

表观遗传学与代谢性心血管病的研究进展

陈炜 许贞蓉

(上海交通大学医学院附属新华医院老年医学科, 上海 200092)

【摘要】DNA/组蛋白复合物的表观遗传学变化可通过快速改变染色质对转录因子的可及性来决定基因的活性。染色质修饰(DNA 甲基化、组蛋白乙酰化等)在脂肪生成、胰岛素抵抗、巨噬细胞极化、免疫代谢、内皮功能障碍和代谢性心肌病(这些统归为代谢性心血管疾病的病理生理过程)中作为基因转录微调因子发挥重要作用。细胞特异性表观遗传信息的改变可增进对心血管代谢过程的了解,为寻找代谢性心血管疾病新的治疗靶点从而研制个性化的治疗方案奠定基础。本综述将重点介绍表观遗传学如 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化等在代谢性心血管疾病中的作用以及基于表观遗传学干预靶点的药物治疗进展。

【关键词】表观遗传学; 代谢性心血管疾病; DNA 甲基化; 组蛋白乙酰化; 胰岛素抵抗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.016

Epigenetics and Cardiometabolic Disease

CHEN Wei, XU Zhenrong

(Department of Geriatrics, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

【Abstract】Epigenetic changes in DNA/histone complexes can determine gene activity by rapidly altering the accessibility of chromatin to transcription factors. Chromatin modification (DNA methylation, histone acetylation, etc.) play an important role as gene transcriptional fine-tuning factors in the pathophysiological processes of cardiometabolic disease, including lipogenesis, insulin resistance, macrophage polarization, immune metabolism, endothelial dysfunction and metabolic cardiomyopathy. Specific changes in epigenetic information can enhance our understanding of cardiovascular metabolic processes and lay the foundation for finding new therapeutic targets for cardiometabolic disease and developing personalized treatment. This review focus on the role of epigenetics such as DNA methylation, histone acetylation in cardiometabolic disease, and advances in medication based on epigenetic interventions.

【Key words】Epigenetics; Cardiometabolic disease; DNA methylation; Histone acetylation; Insulin resistance

尽管有证据支持基因的差异会影响代谢性心血管疾病的进展和预后,但是代谢性心血管疾病发生发展过程中的“非遗传调节”正日益受到关注^[1]。DNA/组蛋白复合物的可塑动态变化称为表观遗传变化——通过快速改变染色质对转录因子的结合来决定基因的活性。这种不改变 DNA 序列的表观遗传标记具有促进基因组区域表达同时关闭其他区域的能力^[2]。换句话说,遗传密码可以被想象为“乐谱”,而表观遗传学是管弦乐队指挥,它决定“如何”和“何时”演奏给定的音乐。许多证据表明表观遗传学在决定表型和行为改变方面具有重要作用。在不同环境条件下长大、遗传

背景相同的双胞胎具有不同的寿命或不同的患糖尿病或高血压的风险^[3-4]。同样,有文献报道热量限制主要通过表观遗传重塑来延迟年龄依赖性疾病的发生,这表明环境驱动的表现遗传信号改变可能严重影响生命中的基因表达轨迹^[5]。

表观遗传学改变可分为三大类:(1) DNA 甲基化;(2) 组蛋白的翻译后修饰;(3) 非编码 RNA(ncRNA)^[2]。DNA 甲基化——甲基被添加到 CpG 二核苷酸序列中的碳-5 位置,通过阻止转录因子与启动子的结合或募集染色质修饰酶来抑制基因活性^[6]。DNA 甲基化过程由三种不同的 DNA 甲基转移酶(DNMTs)催化:DNMT1

(其在复制过程中维持甲基化状态)、DNMT3a 和 DNMT3b (参与甲基化的从头形成)^[7]。组蛋白的翻译后修饰包括甲基化、乙酰化、泛素化和磷酸化,它可以不同的模式聚集以调节染色质结构。与 DNA 甲基化不同,组蛋白修饰对基因表达的影响可能因特定的化学修饰而异^[8]。例如,组蛋白的赖氨酸单甲基化通常是促进基因转录,而双或三甲基化可以增强基因转录(如 H3K4me3)或诱导基因沉默(如 H3K9me3)^[9]。组蛋白不同的化学修饰由不同的酶家族完成。乙酰化由组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)调节,而组蛋白甲基化由不同的甲基转移酶和去甲基化酶^[10]介导。ncRNA 包括微小 RNA 和长链 ncRNA——不直接影响染色质结构,但在基因表达的转录后调节中发挥重要作用^[11]。有趣的是,非编码基因组可与甲基或乙酰修饰酶和去修饰酶(如 HDACs)严格合作,以影响染色质构象和基因活性^[12]。微小 RNA 显示可调节染色质修饰酶的表达以及参与新启动子甲基化修饰酶即 DNMT3a 和 DNMT3b)。另一方面,染色质变化可能影响 ncRNA 的转录^[13]。

