

本文引用: 周明学. 从 DNA 甲基化修饰角度探讨中医药干预冠心病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(12): 1013-1019. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.12.001.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-12-1013-07

· 专家论坛 ·

从 DNA 甲基化修饰角度探讨中医药干预冠心病的研究进展

周明学^{1,2}

(1. 首都医科大学附属北京中医医院, 2. 北京市中医药研究所脑心同治实验室, 北京市 100010)

[专家简介] 周明学, 中国中医科学院博士, 清华大学博士后, 研究员, 硕士研究生导师, 北京市科技新星, 北京市卫生局 215 人才, 从事心血管病的中西医结合研究 20 年。既往主持课题 18 项, 参研十一五重大专项等 8 项。迄今共发表学术论文 100 余篇。获发明专利授权 6 项, 获中华中医药学会科技一等奖等科技奖 4 项。担任教育部、市科委等多个专项基金评审专家, 在多个市级以上学会任常务委员、委员等职务。

[摘要] 冠心病是一种由多个基因及环境因素相互作用所致的常见复杂性疾病, 近年来发现冠心病与 DNA 甲基化为代表的表观遗传修饰关系密切。表观遗传学研究的是环境而非遗传序列本身对基因表达的影响, 这与中医整体观念、天人相应的理论不谋而合。中医遵循整体观念, 重视环境等外部因素对人体的影响, 通过治疗达到机体内在的平衡状态。近年来, 中医科研工作者关于冠心病中医证候的 DNA 甲基化内涵, 以及中药干预冠心病的甲基化机制方面的研究取得较大进展, 笔者通过梳理相关文献并进行总结阐述, 以期对未来研究提供参考。

[关键词] DNA 甲基化; 表观遗传; 冠心病; 动脉粥样硬化; 中医药

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



Research progress of traditional Chinese medicine intervention in coronary heart disease from the perspective of DNA methylation modification

ZHOU Mingxue^{1,2}

(1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2. Brain-Heart Tongzhi Laboratory, Beijing Institute of Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

[ABSTRACT] Coronary heart disease (CHD) is a common complex disease caused by the interaction of multiple genes and environmental factors. In recent years, it has been found that CHD is closely related to epigenetic modification represented by DNA methylation. Epigenetics studies the influence of environment rather than genetic sequence itself on gene expression, which coincides with the overall concept of traditional Chinese medicine (TCM) and the theory of correspondence between nature and man. TCM follows the overall concept, pays attention to the influence of external factors such as environment on the human body, and achieves the internal balance of the body through TCM treatment. In recent years, TCM researchers have made great progress in the research on the DNA methylation connotation of TCM syndromes of CHD and the methylation mechanism of TCM intervention in CHD. The author combed the relevant literature and summarized it in order to provide reference for future research.

[KEY WORDS] DNA methylation; epigenetic; coronary heart disease; atherosclerosis; traditional Chinese medicine

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 作为世界范围内的主要死亡原因^[1], 是一种由多个基因及环境因素相互作用所致的常见复杂性疾病^[2-4]。临床

研究发现冠心病的发病机制与表观遗传学关系密切^[5-6], 即当机体受到外界刺激时, 细胞和分子通过 DNA 甲基化和非编码 RNA 等方式调控冠心病相关

[收稿日期] 2021-11-18

[修回日期] 2022-11-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81673744, 82274287)

[作者简介] 周明学, 博士, 研究员, 硕士研究生导师, 主要研究方向为心血管疾病的中西医结合研究, E-mail: mingxue78@163.com。

基因的表达。中医遵循整体观念,重视环境等外部因素对人体的影响,强调动态治疗和辨证施治,以达到机体内在的平衡状态,与表观遗传学重视环境对基因影响的理念相近。中医认为冠心病属于“胸痹”、“心痛”范畴,既往大量临床研究和基础研究证实中医药治疗冠心病疗效显著^[7-8]。近年来,随着表观基因组学检测技术的进步与应用,中医科研工作者在冠心病中医证候的 DNA 甲基化内涵以及中药干预冠心病的甲基化机制研究方面取得较大进展,笔者检索并梳理了相关文献,并作一综述。

