

本文引用:王子薇,王玫斐,王琪琪,等. 组蛋白甲基化修饰与心血管疾病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(4): 286-296. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.04.002.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-04-0286-11

## 组蛋白甲基化修饰与心血管疾病

王子薇,王玫斐,王琪琪,王浩鹏,周蓉,原梓乔,赵文

郑州大学药物研究院,河南省郑州市450000

[专家简介] 赵文,郑州大学药学院/药物研究院学科特聘教授,博士生导师,主要从事心血管病理生理、药理学及新药研发。参与完成了7项美国(NIH)的重大心血管研究项目,主持美国AHA博士后基金1项;2011年至今郑州大学海外引进高层次人才,主持科技部国家重点研发计划重点专项子课题1项,国家自然科学基金面上项目4项,教育部博士学科点博导类基金1项,河南省教育厅科技创新人才项目1项和创新团队项目1项,河南省自然科学基金重点项目1项,参与国家自然科学基金重点项目1项;迄今发表SCI收录高水平研究论文70余篇,论文总引用次数超过3000次,h-index为21。兼任中国病理生理学会心血管专业委员会委员及动脉粥样硬化专业委员会常委,国际心脏研究会中国分会委员和国际动脉硬化学会中国分会副主席,中国药理学学会表观遗传药理学专业委员会常委等国家及国际学术兼职,药物关键制备技术教育部重点实验室药理学方向带头人,药学一级学科博士点药理学方向带头人,省部共建食管癌防治国家重点实验室药学方向学术骨干。



[摘要] 组蛋白甲基化修饰作为翻译后修饰之一,越来越多的研究表明其对心血管疾病(CVD)的发生发展至关重要。由于组蛋白甲基化修饰的可逆性,靶向这些修饰酶被认为可能为CVD的临床诊断和治疗提供新的策略。本文就CVD中相关的甲基化修饰及其重要调控机制进行综述,并探讨了组蛋白甲基化修饰的抑制剂在心血管领域的研究进展。

[关键词] 组蛋白甲基化修饰; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R96;R5

[文献标识码] A

### Association of histone methylation modification with cardiovascular diseases

WANG Ziwei, WANG Meifei, WANG Qiqi, WANG Haopeng, ZHOU Rong, YUAN Ziqiao, ZHAO Wen

Institute of Pharmaceutical Research, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China

[ABSTRACT] Histone methylation modification, as one of the post-translational modifications, has been increasingly shown by studies to play a crucial role in the development of cardiovascular diseases (CVD). Due to its reversibility, targeting related modifying enzymes is expected to provide new strategies for the clinical diagnosis and treatment of CVD.

This article reviews the relevant methylation modifications and their important regulatory mechanisms in CVD, and discusses the research progress of histone methylation inhibitors in the cardiovascular field.

[KEY WORDS] histone methylation modification; cardiovascular diseases; atherosclerosis

近年来,心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的总体发病率逐年上升,且发病年龄呈现年轻化趋势<sup>[1-2]</sup>。这一现象不仅严重损害了患者的生活质量,还给国家和社会带来了沉重的负担。因此,尽早发现和提供有效的临床诊治策略对改善

CVD症状和预后至关重要,这也成为心血管科研人员和临床医生重点关注的问题。随着对病患生活环境的深入研究,人们发现高血压、糖尿病、腹部肥胖和血脂异常等是CVD的主要危险因素<sup>[3]</sup>。遗传因素也与CVD高度相关。近年来,许多研究表明,

[收稿日期] 2024-04-10

[修回日期] 2024-07-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82270290);河南省自然科学基金项目(242300421197)

[作者简介] 王子薇,硕士研究生,研究方向为心衰与表观遗传修饰,E-mail:13616313998@163.com。通信作者赵文,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管与内分泌药理学,E-mail:zhaowen100@139.com。

表观遗传修饰在 CVD 治疗中展现出显著效果,组蛋白甲基化修饰在扩张型心肌病和动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)等 CVD 中的研究也日益增多,本文综述了组蛋白甲基化修饰在 CVD 中的作用及其机制。

## 1 组蛋白甲基化修饰概述

组蛋白甲基化修饰是指在相关酶的催化作用下,组蛋白上的残基被甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等修饰,这些修饰通过影响组蛋白与 DNA 双链之间的亲和力,进而改变染色质的松散或凝集状态,从而实现对一系列生物进程的调控<sup>[4]</sup>。通常将组蛋白 H3 和 H4 的 N 端赖氨酸(lysine, K)或精氨酸(arginine, R)残基上的甲基化调控称为组蛋白甲基化修饰(图 1)。该修饰通常出现在疾病早期,与扩张型心肌病和 As 等 CVD 密切相关,并涉及关键病理通路<sup>[5-7]</sup>。其之所以在心血管领域发挥重要作用,是由于受到组蛋白甲基转移酶(histone methyl-

transferase, HMT)和组蛋白去甲基化酶(histone demethylase, HDM)的严格调控<sup>[4,8]</sup>。由于组蛋白精氨酸甲基化修饰在 CVD 中的功能尚未明确,因此本文重点关注组蛋白赖氨酸的甲基化修饰。

组蛋白赖氨酸位点的重编程是赖氨酸甲基转移酶(lysine methyltransferase, KMT)和赖氨酸去甲基化酶(lysine demethylase, KDM)共同作用的结果。除组蛋白 H3 甲基转移酶类端粒沉默干扰体 1(disruptor of telomeric silencing 1-like, DOT1L)外,目前发现的 KMT 均含有保守的 SET 结构域,主要负责 H3K4、H3K9、H3K27 等位点的甲基转移<sup>[9]</sup>。而 KDM 主要分为黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)依赖的单胺氧化酶如赖氨酸去甲基化酶 1A(lysine demethylase 1A, LSD1/KDM1A)和含 JmjC 结构域家族的羟化酶,它们均作用于赖氨酸尾部特定甲基位点<sup>[10]</sup>。本文涉及的 KMT、KDM 及相关甲基化水平与 CVD 的关系汇总于表 1。

