

川芎嗪通过调控组蛋白乙酰化修饰上调 SERCA2a 对心力衰竭小鼠模型的防治机制研究

杨 英¹, 张文华¹, 丁 铭¹, 吴 翔²

(1. 陕西省第四人民医院重症医学科, 西安 710043; 2. 西安交通大学医学院基础医学院, 西安 710012)

摘要: **目的** 研究川芎嗪 (ligustrazine, LGSZ) 是否通过调控组蛋白乙酰化修饰上调心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATPase 2a (SERCA2a) 在预防心力衰竭中发挥作用。**方法** 通过微创性横向主动脉缩窄 (TAC) 手术构建心力衰竭的小鼠模型, 超声心动图评价 LGSZ 干预后心脏功能变化, 实时定量聚合酶链式反应 (qPCR), western blot 及 ChIP 检测 SERCA2a 相关蛋白和基因表达, 并通过试剂盒检测组蛋白去乙酰化酶 1 (HDAC1) 活性。**结果** TAC+LGSZ 组手术前后左心室前壁舒张末期厚度 (LVAWd)、舒张末期左室后壁厚度 (LVPWd)、射血分数 (EF) 及缩短分数 (FS) 比较, 差异均无统计学意义 ($t=0.245\sim 1.054$, 均 $P>0.05$)。TAC+LGSZ 组 SERCA2a mRNA 和 SERCA2a 蛋白表达显著高于 TAC 组, 差异有统计学意义 ($t=4.817, 3.913$, 均 $P<0.001$)。TAC+LGSZ 组中总 AcH3 和 AcH3K9 与 SHAM 组比较, 差异无统计学意义 ($t=0.624, 1.249$, 均 $P>0.05$)。TAC 组 HDAC1 酶活性和 HDAC1 水平均高于 SHAM 组和 TAC+LGSZ 组, 差异均有统计学意义 ($t=2.361\sim 4.309$, 均 $P<0.05$)。TAC 组心脏组织中, Atp2a2 启动子区域附近 GATA4 和 Mef2c 水平低于 TAC+LGSZ 组, 差异有统计学意义 ($t=4.816, 5.007$, 均 $P<0.001$)。**结论** LGSZ 通过调控组蛋白乙酰化修饰上调 SERCA2a 在压力超负荷引起的心力衰竭中起预防作用。

关键词: 川芎嗪; 组蛋白乙酰化; 心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATPase 2a; 心力衰竭

中图分类号: R-332; **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 06-034-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.007

Research on Prevention and Control Mechanism of the Ligustrazine Up Regulates SERCA2a by Regulating Histone Acetylation in A Mouse Model of Heart Failure

YANG Ying¹, ZHANG Wen-hua¹, DING Ming¹, WU Xiang²

(1. Department of Critical Medicine, the Fourth People's Hospital of Shaanxi, Xi'an 710043, China;

2. School of Basic Medicine, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710012, China)

Abstract: **Objective** To study the ligustrazine (LGSZ) whether upregulates sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA2a) by regulating histone acetylation to play a role in preventing heart failure. **Methods** Minimally invasive transverse aortic constriction (TAC) surgery was used to construct a mouse model of heart failure. Echocardiography was used to evaluate the change of cardiac function after LGSZ intervention. The real time quantitative polymerase chain reaction (qPCR), Western blot and ChIP were used to detect the expression of SERCA2a related protein and gene, and the HDAC1 activity was detected by kit. **Results** There were no significant difference in left ventricular posterior wall thickness (LVAWd), left ventricular posterior wall thickness (LVPWd), ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) before and after operation in TAC + LGSZ group ($t=0.245, 1.054$, all $P>0.05$). The expression of SERCA2a mRNA and protein in TAC+LGSZ group were significantly higher than those in TAC group ($t=4.817, 3.913$, all $P<0.001$). There were no significant difference in total AcH3 and AcH3K9 between TAC+LGSZ group and SHAM group ($t=0.624, 1.249$, $P=0.540, 0.228$). The HDAC1 enzyme activity and HDAC1 level in TAC group were higher than those in SHAM group and TAC+LGSZ group ($t=2.361\sim 4.309$, all $P<0.05$). The levels of GATA4 and Mef2c near Atp2a2 promoter region in TAC group were lower than those in TAC + LGSZ group ($t=4.816, 5.007$, all $P<0.001$). **Conclusion** LGSZ up-regulates SERCA2a by regulating histone acetylation to prevent heart failure caused by pressure overload.

