

DOI: 10.13376/j.cbls/2023129

文章编号: 1004-0374(2023)09-1177-08

组蛋白甲基化介导血管平滑肌细胞功能失调 在血管疾病中的研究进展

杨子姝^{1,2,3}, 张静^{1,2,3}, 黄萃园^{2,3}, 刘丽^{2,3}, 杨简^{1,2,3*}

(1 三峡大学第一临床医学院&宜昌市中心人民医院, 心血管内科, 宜昌 443003; 2 三峡大学心血管病研究所, 宜昌 443002; 3 湖北省缺血性心血管疾病临床医学研究中心, 宜昌 443003)

摘要: 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 是动脉血管的主要细胞组分之一, 其正常形态功能对维持动脉血管发育、舒缩及损伤修复具有重要意义。反之, VSMC 在病理状态下的异常活化、表型转换或过度死亡亦会导致动脉结构受损。近来研究发现, 组蛋白甲基化修饰在 VSMC 自噬、增殖迁移与表型分化等过程中发挥了关键的调控作用。本文综述了组蛋白甲基化在 VSMC 功能障碍中的调节作用, 包括增殖、分化、迁移和自噬等方面; 同时, 探讨了不同组蛋白甲基化转移酶及去甲基化转移酶对 VSMC 功能的影响。由于 VSMC 功能障碍会导致血管疾病的发生和发展, 因此表观遗传学修饰的可逆性为基于组蛋白甲基化的干预方案提供了理论依据。本文进一步探讨了组蛋白甲基化介导的 VSMC 功能障碍与相关血管疾病之间的联系, 以期为深入研究组蛋白甲基化在血管疾病中的关键作用提供依据。

关键词: 组蛋白甲基化; 组蛋白甲基化酶; 组蛋白去甲基化酶; 血管平滑肌细胞; 血管疾病
中图分类号: R543.5 文献标志码: A

Research progress on dysfunction of smooth muscle cells mediated by histone methylation in vascular diseases

YANG Zi-Shu^{1,2,3}, ZHANG Jing^{1,2,3}, HUANG Cui-Yuan^{2,3}, LIU Li^{2,3}, YANG Jian^{1,2,3*}

(1 Department of Cardiovascular Medicine, The First Clinical Medical College of China Three Gorges University & Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, China; 2 Institute of Cardiovascular Diseases, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 3 Hubei Clinical Medical Research Center for Ischemic Cardiovascular Diseases, Yichang 443003, China)

Abstract: Vascular smooth muscle cells (VSMC) are essential components of arteries, responsible for maintaining normal arterial development, contraction, and repair. However, under pathological conditions, abnormal activation, phenotype conversion, or excessive cell death of VSMC can lead to arterial damage. Recent researches have unveiled the significant regulatory role of histone methylation in key processes such as autophagy, proliferation, migration, and phenotypic differentiation of VSMC. This review explores the impact of histone methylation on the dysfunction of VSMC, specifically focusing on proliferation, differentiation, migration, and autophagy. Additionally, the effects of different histone methyltransferases and demethyltransferases on VSMC are discussed. Considering that VSMC dysfunction contributes to the development and progression of vascular diseases, the reversibility of

收稿日期: 2023-05-30; 修回日期: 2023-07-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(82070372, 82170418, 82271618); 湖北省医学领军人才培养工程专项经费; 湖北省自然科学基金创新群体项目(2022CFA015); 湖北省教育厅重点项目(D20221205); 湖北省自然科学基金青年项目(2022CFB633); 湖北省教育厅科学技术研究计划优秀中青年人才项目(Q20221211); 湖北省科技创新基地条件平台专项(2022DCC014); 湖北省重点研发计划(2022BCE001)

*通信作者: E-mail: yangjian@ctgu.edu.cn

epigenetic modifications offers potential for intervention strategies targeting histone methylation. The connections between histone methylation-mediated VSMC dysfunction and vascular diseases are also investigated, aiming to provide conference for exploring the critical role of histone methylation in the pathogenesis of vascular diseases.

Key words: histone methylation; histone methylase; histone demethylase; vascular smooth muscle cells; vascular disease

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 是动脉血管的重要细胞组分, 其主要分布于弹性血管中膜, 生理状态下负责维持动脉壁结构与正常舒缩运动, 并参与血管形成及损伤修复。同时, VSMC 的大量死亡或者异常活化亦会导致动脉壁受损与管腔面积丢失, 进而导致血管狭窄、主动脉病变以及糖尿病血管损伤等血管疾病的发生。近年来, 随着表观组学测序与质谱分析等技术在血管病理研究中的应用, 大量证据表明, 以组蛋白甲基化为代表的表观遗传修饰在动脉病变过程中发生了显著变化, 基于相关靶点的干预策略亦可有效改善动脉粥样硬化、纤维化等血管病变^[1-3]。此外, 在体外研究中, 组蛋白甲基化重塑被证实与 VSMC 过度自噬引起的细胞死亡以及 VSMC 异常活化所致的增殖迁移能力增强密切相关^[4]。

