

动脉粥样硬化的表观遗传学研究进展

刘艳辉 综述, 危当恒 审校

(南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 动脉粥样硬化; 表观遗传; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 微小 RNA

[摘要] 动脉粥样硬化是环境因素与遗传因素相互作用所致的慢性炎症疾病。表观遗传修饰可能是链接环境因素与遗传因素的桥梁, 深入了解表观遗传修饰如 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及微小 RNA 对动脉粥样硬化形成和发展的影响及其作用机制, 将进一步阐明动脉粥样硬化的发病机制。并且由于表观遗传修饰可逆, 这可能为动脉粥样硬化的治疗提供新的策略和靶点。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Epigenetic Genetics Research Progress of Atherosclerosis

LIU Yan-Hui, and WEI Dang-Heng

(Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Epigenetic; DNA Methylation; Histone Modification; Micro RNA

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic inflammation disease, which is determined by the interaction of environment factors and genetic factors. Epigenetic modification may be the bridge to link environment factors and genetic factors which contribute to the formation and progression of atherosclerosis. The deeper-knowledge of epigenetic modification such as DNA methylation, histone modification and micro RNA in atherosclerosis may further explore the mechanisms of atherosclerosis. Moreover, epigenetic modification is reversible, which may provide new therapeutic strategies and targets for atherosclerosis.

表观遗传是指不涉及 DNA 序列改变, 可以通过有丝分裂和减数分裂进行遗传的基因表达变化。已知的表观遗传调节包括 DNA 甲基化、非编码 RNA 以及组蛋白修饰如甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化及 ADP 核糖基化等。表观遗传修饰与 DNA 的转录活性密切相关, 一般而言, DNA 甲基化和组蛋白 H3 赖氨酸 9 (H3K9) 甲基化抑制基因转录, DNA 去甲基化和组蛋白乙酰化则促进基因转录, 而非编码 RNA 通过募集甲基化的 DNA 以及修饰特异性的组蛋白残基而使染色体重塑^[1]。

近来的研究显示, 基因表达的表观遗传调节模式决定细胞行为, 表观遗传修饰可能是链接应激与慢性疾病包括动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的桥梁。致 As 的危险因素影响内皮细胞、平滑肌细胞以及巨噬细胞的基因表达, 随后进一步累积遗传和

表观遗传的突变, 最终导致 As 的发生和发展; 此外, 由于表观遗传不影响基因序列, DNA 甲基化等表观遗传学改变可以被逆转, 因此, 深入探讨 As 的表观遗传调控机制, 将可能为 As 的防治提供新的治疗策略和分子靶标。

1 DNA 甲基化与动脉粥样硬化

DNA 甲基化是以 S 腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl-methionine, SAM) 为甲基供体, 通过 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 的催化作用将胞嘧啶转变为 5 甲基胞嘧啶的过程。在高等真核生物中, DNA 的甲基化修饰参与基因表达调控、基因组印迹、胚胎发育、细胞分化与发育以及 X 染色体失活等重要生物过程。哺乳动物中, DNA 甲基化通常

[收稿日期] 2012-12-03

[基金项目] 国家自然科学基金 (30800449); 南华大学高层次人才启动基金

[作者简介] 刘艳辉, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 liuyanhu191@126.com。通讯作者危当恒, 博士, 副教授, 研究方向为动脉硬化的发病机制及防治, E-mail 为 weizhonghua99@126.com。

发生于 CpG 岛 (CpG island) 的胞嘧啶。人基因组中约有 45 000 个 CpG 岛,占基因组 DNA 的 1% ~ 2%,常出现在管家基因和组织特异性基因的 5' 端调控区,部分 CpG 岛存在于基因的外显子区。在正常细胞中,除了印记基因、Alu 和 LI 序列以及女性非活性的 X 染色体等少数几个基因外,CpG 岛总是非甲基化的,而散在的 CpG 位点通常呈甲基化状态。在不同发育阶段、不同组织中,基因组各 CpG 位点甲基化状态的差异构成了人类基因组 DNA 的甲基化模式^[2]。研究发现,DNA 甲基化通过单个途径或多个途径协同起作用影响着基因表达过程:一方面,甲基化 CpG 岛上的甲基封闭 DNA 双螺旋的大沟,从而影响转录因子与含有 CpG 岛的顺式作用元件结合;另一方面,甲基化 CpG 结合蛋白家族能特异性地识别哺乳动物的甲基化标记,该蛋白能通过直接抑制转录、阻止转录相关酶的聚集从而抑制基因的表达。

