

表观遗传学调控血管新生及其中医药干预



黄艳青, 孙金蕊, 黄金彪, 郑洋, 汪磊, 赵铁建, 王佳慧*

广西中医药大学赛恩斯新医药学院医学系, 广西南宁 530222

摘要: 血管新生指从现有血管系统生成新血管, 在各组织器官发育和损伤修复中均有发生, 主要依赖多种生长因子和缺氧诱导, 在许多疾病发生发展复杂的分子机制中扮演重要角色, 其中包括肿瘤、糖尿病、炎症、慢性肝病、心脏病和退行性眼病等, 抑制或促进血管新生成为治疗这些疾病的潜在策略之一。表观遗传是指在不改变 DNA 序列的情况下, 遗传信息通过某些机制或途径, 发生可保存并传递给子代的基因表达或细胞表型的改变。近年来, 表观遗传学在血管生成的研究中扮演着越来越重要的角色, 参与了许多血管生成途径的正常调控和疾病相关的异常过程。本综述探讨表观遗传学如何影响血管生成的不同方面及其中医药干预治疗, 以便更好地理解疾病发生和发展机制, 为疾病的防治以及药物的研发提供新思路。

关键词: 血管新生; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; m6A; 中医药

DOI: [10.57237/j.cmrd.2024.02.001](https://doi.org/10.57237/j.cmrd.2024.02.001)

Epigenetic Regulation of Angiogenesis and Its Intervention by Traditional Chinese Medicine

Huang Yanqing, Sun Jinrui, Huang Jinbiao, Zheng Yang, Wang Lei, Zhao Tiejian, Wang Jiahui*

Department of Medicine, Faculty of Chinese Medicine Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

Abstract: Neovascularization refers to the generation of new blood vessels from the existing vascular system, which occurs in the development of various tissues and organs and in the repair of injuries, and is mainly dependent on a variety of growth factors and hypoxia-induced, and plays an important role in the complex molecular mechanisms of the development of many diseases, including tumors, diabetes mellitus, inflammation, chronic liver disease, cardiac disease, and degenerative eye disease, etc., and the inhibition or promotion of neovascularization has emerged as a potential strategy for the treatment of these diseases. Inhibition or promotion of neovascularization is one of the potential strategies for the treatment of these diseases. Epigenetic inheritance refers to changes in gene expression or cellular phenotypes in which genetic information occurs through certain mechanisms or pathways that can be preserved and passed on to offspring without altering the DNA sequence. In recent years, epigenetics has played an

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82204755); 广西自然科学基金青年基金项目 (2023GXNSFBA297094);
广西中医药大学赛恩斯新医药学院国家级大学生创新创业训练项目 (202313643012);
广西中医药大学赛恩斯新医药学院科研项目 (2022MS002; 2023MS008; 2022QJ001).

*通信作者: 王佳慧, 344689018@qq.com

收稿日期: 2024-06-14; 接受日期: 2024-07-12; 在线出版日期: 2024-07-29

<http://www.chmedrd.com>

increasingly important role in the study of angiogenesis and is involved in the normal regulation of many angiogenic pathways and disease-related abnormal processes. This review explores how epigenetics affects different aspects of angiogenesis and its treatment by Chinese medicine interventions, in order to better understand the mechanisms of disease onset and progression, and to provide new ideas for disease prevention and treatment as well as drug development.

Keywords: Angiogenesis; DNA Methylation; Histone Modification; m6A; Chinese Medicine

1 引言

血管生成是几乎所有人类恶性肿瘤和其他一些危及生命的疾病进展的关键步骤[1]。血管新生是血管的内皮细胞增殖与迁移，形成新血管的过程，发生于胚胎期、创伤修复期、肿瘤生长和转移过程中[2]。越来越多的证据表明，许多疾病依赖于血管生成。病理性血管生成是实体肿瘤和各种缺血性以及炎症性疾病的标志，包括糖尿病视网膜病变、自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、脑缺血、心血管疾病和伤口愈合延迟[3, 4]。另外，高血压疾病进程中血管壁由于血管内、外环境的改变而造成的一系列结构和功能的异常，引起心血管疾病的发生和发展[5]。在这些疾病发生和发展的过程中，新生血管的生成起着至关重要的作用，同时涉及到对其相关生长因子和细胞外基质的调控，这种调控既包括遗传学方面的，也包括表观遗传学方面。与遗传学变化不同的是，表观遗传学变化大多是可逆的。