不同类型的细胞(如脂肪细胞、内皮细胞、巨噬细胞)可能携带不同的表观遗传信息,这些信息被翻译成与细胞分化、识别和命运相关的特定转录程序。微观和宏观环境因素已被证实可诱导细胞发生表观遗传学层面的特异性改变^[14]。后天获得的表观遗传学的改变解释了原本遗传上相同细胞的大部分表型改变^[4]。了解环境信号如何重塑细胞表观基因组对于预防巨噬细胞极化、脂肪组织炎症、胰岛素抵抗(IR)以及心脏的脂毒性损伤等代谢性心血管疾病的标志性病理生理过程非常重要。环境信号如营养的特定变化或代谢波动可导致染色质相关蛋白的动态修饰从而影响转录。响应新陈代谢信号而发生的染色质修饰是动态的或稳定的,甚至可能跨代遗传。因此,表观遗传过程可以被视为机体适应环境的一种过程,这些表观遗传学的改变与组织内稳态具有生物学相关性,并且可能与将环境因素与心脏代谢紊乱联系起来的病理生理过程密切相关^[15]。本综述将重点介绍表观遗传学如 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化等在代谢性心血管疾病中的作用以及基于表观遗传学干预靶点的药物治疗进展。

1 心血管代谢表型的表观遗传可塑性

1.1 IR 和脂肪生成

胰岛素敏感性的逐渐降低可能是代谢性心血管病患者中观察到的最重要的特征之一^[16]。最近的研究表明表观遗传机制可能与这种现象有关。来自合并或没有合并 IR 的肥胖患者的内脏脂肪组织的全基因组表

观遗传分析,揭示了几个基因的启动子 CpG 位点的甲基化发生了重要改变,即 COL9A1、COL11A2、CD44、MUC4、ADAM2、IGF2BP1、GATA4、TET1、锌指蛋白 714(ZNF714)、ADCY9、TBX5 和 HDACM^[17]。具体发现:ZNF714 是胰岛素抗性和胰岛素敏感患者中具有最大甲基化倍数变化的基因。ZNF714 启动子的低甲基化与 IR 患者中较高的基因表达相关。鉴于锌指蛋白在脂肪生成、2 型糖尿病(T2D)和 IR 中的关键作用,这些结果提供了表观遗传重塑在内脏脂肪组织中调节胰岛素信号转导的重要性^[17]。一项比较成人单卵双生、体重指数不一致双胞胎的研究,揭示了皮下脂肪组织中的几种差异甲基化基因^[18]。皮下脂肪组织中的表观遗传特征与脂质/脂肪形成、炎症和细胞外基质重塑基因的转录改变有关。有趣的是,皮下脂肪组织中 CpG 位点的甲基化与内脏脂肪以及 IR、血脂异常和低度炎症相关^[18]。还发现外周血白细胞中的 DNA 甲基化与单卵双胞胎中 IR 的严重程度相关^[19-20]。这些发现强化了后天获得的表观遗传修饰可能导致具有相同遗传背景的受试者中不同“代谢命运”的概念^[21]。