早在 20 世纪 90 年代末,Newmen 等学者就提出异常的 DNA 甲基化模式促进 As,他们认为叶酸盐、维生素 B6 和 B12(对维持甲基化所必须)的缺陷,导致 DNA 低甲基化,从而引起 As。进一步的研究证实,基因组广泛低甲基化和 CpG 岛区域性高甲基化与年龄及其他 As 危险因素密切相关。在 As 发生的早期(早于 As 病理表现之前),动脉壁和外周血单核细胞 DNA 甲基化状态发生改变,表现为整体基因组的低甲基化和某些特异基因启动子的高甲基化。Hiltunen 等发现,在人与 ApoE^{-/-}小鼠脂纹中 5 甲基胞嘧啶水平显著降低。体外培养平滑肌细胞进一步证实,增殖的血管平滑肌细胞 5 甲基胞嘧啶水平降低,表明低甲基化促进血管平滑肌细胞增殖。对高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)致 As 的研究表明,基因组甲基化模式改变可能是高同型半胱氨酸血症致 As 发生的重要原因,其机制可能与同型半胱氨酸血症升高 S 腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH)水平相关:由于 SAH 与甲基转移酶的亲和力较高,从而竞争性地与甲基转移酶结合,抑制包括 DNA 甲基转移酶在内的多种甲基转移酶活性,进而影响 DNA 的甲基化状态。对亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因敲除小鼠的研究表明,MTHFR^{-/-}同时并发高同型半胱氨酸血症、基因组 DNA 低甲基化和动脉脂质沉积^[3]。补充叶酸则能减少高半胱氨酸诱导的 ApoE 基因 DNA 启动子区域的甲基化^[4]。但 McNeil 等^[5]发现,虽然缺

乏叶酸盐显著增加高脂饮食饲养的 ApoE^{-/-}小鼠 As 斑块的生成,但 As 斑块与总 DNA 甲基化状态没有关联。而丛广志等^[6]用含蛋氨酸的高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)饲料(含或者不含叶酸)喂养 Wistar 大鼠 18 周。与普通对照组相比,发现高同型半胱氨酸组主动脉内皮细胞变性,部分脱落,中膜平滑肌细胞排列紊乱,而叶酸干预后未见明显差异且可以拮抗血浆 Hcy 升高,同时主动脉组织 DNMT 活力和基因组总甲基化水平明显升高。说明叶酸的摄入不仅可以拮抗血浆 Hcy 水平的升高,还可以升高主动脉 DNMT 活性和总甲基化水平。然而,叶酸盐在 DNA 甲基化中的具体作用机制,还有待于进一步更深入的研究探讨。

雌激素受体(estrogen receptor, ER)通过调节脂质代谢对血管壁的平滑肌细胞和内皮细胞起保护作用,抑制和延缓 As 的发生发展。Losordo 等发现绝经前患 As 的妇女比未患 As 的妇女 ER- α 水平显著降低。智艳芳等^[7]发现,As 患者 ER- α 基因启动子区 CpG 岛高度甲基化,且甲基化程度与血总同型半胱氨酸浓度呈正相关,提示高 Hcy 血症很可能干扰 ER- α 基因的甲基化。Pons 等^[8]发现随年龄的增加,右心房的 ER- α 基因甲基化程度显著增加;与邻近的正常血管相比,As 病变区域的 ER- α 甲基化水平显著升高,提示雌激素受体异常甲基化在 As 的发生发展过程中可能起着非常重要的作用,但其详细的作用和机制尚不清楚。

莫均荣等^[9]在急性 ST 段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者中发现,STEMI 患者低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平较健康人群高,在低密度脂蛋白受体(LDL receptor, LDLR)基因启动子区 CpG 岛(-383, -140)片段中所含的 7 个 CG 位点均无甲基化发生。说明 STEMI 患者血清 LDL 水平改变与 LDLR 基因启动子区 CpG 岛的甲基化修饰无关,对于 LDLR 基因启动子区 CpG 岛甲基化在不同人群中是否及如何影响 STEMI 患者血 LDL 水平及其作用机制还需进一步研究。