1 DNA 甲基化介绍

表观遗传学研究的是环境而非遗传序列本身对基因表达的影响。DNA 甲基化,作为一种代表性表观遗传调控机制,是指在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,在基因组 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳位共价键结合一个甲基基团^[9]。当机体受到外界环境刺激后,细胞和分子可通过 DNA 甲基化修饰在转录层面调控基因的表达,从而引起细胞表型和基因表达的可遗传改变^[10]。DNA 甲基化这一调控机制,可部分解释既往全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)最大的问题“遗传度缺失”,即所筛选到的基因变异仅能解释一部分患者的遗传因素,很少考虑基因与环境的相互作用。目前,以 DNA 甲基化为代表的表观遗传学已成为全球生命科学的前沿和热点,被称为后基因组时代的领舞者。

2 DNA 甲基化与冠心病的关系

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是冠心病最重要的病理基础^[11],而 DNMT1 是维持 DNA 甲基化的关键催化酶^[12]。研究表明,无论是 DNMT1 抑制剂还是基因沉默均可抑制 As 斑块形成^[13],提示 DNA 甲基化参与了 As 进程。此外, DNA 异常甲基化参与冠心病和 As 的病理机制包括:(1)参与炎症形成:DNA 甲基化作为炎症的主要调节剂,与评价冠心病危险分层公认的生物学标志物同型半胱氨酸^[14]和 C 反应蛋白相关^[15]。此外,研究还证实冠心病患者外周血的低甲基化可使参加免疫和炎症反应的细胞过度增殖从而加重炎症反应^[16]。甲基化还被证明可调控白细胞与可溶性介质和表面分子的表达,从而使白细胞附壁、黏附和血管组织

中迁移^[17]。(2)参与平滑肌细胞增殖:血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)代谢失衡是导致 As 进展和恶化的原因之一。研究发现不论是在严重 As 病变的患者,还是 ApoE^{-/-}小鼠,动脉 VSMC 的迁移和增殖都伴有基因组 CpG 岛低甲基化^[18]。此外,研究还发现 As 患者基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的启动子区甲基化水平降低,提示 DNA 甲基化可能参与 As 中 MMP 的表达调节^[19]。(3)参与脂代谢调控:ATP 结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)可通过促进巨噬细胞胆固醇逆转运抑制 As。Pfeiffer 等^[20]研究表明,通过改变 ABCG1 基因甲基化状态,从而调节脂代谢紊乱。(4)参与血管损伤:单羧酸转运体 3(monocarboxylate transporter 3, MCT3)表达或活性降低参与血管损伤。Zhu 等^[21]研究表明, MCT3 第二外显子区 CpG 岛的甲基化与 As 病变程度有关。与收缩型 VSMC 相比,合成型 VSMC 中 MCT3 基因经甲基化修饰后,最终表达降低,促进 VSMC 表型转化和 As 进展。此外,本课题组采用 DNA 甲基化芯片联合基因表达谱芯片检测 As 小鼠主动脉斑块稳定期和不稳定期的基因表达时发现,在小鼠主动脉 As 斑块处于稳定期和不稳定期时均存在 DNA 甲基化对基因的调控,而在斑块不稳定期这种调控作用更为显著(不稳定期的小鼠 DNA 甲基化芯片筛选出的差异基因数是稳定期的 2.65 倍),DNA 甲基化对 As 小鼠主动脉基因的调控主要表现为基因的启动子区发生高度甲基化,使基因表达降低^[22]。

以上这些证据提示甲基化调控参与了冠心病的发生发展,是其重要的发病机制之一,并且 DNA 甲基化异常的致病过程是可逆的,这为冠心病的治疗提供了乐观的前景。因此,立足冠心病发病的 DNA 甲基化机制,逆转疾病靶基因的甲基化异常,是一个极具前景的研究方向。

3 中医理论与 DNA 甲基化

中医遵循整体观念,强调天人相应和三因制宜(因时制宜、因地制宜和因人制宜),重视环境因素对人体的影响,通过改善饮食起居、调畅情志和中医药各种特色疗法从整体上对人体进行干预,以恢复机体内在平衡状态,从而发挥治疗作用^[23],而表观遗传学也是把遗传和环境这两种因素结合起来,使基因组不仅具有稳定性,而且针对外界环境具有