1.2 内皮胰岛素信号转导和血管功能障碍

越来越多的证据表明,血管内皮细胞中胰岛素信号转导的丧失在代谢性心血管疾病的发病机制中起着关键作用^[22]。具有内皮特异性 IR 的载脂蛋白 E 敲除小鼠显示缺乏一氧化氮依赖性血管舒张和动脉粥样硬化病变^[23]。更有趣的是,具有内皮特异性抑制核因子 κ B(NF- κ B)的小鼠在其他胰岛素敏感器官即脂肪组织和骨骼肌中受到保护而免受 IR。内皮特异性抑制 NF- κ B 显示脂肪组织炎症减少以及骨骼肌中血流量和线粒体含量增加^[24]。临床上,与非糖尿病组比较,T2D 患者新鲜分离的内皮细胞中的胰岛素反应和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活化被削弱。用 LY379196 抑制蛋白激酶 β 通过抑制 T2D 患者的 NF- κ B 信号转导改善胰岛素介导的 eNOS 活化^[25]。总之,这些发现表明内皮 IR 可能是导致胰岛素敏感性全身受损的上游事件,因此推翻了所谓的“脂肪中心范式”,根据该范式,脂肪细胞衍生的炎症是引发 IR 和肥胖的第一个事件。最近的研究证明,促氧化剂和促炎基因的表观遗传重塑参与内皮 IR 和血管功能障碍。肥胖患者内脏脂肪动脉中的线粒体衔接子 p66Shc 显著上调,并且与氧化应激、内皮功能障碍和 IR 相关^[26]。无偏倚基因分析和染色质免疫沉淀实验表明,染色质重塑的复杂网络,即甲基转移酶 SUV39H1、去甲基化酶 JMJD2C 和乙酰转移酶类固醇受体共激活因子-1,通过诱导 H3K9 基因的去甲基化和乙酰化来调节 p66Shc

转录。选择性靶向 SUV39H1、JMJD2C 和类固醇受体共激活因子-1 可恢复内皮细胞一氧化氮水平,并挽救肥胖诱导的遗传性肥胖小鼠内皮功能障碍^[26]。与这些发现一致,有报道 p66Shc 的体内基因沉默通过影响 IRS-1/Akt/ eNOS 和 NF- κ B 途径恢复了内皮胰岛素反应^[27]。总之, p66Shc 启动子的表观遗传编辑可能参与了内皮 IR 的发病机制,并增加肥胖和 T2D 背景下的血管功能障碍风险。

1.3 炎症和免疫代谢

最近的研究证明表观遗传学显著影响肥胖和糖尿病患者的炎症过程。炎症的表观遗传调节在巨噬细胞、肝脏细胞、免疫细胞和血管细胞中最明显。饱和脂肪酸水平升高作为肥胖的标志,可导致巨噬细胞中 DNMT3b 的上调,从而促进 M1 极化和脂肪组织炎症。靶向 DNMT3b 可减少炎症并恢复脂肪细胞的胰岛素敏感性^[28]。同样,骨髓 DNMT1 缺失对 DNA 甲基化的抑制通过表观遗传调控抑制肥胖诱导的巨噬细胞极化、炎症和 IR^[29]。1 型糖尿病和 T2D 患者的单核细胞中 H3 的乙酰化增强,这导致了肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和环氧化酶-2 基因的转录增加。无偏倚转录组学的进一步分析揭示白细胞中 TNF- α 启动子发生了去甲基化,这与 TNF- α 上调有关^[30]。最近的研究报道了 H3K4 单甲基化是一种由甲基转移酶 SETD7 诱导的特异性表观遗传信号——在 T2D 患者的单核细胞中增强,并与 NF- κ B 转录活性和 NF- κ B 依赖性基因血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1 和单核细胞趋化蛋白-1 相关联^[31]。此外,单核细胞中 SETD7 基因的表达与血管介导的肱动脉扩张和 8-iso-PGF2 α (一种可靠的氧化应激标志物) 的尿液水平呈负相关^[31],这些研究结果表明,SETD7 是单核细胞和血管炎症的重要表观遗传调节因子,因此在心脏代谢领域中占据重要位置。

1.4 代谢性心肌病

肥胖和 T2D 患者可能发展为特定的心肌病,称为代谢性心肌病 (MC),其独立于心肌缺血或高血压^[32-33]。MC 是射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 的病因之一,超过 80% 的 HFpEF 患者伴随超重或肥胖^[34]。合并 HFpEF 的肥胖和 T2D 患者显示左心室充盈受损、运动不耐受、左心室和右心室病理性重塑、心房颤动风险增加和肺血管舒张受损。由于肥胖和 T2D 的患病率在全球范围内进一步增加,预计 MC 对 HFpEF 的发病率和死亡率的影响将在未来几十年呈指数增长^[35]。心脏代谢状态下心肌功能损害主要是由于能量底物利用的变化、线粒体功能障碍、氧化应激、