Keywords: ligustrazine; histone acetylation; sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase; heart failure

心力衰竭 (heart failure, HF) 是以系统性灌注为特征的临床综合征, 由于心脏功能受损, 其不足以满足

作者简介: 杨英 (1985-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合内科, E-mail: 50301304@qq.com。

通讯作者: 张文华 (1986-), 女, 本科, 主治医师, E-mail: 598091383@qq.com。

人体的代谢需求,全球估计患病率>3 770万^[1]。尽管实质性疗效与基于证据的疗法相关,例如血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、醛固酮拮抗剂和 β -肾上腺素能受体阻滞剂(β -受体阻滞剂),但不良的临床结果仍然是主要公众健康问题,并且该综合征的患病率在全球范围内继续扩大^[2]。因此,急需开发针对新靶标或基于新机制的新型治疗药物。

心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATPase 2a(sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA2a)调节细胞内钙的处理,在心脏收缩和舒张中起关键作用^[3]。在压力超负荷引起的心力衰竭的动物模型中, SERCA2a mRNA和蛋白的表达水平显著降低^[4-5]。因此,通过基因修饰增加SERCA2a的表达或活性被认为是解决心力衰竭的一种革命性方法^[6-7]。研究表明,通过腺病毒基因转移SERCA2a在肌细胞中的过度表达导致收缩力增加和瞬时钙的更快松弛,进而改善压力超负荷引起的心力衰竭动物的心肌功能^[8]。最近,在压力超负荷引起的心力衰竭小鼠模型中,发现组蛋白表观遗传修饰可调节SERCA2a^[9],这表明SERCA2a的表观遗传调控可能代表预防心力衰竭的新机制。

川芎嗪(ligustrazine, LGSZ)已被证明对人类的病理和生理过程,尤其是心血管疾病具有多重影响^[10-11],其注射液临床防治心力衰竭疗效确切,但是,LGSZ预防心力衰竭的表观遗传机制仍不清楚,推测LGSZ可能通过调节SERCA2a参与心衰防治。为验证上述结果,本研究建立心衰小鼠动物模型,探讨LGSZ对SERCA2a表达的影响及其可能的机制,具体报道如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物 成年雄性小鼠C57BL/6(8~10周大)购自实验动物中心。动物饲养和实验过程遵循中国医学科学院动物伦理委员会相关规定。将小鼠饲养在单独通风的笼子中(25℃,湿度55~65%),光照/黑暗周期为12h,自由饮食。将动物随机分为四组,即假手术组(SHAM)、TAC组、TAC+LGSZ组和SHAM+LGSZ组,每组10只小鼠。TAC+LGSZ和SHAM+LGSZ组的小鼠在手术后每天一次通过腹膜内注射用单剂量(50 mg/kg/天)的LGSZ(阿拉丁,中国)治疗,持续12周。

1.2 仪器与试剂 超声为加拿大Visual Sonics公司的Vevo 2100超声高分辨率成像系统,图像拍照采集采用日本尼康DS-Fi3显微镜相机,英国Syngene公司的G-BOX成像系统UK。

RNA提取试剂盒(Bioteck,中国),蛋白质提

取试剂盒(Key-GEN Bio-TECH,中国),oligo dT-adaptor引物和AMV逆转录酶试剂盒(TaKaRa,日本),SYBR Green Real Master Mix试剂盒(Tiagen,中国),SERCA2a(Abcam,美国)和GAPDH(Arigo,台湾),ChIP分析试剂盒,GATA4及Mef2c(Abcam,美国),甲醛(SigmaAldrich,美国),HDAC1活性测定试剂盒(BioVision,美国)。

1.3 方法

1.3.1 微创主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC): 使用微创TAC方法造模^[12]。通过吸入1.5%~2.5%的异氟烷麻醉小鼠,并在整个过程中使用加热垫保持体温在36~37℃之间。在胸骨上切迹的水平切出一个长度为7~10 mm的水平皮肤切口。然后,甲状腺缩回并且胸骨暴露。在胸骨上切下5mm的纵向切口,缩回胸腺,以便在低倍放大下观察主动脉弓。在弯曲的27号针头的引导下,将6-0丝线缝合穿过无名氏动脉和左颈总动脉起点之间的主动脉弓。将另一个27号针头放置在主动脉弓旁边,并将缝合线整齐地绑在针头和主动脉周围。结扎后,取下针头。用4-0尼龙缝合线缝合皮肤,让小鼠在加热垫上干净的笼子中完全康复。丁丙诺啡每天一次皮下给药,持续3天,用于术后镇痛。观察动物的术后健康状况和手术部位,并每天记录两次,共7天,直到缝线被移除,然后每天给药一次,持续3个月。

1.3.2 超声心动图: 使用Vevo 2100高分辨率成像系统进行超声心动图研究。所有测量均由同一人执行。用1.0%~1.5%的异氟烷麻醉小鼠,然后将它们放在加热垫上。用脱毛膏去除心前区的毛发。拍摄B模式图像以测量心室和主动脉结构,拍摄M模式图像以测量心室功能。拍摄P模式图像以测量血流速度。分析所有数据以评估TAC效果。手术后3天,经胸多普勒超声心动图检查TAC效果。手术后12周经胸腔超声心动图检查后,用异氟烷处死小鼠并收集心脏。