1 组蛋白甲基化生物学特性及功能

组蛋白是一类高度保守的碱性蛋白质, 根据其相对分子质量大小主要分为: H1、H2A、H2B、H3、H4^[5]。核小体是染色质的基本组成单位, 由 H2A、H2B、H3、H4 亚基形成组蛋白八聚体, 双链 DNA 缠绕组蛋白形成核小体^[6-7]。而组蛋白甲基化是一类主要发生在组蛋白 H3 与 H4 上的表观遗传修饰, 其特征是在不改变遗传信息的情况下, 影响基因的转录与表达。通过组蛋白甲基转移酶 (histone methyltransferases, HMTs) 和组蛋白去甲基化酶 (histone demethylases, HDTs) 的作用, 来自供体的甲基基团可与组蛋白 N 端的赖氨酸 (K) 和精氨酸 (R) 残基发生结合或去结合, 从而影响染色质结构, 实现对靶基因转录速率的可逆调控。其中, 组蛋白赖氨酸残基可发生一、二、三甲基化, 而精氨酸残基上则只能发生一、二甲基化^[8]。一般而言, 组蛋白甲基化介导的调控效应既可表现为转录抑制, 也可表现为转录促进, 其主要与修饰位点及组蛋白甲基化修饰酶有关。精氨酸甲基化通常导致转录活化, 而在赖氨酸甲基化修饰中, 常见的抑制位点包括 H3K9、H3K27 与 H4K20, 活化位点则包括 H3K4、H3K36 和 H3K79^[9]。既往研究表明, 根据

作用位点与结构的差异, HMTs 可大致分为赖氨酸甲基转移酶 (histone lysine methyltransferases, HKMTs)、精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyltransferases, PRMTs) 两类, 其中 HKMTs 又包括含 SET 结构域的 SDG 蛋白及不含 SET 结构域的 DOT1p, 这两种类型的酶都以 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, SAM) 为甲基供体; HDTs 则包括赖氨酸特异性去甲基化酶 KDM1/LSD1 及含 Jumonji C 结构域的去甲基化酶 JMJD^[10-11]。部分常见组蛋白甲基化位点及其修饰酶所介导的转录调控如图 1 所示^[12-13]。组蛋白甲基化修饰的主要功能包括维持染色体结构、参与异染色质形成, 以及介导 DNA 损伤修复与转录调控。既往研究观察到, 在多种疾病发生发展过程中均发生了组蛋白甲基化重塑事件, 后者亦显著影响疾病进程, 因此, 通过影响相关修饰酶的表达与活性, 进而调控关键位点的组蛋白甲基化修饰状态, 被认为是基于组蛋白甲基化干预相关疾病的有效途径。

2 组蛋白甲基化调控血管平滑肌细胞的功能

作为血管壁的重要细胞组分, VSMC 对于维持正常的血管结构和功能至关重要。在正常情况下, VSMC 对血管内环境中的信号分子 (如血管紧张素、内皮素等) 做出应答, 控制血管的张力和血压。此外, VSMC 也可以对营养和氧气的供需做出反应, 以维持组织器官的正常代谢活动。然而, 在某些情况下, 如高血压、动脉粥样硬化等血管疾病中, VSMC 可能会失去平衡, 导致异常增殖、迁移或凋亡, 从而导致血管结构和功能的改变。近年来研究表明, 组蛋白甲基化可以通过多种方式调控 VSMC 的功能。其中, 最为重要的机制是通过在基因启动子区域催化组蛋白甲基化修饰, 影响染色质的结构和稳定性, 最终抑制或激活相关基因的转录和表达。

2.1 组蛋白甲基化调控血管平滑肌转化

VSMC 作为一种多功能的特殊细胞, 在生理状态下, 具备静止性和低水平增殖的特征, 即使在分化后仍保持表型可塑性。通常情况下, VSMC 表达的基因和蛋白质在控制血管收缩和扩张过程中起重

