

组蛋白去乙酰化酶3：腹主动脉瘤治疗新靶点？

刘伟炀, 刘仁贵*, 吴国栋

大理大学第一附属医院血管外科, 云南 大理

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2024年12月23日

摘要

组蛋白去乙酰化酶是一组能调节组蛋白和非组蛋白赖氨酸残基去乙酰化的酶类, 在染色体的结构修饰和基因表达调控发挥着重要的作用。近年来随着对组蛋白去乙酰化酶3研究不断深入, 发现其与腹主动脉瘤有着密切关系。腹主动脉瘤是多种原因导致动脉中层结构破坏的动脉扩张性疾病, 主要发病机制为细胞外基质破坏性重构、血管平滑肌细胞凋亡、炎症与氧化应激等。而组蛋白去乙酰化酶3可能通过上述途径参与腹主动脉瘤的发生发展。因此, 本文通过对组蛋白去乙酰化酶3和腹主动脉瘤的致病机制进行综述, 为腹主动脉瘤的治疗提供新思路和新靶点。

关键词

组蛋白去乙酰化酶3, 腹主动脉瘤, 血管平滑肌细胞, 炎症, 研究进展

Histone Deacetylase 3: A New Target for the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm?

Weiyang Liu, Rengui Liu*, Guodong Wu

Department of Vascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 13th, 2024; published: Dec. 23rd, 2024

Abstract

Histone deacetylases are a group of enzymes that can regulate the deacetylation of histone and non-histone lysine residues, and play an important role in chromosome structural modification and gene expression regulation. In recent years, with the deepening of research on histone deacetylase 3, it has been found that it is closely related to abdominal aortic aneurysm. Abdominal aortic aneurysm is a kind of arterial dilatation disease that causes the destruction of the middle layer of the artery. The main pathogenesis is the destructive remodeling of the extracellular matrix, the

*通讯作者。

文章引用: 刘伟炀, 刘仁贵, 吴国栋. 组蛋白去乙酰化酶 3: 腹主动脉瘤治疗新靶点? [J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2065-2071. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34291

apoptosis of vascular smooth muscle cells, inflammation and oxidative stress. Histone deacetylase 3 may be involved in the development of abdominal aortic aneurysm through the above pathways. Therefore, this article provides a new idea and a new target for the treatment of abdominal aortic aneurysm by summarizing the pathogenic mechanism of histone deacetylase 3 and abdominal aortic aneurysm.

Keywords

Histone Deacetylase 3, Abdominal Aortic Aneurysm, Vascular Smooth Muscle Cells, Inflammation, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

腹主动脉瘤是一种严重的血管疾病，具有潜在的致命性，其主要危险在于腹主动脉瘤体逐渐扩张，可能发生瘤体破裂导致大出血，具有极高的死亡率。随着影像技术和生活水平的提高、腔内介入治疗的发展，AAA 的死亡率明显下降，但仍是一个巨大的挑战。AAA 是一种慢性炎症性疾病，主要相关机制为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)破坏性重构、血管平滑肌细胞凋亡、炎症与氧化应激等[1]。AAA 的发病与动脉粥样硬化、年龄、吸烟、性别、家族史等有关，年龄的增加会导致主动脉发生生理性扩张及动脉粥样硬化等，香烟中的尼古丁会诱导体内白细胞释放弹力蛋白酶，这些都促进着 AAA 的发生发展。有研究表明 AAA 患者一级家属中发病率为其他人群的 2~5 倍。尽管对 AAA 的病因及相关机制的了解不断增加，但仍缺乏有效的药物去治疗和预防 AAA，而有研究表明与组蛋白去乙酰化酶 3 (histone deacetylase, HDAC3)有关的组蛋白及非组蛋白修饰在 AAA 的发生中扮演着重要的作用。HDAC3 抑制剂可能通过对多个靶点的修饰起到治疗和预防 AAA。本文将围绕 HDAC3 与 AAA 的关系进行综述。

2. HDAC3 与 AAA

2.1. HDAC3 概述

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)是一组能调节组蛋白和非组蛋白赖氨酸残基去乙酰化的酶类，它们与组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase, HAT)协同作用，使细胞内组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡[2]。到目前为止，人们已在哺乳类动物中发现 18 种 HDAC，其根据结构和功能不将其分为 4 类，其中 HDAC3 属于 I 类。近年来越来越多的证据表明，HDAC3 具有重要的生理功能，在许多心血管疾病、慢性炎症性疾病的发生发展起到重要作用[3][4]。此外，组蛋白乙酰化水平可能通过基因遗传方面促进 AAA 的形成。已有相关研究表明，组蛋白乙酰化水平的改变在 AAA 发生的关键过程如炎症和基质重塑中起重要作用[5][6]。