1.3.3 苏木素-伊红(Hematoxylin eosin, HE)染色: 心脏组织用4g/dl多聚甲醛固定,用乙醇脱水,包埋在石蜡中,切成5mm切片,然后用苏木素-伊红染色。于400倍放大下拍摄四组小鼠的心室切片照片(尼康,日本)。

1.3.4 实时定量聚合酶链式反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR): 使用Bioteck RNA提取试剂盒提取总RNA。使用oligo dT-adaptor引物和AMV逆转录酶试剂盒从500~1 000 ng RNA中逆转录cDNA。使用SYBR Green RealMaster-Mix试剂盒进行RT-PCR分析,检测cDNA。量化SERCA2a的mRNA表达水平,并以GAPDH

标准化样品中的 RNA 水平。SERCA2a 的为 5'-T CGACCAGTCAATTCTTACAGG-3' 和 5'-CAGGG ACAGGGTCAGTATGC-3', GAPDH 的引物序列为 5'-AAGAAGGTGGTGAAGCAGGCATC-3' 和 5'-CGGCATCGAAGGTGGAAGAGTG-3'。

1.3.5 蛋白质印迹分析: 使用 Key-GEN Bio-TECH 蛋白质提取试剂盒, 从心脏组织中提取总蛋白质, 然后使用 BCA 分析法 (BioTeke Biotechnology, 中国) 进行定量。在 12g/dl SDS-PAGE 凝胶上分离总蛋白 (每泳道 50 μ g) 并转移到 PDVF 膜上。使用 SERCA2a 和 GAPDH 特异性一抗, 通过蛋白质印迹分析与 PDVF 膜结合的蛋白质。使用 G-BOX 成像系统分析和定量条带强度。

1.3.6 染色质免疫沉淀 (chromatin immunoprecipitation assay, ChIP) 测定: 使用 ChIP 分析试剂盒进行 ChIP 实验。心脏组织均质化后, 将 1g/dl 甲醛添加到样品中, 以使蛋白质与 DNA 交联。然后, 使用超声波 (Bioruptor UCD-200) 将交联 DNA 片段化成小片段 (500~1 000 bp)。使用特异乙酰化组蛋白 3 (AcH3), H3 中的赖氨酸 4 (lysine 4 of hisAcH3K4), H3 中的赖氨酸 9 (AcH3K9), 组蛋白去乙酰化酶 1 (histone deacetylases 1, HDAC1), GATA4 和 Mef2c 的单克隆抗体沉淀蛋白质-DNA 复合物。抗 RNA 聚合酶抗体用作阳性对照, 抗小鼠 IgG 用作阴性对照。去除交联的蛋白质-DNA 复合物, 并提取 DNA。设计特定的 qPCR 引物来确定 Atp2a2 近端启动子区域附近的 AcH3, AcH3K4 和 AcH3K9 的水平。用于扩增 SERCA2a 启动子的 qPCR 引物序列如下: 5'-AGC CAAG GACACCAGTGC-3' 和 5'-GGGATAGAGCG CG GAGTT-3'。

1.3.7 HDAC1 活性测定: 使用 HDAC1 活性测定试剂盒确定 HDAC1 活性。简而言之, 在蛋白质提取和蛋白质浓度测量之后, 向每个 500 μ l 反应中添加 6 μ l HDAC1 抗体或对照抗体, 并将该反应在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。将蛋白质-A/G (25 μ l) 添加到每个反应中, 在 4 $^{\circ}$ C 孵育 1h。然后将每个反应在 4 $^{\circ}$ C 下

以 14 000 \times g 离心 10s, 并弃去上清液。随后将包含 HDAC 分析缓冲液和 HDAC1 底物的反应化合物添加到每个反应中, 并在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 2h, 向每个试管中加入 20 μ l 显影剂, 并在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 30min。按照说明稀释 AFC (7-氨基-4-三氟甲基香豆素) 标准品, 对于每份 100 μ l 的反应, 读取 Ex / Em = 380nm/500 nm 的荧光 (SYNERGY / H1 微板读数器, BioTek)。绘制 AFC 标准曲线, 并将样品读数应用于 AFC 标准曲线, 以获得样品孔中 B pmol 的 AFC。样本 HDAC1 活性的计算如下: HDAC1 活性 = $2 \times B / TS$ (pmol / min / mg = mU), 其中 B = 标准曲线中的 AFC 量, T = 反应时间 = 120min, S = 蛋白量。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 22.0 进行统计学分析, 定量数据显示为均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$)。通过 two-way 或 three-way ANOVA 和事后 Bonferroni-Dunn 检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠 TAC 术后评估 见图 1。超声心动图显示, TAC 干预前后无名和左颈动脉之间的横向收缩部位主动脉直径 (图 1A)。TAC 小鼠主动脉解剖图显示主动脉狭窄 (图 1B)。TAC 组和 LGSZ + TAC 组主动脉横径和血流量比较 (图 1D, 1C), 差异均无统计学意义 ($t=0.413, 0.186, P=0.127, 0.216$)。

