DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0640　　**文章编号** 1671-8852(2025)01-0001-07

溴结构域蛋白4抑制剂JQ1在急性心肌梗死中的作用及机制研究

刘雨婷　邱宏亮　车　妍　唐其柱
武汉大学人民医院心血管内科/代谢与相关慢病湖北省重点实验室　湖北　武汉　430060

摘要　目的：探究溴结构域蛋白4(BRD4)抑制剂JQ1在急性心肌梗死(心梗，AMI)中的作用及机制。方法：(1)动物模型：C57BL/6J雄性小鼠通过冠状动脉前降支(LAD)结扎手术构建MI模型。JQ1溶入相应载体溶剂(DMSO∶10%β-环糊精＝1∶4)，术后2周隔日以50 mg/kg浓度腹腔注射，小鼠随机分为4组：对照＋溶剂组、对照＋JQ1组、心梗＋溶剂组、心梗＋JQ1组，每组6只。造模终点取小鼠心脏和血清作病理和生化分析。测量心脏大体和心功能指标；HE染色观察心肌形态学变化；DHE染色检测心肌ROS水平；ELISA检测心肌组织炎症和氧化应激水平；RT-PCR和Western Blot检测心肌损伤和氧化应激水平。(2)细胞模型：分离和培养原代新生大鼠心肌细胞(NRCMs)，经过氧化氢(H_2O_2，150 μmol/L)刺激12 h构建细胞氧化应激损伤模型，对照组使用等量PBS，JQ1以0.5 μmol/L浓度溶于0.1%DMSO中，细胞分为4组：PBS组、PBS＋JQ1组、H_2O_2组、H_2O_2＋JQ1组。Western Blot检测胞质氧化应激相关蛋白水平和细胞核Nrf2表达水平。结果：(1)动物实验结果：JQ1治疗显著改善心肌损伤和炎症反应($P<0.05$)。JQ1治疗逆转心梗小鼠心功能恶化和心脏结构紊乱($P<0.05$)。JQ1治疗缓解心梗小鼠的心脏氧化应激水平($P<0.05$)。(2)细胞实验结果：JQ1减轻H_2O_2诱导的心肌细胞氧化应激损伤，提高心肌抗氧化的水平。机制上，JQ1可上调细胞核Nrf2的蛋白水平，促进Nrf2的核转位和下游抗氧化基因的表达。结论：JQ1通过靶向Nrf2-Keap1通路，改善急性心肌梗死的心肌损伤、炎症反应和氧化应激损伤。

关键词　急性心肌梗死；JQ1；Nrf2；氧化应激；炎症反应
中图分类号　R54
文献标识码　A　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID)：**

Role and mechanism of the inhibitor of bromodomain protein 4 JQ1 in acute myocardial infarction

LIU Yuting, QIU Hongliang, CHE Yan, TANG Qizhu
Dept. of Cardiovascular Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University & Hubei Provincial Key Laboratory of Metabolism and Related Chronic Diseases, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the role and mechanism of bromodomain-containing protein 4 (BRD4) inhibitor JQ1 in acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** (1) *In vivo* model: MI model was established in C57BL/6J male mice through anterior descending coronary artery (LAD) ligation surgery. JQ1 was dissolved into the corresponding carrier solvent (DMSO∶10% β-cyclodextrin＝1∶4) and injected intraperitoneally at a concentration of 50 mg/kg every other day 2 weeks after surgery. The mice were randomly divided into 4 groups: control ＋ solvent group, control ＋ JQ1 group, myocardi-

