

组蛋白乙酰化抑制哮喘易感基因 ADRB2 的表达

郝忠分 杜娟 杭芸 杨涓智 束进

摘要 **目的** 研究组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACi) 及组蛋白乙酰化转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 调控的组蛋白乙酰化修饰对 β_2 肾上腺素受体 (β_2 - drenergic receptor, ADRB2) 基因的影响。**方法** 将 ADRB2 启动子质粒 (pADRB2 - 1918) 转染到人正常支气管上皮细胞 (BEAS - 2B) 细胞后, 分别加入丁酸钠 (sodium butyrate, SoB) 和曲古抑菌素 A (trichostatin A, TSA), 将 pADRB2 - 1918 质粒和腺病毒 E1A 相关的 300kDa 蛋白 (p300) 质粒共转染到 BEAS - 2B 细胞, 使 BEAS - 2B 细胞中组蛋白乙酰化, 利用双荧光素酶报告基因检测经 SoB、TSA 及 p300 处理后 BEAS - 2B 细胞中 ADRB2 启动子活性。向 BEAS - 2B 细胞中分别加入 SoB 和 TSA, 或向 BEAS - 2B 细胞中转染 p300 质粒, 使 BEAS - 2B 细胞中组蛋白乙酰化, 利用实时荧光定量 PCR (quantitative real - time PCR, qRT - PCR) 检测 BEAS - 2B 细胞中 ADRB2 mRNA 的相对表达, 利用 Western blot 法检测 BEAS - 2B 细胞中 ADRB2 蛋白的表达。**结果** 在 BEAS - 2B 细胞中分别加入 SoB、TSA 和转染 p300 质粒, 参与 BEAS - 2B 细胞中组蛋白乙酰化, 发现 BEAS - 2B 细胞中 ADRB2 启动子活性、mRNA 和蛋白的表达均较对照组下降 ($P < 0.05$), 差异均有统计学意义。**结论** 组蛋白乙酰化可下调哮喘易感基因 ADRB2 的表达。

关键词 哮喘 β_2 肾上腺素受体 组蛋白乙酰化修饰 人正常支气管上皮细胞

中图分类号 R562.25

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.025

Histone Acetylation Inhibits the Expression of Asthma Susceptibility Gene ADRB2. HAO Zhongfen, DU Juan, HANG Yun, et al. Department of Pediatrics, The Fourth Affiliated Hospital to Jiangsu University, Jiangsu 212001, China

Abstract **Objective** To study the effect of acetylation modification regulated by histone deacetylase inhibitors (HDACi) and histone acetyltransferase (HAT) on β_2 - adrenergic receptor (ADRB2) gene. **Methods** ADRB2 promoter plasmid (pADRB2 - 1918) was transfected into BEAS - 2B cells, and sodium butyrate (SoB) and trichostatin A (TSA) were added respectively. Adenovirus E1A - related kDa protein (p300) plasmid and PADRB2 - 1918 plasmid were co - transfected into BEAS - 2B cells to acetylate histone in BEAS - 2B cells. The activity of ADRB2 promoter in BEAS - 2B cells treated with SoB, TSA, and p300 was detected by dual - luciferase gene reporter assay. SoB and TSA were added to BEAS - 2B cells, or p300 plasmid was transfected into BEAS - 2B cells to acetylate histone in BEAS - 2B cells. The relative expression of ADRB2 mRNA in BEAS - 2B cells was detected by quantitative real - time PCR (qRT - PCR), and the expression of ADRB2 protein in BEAS - 2B cells was detected by Western blot. **Results** SoB, TSA, and p300 plasmid were added into BEAS - 2B cells, respectively, which participated in histone acetylation in BEAS - 2B cells. We found that the activities of ADRB2 promoter, mRNA, and protein expressions in BEAS - 2B cells were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the differences were statistically significant. **Conclusion** Histone acetylation can inhibit the expression of ADRB2 in asthma susceptible genes.