2.2 手术前后超声心动图参数比较 见表 1, 表 2。术前和术后 12 周采用无创超声心动图测量来评估心脏壁厚度的变化。与手术前相比, 术后 12 周时 TAC 组心脏左心室前壁舒张末期厚度 (left ventricular anterior wall diameter, LVAWd) 和舒张末期左室后壁厚度 (left ventricular posterior wall diameter, LVPWd) 的厚度增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但其他组手术前后比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。TAC+LGSZ 组手术前后 LVAWd, LVPWd, 射血分数 (ejection fraction, EF) 及缩短分数 (fractional shortening, FS) 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 手术前后超声心动图参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	SHAM		TAC		TAC+LGSZ		SHAM+LGSZ	
	术前	术后 12 周	术前	术后 12 周	术前	术后 12 周	术前	术后 12 周
LVAWd(mm)	0.85 \pm 0.14	0.91 \pm 0.22	0.92 \pm 0.31	1.32 \pm 0.37	0.90 \pm 0.34	1.03 \pm 0.36	0.89 \pm 0.24	0.94 \pm 0.35
LVPWd(mm)	0.91 \pm 0.26	0.98 \pm 0.32	0.94 \pm 0.35	1.30 \pm 0.28	0.93 \pm 0.29	0.99 \pm 0.37	0.93 \pm 0.27	0.92 \pm 0.31
LVIDd(mm)	3.73 \pm 0.38	3.76 \pm 0.41	3.73 \pm 0.29	4.04 \pm 0.35	3.72 \pm 0.28	3.80 \pm 0.43	3.74 \pm 0.42	3.72 \pm 0.37
EF(%)	63.48 \pm 3.15	62.91 \pm 4.54	62.00 \pm 2.82	41.37 \pm 8.79	63.01 \pm 6.77	62.24 \pm 7.25	62.25 \pm 5.34	61.05 \pm 4.73
FS(%)	37.80 \pm 3.15	35.71 \pm 2.90	38.93 \pm 4.22	21.34 \pm 4.86	38.52 \pm 5.66	36.01 \pm 4.97	38.62 \pm 5.08	36.92 \pm 6.11

项目	SHAM		TAC		TAC+LGSZ		SHAM+LGSZ	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LVA Wd(mm)	0.728	0.476	2.620	0.017	0.830	0.417	0.373	0.714
LVPWd(mm)	0.537	0.598	2.540	0.021	0.404	0.691	0.077	0.940
LVIDd(mm)	0.170	0.867	2.157	0.045	0.493	0.628	0.113	0.911
EF(%)	0.326	0.748	7.067	<0.001	0.245	0.809	0.532	0.601
FS(%)	1.544	0.140	8.642	<0.001	1.054	0.306	0.677	0.507

