

综述

组蛋白甲基化修饰在衰老性心血管病变中的研究进展

孟迪^{1,2,3,4}, 张静^{1,2,3,4}, 曾萍^{1,2,3}, 刘丽^{1,2,3,4},
吴静宜^{1,2,3}, 黄逸凡^{1,2,3}, 杨简^{1,2,3}

(1. 三峡大学第一临床医学院/湖北省宜昌市中心人民医院 心血管内科, 湖北 宜昌, 443000;

2. 三峡大学心血管病研究所, 湖北 宜昌, 443000;

3. 湖北省缺血性心血管疾病临床医学研究中心, 湖北 宜昌, 443000;

4. 湖北省宜昌市中心人民医院 中心实验室, 湖北 宜昌, 443000)

摘要: 关注心肌衰老、瓣膜改变、心脏传导系统改变及血管老化等心脏结构和功能的改变, 对研究衰老相关心血管疾病的治疗方法至关重要。组蛋白甲基化修饰参与调控基因表达, 与衰老性心血管疾病的发生发展密切相关。本文就组蛋白甲基化修饰在心脏结构和功能改变中的作用进行综述, 为衰老性心血管病变的研究提供新的理论依据。

关键词: 组蛋白甲基化修饰; 心肌衰老; 瓣膜; 心脏传导系统; 血管老化; 衰老

中图分类号: R 541; R 543; R 34 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)23-129-06 DOI: 10.7619/jcmp.20232373

Research progress on histone methylation modification in aging cardiovascular disease

MENG Di^{1,2,3,4}, ZHANG Jing^{1,2,3,4}, ZENG Ping^{1,2,3},
LIU Li^{1,2,3,4}, WU Jingyi^{1,2,3}, HUANG Yifan^{1,2,3}, YANG Jian^{1,2,3}

(1. Department of Cardiovascular Diseases, the First Clinical Medical College of China Three Gorges University, Yichang City Central People's Hospital in Hubei Province, Yichang, Hubei, 443000;

2. Institute of Cardiovascular Diseases of China Three Gorges University, Yichang, Hubei, 443000;

3. Hubei Clinical Research Center for Ischemic Cardiovascular Disease, Yichang, Hubei, 443000;

4. Central Laboratory, Yichang City Central People's Hospital in Hubei Province, Yichang, Hubei, 443000)

Abstract: Changes in cardiac structure and function such as myocardial aging, valve alterations, alterations in the cardiac conduction system and vascular aging are crucial for studying therapeutic methods for age-related cardiovascular diseases. Histone methylation modification is involved in the regulation of gene expression and closely related to the occurrence and development of age-related cardiovascular diseases. This paper provided a comprehensive review on the role of histone methylation modification in cardiac structural and functional changes, providing new theoretical basis for age-related cardiovascular diseases.

Key words: histone methylation modification; myocardial aging; valves; cardiac conduction system; vascular aging; aging

衰老是心血管疾病(CVD)的一个重要危险因素^[1]。《中国心血管健康与疾病报告2022》^[2]显示,中国CVD患病率处于持续上升阶段,致死率仍居首位,高于肿瘤及其他疾病。随着年龄的增长,心脏表现出多种病理生理改变,如心房及心

室扩大、室间隔增厚、心脏舒张及收缩功能不全、瓣膜钙化及功能失调、心肌纤维化、多种心律失常产生及血管老化等^[3]。因此,探讨衰老性心血管病变相关研究具有重要意义。组蛋白甲基化修饰是CVD发生发展中的表观遗传修饰方式之一,组

收稿日期: 2023-07-27 修回日期: 2023-09-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(82070372, 82170418, 82271618); 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); 湖北省科技创新基地条件平台专项(2022DCC014);

湖北省重点研发计划(2022BCE001); 湖北省卫生健康委面上项目(WJ2023M151)