表观遗传学具有 DNA 序列不变、具有可遗传性、具有可逆性以及受环境因素影响等特点，因此表观遗传信息对维持基因特定的表达模式和生命个体的正常发育至关重要，其在个体发育、肿瘤、炎症、衰老及再生医学、免疫、血管新生以及变性性疾病的发生和防治中起着极其重要的作用[6]。随着对表观遗传学的深入研究，越来越多的研究表明其与病理性血管新生的发生与发展有着密切关系。有研究证明表观遗传学药物可以将这种二价形式向转录活跃的 H3K4me3 的状态转变，引起多个促血管新生的信号通路同时被激活[7]。本文以表观遗传学（包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA）调控病理性血管新生发生的作用机制以及中医药治疗研究进展做一论述，以供基础与临床相关研究工作开展参阅、借鉴及临床治疗、预防多种疾病血管新生提供新的靶向目标。

2 血管新生的形成过程

血管新生（angiogenesis）是已存的血管结构上长出新血管的生物学过程，在胚胎期和成体都可以发生。通常有出芽和非出芽两种方式，在生理（例如组织再生）和病理过程（例如肿瘤生长）中起着至关重要的作用[8]。如图 1 所示，在血管基底膜，在基质蛋白酶的作用下，血管基底膜发生溶解，然后血管内皮细胞向外游离，形成新生血管，这些微小的新生血管经过不断的重构和成熟，形成新的血管，逐渐的加入原有的血管网络系统，形成新的血管网络。

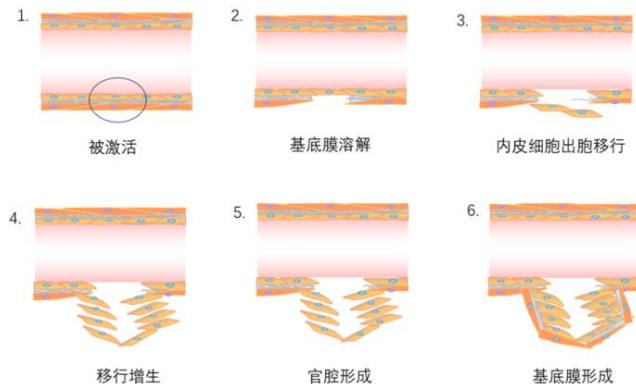


图 1 血管新生示意图

2.1 血管发生与血管生成

血管新生主要是通过以下两种基本过程实现，即血管发生（vasculogenesis）、血管生成（angiogenesis），血管形成是指胚胎发育时，由内皮细胞前期细胞形成新血管，特点是“从无到有”；而血管生成是由组织中既存的成熟血管的内皮细胞发生增殖和游走，以芽生或非芽生的形成生成新生血管，特点是“少到多”。除此之外，血管新生也有别于动脉生成。动脉生成（arteriogenesis）是指新形成或原有的血管沟发生重塑，形成更大并肌组织化的小动脉和侧副管，常见于心肌缺血[9]。

2.2 血管新生的病理过程

新血管的形成或血管生成是一个复杂的过程，在生长发育、组织和器官再生以及许多病理状况中起着重要作用。其中许多疾病具有共同的特征，例如缺氧或炎症的发生、炎症细胞的募集、血管生成生长因子的产生、基底膜降解、内皮细胞（EC）迁移、增殖和分化以及血管支持细胞的调节[10]。血管生成（angiogenesis）过程包括激活期的血管基膜和外基质的迅速降解，内皮细胞激动、增生、转移及建立新毛细血管网等，是肿瘤的重要病理特征之一。

3 血管新生的调控机制

血管新生由一组血管新生蛋白驱动，包括血管新生生长因子、趋化因子和细胞外基质蛋白，其中促血管新生因子是血管新生的关键调节因子。研究表明，TSPAN4的敲低或敲除会减少迁移小体的形成，并损害毛细血管的形成和单核细胞的募集。机制上，迁移小体中的单核细胞通过VEGFA和CXCL12促进血管生成[11]。

3.1 血管新生生长因子

血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）作为最强的促血管生成因子，具有促进血管内皮细胞增殖、存活、迁移、侵袭，血管形成和血管通透性增加等作用，调控血管生成的多个环节。研究表明，多种信号通路及细胞成分、内外源性细胞因子、中医药和功能性敷料等可通过促进VEGF的表达，进而增加新血管生成来促进创面愈合[12]。

VEGF家族蛋白表达后主要与受体相互结合发挥功能。VEGF受体分为三大类：酪氨酸激酶受体（包括VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3）、神经纤毛蛋白受体（包括NRP-1和NRP-2）和硫酸肝素蛋白多糖。VEGF家族蛋白成员选择性与VEGF受体的结合，如图2所示，VEGF-A可与VEGFR-1、VEGFR-2结合，但主要是VEGFR-2内源性激酶活性活化，成为下游信号传导的重要效应器。VEGF-B主要与VEGFR-1结合，在肿瘤血管的发生和应激状态下血管的存活中发挥重要作用。VEGF-C和VEGF-D主要与VEGFR-3结合，参与淋巴管生成，特别是VEGF-D与肿瘤转移到区域淋巴结有关。PIGF则主要与VEGFR-1结合，通过影响内皮细胞和壁细胞来调控血管生长和成熟。