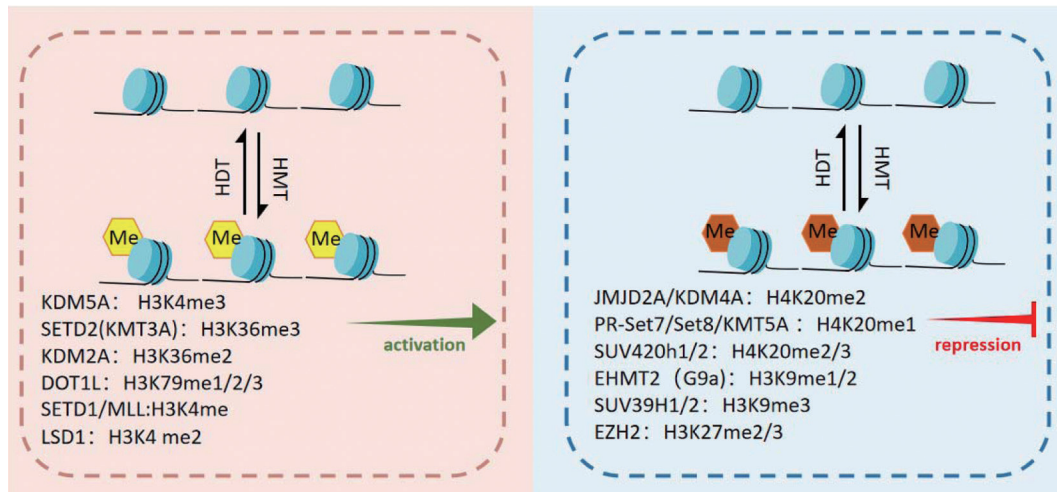


图1 常见组蛋白甲基化位点及其修饰酶对基因转录活性的影响

要作用,即通过调节血管张力来控制全身和局部压力。然而,在病理状态下,血管损伤将引发VSMC表型转变——从静止的“收缩”表型转向高度迁移和增殖的“合成”表型,血管损伤或病变后VSMC表型的改变常伴有VSMC增殖与迁移能力的改变^[14]。VSMC的分化可缓解血管钙化,是血管发育过程中的一个重要过程^[15]。既往研究表明,转录因子心肌素在平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)分化标志物基因的表达调控中发挥关键作用^[16]。研究发现,原代大鼠主动脉SMC中的组蛋白去甲基化酶JMJD1A可抑制TGF- β 诱导的内源性平滑肌肌球蛋白重链表达,同时伴随SMC分化标志物基因启动子处H3K9me2修饰增加,以及心肌素相关转录因子-A(myocardin-related transcription factor-A, MRTF-A)反式激活的SMC特异性基因表达被抑制;这表明,SMC分化标志物基因表达受H3K9甲基化调节,并且心肌素相关转录因子可能通过募集JMJD1A到SMC特异性启动子调控相关基因的表达^[17]。研究表明,VSMC表型控制蛋白PRISM是一类重要的表观遗传调控因子,其可通过招募和激活组蛋白甲基化转移酶G9a介导转录抑制效应并诱导VSMC异常活化,沉默PRISM有助于维持VSMC分化表型^[18]。最新研究表明,含有SET和MYND结构域的蛋白2(SET and MYND domain-containing protein 2, SMYD2)是组蛋白赖氨酸甲基转移酶,下调SMYD2可促进VSMC表型转换,并伴随增殖和迁移能力的增强^[19]。

2.2 组蛋白甲基化调控血管平滑肌细胞增殖

正常状态下VSMC的增殖保持动态平衡以维

持血管稳态:当外界刺激等因素导致VSMC过度增殖时,可造成冠状动脉粥样硬化、血管再狭窄等疾病的发生;而VSMC增殖功能障碍会导致VSMC数量减少,使血管稳态失衡^[20]。研究表明,组蛋白甲基化转移酶Zeste同源物增强子2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)能通过催化组蛋白H3第27位赖氨酸二甲基化(H3K27me2)、三甲基化(H3K27me3)介导基因沉默从而参与VSMC增殖调控^[21]。Liang等^[21]研究发现,血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)显著增加H3K27me3和EZH2表达水平,而EZH2抑制剂UNC1999通过抑制EZH2活性进而显著抑制PDGF-BB诱导的VSMC增殖及颈动脉球囊损伤后新生内膜形成,其机制是对VSMC增殖具有抑制作用的关键细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p16^{INK4A}的转录被上调;研究还发现,在血管损伤后,EZH2表达上调导致其下游靶基因H3K27me3修饰水平升高,进而抑制p16^{INK4A}转录并促进VSMC增殖。2022年,Yuan等^[22]在利用小鼠颈动脉损伤模型探索赖氨酸特异性去甲基化酶1(lysine-specific demethylase 1, LSD1)在新生内膜形成中的作用时发现,经PDGF-BB处理后的人和小鼠狭窄动脉内膜VSMC LSD1表达增加;同时,LSD1敲除显著抑制了体内新生内膜的形成,并抑制了体外PDGF-BB诱导的VSMC增殖;进一步研究发现,LSD1敲除通过上调p21表达抑制VSMC增殖,这与LSD1介导的组蛋白H3第4位赖氨酸上的二甲基化(H3K4me2)修饰有关。同时,研究发现,H3K27me3和H3K4me2通过调控Myh11、Acta2、Cnn1和Sm22或Vcam-1的表达参与调控VSMC增殖^[23-24]。