近来一项有意思的研究发现,将人脐静脉内皮细胞反复或长期暴露于氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),导致血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1(lectin-like scavenger receptor-1, LOX-1)介导的 DNA 甲基化水平升高,其后代细胞抗凋亡的作用加强^[10]。此外,对兔 As 斑块的研究表明,细胞外超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD) CpG 岛低甲基化, SOD 的表达水平

增加,推测内皮细胞可能通过表观遗传调节以抵抗或延缓 As 的进程,但其具体作用及机制还有待于进一步探讨和验证。

Jiang 等^[11]的研究表明,高胆固醇、高甲硫氨酸饮食以及 ApoE^{-/-} 共同作用,减少 DNMT-1 而不改变 SAM、SAH 及 SAM/SAH 比值,结果总 DNA 和 B1 重复元件发生低甲基化,说明在 As 中多因素作用的结果与单一因素作用的结果不尽相同,因而多因素、多角度地研究 As 的发生发展中 DNA 的甲基化及其生物学意义,将能更深入、准确地了解 DNA 甲基化对 As 发生、发展的影响及其调节机制。

2 组蛋白修饰与动脉粥样硬化

DNA 与组蛋白(H3、H4、H2A、H2B 和 H1)结合,参与染色体多级折叠过程。研究表明,组蛋白并不是处于静态结构,它们在翻译后发生修饰,为其他蛋白与 DNA 的结合提供识别标识,最终产生协同或拮抗效应。该过程为动态转录调控,也称之为组蛋白密码(histone code)。组蛋白通过乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化、糖基化以及羧基化发生共价修饰,构成组蛋白密码的多样性。组蛋白单一氨基酸残基的修饰往往不能独立起效应,需要多个不同共价修饰形成一个修饰级联,彼此协同或拮抗来发挥最终作用^[12]。

目前对组蛋白修饰的研究主要集中于组蛋白的乙酰化修饰,催化组蛋白乙酰化的酶是组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT),包括 PCAF/Gcn5、p300/CBP、MYST、SRC、TAFII250、HAT-1 以及 ATF-2 家族。在同一家族内,序列相似,但在不同家族间,序列不同。不同 HAT 蛋白的乙酰转移酶结构域以及底物特异性不同,但它们在乙酰化修饰时都必须形成多蛋白复合体。去乙酰化则由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)催化,该家族包括 18 个成员,分为 4 类。I、II 类序列相似,活化时需要 Zn²⁺。第 I 类包括 HDAC-1、2、3、8,在各种细胞类型中广泛表达,由于只含有核定位信号序列而无核输出信号序列,通常位于细胞核内(HDAC-3 除外),主要调节细胞的增殖和存活;第 II 类包括 HDAC-4、5、6、7、9、10,既含有核定位信号序列又含有核输出信号序列,故能穿梭出入胞浆和胞核,主要调节细胞的分化过程;在人类中第 III 类 HDAC 包括 SIR-2(silent information regulator-2)的 7 种同源物,分别为 SIRT-1~7,活化时需要烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine

dinucleotide, NAD⁺), 序列不同于 I、II 和 IV,其作用机制也不同,主要参与单个核细胞凋亡的调控;第 IV 类为新发现的 HDAC-11。

As 是一种具有慢性炎症反应特征的病理过程,核转录因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)在调节炎症基因表达中起着核心作用。白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)促进 NF- κ B 的 p65 亚基和 CBP(p300/CREB binding protein)结合,诱导组蛋白乙酰化,从而上调 NF- κ B 介导的炎症基因表达,促进炎性细胞的招募以及在斑块中的活化。注射粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)诱导组蛋白 H4 的乙酰化,上调 GM-CSF 的表达,抑制 NF- κ B 介导的炎症信号途径,降低病人以及球囊损伤大鼠血管新内膜形成,抑制动脉粥样硬化的进展。此外, p300 增加血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的大鼠血管平滑肌细胞 IL-6 的表达, SSAT-2(spermidine/spermine N1-acetyltransferase-2)和 CBP 以及 PCAF 协同作用,增加 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活性。HDAC 调节 NF- κ B 的去乙酰化,促进其与抑制蛋白 I κ B- α 的作用,促进 NF- κ B 从胞核进入胞浆,从而抑制 NF- κ B 的活化以及介导的炎症基因表达^[13]。