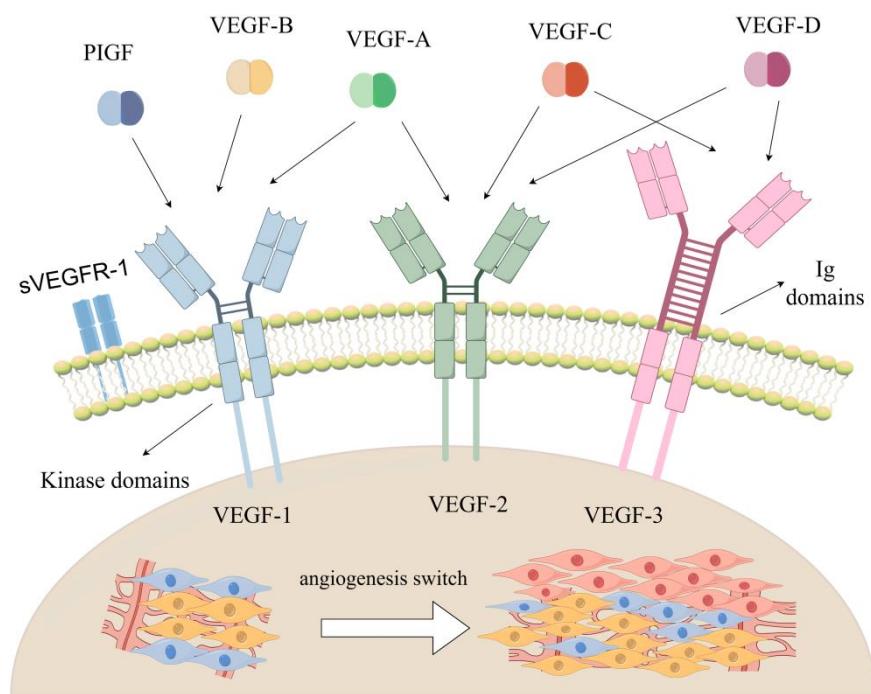


图2 VEGF 促进血管新生的作用机制

3.2 血管新生趋化因子

趋化因子（chemokines）也称为趋化性细胞因子

（chemotactic cytokines），是一大类协调免疫细胞运输的趋化性细胞因子，每个免疫细胞亚群都有不同的趋化因子受体表达模式，这使得它们对趋化因子有不同

的反应，并根据每个环境的特殊需要迁移。根据前两个与氨基端相邻的半胱氨酸的位置，趋化因子被分为四类，CXC、CC、CX3C 或 C。

研究发现 CC 和 CXC 趋化因子在肿瘤血管生成中发挥重要作用，对肿瘤生长和转移扩散至关重要[13]。基于 N-末端谷氨酸-亮氨酸-精氨酸(ELR)基序的存在，CXC 趋化因子可分为具有血管生成作用的 ELR+趋化因子和具有血管抑制作用的 ELR-趋化因子。如图 3 所

示，以肿瘤为例，CCL2、CCL11、CCL16、CCL18 和 CXCL8 促进肿瘤血管生成和内皮细胞存活。此外，CXCL16 与 CXCR6 相互作用，是一种有效的血管生成介质。CXCL12 和 CCL2 可通过分别直接结合肿瘤血管上表达的受体 CXCR4 和 CCR2，或间接促进白细胞募集来促进血管生成和抑制内皮细胞的凋亡。相反，趋化因子，如 CCL21 和 ELR-趋化因子(CXCL4、CXCL9、CXCL10 和 CXCL11)抑制血管生成和内皮细胞增殖。