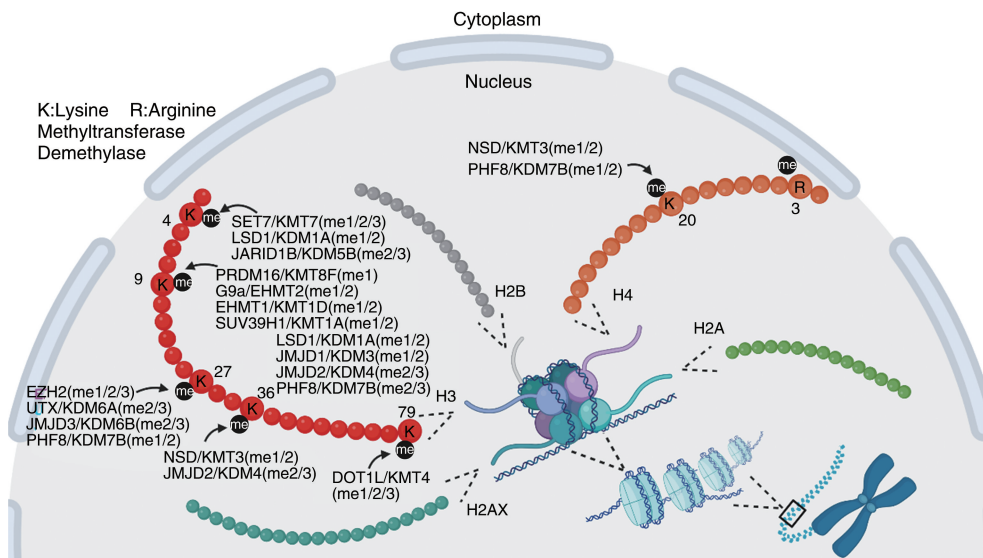


图 1. 组蛋白甲基化修饰及相关修饰酶

SET7/KMT7: SET 结构域赖氨酸甲基转移酶 7 (SET domain containing lysine methyltransferase 7); JARID1B/KDM5B: 赖氨酸去甲基化酶 5B (lysine demethylase 5B); PRDM16/KMT8F: PR 结构域蛋白 16 (PR domain-containing 16); G9a/EHMT2: 常染色质组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2 (euchromatic histone lysine methyltransferase 2); SUV39H1/KMT1A: 杂色抑制因子 3-9 同源物 1 (suppressor of variegation 3-9 homolog 1); JMJD1/KDM3: Jumonji 结构域蛋白 1 (Jumonji domain-containing protein 1); PHF8/KDM7B: 植物同源结构域指蛋白 8 (plant homeodomain finger protein 8); EZH2: 调味增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2); UTX/KDM6A: 赖氨酸去甲基化酶 6A (lysine demethylase 6A, KDM6A); NSD/KMT3: 核受体结合 SET 结构域蛋白 (nuclear receptor binding SET domain protein); H2AX: 组蛋白 H2A 变体 (histone's H2A variant)。

Figure 1. Histone methylation modification and related modification enzymes

## 2 组蛋白甲基化修饰与心血管疾病的研究进展

### 2.1 组蛋白甲基化修饰与扩张型心肌病

当心肌持续遭受病理性机械负荷或压力过载

时,会发生病理性重塑现象,导致心肌细胞体积增大,形态明显改变,心肌细胞的死亡增加<sup>[11]</sup>。除心肌细胞外,成纤维细胞也是参与心室重塑的关键细胞类型。在心脏受损应激反应中,成纤维细胞会转化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MF),并在多种病

理刺激的作用下,促进心脏重构<sup>[12-13]</sup>。心肌肥厚是心脏对压力刺激作出的最初代偿性适应反应,常伴随肥厚相关基因的激活。Papait 等<sup>[14]</sup>对处于肥厚状态的心肌细胞进行了全基因组分析,发现组蛋白 H3 的 K4、K9、K27、K79 等位点甲基化水平改变可调节主动脉弓缩窄(transverse aortic constriction, TAC)诱导的肥厚基因表达,组蛋白 H3 赖氨酸 4 三甲基化(histone H3 lysine 4 trimethylation, H3K4me3)主要分布于参与心脏功能或基因表达的调控区,并与肥厚心脏相关;而 H3K9me2/3、H3K27me3、H3K79me2 则集中于信号传导以及调节心肌结构基因的附近<sup>[14]</sup>。由此可见,不同基因的组蛋白甲基化水平与心室重塑进程密切相关(图 2),但功能基因的激活或抑制,还取决于残基修饰组蛋白的具体位点<sup>[15]</sup>。

H3K4me3 通常与转录激活有关,参与心肌细胞的成熟过程<sup>[16-17]</sup>,该位点甲基水平缺失会损害心脏对 TAC 的适应性反应,并促进心脏不良重构的发生<sup>[5]</sup>。作为首个被报道的 KDM, KDM1A 可特异性去除 H3K4/H3K9 残基上的甲基<sup>[18]</sup>。在扩张型心肌病患者中,其表达显著增加,同样,在血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)刺激下的新生大鼠心肌成纤维细胞中表达也增加。在 MF 中特异性敲除 KDM1A,可缓解 TAC 诱导的心室重塑<sup>[6]</sup>;而在 Ang II 刺激的新生大鼠心肌细胞中 KDM1A 的缺失可通过过氧化氢酶和活性氧(reactive oxygen species, ROS)依赖的方式促进心肌细胞肥大<sup>[19]</sup>。人类和小鼠中,由多种因素诱导的肥厚及衰竭心脏中 H3K9me2/3 表达下调, H3K9 去甲基化酶 KDM4A 和 KDM3A 均可促进 TAC 诱导的左心室肥大和纤维化相关基因表达<sup>[20-21]</sup>。KDM4A 还参与胎儿基因的重新表达和 LIM 蛋白家族成员 FHL1 的激活<sup>[20]</sup>。KDM3C 敲低可抑制 Ang II 诱导的心肌细胞肥大和肥厚基因表达,也通过影响 microRNA 启动子上 H3K9 甲基化水平抑制 PHF8 的转录,从而加剧病理刺激引起的心肌肥厚<sup>[22-23]</sup>。

KDM5B 是近年来发现参与病理性心脏重构的关键表观遗传介质之一,也是重要的 H3K4me2/3 去甲基化酶。无论是在 Ang II 或转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )刺激的心肌成纤维细胞中,还是在心肌梗死(myocardial infarction, MI)或在异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)诱导的小鼠病理心脏组织中, KDM5B 表达均显著上调,其调控底物 H3K4me3 水平降低<sup>[7,24]</sup>。深入探究发现 KDM5B 可介导激活转录因子 3(activating transcription factor 3, ATF3)启动子区域的 H3K4me2/3 去甲基化,

进而抑制抗纤维化基因 ATF3 表达<sup>[24]</sup>。此外,心脏成纤维细胞激活导致 KDM5B 表达上调,这与 Wnt 相关信号通路的激活有关<sup>[7]</sup>。综上所述, KDM5B 的抑制作用可上调 H3K4me3 水平,从而有助于预防 MI 及 ISO 引起的不良心脏重构。

H3K9me3 和 H3K27me3 通常与转录抑制相关。EHMT2 属 SET 蛋白家族,可影响 H3K9 和 H3K27 位点甲基化<sup>[25]</sup>。在正常心脏组织中, EHMT2 与多梳蛋白抑制复合体 2(polycomb repressive complex 2, PRC2)相互作用,促进 H3K27 的三甲基化,沉默肥厚相关基因,维持心肌细胞的稳态<sup>[26]</sup>。在 TAC 短期诱导的肥厚心肌以及去氧肾上腺素处理的新生大鼠心肌细胞中, EHMT2 表达增加。EHMT2 通过调节 H3K9me2 来抑制抗心肌肥厚因子的表达,心脏特异性敲除 EHMT2 可改善由压力过载引起的心肌肥厚<sup>[26-27]</sup>。此外, EHMT2 下调还可减轻氧-葡萄糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)诱导的心肌细胞凋亡,缓解心衰和心肌损伤的程度<sup>[28]</sup>。同时, EHMT1/2 与 PRDM16 的相互作用对于 PRDM16 抑制部分促肥厚因子至关重要<sup>[29]</sup>。这均表明在心肌肥厚的进程中,靶向干预 EHMT2 将有助于缓解不同因素诱导的心室重塑。