研究发现, HDAC-1 和 HDAC-2 表达于正常血管内皮细胞,而在 As 斑块处的内皮细胞 HDAC-2 的表达和活性均降低, HDAC 抑制剂 Trichostatin A 则进一步加重 Ldlr^{-/-} 小鼠 As 病变。Zampetaki 等^[14] 研究发现,在血流紊乱区域, HDAC-3 通过上调 Akt 活性以维持内皮的完整性,当 HDAC-3 表达下调时 ApoE^{-/-} 鼠发生严重的 As 病变。进一步研究发现, ox-LDL 通过 LOX-1-ERK1/2 信号通路促进组蛋白乙酰化酶 CBP/p300 募集并抑制 HDAC 与内皮细胞炎症相关基因 *i18* 以及人单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 基因启动子的结合,诱导 *i18* 以及 *mcp1* 基因组蛋白 H3-Lys-14 的乙酰化,从而上调炎症基因 *i18* 及 *mcp1* 的表达。而它汀类药物则诱导 HDAC-1 和 HDAC-2 与 *i18* 及 *mcp1* 基因启动子的结合,从而抑制 *i18* 及 *mcp1* 的表达^[15]。将 HDAC 抑制剂 Trichostatin A 注射喂饲高脂饮食的 Ldlr^{-/-} 小鼠,结果发现 Trichostatin A 能通过增加 CD36 的表达及 CD36 启动子区域的乙酰化而显著加速动脉粥样硬化的生成。PGC-1 α (PPAR γ coactivator-1 alpha)是 PPAR γ 的一个重要的辅助子,

且能被 SIRT-1 激活。Stein 等^[16]发现给予致 As 饮食的 ApoE^{-/-} PGC-1^{-/-} 小鼠体重及内脏脂肪含量显著减少从而延缓 As 的发展过程。

巨噬细胞抗原提呈给 T 淋巴细胞通常认为是 As 过程中引发慢性炎症反应的首要步骤。研究发现,在 RAW264.7 以及 THP-1 巨噬细胞中 HDAC-2 下调 II 型反式激活因子(class II transactivator, C II TA)基因的转录活化,抑制 HDAC-2 的表达以及活性则明显上调 C II TA 的表达^[17]。此外, I 类 HDAC 能抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞 Cox-2 启动子的活性及基因的表达。有研究表明炎症信号通过 TNF- α 促进组蛋白 H4 乙酰化,诱导 p65 结合于趋化因子 Eotaxin 启动子,诱导转录,从而促进斑块内炎症细胞的招募和活化^[18]。Findeisen 等^[19]的研究表明,干扰素 β (interferon- β , IFN- β) 通过 HDAC-1 作用于基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 启动子,抑制 MMP-9 启动子组蛋白 H3 的乙酰化,从而抑制 AP-1 的结合,最终抑制 MMP-9 的转录。

平滑肌细胞介导的血管重塑是 As 的发生、发展过程的重要环节,组蛋白乙酰化修饰亦调节着该过程。Zhou 等^[20]研究表明,在丝裂原的刺激下,平滑肌细胞 HDAC 表达水平明显增加,抑制 HDAC-1、2、3 能抑制平滑肌细胞的增殖,此外,HDAC 抑制剂能完全抑制 CDK/Cyclin 诱导的 Rb 磷酸化,导致转录因子 E2F 下游的靶基因表达降低,调控 G1-S 关卡,从而调节细胞的增殖。对球囊损伤大鼠的研究表明,HDAC-1、2、3 的 siRNA 明显抑制 SMC 的增殖、新生内膜的形成以及周期蛋白 D1 的表达。此外,乙酰转移酶可能通过直接对 p53 乙酰化修饰,活化 p21^{waf1} 启动子内的 p53 反应增强子原件,从而抑制 SMC 的增殖。但对 HDAC-7 的研究表明,HDAC-7 siRNA 促进受损大鼠血管平滑肌细胞增殖、内膜增生^[21]。Rayner 等^[22]研究亦表明,HDAC 抑制剂 Trichostatin A (HDAC-1 以及 HDAC-2 抑制剂) 通过下调 Thioredoxin-1,从而活化 Akt 依赖的信号通路,促进 PDGF 诱导的小鼠血管平滑肌细胞增殖。HDAC 抑制剂及 siRNA 对炎症反应和平滑肌细胞增殖的不同影响可能与抑制剂的结构以及 HDAC 种类的多样性相关,其具体机制还有待于进一步探讨。总之,目前关于 HDAC 在动脉粥样硬化过程中作用的整体动物实验较少,有待进一步深入和加强。