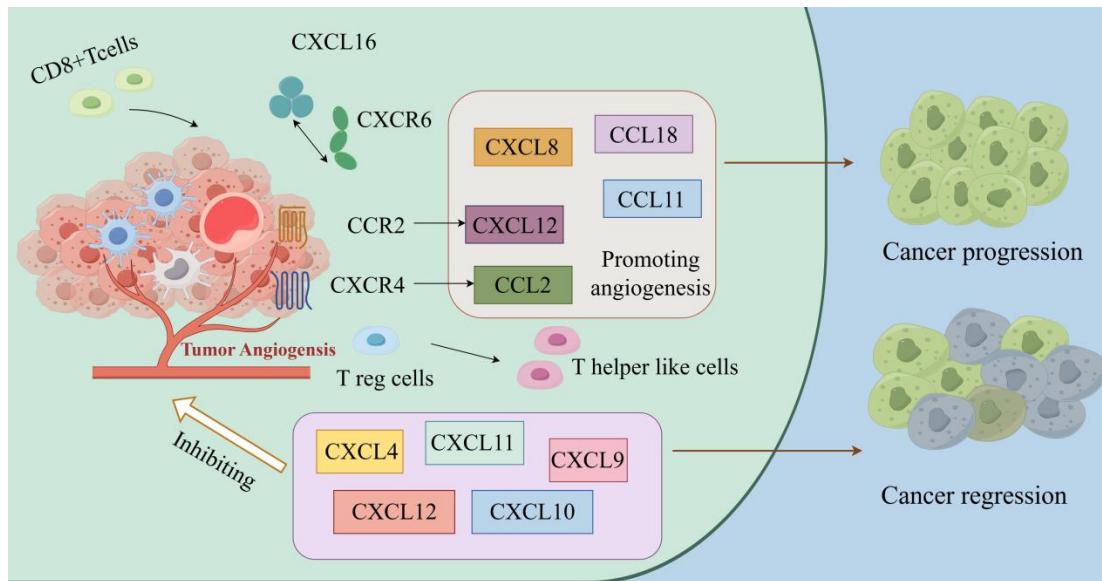


图 3 趋化因子在肿瘤微环境中的作用

4 表观遗传学在血管新生中的调控机制

表观遗传调控参与了一系列疾病如血管疾病、癌症、神经精神疾病等的发病过程，并在其疾病进程中发挥重要作用。在血管内皮细胞中，DNA 甲基化和组蛋白修饰是两个主要的表观遗传学调控机制，近年来研究发现 RNA 修饰在血管生成中的发挥重要作用[14]。研究发现这些表观遗传学调控会在血管生成、血管发育以及途中产生的许多不同的细胞信号途径中起到重要作用[15]。基因表达的调节机制其实涉及到多个表观遗传学调控机制的共同调控，例如表观遗传学修饰可以调节转录因子活性。除了内皮细胞外，生长因子和细胞因子的介导的血管生成过程中，多个调节因子的表观遗传学的改变也十分重要[16]。例如，一些研究表明，脱甲基酰化酶进一步控制 VEGF 介导的修饰物代谢，从而影响了血管生成，这进一步揭示了表观遗传

学在血管生成过程中多层面的调节作用。

4.1 DNA 甲基化影响血管生成

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基转移酶的催化作用下，CpG 岛中的胞嘧啶选择性地添加甲基基团的化学修饰现象，通常发生在 5' 胞嘧啶的位置[17]。研究发现，DNA 甲基化与血管生成密切相关。在血管生成过程中，许多基因的表达水平会发生变化，这些基因包括 VEGF、FGF、EGF、PDGF 等细胞因子、生长因子及其受体。这些基因的表达受到许多因素的调节，例如转录因子、miRNA、DNA 甲基化等。因此，DNA 甲基化可以影响血管生成过程中的基因表达，从而调节血管生成的过程。表观遗传重编程，包括肿瘤和基质细胞中 DNA 甲基化的显着改变，导致促血管生成因子和抗血管生成因子的表达失衡，随后导致血管生成紊乱。与血管生成相关的 DNA 甲基化主要包括基因启动子区域、miRNA 启动子区域及 DNA 缺陷三种类型。

4.1.1 基因启动子区域的 DNA 甲基化

基因启动区域通常是 DNA 转录的起始点，它通常位于基因上游，是调节基因表达的重要区域。一些基因，如 Thrombospondin-1、Angiostain 等，会在启动子区域被甲基化，从而抑制其转录，影响血管生成的过程。研究发现输卵管糖蛋白 1 (oviduct glycoprotein 1, OVGPI) 的启动子区的 DNA 低甲基化与高血压相关，并诱导 OVGPI 表达水平上调[18]。近年来，相关研究表明 DNA 甲基化的研究有可能发现心血管疾病 (CVD) 风险的机制[19]。血管细胞粘附分子 (VCAM)-1 在活化的动脉内皮细胞 (EC) 表面的表达增加对动脉粥样硬化起重要作用，这可能在一定程度上受到表观遗传机制的调控。临床可用的组蛋白去乙酰化酶 1 和 2 (HDAC1/2) 抑制剂药物 Romidepsin 可降低 GATA6 启动子的甲基化，并逆转 HDAC1/2 抑制对 GATA6 和 VCAM-1 表达的抑制作用，从而减少动脉粥样硬化病的发展，并降低主动脉 GATA6/VCAM-1 的表达[20]。

从基因组范围内看，发现许多肿瘤抑制子基因、抑制细胞转移和血管再生基因的启动子区域甲基化水平明显比较高，从而导致这些基因表达沉默[21]。抑癌基因启动子区域的 CpG 岛高甲基化可以影响参与细胞周期、细胞凋亡、DNA 修复、血管生成等的基因，而这些基因的失活均与癌症的发生发展密切相关[22]。