通信作者: 杨简, E-mail: yangjian@ctgu.edu.cn

蛋白甲基转移酶 (HMTs) 和组蛋白去甲基化酶 (HDMs) 参与调节基因转录表达的动态平衡^[4], 可逆调节组蛋白标记的酶可能会影响与长寿有特定基因的表达^[5]。因此, 组蛋白甲基化修饰与衰老密切相关。在衰老状态下, 组蛋白甲基转移酶类端粒沉默干扰体 1 (DOT1L) 可通过介导白细胞介素 1A (IL1A) 的组蛋白 H3 的第 79 个赖氨酸残基的三甲基化 (H3K79me3) 来减轻衰老相关分泌表型的有害影响^[6]。研究^[7]发现衰老心脏中 H4K20me3 的水平降低, 其机制为转化生长因子- β (TGF- β)/Smad 信号通路降低了 H4K20me3 的水平, 进而加重心脏衰老。目前, 组蛋白甲基化修饰在衰老性心血管疾病 (冠心病^[8]、高血压^[9]、心肌肥厚^[10]及心肌梗死^[11]等) 中的相关研究甚多。本研究就组蛋白甲基化修饰在心脏结构和功能改变中的作用进行综述, 为衰老性心血管病变防治提供理论依据。

1 组蛋白甲基化修饰

组蛋白是真核细胞染色质中的一种碱性蛋白, 其包括 H1、H2A、H2B、H3 和 H4。其中组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 形成八聚体形式, 双链 DNA 缠绕于八聚体周围形成核小体。核小体是真核细胞细胞核中染色质的基本单位。组蛋白的 N 段尾部从核小体中延伸出, 根据其尾部氨基酸残基的不同可与不同的组蛋白修饰酶发生多种翻译后修饰, 影响染色质的结构和功能, 并在基因调控中发挥作用。其中组蛋白甲基化修饰是最为重要的翻译后修饰之一, 其通常是在组蛋白 H3 和 H4 氨基端的赖氨酸 (K) 或精氨酸 (R) 残基上添加 1 个或多个甲基而发生。赖氨酸残基能够发生一、二或三甲基化, 而精氨酸残基能够发生一甲基化或对称的/不对称的二甲基化。由于甲基化的位点、程度和模式以及甲基化发生的基因组环境的影响, 组蛋白甲基化可直接影响基因的转录激活或抑制^[12]。

组蛋白甲基化修饰在稳定和动态之间的适当平衡对于维持正常的生物学功能是必要的, 该平衡受 HMTs 及 HDMs 调控。HMTs 分为 2 类: 赖氨酸甲基转移酶 (KMTs) 和精氨酸甲基转移酶 (PRMTs)。HDMs 则分为 2 个家族: 赖氨酸特异性去甲基化酶 (LSD) 和 Jumonji C (JMJC) 蛋白家族。

研究^[13]发现, 组蛋白甲基化修饰参与转录调控、细胞增殖等过程, 并对维持细胞稳态起着重要的作用。更有研究发现组蛋白甲基化修饰与延长寿命的信号通路及参与长寿的特定基因的表达密

切相关^[5]。经研究, 组蛋白甲基转移酶 SET 结构域蛋白 6 (SET-6) 的表达随年龄增长而增加^[14]。研究者通过分析人类前额叶皮质的基因表达谱后发现 SET-6 同源物常染色质组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1 (EHMT1) 的表达也随着年龄的增长而增加^[15]。值得注意的是, SET-6/EHMT1 还可通过调控靶基因 *H3K9me3* 水平抑制线粒体功能相关基因的表达, 进而加重衰老^[14]。据报道^[16], 左心室心房利钠肽 (ANP) 和 B 型利钠肽 (BNP) 水平随着年龄的增长而升高, 上述基因的表达增加还与 H3K4me2 增强有关^[17]。