3 微小 RNA 与动脉粥样硬化

微小 RNA (micro RNA, miRNA) 是一类内源性、

大小约 22 个核苷酸、不能编码蛋白质的单链小分子 RNA,可以通过特异性靶基因沉默来调控基因表达。其作用机制为通过其反义链与靶 mRNA 分子的 3' 端非编码区域(3' - untranslated region, 3' UTR) 完全互补结合或者不完全互补结合、切割同源性靶 mRNA 分子或抑制其翻译,导致特异性靶基因沉默来调控基因表达。miRNA 在物种间具有高度的保守性、细胞或组织特异性、时序性和位相性。

在人类目前有超过 500 个 miRNA 得到鉴定,估计人类总 miRNA 数超过 1 000 个,约占整个基因组的 2%,调节大约 30% 的人类基因。大量的研究表明 miRNA 在心血管系统中高度表达,与心血管疾病密切相关。研究发现,多种 miRNA 在内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞中特异性表达,参与 As 发病过程。

研究表明,包括 miR-122、miR-33、miR-370、miR-378、miR-335、miR-125a-5p 在内的多个 miRNA 参与脂质代谢,其中 miR-122 在肝中高表达,几乎占总 miRNA 表达量的 70%。对 miR-33 的研究表明^[23], ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette A1, ABCA1) 的 3' UTR 含有 3 个非常保守的 miR-33 结合位点,miR-33 直接抑制 ABCA1 mRNA 和蛋白的表达。功能学的研究表明,巨噬细胞过表达 miR-33 减少胆固醇外流至 ApoA1,而抑制 miR-33 上调 ABCA1 蛋白表达,并且增加胆固醇外流至 ApoA1。在体研究表明,抑制 miR-33 可上调循环血液中的 HDL 水平。有趣的是,miR-33 基因敲除小鼠血液中的大 HDL 颗粒增加,而小 HDL 颗粒无影响。此外,Niemann-Pick C1 (NPC1) 3' UTR 含有 2 个 miR-33 结合位点,高表达的 miR-33 抑制 NPC1 蛋白表达,提示 miR-33 可能是细胞内胆固醇代谢的关键调节子。Santovito 等^[24]在 ApoE^{-/-} 的鼠模型中发现 ApoE^{-/-} miR-33^{-/-} 鼠与 ApoE^{-/-} miR-33^{+/+} 鼠相比,miR-33^{-/-} 能升高 HDLC 的水平,促进胆固醇通过 ABCA1 和 ABCG1 从巨噬细胞中流出,从而阻止 As 的发展。Horie 等^[25]发现高血压病人颈总动脉 As 斑块中 miR-145 的表达水平显著高于正常人,提示高血压可能通过上调 miR-145 的表达,从而介导 As 的发生发展。Shin 等^[26]研究发现,miR-513a-5p 在人脐静脉内皮细胞中通过下调 XI-AP 而调节 TNF- α 和 LPS 诱导的凋亡。Wang 等^[27]发现 miR-152 能够下调 DNA 甲基转移酶 1,抑制 ER- α 基因启动子区域的甲基化,使 ER- α 的表达增加,而抑制 As。最近,Huang 等^[28]发现 ox-LDL 上调巨噬细胞 miR-155 的表达,内源性 miR-155 负反馈调节巨噬细胞的炎症反应以及脂质的蓄积,抑制 miR-155 明显

促进巨噬细胞内脂质聚集以及炎症因子 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的表达,其作用机制与 NF- κ B 通路有关。进一步的研究发现,miR-155 下调巨噬细胞上清道夫受体如 SR-A 和 CD36 等的表达^[29],抑制巨噬源性泡沫细胞的形成,从而延缓动脉粥样硬化进程。Donners 等^[30]在 LDLR^{-/-} 鼠中通过敲除 miR-155 基因形成 miR-155 缺陷鼠,发现 miR-155 缺陷鼠动脉粥样硬化斑块的稳定性降低及炎症状态更加明显,说明高脂血症状态下 miR-155 具有抑制动脉粥样硬化以及抗炎作用。而 Nazari-Jahantigh 等^[31]在 ApoE^{-/-} 鼠中发现,缺失 miR-155 能减少单核细胞趋化蛋白 1 的表达并能直接抑制 BCL6(抑制 NF- κ B 信号的转录因子),进而促进 As 的发生、发展。因此,miR-155 通过多个信号通路对 As 起着多重调节作用,其具体作用还有待进一步的探讨。