4.1.2 miRNA 启动子区域的 DNA 甲基化

miRNA 是一种重要的非编码 RNA，它可以通过与靶基因的 3' UTR 相结合来调节基因表达。miRNA 的表达受到 DNA 甲基化的调节，一些已知的 miRNA，如 miR-29b、miR-200c 等，在血管生成过程中发挥着重要作用。研究发现在严重高血糖的糖尿病伤口内皮细胞中，miR-200b 启动子区域存在明显的低甲基化[23]。因此，通过调控特定 miRNA 表达可能是克服糖尿病相关并发症的有效治疗方法。最新研究表明，包括肺癌在内的多种人类癌症都表现出异常的 miRNA 表达。近年来，microRNA (miRNA 或 miR) 在肺癌治疗中的作用被广泛研究。在非小细胞肺癌中，miRNA 参与细胞增殖、迁移和肿瘤血管生成。通过抑制 miRNA 的过表达，可以完全阻断所有特定靶标相关的血管生成信号通路[24]。

4.1.3 DNA 缺陷的 DNA 甲基化

DNA 缺陷是一种常见的 DNA 损伤，可以导致

DNA 序列的改变和细胞凋亡等生物学过程。一些研究已经发现，DNA 甲基化异常与血管生成过程中的基因表达调控相关。DNA 缺陷区域的 DNA 甲基化通常会发生变化，从而影响基因表达和血管生成的过程[25]。研究发现了一种称为 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 的酶在血管生成中的作用，该酶通过调节 DNA 甲基化水平来调控相关基因的表达，从而影响血管生成[26]。此外，一些遗传疾病也与 DNA 甲基化异常和血管生成过程有关。例如，动脉狭窄症型易感基因就与 DNA 甲基化异常相关，并可能影响血管生成过程[27]。因此，DNA 甲基化异常对基因表达和血管生成过程的影响已经有了一些研究依据。这些研究为我们理解 DNA 缺陷如何影响基因表达和血管生成提供了重要的参考。

4.2 组蛋白修饰影响血管生成

组蛋白修饰主要以共价键形式发生，包括乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化。只有改变组蛋白的修饰状态，使 DNA 和组蛋白的结合变松，才能使相关基因表达，因此组蛋白是重要的染色体结构维持单位和基因表达的负控制因子[28]。组蛋白修饰对于疾病和癌症的发生都有一定的调控作用。相关研究表明不同组蛋白修饰在基因启动子区域里偏好的位置也是不同的，在启动子区域的原癌基因的组蛋白修饰水平在 K562 (癌症) 中比 GM12878 (正常) 中高；在启动子区域的抑癌基因的组蛋白修饰水平在 GM12878 (正常) 中比 K562 (癌症) 中高[29]。

4.2.1 乙酰化/去乙酰化

组蛋白乙酰化和去乙酰化也被证实与 VEGF 途径相关。乙酰化/去乙酰化主要由组蛋白乙酰化酶 (histone acetylase, HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 分别催化。它们分别通过催化组蛋白 N 端赖氨酸残基的乙酰化和去乙酰化，改变核小体中碱性蛋白与 DNA 链之间的静电吸引力，从而调节核小体之间的聚集状态，激活或者抑制基因转录过程。在染色质基因转录活跃区，其核心组蛋白的乙酰化活性增高；相反，在基因转录非活跃区，其乙酰化程度偏低。HAT 主要有两种：HAT-A 和 HAT-B，前者存在于核中并参与基因表达调控，后者存在于细胞质中并参与新合成核心组蛋白的乙酰化。根据 HATs 的结构特点，又可将其分为几个大的家族，如 GNAT 家族 (Gcn5-related N-acetyltransferase)，MYST 家族

(MOZ, Ybf2 / Sas3, Sas2 和 Tip60 等)和 p300/CBP 等。

HDAC: 根据与酵母中组蛋白的同源性, 人类中 HDAC 家族可以分为三类: I 类包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8, 只存在于细胞核中; II 类包括 HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9、HDAC10 和 HDAC11, 在信号转导过程中穿梭于细胞核与细胞质之间, 其中 HDAC11 包含有 I 类和 II 类 HDACs 的催化位点; III 类与前 2 类有很大的区别, 其活性不是依赖 Zn²⁺, 而是依赖辅酶 I (NAD), 与酵母的 Sir2 同源, 至少有 7 种亚型, 它不能被 I、II 类 HDAC 抑制剂 (古抑菌素 (TSA) 或丁酸钠) 所抑制。

4.2.2 甲基化

组蛋白的甲基化修饰在调控血管新生过程中扮演重要角色。研究发现, 组蛋白甲基转移酶 EZH2 在血管新生中起到关键作用[30]。EZH2 负责给组蛋白 H3K27 位点进行甲基化修饰, 从而抑制血管新生相关基因的表达, 包括血管内皮生长因子 (VEGF) 和基础成纤维细胞生长因子 (bFGF) 等[31]。因此, 组蛋白的甲基化修饰通过调节这些基因的表达来影响血管新生的过程。