课题来源：国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目(编号：U22A20269)；国家重点研发计划资助项目(编号：2018YFC1311300)
作者简介：刘雨婷，女，2000—，医学硕士生，主要从事心力衰竭与心肌重构研究，E-mail：liuyuting@whu.edu.cn
通信作者：唐其柱，男，1963—，医学博士，教授，博士生导师，主要从事心力衰竭与心肌重构研究，E-mail：qztang@whu.edu.cn

al infarction + solvent group, and myocardial infarction + JQ1 group, with 6 animals in each group. Mouse hearts and serum samples were collected for pathological and biochemical analysis. The gross cardiac and cardiac function indicators were measured; HE staining was used to observe myocardial morphological changes; DHE staining was used to detect myocardial ROS levels; ELISA was used to detect myocardial tissue inflammation and oxidative stress levels; RT-PCR and Western Blot were used to detect myocardial damage and oxidative stress levels. (2) *In vitro* model: Primary newborn rat cardiomyocytes (NRCMs) were isolated cultured and stimulated with hydrogen oxide (H_2O_2, 150 μmol/L) for 12 hours to construct a cell oxidative stress injury model. An equal amount of PBS was used in the control group, and JQ1 was dissolved in 0.1% DMSO at a concentration of 0.5 μmol/L, so the cells were divided into 4 groups: PBS group, PBS+JQ1 group, H_2O_2 group, H_2O_2+JQ1 group. Western Blot was adopted to detect the cytoplasmic oxidative stress-related proteins′ levels and nuclear Nrf2 expression levels. **Results:** (1) *In vivo* model: JQ1 treatment significantly improved myocardial damage and inflammatory response, reversed the deterioration of cardiac function and cardiac structural disorder in mice with MI and alleviated cardiac oxidative stress levels in mice with MI ($P<0.05$). (2) *In vitro* model: JQ1 reduced H_2O_2-induced oxidative stress damage in cardiomyocytes ($P<0.05$). Mechanistically, JQ1 can upregulate the protein level of Nrf2 in the nucleus, and promote the nuclear translocation of Nrf2 and the expression of downstream antioxidant genes. **Conclusion:** JQ1 improves myocardial damage, inflammatory response and oxidative stress damage in acute myocardial infarction by targeting the Nrf2-Keap1 pathway.

Key Words Acute Myocardial Infarction; JQ1; Nrf2; Oxidative Stress; Inflammatory Response

急性心肌梗死(急性心梗;acute myocardial infarction,AMI)是指在冠脉病变基础上,冠脉血供突然减少或中断从而导致的急性心肌缺血性坏死。随着全球人口的老龄化进程加剧,急性心肌梗死的发病率及死亡率的趋势逐年增加,全球每年有超过700万的人群死于急性心肌梗死[1]。近30年来,我国心肌梗死发病率和死亡率快速增长,严重增加了居民经济负担、健康风险及社会压力。急性心肌梗死的发病机制和病理生理学复杂,伴随着严重的心脏血流动力学改变,涉及炎症、凋亡、氧化应激、免疫代谢等多个方面。因此研究急性冠脉综合征,特别是急性心肌梗死的治疗措施,提高患者生活质量,延缓患者寿命是亟待解决的重要问题。

BRD4全称为bromodomain-containing protein 4,即溴结构域蛋白4,属于表观遗传调控基因BET家族成员,目前研究发现BRD4驱动的癌基因会促进肿瘤细胞增殖、上皮-间质转化、遗传不稳定性,进而增加临床化疗耐药性[2,3]。JQ1作为一种选择性溴结构域抑制剂,可以通过与BRD4特异性结合,阻断其生物学功能,在癌症治疗中展现出积极的作用[4-6]。近年来其逐渐显示出对心脏的保护作用,最近研究证实抑制BRD4可减轻胸主动脉缩窄引起的心肌肥厚和心力衰竭[7]。同时JQ1通过抑制BRD4进而促进PINK1/Parkin介导的有丝分裂,对糖尿病心脏具有一定的修复作用[8]。然而,JQ1在心肌梗死中的作用及其机制尚不清楚,本研究旨在深入探索JQ1在急性心肌梗死中的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 C57BL/6J雄性小鼠(8周龄,23~25 g)购自中国医学科学院实验动物研究所(北京,中国),小鼠于屏障环境(温度:20~25 ℃;湿度:50%±5%)中给予充分水和食物适应性喂养1周后进行造模处理。所有动物饲养过程符合相应卫生管理要求,且所有动物实验经武汉大学人民医院动物饲养与利用委员会批准(批准号:WDRM-20230705E)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物模型 选取8周龄野生型(WT)雄性小鼠各24只,随机均分为4组:对照+溶剂组、对照+JQ1组、心梗+溶剂组、心梗+JQ1组,每组6只;小鼠经药物麻醉、气管插管、呼吸机辅助呼吸后,在