另有研究显示,miR-126 通过抑制血管细胞粘附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达而抑制白细胞与内皮细胞间的粘附,提示 miR-126 能通过调节粘附分子的表达进而调节血管炎症。此外,miR-126 还能抑制 CXCL-12 的表达,减少斑块中巨噬细胞和凋亡细胞的数量因而减少病变面积和炎症程度^[32]。最近研究发现 miR-127(SIRT-1 的内源性抑制剂)在 As 斑块内高表达,其抑制 SIRT-1 的表达而促进内膜的衰老,促进 As 的进展,因此通过抑制 miR-217 的表达而降低内皮细胞的衰老可能为防治动脉粥样硬化提供了新的途径^[33]。随着对 miRNA 研究的深入,更多在 As 发生、发展过程中起调控作用的 miRNA 将会被发现,其作用机制将会得以阐明,并且将可能为 As 的防治提供新的靶点和策略。

4 结论与前景

表观遗传通过 DNA 甲基化、组蛋白尾部修饰、miRNA 调节着 As 的发生、发展过程。然而,在 As 病变过程中,表观遗传发生改变的前因和后果到底是什么? As 中的表观遗传这个遗传信息是怎样遗传下去的? 哪些环境因素或后天因素对表观遗传有影响,进而影响动脉粥样硬化的发生发展? 是炎症导致表观遗传调控异常还是表观调控异常导致炎症? 这些问题还亟待深入研究。

DNA 甲基化在肿瘤方面的研究取得较快进展,但其在 As 中所扮演的角色尚未明确。现有的研究充分表明,As 的发生发展过程中伴随 DNA 甲基化异常,然而,外周血中 DNA 甲基化的状态可否作为

As 发生的早期标志还有待证实。相信随着对 DNA 甲基化研究的深入,可能会为 As 的预防、早期诊断和治疗提供一个新的途径。

目前已有抑制 HATs 和 HDACs 的药物应用于肿瘤的临床治疗。近年来,研究认为 HDACs 也可能是心血管疾病治疗的靶点。然而,由于 HATs 及 HDACs 底物的广谱性,这些药物可能导致非特异性的基因活化或抑制,它们既可能作用于疾病靶细胞,也可能作用于正常细胞,产生副作用。虽然临床研究表明 HDAC 抑制剂具有良好的临床耐受性,但深入探讨动脉粥样硬化发生、发展过程中的表观遗传调控机制,开发具有特异性及低副作用的心血管药物,依然是我们未来需要重点关注的方向。

[参考文献]

- [1] Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states[J]. *Science*, 2010, 330(6004): 612-616.
- [2] Murr R. Interplay between different epigenetic modifications and mechanisms [J]. *Adv Genet*, 2010, 70: 101-141.
- [3] Liu ZH, Chen LL, Deng XL, et al. Methylation status of CpG sites in the MCP-1 promoter is correlated to serum MCP-1 in type 2 diabetes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(6): 585-589.
- [4] Yideng J, Tao S, Huiping Z, et al. Folate and ApoE DNA methylation induced by homocysteine in human monocytes [J]. *DNA Cell Biol*, 2007, 26(10): 737-744.
- [5] McNeil CJ, Beattie JH, Gordon MJ, et al. Differential effects of nutritional folic acid deficiency and moderate hyperhomocysteinemia on aortic plaque formation and genome-wide DNA methylation in vascular tissue from ApoE^{-/-} mice [J]. *Clin Epigenetics*, 2011, 2(2): 361-368.
- [6] 丛广志, 贾绍斌, 罗彩琴. 叶酸对高同型半胱氨酸血症大鼠主动脉基因组总甲基化水平影响研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(17): 35-38.
- [7] 智艳芳, 黄彦生, 李著华, 等. 动脉粥样硬化病人雌激素受体基因的甲基化与高同型半胱氨酸血症关系的研究[J]. *卫生研究*, 2008, 37(3): 314-317.
- [8] Pons D, de Vries FR, van den Elsen PJ, et al. Epigenetic histone acetylation modifiers in vascular remodeling: new targets for therapy in cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(3): 266-277.
- [9] 莫均荣, 陈晓辉, 江慧琳, 等. 急性 ST 段抬高心肌梗死患者 LDLR 基因启动子区的甲基化修饰[J]. *广东医学*, 2012, 33(14): 2 068-071.
- [10] Kim M, Long TI, Arakawa K, et al. DNA methylation as a biomarker for cardiovascular disease risk [J]. *PLoS*