Key words Asthma; β_2 - drenergic receptor (ADRB2); Histone acetylation modification; BEAS - 2B cell

支气管哮喘是以反复发作的咳嗽、气急、胸闷、喘息为主要临床症状的慢性气道炎症, 是影响全球儿童最常见的慢性呼吸系统疾病, 表现为气道高反应性, 可有气道重塑。随着对哮喘研究的深入, 一系列的哮喘易感基因被发现, 包括人血清类黏蛋白 1 样蛋白 3 (human orosomucoid 1 - like protein3, ORM DL3)、胸腺

基质淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 和 β_2 肾上腺素受体 (β_2 - drenergic receptor, ADRB2) 等^[1,2]。ADRB2 位于染色体 5q31 ~ 32, 是一个不含内含子、相对分子质量较小、编码 413 个氨基酸的基因, 在身体各组织中广泛表达, 与多种疾病的发生密切相关, 如哮喘、心血管疾病、肺癌等^[3~5]。ADRB2 基因的多态性与儿童哮喘的易感因素、严重程度息息相关^[6,7]。近年来关于哮喘易感性方面的研究主要集中在表观遗传学方面, 表观遗传学是在不改变 DNA 序列的情况下影响基因表达的可遗传特征,

基金项目: 江苏省镇江市重点研发计划 - 社会发展项目 (SH2020063)

作者单位: 212001 镇江, 江苏大学第四附属医院儿科

通信作者: 束进, 电子信箱: zjshujin@163.com

DNA 甲基化、组蛋白修饰、miRNA 的表达是最常见的表观遗传机制,目前的研究主要针对 DNA 甲基化方面,而组蛋白修饰和 miRNA 表达方面的研究相对较少。

组蛋白乙酰化修饰是重要的表观遗传方式之一,组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)能使机体乙酰化蛋白堆积,从而影响基因的表达,通常组蛋白乙酰化能够上调基因的表达,但针对部分炎症和免疫基因则呈下调趋势,乙酰化在抗炎、抗免疫反应方面的作用越来越受到人们的关注。既往研究发现,HDACi 介导的乙酰化在哮喘模型中具有抗炎、抗细胞增殖的作用,然而目前的研究尚未表明组蛋白乙酰化修饰是否参与哮喘易感基因 ADRB2 的表达^[8]。本研究应用丁酸钠(sodium butyrate, SoB)、曲古抑菌素 A(trichostatin A, TSA)两种 HDACi 和腺病毒 E1A 相关的 300kDa 蛋白(p300)一种 HAT 处理人正常支气管上皮细胞(BEAS-2B),研究组蛋白乙酰化对 ADRB2 的影响,为临床应用 HDACi 治疗哮喘等 ADRB2 基因相关疾病提供参考依据。

材料与方法

1. 主要材料及试剂:BEAS-2B 细胞、ADRB2 启动子质粒(pADRB2-1918)、内参照荧光素酶报告基因质粒(pRL-TK)由本实验室保存。p300 表达质粒及 p300 突变质粒由英国 Joan Boyes 教授(The Institute of Cancer Research)惠赠。SoB 购自碧云天生物科技有限公司, TSA 购自美国 MCE 公司,双荧光素酶报告基因试剂盒购自美国 Promega 公司, Trizol 试剂、Lipofectamine™ 3000 试剂购自美国 Invitrogen 公司,反转录试剂购自北京天根生化科技有限公司, SYBR Green、ECL 化学发光试剂盒购自南京诺唯赞科技有限公司,引物由上海生工生物工程股份有限公司合成, ADRB2 抗体购自英国 Abcam 公司, GAPDH 抗体、山羊抗兔二抗、鼠二抗购自中国 Proteintech 公司,二甲亚砜(DMSO)购自上海泽迈生物科技有限公司。胎牛血清、DMEM 高糖培养基购自美国 Gibco 公司。

2. 细胞培养及真核细胞转染:使用含有 10% 胎牛血清、1% 青霉素和链霉素的 DMEM 高糖培养基于温度为 37℃、含有 5% CO₂ 和 95% 空气的细胞培养箱中培养, 2~3 天进行传代,选取对数生长期的细胞进行下一步实验。将 BEAS-2B 细胞接种在 96 孔板、24 孔板或 12 孔板,用含 10% 胎牛血清的高糖