2.3 组蛋白甲基化调控血管平滑肌细胞自噬

细胞自噬在 VSMC 功能维持中发挥重要作用。当受到刺激时,一方面,自噬水平降低将导致 VSMC 舒张功能及收缩功能异常,从而促进血管老化;另一方面,过度激活 VSMC 的自噬将引起 VSMC 正常蛋白质及细胞器损伤,甚至引发自噬性细胞凋亡,从而加速血管疾病进程,如高磷血症通过激活异常自噬促进 VSMC 成骨转化,从而诱导钙化^[14]。VSMC 自噬受多种机制调控,已有研究表明,组蛋白甲基化在 VSMC 自噬中发挥重要作用,其中 EZH2 通过抑制自噬相关蛋白 Atg5、Atg7 和 MEK1/2-ERK1/2 信号通路调节自噬性细胞死亡,进而影响主动脉夹层^[25]。另有研究表明,常染色质组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2 (euchromatin histone lysine methyltransferase 2, EHMT2)(也称为 G9a)是具有组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性的含 Su (var)、Zeste 增强子、三胸 (SET) 结构域的蛋白质,其通过抑制自噬体的形成来抑制 VSMC 的自噬性细胞死亡。研究发现,抑制 EHMT2 表达引起的促自噬作用与 SQSTM1 和 BECN 过表达相关^[26]。JIB-04 是含 Jumonji C 结构域的去甲基化酶 JMJD 的抑制剂,通过调控 H3K36 甲基化,诱导人主动脉平滑肌细胞 (human aortic smooth muscle cells, HASMC) 细胞周期阻滞于 G₂/M 期,进而抑制 HASMC 的增殖、迁移和收缩表型。此外, JIB-04 通过下调 STX17 和 RAB7 抑制自噬体和溶酶体的融合,进而抑制 HASMC 的增殖、迁移和收缩表型,最终抑制新生内膜形成,改善血管疾病^[27]。

2.4 组蛋白甲基化调控血管平滑肌细胞迁移

VSMC 的迁移能力受细胞外基质、生长因子、肌动蛋白等因素的影响。VSMC 在受到刺激后发生表型转换,从而获得迁移能力并前往内膜,引起 VSMC 病理性增生,从而导致血管管腔狭窄。肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary-artery smooth muscle cells, PASMC) 的迁移是血管重构的主要原因。BIX-01294 是组蛋白赖氨酸甲基转移酶 G9a 的抑制剂,用 BIX-01294 处理绵羊胎儿 PASMC 可抑制血小板衍生生长因子诱导的细胞迁移,该过程伴随 p21 表达增加;研究结果表明,组蛋白赖氨酸甲基化与绵羊胎儿 PASMC 迁移相关^[26]。进一步探究组蛋白赖氨酸甲基化调控机制对肺动脉高压等疾病的治疗具有重要意义。

3 组蛋白甲基化介导的血管平滑肌功能失调与血管疾病

血管疾病是指影响心脑血管系统的各种疾病,包括动脉硬化、冠心病、高血压等。这些疾病通常涉及血管壁结构破坏及血管细胞功能的改变,进而影响心血管系统的健康状况。VSMC 是血管壁中的主要细胞类型,具有调节血管直径和血流的重要作用。VSMC 功能障碍主要通过分泌细胞外基质、促进细胞增殖和迁移等方式导致血管管腔狭窄和不稳定性斑块形成,从而在各种血管疾病的发展中起关键作用。

3.1 组蛋白甲基化介导的血管平滑肌功能失调与糖尿病血管损伤

糖尿病血管损伤作为糖尿病常见并发症,是导致糖尿病死亡率逐年增加的重要原因^[28]。研究表明,糖尿病血管损伤后,血管壁在各种损伤因素作用下,细胞内表观遗传修饰发生变化导致 VSMC 功能失调,进而使血管壁结构发生持续性病理生理变化。因此,糖尿病诱导的血管损伤发病机制与 VSMC 功能失调密切相关:糖尿病血管损伤后, VSMC 由“收缩”型向“合成”型转化,合成分泌大量的细胞外基质并获得增殖和迁移能力;炎症因子如 TNF- α 、IL- α 、成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 在 VSMC 高糖损伤部位产生,同时 PI3K/AKT、NF- κ B 等信号通路被激活参与调控糖尿病血管损伤炎症^[29-32]。此外,研究表明,糖尿病患者即使在控制血糖后仍会继续发生炎症和血管并发症,导致糖尿病诱导的血管损伤治疗面临巨大挑战^[33]。

一项研究表明,糖尿病血管损伤与 H3K9me2 的持续丢失和组蛋白去甲基化酶 KDM3a 的表达升高相关;过表达 KDM3a 可促进 VSMC 增殖和迁移,而敲低 KDM3a 则明显抑制 VSMC 增殖和迁移^[34]。以上提示,靶向组蛋白去甲基化酶 KDM3a 可能是预防糖尿病血管损伤的一种有前景的治疗策略。

3.2 组蛋白甲基化介导的血管平滑肌功能失调与肺动脉高压

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是指各种原因导致的肺动脉压力异常升高的疾病或病理生理综合征,存在肺循环障碍和右心高负荷,最终可导致右心衰竭甚至死亡。肺动脉重构是 PH 的重要病理学标志,而 PASMC 的过度增殖和迁移则为血管重构的主要原因。目前对 PH 的治疗只能适度

改善症状, 最终仍会出现右心衰竭。因此, 需要探究新的治疗策略, 以防止 PH 进展后的右心室适应不良。在寻找 PH 靶点的研究中发现, VSMC 中组蛋白甲基转移酶 SETD2 的缺乏可抑制 H3K36me3 修饰, 并显著降低右心室收缩压、右心室/(左心室+室间隔) [RV/(LV+S)] 重量比和肺动脉中位宽度, 由此逆转小鼠缺氧诱导的 PH^[35]。因此, 靶向抑制 SETD2 可能是临床预防及治疗 PH 潜在的治疗方法。