显微镜下暴露冠状动脉前降支(LAD)，于左心耳下缘 2 mm 处进针阻断 LAD 血流以建立小鼠心肌梗死模型。将 JQ1 溶入相应载体溶剂[二甲基亚砜(DMSO)∶10%β-环糊精＝1∶4]，术后 2 周隔日以 50 mg/kg 浓度腹腔注射入小鼠体内，对照组给予等体积的载体溶剂。造模终点取所有小鼠心脏和血清作病理和生化分析，同时测量各组小鼠心重/胫骨长(HW/TL)、肺重/胫骨长(LW/TL)。

1.2.2　超声心动图　小鼠经 1.5% 的异氟醚麻醉后，使用 10 MHz 线阵超声换能器，配备 30 MHz 探头(Vevo 3100 系统，视觉超音速)经胸超声心动图分析小鼠的心脏功能，计算相关超声心动图参数，包括左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)、左室收缩末期内径(LVIDS)和左室舒张末期内径(LVIDD)，至少选取 5 个连续心动周期计算平均值。

1.2.3　组织学染色　心脏在 10% 多聚甲醛中固定后脱水包埋，连续切片为厚度约 5 μm 的心脏切片，通过苏木精伊红(H&E)染色观察心脏组织学形态，使用荧光显微镜(奥林巴斯 DX51，日本)观察后利用 Image-Pro Plus 版本 6.0(美国马里兰州)进行图像分析。

1.2.4　原代心肌细胞的分离与培养　取出生 1～2 d 的新生 SD 大鼠心脏组织细分为 1～3 mm 的碎片，经 0.125% 胰酶-EDTA(2520-072，美国 Gibco)消化 15 min 并重复 5 次，并收集在含有 20% 胎牛血清的 Dulbecco′s 改良 Eagle′s 培养基/F-12(C11330500BT，美国 Gibco)中。消化后的细胞离心后过滤，孵育 90 min 并去除非心肌细胞培养 24 h 后，将细胞接种于含 10% 胎牛血清的新鲜 DMEM/F12 中培养后获得新生大鼠心肌细胞(NRCMs)。

1.2.5　细胞模型　NRCMs 经过氧化氢(H_2O_2，150 μmol/L)刺激 12 h 构建细胞氧化应激损伤模型，对照组使用等量 PBS，JQ1 以 0.5 μmol/L 浓度溶于 0.1%DMSO 中，将上述细胞分为 4 组：PBS 组、PBS＋JQ1 组、H_2O_2 组、H_2O_2＋JQ1 组，每组作为一个独立的样本，每个实验至少重复 3 次。

1.2.6　活性氧水平检测　病理组织切片活性氧水平则通过 DHE 染色进行检测，实验结果通过荧光显微镜(奥林巴斯 DX51，日本)获取，经 Image-Pro Plus 版本 6.0(美国马里兰州)进行分析。

1.2.7　生化分析　各组小鼠眶静脉取血后离心提取上层血清检测血心肌损伤标志物 LDH 和 CK-MB，炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF-α。

1.2.8　蛋白免迹印迹(Western Blot)　用 RIPA 裂解缓冲液处理心肌组织和 NRCMs 进行蛋白提取并定量，核蛋白则通过试剂盒(碧云天，P0027)提取，继而每孔上样约 50 μmol/L 蛋白样品后进行聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳，转膜，封闭，一抗孵育过夜后二抗孵育 1 h，最后显影曝光分析 NQO1、SOD2、HO-1、Nrf2、Keap1、Lamin B1、β-tubulin 蛋白水平。使用的抗体列在表 1 中。

表 1　抗体信息列表

抗体	公司	货号	稀释比例
NQO1	Cell Signaling Technology	62262	1∶1 000
SOD2	Cell Signaling Technology	13141	1∶1 000
HO-1	Abcam	ab13243	1∶1 000
Nrf2	Cell Signaling Technology	12721	1∶1 000
Keap1	Proteintech	M2243	1∶1 000
Lamin B1	Proteintech	12987-1-AP	1∶1 000
GAPDH	Cell Signaling Technology	2118	1∶1 000