DMEM 培养基培养,待细胞密度生长至 70%~90% 按照 Lipofectamine™ 3000 转染试剂说明书进行真核细胞转染。当转染 pADRB2-1918 质粒时需同时转入 pRL-TK 质粒作为内参照质粒。

3. 双荧光素酶报告基因分析 ADRB2 启动子活性:在 96 孔板中培养 BEAS-2B 细胞,将 pADRB2-1918 质粒、pRL-TK 质粒转染到细胞中培养 24h。分别向细胞中加入终浓度为 1、2.5、5mmol/L 的 SoB 为 SoB 处理组,向细胞中加入无菌双蒸水(ddH₂O)为对照组;分别向细胞中加入终浓度为 0.2、0.4、0.8μmol/L 的 TSA 为 TSA 处理组,向细胞中加入 0.1% DMSO 为对照组;将 pADRB2-1918 质粒、pRL-TK 质粒、p300 表达质粒共转染到细胞为 p300 处理组,将 pADRB2-1918 质粒、pRL-TK 质粒、p300 突变质粒共转染到细胞为对照组。培养 24h 后取出,弃去培养液,洗涤,加入细胞裂解液室温震荡,显微镜下观看细胞裂解后检测荧光强度。荧光强度检测方法:按照双荧光素酶试剂盒说明书配置试剂在化学发光检测仪上分别检测萤火虫荧光素酶活性与海肾荧光素酶活性,以 pRL-TK 为内参,计算萤火虫荧光素酶活性强度与海肾荧光素酶活性强度的比值即为 ADRB2 启动子的相对活性。每次 3 复孔,每次实验重复 3 次。

4. 细胞总 RNA 提取及实时荧光定量 PCR(quantitative real time PCR, qRT-PCR)检测 ADRB2mRNA 的相对表达:在 24 孔板中培养 BEAS-2B 细胞,分别向细胞中加入终浓度为 1、2.5、5mmol/L 的 SoB 为 SoB 处理组,向细胞中加入 ddH₂O 为对照组;分别向细胞中加入终浓度为 0.2、0.4、0.8μmol/L 的 TSA 为 TSA 处理组,向细胞中加入 0.1% DMSO 为对照组;将 p300 表达质粒转染到细胞为 p300 处理组,将 p300 突变质粒共转染到 B 细胞为对照组。24h 后利用 Trizol 裂解法提取细胞总 RNA,用光密度法测定提取的总 RNA 的浓度,按照天根反转录试剂盒说明书将提取的 2μg RNA 按照 20μl 的总体系反转录为 cDNA 进行 qRT-PCR, qRT-PCR 总体系为 20μl, 包含 2μl cDNA、10μmol/L 上游引物、10μmol/L 下游引物和 ddH₂O。qRT-PCR 反应程序:95℃ 10s 预变性, 95℃ 10s, 53℃ 退火温度,共 40 个循环,以 GAPDH 基因为内参,分析数据,计算 ADRB2mRNA 相对表达量。ADRB2 上游引物:5'-GTGATCATGGTCTTCGTC-TACT-3', 下游引物:5'-CATGATGATGCCTA-ACGTCTTG-3'; GAPDH 上游引物:5'-GCACCGT-

CAAGGCTGAGAAC - 3', GAPDH 下游引物: 5' - TG-GTGAAGACGCCAGTGGA - 3'。每次实验重复 3 次。

5. 细胞总蛋白提取及 Western blot 法检测 ADRB2 蛋白的相对表达: 在 6 孔板中培养 BEAS-2B 细胞, 分别向细胞中加入终浓度为 1、2.5、5 mmol/L 的 SoB 为 SoB 处理组, 向细胞中加入 ddH₂O 为对照组; 分别向细胞中加入终浓度为 0.2、0.4、0.8 μmol/L 的 TSA 为 TSA 处理组, 向细胞中加入 0.1% DMSO 为对照组; 将 p300 表达质粒转染到细胞为 p300 处理组, 将 p300 突变质粒共转染到 B 细胞为对照组。48h 后将细胞裂解、离心提取细胞总蛋白并测定总蛋白浓度, 通过 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离等量蛋白, 将蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜上, 用 TBST buffer 稀释的 5% 的脱脂牛奶在室温下慢摇封闭 2h, TBST buffer 洗涤 3 次, 用稀释后的 GAPDH 抗体、ADRB2 抗体在 4℃ 下孵育过夜, TBST buffer 洗涤 3 次, 用二抗室温下孵育 90min, TBST buffer 洗涤 3 次, 利用 ECL 化学发光试剂盒显影, 并用 Image J 软件进行各条带灰度分析, 分析 ADRB2 蛋白的相对表达。每次实验重复 3 次。