3.3 组蛋白甲基化介导的血管平滑肌功能失调与血管病变

3.3.1 血管狭窄

血管狭窄是指血管管腔内径变窄, 导致血液流动受阻、血流量减少及组织缺氧的疾病, 严重时可能引发器官功能障碍, 并增加心血管疾病发生的风险。它可以发生在身体任何一个部位的血管中, 包括心脏、大脑、肾脏、腿部等处的动脉和静脉。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 与介入术后狭窄是引起血管狭窄的常见病因。

AS 是一种以纤维增生、慢性炎症、脂质积聚和血管壁免疫紊乱为特征的病理性疾病。伴随 AS 进程发展, 脂质等物质在冠状动脉沉积形成斑块组织, 斑块组织堵塞管腔将导致冠状动脉管腔变窄, 从而易导致急性心血管事件。研究发现, AS 为一种表观遗传相关疾病, 受到多种表观遗传机制的调控, 组蛋白修饰则为其中重要的一种。研究表明, VSMC 从静止的收缩表型到合成表型的转换调节是 AS 血管重塑的关键步骤^[36]。既往研究表明, 长链非编码 RNA GAS5 下调可通过降低 EZH2 活性和抑制脂类外向转运蛋白 ABCA1 的组蛋白甲基化修饰, 进而促进胆固醇的逆向转运并抑制细胞内脂质的积聚, 减缓 AS 进展^[37]。同时, EZH2 也已被证明是预防 AS 疾病进展的潜在治疗靶点^[38]。研究表明, 心肌蛋白直接与组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SMYD2 相互作用, 从而促进 SMYD2 被募集到 SMC 收缩基因启动子的 CARG 区域, 通过 H3K4 甲基化调控启动子周围的染色质开放状态。SMYD2 作为一种新的调节 VSMC 收缩表型的表观遗传调控因子, 可能是一个潜在的治疗 AS 引起的血管狭窄的靶点^[19]。

血管再狭窄是指在介入治疗后, 原本已经扩张的血管又重新出现狭窄的情况。引起血管再狭窄的主要机制为手术导致血管内膜受损, 引起大量炎性细胞局部聚集及浸润, 使原本处于静止状态的 VSMC 转化为具有较强增殖、迁移能力且收缩功能下降的“去分化”表型 VSMC, VSMC 的异常增殖

是介入术后易导致血管二次狭窄的重要病理机制。我国的一项研究利用靶向组蛋白甲基化修饰的技术对参与血管再狭窄的组蛋白甲基化位点进行筛选, 找到了新的甲基化位点 H3K27^[21]: 研究发现, H3K27me3 及 EZH2 水平在表型转换细胞中明显升高, H3K27me3 在 p16^{INK4A} 转录起始位点附近区域的富集抑制了 p16^{INK4A} 的表达, 促进了 VSMC 的增殖; 而 EZH1/2 抑制剂 UNC1999 则能显著逆转该富集过程, 恢复 p16^{INK4A} 的表达, 从而抑制血管 VSMC 增殖, 缓解血管狭窄。因此, EZH2 介导的 H3K27me3 与血管再狭窄相关, 而 EZH1/2 抑制剂 UNC1999 是治疗血管再狭窄的潜在药物。另一项研究显示, 在相关心血管疾病中, H3K9me2 水平下降可增强 NF- κ B 和激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 等转录因子与特定炎症反应基因的结合, 增强 VSMC 中的炎症反应, 提示 H3K9me2 参与调节 VSMC 表型。因此, H3K9me2 可作为潜在的治疗靶点, 降低血管疾病中 VSMC 炎症因子的表达, 抑制 VSMC 增殖, 改善术后引起的血管再狭窄^[39]。

3.3.2 主动脉病变

主动脉夹层 (aortic dissection, AD) 是一种以起病急、死亡率高及并发症多为特点的血管疾病。AD 的病理生理过程复杂, VSMC 功能障碍是 AD 重要的病理基础^[40]。研究表明, EZH2 通过抑制 ATG5 和 ATG7 蛋白表达抑制自噬小体的形成, 进而降低主动脉平滑肌细胞的自噬水平, 减少细胞自噬引起的死亡, 抑制主动脉壁 VSMC 的异常减少; 同时, MEK/ERK1/2 信号通路被证明参与 EZH2 介导的 VSMC 自噬过程^[25]。此外, 在 AD 患者的主动脉样本中, H3K9me2 和 H3K23me1 水平上调, 而 H4K20me2 水平下调^[41]。这为利用 EZH2 预防、诊断及治疗 AD 提供了理论依据。另有研究表明, EHMT2 通过抑制自噬相关蛋白 SQSTM1 或 BECN1 的表达而作为细胞自噬的关键负向调节因子起作用, 是心血管 AD 的潜在治疗靶标^[26]。

主动脉瘤 (aortic aneurysm, AA) 是指各种原因引起的主动脉壁的局部薄弱、扩张及膨出, 该疾病发病率及死亡率高, 目前尚无有效药物干预。根据常见发病部位可将其分为: 胸主动脉瘤 (thoracic aortic aneurysm, TAA)、腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 及胸腹主动脉瘤 (thoracoabdominal aortic aneurysm, TAAA)。TAA 为 TGF- β 信号通路、细胞外基质缺陷或平滑肌细胞蛋白质突变相关的单基因疾病。TAA 发病机制复杂, 包括 VSMC 丢失、表