此外, 组蛋白甲基化修饰还可以改变染色体的结构, 从而影响基因的可及性和表达。研究表明, H3K9 甲基化在血管生成中具有重要作用。H3K9 甲基化可以导致染色质的紧密包装, 从而抑制相关基因的表达, 影响血管新生的进行[32]。综上所述, 组蛋白的甲基化修饰通过直接影响基因的表达和调控染色体结构, 参与了血管新生的调控过程。

4.2.3 磷酸化与泛素化

磷酸化和泛素化都是常见的蛋白质修饰方式, 在血管新生过程中也被发现发挥着关键的调控作用。例如, 一些研究表明, 通过对特定蛋白质进行磷酸化修饰, 可以调控血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成等活动, 从而促进血管新生的进行。VEGFR2 和 VEGF-A 在血管生成过程中起关键作用。VEGFR2 激活受蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP) 调节, PTP 是使受体去磷酸化并减少血管生成的酶[33]。另外, 泛素化也在血管新生过程中发挥着重要的作用。泛素化是一种将泛素蛋白附加到靶蛋白上的修饰方式, 通过这种方式可以调控靶蛋白的稳定性、活性和相互作用等, 进而影响相关信号通路的调控。一些研究表明, 泛素化可以

调控血管新生过程中的一些关键蛋白质, 如 VEGF、VEGFR、HIF 等, 从而影响血管新生的进行[34]。

因此, 磷酸化和泛素化在血管新生过程中的调控作用已经得到了广泛的研究和验证, 这些修饰方式为我们进一步理解血管新生的机制提供了重要的依据。

4.3 RNA 转录后修饰影响血管生成

RNA 后转录修饰的类型和功能 RNA 后转录修饰包括 mRNA 修饰、tRNA 修饰、rRNA 修饰和 snRNA 修饰。其中, 最广泛研究的是 mRNA 修饰, 包括 N6 甲基腺嘌呤 (m6A)、N1-甲基腺嘌呤 (m1A)、pseudouridine (Ψ)、5-羟甲基胞嘧啶 (hm5C)、5-羟甲基尿嘧啶 (hm6A) 等。

m6A 是真核细胞中最普遍和最丰富的内部转录后 RNA 修饰类型。多种类型的 RNA, 包括 mRNA、rRNA、tRNA、长链非编码 RNA 和 microRNA, 都参与 m6A 甲基化。近年来, 越来越多的研究证实 RNA 甲基化修饰参与了心血管疾病的发生发展, 同时 m6A 甲基化作为 RNA 甲基化修饰的主要形式, 在心血管疾病中的作用与机制也逐渐被揭示[35]。例如, 葛均波等发现靶向 ALKBH5 可能是包括外周动脉疾病在内的缺血性疾病的潜在治疗选择[36]。为揭示 m6A 修饰在缺血性血管生成中发挥作用进行助力, 从而为人们治疗外周动脉疾病在内的缺血性疾病提供了新的思路。

5 中医药在血管新生的研究进展

中医药在血管新生领域也有着一定的研究进展。一些研究表明, 中药中的一些成分或药物可以通过调节相关信号通路, 促进或抑制血管新生, 从而对血管相关疾病具有一定的治疗作用[37]。如表 1 所示, 例如, 一些中药提取物如黄芪、丹参、莪术等被发现具有促进血管新生的作用。这些中药可以通过促进内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成等活动来促进血管新生的进行。此外, 也有研究表明, 一些中药如黄芪、人参、麦冬等具有抗血管新生的作用。这些中药可以通过抑制血管生成相关信号通路、降低血管内皮细胞的增殖或抑制相关蛋白质的表达而抑制血管新生的进行。

综合来看, 中医药在血管新生领域的研究进展为发现新的药物治疗血管相关疾病提供了新的思路, 也为中西医结合治疗提供了一定的理论依据。但是, 还需要进一步的研究以验证其具体的作用机制并且开发

更多有效的中药治疗方案。

表 1 中药复方及其活性成分基于血管新生防治疾病的作用机制

中药成分/药物	机制	疾病	参考文献
丹参酮 IIA	降低血管生成素、VEGF 和 bFGF 表达水平	结直肠癌	[38]
黄芪、丹参配伍的提取物	通过促进心肌梗死大鼠 Ang-1、Tie-2 和 VEGF 的表达来促进梗死区血管新生	心肌梗死后血管新生	[39]
姜黄素	通过下调 Lewis 肺癌小鼠内 VEGF 的表达、上调血管内皮细胞抑制素的表达	Lewis 肺癌	[40]
生脉饮(人参、麦冬、五味子)	通过激素、细胞代谢、炎症及免疫因子等多种信号通路	糖尿病和心力衰竭	[41]
8个中药复方(风湿祛痛胶囊、清热活血方、温经活络方、三妙方、芍甘附子汤加味、清络饮、麝香乌龙丸、新风胶囊)	通过对 Wnt/β-catenin、ATX-LPA、ERK、JAK/STAT、MAPK、NF-κB、TLRs、RANKL/RANK/OPG 等通路进行有效调控, 通路中主要因子的磷酸化过程	类风湿性关节炎 滑膜增生和滑膜血管新生	[42]
麝香保心丸(主要成分为人工麝香、蟾酥、人工牛黄、肉桂、冰片、苏合香等)	促进体外培养的人脐静脉内皮细胞 VEGF、bFGF 蛋白及信使核糖核酸(mRNA) 表达, 上调缺血心肌组织中的血管生长因子及受体表达	冠心病	[43]

