

中药干预组蛋白修饰防治动脉粥样硬化研究进展

陈志超¹, 郭鹤¹, 杨莺^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

【摘要】 动脉粥样硬化(AS)是心血管疾病的主要病理基础,其发生发展与表观遗传调控密切相关。组蛋白修饰作为表观遗传调控的核心机制,通过动态调节染色质结构和基因表达,在AS的发生发展中发挥关键作用。近年来,中药及其活性成分在调节组蛋白修饰防治AS方面展现出独特优势与潜力。该文系统综述了组蛋白乙酰化、甲基化、乳酸化等修饰在AS病理进程中的作用机制,重点梳理了中药有效成分及中药复方通过调控组蛋白修饰干预AS的最新研究进展。研究指出,中药及复方通过多靶点调控组蛋白修饰酶活性,在影响脂质代谢、炎症反应、稳定易损斑块及内皮功能等方面展现独特优势。中药成分直接靶向组蛋白修饰酶乙酰转移酶(HATs)、去乙酰化酶(HDACs)、赖氨酸甲基转移酶(KMTs)、赖氨酸去甲基化酶(KDMs)等的活性或表达,进而导致组蛋白修饰改变,最终影响AS基因表达和病理表型。然而目前相关研究还存在基础研究不够深入、对AS动态过程的干预效应及机制未明确、表观遗传修饰各因素研究相对孤立、基于表观遗传调控的中药复方质量控制标准如何建立等问题,未来仍需深入研究,并将成果转化应用于临床。该文通过系统阐明中医药通过表观遗传干预AS病理进程中的关键作用及机制,为中医药现代化和AS精准防治提供新思路。

【关键词】 组蛋白修饰; 动脉粥样硬化; 表观遗传; 中药

【中图分类号】 R242;R543;R256.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2026)10-0318-10

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20261094

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260324.1358.004>

【网络出版日期】 2026-03-24 18:01:32 **【增强出版附件】** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Histone Modification with Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Atherosclerosis: A Review

CHEN Zhichao¹, GUO He¹, YANG Ying^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

【Abstract】 Atherosclerosis (AS) is the main pathological basis of cardiovascular diseases, and its occurrence and development are closely related to epigenetic regulation. Histone modification, as the core mechanism of epigenetic regulation, plays a crucial role in the occurrence and development of AS by dynamically regulating chromatin structure and gene expression. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) and its active components have shown unique advantages and potential in regulating histone modification for the prevention and treatment of AS. This article systematically reviews the mechanisms of histone acetylation, methylation, lactylation, etc. in the pathological process of AS and summarizes the latest research progress in the intervention of AS by the active components and compound prescriptions of TCM through regulating histone modification. Studies have indicated that TCM and its compound prescriptions regulate the activities of histone modification enzymes via multiple targets, showing unique advantages in influencing lipid metabolism and inflammatory response, as well as stabilizing vulnerable plaques and endothelial function. The active components of TCM directly target the activities or expression of histone modification

【收稿日期】 2025-12-23

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81603605);辽宁省科技计划联合计划项目(2025JH2/101800263);辽宁省教育厅面上项目(LJKMMZ20221343)

【第一作者】 陈志超,在读博士,从事中西医结合防治心脑血管疾病研究,E-mail:tianc_chao@163.com;

【通信作者】 * 杨莺,博士,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治动脉粥样硬化及相关心血管疾病研究,E-mail:yy20170225@sina.com

enzymes such as histone acetyltransferases (HATs), histone deacetylases (HDACs), histone lysine methyltransferases (KMTs), and histone lysine demethylases (KDMs), thereby causing changes in histone modification and ultimately affecting gene expression and pathological phenotype in AS. However, current research still has problems such as insufficient in-depth basic research, unclear intervention effects and mechanisms of AS dynamics, relatively isolated studies on various factors of epigenetic modification, and unclear establishment of quality control standards for TCM compound prescriptions based on epigenetic regulation. In the future, in-depth research is still needed, and the research results should be translated into clinical applications. This article systematically clarifies the key role and mechanism of TCM in regulating the pathological process of AS through epigenetic intervention, providing new ideas for the modernization of TCM and precise prevention and treatment of AS.

[Keywords] histone modification; atherosclerosis; epigenetics; traditional Chinese medicine

动脉粥样硬化(AS)是一种慢性血管炎症性疾病,是心肌梗死、脑卒中等心脑血管事件的主要病理基础^[1]。其发病机制涉及内皮功能障碍、脂质浸润、巨噬细胞源性泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞表型转换及增殖迁移等多个环节^[2-3]。传统观点认为AS是脂质代谢紊乱与炎症反应共同作用的结果,近年来越来越多的证据表明,表观遗传调控在连接遗传易感性与环境危险因素中发挥桥梁作用,甚至有学者提出AS是一种“表观遗传学疾病”^[4-5]。组蛋白修饰作为表观遗传调控的重要形式,通过可逆的化学修饰动态调节染色质结构,进而影响AS相关基因的表达。因此,靶向组蛋白修饰的“表观药物”成为极具前景的治疗方向。

组蛋白修饰主要包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等,其中乙酰化和甲基化研究最为深入。组蛋白乙酰化由组蛋白乙酰转移酶(HATs)和去乙酰化酶(HDACs)共同调控,通常促进基因转录;组蛋白甲基化则由甲基转移酶(HMTs)和去甲基化酶(HDMs)调节,其功能取决于修饰位点和程度。近期研究还发现了组蛋白乳酸化、糖基化、腺苷酸化、琥珀酰化等新型修饰,为AS机制研究提供了新视角^[6]。中药具有多成分、多靶点、整体调节的优势,在AS防治中展现出良好疗效。大量研究表明,中药有效成分及复方可通过干预特定信号通路或酶活性,影响组蛋白的乙酰化、甲基化等修饰状态,进而调控AS相关基因的表达,最终延缓AS进程。然而,现有研究多聚焦于单一修饰类型或单一药物,缺乏系统性梳理。本文旨在全面总结中药干预组蛋白修饰防治AS的研究进展,构建系统的理论框架,为深入阐明中医药表观遗传学机制及开发靶向药物提供参考。

1 组蛋白修饰在AS发生发展中的作用机制

组蛋白是染色质的主要成分,与DNA共同组成核小体结构^[7]。核小体由H2A、H2B、H3、H4 4种组蛋白各2个亚基形成的八聚体和缠绕其上的约146 bp DNA组成^[8]。组蛋白的N端尾巴富含可修饰的氨基酸残基,是组蛋白修饰的主要发生部位^[9]。常见的修饰类型包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、乳酸化等,组蛋白修饰由三类酶调控:①Writer(写入酶):催化修饰基团添加,包括HATs、HMTs等;②Eraser(擦除酶):去除修饰基团,包括HDACs、HDMs等;③Reader(读取蛋白):识别特定修饰并招募相关蛋白复合物,介导下游功能,如溴结构域蛋白识别乙酰化标记^[10](相关过程见增强出版附加材料)。组蛋白修饰通过改变染色质结构的紧密度和可及性,决定基因的激活或抑制,起到基因表达调控作用。

同时修饰位点招募修复蛋白至损伤区域,启动修复过程,有效修复DNA损伤^[11]。组蛋白修饰下不同修饰模式指导干细胞向特定细胞类型分化,确保组织和器官正常发育。组蛋白修饰是细胞对内外信号的动态响应机制,通过复杂的修饰组合和酶的协同作用,精确调控基因表达和细胞功能,为理解生命活动和疾病机制提供了重要视角。