在 ISO 诱导的心室重塑和心功能障碍动物模型中, KMT 中的 NSD3 和 SET7 表达均明显降低。NSD3 过表达可增加心房利钠因子(atrial natriuretic factor, ANF)启动子上 H3K27me2/3 修饰,并且提升含溴结构域蛋白 4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)介导的 H3K27ac 水平,进而抑制心肌细胞肥大<sup>[30]</sup>;而 SET7 缺失可提高过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )和线粒体 DNA 的水平,减少心肌纤维化,进一步证实了 SET7 是肌肉收缩蛋白表达和肌原纤维组装所必需的,并且此过程还伴随 H3K4 和 H3K9 甲基化水平的改变<sup>[31-33]</sup>。

CVD 之所以有如此高的死亡率,与终末分化的心肌细胞不具备自我更新能力密切相关。间充质干细胞具有强大的分化能力<sup>[34]</sup>。其能否被诱导转化为心肌细胞,已成为治疗心肌损伤类疾病的研究热点。Xu 等<sup>[35-36]</sup>发现 EHMT2 作为调控 GATA 结合蛋白 4/NK2 同源框 5(GATA binding protein 4/NK2 homeobox 5, GATA4/NKX2-5)表达的关键酶之一,在胰岛素 1 诱导间充质干细胞向心肌细胞转化、逆转心肌损伤性疾病的过程中发挥重要作用。

## 2.2 组蛋白甲基化修饰与缺血性心脏病

缺血性心脏病是引发心力衰竭的主要疾病类

型之一。EZH2 作为 PRC2 的催化亚基,通过调控 H3K27me3 水平参与缺血性心肌病进程<sup>[37-39]</sup>。心肌缺血会引发离子通道表达及功能的异常,进而影响心脏电兴奋性。钠电压门控通道  $\alpha$  亚基(sodium voltage-gated channel  $\alpha$  subunit, SCN5A) 编码的 NaV1.5 亚基功能丧失与心律失常密切相关。抑制 EZH2 可减少 H3K27me3 在 SCN5A 启动子区域的富集,从而逆转 NaV1.5 水平,恢复 Na<sup>+</sup> 电流,进而改善

心血管功能<sup>[38]</sup>。将间充质干细胞来源的外泌体中的 miR-25-3p 作用于心肌细胞,可通过靶向 EZH2 缓解 MI 引起的细胞凋亡和炎症反应<sup>[40]</sup>。核黄素可通过激活 KDM1A 减轻 MI 引起的心肌损伤,改善心功能。磷脂代谢基因溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 2 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 2, LPCAT2) 和磷脂酶 D1 被认定为 KDM1A 介导的心肌保护作用的潜在靶基因<sup>[41]</sup>。

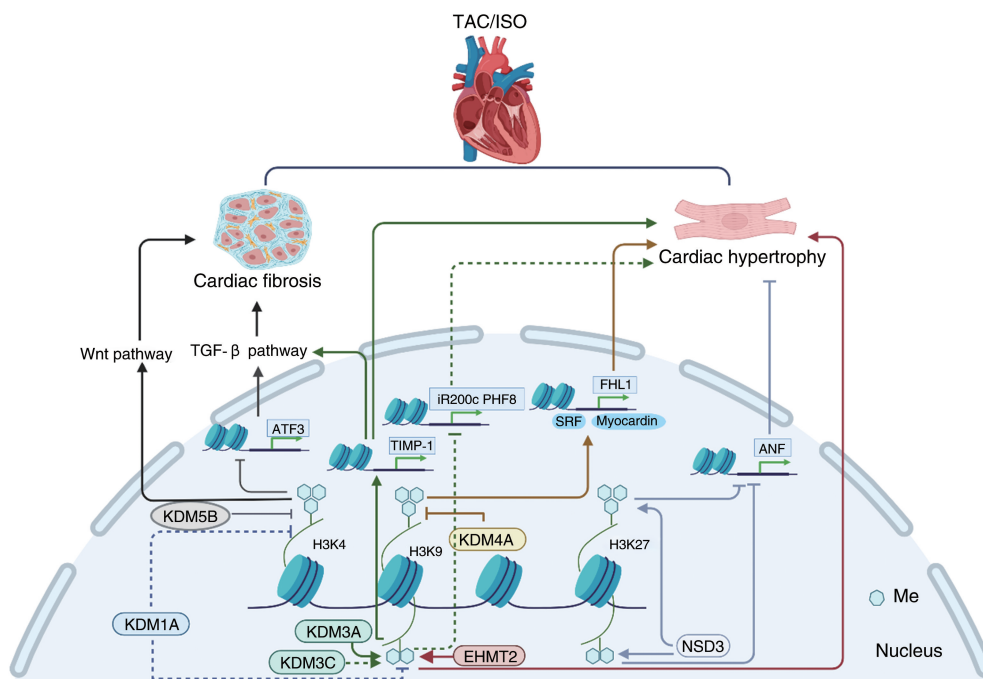


图 2. 组蛋白甲基化及其修饰酶参与心室重塑途径

TIMP-1:金属蛋白酶组织抑制物 1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1);SRF:血清反应因子 (serum response factor)。

Figure 2. Pathways of histone methylation and its modifying enzymes involved in ventricular remodeling

再灌注治疗在应对 MI 引起的心肌缺血问题时,常会引发包括心肌细胞坏死、氧化应激、内皮功能障碍以及钙离子转运异常等在内的缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI), 给临床治疗带来挑战<sup>[37,42]</sup>。Yao 等<sup>[42]</sup> 使用成像细胞计数技术结合金属同位素标记抗体染色法,发现内皮细胞中的 H3K9me3 在 IRI 中发挥重要作用,通过沉默其甲基转移酶 SUV39H1 或过表达其去甲基化酶 KDM4D,均可显著降低 H3K9me3 水平,从而减轻 IRI 引起的心功能障碍和病理重塑。沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1, SIRT1) 可保护心脏免受 IRI, SUV39H1 与 SIRT1 启动子结合,使 H3K9me3 聚集于 SIRT1 启动子区域,从而抑制 SIRT1 的转录, SUV39H1 缺乏或抑制可通过 SIRT1 依赖的方式影响 ROS 水平,进而改善小鼠的心功能<sup>[43-44]</sup>。

研究利用 RNA 测序和组蛋白染色质免疫沉淀测序技术,整合了组蛋白修饰的转录组和表观基因组信息,发现心肌缺血再灌注可引起 H3K27me3、H3K27ac 和 H3K4me1 标记区域的显著改变<sup>[45]</sup>。EZH2 作为 H3K27 的甲基转移酶,在慢性心肌缺血性疾病中发挥重要作用。此外,研究发现在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 中 B 细胞淋巴瘤 6 (B-cell lymphoma 6, BCL-6) 过表达可招募 EZH2, EZH2 通过上调 miR-34a 启动子的 H3K27me3 水平,抑制 miR-34a 表达,并上调其下游的负调控因子 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (C1q tumor necrosis factor-related protein 9, CTRP9), 从而抑制心肌细胞的凋亡和氧化应激<sup>[37]</sup>。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 也是 IRI 的关键调节因子。位于 XIST (JPX) 附近的 lncRNA 通过与 EZH2 结合,降