1.2.9　实时定量 PCR 检测(RT-PCR)　利用 TRIzol®试剂从心脏组织或细胞中提取总 RNA，并使用合成试剂盒进行逆转录后采用实时定量聚合酶链式反应检测系统(Roche，04896866001)检测 *Nppa*、*Nppb*、*NQO1* 和 *HO-1* 信使 RNA(mRNA)表达水平，所用的引物列在表 2 中。

表 2　RT-PCR 引物序列

基因	种属	上游序列(5′—3′)	下游序列(5′—3′)
Nppa	小鼠	ACCTGCTAGACCACCTGGAG	CCTTGGCTGTTATCTTCGGTACCGG
Nppb	小鼠	GTCAGTCGTTTGGGCTGTAAC	AGACCCAGGCAGAGTCAGAA
Nqo1	小鼠	TAGCCTGTAGCCAGCCCTAA	ACAATCAGGGCTCTTCTCGC
Ho-1	小鼠	GAAATCATCCCTTGCACGCC	CCTGAGAGGTCACCCAGGTA
β-actin	小鼠	GATATCGCTGCGCTGGTCG	CATTCCCACCATCACACCCT

1.3　统计学方法　上述所有实验分组随机化，实验数据使用 GraphPad Prism 8 进行分析，并以均数±标准差表示。Tukey 的后置检验来分析多组之间的比较，而使用 *t* 检验来评估两组之间的比较，$P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠模型的建立和各组小鼠心肌损伤水平比较 JQ1的分子式为$C_{23}H_{25}CIN_4O_2S$,分子量约为457 g/mol(图1A)。示意图所示动物模型的建立:C57野生型小鼠通过结扎冠状动脉左前降支构建心梗小鼠模型,将JQ1溶入载体溶剂中(DMSO:10%β-环糊精=1:4),隔日以50 mg/kg的浓度小鼠腹腔注射持续给药2周,对照组则给予等体积的载体溶剂(图1B)。通过试剂盒检测各组小鼠的心肌损伤标志物。与对照组相比,心梗组小鼠LDH、CK-MB水平均显著升高($P<0.05$),JQ1治疗能显著减轻心梗小鼠的心肌损伤水平($P<0.05$,图1C、1D)。RT-PCR结果显示,心梗组小鼠心脏*Nppa*、*Nppb*的mRNA水平明显上调($P<0.05$),而JQ1治疗能显著下调其表达水平($P<0.05$,图1E、1F)。以上结果提示JQ1能改善心梗小鼠的心肌损伤。