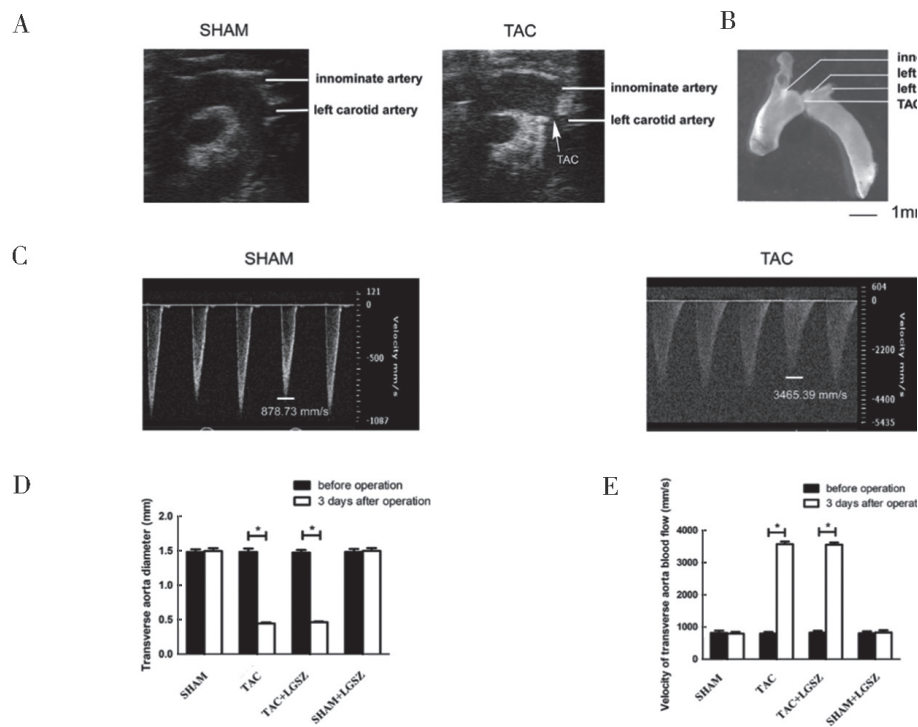
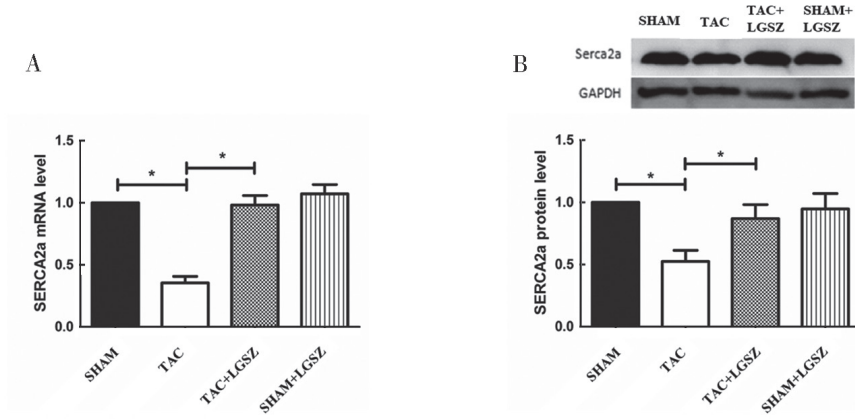


图1 小鼠TAC术后评估

2.3 SERCA2a mRNA 和 SERCA2a 蛋白检测结果 见图2。qPCR 和蛋白质印迹分析结果显示，TAC+LGSZ 组 SERCA2a mRNA 和 SERCA2a 蛋白表达显著高于TAC组，差异有统计学意义($t=4.817$, 3.913 , 均 $P<0.05$)。



注：与TAC组比较，* $P<0.05$ 。

图2 SERCA2a mRNA 和 SERCA2a 蛋白检测结果

2.4 各组 AcH3 和 AcH3K9 水平比较 见图3。TAC 组 SERCA2a 的启动子元件附近的 AcH3 和 AcH3K9 水平低于 SHAM 组，差异有统计学意义($t=2.437$, 2.918 , $P=0.024$, 0.013)。TAC+LGSZ

组中总 AcH3 和 AcH3K9 与 SHAM 组比较, 差异

无统计学意义 ($t=0.624, 1.249, P=0.540, 0.228$)。

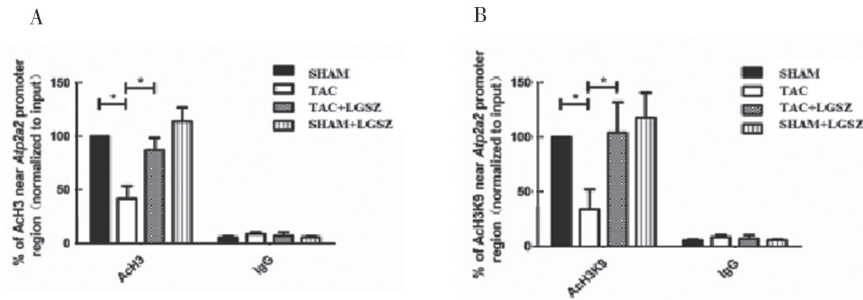


图3 各组 AcH3 和 AcH3K9 水平比较

2.5 各组 Atp2a2 启动子附近 HDAC1 酶活性和 HDAC1 水平比较 见图4。TAC 组 HDAC1 酶活性和 HDAC1 水平均高于 SHAM 组和 TAC+LGSZ 组, 差异均有统计学意义 ($t=4.309, 2.713, 2.812, 2.361, P<0.001, 0.014, 0.012, 0.030$)。

2.6 各组 Atp2a2 启动子区域附近 GATA4 和 Mef2c 水平比较 见图5。TAC 组心脏组织中, Atp2a2 启动子区域附近 GATA4 和 Mef2c 水平低于 TAC+LGSZ 组, 差异有统计学意义 ($t=4.816, 5.007$, 均 $P<0.001$)。