低 EZH2 及其介导的 H3K27me3 在肌浆/内质网  $\text{Ca}^{2+}$  ATP 酶 2a (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase 2a, SERCA2a) 启动子区域的表达,在体内外减轻缺血再灌注引起的心肌损伤<sup>[46]</sup>。此外, EZH2 对 IRI 中的新生血管形成也具有调节作用<sup>[45]</sup>。因此,抑制 H3K27me3 及其甲基转移酶 EZH2 是干预缺血再灌注引起心肌损伤的重要途径。

KDM1A 不仅参与心室重塑进程,还与缺氧复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 诱导的凋亡相关。自噬相关 16 样 1 (autophagy related 16 like 1, ATG16L1) 可直接与含 SET 结构域 7 的组蛋白赖氨酸甲基转移酶 7 (SET domain containing histone lysine methyltransferase 7, SETD7) 和 KDM1A 作用,逆转细胞凋亡的进程并缓解 H/R 诱导的心肌损伤<sup>[47]</sup>。在经

H/R 处理的小鼠心肌细胞系中也检测出 KDM1A 表达水平有所降低。KDM1A 过表达可通过降低性别决定区 Y-Box 转录因子 9 (sex determining region Y-Box transcription factor 9, SOX9) 启动子区域 H3K4me3 水平来抑制 SOX9 转录,从而抑制 H/R 诱导的心肌细胞凋亡<sup>[48]</sup>。此外,许多与心血管系统密切相关的 KDM 主要属于 JmjC 结构域家族<sup>[10,15]</sup>。研究指出, KDM6A 在大鼠 AMI 及缺氧诱导的心肌细胞中表达均上调, KDM6A 缺失会导致  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  交换器 ( $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  exchanger, NCX) 启动子区域 H3K27me3 水平的提高,进而下调 NCX 表达,减弱心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  内流的能力<sup>[49]</sup>。这表明, JmjC 家族成员也可能作为保护缺血性心肌病的新调控因子。组蛋白甲基化及其修饰酶参与缺血性心肌病详见图 3。

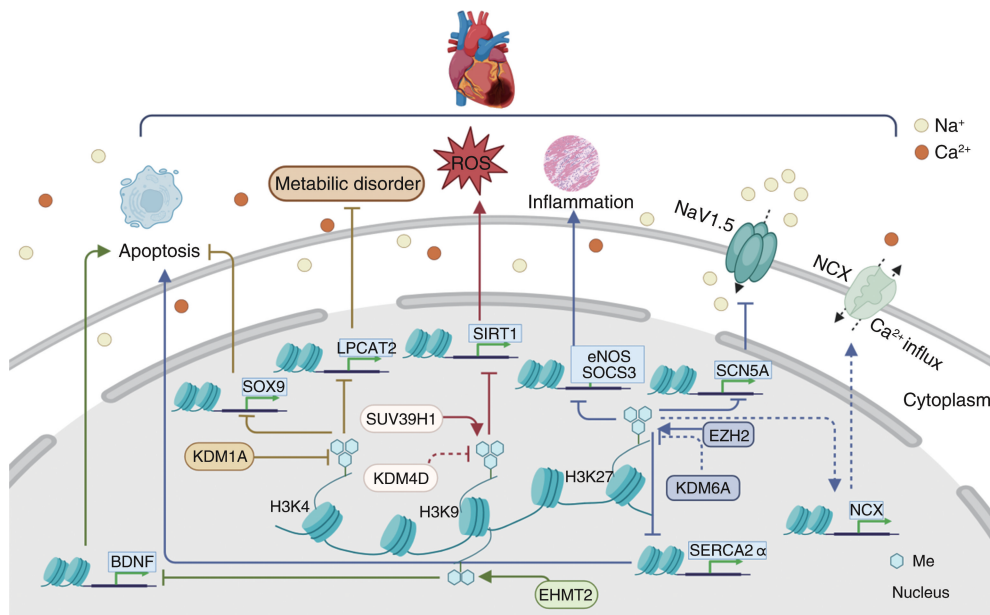


图 3. 组蛋白甲基化及其修饰酶参与缺血性心肌病途径

BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); eNOS: 内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase); SOCS3: 细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3)。

Figure 3. Pathways of histone methylation and its modifying enzymes involved in ischemic cardiomyopathy

### 2.3 组蛋白甲基化修饰与动脉粥样硬化

As 是一种由脂质驱动的动脉炎症性疾病,其中巨噬细胞作为免疫系统关键组分参与其病理过程<sup>[50]</sup>。近年来,多项研究表明组蛋白甲基化是巨噬细胞的重要调节因子。在晚期 As 病变组织中,发现组蛋白甲基化标记异常表达,如 H3K4me2 的增加和 H3K9me2 的减少,这表明 KDM1A 等 KDM 或 KMT 可能在 As 进程中发挥作用。进一步研究发现,在 As 患者颈动脉、ApoE<sup>-/-</sup> 诱导小鼠组织中, KDM1A 表达水平均显著升高,高度特异性 KDM1A 抑制剂

GSK2879552 可显著降低免疫细胞浸润和血管炎症,并减轻 As 病变程度<sup>[51]</sup>。但遗憾的是尚未阐明此过程中涉及的具体组蛋白甲基化水平。同样地, KMT1 家族成员,它们对 H3K9 甲基化水平有影响,也被发现参与了 As 的进程。SET 结构域分叉组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2 (SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 2, SETDB2) 作为该家族的关键成员,参与了机体的促炎反应、先天性和适应性免疫。Zhang 等<sup>[52]</sup> 在研究人类和小鼠 As 病程时发现,巨噬细胞促炎激活会显著提高 SETDB2

的表达, SETDB2 也是脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激后上调最显著的甲基转移酶之一。在造血细胞中该基因缺乏会加剧斑块的形成及 As 发展。同时, 巨噬细胞中该基因的缺乏也会影响 LPS 诱导的炎症因子结合位点处 H3K9me3 的水平, 并在体外条件下削弱凋亡细胞的吞噬能力。因此, 增强 SETDB2 的激活可能会减轻 As 病变中慢性炎症, 促进组织修复和炎症消退。

H3K27 甲基化水平也与 As 密切相关。Neele 等<sup>[53-55]</sup>研究了 H3K27me3 的甲基转移酶 EZH2 和去甲基化酶 KDM6B 对 As 进程的影响。单核细胞一旦进入动脉壁并成熟为巨噬细胞, 它们便可清除修饰过的脂蛋白, 进而转化为泡沫细胞。KDM6B 缺乏可降低腹膜泡沫细胞的促纤维化转录谱<sup>[53]</sup>。虽然髓系 KDM6B 缺乏对早期 As 无显著影响, 但会加剧更晚期的 As 进程<sup>[54]</sup>。作为 H3K27me3 甲基转移酶, EZH2 在巨噬细胞中特异性缺乏可上调细胞因子信号传导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的表达, 进而抑制促炎基因的表达<sup>[56]</sup>。髓系 EZH2 缺乏则会削弱中性粒细胞的数量及迁移能力, 减少炎症反应, 从而缓解 As 进程<sup>[55]</sup>。