2.2. 血管平滑肌细胞凋亡(Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC)

VSMC 是腹主动脉中膜的主要组成细胞，其主要负责血管收缩舒张功能，从而调节血管张力。VSMC 的衰竭与表型转变是 AAA 的一个重要病理特征[7]。有研究发现 AAA 瘤壁中发现 VSMC 数量明显减少，主要原因为细胞凋亡。VSMC 的表型主要分为收缩型和合成型，两种表型能根据血管壁上的应力信号进

行转化,炎症、动脉粥样硬化、高血压、腔内介入术后、动脉瘤都能导致其表型转化[8]。有研究证实 AAA 瘤壁中部分 VSMC 由收缩型转化为合成型,血管壁顺应性下降[9]。而 HDAC3 与 VSMC 的增殖、凋亡有关,有学者通过使用组蛋白脱乙酰化酶的抑制剂,发现其通过诱导 P21 抑制 VSMC 的增殖[10]。然而,也有不一样的结论,HDAC3 增加会促进组蛋白 H4 赖氨酸 12 乳酸化(H4K12LA),H4K12LA 在与衰老相关的启动因子、激活 SASP 转录有着重要作用,从而加剧 VSMC 的衰老[11]。赖氨酸甲基转移酶(Smyd2)-HDAC3-血清反应因子(SRF)轴是调控 VSMC 表型转换的一种新的表型机制[12]。SRF 与 HDAC3 能相互作用并去乙酰化,进而提高了 SPF 在 VSMC 中的转录活性,并调控 VSMC 表型转换[13]。而 Smyd2 经过 h3k36 启动子三甲基化促进 HDAC3 表达,HDAC3 则能部分地消除了 Smyd2 淘汰对 VSMC 增殖的抑制作用。作者还通过使用 HDAC3 特异性抑制剂,发现其能抵消了 Smyd2 对 VSMC 的过度表达,再次证明了上述结果。

2.3. 内皮细胞

内皮细胞位于动脉腔内的单纯鳞状上皮组织,是维持血管壁的正常结构和功能的基础。内皮细胞还具有合成和分泌多种生物活性物质,从而影响中膜和外膜细胞的功能,因 AAA 中内皮功能障碍可能早于中膜和外膜的病理变化。吸烟、动脉粥样硬化、高血压等 AAA 危险因素都能造成内皮细胞功能障碍,在临床上也会使用一些保护内皮功能的药物来预防 AAA 的发生发展[14]。HDAC3 与内皮细胞有着密切联系[15],HDAC3 能促进内皮细胞的增殖、凋亡,调节干祖细胞向内皮细胞分化。此外,有研究发现 HDAC3 通过 Akt 磷酸化增加并上调其激酶活性来维持内皮细胞的稳定性,当敲除 HDAC3 后,主动脉出现破裂的风险明显增高[16]。内皮细胞功能受一氧化氮的影响,而一氧化氮的产生受一氧化氮合酶表达和偶联状态的调节,有学者发现 HDAC3 抑制剂能够下调一氧化氮合酶的表达[17],因此 HDAC3 在调节内皮细胞功能中发挥作用。有研究通过降低 HDAC 的活性,发现主动脉内皮细胞功能受到影响,并促进 AAA 的发生发展[18]。

2.4. 炎症与氧化应激

AAA 作为一种慢性炎症性疾病,炎症反应是其发生和发展的一个重要因素。

AAA 其中一个病理特征是有着许多炎症细胞浸润,包含中性粒细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、T 和 B 淋巴细胞及肥大细胞,其中巨噬细胞是最为重要。也有学者认为炎症反应是发生 AAA 的最重要的病理过程,炎症细胞不仅分泌许多炎症因子和蛋白酶,直接或间接诱导 ECM 的降解和 VSMC 凋亡,还联合血小板和凝血系统,促进动脉腔内血栓形成,从而增加了动脉壁的脆性[19]。组蛋白的去乙酰化在炎症基因的激活和炎症介质的释放中起到调节作用,在 HDAC 家族的成员,HDAC3 在调节各种炎症信号中有着重要地位,包括核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号、丝裂原活化蛋白激酶信号和 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子信号等[20]。因此,HDAC3 被作为抗炎靶点进行研究。

