促纤维化表型极化,加重肺纤维化[10]。去乙酰化酶 HDAC4、HDAC9 和 SIRT1 表达下调,也可增强组蛋白乙酰化促进 M2 型巨噬细胞极化,促进肺纤维化形成。这种情境依赖性表明,巨噬细胞乙酰化网络的最终效应取决于微环境信号整合,为开发时序特异性干预策略提供了理论框架。

5. 乙酰化与肺泡上皮细胞

I 型肺泡上皮细胞(alveolar type I cell, AT1/AEC1)是进行气体交换的主要功能细胞,占据了肺部上皮表面积的大部分。II 型肺泡上皮细胞(alveolar type II cell, AT2/AEC2)则主要负责产生表面活性物质,具有自我更新和分化为 I 型肺泡上皮细胞的能力,是肺泡中的干细胞。在肺泡损伤时,II 型肺泡上皮细胞可以不断分化、增殖,修补损坏的肺泡上皮。

乙酰化修饰通过动态调控 AT2 的命运,在肺纤维化进程中发挥决定性作用。其中,不同的去乙酰化酶在维持细胞稳态与驱动纤维化中扮演着截然不同的角色。SIRT 家族的保护作用:SIRT 家族主要发挥维持细胞功能与对抗应激的保护作用。SIRT1 的活性依赖于锌转运蛋白 ZIP8 维持;当其功能受抑(如香烟烟雾诱导的 p53/H4K16ac 蓄积)时,会显著加剧线粒体功能障碍[11]。SIRT3 主要通过调控 p53/FOXO1 轴来抑制氧化应激。在病理状态下(如受成纤维细胞外泌体 miR-23b-3p 介导),SIRT3 表达下调会导致 β -catenin 发生异常乙酰化,进而激活 Wnt 信号通路[12]。SIRT6 则通过调控 PPAR α 信号,改善 AT2 细胞的脂代谢紊乱[13]。HDAC3 的促纤维化与促凋亡作用:与 SIRT 家族相反,HDAC3 的异常激活会加剧组织损伤。它不仅通过增强 TGF- β /SMAD3 信号通路直接促进纤维化[14],还能通过对整合素连接激酶进行去乙酰化,抑制下游 pAKT-S473 的活化,从而加剧 AT2 细胞的凋亡[15]。基于上述机制,靶向特定乙酰化修饰节点的干预策略展现出巨大的治疗潜力:在药物干预方面,仙茅苷可通过降解乙酰转移酶 P300 来缓解内质网应激[16];鲑鱼降钙素-1 (STC1)能够特异性诱导 SMAD7 的乙酰化,从而有效阻断 TGF- β 促

纤维化通路[17]。此外,由 SIRT1/3 共同调控的 mtROS-DDR-Wnt 轴,也为未来开发“代谢-表观”联合干预策略提供了重要的新靶点[12]。

6. 乙酰化与成纤维细胞

成纤维细胞(fibroblast)是结缔组织中最常见的细胞类型,广泛存在于皮肤、肌肉、肝脏等组织中。它们的主要功能是合成和分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM),尤其是胶原蛋白,提供组织的力学支持和结构稳定性。此外,成纤维细胞通过分泌生长因子和细胞因子调节细胞间的通讯和炎症反应,参与伤口愈合、组织再生与修复。在正常生理状态下,成纤维细胞通过调节 ECM 重组维持组织功能,且 TGF- β 通过生化与机械信号调控其活性[18] [19]。