型改变和主动脉中膜细胞外基质降解等^[42]。既往研究表明, TGF- β 信号转导和 VSMC 细胞骨架相关突变会导致三元复合物 HDAC9-MALAT1-BRG1 的形成, 该复合物可与染色质结合, 通过 H3K27me3 修饰抑制收缩蛋白基因表达; 而抑制 MALAT1 或 HDAC9 表达可恢复收缩蛋白表达, 进而改善主动脉壁结构, 抑制动脉瘤生长^[43]。AAA 发病机制包括但不限于: VSMC 的丧失、细胞外基质的降解、血管炎症和氧化应激。同时, 既往研究表明, VSMC 参与所有上述病理^[44]。组蛋白甲基化在 AAA 发生发展中具有重要作用。研究发现, 在 VSMC 中, PRMT1 可通过上调心肌素启动子区域组蛋白 H3R3me2 修饰水平, 下调抑制性的 H3K27me3 修饰水平, 进而维持细胞正常收缩功能; 伴随年龄增长, PRMT1 含量减少, 导致 VSMC 功能障碍, 从而诱发 AAA^[45]。表观遗传修饰介导的 VSMC 功能障碍、细胞外基质降解是 TAA 及 AAA 的共同诱因^[46]。主动脉病变发病机制复杂, 以上研究揭示了主动脉病变中

VSMC 功能障碍的表观遗传调控途径, 为主动脉病变提供了潜在的治疗靶点。

4 总结与展望

在血管病变过程中, 以组蛋白甲基化、乙酰化及 DNA 甲基化为代表的表观遗传修饰发挥了关键作用, 有望成为新的治疗靶点^[47-49]。如本文所述, 组蛋白甲基化介导的 VSMC 功能紊乱涉及 VSMC 增殖、分化、迁移和自噬等生物学过程(表 1), 并参与调控血管疾病发病过程(表 2)。因此, 针对 VSMC 中存在的“表观遗传记忆”, 深入研究组蛋白甲基化介导的 VSMC 功能失调在血管疾病发生发展中的作用, 既可完善血管疾病的表观遗传调控理论体系, 亦为血管疾病的预防及治疗提供了新的思路与线索。

当前, 尽管组蛋白甲基化、VSMC 功能失调与血管病变之间的关联已经得到初步确立, 但仍存在一些问题亟待解决。如血管疾病发病机制复杂, 通

表1 HMTs、HDMs与VSMCs功能的关系

酶类型	酶种类	甲基位点	VSMC功能	参考文献
HDMs	JMJD1A	H3K9me2 ↓	促进分化	[17]
HDMs	JIB-04	H3K36me3 ↑	抑制自噬、增殖、迁移	[27]
HDMs	KDM3a	H3K9me2 ↓	促进增殖、迁移	[34]
HMTs	EHMT/G9a	H3K9me1/2 ↓	抑制分化、迁移、自噬	[26]
HMTs	SMYD2	H3K4me1/3 ↑	抑制分化、增殖、迁移	[19]
HMTs	LSD1	H3K4 me2 ↑	促进增殖	[22]
HMTs	EZH2	H3K27me2/3 ↑	促进增殖	[21]
HMTs	SETD2	H3K36me3 ↑	促进增殖、迁移	[35]
HMTs	EZH2	H3K9me2 ↓	促进自噬	[25,41]
HMTs	EZH2	H3K23me1 ↓	促进自噬	[25,41]
HMTs	EZH2	H4K20me2 ↑	促进自噬	[25,41]

表2 组蛋白甲基化与血管疾病的关系

血管疾病类型	甲基标记	机理	参考文献
糖尿病血管损伤	H3K9me2 ↓	VSMC过度增殖、迁移, 血管重构	[34]
肺动脉高压	H3K36me3 ↑	VSMC过度增殖, 诱发PAH	[35]
动脉粥样硬化	H3K4me2 ↑	VSMC炎症反应, AS发生	[36]
血管狭窄	H3K27me3 ↑	VSMC过度增殖, 血管狭窄	[21]
	H3K9me2 ↓	VSMC炎症反应, 血管狭窄	[39]
	H3K4me2 ↑	VSMC过度增殖, 血管狭窄	[19]
主动脉夹层	H3K9me2 ↑	VSMC自噬, 发生AD	[41]
	H3K23me1 ↑	VSMC自噬, 发生AD	[41]
	H4K20me2 ↓	VSMC自噬, 发生AD	[41]
胸主动脉瘤	H3K27me3 ↓	VSMC增殖, 抑制TAA发生	[43]
腹主动脉瘤	H3R3me2 ↓	VSMC增殖障碍, 诱发AAA	[44]
	H3K27me3 ↑	VSMC增殖障碍, 诱发AAA	[44]