NF- κ B 是众多炎症基因表达的重要调节因子,其在炎症因子的产生、炎症细胞的存亡等中起到调控作用,是慢性炎症性疾病的重要治疗靶点。有学者认为 NF- κ B 转录因子是炎症过程的中心介质,也是先天和适应性免疫反应的关键参与者[21]。NF- κ B 是 AAA 形成中重要机制之一,起到调节炎症和氧化反应相关的多种基因。有研究证实[22],当阻断主动脉内皮细胞的 NF- κ B 信号通路后,主动脉壁中的炎症因子及细胞明显下降,抑制了 AAA 的进展,但其中具体的相关作用关系仍需要进一步去探索。HDAC3 可使 NF- κ B p65 亚基中的四个特定组蛋白去乙酰化,从而增强其转录能力、DNA 结合能力和作用持续时间来增强炎症反应,保持 NF- κ B 处于主要去乙酰化(活性)状态,因此 HDAC3 是 NF- κ B 介导的炎症基因表达的重要激活剂[23]。综上所述,HDAC3 间接或直接影响 AAA 瘤壁中的炎症反应,HDAC3 抑制剂则可

能成为治疗 AAA 的药物,但仍需大量的基础实验和临床数据去支持。

2.5. ECM 与基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)

ECM 破坏是 AAA 的主要发病机制之一, MMPs 在此机制中发挥重要作用。

在正常主动脉中, VSMCs 和成纤维细胞会分泌和降解胶原蛋白、非胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖与氨基聚糖等成分,而这些成分构成 ECM。当主动脉壁中弹力蛋白、胶原蛋白因其他原因不断被破坏,导致主动脉纤维化并不断扩张,扩张到一定程度后形成 AAA。MMPs 是一类能够降解 ECM 中的各种蛋白成分的蛋白水解酶,其中参与 AAA 形成的酶包含 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-12 和 MMP-13, MMP-2 和 MMP-9 在降解弹力蛋白和胶原蛋白中起到主要作用,其他酶则在血管抗张力等其他方面发挥作用。有研究证实 AAA 瘤壁中 MMP-2、MMP-9 的含量和占比明显升高。HDAC3 是一类表观遗传调控酶,通过去乙酰化进行调控基因表达,同时也对许多结构蛋白进行去乙酰化并影响其作用。HDAC 与心血管中的成纤维细胞活化的表观遗传有关,HDAC 能够直接或间接促进 ECM 重塑和硬化[24]。程序性细胞死亡 5 (programmed cell death, PDCD5)是一种促凋亡蛋白,具有调节成纤维细胞功能,减少弹力蛋白、胶原蛋白的破坏。有研究发现 PDCD5 可以与 HDAC3 结合,并通过介导 HDAC3 的泛素化来抑制其蛋白质表达,从而影响 ECM [25]。HDAC3 也已被证明在 MMP 的表达中发挥作用,HDAC3 能够特异性抑制基质溶解素 1 基因的转录,从而导致 MMP-9 下调[18]。

2.6. 微 RNA (microRNA, miRNA)

miRNA 是一类内源性小分子非编码 RNA,长度约为 19 至 22 个核苷酸,是重要的基因转录负向调节因子,人体内超过 60%的基因受其调控。miRNA 通过翻译抑制和降解信使 RNA,从而调节基因表达。目前已知 miRNA-21、miRNA-24、miRNA-29、miRNA-103a、miR-1-3p、miRNA-143/145、miRNA-712、miRNA-10b-5p 等在 AAA 形成中发挥作用[26][27]。miR-1-3p 参与炎症反应的调节、细胞凋亡的负调节、血管生存等,是 VSMC 中基因表达和细胞收缩的重要调节因子,影响 AAA 的发生发展[28]。miRNA-29 可降低 ECM 中多个靶点基因的表达,抑制 miR-29 后可改善血管壁的结构和顺应性,有研究证实抑制 miRNA-29 可减少小鼠模型中的 AAA 的形成[29]。miRNA-143/145 和 miRNA-21 具有维持 VSMC 功能的作用,从而抑制 AAA 形成。miRNA 编码基因中的启动子、终止子等信号,受到组蛋白乙酰化和 DNA 甲基化的调控。目前大量研究发现 HDAC 异常水平的可影响大多数 miRNA 的表达。HDAC3 可催化组蛋白尾部赖氨酸残基去乙酰化,可对多种 miRNA 的表达产生影响,如 miR-322、miR-503、miRNA-29、miRNA-21 等,从而影响动脉血管壁的完整性。遗憾的是,目前研究主要围绕着癌症,对于 AAA 的相关研究较少,其中的复杂分子机制仍需要大量的基础研究和临床数据去发现。