6. 统计学方法: 应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析, 利用 Graphpad Prism 软件制图, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组数据间的比较和多组数据间的比较分别采用 *t* 检验和采用单因素方差分析 (ANOVA), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. SoB 和 TSA 对 ADRB2 基因启动子活性和 mRNA 的相对表达水平的影响: 利用双荧光素酶报告基因分析发现 SoB 处理组 ADRB2 启动子活性与对照组比较均显著下降 ($P < 0.01$), TSA 处理组 ADRB2 启动子活性与对照组比较均下降 ($P < 0.05$); 利用 qRT-PCR 方法发现 SoB 处理组 ADRB2mRNA 的相对表达与对照组比较下降 ($P < 0.05$), 发现 TSA 处理组 ADRB2mRNA 的相对表达与对照组比较明显下降 ($P < 0.01$), 提示 SoB 和 TSA 在基因转录水平下调 ADRB2, 详见图 1。

2. SoB 和 TSA 对 ADRB2 蛋白表达的影响: 使用 Western blot 法检测 ADRB2 蛋白的表达, 发现 SoB 处理组 ADRB2 蛋白的相对表达较对照组均下降 ($P < 0.05$), TSA 处理组 ADRB2 蛋白的相对表达较对照组下降 ($P < 0.05$), 提示 SoB 和 TSA 在蛋白翻译水平下调 ADRB2, 详见图 2。

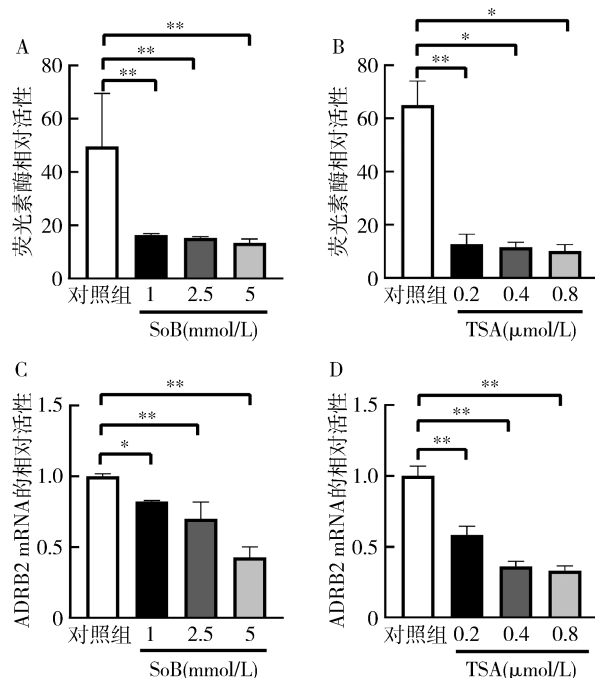


图 1 SoB 和 TSA 对 ADRB2 的启动子活性和 mRNA 的相对表达的影响

A. SoB 对 ADRB2 启动子活性的影响; B. TSA 对 ADRB2 启动子活性的影响; C. SoB 对 ADRB2mRNA 的相对表达的影响; D. TSA 对 ADRB2mRNA 的相对表达的影响。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