2 组蛋白甲基化修饰与衰老性心血管病变

随着年龄的增长、机体衰老, 心脏的重要组成部分如心肌、瓣膜、心脏传导系统及心脏血管的结构及功能随之改变。其衰老特征表现为心肌衰老、瓣膜改变、心脏传导系统改变及血管老化。作为与长寿信号通路有关的表现遗传学修饰, 组蛋白甲基化修饰与心血管疾病的发生发展密切相关, 其动态平衡在衰老性心血管病变中发挥重要作用。

2.1 组蛋白甲基化修饰与心肌衰老

心肌衰老通常伴随着左心室肥厚 (特别是室间隔的增厚和僵硬)、左房扩张、心肌纤维化及心功能的恶化, 如心脏收缩及舒张功能障碍^[18]。组蛋白甲基化是基因表达的重要表现遗传调节因子, 其失调会导致发育缺陷和疾病^[19]。近几年研究发现组蛋白甲基化修饰在心肌肥厚、心肌纤维化及心功能中的关键作用。

组蛋白甲基化修饰促进衰老性心肌肥厚的产生。心肌肥厚的发生伴随着基因表达重编程, 这一过程很大程度上依赖于组蛋白甲基化的动态调节。组蛋白甲基转移酶 G9a (EHMT2) 可通过介导 H3K9me2 与 EZH2 的增强子相互作用抑制抗肥厚基因的表达, 从而促进心肌肥厚^[20]。组蛋白去甲基化酶家族也与心肌肥厚密切相关。赖氨酸三甲基特异性组蛋白去甲基化酶含 Jumonji 结构域的蛋白 2A (JMJD2A) 是已发现的能够诱心肌细胞肥大的组蛋白去甲基化酶。在内皮素-1 (ET-1) 诱导的肥大心肌细胞中脑钠肽 (BNP) 表达升高 2~10 倍。而在心肌细胞过表达 JMJD2A 时, BNP 表达增加 150%, 这种增加在 ET-1 处理后更明显^[21]。JMJD2A 还可通过与 4 个半 LIM 结构域 1 (FHL1) 启动子结合, 下调 H3K9me3, 上调

FHL1 表达,促进心肌肥厚的产生^[21]。组蛋白去甲基化酶 JMJD1C 在人类和小鼠肥厚心脏中过表达,而组蛋白甲基化减少。在血管紧张素 II (Ang II) 诱导的心肌细胞肥大过程中, JMJD1C 促进了心肌细胞大小的增加和肥大相关的胎儿基因的表达,包括心房钠尿肽 (ANP)、BNP 和肌球蛋白重链 7 (Myh7)。这一过程与钙/钙调蛋白依赖的蛋白激酶 (CAMKK2) 基因沉默有关^[22]。CAMKK2 的失活可能促进心肌肥厚的发展^[23]。研究^[22] 发现 JMJD1C 可通过结合 CAMKK2 启动子,降低了 H3K9me 水平,从而抑制心肌细胞内 CAMKK2 的表达,促进心肌肥厚产生。

在衰老性心肌纤维化方面,组蛋白甲基化修饰作用较为复杂。心脏纤维化的主要表现是成纤维细胞过度转化为肌成纤维细胞,并伴有细胞外基质过度合成和降解不足,导致心肌顺应性降低、舒缩功能障碍及心力衰竭的发生。在多种心脏疾病中,心肌纤维化是影响心肌重塑及心功能障碍的核心^[24]。在心肌衰老中,心肌纤维化是重要的病理改变。研究^[25] 发现在心肌肥厚中发挥作用的组蛋白甲基化酶 G9a 还可与心肌细胞增强因子 2C (MEF2C) 形成复合体,结合异染色质抑制心脏纤维化。沉默内皮细胞特异性组蛋白甲基转移酶 SET1 可以抑制慢性血管紧张素转换酶治疗反应中的 ET-1 转录,从而抑制心肌纤维化及心肌肥厚^[26]。有趣的是,组蛋白甲基化修饰在心肌纤维化不仅仅发挥保护的作用。赖氨酸去甲基酶 5B (KDM5B),一种组蛋白 H3K4me2/me3 去甲基化酶,是病理性心肌纤维化的关键表观遗传学介质。研究^[27] 发现, KDM5B 介导激活转录因子 3 (ATF3) 启动子上的 H3K4m2/3 去甲基化,抑制 ATF3 的表达,促进促纤维化基因的过度表达,抑制血管生成,进而加重心肌纤维化。因而,组蛋白甲基化修饰通过动态平衡调节衰老性心肌纤维化。