1.1 组蛋白乙酰化修饰与AS 组蛋白乙酰化是指在组蛋白的赖氨酸残基上添加乙酰基团的化学修饰过程。这一过程由HATs催化,以乙酰辅酶A为乙酰基供体,将乙酰基转移到组蛋白赖氨酸的 ϵ -氨基侧链上^[12]。乙酰基的添加会中和赖氨酸的正电荷,减弱组蛋白与带负电荷的DNA之间的相互作用。组蛋白乙酰化常见于组蛋白H3和H4的N端赖氨酸残基,如组蛋白H3第9位赖氨酸(H3K9)、组蛋白H3第14位赖氨酸(H3K14)、组蛋白H3第27位赖氨酸(H3K27)、组蛋白H4第16位赖氨酸(H4K16)等位点,这些位点的乙酰化状态与基因表达调控密切相关^[13]。乙酰化使染色质结构变得松散,形成“开放态”,有利于转录因子、RNA聚合酶等转录相关蛋白与DNA结合,促进基因转录激活。乙酰化参与细胞分化、发育、DNA损伤修复、应激反应等生理过程,通过调节相关基因的表达来影响细胞命运和功能^[14]。组蛋白乙酰化是一个可逆过程,由HATs和HDACs共同维持动态平衡。HDACs负责去除乙酰基,使组蛋白恢复到未修饰状态,抑制基因转录^[15]。组蛋白乙酰化是细胞调控基因表达的重要表观遗传机制,通过改变染色质的可及性和转录因子的结合能力,实现对基因表达的精细调控。其失衡与多种疾病如癌症、神经退行性疾病、代谢疾病等的发生发展密切相关,是疾病诊断和治疗的重要靶点。

在AS中,某些促炎基因和参与脂质代谢、血管重塑的基因可能因组蛋白乙酰化水平变化而异常表达,推动疾病进展^[16]。研究指出,组蛋白乙酰转移酶P300可激活血管平滑肌细胞分化相关基因及促炎症因子表达,促进AS发生^[17]。组蛋白乙酰化亦能够影响巨噬细胞极化。在AS斑块中,促炎M1型巨噬细胞比例增加,其组蛋白乙酰化水平改变可促进炎症因子分泌;而抗炎M2型巨噬细胞的组蛋白乙酰化状态有助于抑制炎症^[18]。研究发现,通过调控线粒体代谢恢复巨噬细胞组蛋白乙酰化水平,可将其从M1型重编程为M2型,减轻炎症反应,延缓AS发展^[19]。在AS进程中,多种HDACs表达异常,影响关键基因转录^[20]。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)1在AS斑块内皮细胞中表达降低,导致抗炎基因

转录抑制,促进血管炎症^[21]。HDAC3作为I类HDAC家族成员,其表达上调可促进血管平滑肌细胞增殖和炎症因子释放^[22]。研究发现,AS危险因素如脂多糖和氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)可通过调节HDACs活性影响内皮细胞功能。关键乙酰化位点如H3K9ac、H3K27ac、H4K12ac等在内皮细胞炎症、巨噬细胞极化及脂质代谢中具有重要调控作用^[23]。H3K9ac水平降低与核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路激活相关,促进炎症因子白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和黏附分子细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等表达,组蛋白H3第27位赖氨酸乙酰化(H3K27ac)则调控Krüppel样因子2(KLF2)等内皮保护性转录因子的表达^[24]。综上,组蛋白乙酰化修饰是AS发生发展的重要表观遗传调控机制,为疾病的诊断、治疗和药物研发提供了新的靶点和思路。

1.2 组蛋白甲基化修饰与AS 组蛋白甲基化是指在组蛋白的赖氨酸(K)或精氨酸(R)残基上添加甲基基团的化学修饰过程,主要发生在组蛋白H3和H4的特定氨基酸残基上,常见包括H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H3K79、H4R3等位点^[25]。甲基化主要包括赖氨酸甲基化和精氨酸甲基化,其中赖氨酸甲基化可发生单甲基化(me1)、二甲基化(me2)和三甲基化(me3)^[26]。精氨酸甲基化包括单甲基化、不对称二甲基化和对称二甲基化,主要影响蛋白质-蛋白质相互作用和细胞信号传导。HMTs主要负责添加甲基基团,包括SET结构域蛋白SET1、SET2、zeste同源物增强子2(EZH2)等和非SET结构域蛋白(如DOT1L),不同HMTs具有特异性的底物和甲基化位点偏好性。HDMs表现为可去除甲基基团,维持甲基化水平的动态平衡。赖氨酸去甲基化酶LSD1、Jumonji结构域蛋白(JMJD)家族和精氨酸去甲基化酶(如JMJD6)参与该过程。甲基化修饰通过招募或排斥转录因子、染色质重塑复合物等,决定基因的激活或抑制。在胚胎发育、细胞命运决定等过程中,特定的组蛋白甲基化模式调控基因表达程序,确保细胞正常分化和组织形成^[27]。甲基化异常与癌症、神经退行性疾病、心血管疾病等多种疾病相关。组蛋白甲基化修饰作为表观遗传调控的核心机制之一,通过动态的“写入-擦除-读取”过程,精确调控基因表达和细胞功能,对生命活动的正常进行和疾病发生发展具有深远影响。

组蛋白甲基化修饰更为复杂,可表现为激活或抑制效应。组蛋白甲基转移酶EZH2通过催化H3K27me3修饰,抑制ATP结合盒转运蛋白A1(ABCA1)表达,促进泡沫细胞形成,加剧AS病变。相反,H3K4me3水平升高可促进内皮型一氧化氮合酶(eNOS)转录,改善血管内皮功能^[28]。组蛋白H3K27甲基转移酶EZH2可抑制细胞因子信号转导抑制因子SOCS3,促进巨噬细胞炎症反应参与AS进展^[29]。在单核细胞中,炎症状态下H3K9甲基化水平降低,导致单核细胞趋化蛋白1(MCP1)启动子的H3K9三甲基化减少,MCP1表达上调,促进单核细胞趋化,加速AS发展^[30]。DOT1样组蛋白赖氨酸甲基转移酶(Dot1L)基因特异性诱导的H3K79me2可直接调控NF- κ B转录,导致趋化因子配体(CCL)5和CXC趋化因子配体10(CXCL10)表达增加,降低AS斑块稳定性,

并促进炎症斑块巨噬细胞活化,提示H3K79甲基化与血管平滑肌细胞(VSMC)功能异常及斑块不稳定相关^[31]。Dot1L通过调控脂质生物合成基因程序,影响巨噬细胞脂质代谢,促进泡沫细胞形成,参与AS斑块的形成和发展^[32]。瞬时受体电位A1(TRPA1)可改变巨噬细胞中H3K27三甲基化水平,调控巨噬细胞向炎症表型方向发展,参与AS中的炎症反应^[33]。综上,组蛋白甲基化修饰通过调控巨噬细胞炎症、VSMC功能、脂质代谢和炎症信号通路等多个环节,参与AS的发生、发展和斑块稳定性调节。

1.3 组蛋白乳酸化修饰与AS 组蛋白乳酸化修饰是指乳酸分子通过共价键结合到组蛋白的赖氨酸残基上,形成乳酰基化修饰^[34]。乳酸主要来源于细胞内的糖酵解过程,在有氧或缺氧条件下,葡萄糖代谢产生丙酮酸,丙酮酸在乳酸脱氢酶(LDH)的作用下转化为乳酸^[35]。乳酸进入细胞核后,可与组蛋白的特定赖氨酸残基结合,形成乳酸化修饰。研究表明,这一过程可能需要特定的“书写酶”如P300、HBO1等催化乳酰辅酶A将乳酰基转移到组蛋白上^[36]。乳酸化修饰与细胞代谢状态密切相关,可反馈调节糖酵解等代谢途径。在免疫细胞中,乳酸化修饰可调节免疫相关基因的表达,影响巨噬细胞极化、T细胞活化等免疫过程,与炎症的发生、发展及修复相关。组蛋白乳酸化修饰在多种疾病中异常表达,与肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病、炎症性疾病等的发生发展密切相关^[37]。组蛋白乳酸化修饰作为表观遗传调控的新机制,为理解细胞功能和疾病发生提供了新的视角,目前仍是生命科学领域的研究热点。