除发展成泡沫细胞外, 巨噬细胞还可依据不同刺激因素采取不同的激活状态。诱导巨噬细胞向具有抗炎特性的细胞分化将有利于减轻 As 及其相关炎症反应, 此外, 巨噬细胞的分化和功能转变受到严格的转录和表观遗传修饰控制<sup>[57-58]</sup>。H3K79 甲基化与炎症性疾病之间存在高度的相关性, 作为唯一不含 SET 结构域的 HMT 成员, 同时也是已知的唯一一种 H3K79 的 HMT, DOT1L 可通过调节 H3K79 甲基化水平来控制中枢脂质调节因子固醇调节元件结合蛋白 1/2 (sterol regulatory element binding protein 1/2, SREBP1/2) 参与胆固醇和脂肪酸的生物合成过程。此外, 它还能直接调节巨噬细胞功能<sup>[59]</sup>。研究发现由 DOT1L 抑制剂 EPZ-5676 所导致的巨噬细胞过度活化与 SREBP 信号通路的中断有关。进一步的体内实验表明, 骨髓中 DOT1L 缺乏会增加炎性巨噬细胞的活化, 从而加剧斑块的不稳定性和 As 发生<sup>[59]</sup>。因此, 通过相关组蛋白修饰酶调控组蛋白甲基化水平, 能够影响巨噬细胞的活化状态和炎症反应, 这可能为改变巨噬细胞功能以及影响 As 发展提供一条潜在的新途径 (图 4)。

#### 2.4 组蛋白甲基化修饰与主动脉瘤

主动脉瘤是一种由多因素引起的慢性血管疾病, 主要分为胸主动脉瘤 (thoracic aortic aneurysms, TAA) 和腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysms,

AAA)。由于其隐匿性较强, 早期诊断较为困难, 一旦动脉瘤破裂, 患者面临极高的死亡风险。目前治疗主动脉瘤的主要方法包括开胸手术和介入治疗, 但目前尚无针对其发展的有效药物<sup>[60]</sup>。

平滑肌蛋白 22 $\alpha$  (smooth muscle protein 22 $\alpha$ , SM22 $\alpha$ ) 作为 TAA 效应靶点, 其表达水平与主动脉瘤大小呈负相关性。通过抑制 EZH2 活性可调控 H3K27me3 水平, 从而恢复 SM22 $\alpha$  的表达。对此, EZH2 抑制剂 GSK343 也显示出积极的效果, 它能够通过恢复 SM22 $\alpha$  表达来改善主动脉功能<sup>[61]</sup>。在 AAA 的研究中, 也发现了 EZH2 作为关键节点的作用。生长抑制特异性基因 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5) 可抑制 EZH2 表达, 从而促进平滑肌细胞的凋亡, 然而, GAS5 是否会影响 EZH2 的组蛋白甲基化功能, 这一点尚不明确<sup>[62]</sup>。

有研究指出, 在 AAA 进程中观察到 H3K27me3 和 H3K9me2 的表达出现异常<sup>[63-64]</sup>。巨噬细胞炎症反应也是 AAA 的一个重要病理特征, 通过抑制 JMJD3 可以维持巨噬细胞核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 启动子区域的 H3K27me3 表达, 从而减弱巨噬细胞介导的炎症反应<sup>[63]</sup>。此外, miR-194 能够通过抑制 KDM3A 来恢复 BCL2 相互作用蛋白 3 (BCL2 interacting protein 3, BNIP3) 启动子区域的 H3K9me2, 显著减缓 AAA 的恶化<sup>[64]</sup>。以上均表明以 EZH2 为代表的相关调节因子在主动脉瘤的形成中扮演了关键角色, 通过干预相关酶活性可减轻由巨噬细胞介导的炎症反应, 进而有助于改善主动脉的功能 (图 4)。

### 3 KDM 及 KMT 抑制剂研究及应用进展

在临床转化方面, 多项研究表明 KDM 抑制剂可上调 H3K4/K9 甲基化水平, 进而影响心肌细胞形态及成纤维细胞活化。作为 Jmjc-KDM 泛抑制剂, JIB-04 通过抑制 KDM3A 表达, 上调 H3K9me2/3 水平, 在体内和体外实验中均显示出降低 Ang II 诱导的心肌细胞肥大和 TAC 诱导的左心室肥厚和纤维化的效果, 同时减少细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的表达<sup>[21]</sup>。而 TK-129 作为近年来发现的 KDM5 泛抑制剂, 其可上调 H3K4me3 水平, 减轻 Ang II 诱导的心肌成纤维细胞活化<sup>[7]</sup>。此外, GSK467 作为一种有效的 KDM5B 抑制剂, 能够上调 H3K4me2/3 水平, 缓解 TGF- $\beta$  诱导的成纤维细胞向 MF 的转化<sup>[24]</sup>。Ang II 刺激的新生大鼠心肌成纤维细胞胶原表达和心肌纤维化现象, 可被 KDM1A 抑

制剂 ORY-1001 逆转<sup>[6]</sup>。在 MI 期间,利用 JMJD3 抑制剂 GSK-J1 干预 H3K27me3 水平,可减少心肌纤维化<sup>[65]</sup>;GSK-J4 也可减轻 ISO 诱导的 H3K27me3 水平降低,并降低肥大标志物表达<sup>[66]</sup>。KDM 抑制剂

通过调节染色质修饰水平,影响心肌细胞和成纤维细胞的表型及功能改变,从而减轻心肌肥厚、纤维化和胶原沉积等病理过程。

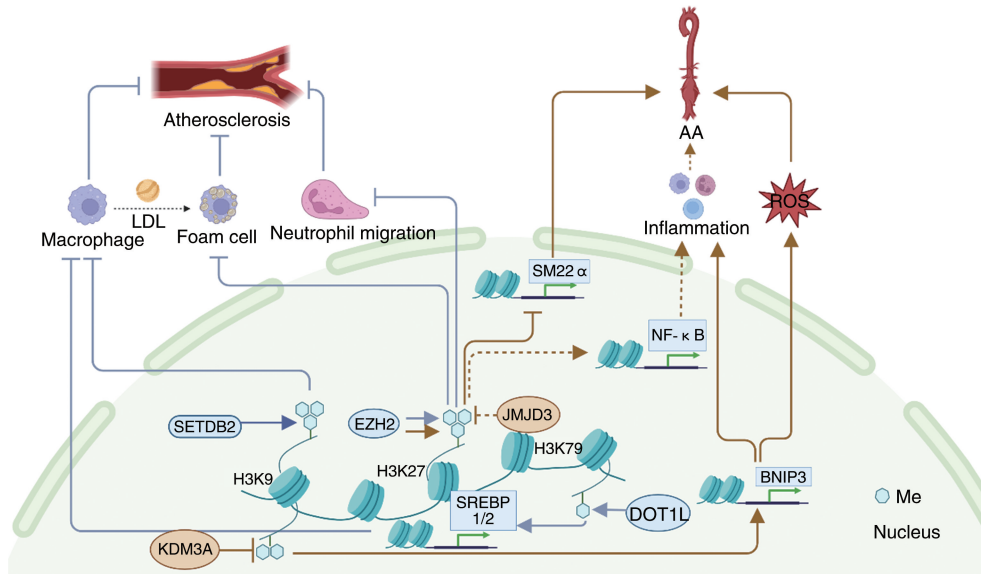


图 4. 组蛋白甲基化及其修饰酶参与 As 和主动脉瘤途径

Figure 4. Pathways of histone methylation and its modifying enzymes involved in As and aortic aneurysm