在肺纤维化进程中,组蛋白乙酰化修饰网络通过精细调控细胞命运和关键信号通路,在重构促纤维微环境与维持组织稳态之间发挥着核心调控作用。促纤维化基因的异常转录主要由 HDAC 家族与 HAT 家族的协同驱动完成。在 HDAC 家族中,HDAC2 的磷酸化失稳会导致 H3K9 位点的超乙酰化,进而诱导结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的高表达及 ECM 的病理性积累[20];与此同时,HDAC3 表现出多维度的促纤维化效应,它不仅能通过稳定 Notch1/STAT1 信号并抑制 miR-19a-3p/IL17RA 通路来增强促纤维基因表达,还能作为机械张力感受分子响应基质硬度变化,协同上调 Col1A1 等核心基底基因的转录[21]。与之相呼应,以 p300/CBP 为代表的 HAT 家族主要通过催化 H3K27 乙酰化上调 ACTA2 和 Col1A1 的表达,并与 H4K16 的去乙酰化状态形成交互网络,共同驱动成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,触发 Nox4 依赖性的氧化应激反应[22]。与上述驱动因素相对,抗纤维化的 SIRT 家族通过多条途径构建起复杂的拮抗网络。SIRT1 展现出强大的多效性保护作用,它不仅能通过 H3K9/14 的去乙酰化抑制 IL-11 促纤维信号,并直接介导 Smad3 去乙酰化以阻断 TGF- β 经典通路的传导[23];还能显著降低 TNF- α 与 IL-1 β 等炎症因子水平,抑制 α -SMA 与 IV 型胶原的沉积[24]。此外,SIRT1 还通过精准调控 Nrf2/FOXO3 抗氧化轴及 mtNOX4/PPAR α 介导的脂代谢平衡,维持肺部细胞的氧化还原稳态[25] [26]。SIRT3 则侧重于通过胞间通讯发挥作用,其通过激活巨噬细胞中的 FOXO3A 信号轴,可诱导过度活化的肌成纤维细胞发生凋亡,从而促进纤维化组织的修复与逆转[27]。基于乙酰化修饰在纤维化网络中的关键地位,针对相关调控酶的靶向干预已成为当前的研究热点。研究证实,HDAC 抑制剂 CUDC-907 可通过联合抑制 PI3K/AKT 信号通路发挥显著的抗纤维化疗效[28];而针对 p300 的特异性抑制剂则能精准阻断 H3K27 位点的病理性乙酰化修饰[29]。值得注意的是,针对特定细胞群体的精准打击也初见成效,例如 SIRT1 抑制剂被发现能通过稳定 Ku70-FLIP 复合体,特异性地诱导已纤维化的细胞发生凋亡[30]。这些发现共同阐明了乙酰化调控网络在肺纤维化中的系统性机制,为未来开发高效、精准的临床治疗策略奠定了坚实的理论基础。

7. 讨论与展望

尽管现有研究普遍认为乙酰化失衡促进 IPF 进展,但不同研究结果仍存在一定差异。例如,微管乙酰化在部分研究中表现出抑制 YAP 活化、减轻纤维化的作用,而在另一些研究中则促进肺泡上皮细胞凋亡并加重纤维化,提示乙酰化效应具有明显的细胞类型和疾病阶段依赖性。此外,HDAC 家族成员在不同细胞中的作用并不完全一致,部分 HDAC 亚型具有促纤维化效应,而部分成员则可能参与维持细胞稳态。因此,单纯将 HDAC 视为统一的治疗靶点可能存在局限性。

从病理生理学角度来看,乙酰化修饰可能通过“细胞骨架重塑-线粒体功能障碍-免疫炎症失衡-成纤维细胞活化”的连续调控网络驱动 IPF 进展。其中,肺泡上皮细胞损伤可能是启动环节,而巨噬细胞极化和成纤维细胞持续活化则共同促进纤维化微环境形成。未来需进一步明确各环节之间的因果关系

及关键调控节点。

8. 总结

IPF 的发生发展与蛋白质乙酰化修饰的动态失衡密切相关。乙酰转移酶与去乙酰化酶通过调节底物蛋白的乙酰化状态,在亚细胞及细胞层面介导了肺纤维化的病理进程。

在亚细胞层面,乙酰化修饰异常直接导致细胞骨架重构并诱发线粒体功能障碍,进而引发细胞代谢紊乱与持续的氧化应激。在效应细胞层面,乙酰化修饰网络呈现出细胞特异性的调控特征:其介导了巨噬细胞的极化失衡与炎症级联反应,削弱了 AT2 的再生修复能力,并激活成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化,最终造成 ECM 的过度沉积。其中,HDAC 家族与 HATs 普遍表现出促纤维化作用,而 SIRT 家族主要通过抗氧化与代谢调控发挥抗纤维化效应。