细胞内三酰甘油和脂毒性副产物的积累。HDAC 即 sirtuins,在表观遗传重塑中起关键作用。在糖尿病大鼠中,白藜芦醇对组蛋白去乙酰基酶 1 (SIRT1) 的活化能够通过预防心肌细胞凋亡和内质网应激来挽救心脏功能障碍。同时,SIRT1 依赖性 H3 去乙酰化是调节心肌损伤的关键途径,如 PERK/eIF2 α 、ATF6/CHOP 和 IRE1 α /JNK^[36]。同样,最近研究表明,糖尿病诱导的 SIRT1 和 DNMT3b 下调促进了 p66Shc 启动子的 H3 乙酰化和 DNA 去甲基化,从而导致心肌损伤。最近一项针对肥胖小鼠的研究报道,心脏线粒体乙醛脱氢酶 2 缺失影响了 SUV39H-SIRT1 表观遗传环,导致转录程序改变,参与缺陷性自噬反应和心肌代谢的调控^[37]。HDAC 家族的成员也与 MC 的关键病理生理过程密切相关,如左室肥大和纤维化。HDAC 协调转录因子网络、染色质重塑复合物和特异性组蛋白修饰物以调节促肥大基因的活性,即 zeste 同源物 2 的甲基转移酶增强子^[38]。

2 表观遗传的跨代遗传和儿童肥胖

大量研究表明,表观遗传信息可以传递给后代,并可能促进下一代的代谢性心血管疾病的早期发展。在荷兰饥饿冬季 (1944—1945 年) 期间受孕的个体在 6 年后显示胰岛素样生长因子 2 型启动子的低甲基化,这是一个参与调节葡萄糖稳态、心血管功能和脂质代谢的关键基因^[39]。早期父亲吸烟也被发现与儿子偏大的体重指数相关,这种现象可能由跨代表观遗传介导^[40]。这些数据表明,早期的环境条件可以诱导人类发生长期的表观遗传变化。不利的表观遗传模式的遗传,即胰岛素样生长因子 2 型启动子低甲基化,可能促进了儿童时期心脏代谢紊乱的发生。根据世界卫生组织的数据,全球肥胖儿童已从 1990 年的 3 200 万增加到 2016 年的 4 200 万,到 2025 年全球肥胖儿童将增加到 7 000 万^[41]。4 例肥胖儿童中有 1 例表现出有害的心血管危险因素,与非肥胖儿童相比,肥胖儿童心血管疾病风险增加 10 倍。很大比例的肥胖儿童表现出内皮功能障碍、动脉僵硬、巨噬细胞极化和脂肪组织炎症^[42]。这些变化与几种激素轴的失调有关,包括脂肪细胞因子 (即瘦素、抵抗素)、TNF- α 和白介素-6 的上调。表观遗传学在童年时期就参与了这些炎症因子的调节。与瘦的儿童相比,肥胖儿童 TNF- α 、丙酮酸脱氢酶激酶 4 和瘦素的启动子甲基化减少,而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1- α 和阿黑皮素原的甲基化升高^[43]。因此,目前的证据表明,生活方式不仅可能影响表观基因组,也可能影响后代,对心脏代谢调节和早期心血管疾病的发生发展有深远的影响。

3 基于表观遗传学干预靶点的药物治疗

表观遗传变化可应用于药理学干预。伏立诺他是一种 HDACs 抑制剂, 被证明可用来预防糖尿病中的 eNOS 解偶联、NF- κ B 信号转导和氧化应激^[44]。曲古抑菌素 A 是 I 类和 II 类 HDACs 抑制剂, 可以通过抑制 TNF- α 转录来预防缺血诱导的左心室重构, 同时通过增强 Akt 磷酸化来促进血管生成和心肌细胞存活^[45]。在心肌梗死和动脉粥样硬化的实验模型中, HDAC 抑制剂丁酸钠可以阻断 NF- κ B 信号转导和炎症因子, 即 TNF- α 、白介素-6、血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1, 从而表明该化合物具有潜在的药理学作用^[46]。此外, 使用 SIRT1 激活剂白藜芦醇进行慢性治疗可改善肥胖和 T2D 患者的内皮功能、胰岛素敏感性和心肌功能障碍^[47]。二甲双胍和胰高血糖素样肽 1, 是被广泛使用的降糖药物, 也参与了 SIRT1 活性的调节, 从而影响组蛋白乙酰化和涉及胰岛素信号转导和胰腺 β 细胞稳态的基因转录^[9]。姜黄素已被证明可预防糖尿病实验模型中的血管功能障碍和左心室肥大。在 T2D 患者中, 慢性补充姜黄素 (1~2 个月) 可改善蛋白尿, 减少促纤维化细胞因子 (转化生长因子- β 和白介素-8) 并改善微血管病变^[48]。包括叶酸、组蛋白脱乙酰酶抑制剂 Apicidin、过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 激动剂和丙戊酸在内的几种化合物已显示出能在心脏代谢状态中恢复染色质修饰的能力^[49]。