表 1. 组蛋白修饰酶及其修饰位点在 CVD 中的作用

Table 1. The role of histone modifying enzymes and their modification sites in CVD

修饰酶名称	修饰位点	治疗作用	作用机制
KMT	EHMT2/G9a	H3K9	心肌肥厚 通过调节 H3K9me2 促心肌肥厚 <sup>[27]</sup> 心力衰竭 通过调节 H3K9me2 抑制 BDNF 表达, 损害 TrkB 信号通路, 加剧心衰 <sup>[28]</sup>
		H3K27	维持心肌稳态 与 PRC2 相互作用, 调节 H3K27me3, 维持稳态 <sup>[26]</sup>
EZH2	H3K27	心律失常 调节 H3K27me3 的富集, 影响 Na <sup>+</sup> 电流 <sup>[38]</sup>	
		MI	miR-25-3p 降低 EZH2 和 H3K27me3 的水平, 影响心脏保护基因 eNOS 和抗炎基因 SOCS3 表达 <sup>[40]</sup>
		缺血再灌注	通过调节 H3K27me3, 减轻 IRI <sup>[46]</sup>
		心肌纤维化	通过调节 H3K27me3 调控成纤维细胞转化 <sup>[67]</sup>
		新生血管形成	通过调节 H3K27me3 增强体内外新生血管形成 <sup>[45]</sup>
		As	通过调节 H3K27me3 改变巨噬细胞促炎基因表达 <sup>[56]</sup>
		TAA	通过调节 H3K27me3 影响 SM22α 的表达 <sup>[61]</sup>
SUV39H1	H3K9	缺血再灌注	通过调节 H3K9me3 水平调控 SIRT1 与 ROS <sup>[44]</sup>
NSD3	H3K27	心肌细胞肥大	通过增加 H3K27me2/3 及 H3K27ac 水平, 减轻心肌细胞肥大 <sup>[30]</sup>
SETDB2	H3K9	As	通过增强 H3K9me3 减轻 As 病变中慢性炎症, 促进组织修复和炎症消退 <sup>[52]</sup>
DOT1L	H3K79	As	通过调节 H3K79me 影响巨噬细胞脂质生物合成和炎症反应, 促进斑块稳定 <sup>[59]</sup>
KDM	LSD1/KDM1A	H3K4/H3K9	心肌损伤 通过降低 SOX9 启动子区域 H3K4me3 水平来抑制其转录, 从而抑制 H/R 诱导的心肌细胞凋亡 <sup>[48]</sup>

续表

修饰酶名称	修饰位点	治疗作用	作用机制
		MI	核黄素激活 KDM1A 通过 H3K4me2 的去甲基化调节脂质代谢减轻心肌损伤 <sup>[41]</sup>
		心肌肥厚	通过调节 H3K9me1/2 影响过氧化氢酶和 ROS 依赖的方式促进心肌肥厚 <sup>[6]</sup>
KDM3A	H3K9	心室重塑	通过调节 H3K9me2 激活 TIMP-1 转录, 促进心肌肥厚和纤维化 <sup>[21]</sup>
KDM3C	H3K9	心肌肥厚	通过调节 H3K9me2 抑制 PHF8 的转录, 加重心肌肥厚 <sup>[23]</sup>
KDM4A	H3K9	心室重塑	通过调节 H3K9me3, 与 SRF 及心肌素参与下协同作用激活肥大基因转录 <sup>[20]</sup>
KDM5B	H3K4	心室重塑	通过调节 H3K4me2/3 抑制抗纤维化基因 ATF3 表达 <sup>[24]</sup> 通过调节 H3K4me3 调控 Wnt 相关通路, 影响 ISO 诱导的心室重塑 <sup>[7]</sup>
JMJD3	H3K27	AAA	通过调节 NF-κB 启动子 H3K27me3 表达, 影响巨噬细胞介导的炎症反应 <sup>[63]</sup>
KDM3A	H3K9	AAA	miR-194 通过抑制 KDM3A 恢复 BNIP3 启动子区域 H3K9me2 <sup>[64]</sup>

注: TrkB; 原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B)。

KMT 抑制剂的研究进展表明其在治疗 CVD 方面具有广泛的应用前景。在 AMI 小鼠模型中联合应用 EHMT2 抑制剂 UNC0638 和促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 可缓解 AMI 引起的心肌损伤, 并且治疗效果要显著优于单独使用 UNC0638<sup>[68]</sup>。此外, EHMT2 抑制剂 BIX-01294 能够增加 H3K9me2 沉积, 改善 TAC 诱导的心肌肥厚<sup>[26]</sup>。GSK126 作为一种 EZH2 特异性抑制剂, 能够调节 H3K27me3 水平, 减轻缺血再灌注后引起的心功能障碍以及 AngII

诱导的心肌纤维化<sup>[67]</sup>。在经过 GSK126 处理的人脐静脉内皮细胞中, H3K27me3 整体表达降低, 同时激活了多个促新生血管形成基因的表达, 这表明该抑制剂在促进新生血管形成中具有潜在作用<sup>[45]</sup>。进一步研究和开发相关抑制剂, 深入探索其在临床应用中的疗效和安全性, 以及全面理解其作用机制可能的不良反应, 将为 CVD 患者提供新的治疗手段 (表 2)。

表 2. 组蛋白甲基化修饰相关抑制剂在 CVD 中研究进展

Table 2. Research progress of histone methylation-related inhibitors in CVD

抑制剂名称	作用酶	修饰位点	治疗作用
JIB-04	KDM3A	H3K9me2/3	降低 Ang II 诱导的心肌细胞肥大及 TAC 诱导的心室重塑 <sup>[21]</sup>
TK-129	KDM5	H3K4me3	减轻 Ang II 诱导的心肌成纤维细胞活化及 ISO 诱导的心室重塑 <sup>[7]</sup>
GSK467	KDM5B	H3K4me2/3	减轻 TGF-β 诱导的成纤维细胞向 MF 转变 <sup>[24]</sup>
ORY-1001	KDM1A		减轻 Ang II 刺激新生大鼠心肌成纤维细胞所诱导的胶原表达和心肌纤维化 <sup>[6]</sup>
BIX-01294	EHMT2	H3K9me2	改善 TAC 诱导的心肌肥厚 <sup>[26]</sup>
GSK-J1	JMJD3	H3K27me3	减轻 MI 引起的心肌纤维化 <sup>[65]</sup>
GSK-J3	JMJD3	H3K27me3	减轻 ISO 诱导肥大标志物表达 <sup>[66]</sup>
GSK126	EZH2	H3K27me3	减轻缺血再灌注引起的心功能障碍和 Ang II 诱导的心肌纤维化 <sup>[67]</sup> 激活多个促新生血管形成基因的表达, 新生血管形成增加 <sup>[45]</sup>
GSK343	EZH2	H3K27me3	恢复 SM22α 表达改善主动脉功能 <sup>[61]</sup>

