

p300/CBP 调控心脏衰老及其相关疾病的机制

贺文超 张正义

(兰州大学第二医院 第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 随着人口老龄化的不断发展, 心脏衰老导致心脏肥大、心肌纤维化增加、电信号传导异常等病理变化所引起的心血管疾病发病率逐年升高。以 p300/CBP 为主的组蛋白乙酰转移酶介导的表观遗传调控在其发病过程起重要作用。现总结目前关于 p300/CBP 的结构、功能、调控心血管疾病发展的作用机制及其靶向药物的研究现状, 并对其未来的应用和发展前景进行展望, 为治疗心脏衰老相关的疾病提供新的思路。

【关键词】 组蛋白乙酰转移酶; p300/CBP; 心脏衰老; 心房颤动

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.014

Mechanisms of p300/CBP in Regulating Cardiac Aging and Associated Diseases

HE Wenchao, ZHANG Zhengyi

(The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 With the continuous development of the aging population, the incidence of cardiovascular diseases caused by pathological changes such as cardiac hypertrophy, increased myocardial fibrosis, and abnormal electrical signal conduction due to cardiac aging is rising year by year. Histone acetyltransferases, especially p300/CBP, play a significant role in the pathogenesis of these diseases through epigenetic regulation. This summary reviews the current research on the structure, function, mechanisms of action in the development of cardiovascular diseases, and the current status of research on targeted drugs for p300/CBP. It also provides an outlook on future applications and prospects, offering new perspectives for the treatment of cardiac age related diseases.

【Keywords】 Histone acetyltransferase; p300/CBP; Cardiac aging; Atrial fibrillation

p300 和 CBP 是人类和多数高等真核生物体内的两种组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT)。二者间存在高度序列同源性, 分别能够与腺病毒 E1A 蛋白和 cAMP 应答元件结合蛋白质 (cAMP response element binding protein, CREB) 特异性结合^[1], 且与人类基因组中的其他乙酰转移酶之间几乎没有序列同源性^[2], 故常称为 p300/CBP。p300/CBP 参与细胞周期进展和细胞的生长、分化、抗压, 是一类非常重要的辅助激活因子^[3], 越来越多的研究表明, p300/CBP 与心脏衰老相关心血管疾病的发生发展密切相关, 现对其作用机制和靶点做一总结, 以期为临床心血管疾病的防治提供新思路。

1 p300/CBP 的结构与功能

1.1 p300/CBP 的结构

p300 (又称 EP300 或 KAT3B) 含有 2 414 个氨基酸, 分子量约为 300 000, 其编码基因位于 22 号染色体 q13.2; CBP (又称 CREBBP 或 KAT3A) 由 2 441 个氨基

酸组成, 其编码基因位于 16 号染色体 p13.3^[4]。p300/CBP 分为结构域和无序结构域, 包括激酶诱导的 CREB 相互作用结构域、溴域、植物同源结构域、ZZ 型锌指结构域、核受体相互作用结构域、转录适配器锌指结构域、反式激活域以及 HAT 结构域^[5-6]。p300/CBP 通常处于自身抑制的二聚体状态, 在与染色质上的磷酸化和二聚化转录因子结合后被激活^[7], 表达其 HAT 活性。

1.2 p300/CBP 的功能

p300/CBP 作为在多种组织细胞中广泛表达的表观遗传调节因子和转录共激活因子, 能够通过乙酰化组蛋白, 打开染色质构象, 募集 RNA 聚合酶, 促进转录, 以响应细胞内或细胞外信号, 调节细胞功能。研究^[8]显示, 1/3 的核蛋白乙酰化受 p300/CBP 的调节, 并可调控 30 多种与增强子相关的转录调节因子, 还能参与营养和能量代谢途径的多种信号通路。常见的使用 p300/CBP 作为下游效应器信号的通路包括

cAMP 通路、雌激素途径、Notch 信号和 p53 蛋白调控的 DNA 损伤反应通路^[9-10]。p300/CBP 能够响应信号通路的方式,一是通过 p300/CBP 本身的翻译后修饰,即通过自身磷酸化、甲基化、乙酰化等不同修饰,减轻底物结合位点的位阻,增强靶基因的表达^[11];二是由于 p300/CBP 拥有结合多种不同蛋白质的能力,能结合多种复合物,充当底物乙酰化的“喷雾剂”,或作为蛋白质聚集的支架,使得蛋白质-DNA 之间依靠自身多种不同结构域发生相互作用^[12]。

2 p300/CBP 在心脏衰老中的调节作用

心脏衰老的主要特征是应激诱导的病理性心肌细胞肥大、心脏成纤维细胞和内皮细胞功能障碍、心脏基质重塑、心脏功能下降,最终可导致心搏骤停^[8]。应激诱导的心肌细胞会表现出多种细胞衰老特征,如 DNA 损伤、内质网应激、线粒体功能障碍、收缩功能障碍、肥大生长和衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)^[13]。衰老心肌细胞分泌的 SASP 包括转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- α 、TGF- β 、白细胞介素-6 等^[14]。而 TGF- β 是组织纤维化修复反应的主要调节因子^[15],早有实验证明, p300 可通过经典 TGF- β -Smad 信号通路激活介导肝纤维化的表观遗传调控, TGF- β 配体与 TGF- β 受体 I、II 结合后,形成异源四聚体复合物,其高度依赖 Akt 信号通路介导的高活性 p300 以磷酸化 Smad2/3, 形成 Smad2、3、4 为主的 Smad 结合元件,并与转录因子形成复合物,激活促纤维化基因^[16],该通路随后也被证明是心脏衰老的重要影响因素^[17]。近年来,随着表观遗传学的不断发展, p300/CBP 被证实可通过乙酰化组蛋白 H3、H4 及转录因子 p53 等更多通路来介导细胞衰老和纤维化,而特异性 p300 抑制剂在相关基础实验中也获得显著成效,这高度提示 p300/CBP 可能是应激诱导的细胞衰老和心脏衰老相关病理的核心靶点^[4]。

2.1 心脏肥大

心脏病理性肥大是心脏基质重塑的关键过程,最终可导致心室扩大和心力衰竭^[18]。研究^[19]表明,心脏肥大与表观遗传修饰,尤其是组蛋白的翻译后修饰之间存在复杂的关系。Sawalha 等^[20]率先发现使用去氧肾上腺素 (phenylephrine, PE) 诱导可刺激心肌细胞发生病理性肥大,而 p300CH1 结构域沉默的突变体受相同刺激后未出现该现象。Shimizu 等^[21]进一步证实了以 p300/CBP 为主的 HAT 复合物活性增加时,与心脏肥大相关的转录因子心脏锌指蛋白 [GATA 结合蛋白 4 (GATA binding protein 4, GATA4)] 依赖性基因的表达,包括利尿钠肽前体 A (natriuretic peptide

precursor A, NPPa)、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 和肌球蛋白重链 (myosin heavy chain 7, MyH7) 表达增加,实验小鼠左心室肥大、扩张并出现心功能障碍。实验^[6,22]认为, HAT 复合物一方面可通过组蛋白 H3 赖氨酸 27 残基的乙酰化激活启动子或增强子等转录调控元件,参与心脏肥大;另一方面,可作为 GATA4 的共激活因子,参与心脏肥大反应刺激诱导的乙酰化和 DNA 结合,促进心脏基质重塑。而 Li 等^[23]通过 III 类组蛋白脱乙酰酶 SIRT 6 的过表达,抑制 PI3K-Akt 信号通路来促进 p300 的蛋白酶体依赖性降解,并抑制其下游靶基因 p65,抑制 PE 诱导的心肌细胞肥大,进一步表明 p300 是诱导心脏病理性肥大的重要表观遗传调节因子,同时提示抑制 HAT 或增加脱乙酰酶可能是治疗心脏肥大的潜在方向。

2.2 心肌纤维化

心肌纤维化的发生和进展是心脏基质重塑的标志,是恶性心律失常发生的基础^[24];也是心脏衰老的主要表现之一^[25]。心肌纤维化的主要病理改变包括心肌细胞数量减少、残余心肌细胞肥大、肌原纤维方向改变、心脏成纤维细胞增生和胶原蛋白的沉积^[26]。Gao 等^[27]在人成纤维细胞和 C57BL/6 小鼠模型中,通过免疫共沉淀实验和蛋白质印迹法发现, p300、肿瘤抑制因子 p53 及其下游 p21、纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 在衰老细胞中表达显著增加, p300 过表达小鼠的 p53、ac-p53、p21 和纤维化相关蛋白 [I 型胶原 $\alpha 1$ 链 (collagen type I $\alpha 1$, COL1A1)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2/9、TGF- β 、Smad3 和 p-Smad3] 水平明显升高,心室壁厚度增加,心房和房室传导速度下降,心房颤动诱导敏感性显著增加,而使用特异性 p300 乙酰转移酶抑制剂或敲低 p300 的小鼠,其相关蛋白表达明显下降,心肌纤维化程度降低,心房颤动诱导敏感性下降。这提示 p53 可能是 p300 介导心肌细胞衰老信号通路中的核心下游靶点之一,一方面可通过激活 p21 直接诱导细胞衰老,另一方面可与 TGF- β -Smad3 信号通路相互作用以增加心脏成纤维细胞中纤维化因子的表达,加剧心肌纤维化,还可通过激活 PAI-1 促进细胞外基质的形成和沉积,加剧纤溶功能障碍,促进衰老相关性心肌纤维化^[28-30]。后续基因集富集分析^[27]表明, p300 与纤维化基因集和细胞衰老基因集中 p53、p21 和 COL1A1/3A1 基因表达呈高度正相关。这些实验结果进一步丰富了 p300 所介导的心脏衰老相关机制通路,也为心律失常的治疗提供了新的研究靶点。

2.3 内皮-间充质转化

乳酸是线粒体呼吸的能量来源,是表观遗传修饰

的重要分子,是体内代谢调控的支点之一。研究^[31]指出,乳酸可能通过诱导 TGF-β-Smad2 信号通路激活及表观遗传修饰,引发内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT),使心内膜内皮细胞表型向以肌成纤维细胞为主的间充质细胞转化,导致心肌梗死后的心功能障碍。p300/CBP 作为 TGF-β 的直接转录靶标,可以促进 TGF-β 的特异性转录因子 Snail1 的乙酰化和乳酸化,以诱导组蛋白 H4 乙酰化,参与 Smad2 的特异性靶基因 HEY1 和锚蛋白重复结

构域 1 (ankyrin repeat domain 1, ANKRD1) 基因的协同上调^[15,32],导致内皮细胞标志物 CD31 和血管内皮钙黏蛋白的水平降低,促进间充质细胞标志物成纤维细胞特异性蛋白 1、α-平滑肌肌动蛋白和 COL1A1 的表达,以诱导纤维化的发生。而抑制了 p300 与 Snail1 间相互作用后,间充质标志物和心内膜内皮损伤标志物血小板内皮细胞黏附分子 1、钙黏蛋白 5 水平明显降低,提示 p300 在 EndoMT 中的重要地位^[31]。见图 1。

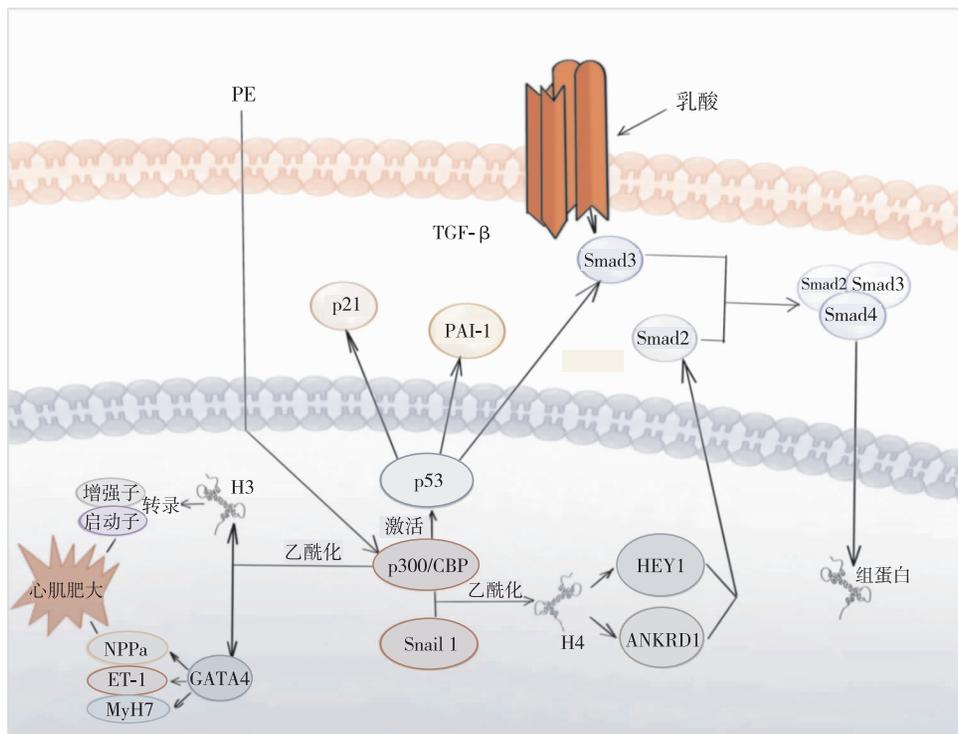


图1 p300/CBP 通路机制图

3 p300/CBP 在心血管疾病中的调节作用

由于 p300 在加速心脏衰老病理学中的关键作用,其在心脏衰老相关心血管疾病中也备受关注。研究指出,血管紧张素 II 诱导的高血压小鼠模型 p300 含量明显增加,使用 p300 抑制剂干预后,小鼠心脏大小、左心室壁厚度、心肌纤维化程度均有所下降^[8];在高盐诱导的高血压大鼠模型实验中也得到类似结果^[33]。这可能与 p300-GATA4 转录复合物形成减少,后续高血压反应基因(NPPa 和 MyH7)表达被抑制有关^[21]。Vlad 等^[34]的一项研究表明,动脉粥样硬化患者病灶样本中 p300 和 NADPH 氧化酶 5 (NADPH oxidase 5, Nox5) 水平显著升高,并共定位于富含巨噬细胞的区域中。过表达 p300 增强了巨噬细胞中 Nox5 蛋白分泌,并诱导产生大量活性氧,介导氧化应激损伤血管内皮细胞,加速脂质斑块形成。另有基础研究^[35]证明,p300 和组蛋白脱乙酰酶 SIRT1 可共调节血管平滑

肌细胞的 8-氧代鸟嘌呤 DNA 糖基化酶活性来调节 DNA 的损伤与修复,进而控制动脉粥样硬化的进程。p300 在心肌梗死后的心脏基质重塑中也起关键作用。在结扎左前降支诱导的心肌梗死小鼠模型中,高表达 p300 往往意味着更程度的心室扩张和心脏基质重塑,更易诱发严重的心力衰竭。p300 结构域基因敲除或使用抑制剂可缓解心肌梗死导致的左心室扩张、左室射血分数下降、收缩压降低和心室纤维化^[36]。前文提到 p300 通过 p53/Smad 信号通路诱导的心肌纤维化水平升高也被证明与老年患者心房颤动的发生高度相关^[27]。这些结果进一步表明 p300 是心脏衰老的核心分子,更是治疗心血管疾病新药研发的有效靶点。

4 p300/CBP 在心脏衰老治疗中的进展

众多研究已表明,p300/CBP 在加速心脏衰老机制中起关键作用,通过其特异性抑制剂可减缓或逆转心脏衰老相关的病理改变。然而目前发现的乙酰转

移酶抑制剂数量较少。人工合成的 HAT 抑制剂 Lys-CoA 虽然对 p300 具有特异性抑制作用,但难以通过细胞膜^[37];天然的 HAT 抑制剂能够渗透细胞膜,但大多对 p300/CBP 没有特异性^[38]。目前发现一种生姜中提取的多酚类物质,姜黄素及其类似物对 p300/CBP 具有特异性抑制作用^[39]。在大鼠模型中,50 mg/(kg·d) 的姜黄素口服干预防止了高血压、心肌梗死诱导的心脏结构和功能损伤,显著抑制心脏肥大,维持了正常左心室厚度。与依那普利联用时,其改善心肌梗死后左心室收缩功能的作用更加显著。然而由于其溶解性差、吸收率低、代谢迅速,在体内生物利用度低,目前仅能作为保健性膳食补充剂使用^[40]。近来,人工合成的姜黄素类似物 GO-Y030 在动物实验中表现良好,其对 p300 的抑制活性比姜黄素高约 9 倍,达到与姜黄素相同水平的心脏获益,剂量仅需姜黄素的 1/100,并且可以抑制由主动脉缩窄手术诱导的心脏纤维化,抑制组蛋白乙酰化,这是姜黄素所不能比拟的^[41]。而日本学者新发现的生姜提取物 6-shogaol 与姜黄素化学结构类似,也表现出与 GO-Y030 极为相似的 p300 抑制作用^[36],在药代动力学方面更占据优势^[42],具有更高的生物利用度,并被证明可通过抗氧化、促进铁死亡等其他途径改善心脏功能,可作为新药研究的候选。

尽管临床前研究数据证明了这些化合物具有相当的治疗潜力,但现未进行大规模、长时间的动物实验来确定其特异性和生物毒性。并且由于 p300 在通过调控组蛋白和转录因子的乙酰化以激活转录外,还参与多种细胞信号通路,调节控制多种细胞和器官功能^[43]。如何修饰药物以避免治疗脱靶,预防可能出现的副作用,还需要进一步的实验与研究。

参 考 文 献

- Zeng Q, Wang K, Zhao Y, et al. Effects of the acetyltransferase p300 on tumour regulation from the novel perspective of posttranslational protein modification [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3):417.
- Martire S, Nguyen J, Sundaresan A, et al. Differential contribution of p300 and CBP to regulatory element acetylation in mESCs [J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2020, 21(1):55.
- 王艳哲, 吴明, 叶朝阳. p300/CBP 在肾脏纤维化的作用和机制 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2022, 31(5):461-464, 500.
- Ghosh AK. p300 in cardiac development and accelerated cardiac aging [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(4):916-926.
- Chen Q, Yang B, Liu X, et al. Histone acetyltransferases CBP/p300 in tumorigenesis and CBP/p300 inhibitors as promising novel anticancer agents [J]. *Theranostics*, 2022, 12(11):4935-4948.
- Kikuchi M, Morita S, Wakamori M, et al. Epigenetic mechanisms to propagate histone acetylation by p300/CBP [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4103.
- Yu D, Liang Y, Kim C, et al. Structural mechanism of BRD4-NUT and p300 bipartite interaction in propagating aberrant gene transcription in chromatin in NUT carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):378.
- Ghosh AK. Acetyltransferase p300 is a putative epigenetic target for amelioration of cellular aging-related cardiovascular disease [J]. *Cells*, 2021, 10(11):2839.
- Svensson K, Labarge SA, Sathe A, et al. p300 and cAMP response element-binding protein-binding protein in skeletal muscle homeostasis, contractile function, and survival [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(2):464-477.
- Wang J, Zhou Z. Estrogen-dependent activation of NCOA3 couples with p300 and NF- κ B to mediate antiapoptotic genes in ER-positive breast cancer cells [J]. *Discover Discov Oncol*, 2023, 14(1):28.
- di Pietrantonio N, di Tomo P, Mandatori D, et al. Diabetes and its cardiovascular complications: potential role of the acetyltransferase p300 [J]. *Cells*, 2023, 12(3):431.
- Cheng Q, He F, Zhao W, et al. Histone acetylation regulates ORMDL3 expression-mediated NLRP3 inflammasome overexpression during RSV-allergic exacerbation mice [J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(12):2904-2923.
- Kumari R, Jat P. Mechanisms of cellular senescence; cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:645593.
- Dees C, Pötter S, Zhang Y, et al. TGF- β -induced epigenetic deregulation of SOCS3 facilitates STAT3 signaling to promote fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5):2347-2363.
- Ma J, Sanchez-Duffhues G, Goumans MJ, et al. TGF- β -induced endothelial to mesenchymal transition in disease and tissue engineering [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:260.
- Wang Y, Tu K, Liu D, et al. p300 acetyltransferase is a cytoplasm-to-nucleus shuttle for SMAD2/3 and TAZ nuclear transport in transforming growth factor β -stimulated hepatic stellate cells [J]. *Hepatology*, 2019, 70(4):1409-1423.
- Rubio K, Molina-Herrera A, Pérez-González A, et al. EP300 as a molecular integrator of fibrotic transcriptional programs [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15):12302.
- Hastings MH, Castro C, Freeman R, et al. Intrinsic and extrinsic contributors to the cardiac benefits of exercise [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(4):535-552.
- Huang Z, Song S, Zhang X, et al. Metabolic substrates, histone modifications, and heart failure [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2023, 1866(1):194898.
- Sawalha K, Norgard N, López-Candales A. Epigenetic regulation and its effects on aging and cardiovascular disease [J]. *Cureus*, 2023, 15(5):e39395.
- Shimizu S, Sunagawa Y, Hajika N, et al. Multimerization of the GATA4 transcription factor regulates transcriptional activity and cardiomyocyte hypertrophic response [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(3):1079-1095.
- Han Y, Nie J, Wang DW, et al. Mechanism of histone deacetylases in cardiac hypertrophy and its therapeutic inhibitors [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:931475.
- Li X, Liu L, Li T, et al. SIRT6 in senescence and aging-related cardiovascular diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:641315.
- Mao Y, Fu Q, Su F, et al. Trends in worldwide research on cardiac fibrosis over the period 1989-2022: a bibliometric study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1182606.
- Mehdizadeh M, Naud P, Abu-Taha IH, et al. The role of cellular senescence in profibrillatory atrial remodelling associated with cardiac pathology [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(5):506-518.
- Cunha PS, Laranjo S, Heijman J, et al. The atrium in atrial fibrillation—A clinical review on how to manage atrial fibrotic substrates [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:879984.
- Gao XY, Lai YY, Luo XS, et al. Acetyltransferase p300 regulates atrial fibroblast senescence and age-related atrial fibrosis through p53/Smad3 axis [J]. *Aging cell*, 2023, 22(1):e13743.

- [28] Lai Y, He J, Gao X, et al. Involvement of plasminogen activator inhibitor-1 in p300/p53-mediated age-related atrial fibrosis[J]. *PeerJ*, 2023, 11:e16545.
- [29] Li Q, Lai Y, Gao X, et al. Involvement of plasminogen activator inhibitor-1 and its related molecules in atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation [J]. *PeerJ*, 2021, 9:e11488.
- [30] Datta Chaudhuri R, Datta R, Rana S, et al. Cardiomyocyte-specific regression of nitrosative stress-mediated S-Nitrosylation of IKK γ alleviates pathological cardiac hypertrophy [J]. *Cell Signal*, 2022, 98:110403.
- [31] Fan M, Yang K, Wang X, et al. Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition via Snail1 lactylation after myocardial infarction [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(5):ead9465.
- [32] Fang Z, Wang X, Sun X, et al. The role of histone protein acetylation in regulating endothelial function [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:672447.
- [33] Funamoto M, Sunagawa Y, Katanasaka Y, et al. Histone acetylation domains are differentially induced during development of heart failure in Dahl salt-sensitive rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1771.
- [34] 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.
- [35] Shi J, Wang QH, 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.
- [36] Kawase Y, Sunagawa Y, Shimizu K, et al. 6-Shogaol, an active component of ginger, inhibits p300 histone acetyltransferase activity and attenuates the development of pressure-overload-induced heart failure [J]. *Nutrients*, 2023, 15(9):2232.
- [37] Strachowska M, Robaszekiewicz A. Characteristics of anticancer activity of CBP/p300 inhibitors—Features of their classes, intracellular targets and future perspectives of their application in cancer treatment [J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 257:108636.
- [38] He ZX, Wei BF, Zhang X, et al. Current development of CBP/p300 inhibitors in the last decade [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 209:112861.
- [39] Sunagawa Y, Tsukabe R, Irokawa Y, et al. Anserine, a histidine-containing dipeptide, suppresses pressure overload-induced systolic dysfunction by inhibiting histone acetyltransferase activity of p300 in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4):2344.
- [40] Funamoto M, Sunagawa Y, Katanasaka Y, et al. Highly absorptive curcumin reduces serum atherosclerotic low-density lipoprotein levels in patients with mild COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:2029-2034.
- [41] Shimizu K, Sunagawa Y, Funamoto M, et al. The synthetic curcumin analogue GO-Y030 effectively suppresses the development of pressure overload-induced heart failure in mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):7172.
- [42] Bapat P, Ghadi R, Chaudhari D, et al. Tocophersolan stabilized lipid nanocapsules with high drug loading to improve the permeability and oral bioavailability of curcumin [J]. *Int J Pharm*, 2019, 560:219-227.
- [43] Zorro Shahidian L, Haas M, Le Gras S, et al. Succinylation of H3K122 destabilizes nucleosomes and enhances transcription [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(3):e51009.

收稿日期:2024-05-19

(上接第 1117 页)

- [31] Wei Y, Lan B, Zheng T, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):929.
- [32] Zha S, Yu X, Wang X, et al. Topical simvastatin improves lesions of diffuse normolipemic plane xanthoma by inhibiting foam cell pyroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:865704.
- [33] Li H, Yang H, Qin Z, et al. Colchicine ameliorates myocardial injury induced by coronary microembolization through suppressing pyroptosis via the AMPK/SIRT1/NLRP3 signaling pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1):23.
- [34] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19):1838-1847.
- [35] Li Z, Zou X, Lu R, et al. Arsenic trioxide alleviates atherosclerosis by inhibiting CD36-induced endocytosis and TLR4/NF- κ B-induced inflammation in macrophage and ApoE^{-/-} mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128:111452.
- [36] Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2768-2782.
- [37] Humphries F, Shmuel-galia L, Ketelut-carneiro N, et al. Succination inactivates gasdermin D and blocks pyroptosis [J]. *Science*, 2020, 369(6511):1633-1637.
- [38] Hu JJ, Liu X, Xia S, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(7):736-745.

收稿日期:2024-07-23