组蛋白甲基化修饰的动态平衡也影响着衰老性心功能的改变。随着年龄的增长,老年人身体机能逐渐下降随之而来的是心力衰竭的产生,其中往往伴随着心功能的下降,如收缩功能和(或)舒张功能。DOT1L 是唯一已知的 H3K79 甲基转移酶,在心脏中高度表达。研究^[28] 发现心脏特异的 DOT1L 基因敲除可导致心脏收缩功能障碍。在体内抑制 JMJC 活性导致心脏中组蛋白去甲基化酶功能降低和组蛋白甲基化水平升高,并导致心脏大小部分减小,改善心脏功能并延长生

存期^[29]。KDM5B 是干预心功能不全和心力衰竭的候选靶点,其缺乏可显著改善血管紧张素转换酶诱导的压力超负荷后的心功能障碍,如左心室射血分数及左心室短轴缩短率降低^[28]。因此,组蛋白甲基化修饰的动态平衡在调节衰老性心肌肥厚、心肌纤维化及心功能减退的过程中发挥重要作用。

2.2 组蛋白甲基化修饰与瓣膜改变

随着年龄的增长,心脏瓣膜往往表现为瓣膜钙化,并引起瓣膜增厚、变形及僵硬增加,导致瓣膜狭窄或关闭不全^[30]。同时衰老细胞可分泌细胞因子、趋化因子和定义为衰老相关分泌表型 (SASP) 的基质金属蛋白酶,导致与衰老相关的胶原含量增加,进而瓣膜硬度增加引起瓣膜正常功能的改变^[31]。瓣膜钙化作为成人心脏病的第 3 大原因,其发病率随年龄增长而增加^[32]。

瓣膜钙化不仅是年龄因素引起,还与表观遗传学相关。在钙化主动脉瓣中 EZH2 表达上调,信号转导抑制因子 3 (SOCS3) 表达下调,其机制为 EZH2 通过介导的 H3K27me3 抑制 SOCS3 的表达,进而促进主动脉间质细胞的成骨和钙化^[33]。研究^[34-35] 发现,Notch 信号在瓣膜钙化过程中起着重要的作用,同时组蛋白甲基化修饰通过调控 Notch 信号转导过程影响多种疾病的发生发展。组蛋白去甲基化酶 JMJD3^[36] 及 KDM5A^[37] 可抑制 Notch 信号通路及其相关下游靶基因的表达。组蛋白甲基转移酶核受体结合 SET 结构域蛋白 3 (NSD3) 与 H3K36me2/3 依赖的 Notch 信号激活密切相关^[38]。DOT1L 则可通过调节 Jagged1 (Jag1) 启动子处的 H3K79 三甲基化激活 Notch 信号转导^[39]。心脏瓣膜作为心脏基础结构之一,在心脏泵血过程中发挥重要作用。随着心脏衰老,心脏瓣膜逐渐钙化。然而,现仅有少量研究探索组蛋白甲基化修饰在衰老性瓣膜钙化中的作用,在未来研究中值得进一步探索。

2.3 组蛋白甲基化修饰与心脏传导系统改变

心脏传导系统是由位于心肌内能够产生和传导冲动的特殊心肌细胞构成,包括窦房结、房室结、房室束和浦肯野纤维等。窦房结是心脏电活动的起源。在衰老过程中,通过凋亡、坏死和潜在的自噬,窦房结起搏细胞减少和窦房结功能障碍^[40],其中窦房结功能障碍可致多种心律失常。在动物试验中,与正常小鼠相比,早衰小鼠心电图表现为心率、PR、QT 间期和 T 波面积发生显著改