综上所述,靶向调控乙酰化修饰酶(如应用 HDAC 抑制剂或 SIRT 激活剂)是干预 IPF 的潜在途径。然而,目前乙酰化靶向药物的临床转化仍面临诸多挑战。以 HDAC 抑制剂为例,由于 HDAC 家族广泛参与正常生理过程,泛 HDAC 抑制可能引起胃肠道反应、骨髓抑制及心脏毒性等不良反应,同时缺乏组织和细胞特异性也限制了其长期应用。未来可通过开发 HDAC3、HDAC6 等亚型特异性抑制剂,以及构建脂质纳米颗粒、雾化吸入制剂等肺靶向递送系统,提高药物在病变肺组织中的富集效率并降低全身毒性。此外,基于 IPF 多通路协同致病的特点,乙酰化靶向药物与现有抗纤维化药物(如尼达尼布、吡非尼酮)联合应用,或与抗氧化、代谢重塑及免疫调节策略联合干预,可能获得更优的治疗效果,其具体机制和安全性仍需进一步研究验证。

基金项目

国家自然科学基金(国家级项目,项目名称:基于蛋白质液-液相分离和翻译后修饰探讨 circCACNA1D 的核输出及其靶向 M2 型丙酮酸激酶的构象转换促进肺纤维化发生的机制,项目编号:82370079);国家自然科学基金(国家级项目,项目名称:CAPZB 去琥珀酰化破坏自身相分离介导 F-actin-YAP1-HDAC8-CAPZB-F-actin 正反馈环路促进特发性肺纤维化发生的机制,项目编号:82500104);国家中医药管理局科技司共建科技项目(国家级部门项目,项目名称:抗肺纤维化药物肺复康颗粒的研发,项目编号:GZY-KJS-SD-2023-092)。

参考文献

- [1] Lee, C., Kwak, S.H., Han, J., Shin, J.H., Yoo, B., Lee, Y.S., *et al.* (2024) Repositioning of Ezetimibe for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal*, **63**, Article 2300580. <https://doi.org/10.1183/13993003.00580-2023>
- [2] Shiraishi, K., Shah, P.P., Morley, M.P., Loebel, C., Santini, G.T., Katzen, J., *et al.* (2023) Biophysical Forces Mediated by Respiration Maintain Lung Alveolar Epithelial Cell Fate. *Cell*, **186**, 1478-1492.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.010>
- [3] Li, Y., Shi, T., Li, X., Sun, H., Xia, X., Ji, X., *et al.* (2022) Inhaled Tire-Wear Microplastic Particles Induced Pulmonary Fibrotic Injury via Epithelial Cytoskeleton Rearrangement. *Environment International*, **164**, Article 107257. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107257>
- [4] Tian, Y., Shi, H., Zhang, D., Wang, C., Zhao, F., Li, L., *et al.* (2023) Nebulized Inhalation of LPAE-HDAC10 Inhibits Acetylation-Mediated ROS/NF- κ B Pathway for Silicosis Treatment. *Journal of Controlled Release*, **364**, 618-631. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.10.018>
- [5] Ma, X., Jiang, M., Ji, W., Yu, M., Tang, C., Tian, K., *et al.* (2024) The Role and Regulation of SIRT1 in Pulmonary Fibrosis. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 338. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09296-w>
- [6] Li, N., Xiong, R., Li, G., Wang, B. and Geng, Q. (2023) PM2.5 Contributed to Pulmonary Epithelial Senescence and Ferroptosis by Regulating USP3-SIRT3-P53 Axis. *Free Radical Biology and Medicine*, **205**, 291-304. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.06.017>