- One, 2010, 5(3): e9 692.
- [11] Jiang Y, Zhang H, Sun T, et al. The comprehensive effects of hyperlipidemia and hyperhomocysteinemia on pathogenesis of atherosclerosis and DNA hypomethylation in ApoE^{-/-} mice [J]. *Acta Biochim Sin*, 2012, 44(10): 868-875.
- [12] Mitra S, Khaidakov M, Lu J, et al. Prior exposure to oxidized low-density lipoprotein limits apoptosis in subsequent generations of endothelial cells by altering promoter methylation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(2): H506-513.
- [13] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. *Cell*, 2007, 128(4): 693-705.
- [14] Zampetaki A, Zeng L, Margariti A, et al. Histone deacetylase-3 is critical in endothelial survival and atherosclerosis development in response to disturbed flow[J]. *Circulation*, 2010, 121(1): 132-142.
- [15] Dje N' Guessan P, Riediger F, Vardarova K, et al. Statins control oxidized LDL-mediated histone modifications and gene expression in cultured human endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(3): 380-386.
- [16] Stein S, Lohmann C, Handschin C, et al. ApoE^{-/-} PGC-1 α ^{-/-} mice display reduced IL-18 levels and do not develop enhanced atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13 539.
- [17] Aung HT, Schroder K, Himes SR, et al. LPS regulates proinflammatory gene expression in macrophages by altering histone deacetylase expression[J]. *FASEB J*, 2006, 20(9): 1 315-327.
- [18] Mittelstadt ML, Patel RC. AP-1 mediated transcriptional repression of matrix metalloproteinase-9 by recruitment of histone deacetylase-1 in response to interferon- β [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42 152.
- [19] Findeisen HM, Gizard F, Zhao Y, et al. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation by histone deacetylase inhibition[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4): 851-860.
- [20] Zhou B, Margariti A, Zeng L, et al. Splicing of HDAC-7 modulates smooth muscle cell proliferation and neointima formation through beta-catenin translocation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2 676-684.
- [21] Song S, Kang SW, Choi C. Trichostatin A enhances proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by downregulating thioredoxin-1[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(1): 241-249.
- [22] Rayner KJ, Sheedy FJ, Esau CC, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2 921-931.
- [23] Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ, et al. MicroRNAs in lipid metabolism [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(2): 86-92.
- [24] Santovito D, Mandolini C, Marcantonio P, et al. Overexpression of microRNA-145 in atherosclerotic plaques from hypertensive patients [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(3): 217-223.
- [25] Horie T, Baba O, Kuwabara Y, et al. MicroRNA-33 deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in ApoE^{-/-} mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(6): e003 376.
- [26] Shin S, Moon KC, Park KU, et al. MicroRNA-513a-5p mediates TNF- α and LPS induced apoptosis via downregulation of X-linked inhibitor of apoptotic protein in endothelial cells [J]. *Biochimie*, 2012, 94(6): 1 431-436.
- [27] Wang YS, Chou WW, Chen KC, et al. MicroRNA-152 mediates DNMT1-regulated DNA methylation in the estrogen receptor- α gene [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30 635.
- [28] Huang RS, Hu GQ, Lin B, et al. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages [J]. *J Inestig Med*, 2010, 58(8): 961-967.
- [29] 尚菲, 曾德意, 杨慧, 等. MicroRNA-155 通过下调清道夫受体表达抑制巨噬细胞泡沫化形成 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2012, 33(2): 156-162.
- [30] Donners MM, Wolfs IM, Stöger LJ, et al. Hematopoietic miR-155 deficiency enhances atherosclerosis and decreases plaque stability in hyperlipidemic mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35 877.
- [31] Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Noels H, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl-6 in macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11): 4 190-202.
- [32] Zerneck A, Bidzhekov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL-12 dependent vascular protection [J]. *Sci Signal*, 2009, 2(100): ra81.
- [33] Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, et al. MicroRNA-217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator-1 [J]. *Circulation*, 2009, 120(15): 1 524-532.

(此文编辑 曾学清)