2.7. 动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)

AAA 是一种多因素疾病,动脉粥样硬化是其中一个病因[30]。据统计 AAA 中有 25%~55%患者患有动脉粥样硬化。动脉粥样硬化主要病理特征为慢性炎症、SMC 的凋亡、主动脉壁的钙化、血栓形成等,这些病理特征都参与了 AAA。两者还具有相同的危险因素,其中最主要的为吸烟、年龄、家族史,但目前其中的因果关系仍不明确。大多数学者普遍支持动脉粥样硬化并不能独立并协同促进 AAA 形成,也有部分学者认为 AAA 与动脉粥样硬化是两个独立的疾病,吸烟、性别和家族史对 AAA 的风险特别高,而在动脉粥样硬化中其风险则更低,而肥胖、高脂血症对动脉粥样硬化的进展有很高的风险,但在 AAA 中则风险相对不高[31]。在动脉粥样硬化病变中,HDAC3 是 HDAC 家族中唯一升高的 HDAC,其表达的升高与促纤维化基因表达呈负向关。HDAC3 不仅参与了炎症反应、SMC 的凋亡、斑块稳定性,还促进

脂质的沉积[32]。在敲除 HDAC3 小鼠中,发现 PPAR γ /LXR 通路的上调,导致胆固醇的代谢增加,泡沫细胞形成减少[33]。ABCA1 是一种跨膜蛋白,能够促进游离胆固醇流出并与载脂蛋白结合,产生高密度脂蛋白颗粒,有研究发现上调 HDAC3 表达,能够抑制 ABCA1 的表达,从而导致脂质进一步沉积[34]。此外,近期发现内皮-间质转化(Endothelial to mesenchymal transition, EndMT)在介导动脉粥样硬化中炎症反应和斑块的进展[35],而 HDAC3 通过调控炎症反应,诱导 EndMT 的表达[36]。

2.8. HDAC3 抑制剂

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI),其具有增加细胞内组蛋白的乙酰化程度,影响相关基因表达。目前国内的 HDACI 主要针对第 I、II、IV 类,与 Zn²⁺结合的官能团的化学结构主要包括羟肟酸类、环四肽类、短链脂肪酸和苯酰胺类。HDACI 已在多种疾病中应用,如癌症、神经退行性疾病、炎症性疾病、心血管疾病,其展示了强大的抗炎性[37]。近年来运用 HDACI 治疗一些慢性炎症疾病或退行性疾病,有着很好的安全性,如丙戊酸,是癫痫首先药物,也可作为 HIV、肿瘤疾病的辅助药物[23]。遗憾的是,HDACI 在 AAA 中的运用和相关研究较少,其中的相关机制仍需要进一步探索。

AAA 的发病机制复杂,且目前缺乏针对性治疗药物。而通过合理抑制 HDAC3,可以有效恢复 HDAC 的转录调节作用、提高染色质的乙酰化水平、活化特定的基因表达、抑制血管平滑肌细胞凋亡并改善内皮细胞功能,从而有效控制 AAA 病理进程。虽然目前仍处在探索阶段,但随着研究不断深入,相信在不久的将来,可以研制出以 HDAC3 为靶点的药物去治疗 AAA。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目(2024Y907)。