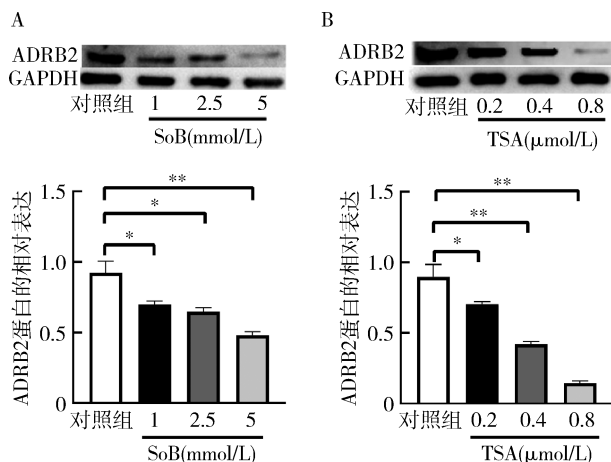


图 2 SoB 和 TSA 对 ADRB2 蛋白的相对表达的影响

A. SoB 对 ADRB2 蛋白的相对表达的影响; B. TSA 对 ADRB2 蛋白的相对表达的影响。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3. p300 对 ADRB2 基因启动子活性和 mRNA 表达水平的影响: 利用双荧光素报告基因分析 ADRB2 启动子活性, p300 处理组较对照组显著下降 ($P < 0.01$); 利用 qRT-PCR 方法发现 p300 处理组 ADRB2mRNA 的相对表达水平较对照组明显下降 ($P < 0.01$), 提示 p300 在基因转录水平下调 ADRB2 基因, 详见图 3。

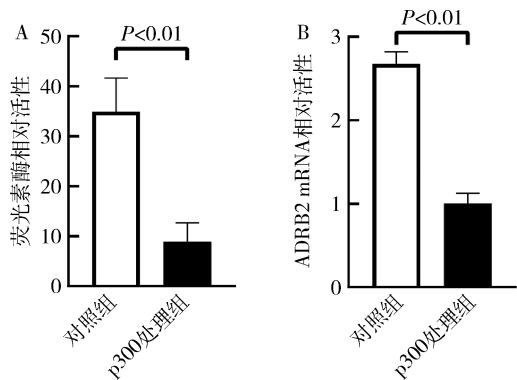


图 3 p300 对 ADRB2 的启动子活性
和 mRNA 的相对表达的影响

A. p300 对 ADRB2 启动子活性的影响; B. p300 对
ADRB2mRNA 的相对表达的影响

4. p300 对 ADRB2 蛋白表达的影响: 利用 Western blot 法检测 ADRB2 蛋白的表达, 显示 p300 处理组 ADRB2 蛋白的相对表达较对照组显著下降 ($P < 0.01$), 提示 p300 在蛋白翻译水平下调 ADRB2, 详见图 4。

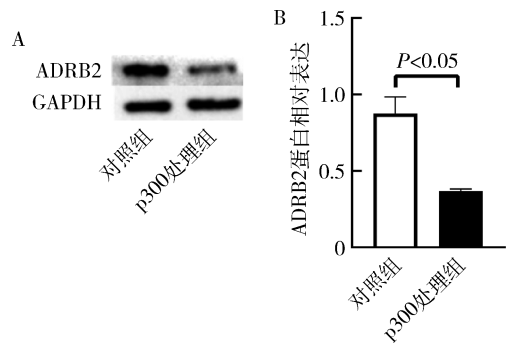


图 4 p300 对 ADRB2 蛋白的相对表达的影响

A. Western blot 法检测 ADRB2 蛋白水平; B. p300 处理组
对 ADRB2 蛋白的相对表达

讨 论

以往研究证实 HDAC 的高表达是造成炎症发生的重要原因, 抑制 HDAC 能有效的下调炎症的发生, 抑制 HDAC6 和 HDAC8 的活性可能会减轻气道重塑, HDACi 抑制 HDAC 的活性, 和 HAT 共同参与调控组蛋白乙酰化修饰, 能使染色质乙酰化, 从而调控基因的表达, 目前在临床治疗肿瘤方面已广泛应用, HDACi 不仅对肿瘤有治疗作, 如通过抑制 MCM - 2 - 7 下调神经胶质瘤细胞的增殖, HDACi 抑制乳腺癌的增殖和迁移等, 还具有抗炎作用, HDACi 抗炎作用已在包括哮喘在内的多种疾病中证实, 如 HDACi - PCI - 34051 能通过抑制 VEGF/ERK 信号通路缓解哮

喘气道炎症和气道高反应性, HDACi - ACY1215 能减轻急性肝衰竭小鼠模型中炎症反应, HDACi - VPA 能减轻 IgA 肾病细胞模型中的炎症反应, 上述研究均提示 HDACi 能减轻炎症反应^[9 - 15]。