变,提示早衰小鼠动作电位的启动、传导和持续时间存在缺陷。不仅如此,早衰小鼠还表现出严重的心动过缓、房室传导阻滞和复极显著改变^[41]。

组蛋白甲基化修饰的动态平衡在窦房结功能障碍中发挥作用,并与心房颤动的产生密切相关。通过基因鉴定发现,NK2 转录因子相关位点 5 (NKX2-5)与心律失常密切相关^[42]; DOT1L 可通过 H3K79me2 在心脏分化过程中发挥激活 NKX2.5 的关键作用^[43]。EHMT2 则可通过募集 H3K9me2 结合蛋白来诱导转录抑制。在胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP3) 启动子区域 EHMT2 可提高 H3K9me2 的富集度,进而抑制 IGFBP3 转录表达,影响 IGFBP3 的抗心房颤动作用^[44]。然而目前现有研究发现,组蛋白修饰在衰老性心脏传导系统功能障碍尚有大量研究,但组蛋白甲基化修饰相关研究尚不完全。因而,进一步探索组蛋白甲基化修饰在窦房结功能障碍的机制研究,为年龄相关心律失常提供防治靶点具有重要意义。

2.4 组蛋白甲基化修饰与血管老化

血管老化是由内皮功能障碍、血管重塑以及动脉硬化增加造成的,同时伴随着动脉收缩压和脉压的增加。这些变化进而导致了与年龄相关的疾病,如高血压、动脉粥样硬化、中风和急性心肌梗死^[3]。内皮功能障碍是导致老年人心血管疾病发展的主要原因之一,其基本特征为内皮细胞功能受损。血管内皮细胞构成人体循环血液与血管壁之间的重要交界处。在衰老的过程中,血管内皮细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯(NADPH)氧化酶和解偶联内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的产生增加,这些氧化物的增加加重了内皮细胞氧化应激,从而进一步抑制内皮细胞功能,形成恶性循环,加重血管老化^[45]。Ang II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的关键物质,不仅可通过促进活性氧(ROS)的产生而导致细胞功能障碍^[46];还可通过血管紧张素 1 型受体(AT1R)/NADPH 氧化酶途径诱导内皮细胞钠-葡萄糖共转运蛋白 1 (SGLT1) 和 SGLT2 表达,减少一氧化氮(NO)产生,进而促进氧化应激反应导致内皮细胞功能障碍,引起内皮细胞衰老^[47]。

内皮功能障碍是血管老化常见的病理生理表现之一,其发生发展与组蛋白甲基化修饰的动态平衡密切相关。NADPH 氧化酶(Noxs)和 eNOS 是血管系统中 ROS 的重要酶促来源,而 Nox4 和

eNOS 表达增加可显著加重氧化应激。Nox4 和 eNOS 启动子处异常组蛋白甲基化(H3K4me3、H3K9me2 和 H3K9me3)是这 2 个基因持续上调的主要原因,其组蛋白甲基化水平的改变进而导致了血管内皮内 ROS 被持续激活,内皮功能障碍^[48]。沉默 JMJD3 可诱导血管生成前细胞凋亡和衰老,抑制缺氧介导的 eNOS 在血管细胞中的表达上调^[49]。在血管系统中,Ang II 是一种强有力的心血管介质,可引起内皮功能障碍,可减少 NO 的供应。其作用机制有多种,包括增加超氧化物的形成、抑制 eNOS 和诱导可溶性环氧化物水解酶(SHE)^[50]。组蛋白去甲基酶 JARID1B 通过去除基因启动子区域的 H3K4 的活性甲基标记来限制基因表达。敲除或抑制 JARID1B 可通过稳定 *SEH* 基因可溶性环氧化物水解酶 2 (EPHX2) 的表达,进而阻止 Ang II 诱导的血管内皮功能障碍^[50]。研究^[51]发现,二甲双胍依赖的 AMPK 激活通过 SIRT1-DOT1L 轴促进 H3K79me3,这导致 SIRT3 水平增加,从而改善线粒体的生物发生/功能,并通过增强端粒逆转录酶(hTERT)的表达来延缓内皮细胞衰老。综上所述,组蛋白甲基化修饰在调控衰老性内皮功能障碍中发挥重要作用。目前尚有大量研究探索组蛋白甲基化修饰在血管衰老的研究,寻找血管老化防治靶点及相关机制为防治衰老性心血管疾病提供重要依据。