表观遗传调控中的染色质修饰已被证实在多种因素引发的心脏病理过程中扮演着关键角色。

KDM 和 KMT 作为重要的组蛋白修饰酶参与调节心肌细胞生长和纤维化等病理过程, 组蛋白赖氨酸甲

基化水平在心脏病理变化中发挥重要作用。特别是 EZH2, 它通过调节不同基因启动子的 H3K27me3 修饰, 广泛参与 As、主动脉瘤等多种疾病进程。研究显示, 选择性抑制 EZH2 能够有效逆转上述疾病引起的心脏损伤。鉴于众多组蛋白甲基修饰酶在 CVD 中表现出负向调控作用, 相应的抑制剂在 CVD 治疗领域也显示出巨大的潜力, 因此, 通过深入研究组蛋白甲基化修饰在心血管相关疾病中的功能和机制, 开发具有针对性的小分子抑制剂, 有望为 CVD 的精准治疗提供新的策略, 进而更有效地指导临床用药。然而, 遗憾的是, 目前进入临床试验阶段的组蛋白甲基化抑制剂主要集中于肿瘤治疗领域, 针对 CVD 的抑制剂尚未进入临床研究阶段, 因此, 亟待进一步深入探索。

#### [参考文献]

- [1] SAVARESE G, BECHER P M, LUND L H, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118 (17): 3272-3287.
- [2] ANDERSSON C, VASAN R S. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(4): 230-240.
- [3] JOSEPH P, LEONG D, MCKEE M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors [J]. *Circ Res*, 2017, 121 (6): 677-694.
- [4] HUANG Z, SONG S, ZHANG X, et al. Metabolic substrates, histone modifications, and heart failure [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2023, 1866(1): 194898.
- [5] STEIN A B, GOONEWARDENA S N, JONES T A, et al. The PTIP-associated histone methyltransferase complex prevents stress-induced maladaptive cardiac remodeling [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127839.
- [6] HUO J L, JIAO L, AN Q, et al. Myofibroblast deficiency of LSD1 alleviates TAC-induced heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 129(3): 400-413.
- [7] TANG K, JIAO L M, QI Y R, et al. Discovery of novel pyrazole-based KDM5B inhibitor TK-129 and its protective effects on myocardial remodeling and fibrosis [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(19): 12979-13000.
- [8] 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.
- [9] BHAUMIK S R, SMITH E, SHILATIFARD A. Covalent modifications of histones during development and disease pathogenesis [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14 (11): 1008-1016.
- [10] THINNES C C, ENGLAND K S, KAWAMURA A, et al. Targeting histone lysine demethylases—progress, challenges, and the future [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(12): 1416-1432.
- [11] GONZÁLEZ A, SCHELBERT E B, DÍEZ J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(15): 1696-1706.
- [12] FU X, KHALIL H, KANISICAK O, et al. Specialized fibroblast differentiated states underlie scar formation in the infarcted mouse heart [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(5): 2127-2143.
- [13] KASNER M, WESTERMANN D, LOPEZ B, et al. Diastolic tissue doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (8): 977-985.
- [14] PAPAÏT R, CATTANEO P, KUNDERFRANCO P, et al. Genome-wide analysis of histone marks identifying an epigenetic signature of promoters and enhancers underlying cardiac hypertrophy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(50): 20164-20169.
- [15] XIE J, LIN H, ZUO A, et al. The JMJD family of histone demethylase and their intimate links to cardiovascular disease [J]. *Cell Signal*, 2024, 116: 111046.
- [16] DEOGHARIA M, VENEGAS-ZAMORA L, AGRAWAL A, et al. Histone demethylase KDM5 regulates cardiomyocyte maturation by promoting fatty acid oxidation, oxidative phosphorylation, and myofibrillar organization [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(6): 630-643.
- [17] LI C, ZHANG Y, SHEN J, et al. Cfp1 controls cardiomyocyte maturation by modifying histone H3K4me3 of structural, metabolic, and contractile related genes [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(11): e2305992.
- [18] SHI Y, LAN F, MATSON C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1 [J]. *Cell*, 2004, 119(7): 941-953.
- [19] ZANG R, TAN Q, ZENG F, et al. JMJD1A represses the development of cardiomyocyte hypertrophy by regulating the expression of catalase [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020; 5081323.
- [20] ZHANG Q J, CHEN H Z, WANG L, et al. The histone trimethyllysine demethylase JMJD2A promotes cardiac hypertrophy in response to hypertrophic stimuli in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2447-2456.
- [21] ZHANG Q J, TRAN T A T, WANG M, et al. Histone lysine dimethyl-demethylase KDM3A controls pathological cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2018,