哮喘是由多种因素导致的复杂的遗传性疾病, 免疫失调在哮喘的发生、发展中起重要作用, 表现 IgE 水平升高、肥大细胞过度释放过敏介质、嗜酸性粒细胞渗入肺部、Th1/Th2 紊乱和呼吸道炎症, 肥大细胞、嗜酸性粒细胞和产生 IgE 的 B 细胞和细胞因子 IL - 4、IL - 5、IL - 13 共同参与产生炎症反应, 释放组胺、类胰蛋白酶的颗粒, 并产生促炎性细胞因子, 如前列腺素 D₂、半胱氨酰白三烯和腺苷, 而嗜酸性粒细胞是通过释放蛋白酶引起大多数组织损伤的关键效应细胞, 说明炎症增加哮喘的易感性, 减弱中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和 T 细胞募集和活化所需的炎性细胞因子的持续表达对控制哮喘极为重要^[16, 17]。上述研究提到 HDACi 能减轻炎症反应, 缓解哮喘的发生、发展。HDACi 按结构可分为 4 类, 分别是羟肟酸类、环肽类、脂肪酸类和苯酰胺类, TSA 是异羟肟酸类 HDACi, 能有效抑制 I 类、II a 类 HDAC, 能抑制细胞增殖、降低细胞内炎性因子, 从而达到相应的抗炎作用, 用 TSA 处理小鼠哮喘模型发现气道内黏蛋白 5AC 明显降低, 提示 TSA 在降低气道黏液分泌中起重要作用, TSA 也能使中性粒细胞失活从而减轻炎症反应^[18]。

丁酸钠是短链脂肪酸盐类 HDACi, 能参与调控机体组蛋白乙酰化修饰, 使细胞生长周期停滞, 发生细胞凋亡, 从而发挥相应的抗炎作用, 研究发现 SoB 可通过 G 蛋白介导的信号通路增强肠道先天免疫功能, 同时通过抑制组蛋白去乙酰化酶来减轻炎症反应^[19]。HAT 按其结构特点可分为 6 种类型, p300 属于 p300/CBP 家族中的一种 HAT, 与 CBP 结构相似, p300 是关键转录共激活因子和组蛋白乙酰转移酶, 在许多细胞过程中是不可或缺的, 在机体乙酰化中起重要作用, p300 表达的改变与多种疾病有关, p300 能使转录因子 KLF2 乙酰化, 抑制 NF - κ B 依赖性基因的转录, KLF2 介导的 NF - κ B 信号转导抑制使细胞对促炎性细胞因子反应减弱, 从而减弱炎症反应^[20]。上述研究说明了组蛋白乙酰化修饰在哮喘的发生、发展中起重要作用, 本研究用 SoB、TSA 及 p300 处理 BEAS - 2B 细胞, 抑制了 BEAS - 2B 细胞中 ADRB2 基因的启动子活性、mRNA 及蛋白的表达, 更进一步证实在体外研究中, 组蛋白乙酰化抑制哮喘易

感基因 ADRB2 的表达。

综上所述,组蛋白乙酰化抑制哮喘易感基因 ADRB2 的表达,为临床哮喘的防治提供了新思路。本研究使用人正常支气管上皮细胞进行实验,证实了 SoB、TSA 及 p300 参与的组蛋白乙酰化修饰抑制 ADRB2 的启动子活性、mRNA 及蛋白的表达,但其通过何种分子通路机制进行抑制尚不明确,未来需进一步开展相关实验研究组蛋白乙酰化抑制哮喘易感基因 ADRB2 的分子机制。