4 结论

综上, 表观遗传调控在心脏代谢紊乱的发病机制中起着重要作用。近年来随着表观基因组图谱的构建, 可早期监测肥胖和 T2D 患者的炎症过程。因此, 仔细分析个体表观遗传学背景可能会提供新的治疗目标, 以防止脂肪组织炎症、免疫代谢紊乱和动脉粥样硬化血管疾病。对表观遗传学的进一步研究使得能够通过增强或抑制 DNA/ 组蛋白复合物上的表观遗传标记来调节染色质结构以及下游的一些特定分子, 可喜的是, 其中一些药物已被批准用于治疗多种疾病, 包括癌症、神经系统疾病和心血管疾病。未来需要解决的一个重要问题是如何在脂肪组织、血管内皮或免疫细胞中调节特异组织的染色质重塑, 这个问题非常关键, 因为 HDAC 或组蛋白乙酰转移酶的全身抑制或激活可能导致一系列不良反应^[50]。总之, 表观遗传信息可以促进心脏代谢紊乱患者的个体化风险评估和个性化治疗方法。

参考文献

[1] Brunet A, Berger SL. Epigenetics of aging and aging-related disease[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(Suppl 1): S17-20.

[2] Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(19): 2145-2156.

[3] Tan Q, Christiansen L, Thomassen M, et al. Twins for epigenetic studies of human aging and development[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(1): 182-187.

[4] Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(30): 10604-10609.

[5] Maegawa S, Lu Y, Tahara T, et al. Caloric restriction delays age-related methylation drift[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 539.

[6] Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation[J]. *Nature*, 2013, 502(7472): 472-479.

[7] Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: the nuts and bolts of repression[J]. *J Cell Physiol*, 2007, 213(2): 384-390.

[8] Shahbazian MD, Grunstein M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation[J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 75-100.

[9] Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Molecular pathways of arterial aging[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(2): 69-79.

[10] Cooper ME, El-Osta A. Epigenetics: mechanisms and implications for diabetic complications[J]. *Circ Res*, 2010, 107(12): 1403-1413.

[11] Gurha P, Marian AJ. Noncoding RNAs in cardiovascular biology and disease[J]. *Circ Res*, 2013, 113(12): e115-120.

[12] Mathiyalagan P, Keating ST, Du XJ, et al. Interplay of chromatin modifications and non-coding RNAs in the heart[J]. *Epigenetics*, 2014, 9(1): 101-112.

[13] Magistri M, Faghihi MA, St Laurent G, 3rd, et al. Regulation of chromatin structure by long noncoding RNAs: focus on natural antisense transcripts[J]. *Trends Genet*, 2012, 28(8): 389-396.

[14] Baccarelli A, Ghosh S. Environmental exposures, epigenetics and cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012, 15(4): 323-329.

[15] Gut P, Verdin E. The nexus of chromatin regulation and intermediary metabolism[J]. *Nature*, 2013, 502(7472): 489-498.

[16] Tabak AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development[J]. *Lancet*, 2012, 379(9833): 2279-2290.

[17] Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Moreno-Navarrete JM, et al. Genome-wide DNA methylation pattern in visceral adipose tissue differentiates insulin-resistant from insulin-sensitive obese subjects[J]. *Transl Res*, 2016, 178: 13-24.e15.

[18] Muniandy M, Heinonen S, Yki-Jarvinen H, et al. Gene expression profile of subcutaneous adipose tissue in BMI-discordant monozygotic twin pairs unravels molecular and clinical changes associated with sub-types of obesity[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(8): 1176-1184.

[19] Zhao J, Goldberg J, Bremner JD, et al. Global DNA methylation is associated with insulin resistance: a monozygotic twin study[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 542-546.

[20] Simar D, Versteyhe S, Donkin I, et al. DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human[J]. *Metabolism*, 2014, 63(9): 1188-1197.

[21] Pietilainen KH, Ismail K, Jarvinen E, et al. DNA methylation and gene expression patterns in adipose tissue differ significantly within young adult monozygotic BMI-discordant twin pairs[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(4): 654-661.