近年研究发现,组蛋白乳酸化作为新型翻译后修饰,在AS中发挥关键作用。在缺氧或炎症条件下,细胞代谢重编程导致乳酸堆积,乳酸可作为前体修饰组蛋白赖氨酸,激活炎症基因转录。ox-LDL可诱导血管内皮细胞有氧糖酵解增强,导致乳酸积聚。乳酸促使组蛋白H3赖氨酸18位点发生乳酸化(H3K18la),组蛋白伴侣抗沉默功能蛋白1A(ASF1A)和修饰酶P300协同作用,使H3K18la在EndMT关键转录因子Snail家族锌指蛋白1(SNAI1)的启动子区域富集,激活SNAI1表达,诱导内皮细胞向间充质细胞转化(EndMT)^[38]。EndMT破坏血管内皮完整性,促进AS斑块形成。肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(TRAP1)在AS斑块中的VSMC中表达上调,TRAP1通过增强有氧糖酵解产生大量乳酸,乳酸下调组蛋白去乳酸化酶HDAC3,导致组蛋白H4赖氨酸12位点乳酸化(H4K12la)增加^[39]。H4K12la富集于衰老相关分泌表型(SASP)基因启动子,激活SASP转录,促进VSMC衰老,形成局部炎症微环境,吸引单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,促进脂质沉积和斑块形成,加速AS进展。综上,组蛋白乳酸化修饰通过调控细胞代谢、表观遗传状态和炎症反应,参与AS的多个病理环节,是AS发生发展的重要分子机制之一。靶向组蛋白乳酸化修饰及相关代谢通路,可能为AS的防治提供新策略。

1.4 其他组蛋白修饰类型与AS 组蛋白磷酸化表现为在丝氨酸(S)、苏氨酸(T)或酪氨酸(Y)残基上添加磷酸基团,影响染色质结构和信号传导^[40]。研究发现,扰流(非层流血

流)可通过激活蛋白激酶PKN1,诱导组蛋白H3.3在丝氨酸31位点的磷酸化。这一修饰促进炎症基因VCAM-1、ICAM-1、CCL2等的表达,加剧内皮细胞炎症反应,是AS斑块形成的关键环节。PKN1介导的H3.3S31磷酸化还通过激活蛋白-1(AP-1)转录因子原癌基因FOS(FOS)/FOSB,进一步放大炎症信号,促进AS进展^[41]。H3.3S31磷酸化可激活组蛋白乙酰转移酶EP300,促进H3K27乙酰化,同时通过含SET结构域蛋白2(SETD2)催化H3K36三甲基化,共同增强炎症基因的转录活性。这种组蛋白修饰的协同作用为AS相关基因的表达提供了表观遗传调控基础。组蛋白泛素化是将泛素分子连接到组蛋白赖氨酸残基,参与染色质重塑、DNA修复和蛋白质降解^[42]。研究发现,白细胞介素(IL)-1 β 可通过激活E3泛素连接酶肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6),诱导Yes相关蛋白(YAP)蛋白在赖氨酸252位点发生K63连接的泛素化,通过促进YAP蛋白从细胞质向细胞核转位,增强其下游趋化因子CCL2的表达,吸引更多单核/巨噬细胞聚集到血管内皮,加速AS斑块形成。髓系特异性过表达YAP的小鼠,AS病变显著增加,而抑制YAP泛素化或其核转位可减轻斑块形成^[43]。在AS中,ox-LDL可诱导E3泛素连接酶鼠双微体蛋白2(MDM2)过度表达,MDM2介导视黄醇X受体 β (RXR β)的泛素化降解。RXR β 是维持线粒体功能的关键蛋白,其降解导致线粒体损伤,产生活性氧(ROS)并激活炎症信号通路,进一步促进AS发展。MDM2抑制剂可阻断RXR β 泛素化,减轻线粒体损伤和炎症,延缓AS进程^[44]。除此之外,新发现的组蛋白相关修饰方式包括糖基化、腺苷酸化、琥珀酰化等目前心血管领域及AS中的具体作用机制研究较少,仍需进一步深入研究,包括确定具体的修饰位点、修饰酶和底物蛋白,以及探索其在不同细胞类型和疾病阶段的功能差异。

2 组蛋白修饰在AS病理中的作用

2.1 调控AS炎症反应 在巨噬细胞和血管内皮细胞中,TNF- α 等促炎信号可诱导特定组蛋白修饰变化,促进NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体、白细胞介素等炎症介质的基因表达。研究指出,炎症相关基因启动子区的H3K9乙酰化水平升高,会持续放大炎症反应^[45]。乙酰化增加染色质的转录可及性,促进炎症相关基因表达。研究发现,脂多糖(LPS)刺激巨噬细胞时,P300等乙酰转移酶介导组蛋白乙酰化,激活还原型辅酶II(NADPH)氧化酶5等炎症基因,增强炎症信号传导^[46]。特定甲基化模式可正向或负向调控炎症基因。HATs催化组蛋白赖氨酸残基乙酰化,降低组蛋白正电荷,使染色质结构松散,增强炎症基因IL-6、TNF- α 等的转录可及性。研究指出,P300/CREB结合蛋白(CBP)等HATs在ox-LDL刺激下,可促进巨噬细胞中炎症基因的表达,加剧炎症反应^[47]。HDACs则通过去除乙酰基,使染色质重新致密,抑制炎症基因转录。HDAC3在内皮细胞中可保护内皮功能,抑制内皮-间充质转化和炎症,而HDAC抑制剂可逆转这一作用,促进炎症消退^[48]。在AS中,某些细胞类型中这些修饰的失衡可能导致炎症基因异常激活。巨噬细胞中,H3K18la可调控抗炎基因和三羧酸循环相关基因的转录,抑

制炎症反应。通过抑制单羧酸转运体4(MCT4),可提高H3K18la水平,促进巨噬细胞修复,减轻AS炎症^[49]。综上,组蛋白修饰通过动态调控炎症相关基因的表达,参与AS炎症反应的启动、发展和消退。这些修饰受代谢状态、氧化应激、细胞信号通路等多种因素影响,为AS的治疗提供了潜在靶点。

2.2 干预AS脂质代谢 组蛋白修饰调控与脂质合成、摄取及流出的关键基因密切相关。组蛋白乙酰化可增加染色质的开放性,促进脂质摄取相关基因的转录。研究发现,在巨噬细胞中,HDAC抑制剂处理后,清道夫受体表达上调,导致脂质摄取增加,促进泡沫细胞形成^[50]。组蛋白修饰可调节脂质转运蛋白的基因表达。研究指出,HDAC3在血管内皮细胞中被抑制时,可能影响载脂蛋白基因的组蛋白乙酰化状态,导致其表达改变,进而影响脂质在血液中的转运和分布^[51]。某些组蛋白甲基转移酶或去甲基化酶的异常表达,可能通过调控脂质转运蛋白基因的甲基化状态,间接影响脂质代谢。EZH2缺失可影响巨噬细胞中脂质转运相关基因的表达,导致脂质代谢紊乱^[52]。脂肪酸合成、氧化和胆固醇代谢等过程涉及多种酶,其基因表达受组蛋白修饰调控。研究发现,组蛋白乙酰转移酶P300可促进脂肪酸合成酶基因的转录,增加脂肪酸合成;而HDACs则可能抑制这些基因的表达,减少脂质合成^[53]。组蛋白甲基化修饰也可影响脂质代谢酶基因的活性,H3K36甲基化与基因转录延伸相关,若该修饰在脂质代谢酶基因上异常,可能影响酶的表达水平,进而影响脂质代谢。组蛋白修饰还可影响巨噬细胞向泡沫细胞转化过程中的脂质代谢。组蛋白乳酸化修饰H3K18la、H4K12la在巨噬细胞中增加,可促进炎症相关基因表达,同时影响脂质代谢相关基因,加速泡沫细胞形成。综上,组蛋白修饰通过多种机制影响AS中的脂质代谢,其异常可能促进脂质沉积、泡沫细胞形成和斑块进展。