3 小结

作为组蛋白修饰的常见类型,组蛋白甲基化修饰在衰老性心血管病变的发生发展中具有重要意义。本文基于不同心脏结构(心肌、瓣膜、心脏传导系统、血管系统)的衰老病变,系统阐述了组蛋白甲基化修饰在衰老性心血管病变过程中发挥的作用及相关调控机制。然而目前现有组蛋白甲基化修饰在衰老性心血管病变中的研究尚未阐明,尤其是在瓣膜及心脏传导系统方面的研究尚存在大量空缺。因而,进一步深入研究组蛋白甲基化在衰老性心血管病变中的调控机制,为延缓或预防衰老相关的心血管疾病提供新靶点及新思路。

参考文献

- [1] PANENI F, DIAZ C C, LIBBY P, et al. The aging cardiovascular system; understanding it at the cellular and clinical levels[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(15): 1952-1967.

- [2] MORAN A, GU D F, ZHAO D, *et al.* Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(3): 243–252.
- [3] RUIZ-MEANA M, BOU-TEEN D, FERDINANDY P, *et al.* Cardiomyocyte ageing and cardioprotection: consensus document from the ESC working groups cell biology of the heart and myocardial function [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(11): 1835–1849.
- [4] 洪浩, 李雨濛, 孟祥民, 等. 组蛋白甲基化与糖尿病心脏病[J]. *生理学报*, 2022, 74(3): 461–468.
- [5] HAN S, BRUNET A. Histone methylation makes its mark on longevity [J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(1): 42–49.
- [6] LEON K E, BUJ R, LESKO E, *et al.* DOT1L modulates the senescence-associated secretory phenotype through epigenetic regulation of IL1A [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(8): e202008101.
- [7] LYU G L, GUAN Y T, ZHANG C, *et al.* TGF- β signaling alters H4K20me3 status via miR-29 and contributes to cellular senescence and cardiac aging [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2560.
- [8] VANCHIN B, SOL M, GJALTEMA R A F, *et al.* Reciprocal regulation of endothelial-mesenchymal transition by MAPK7 and EZH2 in intimal hyperplasia and coronary artery disease [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17764.
- [9] HAN X B, SUN Z J. Epigenetic regulation of KL (klotho) via H3K27me3 (histone 3 lysine [K]27 trimethylation) in renal tubule cells [J]. *Hypertension*, 2020, 75(5): 1233–1241.
- [10] CAI S D, WANG P X, XIE T T, *et al.* Histone H4R3 symmetric di-methylation by Prmt5 protects against cardiac hypertrophy via regulation of Filip1L/ β -catenin [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105104.
- [11] LIU X P, CHEN J, ZHANG B F, *et al.* KDM3A inhibition modulates macrophage polarization to aggravate post-MI injuries and accelerates adverse ventricular remodeling via an IRF₄ signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2019, 64: 109415.
- [12] MICHALAK E M, BURR M L, BANNISTER A J, *et al.* The roles of DNA, RNA and histone methylation in ageing and cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 573–589.
- [13] KLOSE R J, ZHANG Y. Regulation of histone methylation by demethylination and demethylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(4): 307–318.
- [14] YUAN J, CHANG S Y, YIN S G, *et al.* Two conserved epigenetic regulators prevent healthy ageing [J]. *Nature*, 2020, 579(7797): 118–122.