精确的反应性和适应性^[24],这与中医整体观念、天人相应的理论不谋而合。因此认为表观遗传学可作为中医学与现代医学重要的契合点之一。

对于冠心病的进展和恶化,中医认为环境因素比如饮食不节、过劳、七情所伤和感受风寒等,均可诱发 As 斑块从稳定状态转变成易损状态,甚至破裂出现急性心血管事件。而研究表明冠心病的危险因素如高脂饮食、衰老、生活习惯、吸烟等均可改变表观遗传学的修饰方式参与到其发病过程^[25-26]。As 是一个可逆性的发展过程,而表观遗传学的修饰方式也是可逆的。因此,采用表观遗传学手段研究不同时期冠心病病变的中医病机、证候和治法是极具研究前景和可行性的。本课题组既往的研究结果表明,活血解毒中药代表方血府逐瘀胶囊与四季三黄胶囊联合应用可通过抑制和促进 As 小鼠斑块稳定期和不稳定期的整体 DNA 甲基化与 DNMT 水平,从而发挥抗 As 和稳定 As 易损斑块的作用^[27-28],提示中医活血解毒治法对 As 斑块的稳定期和不稳定期均具有较好的治疗作用,并且 DNA 甲基化机制可能参与其中。

另有学者认为疾病发病过程中基因的异常高甲基化与低甲基化基状态共存是包括冠心病在内的许多疾病的共同发病机制,这与中医学对疾病阴阳失衡的认识极为相似,基因出现 DNA 高甲基化与低甲基化两种状态可能是中医阴阳的分子生物学基础之一^[29-30]。因此,调节冠心病致病基因的异常高甲基化与低甲基化状态,达到机体内在的阴阳平衡,对于冠心病的治疗可能具有重要意义。

4 DNA 甲基化与冠心病证候学研究

中医证候的生物学基础是中医证候现代化研究的重要问题,也是中医证候研究需要解决的难点问题。寻找特异度、灵敏度和稳定性强的生物标志物是中医证候生物学的核心内容。DNA 甲基化调控具有遗传性和可调性,可适应中医证候动态演变与中医整体干预的研究特点。因此,DNA 甲基化可能在诠释先天遗传与后天环境对冠心病病情的动态影响、中医证候分型以及特殊人群筛查等方面具有广阔研究前景。

血瘀证和痰浊证是冠心病的最常见证型,目前关于冠心病证候相关基因甲基化的研究已取得一定进展。唐梅森等^[31]研究发现,与痰浊证冠心病患者和健康人群相比,血瘀证冠心病患者的雌激素受体 α (estrogen receptor- α , ER- α) 和糖蛋白 VI 基因的

启动子区甲基化水平明显增高,提示 ER- α 基因启动子区的高度甲基化可能是早发冠心病血瘀证的致病因素之一。陈光等^[32]研究发现,与非血瘀证不稳定型心绞痛患者相比,血瘀证患者白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 启动子区的甲基化水平有增高趋势。李楠等^[33]发现痰浊血瘀证急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者的 ER 基因甲基化水平明显高于健康对照组,而 MMP-9 甲基化水平偏低。向忠军等^[34]和黄海波等^[35]采用甲基化芯片检测发现肌间线蛋白、连环蛋白等可能为冠心病血瘀证易感的 DNA 甲基化基因。李颖等^[36]和迟映雪等^[37]研究发现痰浊血瘀证 ACS 患者的血栓调节蛋白启动子区甲基化水平明显高于健康人群,而 MMP-9 甲基化水平明显偏低。以上研究提示,基因的异常甲基化可能是冠心病中医证候分类的生物标志物之一,具体机制尚需深入研究。

5 中药干预冠心病的 DNA 甲基化机制研究

可遗传和可调控是表观遗传学的两大特点,通过环境干预,可全面调控遗传基因的功能和特性,这也与中医药治疗疾病有相似之处。中药,尤其是复方,干预疾病多具有多靶点、多基因、多环节交互作用的特点,而联合配伍又多具有协同增效的作用。不同中药配伍组合可能通过改变疾病的表观遗传学机制作用于人体的微环境,从而起治疗作用。近年来,中药干预冠心病的 DNA 甲基化机制研究已取得初步研究进展,中药可能通过改善疾病的整体 DNA 甲基化水平以及某些特定基因的甲基化水平或状态,干预冠心病的发生发展,但具体机制还需深入探讨(表 1)。