[22] Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Role of oxidative stress in

- endothelial insulin resistance[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(2): 326-332.
- [23] Gage MC, Yuldasheva NY, Viswambharan H, et al. Endothelium-specific insulin resistance leads to accelerated atherosclerosis in areas with disturbed flow patterns: a role for reactive oxygen species[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(1): 131-139.
- [24] Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, et al. Blockade of the nuclear factor-kappaB pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans[J]. *Circulation*, 2012, 125(9): 1122-1133.
- [25] Tabit CE, Shenouda SM, Holbrook M, et al. Protein kinase C-beta contributes to impaired endothelial insulin signaling in humans with diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 86-95.
- [26] Costantino S, Paneni F, Viridis A, et al. Interplay among H3K9-editing enzymes SUV39H1, JMJD2C and SRC-1 drives p66Shc transcription and vascular oxidative stress in obesity[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(4): 383-391.
- [27] Paneni F, Costantino S, Cosentino F. p66(Shc)-induced redox changes drive endothelial insulin resistance[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(2): 426-429.
- [28] Yang X, Wang X, Liu D, et al. Epigenetic regulation of macrophage polarization by DNA methyltransferase 3b[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(4): 565-574.
- [29] Wang X, Cao Q, Yu L, et al. Epigenetic regulation of macrophage polarization and inflammation by DNA methylation in obesity[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(19): e87748.
- [30] Hermsdorff HH, Mansego ML, Campion J, et al. TNF-alpha promoter methylation in peripheral white blood cells: relationship with circulating TNFalpha, truncal fat and n-6 PUFA intake in young women[J]. *Cytokine*, 2013, 64(1): 265-271.
- [31] Paneni F, Costantino S, Battista R, et al. Adverse epigenetic signatures by histone methyltransferase Set7 contribute to vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(1): 150-158.
- [32] Battiprolu PK, Lopez-Crisosto C, Wang ZV, et al. Diabetic cardiomyopathy and metabolic remodeling of the heart[J]. *Life Sci*, 2013, 92(11): 609-615.
- [33] Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options[J]. *Am J Med*, 2008, 121(9): 748-757.
- [34] Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, et al. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management[J]. *Transl Res*, 2014, 164(4): 345-356.
- [35] Maack C, Murphy E. Metabolic cardiomyopathies - fighting the next epidemic[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4): 367-369.
- [36] Guo R, Liu W, Liu B, et al. SIRT1 suppresses cardiomyocyte apoptosis in diabetic cardiomyopathy: an insight into endoplasmic reticulum stress response mechanism[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191: 36-45.
- [37] Wang S, Wang C, Turdi S, et al. ALDH2 protects against high fat diet-induced obesity cardiomyopathy and defective autophagy: role of CaM kinase II, histone H3K9 methyltransferase SUV39H, Sirt1, and PGC-1alpha deacetylation[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2018, 42(5): 1073-1087.
- [38] Mathiyalagan P, Keating ST, Du XJ, et al. Chromatin modifications remodel cardiac gene expression[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(1): 7-16.
- [39] Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(44): 17046-17049.
- [40] Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans[J]. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(2): 159-166.
- [41] Brown CL, Halvorson EE, Cohen GM, et al. Addressing childhood obesity: opportunities for prevention[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(5): 1241-1261.
- [42] Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(20): 1876-1885.
- [43] Garcia-Cardona MC, Huang F, Garcia-Vivas JM, et al. DNA methylation of leptin and adiponectin promoters in children is reduced by the combined presence of obesity and insulin resistance[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(11): 1457-1465.
- [44] Advani A, Huang Q, Thai K, et al. Long-term administration of the histone deacetylase inhibitor vorinostat attenuates renal injury in experimental diabetes through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(5): 2205-2214.
- [45] Zhang L, Qin X, Zhao Y, et al. Inhibition of histone deacetylases preserves myocardial performance and prevents cardiac remodeling through stimulation of endogenous angiomyogenesis[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341(1): 285-293.
- [46] Hu X, Zhang K, Xu C, et al. Anti-inflammatory effect of sodium butyrate preconditioning during myocardial ischemia/reperfusion[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(1): 229-232.
- [47] Pollack RM, Crandall JP. Resveratrol: therapeutic potential for improving cardiometabolic health[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(11): 1260-1268.
- [48] Srivastava G, Mehta JL. Currying the heart: curcumin and cardioprotection[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2009, 14(1): 22-27.
- [49] Plutzky J. The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature: energy in the balance[J]. *Circ Res*, 2011, 108(8): 1002-1016.
- [50] Heerboth S, Lapinska K, Snyder N, et al. Use of epigenetic drugs in disease: an overview[J]. *Genet Epigenet*, 2014, 6: 9-19.

收稿日期: 2019-03-30