- [15] LU T, PAN Y, KAO S Y, *et al.* Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain [J]. *Nature*, 2004, 429(6994): 883–891.
- [16] SANGARALINGHAM S J, HUNTLEY B K, MARTIN F L, *et al.* The aging heart, myocardial fibrosis, and its relationship to circulating C-type natriuretic Peptide [J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): 201–207.
- [17] MATHIYALAGAN P, CHANG L S, DU X J, *et al.* Cardiac ventricular chambers are epigenetically distinguishable [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(3): 612–617.
- [18] LI H B, HASTINGS M H, RHEE J, *et al.* Targeting age-related pathways in heart failure [J]. *Circ Res*, 2020, 126(4): 533–551.
- [19] GREER E L, SHI Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(5): 343–357.
- [20] MARON B J, MARON M S. Hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2013, 381(9862): 242–255.
- [21] 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*, 2014, 124(6): 2447–2456.
- [22] YU S, LI Y H, ZHAO H W, *et al.* The histone demethylase JMJD1C regulates CAMKK2-AMPK signaling to participate in cardiac hypertrophy [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 539.
- [23] WATANABE S, HORIE T, NAGAO K, *et al.* Cardiac-specific inhibition of kinase activity in calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase- β leads to accelerated left ventricular remodeling and heart failure after transverse aortic constriction in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108201.
- [24] BRETHERTON R, BUGG D, OLSZEWSKI E, *et al.* Regulators of cardiac fibroblast cell state [J]. *Matrix Biol*, 2020, 91/92: 117–135.
- [25] PAPAIT R, SERIO S, PAGIATAKIS C, *et al.* Histone methyltransferase G9a is required for cardiomyocyte homeostasis and hypertrophy [J]. *Circulation*, 2017, 136(13): 1233–1246.
- [26] YU L M, YANG G, WENG X Y, *et al.* Histone methyltransferase SET1 mediates angiotensin II-induced endothelin-1 transcription and cardiac hypertrophy in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(5): 1207–1217.
- [27] WANG B, TAN Y, ZHANG Y K, *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.
- [28] NGUYEN A T, XIAO B, NEPL R L, *et al.* DOT1L regulates dystrophin expression and is critical for cardiac function [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(3): 263–274.
- [29] TRAN T A, ZHANG Q J, WANG L, *et al.* Inhibition of Jumonji demethylases reprograms severe dilated cardiomyopathy and prolongs survival [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(2): 101515.
- [30] 曾洁明, 陈智超. 老年退行性心脏瓣膜病患者合并心力衰竭特点分析 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2015, 24(1): 57–59.
- [31] MOLNÁR A Á, PÁSZTOR D, MERKELY B. Cellular senescence, aging and non-aging processes in calcified aortic valve