5.1 中医药干预冠心病整体甲基化水平

钟广伟等^[38]研究发现平肝潜阳方含药血清可能通过促进 VSMC 内 DNMT1 的表达提高细胞基因组整体甲基化水平,从而抑制 VSMC 的增殖和迁移能力。赵伟峰等^[28]研究发现血府逐瘀胶囊和四季三黄胶囊联合应用可能通过提高 As 小鼠血清的整体 DNA 甲基化和 DNMT 水平,稳定 As 斑块。此外,本课题组的研究表明,丹红注射液可明显改善 As 小鼠血脂水平和 As 斑块面积,可能与降低基因组甲基化水平和 DNMT1 表达有关^[39],而参元丹优化方也可能通过降低 As 小鼠血清基因甲基化和 DNMT1 水平发挥改善胰岛素抵抗和抗 As 作用^[40]。任攀等^[41]研究发现,当归芍药散可改善 As 小鼠的血脂

水平和斑块面积,其机制可能与抑制血清甲基化水平和 As 斑块内 DNMT1 的表达有关。

5.2 中药调节特定基因甲基化

研究发现养心通脉方对冠心病血瘀证患者的转录因子 E 盒结合锌指蛋白 2(zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2) 的甲基化水平有显著影响^[35]。姜黄素^[42]可抑制 VSMC 增殖,其机制可能与促进 DNMT1 表达和 RNA18S5 基因启动子区甲基化有关。细胞实验研究发现,参芪复方^[43]能够减轻血管内皮细胞的炎性损伤,保护血管内皮细胞,其分子机制可能与调控某些特定基因 DNA 甲基化修饰相关。本课题组研究发现,丹红注射液可能通过降低 As 小鼠主动脉自噬相关基因 13 (autophagy-related gene 13, Atg13) 启动子区甲基化水平,促进 Atg13 基因表达及自噬,进而防治 As^[44]。此外,本课题组还发现,丹红注射液可改善压力负荷导致的小鼠心衰,其机制可能与抑制心衰小鼠心脏 Rasal1 and Rassf1 基因

启动子区的异常甲基化和 DNMT3B 的蛋白表达有关^[45]。另有研究发现六味地黄丸可抑制绝经后的 As 小鼠斑块形成以及内皮细胞凋亡,这可能与抑制 DNMT1 表达和 ER- α 基因甲基化有关^[46]。

5.3 中药双向调节基因的 DNA 甲基化

研究发现搜痰通络方可通过显著降低 ACS 患者外周血 ER 基因甲基化和提高 MMP-9 基因甲基化水平,发挥治疗 ACS 的作用^[33],提示中药对基因甲基化的双向调节作用。另有研究发现,栀子川芎胶囊可通过调节异常的高甲基化基因和低甲基化基因来治疗 As,其调控的异常甲基化基因参与了蛋白激酶 C 的活性、炎症途径、丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号传导途径和血管内皮生长因子信号传导途径等^[47]。上述研究提示,调节疾病异常基因的高甲基化与低甲基化状态,使机体恢复平衡状态,这与中医倡导的“阴阳自和”治疗理论一致。

表 1. 中药干预冠心病整体甲基化和特定基因甲基化的研究

Table 1. Studies on Chinese herbal medicine intervention in the overall methylation and specific gene methylation of coronary heart disease