- [7] Tian, Y., Duan, C., Feng, J., Liao, J., Yang, Y. and Sun, W. (2023) Roles of Lipid Metabolism and Its Regulatory Mechanism in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **155**, Article 106361. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106361>
- [8] Wang, M., Gauthier, A., Daley, L., Dial, K., Wu, J., Woo, J., *et al.* (2019) The Role of HMGB1, a Nuclear Damage-Associated Molecular Pattern Molecule, in the Pathogenesis of Lung Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, **31**, 954-993. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7818>
- [9] Zheng, S., Bulut, G.B., Kummarapurugu, A.B., Ma, J. and Voynow, J.A. (2024) Neutrophil Elastase Degrades Histone Deacetylases and Sirtuin 1 in Primary Human Monocyte Derived Macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 4265. <https://doi.org/10.3390/ijms25084265>
- [10] Wu, J., Gong, L., Li, Y., Liu, T., Sun, R., Jia, K., *et al.* (2024) SGK1 Aggravates Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Triggering H3k27ac-Mediated Macrophage Reprogramming and Disturbing Immune Homeostasis. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 968-986. <https://doi.org/10.7150/ijbs.90808>
- [11] Zhang, Y., Huang, W., Zheng, Z., Wang, W., Yuan, Y., Hong, Q., *et al.* (2021) Cigarette Smoke-Inactivated SIRT1 Promotes Autophagy-Dependent Senescence of Alveolar Epithelial Type 2 Cells to Induce Pulmonary Fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **166**, 116-127. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.013>
- [12] Zhang, M., Xue, X., Lou, Z., Lin, Y., Li, Q. and Huang, C. (2024) Exosomes from Senescent Epithelial Cells Activate Pulmonary Fibroblasts via the miR-217-5p/Sirt1 Axis in Paraquat-Induced Pulmonary Fibrosis. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 310. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05094-x>
- [13] He, J., Yu, C., Shen, Y., Huang, J., Zhou, Y., Gu, J., *et al.* (2023) Sirtuin 6 Ameliorates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis via Activation of Lipid Catabolism. *Journal of Cellular Physiology*, **239**, e31027. <https://doi.org/10.1002/jcp.31027>
- [14] Xiong, R., Geng, B., Jiang, W., Hu, Y., Hu, Z., Hao, B., *et al.* (2023) Histone Deacetylase 3 Deletion in Alveolar Type 2 Epithelial Cells Prevents Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Clinical Epigenetics*, **15**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01588-5>
- [15] Wang, X., Zhang, D., Zhu, Y., Li, D., Shen, L., Wang, Q., *et al.* (2024) Protein Lysine Acetylation Played an Important Role in NH₃-Induced AEC2 Damage and Pulmonary Fibrosis in Piglets. *Science of the Total Environment*, **908**, Article 168303. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.168303>
- [16] Xie, W., Deng, L., Qian, R., Huang, X., Liu, W. and Tang, S. (2024) Curculigoside Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Epithelial Cell and Fibroblast Senescence by Regulating the SIRT1-P300 Signaling Pathway. *Antioxidants*, **13**, Article 420. <https://doi.org/10.3390/antiox13040420>
- [17] Ohkouchi, S., Kanehira, M., Saigusa, D., Ono, M., Tazawa, R., Terunuma, H., *et al.* (2022) Metabolic and Epigenetic Regulation of SMAD7 by STC1 Ameliorates Lung Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **67**, 320-333. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0445oc>
- [18] Talbott, H.E., Mascharak, S., Griffin, M., Wan, D.C. and Longaker, M.T. (2022) Wound Healing, Fibroblast Heterogeneity, and Fibrosis. *Cell Stem Cell*, **29**, 1161-1180. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.07.006>
- [19] Moretti, L., Stalfort, J., Barker, T.H. and Abeyayehu, D. (2022) The Interplay of Fibroblasts, the Extracellular Matrix, and Inflammation in Scar Formation. *Journal of Biological Chemistry*, **298**, Article 101530. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101530>
- [20] Hua, H., Wen, H., Lee, H., Weng, C., Yuliani, F.S., Kuo, H., *et al.* (2023) Endothelin-1 Induces Connective Tissue Growth Factor Expression in Human Lung Fibroblasts by Disrupting HDAC2/Sin3A/MeCP2 Corepressor Complex. *Journal of Biomedical Science*, **30**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00931-5>
- [21] Toscano-Marquez, F., Romero, Y., Espina-Ordoñez, M. and Cisneros, J. (2023) Absence of HDAC3 by Matrix Stiffness Promotes Chromatin Remodeling and Fibroblast Activation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cells*, **12**, Article 1020. <https://doi.org/10.3390/cells12071020>
- [22] Zhang, X., Liu, H., Zhou, J.Q., Krick, S., Barnes, J.W., Thannickal, V.J., *et al.* (2022) Modulation of H4K16Ac Levels Reduces Pro-Fibrotic Gene Expression and Mitigates Lung Fibrosis in Aged Mice. *Theranostics*, **12**, 530-541. <https://doi.org/10.7150/thno.62760>
- [23] Chen, Z., Xie, W., Tang, S., Lin, M., Ren, L., Huang, X., *et al.* (2024) Taraxerone Exerts Antipulmonary Fibrosis Effect through Smad Signaling Pathway and Antioxidant Stress Response in a Sirtuin1-Dependent Manner. *Phytotherapy Research*, **38**, 3720-3735. <https://doi.org/10.1002/ptr.8221>
- [24] Liu, L., Yu, N., Leng, W., Lu, Y., Xia, X. and Yuan, H. (2022) 6-Gingerol, a Functional Polyphenol of Ginger, Reduces Pulmonary Fibrosis by Activating Sirtuin1. *Allergologia et Immunopathologia*, **50**, 104-114. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i2.533>
- [25] Hua, Q. and Ren, L. (2024) The SIRT1/Nrf2 Signaling Pathway Mediates the Anti-Pulmonary Fibrosis Effect of Liquiritigenin. *Chinese Medicine*, **19**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00886-1>