常涉及多种表观遗传调控机制, 深入探讨组蛋白甲基化在其调控网络中的作用将有助于完善相关发病机制, 进一步开发更具价值的干预位点。此外, 当前表观遗传干预的药物开发尚不成熟, 非特异性干预剂的使用反而会导致不良后果^[50-52]。随着转录组学及蛋白质组学的不断发展, 针对特定遗传序列或蛋白质结构域设计靶向干预药物, 或许是精确调节特定位点组蛋白甲基化修饰, 防治血管疾病的有效策略。

[参 考 文 献]

- [1] Li Y, Guo S, Zhao Y, et al. EZH2 regulates ANXA6 expression via H3K27me3 and is involved in angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell senescence. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4838760
- [2] Su Z, Su H, Xu J, et al. Histone methyltransferase Smyd2 drives vascular aging by its enhancer-dependent activity. *Aging*, 2022, 15: 70-91
- [3] Liu Y, Zhao Y, Feng P, et al. PCSK9 inhibitor attenuates atherosclerosis by regulating SNHG16/EZH2/TRAF5-mediated VSMC proliferation, migration, and foam cell formation. *Cell Biol Int*, 2023, 47: 1267-80
- [4] Chakraborty R, Chatterjee P, Dave JM, et al. Targeting smooth muscle cell phenotypic switching in vascular disease. *JVS Vasc Sci*, 2021, 2: 79-94
- [5] Song Y, Wu F, Wu J. Targeting histone methylation for cancer therapy: enzymes, inhibitors, biological activity and perspectives. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 49
- [6] Farooq Z, Banday S, Pandita TK, et al. The many faces of histone H3K79 methylation. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2016, 768: 46-52
- [7] Wang MY, Liow P, Guzman MIT, et al. Exploring methods of targeting histone methyltransferases and their applications in cancer therapeutics. *ACS Chem Biol*, 2022, 17: 744-55
- [8] Sun X, Zhao W, Wang Q, et al. Inhibition of VRK1 suppresses proliferation and migration of vascular smooth muscle cells and intima hyperplasia after injury via mTORC1/ β -catenin axis. *BMB Rep*, 2022, 55: 244-9
- [9] Mozzetta C, Boyarchuk E, Pontis J, et al. Sound of silence: the properties and functions of repressive Lys methyltransferases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16: 499-513
- [10] Qian C, Zhou MM. SET domain protein lysine methyltransferases: structure, specificity and catalysis. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63: 2755-63
- [11] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6: 838-49
- [12] Jambhekar A, Dhall A, Shi Y. Roles and regulation of histone methylation in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 625-41
- [13] Mushtaq A, Mir US, Hunt CR, et al. Role of histone methylation in maintenance of genome integrity. *Genes (Basel)*, 2021, 12: 1000
- [14] Zhang F, Guo X, Xia Y, et al. An update on the phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 79: 6
- [15] Cao YC, Shan SK, Guo B, et al. Histone lysine methylation modification and its role in vascular calcification. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 863708
- [16] Singh R, Kaundal RK, Zhao B, et al. Resistin induces cardiac fibroblast-myofibroblast differentiation through JAK/STAT3 and JNK/c-Jun signaling. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105414
- [17] Lockman K, Taylor JM, Mack CP. The histone demethylase, Jmjd1a, interacts with the myocardin factors to regulate SMC differentiation marker gene expression. *Circ Res*, 2007, 101: e115-23
- [18] Davis CA, Haberland M, Arnold MA, et al. PRISM/PRDM6, a transcriptional repressor that promotes the proliferative gene program in smooth muscle cells. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 2626-36
- [19] Zhou Y, Sharma S, Sun X, et al. SMYD2 regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switching and intimal hyperplasia via interaction with myocardin. *Res Sq*, 2023, doi: 10.21203/rs.3.rs-2721176/v1
- [20] Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2018, 114: 622-34
- [21] Liang J, Li Q, Cai W, et al. Inhibition of polycomb repressor complex 2 ameliorates neointimal hyperplasia by suppressing trimethylation of H3K27 in vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*, 2019, 176: 3206-19
- [22] Yuan B, Liu H, Pan X, et al. LSD1 downregulates p21 expression in vascular smooth muscle cells and promotes neointima formation. *Biochem Pharmacol*, 2022, 198: 114947
- [23] Elia L, Kunderfranco P, Carullo P, et al. UHRF1 epigenetically orchestrates smooth muscle cell plasticity in arterial disease. *J Clin Invest*, 2018, 128: 2473-86
- [24] Lehrke M, Kahles F, Makowska A, et al. PDE4 inhibition reduces neointima formation and inhibits VCAM-1 expression and histone methylation in an Epac-dependent manner. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 81: 23-33
- [25] Li R, Yi X, Wei X, et al. EZH2 inhibits autophagic cell death of aortic vascular smooth muscle cells to affect aortic dissection. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 180
- [26] Chen TQ, Hu N, Huo B, et al. EHMT2/G9a inhibits aortic smooth muscle cell death by suppressing autophagy activation. *Int J Biol Sci*, 2020, 16: 1252-63
- [27] He Y, Yi X, Zhang Z, et al. JIB-04, a histone demethylase Jumonji C domain inhibitor, regulates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells. *Clin Epigenetics*, 2022, 14: 101
- [28] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*, 2020, 369: m997
- [29] Kim HJ, Park KG, Yoo EK, et al. Effects of PGC-1 α on TNF- α -induced MCP-1 and VCAM-1 expression and NF- κ B