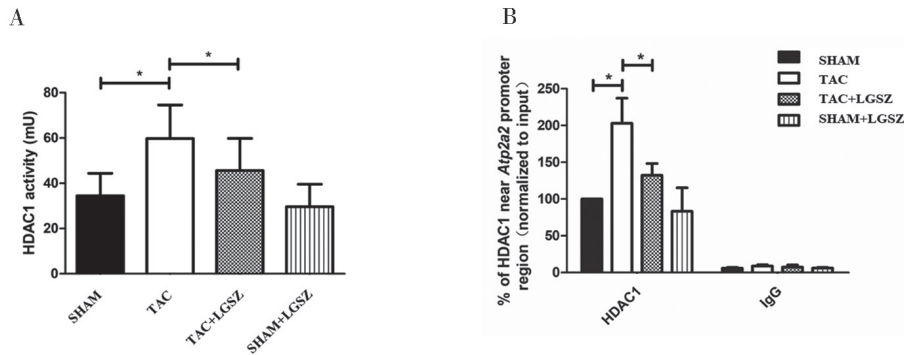


图4 各组 Atp2a2 启动子附近 HDAC1 酶活性和 HDAC1 水平比较

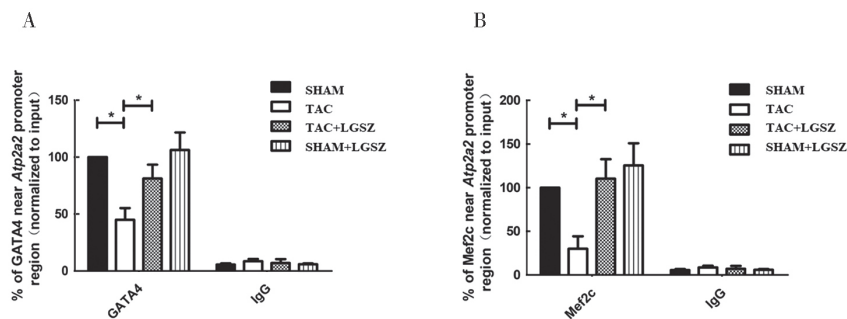


图5 Atp2a2 启动子区域附近 GATA4 和 Mef2c 水平

3 讨论

高血压、冠心病和糖尿病等损害或过度劳累心肌的疾病均可能导致心力衰竭。高血压是心力衰竭的最重要原因之一, 压力超负荷会使心肌细胞承受较高的机械压力和神经激素, 从而增加心肌质量并导致左心室肥大, 进而发展为心力衰竭^[13]。尽管多年来已经开发了多种抗心衰药物, 但是在治疗该疾病方面疗效欠佳。近年来研究发现表观遗传调控在心力衰竭中起重要作用, 但其具体机制尚不

清楚^[14]。心脏核心转录因子 GATA4 和 Mef2c 被证明在 Atp2a2 转录的调控中发挥作用^[15]。因此, 本研究通过 ChIP 测定 Atp2a2 启动子附近转录因子结合水平。研究结果表明, TAC 组心脏组织中, Atp2a2 启动子区域附近的 GATA4 和 Mef2c 水平低于 TAC+LGSZ 组, 这可能是由于组蛋白的低乙酰化引起的。LGSZ 处理后, GATA4 和 Mef2c 的结合显著增加, 表明 LGSZ 可逆转与 Atp2a2 相关的组蛋白乙酰化作用。增加的 HDAC1 活性和与编码

SERCA2a (Atp2a2) 基因的启动子结合, 可导致组蛋白 3 赖氨酸 9 的低乙酰化和与该启动子区域结合的转录因子减少。进一步的研究表明, LGSZ 可以抑制 HDAC1 的活性和与 Atp2a2 近端启动子区域的结合, 以挽救 SERCA2a 的低表达并改善心脏功能。

SERCA2a 在调节心脏功能中起关键作用, 其在心力衰竭中的低表达^[16-17]。TAC 可诱发心力衰竭后 SERCA2a 的蛋白和 mRNA 水平降低。但是, 这种下调 SERCA2a 的潜在表观遗传机制仍不清楚。最近, 一项研究表明, 在慢性压力超负荷的条件下, 组蛋白修饰在成人鼠左心室 SERCA2a 启动子重编程基础^[16], 提示组蛋白相关的表观遗传调控 SERCA2a 和表观遗传学在心力衰竭病因中的潜在作用。组蛋白表观遗传修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和 SUMO 化^[18-19]。乙酰化是最重要的组蛋白修饰之一, 可导致染色质重塑和基因表达的激活。而且, 基因近端启动子附近的乙酰化不足会导致染色质紧缩, 并可能影响转录因子与近端启动子关键顺式元件的结合亲和力^[20]。在本研究中, 我们发现, 心力衰竭后, Atp2a2 启动子区域附近的总 AcH3 以及亚型 AcH3K9 的结合减少, 活性转录因子 GATA4 和 Mef2c 的结合减少。但是, 这种模式在 AcH3K4 亚型中未观察到, 表明在心力衰竭后 SERCA2a 调节过程中 H3 乙酰化赖氨酸位点的选择性控制。