2.3 影响AS血管平滑肌细胞功能 在血管平滑肌细胞中,异常的表观遗传重编程驱动其从收缩型向合成型表型转换,并促进其增殖、迁移,参与AS斑块发展和血管再狭窄。HDACs参与VSMC的表型转换和钙化过程。HDAC4可促进VSMC增殖和迁移,HDAC9过表达促进VSMC钙化并降低收缩力,而HDAC抑制剂可抑制VSMC钙化,减轻AS^[54]。HDAC3是调节H4K12la的关键酶,其活性受乳酸抑制。HDAC3表达下降或活性降低时,H4K12la水平升高,促进VSMC衰老;反之,HDAC3过表达或激活可减少H4K12la,抑制细胞衰老,维持VSMC增殖能力。蛋白质精氨酸甲基转移酶5(PRMT5)可催化组蛋白H3R8和H4R3的对称二甲基化,同时介导H3K9和H4的去乙酰化。这种修饰抑制转录因子血清反应因子-心肌素(SRF-Myocd)复合物与VSMC分化标志基因启动子区域的结合,导致VSMC从分化表型向去分化表型转换,增强细胞增殖和迁移能力,参与AS斑块形成^[55]。在AS中,HAT活性增强或HDAC抑制可增加组蛋白乙酰化,促进与血管重构、炎症相关的基因表达,推动VSMC功能异常。组蛋白修饰可影响炎症相关基因的表达。在VSMC中,组蛋白修饰通过调节NF- κ B、Janus激酶/信号转导

与转录激活因子(JAK/STAT)等炎症信号通路,间接影响炎症反应,加重AS病变^[56]。综上,组蛋白修饰通过调控细胞衰老、表型转换和炎症反应等关键过程,深刻影响VSMC在AS中的功能状态。这些机制为开发针对AS的表观遗传治疗策略提供了理论基础。

2.4 调节AS内皮细胞功能 内皮细胞功能障碍是AS起始的关键环节。HDAC2在内皮细胞中发挥保护作用,维持内皮功能稳定,抑制内皮-间充质转化。HDAC3通过microRNA-19b/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)/NF- κ B轴抑制炎症,保护内皮细胞免受ox-LDL损伤^[57]。在内皮细胞中,乳酸化修饰可通过调控相关基因表达影响内皮功能。研究发现,HDAC6在AS刺激下上调,抑制胱硫醚 γ -裂解酶(CSE γ)表达,减少H₂S生成,导致内皮功能障碍^[58]。内皮细胞间的紧密连接维持血管屏障完整性。组蛋白修饰异常可影响紧密连接蛋白血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)、紧密连接蛋白(Claudin)的表达和定位。研究指出,HDAC抑制剂可上调VE-cadherin表达,增强内皮屏障功能;反之,HDAC过度激活可能导致VE-cadherin表达下调,使血管通透性增加,促进脂质沉积和炎症细胞浸润^[59]。组蛋白修饰可影响内皮细胞代谢途径。研究发现,某些组蛋白甲基转移酶或去甲基化酶的异常表达,可调节糖酵解、脂肪酸代谢等过程,产生过多ROS^[60]。ROS进一步损伤内皮细胞,导致功能障碍,并促进脂质氧化和炎症反应,形成恶性循环。组蛋白修饰与炎症信号通路如NF- κ B、Toll样受体(TLR)相互作用。研究指出,HAT可与NF- κ B结合,将其招募到促炎基因启动子区,激活炎症信号;而HDAC则抑制NF- κ B活性,减轻炎症^[61]。这些信号通路的异常激活或抑制,直接影响内皮细胞的功能状态。综上,组蛋白修饰通过多途径调节AS内皮细胞功能,其失衡是AS发生发展的重要表观遗传机制。靶向组蛋白修饰相关酶或通路,可能为AS的防治提供新策略。

2.5 稳定AS易损斑块 AS斑块中组蛋白H3、H4残基甲基化和乙酰化水平异常,影响斑块内细胞的基因表达和功能。研究发现,H3K9me3、H3K27me3等抑制性甲基化标记减少,可能导致斑块内炎症细胞活化和基质降解,增加斑块破裂风险。组蛋白修饰可形成“表观遗传记忆”,使细胞在长期暴露于促AS因素后维持异常基因表达状态,促进斑块的持续发展和不稳定。组蛋白乙酰化水平升高可增强VSMC的增殖和迁移能力,使VSMC从血管中膜迁移到内膜,参与斑块形成。研究指出,HDAC抑制剂处理可增加组蛋白乙酰化,促进VSMC向合成表型转化,分泌细胞外基质蛋白,增强斑块稳定性。Trap1-HDAC3-H4K12la信号轴可诱导VSMC衰老,加速AS进展^[39]。研究发现,H3K4甲基化增强可激活IL-6、TNF- α 等炎症因子基因转录,促进巨噬细胞活化和炎症反应,导致斑块内炎症浸润增加,降低斑块稳定性。组蛋白修饰可调控基质蛋白如胶原蛋白、弹性纤维基因表达。乙酰化修饰增强可促进胶原蛋白合成,增加斑块纤维帽厚度,提高斑块稳定性^[62]。HDAC活性增强可抑制基质金属蛋白酶(MMP)表达,减少细胞外基质降解,维持斑块结构完整

性^[63]。异常组蛋白修饰可抑制内皮细胞修复相关基因表达,延缓内皮损伤修复,使血管壁易受脂质沉积和炎症侵袭,影响斑块稳定性。综上,组蛋白修饰通过多途径调控AS斑块稳定性,其动态变化与斑块的形成、进展和破裂风险密切相关。靶向组蛋白修饰的治疗策略可能为AS的防治提供新方向。

3 中药及复方调控组蛋白修饰防治AS

在中药单体的组蛋白修饰干预AS的研究中发现,中药单体及有效成分能够通过表观遗传修饰调控网络发挥抗AS的作用。姜黄素作为一种天然多酚具有广泛的生物活性,LI等^[64]研究指出,姜黄素能够促进转录因子EB(TFEB)核易位,进而抑制组蛋白乙酰转移酶P300的活性及ROS的生成,降低溴结构域蛋白4(BRD4)、中介体复合物亚基1(MED1)等共激活因子在炎症基因超级增强子区的富集,并下调组蛋白乙酰化标记H3K27ac、H4K12ac水平,同时升高H3K27me3表达,这些表观遗传修饰的改变最终导致炎症相关基因表达下调,进而增强细胞自噬、抑制氧化应激与炎症反应,减少脂质蓄积,从而缓解AS发展。丹参酮II_A作为一类脂溶性二萜类物质,姚宇迪等^[65]发现丹参酮II_A能够抑制ox-LDL诱导的巨噬细胞向M1型极化,通过下调HDAC3表达及活性,进而改变相关区域的组蛋白乙酰化修饰水平,导致趋化因子受体CCR7及其配体CCL2等基因转录受到抑制,从而削弱巨噬细胞促炎表型转化,减轻AS病变进展。苦杏仁苷是来源于中药苦杏仁的氰苷类活性成分,刘瑾等^[66]等发现苦杏仁苷能够抑制组蛋白去甲基化酶含Jumonji结构域蛋白3(JMJD3)的活性,阻碍半乳糖凝集素-3(Gal-3)基因启动子区的H3K27me3发生去甲基化,有效沉默Gal-3基因转录从而下调细胞焦亡相关蛋白的表达,减轻主动脉脂质沉积,延缓AS进展。小檗碱是从中药黄连中分离的一种季铵生物碱,ZHENG等^[67]发现小檗碱通过NAD⁺合成途径激活去乙酰化酶沉默信息调节因子1(SIRT1)。SIRT1活化后,一方面抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路,另一方面促进转录因子TFEB发生去乙酰化并易位至细胞核。TFEB的激活进而上调自噬相关基因的表达,增强巨噬细胞自噬水平,最终抑制细胞凋亡、减轻AS病理进程。山核桃叶总黄酮作为源自山核桃叶的黄酮类组分,邢丽婉^[68]发现山核桃叶总黄酮通过下调miR-34a表达,进而上调其靶基因SIRT1的表达。SIRT1的激活可降低p53及其下游p21蛋白的乙酰化水平,并抑制其转录活性,同时促进E2F转录因子-1(E2F-1)的表达,最终减少衰老相关 β -半乳糖苷酶表达,延缓细胞衰老进程,从而干预AS的发生发展。三七总皂苷来源于五加科植物三七的干燥根,赵云^[69]发现三七总皂苷能够下调去泛素化酶泛素特异性蛋白酶2(USP2)的表达,进而促进其底物Keap1样ECH相关蛋白1(Keap1)发生泛素化修饰并降解。Keap1的减少解除了其对转录因子核因子E₂相关因子2(Nrf2)的抑制作用,促使Nrf2易位入核,激活下游一系列抗氧化核细胞保护基因的表达,从而改善铁代谢稳态、抑制脂质过氧化,最终延缓AS进程。丹皮酚源自中药牡丹皮,药理研究表明其具有

广泛的降脂和抗氧化特性,研究发现丹皮酚能够上调去乙酰化酶SIRT1的表达,促进转录因子Nrf2的去乙酰化激活,而上调谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、铁蛋白重链1(FTH1)等抗铁死亡蛋白质的转录水平,通过调节SIRT1/Nrf2/GPX4信号通路从而抑制巨噬细胞源性泡沫细胞内的铁聚集和脂质过氧化,抑制铁死亡的发生最终减轻AS病变^[70]。黄芩苷作为从中药黄芩中提取出的一种黄酮类化合物具有抑菌、利尿、抗炎、降胆固醇、抗血栓形成等多种药理作用。廖萍萍^[71]发现黄芩苷能够下调组蛋白去乙酰化酶HDAC9与HDAC6的表达,从而在翻译后水平促进转录因子叉头框蛋白P3(FoxP3)发生乙酰化修饰。FoxP3的乙酰化增强了其稳定性与转录活性,一方面促进调节性T细胞(Tregs)分泌抗炎因子转化生长因子- β (TGF- β)和IL-10,另一方面上调肝X受体(LXR)及其下游胆固醇转运蛋白ABCA1、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G1(ABCG1)的表达,协同促进胆固醇流出、抑制血管炎症微环境,最终延缓AS斑块的形成与发展。五味子丙素是来源于中药五味子的一种二苯并环辛二烯衍生物,任佳等^[72]发现五味子丙素通过抑制I κ B激酶(IKK)的活性,从而降低NF- κ B抑制蛋白I κ B- α 的磷酸化修饰水平,抑制NF- κ B的核转位,进而下调其下游促炎因子TNF- α 、IL-6及黏附分子ICAM-1的基因转录,有效减轻血管壁炎症反应与斑块形成,从而发挥防治AS作用。中药单体及提取物对AS的组蛋白修饰干预总结见增强出版附加材料。

多种抗AS中药复方,均通过靶向调控表观遗传分子,干预组蛋白修饰过程,进而抑制自噬基因转录、巨噬细胞极化及血管炎性损伤等途径,最终延缓斑块进展以发挥抗AS作用。通心络胶囊作为临床常用益气活血类复方,广泛应用于AS、冠心病、心绞痛等疾病的治疗。陈艺飞^[73]发现通心络胶囊通过抑制ox-LDL诱导的巨噬细胞中I类组蛋白去乙酰化酶HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8的表达,从而提高组蛋白乙酰化修饰水平,激活自噬相关基因的转录。自噬的活性增强促进了胞内脂滴的分解,减少巨噬细胞脂质蓄积,最终抑制AS病变进展。麝香保心丸作为临床常用芳香温通类复方,CHENG等^[74]发现麝香保心丸能够下调组蛋白甲基转移酶KMT5A的表达,从而降低其介导的组蛋白H4K20单甲基化修饰水平,抑制了干扰素调控因子7(IRF7)的转录活性,进而减少下游干扰素(IFN)- α 、IFN- β 、TNF- α 等多种促炎细胞因子的分泌,通过抑制KMT5A/H4K20me/IRF7轴减轻主动脉及斑块内的巨噬细胞浸润与炎症反应,抑制AS斑块进展。四妙勇安汤由金银花、玄参、当归、甘草组成,陈馨浓^[75]发现四妙勇安汤能够通过激活AMPK信号通路,降低脂质摄取蛋白凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体1(LOX-1)、清道夫受体CD36(CD36)与清道夫受体A1(SRA1)的表达,同时升高转运蛋白SR-B I的表达,从而减少巨噬细胞脂质蓄积与泡沫化。不仅如此,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的磷酸化上调去乙酰化酶SIRT1的表达,通过对NF- κ B p65进行去乙酰化修饰,抑制其转录活性,同时下调NLRP3炎症小体的活化。上述过程共同减少了巨噬细胞焦亡与炎症反应,抑制

主动脉斑块形成及进展。黄连解毒汤由黄芩、黄连、黄柏、栀子组成,具有清热泻火之效,温俊茂^[76]发现黄连解毒汤能够促进去泛素化酶MCPIP1的表达,增强其对TRAF6蛋白的去泛素化修饰,从而抑制NF- κ B p65的转录活性,导致NF- κ B核转位及下游炎症因子基因的转录表达减少,减轻血管炎症反应,抑制主动脉斑块形成,延缓AS进展。小续命汤源自《备急千金要方》具有祛风散寒、益气通络的功效,武博文^[77]发现小续命汤能够上调miR-135b的表达进而调控其下游靶基因,抑制巨噬细胞过度自噬并调节细胞凋亡与增殖平衡,同时小续命汤通过激活去乙酰化酶SIRT1,促使NF- κ B发生去乙酰化修饰并抑制其活性,下调肌球蛋白轻链激酶(MLCK)/肌球蛋白轻链2(MLC2)通路及内皮素-1(ET-1)的表达,起到减轻血管氧化应激与炎症反应,改善血管舒张功能,从而延缓AS进展。大黄蛰虫丸由熟地黄、土鳖虫、水蛭等药物组成,具有活血破瘀、通经消癥之功,司秋菊等^[78]发现大黄蛰虫丸通过下调泛素活化酶(E1)的mRNA及蛋白表达,从而抑制蛋白质的泛素化修饰过程,阻断NF- κ B信号通路活化,进而减少下游炎症因子的转录与释放,通过抑制泛素-蛋白酶体系统减轻血管炎症反应,延缓AS发展。中药复方对AS的组蛋白修饰干预总结见增强出版附加材料。

4 小结及展望

中医药防治AS历来强调整体观与动态平衡,多从活血化瘀、痰瘀同治入手。随着对AS发病机制的现代研究不断深入,表观遗传调控,特别是组蛋白修饰,已成为揭示其病理过程的关键环节。组蛋白修饰,包括乙酰化、甲基化、乳酸化等,作为调控染色质结构和基因表达的核心“开关”,深刻影响着血管内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞在AS进程中的炎症反应、脂质代谢、表型转换及纤维帽稳定。中药活性成分及复方能够通过调节组蛋白修饰酶的活性或直接作用于修饰位点,重塑异常的“组蛋白密码”,从而在AS的起始、进展及斑块稳定期等多个病理阶段发挥干预作用,体现了中药“异病同治”与“动态调节”的智慧。当前研究证实,多种中药活性成分能够精准靶向特定的组蛋白修饰酶或阅读器。小檗碱、山核桃叶总黄酮、丹皮酚等被明确为天然的组蛋白去乙酰化酶抑制剂或激活剂,通过调节SIRT1等乙酰化修饰水平,抑制炎症因子表达与平滑肌细胞异常增殖。在甲基化修饰方面,苦杏仁苷显示出调节H3K27me3等激活或抑制性标记的能力,影响细胞分化与命运决定。中药干预组蛋白修饰防治AS的研究已取得若干标志性进展,但表观遗传调节普遍存在浓度或活性依赖的双向效应,典型的组蛋白去乙酰化酶抑制剂在高浓度时可能引发细胞毒性。本综述所涉及的中草药活性成分如姜黄素、丹皮酚、小檗碱等虽通过调节SIRT1、P300、HDACs等酶活性发挥保护作用,但其效应是否严格遵循最适浓度窗口,以及超出此范围是否可能产生干扰正常表观遗传稳态的副作用,仍有待通过系统的剂量效应研究予以阐明。中药多成分、多靶点的作用特征或许有助于拓宽其有效浓度范围,降低毒性风险,这构成了其区别于单一合成表观遗传药物的潜在优势。未来研究应着重关注中药成分的“剂量-修饰-效应”关系,为其安全有效的临床应用奠

定基础。

然而,现有研究仍存在显著的局限性,制约了其向临床深度转化与机制全景的揭示:①目前多数研究停留在发现中药可改变某种组蛋白修饰标志物或相关酶活性的现象层面。对于修饰发生的精确基因组位点、在特定细胞亚群中的特异性改变,以及不同修饰类型之间如何构成协同或拮抗的网络,缺乏全基因组水平和单细胞层面的系统性解析。②缺乏时空动态性与过程研究。现有研究多为横断面式,集中于某一时点或疾病阶段,未能纵向阐明中药干预如何影响组蛋白修饰的动态演变轨迹,从而实现对AS进程的全程调控。中药在斑块起始期、进展期和易损期的干预效应与表观遗传机制可能存在本质差异,但相关研究几乎空白。③中药成分体内生物利用度较低,能否在病变部位达到有效浓度从而影响组蛋白修饰值得进一步讨论,同时如何检测人体内中药对组蛋白修饰的药效学标志物是未来重要的研究方向之一。④临床转化链条断裂,基础实验与临床研究严重脱节,如何设计临床试验来验证其表观遗传调控机制需要进一步明确,不仅如此,基于表观遗传调控的中药复方质量控制标准仍属空白方向值得进一步完善。

针对上述问题,未来的研究需在策略与技术上实现双重革新:①运用表观基因组学、转录组学与代谢组学整合分析策略,在动物模型和临床样本中系统绘制中药干预前后AS病灶的全景组蛋白修饰图谱。实验研究需深入至染色质三维结构、线粒体表观遗传等更微观层面,并利用细胞特异性基因敲除或报告系统,阐明中药在特定细胞类型中的精确作用机制。使用相关组蛋白基因敲低/敲除模型、特异性酶抑制剂或激动剂作为验证工具的研究,以确立因果关系。重点攻克代谢-表观遗传轴、修饰交叉对话等关键科学问题。②设计纵向研究,动态监测AS模型从早期到晚期中药干预下的组蛋白修饰变化,明确其“动态保护”的机制窗口。重点研究不同组蛋白修饰之间及组蛋白修饰与非编码RNA、DNA甲基化之间的调控网络,从“表观遗传交互网络”的整体视角阐释中药的系统性调节作用。③结合多学科技术,通过高灵敏度质谱技术检测血液或组织液中组蛋白修饰相关代谢产物如乙酰辅酶A、组蛋白乙酰化/甲基化水平,反映中药对组蛋白修饰的影响。外周血单个核细胞(PBMCs)分析可反映机体免疫和代谢状态,通过染色质免疫沉淀测序(ChIP-seq)等技术检测PBMCs中组蛋白修饰位点变化,评估中药药效。利用PET-CT等影像学技术,结合特异性示踪剂,非侵入性监测病变部位组蛋白修饰相关代谢变化,间接反映中药作用。④中药成分体内生物利用度低是普遍现象,但部分成分仍可能通过特殊机制在病变部位发挥作用。一些中药成分虽口服生物利用度低,但经肠道菌群代谢转化为可吸收形式,间接影响组蛋白修饰。同时研究新型递药系统如原位凝胶、纳米载体可将中药成分定向输送至病变部位,有效提高局部浓度。⑤建立基于表观遗传调控的中药复方质量控制标准,一方面明确复方中关键活性成分及其相态如胶体相、混悬相等,通过动态光散射、透射电镜等技术表征相态特征,建立相态指纹图谱。筛选与表观遗传调控相关的生物标志

物如特定组蛋白修饰位点作为质量控制指标。另一方面通过细胞实验和动物模型验证标志物与药效的关联性,结合化学成分含量、相态特征、表观遗传效应标志物等多维度数据,采用多源信息融合、主成分分析等方法,构建综合质量评价模型,实现对中药复方质量的全面控制。⑥设计临床试验验证中药表观遗传调控机制,除传统临床疗效指标(如症状改善、生存率等)外,重点监测血液或组织中组蛋白修饰水平等表观遗传相关指标。同时,将“稳定易损斑块”“促进斑块逆转”等临床终点,与影像学[如光学相干断层扫描(OCT)、高分辨率MRI]和病灶内表观遗传改变相关联,为中药疗效提供客观、深入的证据。借鉴肿瘤学领域的“表观遗传药物”研发经验,可尝试将明确有效的中药活性成分设计为靶向组蛋白修饰酶的新型抑制剂或激活剂,开展早期临床试验。

综上所述,中药通过干预组蛋白修饰防治AS展现出了广阔前景,其整体调节理念与表观遗传网络的复杂性高度契合。唯有通过深化机制研究、创新技术方法、贯通转化路径,才能将这一传统医学智慧转化为可精准应用、机制明确的现代治疗方案,在心血管疾病防治领域实现重要突破。未来,通过更深入的基础研究和严谨的临床探索,基于表观遗传调控的中药新药有望为心脑血管疾病患者带来更安全、更有效的治疗选择。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] YU J, ZHANG X, LIU X, et al. Schisandra chinensis-derived bioactive constituents loaded in pH-ROS dual-responsive polysaccharide nanoparticles for atherosclerosis treatment[J]. *Phytomedicine*, 2025, 149: 157536.
- [2] SHI Y, LIU L, GONG Y, et al. Isovalerylbinankadsurin A ameliorates atherosclerosis and restenosis by promoting LXR α signaling pathway and inhibiting TGF- β_1 and FHL1 signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156451.
- [3] MA C, LI Y, TIAN M, et al. G α Regulates macrophage foam cell formation during atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2024, 134(7): e34-e51.
- [4] JYOTIRMAYA S S, RATH S, DANDAPAT J. Redox imbalance driven epigenetic reprogramming and cardiovascular dysfunctions: Phytocompounds for prospective epidrugs[J]. *Phytomedicine*, 2025, 138: 156380.
- [5] YALCINKAYA M, TALL A R. Genetic and epigenetic regulation of inflammasomes: Role in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2024, 396: 118541.
- [6] ZHANG Z, HU W, DING Q, et al. New role of obscure acylation modifications in cardiovascular diseases: What's beyond?[J]. *Life Sci*, 2025, 380: 123944.
- [7] CHEN Y Z, ZHU X M, LV P, et al. Association of histone modification with the development of schizophrenia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116747.
- [8] ZHAO A, XU W, HAN R, et al. Role of histone modifications in neurogenesis and neurodegenerative disease development

- [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 98: 102324.
- [9] YOU J B, CAO Y, YOU Q Y, et al. The landscape of histone modification in organ fibrosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 977: 176748.
- [10] BISWAS S, RAO C M. Epigenetic tools (the writers, the readers and the erasers) and their implications in cancer therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 8-24.
- [11] SEKIGUCHI M, MATSUSHITA N. DNA damage response regulation by histone ubiquitination [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8187.
- [12] LIEBNER T, KILIC S, WALTER J, et al. Acetylation of histones and non-histone proteins is not a mere consequence of ongoing transcription [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1) : 4962.
- [13] ALI I, CONRAD R J, VERDIN E, et al. Lysine acetylation goes global: From epigenetics to metabolism and therapeutics [J]. *Chem Rev*, 2018, 118(3): 1216-1252.
- [14] SHVEDUNOVA M, AKHTAR A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(5): 329-349.
- [15] ZAIB S, RANA N, KHAN I. Histone modifications and their role in epigenetics of cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29 (14): 2399-2411.
- [16] LI P, GE J, LI H. Lysine acetyltransferases and lysine deacetylases as targets for cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2): 96-115.
- [17] SHI J, WANG Q H, WEI X, et al. Histone acetyltransferase P300 deficiency promotes ferroptosis of vascular smooth muscle cells by activating the HIF-1 α /HMOX1 axis [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 91.
- [18] YANG H, SUN Y, LI Q, et al. Diverse epigenetic regulations of macrophages in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 868788.
- [19] FANG F, WANG E, YANG H, et al. Reprogramming mitochondrial metabolism and epigenetics of macrophages via miR-10a liposomes for atherosclerosis therapy [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 9117.
- [20] ZHANG L Y, WANG Y Y, WEN R, et al. Role of histone deacetylase and inhibitors in cardiovascular diseases [J]. *Cell Prolif*, 2025, 58(12): e70077.
- [21] 韩韦钰, 陈远兴, 黄悠阳, 等. 组蛋白去乙酰化修饰调控心血管疾病的发生与发展 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27 (35): 5707-5713.
- HAN W Y, CHEN Y X, HUANG Y Y, et al. Regulation of cardiovascular diseases by histone deacetylation modification [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2023, 27(35): 5707-5713.
- [22] 夏子涵, 张和, 张紫琼, 等. HDAC3: 动脉粥样硬化治疗的新靶点 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(7): 621-626, 640.
- XIA Z H, ZHANG H, ZHANG Z Q, et al. HDAC3: A new target for atherosclerosis therapy [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(7): 621-626, 640.
- [23] CHEN Y, YU F, ZHANG Y, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo attenuates lipidosis in Ox-LDL-stimulated macrophages by enhancing Beclin-1-induced autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 673366.
- [24] 滕媛, 赵志伟, 黄亚萍, 等. 血管内皮 Krüppel 样因子 2 的抗动脉粥样硬化作用及相关治疗药物研究进展 [J]. *药学进展*, 2024, 48(7): 536-547.
- TENG Y, ZHAO Z W, HUANG Y P, et al. Research progress on the anti-atherosclerotic effects of vascular endothelial krüppel-like factor 2 and related therapeutic drugs [J]. *Prog Pharm Sci*, 2024, 48(7): 536-547.
- [25] WEI H, HUO P, LIU S, et al. Posttranslational modifications in pathogenesis of PCOS [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1024320.
- [26] JAMBHEKAR A, DHALL A, SHI Y. Roles and regulation of histone methylation in animal development [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 625-641.
- [27] DAVIE J R, SATTARIFARD H, SUDHAKAR S R N, et al. Basic epigenetic mechanisms [J]. *Subcell Biochem*, 2025, 108: 1-49.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] JIA S, YANG S, DU P, et al. Regulatory Factor X1 downregulation contributes to monocyte chemoattractant protein-1 overexpression in CD14⁺ monocytes via epigenetic mechanisms in coronary heart disease [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1098.
- [31] CHEN Y, LIANG L, WU C, et al. Epigenetic control of vascular smooth muscle cell function in atherosclerosis: A role for DNA methylation [J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41(9): 824-837.
- [32] WILLEMSSEN 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.
- [33] WANG Q, CHEN K, ZHANG F, et al. TRPA1 regulates macrophages phenotype plasticity and atherosclerosis progression [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 301: 44-53.
- [34] LV X, LV Y, DAI X. Lactate, histone lactylation and cancer hallmarks [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2023, 25: e7.
- [35] LI F, SI W, XIA L, et al. Positive feedback regulation between glycolysis and histone lactylation drives oncogenesis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 90.
- [36] YU X, YANG J, XU J, et al. Histone lactylation: From tumor lactate metabolism to epigenetic regulation [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(5): 1833-1854.
- [37] WANG Y, LI P, XU Y, et al. Lactate metabolism and histone

- lactylation in the central nervous system disorders: impacts and molecular mechanisms [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):308.
- [38] DONG M, ZHANG Y, CHEN M, et al. ASF1A-dependent P300-mediated histone H3 lysine 18 lactylation promotes atherosclerosis by regulating EndMT [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(7):3027-3048.
- [39] LI X, CHEN M, CHEN X, et al. TRAP1 drives smooth muscle cell senescence and promotes atherosclerosis via HDAC3-primed histone H4 lysine 12 lactylation [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(39):4219-4235.
- [40] PRIGENT C, DIMITROV S. Phosphorylation of serine 10 in histone H3, what for? [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116:3677-3685.
- [41] JIN Y J, LIANG G, LI R, et al. Phosphorylation of endothelial histone H3. 3 serine 31 by PKN1 links flow-induced signaling to proatherogenic gene expression [J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2025, 4(2):180-196.
- [42] GE W, YU C, LI J, et al. Basis of the H2AK119 specificity of the Polycomb repressive deubiquitinase [J]. *Nature*, 2023, 616(7955):176-182.
- [43] LIU M, YAN M, LV H, et al. Macrophage K63-Linked Ubiquitination of YAP Promotes Its Nuclear Localization and Exacerbates Atherosclerosis [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(5):107990.
- [44] ZENG Y, CAO J, LI C X, et al. MDM2-mediated ubiquitination of RXR β contributes to mitochondrial damage and related inflammation in atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10):5766.
- [45] 黄琪, 梁凤霞, 陈瑞, 等. 电针对肥胖大鼠脂肪组织白细胞介素6基因启动子区H3K9乙酰化水平的影响 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(4):340-345.
- HUANG Q, LIANG F X, CHEN R, et al. Effects of electroacupuncture on H3K9 acetylation level in interleukin 6 gene promoter of adipose tissue in obese rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 61(4):340-345.
- [46] CHEN L F, SHANG C X, WANG B, et al. HDAC3 inhibitor suppresses endothelial-to-mesenchymal transition via modulating inflammatory response in atherosclerosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192:114716.
- [47] ZHANG Y, JIANG H, DONG M, et al. Macrophage MCT4 inhibition activates reparative genes and protects from atherosclerosis by histone H3 lysine 18 lactylation [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(5):114180.
- [48] Vlad ML, Manea SA, Lazar AG, et al. Histone acetyltransferase-dependent pathways mediate upregulation of NADPH oxidase 5 in human macrophages under inflammatory conditions: A Potential mechanism of reactive oxygen species overproduction in atherosclerosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:3201062.
- [49] PENG J, LI J, HUANG J, et al. p300/CBP inhibitor A-485 alleviates acute liver injury by regulating macrophage activation and polarization [J]. *Theranostics*, 2019, 9(26):8344-8361.
- [50] GAO Q, WEI A, CHEN F, et al. Enhancing PPAR γ by HDAC inhibition reduces foam cell formation and atherosclerosis in ApoE deficient mice [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160:105059.
- [51] EMMETT M J, LAZAR M A. Integrative regulation of physiology by histone deacetylase 3 [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2):102-115.
- [52] 夏叶叶. EZH2基因的铁死亡调控效应与KDM6A基因缺陷型ESCC细胞放射敏感性的关系的初步研究 [D]. 合肥:安徽医科大学, 2023.
- XIA Y Y. Preliminary study on the relationship between the regulatory effect of EZH2 gene ferroptosis and the radiosensitivity of KDM6A-deficient ESCC cells [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2023.
- [53] NUHU N A, 李小丽, 方路, 等. p300在脂代谢紊乱中通过调控SREBP-1c乙酰化促进肝细胞脂质蓄积 [J]. *陆军军医大学学报*, 2025, 47(22):2735-2748.
- NUHU N A, LI X L, FANG L, et al. p300 promotes hepatic lipid accumulation in dyslipidemia by regulating SREBP-1c acetylation [J]. *Acta Acad Med Mil Tert*, 2025, 47(22):2735-2748.
- [54] LAN Z R, CHEN A, LI L, et al. Downregulation of HDAC9 by the ketone metabolite β -hydroxybutyrate suppresses vascular calcification [J]. *J Pathol*, 2022, 258(3):213-226.
- [55] ZHU N, GUO Z F, KAZAMA K, et al. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell phenotypic switch and neointimal formation by PRMT5 [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(12):2244-2255.
- [56] ZHANG L, XIA C, YANG Y, et al. DNA methylation and histone post-translational modifications in atherosclerosis and a novel perspective for epigenetic therapy [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):344.
- [57] WANG J, XU X, LI P, et al. HDAC3 protects against atherosclerosis through inhibition of inflammation via the microRNA-19b/PPAR γ /NF- κ B axis [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 323:1-12.
- [58] LEUCKER T M, NOMURA Y, KIM J H, et al. Cystathionine γ -lyase protects vascular endothelium: A role for inhibition of histone deacetylase 6 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(4):H711-H720.
- [59] FAN C S, CHEN W S, CHEN L L, et al. Osteopontin-integrin engagement induces HIF-1 α -TCF12-mediated endothelial-mesenchymal transition to exacerbate colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(4):4998-5015.
- [60] NAGARAJA S S, SUBRAMANIAN U, NAGARAJAN D. Radiation-induced H3K9 methylation on E-cadherin promoter mediated by ROS/Snail axis: Role of G9a signaling during lung epithelial-mesenchymal transition [J]. *Toxicol In Vitro*, 2021, 70:105037.
- [61] GHIZZONI M, HAISMA H J, MAARSINGH H, et al. Histone acetyltransferases are crucial regulators in NF- κ B mediated inflammation [J]. *Drug Discov Today*, 2011, 16(11-

- 12):504-511.
- [62] MAIONE F, DE FEO V, MASCOLO N. Tanshinone II_A, a major component of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, inhibits platelet activation via Erk-2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(2):1236-1242.
- [63] JUNG S H, LEE D, JIN H, et al. Fetuin-B regulates vascular plaque rupture via TGF- β receptor-mediated Smad pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(5):571-581.
- [64] LI X, ZHU R, JIANG H, et al. Autophagy enhanced by curcumin ameliorates inflammation in atherogenesis via the TFEB-P300-BRD4 axis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5):2280-2299.
- [65] 姚宇迪, 吴志婷, 王炜, 等. 丹参酮 II_A 通过抑制 HDAC3 影响巨噬细胞极化的作用研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9):770-775.
- YAO Y D, WU Z T, WANG W, et al. Effect of Tanshinone II_A on macrophage polarization by inhibiting HDAC3 [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(9):770-775.
- [66] 刘瑾, 张洁, 冯莹. 苦杏仁苷减少冠状动脉内皮细胞焦亡并改善载脂蛋白 E 缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块形成 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(14):1746-1755.
- LIU J, ZHANG J, FENG Y. Amygdalin reduces coronary endothelial pyroptosis and ameliorates atherosclerotic plaque formation in ApoE^{-/-} mice [J]. *J Pract Med*, 2023, 39(14):1746-1755.
- [67] ZHENG Y, KOU J, WANG P, et al. Berberine-induced TFEB deacetylation by SIRT1 promotes autophagy in peritoneal macrophages [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(5):7096-7119.
- [68] 邢丽婉. 山核桃叶总黄酮经 miR-34a/SIRT1 通路抗人脐静脉内皮细胞衰老的研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2017.
- XING L W. Protective effect of the total flavonoids in *Carya cathayensis* Sarg. Leaves on HUVECs senescence induced by Ang II via miR-34a/SIRT1 activation [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2017.
- [69] 赵云. 基于 USP2-Keap1-Nrf2 信号通路探究三七总皂苷抗动脉粥样硬化的作用机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- ZHAO Y. Investigation of the anti-atherosclerotic effects of Panaxnotoginseng saponins and through the USP2-Keap1-Nrf2 signaling pathway [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [70] 高梦龙. 基于 Sirt1-Nrf2-Gpx4 信号通路研究丹皮酚抑制巨噬细胞源性泡沫细胞铁死亡发挥抗动脉粥样硬化的作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- GAO M L. The Anti-atherosclerotic effect of paeonol against the lipid accumulation in macrophage-derived foam cells by inhibiting ferroptosis via the SIRT1/Nrf2/GPX4 signaling pathway [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2024.
- [71] 廖萍萍. 黄芩苷对 ApoE^{-/-} 小鼠体内动脉粥样硬化的干预作用及潜在机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- LIAO P P. The interventional effect and possible mechanisms of baicalin on atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed a high cholesterol diet [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2016.
- [72] 任佳, 徐菱, 许孙红, 等. 五味子丙素缓解高脂饮食喂养 ApoE^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化与炎症 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(5):698-702.
- REN J, XU L, XU S H, et al. Schisandrin C alleviates atherosclerosis and inflammation in ApoE^{-/-} mice fed with arterial high-fat diet [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(5):698-702.
- [73] 陈艺飞. 通心络抑制动脉粥样硬化进展期斑块巨噬细胞凋亡和脂质沉积的机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2018.
- CHEN Y F. Mechanism research of Tongxinluo inhibiting apoptosis and lipid accumulation of advanced atherosclerotic plaques [D]. Jinan: Shandong University, 2018.
- [74] CHENG S, LUO W, ZHANG Z, et al. Shexiang Baoxin pill alleviates atherosclerosis by inhibiting macrophage-mediated inflammation via suppressing KMT5A mediated Irf7 transcription [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 348:119833.
- [75] 陈馨浓. 活血解毒法调控动脉粥样硬化巨噬细胞焦亡的理论与实验研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- CHEN X N. Theoretical and Experimental Study of Activating Blood Detoxification Method for Regulating Macrophage Pyroptosis in Atherosclerosis [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [76] 温俊茂. 基于 MCP1P1 介导 TRAF6 去泛素化调控 NF- κ B 信号通路探讨黄连解毒汤稳定 AS 斑块的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
- WEN J M. Exploring the intervention of Huanglian Jiedu decoction on atherosclerosis based on MCP1P1-mediated TRAF6 deubiquitination regulation NF- κ B signaling pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2023.
- [77] 武博文. 小续命汤有效成分干预冠状动脉综合征分子机制 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2021.
- WU B W. The effective components of Xiao-xu-ming decoction interfere with the molecular mechanism of acute coronary syndrome [D]. Shijiazhuang: Hebei University of Chinese Medicine, 2021.
- [78] 司秋菊, 张艳慧, 潘莉, 等. 大黄廬虫丸对动脉粥样硬化大鼠主动脉泛素-蛋白酶体系统影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(3):1-4.
- SI Q J, ZHANG Y H, PAN L, et al. The effect of Dahuang Zhechong pills on ubiquitin-proteasome system in atherosclerosis rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2016, 32(3):1-4.

[责任编辑 王鑫]