- Stenosis: from bench-side to bedside [J]. *Cells*, 2022, 11 (21): 3389.
- [32] GARG V, MUTH A N, RANSOM J F, *et al.* Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease [J]. *Nature*, 2005, 437 (7056): 270 - 274.
- [33] XIE K J, ZENG J X, WEN L M, *et al.* Abnormally elevated EZH2-mediated H3K27me3 enhances osteogenesis in aortic valve interstitial cells by inhibiting SOCS₃ expression [J]. *Atherosclerosis*, 2023, 364: 1 - 9.
- [34] MAJUMDAR U, MANIVANNAN S, BASU M, *et al.* Nitric oxide prevents aortic valve calcification by S-nitrosylation of USP9X to activate NOTCH signaling [J]. *Sci Adv*, 2021, 7 (6): eabe3706.
- [35] HADJI F, BOULANGER M C, GUAY S P, *et al.* Altered DNA methylation of long noncoding RNA H19 in calcific aortic valve disease promotes mineralization by silencing NOTCH1 [J]. *Circulation*, 2016, 134(23): 1848 - 1862.
- [36] YU C, XIONG C X, TANG J H, *et al.* Histone demethylase JMJD3 protects against renal fibrosis by suppressing TGFβ and Notch signaling and preserving PTEN expression [J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2706 - 2721.
- [37] OSER M G, SABET A H, GAO W H, *et al.* The KDM5A/RBP2 histone demethylase represses NOTCH signaling to sustain neuroendocrine differentiation and promote small cell lung cancer tumorigenesis [J]. *Genes Dev*, 2019, 33 (23/24): 1718 - 1738.
- [38] JEONG G Y, PARK M K, CHOI H J, *et al.* NSD3-induced methylation of H3K36 activates NOTCH signaling to drive breast tumor initiation and metastatic progression [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(1): 77 - 90.
- [39] YANG D, XU P, SU H B, *et al.* The histone methyltransferase DOT1L is a new epigenetic regulator of pulmonary fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 60.
- [40] MOSLEHI J, DEPINHO R A, SAHIN E. Telomeres and mitochondria in the aging heart [J]. *Circ Res*, 2012, 110(9): 1226 - 1237.
- [41] MACÍAS Á, DÍAZ-LARROSA J J, BLANCO Y, *et al.* Paclitaxel mitigates structural alterations and cardiac conduction system defects in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(2): 503 - 516.
- [42] HALL A W, CHAFFIN M, ROSELLI C, *et al.* Epigenetic analyses of human left atrial tissue identifies gene networks underlying atrial fibrillation [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2020, 13(6): e003085.
- [43] PURSANI V, BHARTIYA D, TANAVDE V, *et al.* Transcriptional activator DOT1L putatively regulates human embryonic stem cell differentiation into the cardiac lineage [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 97.
- [44] XIAO Z Z, XIE Y, HUANG F Z, *et al.* microRNA-205-5p plays a suppressive role in the high-fat diet-induced atrial fibrosis through regulation of the EHMT2/IGFBP3 axis [J]. *Genes Nutr*, 2022, 17(1): 11.
- [45] DONATO A J, MORGAN R G, WALKER A E, *et al.* Cellular and molecular biology of aging endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89(Pt B): 122 - 135.
- [46] LIU H, CHEN T S, LI N, *et al.* Role of SIRT3 in Angiotensin II-induced human umbilical vein endothelial cells dysfunction [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 81.
- [47] PARK S H, BELCASTRO E, HASAN H, *et al.* Angiotensin II-induced upregulation of SGLT1 and 2 contributes to human microparticle-stimulated endothelial senescence and dysfunction: protective effect of gliflozins [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 65.
- [48] LIAO Y F, GOU L N, CHEN L L, *et al.* NADPH oxidase 4 and endothelial nitric oxide synthase contribute to endothelial dysfunction mediated by histone methylations in metabolic memory [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 115: 383 - 394.
- [49] OHTANI K, VLACHOJANNIS G J, KOYANAGI M, *et al.* Epigenetic regulation of endothelial lineage committed genes in pro-angiogenic hematopoietic and endothelial progenitor cells [J]. *Circ Res*, 2011, 109(11): 1219 - 1229.
- [50] VASCONEZ A E, JANETZKO P, OO J A, *et al.* The histone demethylase Jarid1b mediates angiotensin II-induced endothelial dysfunction by controlling the 3'UTR of soluble epoxide hydrolase [J]. *Acta Physiol*, 2019, 225(1): e13168.
- [51] KARNEWAR S, NEELI P K, PANUGANTI D, *et al.* Metformin regulates mitochondrial biogenesis and senescence through AMPK mediated H3K79 methylation: relevance in age-associated vascular dysfunction [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt A): 1115 - 1128.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋)