

# 选择性 BET 蛋白抑制剂在心血管疾病中的研究进展及临床潜力

徐艺威 周彤

(内蒙古医科大学第三临床医学院 内蒙古包钢医院急诊医学科, 内蒙古 包头 014010)

**【摘要】** 心血管疾病目前仍是全球死亡率最高的疾病之一, 其治疗依旧面临巨大挑战。溴结构域和超末端结构域(BET)蛋白抑制剂是一种通过调控基因表达来治疗疾病的新兴医疗手段, 已在癌症、神经系统疾病和自身免疫性疾病等领域有着广泛应用, 其中 apabetalone 作为首个口服选择性 BET 蛋白抑制剂, 在心血管疾病患者中表现出极大的临床治疗潜力。现系统综述 BET 蛋白抑制剂在心血管疾病领域的相关进展。

**【关键词】** 心血管疾病; 溴结构域和超末端结构域蛋白抑制剂; Apabetalone; 炎症; 脂质代谢

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.11.012

## Research Progress and Clinical Potential of Selective BET Protein Inhibitors in Cardiovascular Diseases

XU Yiwei, ZHOU Tong

(Department of Emergency, The Third Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Baogang Hospital, Baotou 014010, Inner Mongolia, China)

**【Abstract】** Cardiovascular diseases remain one of the leading causes of mortality worldwide, and their treatment continues to face significant challenges. Bromodomain and extra-terminal domain (BET) protein inhibitors are an emerging therapeutic approach that regulate gene expression and have been widely applied in the fields of cancer, neurological diseases, and autoimmune diseases. Among them, apabetalone, as the first orally selective BET protein inhibitor, has shown great clinical therapeutic potential in patients with cardiovascular diseases. This article systematically reviews the relevant progress of BET protein inhibitors in the field of cardiovascular diseases.

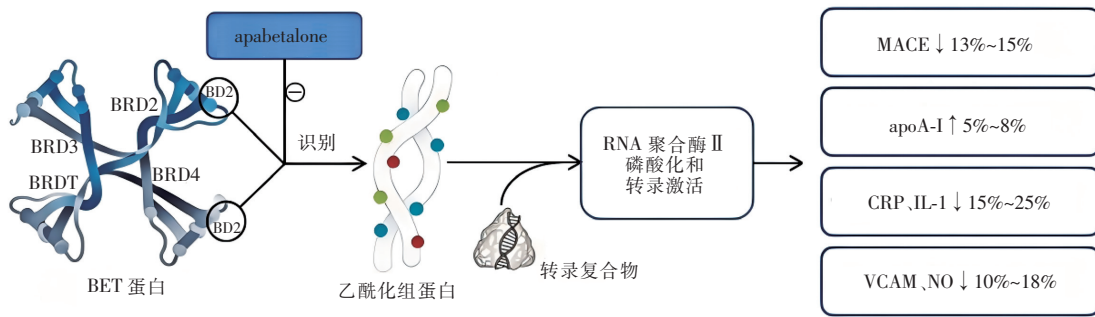
**【Keywords】** Cardiovascular disease; Bromodomain and extra-terminal domain protein inhibitor; Apabetalone; Inflammation; Lipid metabolism

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球发病率和死亡率最高的疾病之一, 动脉粥样硬化血栓形成作为其核心病理机制, 涉及慢性炎症、内皮功能障碍、脂代谢紊乱及凝血系统失衡等多重机制的复杂交互<sup>[1]</sup>。尽管他汀类药物、抗血小板治疗及新兴的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂显著改善了临床预后, 但部分高危患者仍存在残余风险<sup>[2]</sup>。表观遗传调控机制的突破性研究在近年来为 CVD 的治疗开辟了新方向, 其中 apabetalone (RVX-208) 作为首个进入临床研究的选择性溴结构域和超末端结构域 (bromodomain and extra-terminal domain, BET) 蛋白抑制剂, 展现出其独特的多效性调控能力<sup>[3]</sup>。

### 1 BET 蛋白的生物学功能

BET 蛋白是一类表观遗传读取蛋白, 通过识别乙

酰化组蛋白并招募转录复合物来调控基因表达, 包含 BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT 4 个主要成员, 它们均含有两个 N 端溴结构域 (BD1 和 BD2) 和一个 C 端 ET 结构域, 但各自在组织分布和生理功能上具有特异性<sup>[4-5]</sup>。近年来已开发出多种 BET 蛋白抑制剂用于多种疾病的治疗, 其中选择性 BET 蛋白抑制剂 apabetalone 通过氢键与疏水作用嵌入 BD2 的 KAc 口袋, 进而诱导其 ZA 环闭合, 将乙酰化组蛋白的结合界面完全封闭。这一过程会致使 BET 蛋白无法识别染色质上的乙酰化标记, 从而使靶基因的转录水平下调, 因此该药物具备调节脂质代谢、凝血功能、炎症水平以及血管钙化的作用, 目前在 CVD 及代谢领域中被广泛研究 (见图 1)<sup>[6]</sup>。



注: MACE, 主要不良心血管事件; apoA-I, 载脂蛋白 A-I; CRP, C 反应蛋白; IL-1, 白细胞介素-1; VCAM, 血管细胞黏附分子。

图 1 apabetalone 与 BD2 结合产生多重生物学效应

## 2 apabetalone 的多效性机制

### 2.1 调控炎症水平

炎症因素与 CVD 之间存在密切关系。慢性炎症被认为是 CVD 的重要危险因素之一。炎症可通过多种机制促进动脉粥样硬化的发展, 导致血管内皮损伤、脂质沉积以及斑块不稳定, 还可引发血栓形成, 增加心血管事件风险。近年来, 炎症标志物被广泛用于 CVD 的风险评估, 而抗炎治疗也被视为 CVD 的干预策略。BRD4 作为 BET 蛋白的主要成员之一, 被广泛研究用于 CVD 及代谢领域, 它可通过招募转录复合物至靶基因的启动子或增强子区域, 促进炎症因子的转录。apabetalone 通过选择性抑制 BRD4 的 BD2, 阻断这一过程, 减少促炎细胞因子的释放, 抑制血管内皮细胞炎症, 还可减少血管内皮细胞中血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1 的表达, 降低炎症细胞黏附和血管炎症反应, 从而达到心血管保护作用<sup>[7-8]</sup>。已知 M1 型巨噬细胞在动脉粥样斑块中主要发挥促炎作用, 加剧血管炎症反应, M2 型巨噬细胞则通过吞噬凋亡细胞和分泌抗炎因子起到抗炎作用, Wang 等<sup>[9]</sup> 和 Bian 等<sup>[10]</sup> 的研究证实 apabetalone 可通过免疫代谢转变抑制 M1 型巨噬细胞极化, 减少 M1 型巨噬细胞相关基因的表达, 显著抑制促炎细胞因子的产生, 并促进 M2 型巨噬细胞标志物的表达, 从而减少斑块内炎症, 加强斑块稳定性。

### 2.2 调控心肌纤维化

心肌纤维化在 CVD 病情进展中至关重要, 当心肌组织中胶原蛋白过度沉积时会导致心脏舒张和收缩功能障碍, 增加心律失常风险, 促进心室重塑和心力衰竭。尽管现有药物如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂可间接抑制纤维化, 但晚期纤维化难以逆转, 因此早期干预成为研究重点<sup>[11]</sup>。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein

domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体在 CVD 患者心肌纤维化中发挥核心作用, 当心肌细胞在缺血、代谢紊乱或机械应力等刺激下能激活 NLRP3 炎症小体, 触发细胞焦亡, 同时释放白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  和 IL-18 等促炎性细胞因子, 招募免疫细胞并激活成纤维细胞, 导致胶原沉积和纤维化, 而纤维化微环境又反向激活 NLRP3 炎症小体形成恶性循环<sup>[12]</sup>。P300/H3K27ac/PLK1 轴可通过表观遗传和激酶信号协同调控基因表达, 促进纤维化和肿瘤进展, BET 蛋白中的 BRD4 可通过调节该轴导致 NLRP3 炎症小体激活, 加剧炎症和心脏重构, 最终导致心肌纤维化、心律失常和心力衰竭等终末病变<sup>[13]</sup>。apabetalone 一方面通过抑制 BRD4 相互作用, 减少 NLRP3 炎症小体生成及下游 IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放, 从而减轻炎症驱动的纤维化, 另一方面通过抑制 BET 蛋白与相关基因启动子的结合, 减少胶原、纤连蛋白和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白的表达, 抑制成纤维细胞活化, 减轻血管壁炎症和心肌纤维化, 并增加斑块稳定性<sup>[14]</sup>。

### 2.3 调节脂质代谢水平

脂质代谢异常是 CVD 发生发展的核心病理机制之一, 其核心机制涉及脂蛋白的动态平衡失调。当低密度脂蛋白水平升高或高密度脂蛋白功能受损时, 游离胆固醇及氧化型低密度脂蛋白颗粒可大量沉积于血管内皮, 引起单核细胞浸润和泡沫细胞形成, 逐步发展为动脉粥样硬化斑块<sup>[15]</sup>。同时, 甘油三酯代谢异常也会进一步加剧血管炎症反应和内皮功能障碍, 增加斑块不稳定性, 导致急性心血管事件。因此, 调控脂质代谢已然成为降低 CVD 风险的首要手段<sup>[16]</sup>。

apabetalone 通过选择性抑制 BRD4 的 BD2 可激活载脂蛋白 A-I 的转录, 显著升高其血浆浓度并促进高密度脂蛋白形成, 高密度脂蛋白将动脉血管壁中的胆固醇从泡沫细胞转运至肝脏, 并最终转化为胆汁酸排出体外, 同时肝脏 X 受体和过氧化物酶体增殖物激活

受体  $\gamma$  也被激活,促进胆固醇逆向转运和脂肪酸氧化,降低甘油三酯合成,表现出显著的抗脂和抗纤维化作用<sup>[17]</sup>。Tsuji-kawa 等<sup>[18]</sup>证实 apabetalone 还能通过上调胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶的表达减少肠道对胆固醇的吸收,加速胆固醇向胆汁酸的转化,促进胆固醇的排泄,并能通过减少脂多糖诱导的相关炎症信号通路的激活,降低炎症因子对脂质代谢的干扰。除此之外,apabetalone 还能调节胰岛素敏感性,抑制脂肪组织分解,间接降低糖尿病患者游离脂肪酸水平,减少肝脏脂质合成和极低密度脂蛋白分泌,并抑制脂肪组织中促炎脂肪因子如瘦素和抵抗素的释放,同时促进抗炎脂肪因子如脂联素的表达,进一步改善脂质代谢和炎症状态<sup>[19]</sup>。其抗炎作用还可降低血管壁氧化应激,减少低密度脂蛋白的氧化修饰,防止氧化型低密度脂蛋白在斑块中沉积,并抑制单核细胞向巨噬细胞分化及脂质蓄积,从而抑制泡沫细胞形成,延缓冠心病发展,可显著降低因动脉粥样硬化持续进展导致的 CVD 并发症风险<sup>[20-21]</sup>。

### 3 BET 蛋白抑制剂临床应用研究进展

#### 3.1 BET 蛋白抑制剂的药物安全性研究

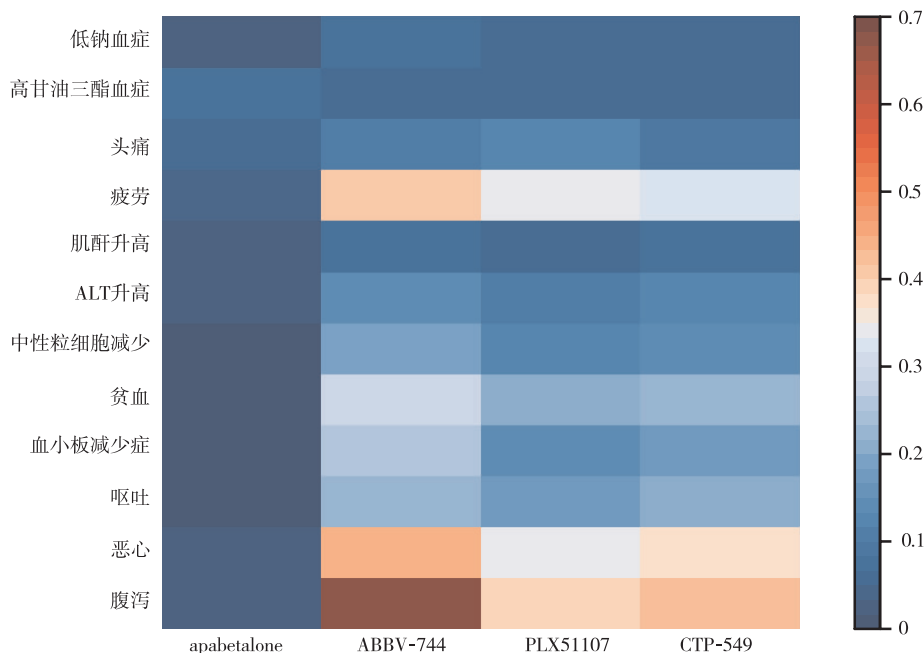
BET 蛋白抑制剂分为选择性 BET 蛋白抑制剂 apabetalone 和泛 BET 蛋白抑制剂,泛 BET 蛋白抑制剂是指能同时抑制所有 BET 蛋白家族成员的小分子化合物,这类药物不能选择性区分不同的 BET 蛋白亚型,全面阻断 BET 蛋白的所有功能,因此泛 BET 蛋白抑制剂如 OTX015、I-BET762、CPI-0610 等通常存在明

显的毒性作用,包括显著的骨髓抑制、严重胃肠道反应及肝损伤等临床不良事件<sup>[22-23]</sup>。笔者将二者常见的临床试验不良反应按照通用不良事件术语标准 (CTCAE 标准) 进行分级对比 (见表 1)<sup>[22-30]</sup>,并通过热图分别比较 apabetalone 与其他选择性 BET 蛋白抑制剂 (见图 2) 以及泛 BET 蛋白抑制剂临床不良反应事件对比情况 (见图 3)。发现 apabetalone 的毒性作用较其他 BET 蛋白抑制剂显著下降,主要表现为轻度胃肠道反应和轻度贫血,肝毒性也较轻微,并且 apabetalone 在心血管方面未报告显著副作用。总体来看,apabetalone 的安全性更优,尤其适合长期慢性 CVD 患者的治疗,而其余 BET 蛋白抑制剂因较强的毒性更多限于肿瘤等短期临床应用<sup>[25]</sup>。

表 1 apabetalone 与泛 BET 蛋白抑制剂不良反应对比

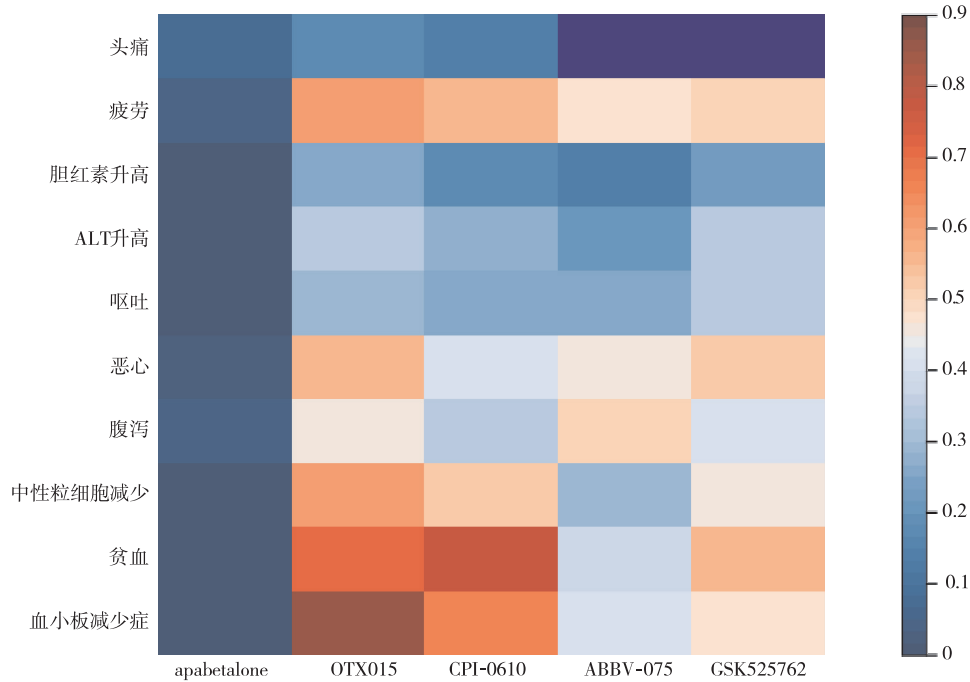
不良反应类型	apabetalone(RVX-208)	泛 BET 蛋白抑制剂
血液学毒性 <sup>[22-24]</sup>	G1~2	G3~4
免疫相关副作用 <sup>[23]</sup>	G1	G2~3
心血管影响 <sup>[25-26]</sup>	G1	G2~3
胃肠道反应 <sup>[27]</sup>	G1~2	G1~3
肝毒性 <sup>[28]</sup>	G1~2	G2~3
皮肤反应 <sup>[29]</sup>	G1	G1~2
神经系统副作用 <sup>[30]</sup>	G1~2	G1~3

注:CTCAE 标准分级 1 级 (G1,轻度),无症状或轻微症状,无需干预;2 级 (G2,中度),需最小、局部或非侵入性治疗;3 级 (G3,重度),严重或医学上重要但不会立即危及生命,需住院或延长住院时间;4 级 (G4,危及生命),需紧急干预,可能导致残疾或器官功能丧失;5 级 (G5,死亡),与不良事件相关的死亡。



注:ALT,丙氨酸氨基转移酶;其中 ABBV-744、PLX51107 和 CTP-549 均为选择性 BET 蛋白抑制剂药物相关代码。

图 2 apabetalone 与其他选择性 BET 蛋白抑制剂不良反应发生率对比图



注:ALT,丙氨酸氨基转移酶;其中 OTX015、CPI-0610、ABBV-075 和 GSK525762 均为泛 BET 蛋白抑制剂药物相关代码。

图 3 apabetalone 与泛 BET 蛋白抑制剂不良反应发生率对比图

### 3.2 BET 蛋白抑制剂的临床剂量依赖性

BET 蛋白抑制剂在应用时常存在明显的剂量依赖性问题,如在白血病及肝癌患者治疗过程中,只有药物达到特定浓度时,才能显著抑制急性髓系白血病细胞的增殖及肝癌细胞的生长,其抗炎活性也会随着给药剂量的增加而增强,但临床应用时加大药物剂量往往会增加临床不良事件的发生概率<sup>[31-32]</sup>。选择性 BET 蛋白抑制剂通过提升对特定结构域的选择性,在较低剂量下实现对特定靶点的抑制,从而减少对其他非靶点的干扰,降低毒副作用。例如 apabetalone 的临床前研究显示,其在一定范围内对高密度脂蛋白胆固醇的上调和抗动脉粥样硬化作用呈剂量依赖性增强。II 期临床试验证实 200 mg 每日两次比 100 mg 每日两次能更显著升高高密度脂蛋白胆固醇水平并降低炎症标志物水平,但胃肠道不良反应发生率随之上升,因此 III 期试验时采用 100 mg 每日两次作为标准剂量治疗 2 型糖尿病合并近期急性冠脉综合征患者,但患者主要不良心血管事件的发生风险并未显著下降,这可能与未达到合适剂量或患者选择分组相关<sup>[25]</sup>。因此在选择特定人群如高炎症负荷、基线低高密度脂蛋白胆固醇以及糖尿病肾病合并 CVD 的患者中,可适当增加药物剂量或与钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等药物联合使用,进行多靶点精准干预,进一步降低残余风险,达到更佳治疗效果的同时显著降低药物副作用<sup>[33]</sup>。

### 3.3 选择性 BET 蛋白抑制剂治疗 CVD 的应用潜力

apabetalone 通过调控炎症和动脉粥样硬化相关基因,改善患者脂质代谢水平,为 CVD 治疗的新兴研究方向。Shishikura 等<sup>[34]</sup> 和 Wasiak 等<sup>[35]</sup> 研究显示 apabetalone 增加载脂蛋白 A-I 水平的同时可一定程度上减轻患者冠状动脉粥样硬化斑块,并能下调血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白和纤维蛋白原  $\gamma$  等急性期炎症蛋白水平,降低 CVD 患者急性期炎症反应并改善患者凝血功能,减少血栓形成风险。apabetalone 通过抑制 BD2 还能阻断促钙化相关基因的表达,并影响磷酸盐信号通路,降低碱性磷酸酶水平,减少血管钙化驱动因素,延缓动脉血管钙化,同时减少氧化应激,显著降低部分 CVD 高危患者主要不良心血管事件的发生风险<sup>[36-37]</sup>。尽管 III 期试验未达预期结果,但在改善 CVD 患者心脏功能方面仍有显著疗效,尤其是针对炎症和代谢异常驱动的亚型,通过减轻患者心肌炎症和纤维化,抑制心脏重构,改善心肌能量代谢,并增强血管内皮功能,降低动脉粥样硬化风险,间接改善心脏供血,降低了 CVD 患者心血管风险和心力衰竭住院率<sup>[38-39]</sup>。apabetalone 证实了选择性 BET 蛋白抑制剂在 CVD 治疗方面的巨大潜力,未来可通过亚组分析、机制研究优化患者选择,探索联合治疗策略,为 CVD 患者治疗提供巨大助力。

### 4 小结和展望

apabetalone 作为目前唯一用于 CVD 领域的选择

性 BET 蛋白抑制剂,通过表观遗传调控重塑 CVD 的多重病理环节,为 CVD 患者提供了创新治疗策略,且相比于其他 BET 蛋白抑制剂,其安全性更高,尽管部分临床试验结果还未达预期,但其作用机理及分子机制提示了在特定高危人群中存在潜在治疗价值。未来研究需结合临床进行深入挖掘,推动其临床转化。随着表观遗传药物研发的加速,选择性 BET 蛋白抑制剂有望成为 CVD 领域治疗的重要代表。

### 参 考 文 献

- [1] Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a state-of-the-art review [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(2):102344.
- [2] Hummelgaard S, Vilstrup JP, Gustafsen C, et al. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249:108480.
- [3] Neele AE, Willemsen L, Chen HJ, et al. Targeting epigenetics as atherosclerosis treatment; an updated view [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(6):324-330.
- [4] Iudin MS, Khodarovich YM, Varizhuk AM, et al. A minireview on BET inhibitors; beyond bromodomain targeting [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(3):594.
- [5] Guo J, Zheng Q, Peng Y. BET proteins; biological functions and therapeutic interventions [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 243:108354.
- [6] Napoli C, Coscioni E, de Nigris F, et al. Emergent expansion of clinical epigenetics in patients with cardiovascular diseases [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2021, 36(3):295-300.
- [7] Brandts J, Ray KK. Apabetalone-BET protein inhibition in cardiovascular disease and Type 2 diabetes [J]. *Future Cardiol*, 2020, 16(5):385-395.
- [8] Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1; gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders [J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 548:117487.
- [9] Wang Y, Li M, Chen J, et al. Macrophage CAPN4 regulates CVB3-induced cardiac inflammation and injury by promoting NLRP3 inflammasome activation and phenotypic transformation to the inflammatory subtype [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208:430-444.
- [10] Bian T, Li H, Liu H, et al. Apabetalone alleviates ligature-induced periodontitis by inhibiting M1 macrophage polarization via an immunometabolic shift [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 150:114279.
- [11] Nordén ES, Bendiksen BA, Bergo KK, et al. Sacubitril/valsartan preserves regional cardiac function following myocardial infarction in rats [J]. *ESC Heart Fail*, 2025, 12(2):1304-1315.
- [12] Penna C, Pagliaro P. Endothelial dysfunction; redox imbalance, NLRP3 inflammasome, and inflammatory responses in cardiovascular diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(3):256.
- [13] Wang M, Huang Z, Li X, et al. Apabetalone, a BET protein inhibitor, inhibits kidney damage in diabetes by preventing pyroptosis via modulating the P300/H3K27ac/PLK1 axis [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 207:107306.
- [14] van Linthout S. Shared mechanisms in cancer and cardiovascular disease: S100A8/9 and the NLRP3 inflammasome; JACC: cardiooncology state-of-the-art review [J]. *JACC CardioOncol*, 2025, 7(5):501-513.
- [15] Karantas ID, Okur ME, Okur N, et al. Dyslipidemia management in 2020: an update on diagnosis and therapeutic perspectives [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(5):815-834.
- [16] Ganda OP. Triglyceride-rich lipoproteins, remnant-cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2023, 34(3):105-113.
- [17] Wang M, Huang Z, Zhu Y, et al. The bromodomain and extraterminal protein inhibitor apabetalone ameliorates kidney injury in diabetes by regulating cholesterol accumulation and modulating the gut microbiota [J]. *Kidney Int Rep*, 2025, 10(2):522-534.
- [18] Tsujikawa LM, Fu L, Das S, et al. Apabetalone (RVX-208) reduces vascular inflammation in vitro and in CVD patients by a BET-dependent epigenetic mechanism [J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1):102.
- [19] Wasiak S, Tsujikawa LM, Daze E, et al. Epigenetic BET reader inhibitor apabetalone (RVX-208) counters proinflammatory aortic gene expression in a diet induced obesity mouse model and in human endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2023, 364:10-19.
- [20] Banach M, Surma S, Reiner Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes—It is time for a new approach (2022) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):263.
- [21] Wasiak S, Fu L, Daze E, et al. The BET inhibitor apabetalone decreases neuroendothelial proinflammatory activation in vitro and in a mouse model of systemic inflammation [J]. *Transl Neurosci*, 2023, 14(1):20220332.
- [22] Li T, Zhang W, Wang Y, et al. Lysine-targeting, covalent inhibitors of bromodomain BD1 of BET proteins in live cells and animals [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2025, 64(28):e202424832.
- [23] Marbach D, Brouer-Visser J, Brennan L, et al. Immune modulation in solid tumors: a phase 1b study of RO6870810 (BET inhibitor) and atezolizumab (PD-L1 inhibitor) [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1):500.
- [24] Rampal RK, Grosicki S, Chraniuk D, et al. Pelabresib plus ruxolitinib for JAK inhibitor-naive myelofibrosis: a randomized phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(5):1531-1538.
- [25] Zhang Y, Desai N, Connolly D. The use of apabetalone in reducing cardiovascular outcomes, based on the current evidence and trials [J]. *Eur Cardiol*, 2025, 20:e04.
- [26] Amrutkar RD, Amesar MV, Chavan LB, et al. Precision targeting of BET proteins—Navigating disease pathways, inhibitor insights, and shaping therapeutic frontiers: a comprehensive review [J]. *Curr Drug Targets*, 2025, 26(3):147-166.
- [27] Cescon DW, Hilton J, Morales Murilo S, et al. A phase I/II study of GSK525762 combined with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced or metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(2):334-343.
- [28] Laddha AP, Seyednejad A, Donepudi AC, et al. Inhibition of bromodomain and extra-terminal (BET) proteins with JQ1 exacerbates acetaminophen-induced hepatotoxicity by altering detoxification pathways and oxidative stress responses [J]. *Chem Biol Interact*, 2025, 413:111491.
- [29] Wang ZQ, Zhang ZC, Wu YY, et al. Bromodomain and extraterminal (BET) proteins; biological functions, diseases, and targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):420.
- [30] Brown JA, Bal J, Simeoni M, et al. A randomized study of the safety and pharmacokinetics of GSK3358699, a mononuclear myeloid-targeted bromodomain and extra-terminal domain inhibitor [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(5):2140-2155.
- [31] Ma L, Wang J, Zhang Y, et al. BRD4 PROTAC degrader MZ1 exerts anticancer effects in acute myeloid leukemia by targeting c-Myc and ANP32B genes [J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1):1-15.
- [32] Wang L, Huan XJ, Song SS, et al. UBE4B modulates BET inhibitor sensitivity via KLHL22-JAK2-PIM1 axis in hepatocellular carcinoma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 237:116943.
- [33] Maieran S, Webb R, Banach M, et al. The role of inflammation and the possibilities of inflammation reduction to prevent cardiovascular events [J]. *Eur Heart J Open*, 2022, 2(4):oeac039.
- [34] Shishikura D, Kataoka Y, Honda S, et al. The effect of bromodomain and extra-terminal inhibitor apabetalone on attenuated coronary atherosclerotic plaque: insights from the ASSURE trial [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(1):49-57.