参考文献

- 1 Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, *et al.* Genetics and epigenetics in asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2412
- 2 Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond[J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(1): 45–51
- 3 蔡明轩,魏兵,廖世峨,等. ADRB2 基因调控区多态性与儿童哮喘易感性的相关性研究[J]. *中国当代耳科杂志*, 2021, 23(11): 1132–1140
- 4 张印恩,王键龙,陈康,等. 与肺腺癌发病相关的关键基因筛选及其功能分析[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(9): 1–10
- 5 涂彩霞,李惠英,任丹阳,等. ADRB2 基因多态性在疾病中的研究进展[J]. *国际药理学研究杂志*, 2018, 45(6): 412–415
- 6 Karimi L, Vijverberg S J, Engelkes M, *et al.* ADRB2 haplotypes and asthma exacerbations in children and young adults: an individual participant data Meta-analysis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(9): 1157–1171
- 7 Zhang YQ, Zhu KR. The c79g polymorphism of the beta2-adrenergic receptor gene, ADRB2, and susceptibility to pediatric asthma: Meta-analysis from review of the literature[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4005–4013
- 8 Zwinderman M, de Weerd S, Dekker FJ. Targeting hdac complexes in asthma and copd[J]. *Epigenomes*, 2019, 3(3): 19
- 9 赵诗雨,刘玉甜,匡海学,等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂小分子抗炎活性的研究[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(11): 20–24

- 10 McClure JJ, Li X, Chou CJ. Advances and challenges of hdac inhibitors in cancer therapeutics[J]. *Adv Cancer Res*, 2018, 138: 183–211
- 11 李慧锋,袁忠民,吴森斌,等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂通过下调 mcm2–7 表达抑制神经胶质瘤细胞增殖[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2022, 43(4): 530–538
- 12 王丽荣,于杰,亓洪昭,等. 新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂 zn–470a 抑制乳腺癌的增殖、迁移的机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2022, 28(10): 1523–1529
- 13 白诗瑶,赵杰禹,孙佳敏,等. 组蛋白去乙酰化酶 8 抑制剂 pci–34051 抑制哮喘小鼠气道旁血管生成和 vegf/erk 信号通路活性[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2022, 31(5): 441–446
- 14 刘扬,张海月,焦方舟,等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 acy1215 对急性肝衰竭小鼠肝脏炎症反应的影响[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(2): 177–181
- 15 戴芹,王伟铭. Iga 肾病细胞模型中的炎症表达及丙戊酸钠的抗炎作用[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2022, 42(6): 751–757
- 16 Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1): 5–15
- 17 Silkoff PE, Moore WC, Sterk PJ. Three major efforts to phenotype asthma: severe asthma research program, asthma disease endotyping for personalized therapeutics, and unbiased biomarkers for the prediction of respiratory disease outcome[J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(1): 13–28
- 18 潘珍珍,徐诗尧,张健,等. 组蛋白乙酰化修饰在哮喘小鼠气道内黏蛋白 5ac 表达中的作用研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(17): 66–72
- 19 Zhang M, Wang Y, Zhao X, *et al.* Mechanistic basis and preliminary practice of butyric acid and butyrate sodium to mitigate gut inflammatory diseases: a comprehensive review[J]. *Nutr Res*, 2021, 95: 1–18
- 20 Turpaev KT. Transcription factor klf2 and its role in the regulation of inflammatory processes[J]. *Biochemistry: Mosc*, 2020, 85(1): 54–67

(收稿日期: 2023–01–16)

(修回日期: 2023–01–20)

(上接第 106 页)

- 13 Vaidya K, Tucker B, Kurup R, *et al.* Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(1): e018993
- 14 Zhang Q, Wang L, Wang S, *et al.* Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 78
- 15 Wang L, Peng Y, Song L, *et al.* Colchicine-containing nanoparticles attenuates acute myocardial infarction injury by inhibiting inflammation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 36(6): 1075–1089
- 16 Vaidya K, Martínez G, Patel S. The role of colchicine in acute coronary syndromes[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(1): 11–20

- 17 Traverse JH, Henry TD, Dib N, *et al.* First-in-man study of a cardiac extracellular matrix hydrogel in early and late myocardial infarction patients[J]. *JACC: Basic to Translational Science*, 2019, 4(6): 659–669
- 18 He X, Wang Q, Zhao Y, *et al.* Effect of intramyocardial grafting collagen scaffold with mesenchymal stromal cells in patients with chronic ischemic heart disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(9): e2016236
- 19 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, *et al.* 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(32): 3227–3337

(收稿日期: 2022–12–07)

(修回日期: 2022–12–21)