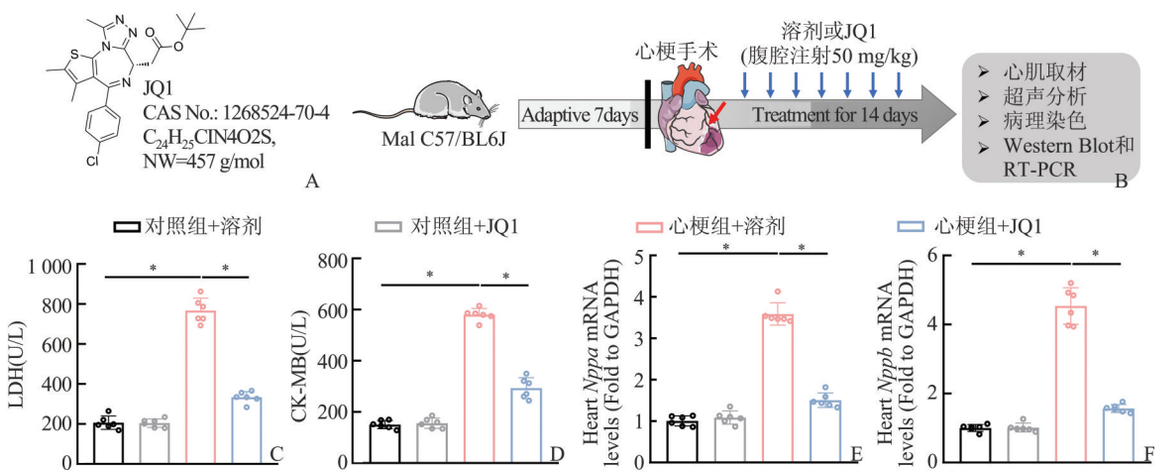


图1 动物造模流程和JQ1对心肌梗死后心肌损伤的影响

A. JQ1的分子结构;B. 动物实验造模流程;C、D. ELISA检测心肌损伤标志物LDH、CK-MB水平;E、F. *Nppa*、*Nppb*的mRNA表达水平,以GAPDH为内参进行定量分析与对照+溶剂组比较。*$P<0.05$,$n=6$

2.2 各组小鼠心脏超声心动图指标水平比较 超声心动图结果显示,与对照组相比,心梗组小鼠心功能显著恶化,LVEF、LVFS明显降低($P<0.05$),LVIDS、LVIDD显著升高($P<0.05$),JQ1治疗可以明显上调心梗小鼠的LVEF、LVFS,改善LVIDS、LVIDD($P<0.05$,图2A~2D),这表明JQ1治疗可以改善心梗小鼠的心功能。

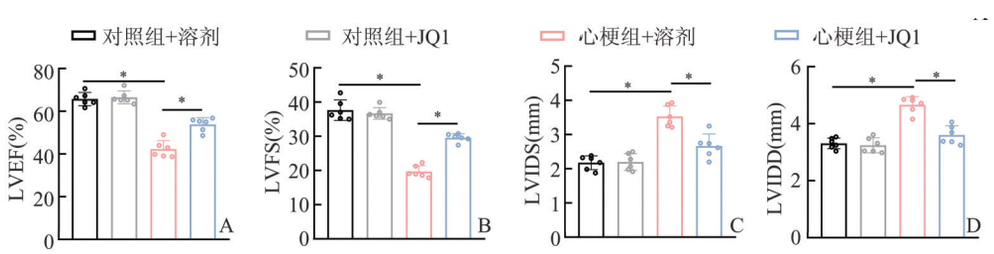


图2 JQ1改善急性心肌梗死后心功能

A. 左室射血分数(LVEF)的定量分析;B. 左室短轴缩短率(LVFS)的定量分析;C. 左室收缩末期内径(LVIDS)的定量分析;D. 左室舒张末期内径(LVIDD)的定量分析。*$P<0.05$,$n=6$

2.3 各组小鼠心脏结构和心脏大体水平比较 HE染色结果显示,对照组小鼠心肌细胞排列有序,分布均匀,结构清晰,心梗小鼠心肌细胞排列紊乱、分布不规则,结构破坏,而JQ1治疗明显改善了心梗小鼠心肌纤维和心肌细胞的排列分布及形态结构(图3A)。大体取材结果显示,与对照组相比,心梗小鼠心重/胫骨长(HW/TL)和肺重/胫骨长(LW/TL)显著增加($P<0.05$),而JQ1治疗后,显著下调了小鼠HW/TL,LW/TL的水平(P均<0.05),这进一步验证了JQ1治疗可减轻心梗造成的心肌损伤($P<0.05$,图3B、3C)。