主要研究药物	整体甲基化	甲基化酶	基因甲基化	病理机制	文献来源
平肝潜阳方(含药血清)	↑	DNMT1 ↑	—	抑制 VSMC 增殖,逆转血管重构	[33]
血府逐瘀胶囊联合四季三黄胶囊	↑	DNMT ↑	—	改善脂代谢	[23]
丹红注射液	↓	DNMT1 ↓	—	改善脂代谢	[34]
参元丹优化方	↓	DNMT1 ↓	—	改善脂代谢、抗血栓、改善胰岛素抵抗	[35]
当归芍药散	↓	DNMT1 ↓	—	抗炎、改善脂代谢	[36]
养心通脉方	—	—	ZEB2 ↓	改善脂代谢	[30]
姜黄素	—	DNMT2 ↑	RNA18S5 ↑	抑制 VSMC 增殖	[37]
参芪复方	—	—	mTOR ↑、TNFRSF1B ↑、PPARGC1 α ↑、TLR5 ↑、ALOX12 ↑、CYP24A1 ↑、TCF4 ↑、HB-EGF ↑、TNFAIP8 ↑	抗炎、减轻氧化应激反应、减轻胰岛素抵抗、抑制 VSMC 增殖、抑制细胞凋亡	[38]
丹红注射液	—	—	Atg13 ↓	促进细胞自噬	[39]
丹红注射液	—	DNMT3B ↓	RASAL1 ↓、RASSF1 ↓	抗心肌纤维化、改善心肌重构	[40]
六味地黄丸	—	DNMT1 ↓	ER- α ↓	抑制内皮细胞凋亡	[41]
搜痰通络方	—	—	ER ↓、MMP-9 ↑	抑制 VSMC 增殖、抗凝血	[42]
栀子川芎胶囊	↑或↓	—	PRKCE ↑、PRKCA ↑、RBSLO1 ↑、CACNB2 ↑、PAK2 ↑、CACNA2D ↑、HGF ↑、AOAH ↑、NPC1 ↑、KDR ↓、CYP4A7 ↓、CYP8B1 ↓、ACSL6 ↓	抗炎	[43]

注:—表示未获得。

6 总结与展望

目前中医药干预冠心病 DNA 甲基化研究仍存在以下问题:(1) 现有的相关基础实验研究,只是在一定程度上阐释中药干预冠心病或 As 实验模型的整体 DNA 甲基化水平和特定甲基化异常基因的影响,但具体干预环节和途径尚未阐明,研究不够深入;而现有的相关临床研究样本量不足,缺少大样本随机对照试验和客观评价指标,从而提供更令人信服的循证依据。(2) 冠心病是动态演变过程,中药干预冠心病动态过程的效应及机制并未能阐明。(3) 关于冠心病中医证候的 DNA 甲基化机制研究方面,研究相对孤立和分散,缺少全面、系统和深入的研究。

未来的临床研究可尝试探索冠心病的中医不同证型、体质和地域人群的差异基因,明确甲基化差异基因与冠心病发病、预后和患者生存质量等临床观察指标的相关性,明确 DNA 甲基化异常基因在临床上预测不良心血管事件、判断治疗效果及预后的作用,并在此基础上研究中药对差异基因的干预作用及机制,明确中药干预冠心病的 DNA 甲基化作用靶点。而基础研究可从更微观的层面深入研究中药干预 DNA 甲基化修饰的作用机制,探讨中药在冠心病不同时期的动态保护作用 and 甲基化机制。目前基于 DNA 甲基化激动剂或抑制剂干预冠心病的临床应用尚未见报道,因此,未来研究可借助先进的表观遗传检测手段,深入研究中药干预 DNA 甲基化机制,并将其转化应用于临床。

[参考文献]