- activation in human aortic smooth muscle and endothelial cells. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9: 301-7
- [30] Yan Y, Li T, Li Z, et al. Metformin suppresses the progress of diabetes-accelerated atherosclerosis by inhibition of vascular smooth muscle cell migration through AMPK-Pdlim5 pathway. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 690627
- [31] Li H, Peng W, Zhuang J, et al. Vaspin attenuates high glucose-induced vascular smooth muscle cells proliferation and chemokinesis by inhibiting the MAPK, PI3K/Akt, and NF- κ B signaling pathways. *Atherosclerosis*, 2013, 228: 61-8
- [32] Fan Z, Guo C, Zhang Y, et al. Hongjingtian injection inhibits proliferation and migration and promotes apoptosis in high glucose-induced vascular smooth muscle cells. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 4115-26
- [33] Tian Y, Xu G, Gao H, et al. The mitigatory effect of Shen-Qi compound on the diabetic thoracic aortic complications through inhibiting the inflammatory microenvironment by miR-223-3p/RBP-J/IRF8 axis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6686931
- [34] Chen J, Zhang J, Yang J, et al. Histone demethylase KDM3a, a novel regulator of vascular smooth muscle cells, controls vascular neointimal hyperplasia in diabetic rats. *Atherosclerosis*, 2017, 257: 152-63
- [35] Zhou XL, Huang FJ, Li Y, et al. SEDT2/METTL14-mediated m6A methylation awakening contributes to hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in mice. *Aging*, 2021, 13: 7538-48
- [36] Stoll S, Wang C, Qiu H. DNA methylation and histone modification in hypertension. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1174
- [37] Meng XD, Yao HH, Wang LM, et al. Knockdown of GAS5 inhibits atherosclerosis progression via reducing EZH2-mediated ABCA1 transcription in ApoE^{-/-} Mice. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 84-96
- [38] Wei X, Zhang Y, Xie L, et al. Pharmacological inhibition of EZH2 by GSK126 decreases atherosclerosis by modulating foam cell formation and monocyte adhesion in apolipoprotein E-deficient mice. *Exp Ther Med*, 2021, 22: 841
- [39] Harman JL, Dobnikar L, Chappell J, et al. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cells by histone H3 lysine 9 dimethylation attenuates target gene-induction by inflammatory signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 2289-302
- [40] Liu R, Huang SS, Shi H, et al. Alpha-lipoic acid protects against aortic aneurysm and dissection by improving vascular smooth muscle cell function. *Life Sci*, 2022, 311: 121159
- [41] Guo X, Fang ZM, Wei X, et al. HDAC6 is associated with the formation of aortic dissection in human. *Mol Med*, 2019, 25: 10
- [42] Ostberg NP, Zafar MA, Ziganshin BA, et al. The genetics of thoracic aortic aneurysms and dissection: a clinical perspective. *Biomolecules*, 2020, 10: 182
- [43] Lino Cardenas CL, Kessinger CW, Cheng Y, et al. An HDAC9-MALAT1-BRG1 complex mediates smooth muscle dysfunction in thoracic aortic aneurysm. *Nat Commun*, 2018, 9: 1009
- [44] Petsophonsakul P, Furmanik M, Forsythe R, et al. Role of vascular smooth muscle cell phenotypic switching and calcification in aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 1351-68
- [45] Pyun JH, Ahn BY, Vuong TA, et al. Inducible Prmt1 ablation in adult vascular smooth muscle leads to contractile dysfunction and aortic dissection. *Exp Mol Med*, 2021, 53: 1569-79
- [46] Michel JB, Jondeau G, Milewicz DM. From genetics to response to injury: vascular smooth muscle cells in aneurysms and dissections of the ascending aorta. *Cardiovasc Res*, 2018, 114: 578-89
- [47] Chen Y, Liang L, Wu C, et al. Epigenetic control of vascular smooth muscle cell function in atherosclerosis: a role for DNA methylation. *DNA Cell Biol*, 2022, 41: 824-37
- [48] Schiano C, Balbi C, de Nigris F, et al. Basic pathogenic mechanisms and epigenetic players promoted by extracellular vesicles in vascular damage. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 7509
- [49] Sutton NR, Malhotra R, St Hilaire C, et al. Molecular mechanisms of vascular health: insights from vascular aging and calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43: 15-29
- [50] Zhong HY, Yuan C, Liu XL, et al. Mechanical stretch aggravates vascular smooth muscle cell apoptosis and vascular remodeling by downregulating EZH2. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 151: 106278
- [51] Yang Y, Luan Y, Yuan RX, et al. Histone methylation related therapeutic challenge in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 710053
- [52] Karthika CL, Ahalya S, Radhakrishnan N, et al. Hemodynamics mediated epigenetic regulators in the pathogenesis of vascular diseases. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476: 125-43