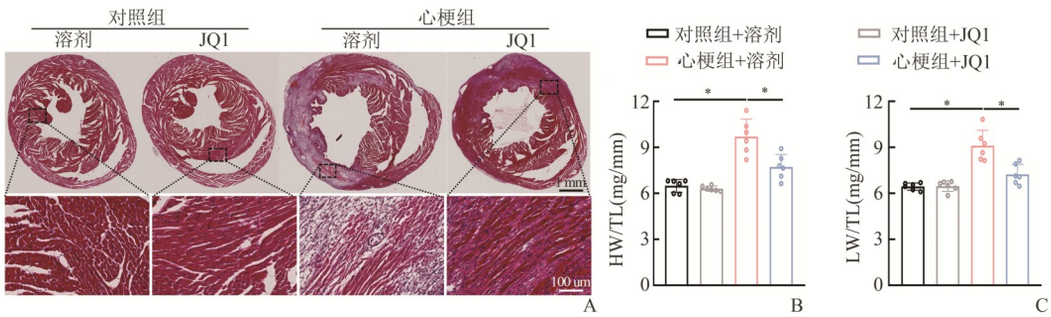


图 3　JQ1 对各组小鼠心脏大体形态的影响

A. HE 染色检测心肌形态学变化；B、C. 小鼠心重/胫骨长（HW/TL）、肺重/胫骨长（LW/TL）的定量分析。$^{*}P<0.05$，$n=6$

2.4　各组小鼠心肌炎症水平比较　ELISA 试剂盒检测各组小鼠的炎症因子表达水平。结果显示，与对照组相比，心梗组小鼠心肌 IL-1β、IL-6、TNF-α 的水平显著上调（$P<0.05$），而 JQ1 治疗可以显著减轻其表达水平（$P<0.05$，图 4A～4C）。提示 JQ1 可以抑制心梗小鼠的心肌炎症水平。

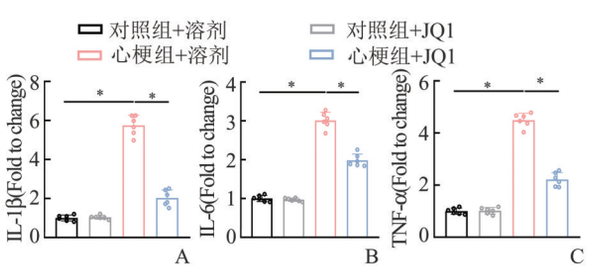


图 4　JQ1 对各组小鼠炎症因子表达的影响

A～C. 炎症因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 表达水平的定量分析。$^{*}P<0.05$，$n=6$

2.5　各组小鼠心肌氧化应激损伤水平比较　DHE 染色结果显示，与对照组小鼠相比，心梗组小鼠心脏 ROS 水平明显上调（$P<0.05$），而 JQ1 治疗显著减轻了其 ROS 水平（$P<0.05$，图 5A）。Western Blot 结果表明，心梗组小鼠 NQO1、HO-1、SOD2 的蛋白表达水平显著低于对照组（$P<0.05$）；JQ1 治疗显著上调心梗小鼠的 NQO1、HO-1、SOD2 的蛋白表达水平（$P<0.05$，图 5B～5C）。RT-PCR 结果显示，与对照组相比，心梗小鼠的 NQO1、HO-1 的 mRNA 水平显著下调（$P<0.05$），JQ1 治疗显著上调了其表达水平（$P<0.05$，图 5D～5E）。为了探究各组小鼠心肌氧化应激损伤的水平，进一步检测了心肌 MDA 和 GSSG/GSH 的水平。与对照组相比，心梗小鼠 MDA 和 GSSG/GSH 水平显著上调（$P<0.05$），JQ1 处理显著下调了心梗小鼠的 MDA 和 GSSG/GSH 水平（$P<0.05$，图 5F～5G）。以上结果提示 JQ1 治疗能减轻心梗小鼠的氧化应激损伤。

2.6　JQ1 通过靶向 Nrf2-Keap1 通路减轻 H_2O_2 诱导的氧化应激损伤　Western Blot 结果表明，与 PBS＋DMSO 组相比，H_2O_2＋DMSO 组心肌细胞的 NQO1、HO-1、SOD2 的蛋白表达水平显著下调（$P<0.05$），而 JQ1 干预能显著上调上述蛋白水平（$P<0.05$，图 6A、6B）。为了进一步探究 JQ1 减轻氧化应激损伤的机制，通过试剂盒分离提取胞质蛋白和核蛋白。Western Blot 结果表明，H_2O_2 刺激能显著下调胞质和胞核中的 Nrf2 的蛋白水平（$P<0.05$），显著上调 Keap1 的蛋白水平（$P<0.05$）；而 JQ1 干预能部分逆转上述变化，显著提高细胞核 Nrf2 的蛋白水平（$P<0.05$，图 6C、6D），这表明 JQ1 能促进 Nrf2 的核转位并上调 NQO1、HO-1、SOD2 等抗氧化基因的表达。