-
- [26] Guo, F., Xu, F., Li, S., Zhang, Y., Lv, D., Zheng, L., *et al.* (2024) Amifostine Ameliorates Bleomycin-Induced Murine Pulmonary Fibrosis via NAD⁺/SIRT1/AMPK Pathway-Mediated Effects on Mitochondrial Function and Cellular Metabolism. *European Journal of Medical Research*, **29**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01623-4>
- [27] Rehan, M., Kurundkar, D., Kurundkar, A.R., Logsdon, N.J., Smith, S.R., Chanda, D., *et al.* (2021) Restoration of SIRT3 Gene Expression by Airway Delivery Resolves Age-Associated Persistent Lung Fibrosis in Mice. *Nature Aging*, **1**, 205-217. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00027-5>
- [28] Yu, W.C., Yeh, T.Y., Ye, C.H., *et al.* (2023) Discovery of HDAC6, HDAC8, and 6/8 Inhibitors and Development of Cell-Based Drug Screening Models for the Treatment of TGF- β -Induced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of medicinal Chemistry*, **66**, 10528-10557.
- [29] Hwang, S.Y., Park, S.Y., Hong, J.Y., *et al.* (2020) Field-Based Rational Design of P300 Histone Acetyltransferase Inhibitor and Systematic Evaluation as an Anti-Fibrotic Agent. *Chemical Communications*, **56**, 9795-9798. <https://doi.org/10.1039/d0cc03553j>
- [30] Konikov-Rozenman, J., Breuer, R., Kaminski, N. and Wallach-Dayana, S.B. (2020) CMH-Small Molecule Docks into SIRT1, Elicits Human IPF-Lung Fibroblast Cell Death, Inhibits Ku70-Deacetylation, FLIP and Experimental Pulmonary Fibrosis. *Biomolecules*, **10**, Article 997. <https://doi.org/10.3390/biom10070997>