6 小结

表观遗传学在血管生成方面的研究发展主要是探索多重的调控机制的整合和血管生成的调节路径。现在的大趋势是在更加复杂的表观遗传学数据和疾病模型基础上, 加强分子生物学的关联分析, 进一步明确表观遗传学如何影响血管生成的不同方面, 以便更好地理解疾病发生和发展机制, 为治疗上的新目标提出新思路。

参考文献

- [1] Fallah A, Sadeghinia A, Kahroba H, et al. Therapeutic targeting of angiogenesis molecular pathways in angiogenesis-dependent diseases. *Biomed Pharmacother.* 2019; 110: 775-785.
- [2] Akbarian M, Bertassoni LE, Tayebi L. Biological aspects in controlling angiogenesis: current progress. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79(7): 349. Published 2022 Jun 7.
- [3] 于晓倩, 姜月华, 赵世腾等. 肠道菌群失调与血管内皮损伤的相关机制研究概况 [J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(5): 37-43.
- [4] 曲艺南, 房绍红, 李呼伦等. 血管新生的形成及其与疾病的相关性研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(23): 4593-4596.
- [5] 蔡逸青, 陈瑜, 张腾. 高血压血管重构机制及中医药防治研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(07): 88-92.
- [6] Katoh M. Therapeutics targeting angiogenesis: genetics and epigenetics, extracellular miRNAs and signaling networks (Review). *Int J Mol Med.* 2013; 32(4): 763-767.
- [7] Fraineau S, Palii CG, McNeill B, et al. Epigenetic Activation of Pro-angiogenic Signaling Pathways in Human Endothelial Progenitors Increases Vasculogenesis. *Stem Cell Reports.* 2017; 9(5): 1573-1587.
- [8] Prasher D, Greenway SC, Singh RB. The impact of epigenetics on cardiovascular disease. *Biochem Cell Biol.* 2020; 98(1): 12-22.
- [9] Nowak-Sliwinska P, Alitalo K, Allen E, et al. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays. *Angiogenesis.* 2018; 21(3): 425-532.
- [10] Bikfalvi A. History and conceptual developments in vascular biology and angiogenesis research: a personal view. *Angiogenesis.* 2017; 20(4): 463-478.
- [11] Zhang C, Li T, Yin S, et al. Monocytes deposit migrasomes to promote embryonic angiogenesis. *Nat Cell Biol.* 2022; 24(12): 1726-1738.
- [12] 史旭锋, 魏冬, 余小平等. 血管内皮生长因子介导的血管新生促进创面愈合的研究进展 [J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2021, 16(6): 536-538.
- [13] Tang C, Lei X, Xiong L, Hu Z, Tang B. HMGA1B/2 transcriptionally activated-POU1F1 facilitates gastric carcinoma metastasis via CXCL12/CXCR4 axis-mediated macrophage polarization. *Cell Death Dis.* 2021; 12(5): 422. Published 2021 Apr 29.
- [14] Barbieri I, Kouzarides T. Role of RNA modifications in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2020; 20(6): 303-322.
- [15] 李东泽, 李芳卉, 曾锐等. 血管疾病的表观遗传学研究进展 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(4): 471-475.