参考文献

- [1] 张江锋,覃晓.腹主动脉瘤发病机制的研究[J].广西医科大学学报,2020,37(2):309-314.
- [2] Emmett, M.J. and Lazar, M.A. (2018) Integrative Regulation of Physiology by Histone Deacetylase 3. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 102-115. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0076-0>
- [3] 龙殿飞,李娜,薛世珊,等.组蛋白去乙酰化酶抑制剂在心血管疾病中的治疗潜力[J].心血管病学进展,2021,42(10):933-936.
- [4] 蒋佳文,李善高.组蛋白去乙酰化酶与炎症性疾病[J].浙江医学,2024,46(7):776-780.
- [5] 吴佳,王海洋.腹主动脉瘤的发病机制研究进展[J].医学综述,2019,25(6):1110-1116.
- [6] Krishna, S.M., Dear, A.E., Norman, P.E. and Golledge, J. (2010) Genetic and Epigenetic Mechanisms and Their Possible Role in Abdominal Aortic Aneurysm. *Atherosclerosis*, **212**, 16-29. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.008>
- [7] Accarino, G., Giordano, A.N., Falcone, M., Celano, A., Vassallo, M.G., Fornino, G., et al. (2023) Abdominal Aortic Aneurysm: Natural History, Pathophysiology and Translational Perspectives. *Translational Medicine UniSa*, **24**, Article 6. <https://doi.org/10.37825/2239-9747.1037>
- [8] Branchetti, E., Poggio, P., Sainger, R., Shang, E., Grau, J.B., Jackson, B.M., et al. (2013) Oxidative Stress Modulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype via CTGF in Thoracic Aortic Aneurysm. *Cardiovascular Research*, **100**, 316-324. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt205>
- [9] Petsophonsakul, P., Furmanik, M., Forsythe, R., Dweck, M., Schurink, G.W., Natour, E., et al. (2019) Role of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching and Calcification in Aortic Aneurysm Formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **39**, 1351-1368. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.312787>
- [10] Okamoto, H., Fujioka, Y., Takahashi, A., Takahashi, T., Taniguchi, T., Ishikawa, Y., et al. (2006) Trichostatin A, an Inhibitor of Histone Deacetylase, Inhibits Smooth Muscle Cell Proliferation via Induction of P21^{WAF1}. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **13**, 183-191. <https://doi.org/10.5551/jat.13.183>
- [11] Li, X., Chen, M., Chen, X., He, X., Li, X., Wei, H., et al. (2024) TRAP1 Drives Smooth Muscle Cell Senescence and Promotes Atherosclerosis via HDAC3-Primed Histone H4 Lysine 12 Lactylation. *European Heart Journal*, **45**, 4219-4235. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae379>