- 9(1): 5230.
- [22] ZHANG S, LU Y, JIANG C. Inhibition of histone demethylase JMJD1C attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis induced by angiotensin II [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, 40(4): 339-347.
- [23] ZHAO L, QI F, DU D, et al. Histone demethylase KDM3C regulates the lncRNA GAS5-miR-495-3p-PHF8 axis in cardiac hypertrophy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1516(1): 286-299.
- [24] WANG B, TAN Y, ZHANG Y, et al. Loss of KDM5B ameliorates pathological cardiac fibrosis and dysfunction by epigenetically enhancing ATF3 expression [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(12): 2175-2187.
- [25] KORYAKOV D E. Diversity and functional specialization of H3K9-specific histone methyltransferases [J]. *Bioessays*, 2024, 46(2): e2300163.
- [26] PAPAÏT R, SERIO S, PAGIATAKIS C, et al. Histone methyltransferase G9a is required for cardiomyocyte homeostasis and hypertrophy [J]. *Circulation*, 2017, 136(13): 1233-1246.
- [27] THIENPONT B, ARONSEN J M, ROBINSON E L, et al. The H3K9 dimethyltransferases EHMT1/2 protect against pathological cardiac hypertrophy [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 335-348.
- [28] YAN F, CHEN Z, CUI W. H3K9me2 regulation of BDNF expression via G9a partakes in the progression of heart failure [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 182.
- [29] CIBI D M, BI-LIN K W, SHEKERAN S G, et al. Prdm16 deficiency leads to age-dependent cardiac hypertrophy, adverse remodeling, mitochondrial dysfunction, and heart failure [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(3): 108288.
- [30] CHEN K, JIAN D, ZHAO L, et al. Protective effect of histone methyltransferase NSD3 on ISO-induced cardiac hypertrophy [J]. *FEBS Lett*, 2019, 593(18): 2556-2565.
- [31] LUNARDON G, DE OLIVEIRA SILVA T, LINO C A, et al. Set7 deletion attenuates isoproterenol-induced cardiac fibrosis and delays cardiac dysfunction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(21): 1537-1554.
- [32] TAO Y, NEPPL R L, HUANG Z P, et al. The histone methyltransferase Set7/9 promotes myoblast differentiation and myofibril assembly [J]. *J Cell Biol*, 2011, 194(4): 551-565.
- [33] BLUM R, VETHANTHAM V, BOWMAN C, et al. Genome-wide identification of enhancers in skeletal muscle; the role of MyoD1 [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(24): 2763-2779.
- [34] HUANG Y S, LI I H, CHUEH S H, et al. Mesenchymal stem cells from rat olfactory bulbs can differentiate into cells with cardiomyocyte characteristics [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2015, 9(12): E191-E201.
- [35] XU H, ZHOU Q, YI Q, et al. Islet-1 synergizes with Gen5 to promote MSC differentiation into cardiomyocytes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1817.
- [36] XU H, YI Q, YANG C, et al. Histone modifications interact with DNA methylation at the GATA4 promoter during differentiation of mesenchymal stem cells into cardiomyocyte-like cells [J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(3): 315-329.
- [37] LIN J M, HSU C H, CHEN J C, et al. BCL-6 promotes the methylation of miR-34a by recruiting EZH2 and upregulating CTRP9 to protect ischemic myocardial injury [J]. *Biofactors*, 2021, 47(3): 386-402.
- [38] ZHAO L, YOU T, LU Y, et al. Elevated EZH2 in ischemic heart disease epigenetically mediates suppression of Nav1.5 expression [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 153: 95-103.
- [39] RONDEAUX J, GROUSSARD D, RENET S, et al. Ezh2 emerges as an epigenetic checkpoint regulator during monocyte differentiation limiting cardiac dysfunction post-MI [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4461.
- [40] PENG Y, ZHAO J L, PENG Z Y, et al. Exosomal miR-25-3p from mesenchymal stem cells alleviates myocardial infarction by targeting pro-apoptotic proteins and EZH2 [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 317.
- [41] WANG P, FAN F, LI X, et al. Riboflavin attenuates myocardial injury via LSD1-mediated crosstalk between phospholipid metabolism and histone methylation in mice with experimental myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 115: 115-129.
- [42] YAO L, HE F, ZHAO Q, et al. Spatial multiplexed protein profiling of cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2023, 133(1): 86-103.
- [43] CHEN L, LI S, ZHU J, et al. Mangiferin prevents myocardial infarction-induced apoptosis and heart failure in mice by activating the Sirt1/FoxO3a pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6): 2944-2955.
- [44] YANG G, ZHANG X, WENG X, et al. SUV39H1 mediated SIRT1 trans-repression contributes to cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(3): 22.
- [45] NI L, LIN B, ZHANG Y, et al. Histone modification landscape and the key significance of H3K27me3 in myocardial ischaemia/reperfusion injury [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(6): 1264-1279.
- [46] BAO J, ZHANG C, CHEN J, et al. LncRNA JPX targets SERCA2a to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury by binding to EZH2 [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 427(1): 113572.

- [47] SONG H, FENG X, ZHANG M, et al. Crosstalk between lysine methylation and phosphorylation of ATG16L1 dictates the apoptosis of hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocytes[J]. *Autophagy*, 2018, 14(5): 825-844.
- [48] HE L, WANG Y, LUO J. Epigenetic modification mechanism of histone demethylase KDM1A in regulating cardiomyocyte apoptosis after myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13823.
- [49] LI Y, QUAN X, LI X, et al. Kdm6A protects against hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis via H3K27me3 demethylation of Ncx gene[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(5): 488-495.
- [50] WOOLLARD K J, GEISSMANN F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(2): 77-86.
- [51] MANEA S A, VLAD M L, LAZAR A G, et al. Pharmacological inhibition of lysine-specific demethylase 1a reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein e-deficient mice by a mechanism involving decreased oxidative stress and inflammation; potential implications in human atherosclerosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12): 2382.
- [52] ZHANG X, SUN J, CANFRÁN-DUQUE A, et al. Deficiency of histone lysine methyltransferase SETDB2 in hematopoietic cells promotes vascular inflammation and accelerates atherosclerosis [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(12): e147984.
- [53] NEELE A E, PRANGE K H, HOEKSEMA M A, et al. Macrophage Kdm6b controls the pro-fibrotic transcriptome signature of foam cells[J]. *Epigenomics*, 2017, 9(4): 383-391.
- [54] NEELE A E, GIJBELS M J J, VAN DER VELDEN S, et al. Myeloid Kdm6b deficiency results in advanced atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 156-165.
- [55] NEELE A E, CHEN H J, GIJBELS M J J, et al. Myeloid Ezh2 deficiency limits atherosclerosis development [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 594603.
- [56] ZHANG X, WANG Y, YUAN J, et al. Macrophage/microglial Ezh2 facilitates autoimmune inflammation through inhibition of Socs3 [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1365-1382.
- [57] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20.
- [58] HOEKSEMA M A, DE WINTHER M P. Epigenetic regulation of monocyte and macrophage function[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(14): 758-774.
- [59] WILLEMSEN L, PRANGE K H M, NEELE A E, et al. DOT1L regulates lipid biosynthesis and inflammatory responses in macrophages and promotes atherosclerotic plaque stability[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(8): 111703.
- [60] GAO J, CAO H, HU G, et al. The mechanism and therapy of aortic aneurysms[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 55.
- [61] LINO CARDENAS C L, KESSINGER C W, MACDONALD C, et al. Inhibition of the methyltransferase EZH2 improves aortic performance in experimental thoracic aortic aneurysm [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(5): e97493.
- [62] LE T, HE X, HUANG J, et al. Knockdown of long non-coding RNA GAS5 reduces vascular smooth muscle cell apoptosis by inactivating EZH2-mediated RIG-I signaling pathway in abdominal aortic aneurysm[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 466.
- [63] DAVIS F M, TSOI L C, MELVIN W J, et al. Inhibition of macrophage histone demethylase JMJD3 protects against abdominal aortic aneurysms[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20201839.
- [64] ZHANG H, WANG Y, BIAN X, et al. MicroRNA-194 acts as a suppressor during abdominal aortic aneurysm via inhibition of KDM3A-mediated BNIP3 [J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119309.
- [65] LONG F, WANG Q, YANG D, et al. Targeting JMJD3 histone demethylase mediates cardiac fibrosis and cardiac function following myocardial infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528(4): 671-677.
- [66] GUO Z, LU J, LI J, et al. JMJD3 inhibition protects against isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by suppressing  $\beta$ -MHC expression [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 477: 1-14.
- [67] SONG S, ZHANG R, MO B, et al. EZH2 as a novel therapeutic target for atrial fibrosis and atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 135: 119-133.
- [68] SUNG P H, LUO C W, CHIANG J Y, et al. The combination of G9a histone methyltransferase inhibitors with erythropoietin protects heart against damage from acute myocardial infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(7): 3255-3271.

(此文编辑 王颖)