HDAC 可从组蛋白的 ϵ -N-乙酰赖氨酸氨基酸中除去乙酰基, 使组蛋白更紧密地包裹 DNA。根据与原始酵母酶的序列同源性和域结构, HDAC 可以分为四类。HDAC1 可以增强 DNA 和组蛋白之间的静电吸引力, 并增加染色质的紧密度, 从而导致基因表达降低。抑制 I 类 HDAC 可抑制压力超负荷引起的心室肥大并显著改善收缩功能^[14,21], 表明 I 类 HDAC 在心力衰竭期间起关键作用。本研究结果表明, HDAC1 的活性增加且与 Atp2a2 启动子区域结合, 这表明它可能是 TAC 诱导的小鼠心衰期间乙酰化过低介导的 SERCA2a 下调的原因。LGSZ 临床防治心力衰竭疗效确切, 然而其具体机制尚不清晰, 本研究发现 TAC+LGSZ 组 SERCA2a mRNA 和 SERCA2a 蛋白表达显著高于 TAC 组, 提示 LGSZ 可以逆转 TAC 后观察到 SERCA2a 的表达, 同时, LGSZ 处理后乙酰化的 H3 和 H3K9 上调, 进一步发现, LGSZ 可以抑制 HDAC1 的活性和结合力。

综上, LGSZ 可以抑制 HDAC1 活性, 并与编码 SERCA2a 基因的启动子结合, 从而通过增强 AcH3 和 AcH3K9 与该基因近端启动子的结合而导致 SERCA2a 表达增加, 表明 LGSZ 通过组蛋白乙

酰化的修饰来上调 SERCA2a 在压力超负荷引起的心力衰竭中起预防作用, 可能代表了一种心力衰竭治疗的新方法。

参考文献:

- [1] ZIAEIAN B, FONAROW G C. Epidemiology and aetiology of heart failure[J]. Nature Reviews Cardiology, 2016, 13(6): 368-378.
- [2] RICH M W. Heart failure disease management programs: efficacy and limitations[J]. The American Journal of Medicine, 2001, 110(5): 410-412.
- [3] 贾昊, 刘云鹏, 屈欣怡, 等. SERCA2a 在糖尿病心脏病中表达与调控研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(2): 165-168.
JIA Hao, LIU Yunpeng, QU Xinyi, et al. The progress of SERCA2a expression and regulation in diabetic cardiomyopathy[J]. Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases, 2018, 37(2): 165-168.
- [4] 吴锦波, 叶小汉, 冼绍祥, 等. 比索洛尔提高心力衰竭大鼠心肌 SERCA2a 活性 [J]. 基础医学与临床, 2017, 37(3): 386-390.
WU Jinbo, YE Xiaohan, XIAN Shaoxiang, et al. Bisoprolol increases myocardial SERCA2a activity in rats with heart failure[J]. Basic & Clinical Medicine, 2017, 37(3): 386-390.
- [5] MATTILA M, KOSKENVUO J, SÖDERSTRÖM M, et al. Intramyocardial injection of SERCA2a-expressing lentivirus improves myocardial function in doxorubicin-induced heart failure[J]. The Journal of Gene Medicine, 2016, 18(7): 124-133.
- [6] 屈慧, 李娅, 黄瑶楠, 等. 心力衰竭患者外周血 RDW 和 NT-pro-BNP 联合检测对临床诊断及分级的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 65-67, 72.
QU Hui, LI Ya, HUANG Yaonan, et al. Correlation study on the combined detection of RDW and NT-Pro-BNP in patients with heart failure to clinical diagnosis and grading[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5): 65-67, 72.
- [7] ZHAI Yuting, LUO Yuanyuan, WU Pei, et al. New insights into SERCA2a gene therapy in heart failure: pay attention to the negative effects of B-type natriuretic peptides[J]. Journal of Medical Genetics, 2018, 55(5): 287-296.
- [8] SAKATA S, LEBECHE D, SAKATA N, et al. Restoration of mechanical and energetic function in failing aortic-banded rat hearts by gene transfer of calcium cycling proteins[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2007, 42(4): 852-861.
- [9] PIGNANI S, ZAPPATERRA F, BARBON E, et al. Tailoring the CRISPR system to transactivate coagulation gene promoters in normal and mutated contexts[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Genes Regulatory Mechanisms, 2019, 1862(6): 619-624.
- [10] 马玉, 马先林. 川芎嗪对心血管的药理作用、临床应用及其效果分析 [J]. 世界最新医学信息文