- [1] BENJAMIN J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
- [2] LI C, MA R, ZHANG X, et al. Risk of coronary heart disease in the rural population in Xinjiang: a nested case-control study in China[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229598.
- [3] HEIDARI M M, MIRFAKHRADINI F S, TAYEFI F, et al. Novel point mutations in mitochondrial MT-CO₂ gene may be risk factors for coronary artery disease[J]. *Appl Biochem Biotech*, 2020, 191(3): 1326-1339.
- [4] 吴安东, 刘建坤, 赵雅, 等. 冠心病的遗传机制[J]. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52(2): 123-137.
WU A D, LIU J K, ZHAO Y, et al. Genetics of coronary artery disease[J]. *Sci Sin Vit*, 2022, 52(2): 123-137.
- [5] SCHIANO C, BENINCASA G, FRANZESE M, et al. Epigenetic sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 210: 107514.
- [6] 申有承, 谷宁, 赵永超, 等. 表观遗传学在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. *海南医学*, 2022, 33(10): 1342-1345.
SHEN Y C, GU N, ZHAO Y C, et al. Research progress of epigenetics in coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Hainan Med J*, 2022, 33(10): 1342-1345.
- [7] 王子焱, 范金茹. 冠心病心绞痛中医现代研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(24): 4161-4164.
WANG Z Y, FAN J R. Research progress of traditional Chinese medicine on angina pectoris of coronary heart disease[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2020, 18(24): 4161-4164.
- [8] 赵翟, 陈岩. 中医药治疗冠心病心绞痛的研究进展[J]. *新疆中医药*, 2021, 39(5): 125-128.
ZHAO Z, CHEN Y. Research progress in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease with traditional Chinese medicine [J]. *Xinjiang J Tradit Chin Med*, 2021, 39(5): 125-128.
- [9] XU H, LI S, LIU Y S. Roles and mechanisms of DNA methylation in vascular aging and related diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 699374.
- [10] 沈丽娟, 陆曙, 孔令晶, 等. 表观遗传学在扩张型心肌病中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(2): 100-104.
SHEN L J, LU S, KONG L J, et al. Recent advances of epigenetics in dilated cardiomyopathy[J]. *J Clin Cardiol*, 2021, 37(2): 100-104.
- [11] 周曼丽, 赵彦旗, 俞赞丰, 等. 中医药调控动脉粥样硬化相关信号通路的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(15): 232-239.
ZHOU M L, ZHAO Y Z, YU Y F, et al. Chinese medicine regulates atherosclerosis-related signaling pathway: a review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(15): 232-239.
- [12] MOHAN K N. DNMT1: catalytic and non-catalytic roles in different biological processes[J]. *Epigenomics*, 2022, 14(10): 629-643.
- [13] TANG R, ZHU J, YANG F, et al. DNA methyltransferase 1 and Krüppel-like factor 4 axis regulates macrophage inflammation and atherosclerosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128: 11-24.
- [14] PERŁA-KAJÁN J, JAKUBOWSKI H. Dysregulation of epigenetic mechanisms of gene expression in the pathologies of hyperhomocysteinemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3140.
- [15] CRONJÉ H T, ELLIOTT H R, NIENABER-ROUSSEAU C, et al. Methylation vs. protein inflammatory biomarkers and their associations with cardiovascular function [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1577.
- [16] BAIN C R, ZIEMANN M, KASPI A, et al. DNA methylation patterns from peripheral blood separate coronary artery disease patients with and without heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5): 2468-2478.
- [17] LAI B, LI Z, HE M, et al. Atheroprone flow enhances the endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5): H1293-H1303.
- [18] TABSEI S, TABAEE S S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2031-2041.
- [19] 刘振江, 刘启明, 周胜华. 冠心病患者 MMP-9 基因 DNA 去甲