- [16] 吕天娇, 冯炜炜. 血管生成相关因子在肿瘤中的表观遗传学变化 [J]. 肿瘤, 2012, 32(4): 301-307.
- [17] Angeloni A, Bogdanovic O. Enhancer DNA methylation: implications for gene regulation. *Essays Biochem.* 2019; 63(6): 707-715.
- [18] Bai C, Su M, Zhang Y, et al. Oviductal Glycoprotein 1 Promotes Hypertension by Inducing Vascular Remodeling Through an Interaction With MYH9. *Circulation.* 2022; 146(18): 1367-1382.
- [19] Qin X, Karlsson IK, Wang Y, et al. The epigenetic etiology of cardiovascular disease in a longitudinal Swedish twin study. *Clin Epigenetics.* 2021; 13(1): 129. Published 2021 Jun 24.
- [20] Hu C, Peng K, Wu Q, et al. HDAC1 and 2 regulate endothelial VCAM-1 expression and atherogenesis by suppressing methylation of the GATA6 promoter. *Theranostics.* 2021; 11(11): 5605-5619. Published 2021 Mar 20.
- [21] 刘育仙. 人类肝癌和泛癌中的组蛋白修饰和 DNA 甲基化对基因表达的影响 [D]. 内蒙古大学, 2022.
- [22] 马琴, 周媛媛, 慈维敏. DNA 甲基化/去甲基化与疾病概览 [J]. 生命科学, 2018, 30(4): 366-373.
- [23] Bhamidipati T, Kumar M, Verma SS, et al. Epigenetic basis of diabetic vasculopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 989844. Published 2022 Dec 9.
- [24] Li Y, Lin M, Wang S, Cao B, Li C, Li G. Novel Angiogenic Regulators and Anti-Angiogenesis Drugs Targeting Angiogenesis Signaling Pathways: Perspectives for Targeting Angiogenesis in Lung Cancer. *Front Oncol.* 2022; 12: 842960. Published 2022 Mar 16.
- [25] Gore AV, Athans B, Iben JR, et al. Epigenetic regulation of hematopoiesis by DNA methylation. *Elife.* 2016; 5: e11813. Published 2016 Jan 27.
- [26] Liu P, Yang F, Zhang L, et al. Emerging role of different DNA methyltransferases in the pathogenesis of cancer. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 958146. Published 2022 Aug 25.
- [27] Zhang L, Xia C, Yang Y, et al. DNA methylation and histone post-translational modifications in atherosclerosis and a novel perspective for epigenetic therapy. *Cell Commun Signal.* 2023; 21(1): 344. Published 2023 Nov 29.
- [28] Zhang Y, Sun Z, Jia J, et al. Overview of Histone Modification. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1283: 1-16.
- [29] 胡昂, 刘宇文, 赖仲宏, 等. 组蛋白修饰影响肿瘤血管生成的研究进展 [J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(1): 16-23.
- [30] Lu C, Han HD, Mangala LS, et al. Regulation of tumor angiogenesis by EZH2. *Cancer Cell.* 2010; 18(2): 185-197.
- [31] Shi Y, Li J, Chen H, et al. Inhibition of EZH2 suppresses peritoneal angiogenesis by targeting a VEGFR2/ERK1/2/HIF-1 α -dependent signaling pathway. *J Pathol.* 2022; 258(2): 164-178.
- [32] Ueda J, Ho JC, Lee KL, et al. The hypoxia-inducible epigenetic regulators Jmjd1a and G9a provide a mechanistic link between angiogenesis and tumor growth. *Mol Cell Biol.* 2014; 34(19): 3702-3720.
- [33] Parma L, Peters HAB, Johansson ME, et al. Bis(maltolato)oxovanadium (IV) Induces Angiogenesis via Phosphorylation of VEGFR2. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4643. Published 2020 Jun 30.
- [34] Rabellino A, Andreani C, Scaglioni PP. Roles of Ubiquitination and SUMOylation in the Regulation of Angiogenesis. *Curr Issues Mol Biol.* 2020; 35: 109-126.
- [35] 张丹丹, 申阳, 洪葵. RNA m 6A 甲基化修饰在心血管疾病中的研究现状 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(4): 401-404.
- [36] Zhao Y, Hu J, Sun X, et al. Loss of m6A demethylase ALKBH5 promotes post-ischemic angiogenesis via post-transcriptional stabilization of WNT5A. *Clin Transl Med.* 2021; 11(5): e402.
- [37] Qin Y, Li L, Luo E, et al. Role of m6A RNA methylation in cardiovascular disease (Review). *Int J Mol Med.* 2020; 46(6): 1958-1972.
- [38] Sui H, Zhao J, Zhou L, et al. Tanshinone IIA inhibits β -catenin/VEGF-mediated angiogenesis by targeting TGF- β 1 in normoxic and HIF-1 α in hypoxic microenvironments in human colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2017; 403: 86-97.
- [39] 张璇方, 李梦华, 刘暖, 等. 黄芪丹参配伍提取物经 VEGF、Ang1/Tie2 通路对心肌梗死大鼠血管新生的病理影响 [J]. 科学技术与工程, 2020, 20(1): 104-108.
- [40] 徐步远, 潘显阁, 陈崇别, 等. 姜黄素对 Lewis 肺癌小鼠血管内皮生长因子和 endostatin 表达的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(2): 151-154.
- [41] 王旭杰, 张菀桐, 王妙然, 等. 生脉饮“异病同治”糖尿病和心力衰竭的网络药理学作用机制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(1): 19-26.
- [42] 赵艳红, 金晨, 周彩虹, 等. 抗类风湿性关节炎滑膜增生和滑膜血管新生中药的研究进展 [J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(2): 113-116.
- [43] 周杰, 缪国斌. 促血管新生: 缺血性心血管疾病治疗新思路——麝香保心丸可促进冠心病患者治疗性血管新生 [J]. 中国社区医师, 2020, 36(12): 7.