- [12] McDonald, O.G. and Owens, G.K. (2007) Programming Smooth Muscle Plasticity with Chromatin Dynamics. *Circulation Research*, **100**, 1428-1441. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000266448.30370.a0>
- [13] Zhong, X., Wei, X., Xu, Y., Zhu, X., Huo, B., Guo, X., *et al.* (2024) The Lysine Methyltransferase SMYD2 Facilitates Neointimal Hyperplasia by Regulating the HDAC3-SRF Axis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **14**, 712-728. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.11.012>
- [14] Sun, J., Deng, H., Zhou, Z., Xiong, X. and Gao, L. (2018) Endothelium as a Potential Target for Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article 6306542. <https://doi.org/10.1155/2018/6306542>
- [15] 李双月, 刘淇麒, 冯馨锐, 等. 组蛋白去乙酰化酶 3 与血管内皮细胞的关系[J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(3): 201-203.
- [16] Zampetaki, A., Zeng, L., Margariti, A., Xiao, Q., Li, H., Zhang, Z., *et al.* (2010) Histone Deacetylase 3 Is Critical in Endothelial Survival and Atherosclerosis Development in Response to Disturbed Flow. *Circulation*, **121**, 132-142. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.890491>
- [17] Wang, Y., Chen, T., Yan, H., Qi, H., Deng, C., Ye, T., *et al.* (2013) Role of Histone Deacetylase Inhibitors in the Aging of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **114**, 2231-2239. <https://doi.org/10.1002/jcb.24569>
- [18] Pons, D., de Vries, F.R., van den Elsen, P.J., Heijmans, B.T., Quax, P.H.A. and Jukema, J.W. (2008) Epigenetic Histone Acetylation Modifiers in Vascular Remodelling: New Targets for Therapy in Cardiovascular Disease. *European Heart Journal*, **30**, 266-277. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn603>
- [19] Márquez-Sánchez, A.C. and Koltsova, E.K. (2022) Immune and Inflammatory Mechanisms of Abdominal Aortic Aneurysm. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 989933. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.989933>
- [20] Li, J., Zhai, Y. and Tang, M. (2024) Integrative Function of Histone Deacetylase 3 in Inflammation. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09077-x>
- [21] DiDonato, J.A., Mercurio, F. and Karin, M. (2012) NF- κ B and the Link between Inflammation and Cancer. *Immunological Reviews*, **246**, 379-400. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2012.01099.x>
- [22] Saito, T., Hasegawa, Y., Ishigaki, Y., Yamada, T., Gao, J., Imai, J., *et al.* (2012) Importance of Endothelial NF- κ B Signalling in Vascular Remodelling and Aortic Aneurysm Formation. *Cardiovascular Research*, **97**, 106-114. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs298>
- [23] Leus, N.G., Zwinderman, M.R. and Dekker, F.J. (2016) Histone Deacetylase 3 (HDAC 3) as Emerging Drug Target in NF- κ B-Mediated Inflammation. *Current Opinion in Chemical Biology*, **33**, 160-168. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.06.019>
- [24] Travers, J.G., Wennersten, S.A., Peña, B., Bagchi, R.A., Smith, H.E., Hirsch, R.A., *et al.* (2021) HDAC Inhibition Reverses Preexisting Diastolic Dysfunction and Blocks Covert Extracellular Matrix Remodeling. *Circulation*, **143**, 1874-1890. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046462>
- [25] Lazaropoulos, M.P. and Elrod, J.W. (2023) Cardiac Fibrosis Mitigated by an Endogenous Negative Regulator of HDAC. *Circulation Research*, **133**, 252-254. <https://doi.org/10.1161/circresaha.123.323211>
- [26] Joviliano, E.E., Ribeiro, M.S. and Tenorio, E.J.R. (2017) MicroRNAs and Current Concepts on the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysm. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, **32**, 215-224. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2016-0050>
- [27] 唐红悦, 刘欣, 向紫萍, 等. miR-10b-5p 在腹主动脉瘤患者血清的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2024, 50(7): 657-661.
- [28] Jing, J., Chang, M., Jiang, S., Wang, T., Sun, Q., Yang, J., *et al.* (2023) Clinical Value of Serum miR-1-3p as a Potential Circulating Biomarker for Abdominal Aortic Aneurysm. *Annals of Medicine*, **55**, Article 2260395. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2260395>
- [29] Boon, R.A. and Dimmeler, S. (2011) Micrnas and Aneurysm Formation. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **21**, 172-177. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.05.005>
- [30] Ji, L., Chen, S., Gu, G., Wang, W., Ren, J., Xu, F., *et al.* (2021) Discovery of Potential Biomarkers for Human Atherosclerotic Abdominal Aortic Aneurysm through Untargeted Metabolomics and Transcriptomics. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, **22**, 733-745. <https://doi.org/10.1631/jzus.b2000713>
- [31] Toghiani, B.J., Saratzis, A. and Bown, M.J. (2017) Abdominal Aortic Aneurysm—An Independent Disease to Atherosclerosis? *Cardiovascular Pathology*, **27**, 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.01.008>
- [32] Jiang, L., Yu, X., Chen, J., Hu, M., Zhang, Y., Lin, H., *et al.* (2022) Histone Deacetylase 3: A Potential Therapeutic Target for Atherosclerosis. *Aging and disease*, **13**, 773-786. <https://doi.org/10.14336/ad.2021.1116>
- [33] Hoeksema, M.A., Gijbels, M.J., Van den Bossche, J., van der Velden, S., Sijm, A., Neele, A.E., *et al.* (2014) Targeting

- Macrophage Histone Deacetylase 3 Stabilizes Atherosclerotic Lesions. *EMBO Molecular Medicine*, **6**, 1124-1132. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404170>
- [34] Yu, X., Deng, W., Chen, J., Xu, X., Liu, X., Chen, L., *et al.* (2020) LncRNA knq1ot1 Promotes Lipid Accumulation and Accelerates Atherosclerosis via Functioning as a ceRNA through the miR-452-3p/HDAC3/ABCA1 Axis. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 1043. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03263-6>
- [35] Singh, B., Cui, K., Eisa-Beygi, S., Zhu, B., Cowan, D.B., Shi, J., *et al.* (2024) Elucidating the Crosstalk between Endothelial-to-Mesenchymal Transition (EndoMT) and Endothelial Autophagy in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Vascular Pharmacology*, **155**, Article 107368. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2024.107368>
- [36] Chen, L., Shang, C., Wang, B., Wang, G., Jin, Z., Yao, F., *et al.* (2021) HDAC3 Inhibitor Suppresses Endothelial-to-Mesenchymal Transition via Modulating Inflammatory Response in Atherosclerosis. *Biochemical Pharmacology*, **192**, Article 114716. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114716>
- [37] Dinarello, C.A., Fossati, G. and Mascagni, P. (2011) Histone Deacetylase Inhibitors for Treating a Spectrum of Diseases Not Related to Cancer. *Molecular Medicine*, **17**, 333-352. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00116>