- 基化及其异常表达的研究[J]. 中国医药指南, 2011, 9(29): 177-179.
- LIU Z J, LIU Q M, ZHOU S H. The effect of DNA methylation on the gene of metal metalloproteinases-9 and the role of it in the atherosclerosis[J]. Guide Chin Med, 2011, 9(29): 177-179.
- [20] PFEIFFER L, WAHL S, PILLING L C, et al. DNA methylation of lipid-related genes affects blood lipid levels[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2015, 8(2): 334-342.
- [21] ZHU S, GOLDSCHMIDT-CLERMONT P J, DONG C. Inactivation of monocarboxylate transporter MCT3 by DNA methylation in atherosclerosis[J]. Circulation, 2005, 112(9): 1353-1361.
- [22] 周明学, 康群甫, 刘卫红, 等. 动脉粥样硬化斑块稳定期和易损期小鼠主动脉基因启动子区 DNA 甲基化及基因表达差异[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(10): 1828.
- ZHOU M X, KANG Q F, LIU W H, et al. Differences of DNA methylation and gene expression in the promoter region of mouse aorta gene in stable and vulnerable stages of atherosclerotic plaque[J]. Chin J Pathophysiol, 2015, 31(10): 1828.
- [23] 薛京伦. 表观遗传学: 原理、技术与实践[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 1-399.
- XUE J L. Epigenetics: principles, techniques and practice[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2006: 1-399.
- [24] 徐莉, 谢冠群, 温成平, 等. 中药及中药有效成分对表观遗传作用的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(7): 1561-1564.
- XU L, XIE G Q, WEN C P, et al. Research progress of active ingredient of herbal Chinese medicine on epigenetics[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 26(7): 1561-1564.
- [25] FEIL R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes[J]. Mutat Res, 2006, 600(1-2): 46-57.
- [26] JUNIEN C, NATHANIELSZ P. Report on the IASO stock conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes[J]. Obes Rev, 2007, 8(6): 487-502.
- [27] 康群甫, 刘卫红, 任攀, 等. 活血解毒中药对动脉粥样硬化小鼠血清 PGI₂/TXA₂ 及 DNA 甲基化水平的干预作用[J]. 北京中医药, 2016, 35(4): 309-314.
- KANG Q F, LIU W H, REN P, et al. Interventional effect of activating blood and detoxifying Chinese herbs on serum PGI₂/TXA₂ and DNA methylation in atherosclerotic mice[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2016, 35(4): 309-314.
- [28] 赵伟峰, 周明学, 王绿娅, 等. 活血解毒中药对动脉粥样硬化小鼠斑块稳定性、血脂及 DNA 甲基化水平的影响[J]. 北京中医药, 2014, 33(3): 215-219.
- ZHAO W F, ZHOU M X, WANG L Y, et al. Effects of activating blood and detoxifying Chinese herbs on plaque stability, blood lipid and DNA methylation in atherosclerotic mice[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2014, 33(3): 215-219.
- [29] 周庆兵, 徐凤芹, 童文新, 等. 从 DNA 甲基化探讨中医阴阳的本质[J]. 中华中医药杂志, 2018, 10(33): 4713-4715.
- ZHOU Q B, XU F Q, TONG W X, et al. Discussion on the essence of yin and yang in DNA methylation[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 10(33): 4713-4715.
- [30] 周庆兵, 吴立旗, 张颖, 等. 中医阴阳学说指导下的 DNA 甲基化研究思路[J]. 中医杂志, 2018, 59(7): 561-564.
- ZHOU Q B, WU L Q, ZHANG Y, et al. DNA methylation research ideas under the guidance of Chinese medicine Yin-yang theory[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 59(7): 561-564.
- [31] 唐梅森. 基于 DNA 单核苷酸多态性和甲基化修饰探讨早发冠心病血瘀证的相关易感基因的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015: 1-64.
- TANG M S. Research in susceptibility genes associated with premature coronary heart disease blood stasis based on single nucleotide polymorphism and DNA methylation[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2015: 1-64.
- [32] 陈光, 周浩强, 刘咏梅, 等. 冠心病不稳定性心绞痛血瘀证患者 IL-6 基因甲基化研究及方法探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 1-4.
- CHEN G, ZHOU H Q, LIU Y M, et al. IL-6 gene promoter methylation in patients with blood stasis syndrome and unstable angina[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(19): 1-4.
- [33] 李楠, 宫丽鸿, 程修平. 复方中药对急性冠脉综合征患者雌激素受体基因与基质金属蛋白酶-9 基因甲基化水平的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(10): 1746-1749.
- LI N, GONG L H, CHENG X P. The effect of compound Chinese medicine on gene methylation level of ER gene and MMP-9 gene with ACS[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2015, 24(10): 1746-1749.
- [34] 向忠军. 基于甲基化修饰探讨加减养心通脉方对冠心病血瘀证及亚型 CTNNT1、DES 基因表达的影响研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015: 1-63.
- XIANG Z J. Study on the expression of DES gene and CTNNT1 gene in the blood stasis syndrome and subtype of coronary heart disease by modified Yangxintongmai formula and methylation modification[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2015: 1-63.
- [35] 黄海波. 养心通脉方对早发冠心病血瘀证家系 CHL1、ZEB2 基因甲基化作用影响的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015: 1-61.
- HUANG H B. Yangxin Tongmai formula for PCHD family of blood stasis syndrome CHL1, ZEB2 research on the effects of gene methylation[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2015: 1-61.
- [36] 李颖. 中西医结合治疗对 ACS(痰浊血瘀型)患者血浆 TM 基因启动子甲基化的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015: 1-34.
- LI Y. Effect of integrated traditional Chinese and Western medicine on the methylation of TM gene promoter in patients with ACS (phlegm turbid blood stasis type)[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2015: 1-34.
- [37] 迟映雪. 中西医结合治疗对痰浊血瘀型 ACS 患者 MMP-9 基因启动子甲基化水平的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015: 1-30.
- CHI Y X. Effect of integrated traditional Chinese and Western medicine on the methylation level of MMP-9 gene promoter in patients with ACS of phlegm turbid blood stasis type[D]. Shenyang:

- Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2015: 1-30.
- [38] 钟广伟, 万玲, 王东生, 等. 平肝潜阳方含药血清对血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞增殖、迁移及 DNA 甲基化水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5): 580-585.
- ZHONG G W, WAN L, WANG D S, et al. Effect of Pinggan Qianyang recipe containing serum on angiotensin II induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration and DNA methylation[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2016, 36(5): 580-585.
- [39] 张颖, 周明学, 李思耐, 等. 丹红注射液对动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块的干预作用及基因组 DNA 甲基化水平和甲基化转移酶的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 247-250.
- ZHANG Y, ZHOU M X, LI S N, et al. Effects of Danhong injection on atherosclerotic plaque and global genomic DNA methylation and the DNMTs in atherosclerotic mice[J]. World Tradit Chin Med, 2017, 12(2): 247-250.
- [40] 张颖, 刘红旭, 康群甫, 等. 参元丹优化方对动脉粥样硬化小鼠胰岛素抵抗及血清血栓素 A2/前列环素比值和 DNA 甲基化水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(8): 53-57.
- ZHANG Y, LIU H X, KANG Q F, et al. Effects of optimum Shen-yuandan decoction on insulin resistance, serum TXA2/PGI2 ratio and DNA methylation level of mice with atherosclerosis[J]. Chin J Inform TCM, 2018, 25(8): 53-57.
- [41] 任攀, 康群甫, 周明学, 等. 当归芍药散对动脉粥样硬化小鼠的干预作用及 DNA 甲基转移酶 1 和 PPAR- γ 表达的影响[J]. 环球中医药, 2017, 10(11): 1228-1232.
- REN P, KANG Q F, ZHOU M X, et al. Effects of Danggui Shaoyao powder on the DNMT1 and the expression of PPAR γ in atherosclerotic mice[J]. Glob Tradit Chin Med, 2017, 10(11): 1228-1232.
- [42] LEWINSKA A, WUNK M, GRABOWSKA W, et al. Curcumin induces oxidation-dependent cell cycle arrest mediated by SIRT7 inhibition of rDNA transcription in human aortic smooth muscle cells[J]. Toxicol Lett, 2015, 233(3): 227-238.
- [43] 周雪雷. 参芪复方作用 KKAY 小鼠糖尿病大血管病变量效时关系研究及表观遗传学机制探索[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014: 1-111.
- ZHOU X L. The research of ShenQi compound recipe the relationship of the dose-effect-time in KKAY mice with diabetic macroangiopathy and the epigenetic mechanism[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2014: 1-111.
- [44] 周明学, 李思耐, 刘卫红, 等. 丹红注射液对动脉粥样硬化小鼠主动脉自噬基因 Atg13 启动子区甲基化及 PI3K/Akt/mTORC1 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(8): 46-50.
- ZHOU M X, LI S N, LIU W H, et al. Effects of Danhong injection on DNA methylation of promoter region of autophagy gene Atg13 and PI3K/Akt/mTORC1 pathway in aorta of atherosclerotic mice[J]. Chin J Form TCM, 2019, 26(8): 46-50.
- [45] LI S, LI P, LIU W, et al. Danhong injection alleviates cardiac fibrosis via preventing the hypermethylation of Rasal1 and Rassf1 in TAC mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 3158108.
- [46] CHEN Q, ZHANG Y, MENG Q, et al. Liuwei Dihuang prevents postmenopausal atherosclerosis and endothelial cell apoptosis via inhibiting DNMT1-mediated ER α methylation[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 252: 112531.
- [47] ZHOU Q B, WU L Q, ZHANG Y, et al. Effects of Zhizi chuanxiong capsule on the abnormal methylation in rabbits with atherosclerosis[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(7): 512-517.

(此文编辑 文玉珊)