- 摘,2019,19(30):213,219.
- MA Yu, MA Xianlin. Pharmacological action, clinical application and effect analysis of Ligustrazine on cardiovascular system[J]. World Latest Medicine Information, 2019, 19(30): 213, 219.
- [11] 季小勇. 阿托伐他汀联合丹参川芎嗪治疗对冠心病伴高脂血症患者心功能及血脂的影响[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(1): 29-30, 34.
- JI Xiaoyong. Effect of atorvastatin combined with Danshen and Ligustrazine on heart function and blood lipid in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia [J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2020, 26(1): 29-30, 34.
- [12] LIU Yanling, KONG Chunyan, SONG Peng, et al. Maslinic acid protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy in mice[J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2018, 138(2): 116-122.
- [13] 全珺珺, 潘博, 贾忠莉, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯参与老年小鼠心脏 SERCA2a 的调控及其机制[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(5): 436-441.
- QUAN Junjun, PAN Bo, JIA Zhongli, et al. EGCG is involved in regulation of SERCA2a in aging mice hearts [J]. Journal of Third Military Medical University, 2017, 39(5): 436-441.
- [14] 浩日瓦, 娜日罕, 周红, 等. 血清 microRNA126 和 microRNA1 检测对心衰诊断价值的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3): 18-20, 23.
- HAO Riwa, NA Rihan, ZHOU Hong, et al. Study on the diagnostic value of detecting serum microRNA126 and microRNA1 in heart failure [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3): 18-20, 23.
- [15] ALEXANIAN M, PADMANABHAN A, MCKINSEY T, et al. Epigenetic therapies in heart failure[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2019, 130: 197-204.
- [16] 高婉琴, 李小丹, 杨朋康, 等. 血清 Galectin-3 和 sST2 水平检测用于保留射血分数心力衰竭的生物标记物的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(6): 54-59.
- GAO Wanqin, LI Xiaodan, YANG Pengkang, et al. Study on Galectin-2 and sST2 used as biomarker for heart failure patient with preserved ejection fraction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(6): 54-59.
- [17] ZHAI Yuting, LUO Yuanyuan, WU Pei, et al. New insights into SERCA2a gene therapy in heart failure: pay attention to the negative effects of B-type natriuretic peptides[J]. Journal of Medical Genetics, 2018, 55(5): 287-296.
- [18] 晏强, 周献青, 薛雯, 等. 表观遗传 DNA 甲基化和组蛋白修饰与疾病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(16): 3160-3163, 3169.
- YAN Qiang, ZHOU Xianqing, XUE Wen, et al. Advances in the relationship between epigenetic DNA methylation and histone modification with diseases[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(16): 3160-3163, 3169.
- [19] 张阳, 张志宇, 王辉, 等. 表观遗传学在心力衰竭中的最新研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(1): 103-107.
- ZHANG Yang, ZHANG Zhiyu, WANG Hui, et al. Recent advances of epigenetics in heart failure [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2020, 42(1): 103-107.
- [20] 张丽, 齐军, 吴宗勇, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌临床分离株中喹诺酮类及 16SrRNA 甲基化酶基因的检测[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 27-30.
- ZHANG Li, QI Jun, WU Zongyong, et al. Detection of quinolone and 16SrRNA Methyltransferase gene of clinical isolated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5): 27-30.
- [21] HELMSTADTER K G, LJUBOJEVIC-HOLZER S, WOOD B M, et al. CaMKII and PKA-dependent phosphorylation co-regulate nuclear localization of HDAC4 in adult cardiomyocytes[J]. Basic Research in Cardiology, 2021, 116(1): 11.

收稿日期: 2020-12-22

修回日期: 2021-06-01

(上接第33页)

- LIU Jie, XU Bingyan, HU Jing, et al. Signaling pathway of associated with metastasis of nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine, 2019, 27(3): 237-240.
- [19] VERHOEVEN Y, TILBORGHS S, JACOBS J, et al. The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer[J]. Seminars in Cancer Biology, 2020, 60: 41-56.
- [20] YU Hua, LEE H, HERRMANN A, et al. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions[J]. Nature Reviews Cancer, 2014, 14(11): 736-746.
- [21] QING Xiang, TAN Guolin, LIU Huowang, et al. LINC00669 insulates the JAK/STAT suppressor SOCS1 to promote nasopharyngeal cancer cell proliferation and invasion[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2020, 39(1): 64-80.
- [22] 王莉新, 吴文斌, 胥孜杭, 等. 黄芪甲苷通过诱导 M1 型巨噬细胞极化发挥抗肿瘤作用的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 19-24.
- WANG Lixin, WU Wenbin, XU Zihang, et al. Anti-tumor effect of astragaloside by inducing M1 macrophage polarization [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2019, 25(14): 19-24.

收稿日期: 2021-02-22

修回日期: 2021-05-12