3　讨论

急性心肌梗死发病率高，并发症复杂，给个人和国家带来了沉重的社会经济负担[9]。尽管目前有众多治疗方法，但心肌梗死患者常常会发展为终末心衰阶段，治疗手段有限。因此，积极寻找急性心肌梗死潜在的治疗靶点和药物意义重大。既往研究表明，JQ1 可以减轻压力超负荷诱导的心力衰竭和心肌肥厚[10, 11]。在本研究中，我们通过结扎心脏左前降支构建小鼠急性心肌梗死模型，探究了 JQ1 在急性心肌梗死中的作用和机制。研究结果表明，JQ1 可以减轻急性心肌梗死诱导的心肌损伤和心功能障碍，可能作为急性心肌梗死潜在的治疗药物。

急性心肌梗死的病程机制复杂，但发生发展过程中有着共同的病理生理反应。心肌细胞损伤、心功能恶化、过度炎症反应等病理变化对急性心肌梗死的预后结局至关重要[12]。既往研究表明，JQ1 可以减轻氧化应激诱导的视网膜炎症和变性[13]。我们的结果显示，JQ1 可以显著降低心肌中 IL-1β、

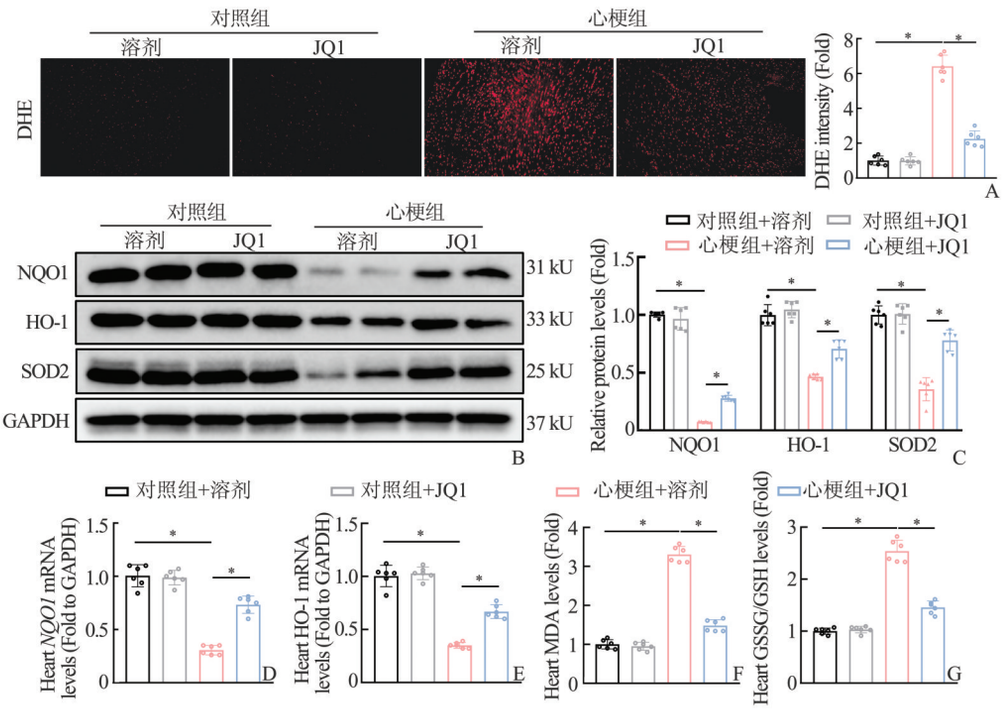


图 5　JQ1 减轻小鼠急性心肌梗死的氧化应激损伤

A. DHE 染色检测心脏 ROS 水平及荧光强度定量分析；B、C. Western Blot 检测心肌氧化应激相关蛋白 NQO1、HO-1、SOD2 的表达水平及相对定量分析；D、E. NQO1、HO-1 的 mRNA 表达水平；F、G. 心脏 MDA 和 GSSG/GSH 水平。$^*P<0.05$，$n=6$

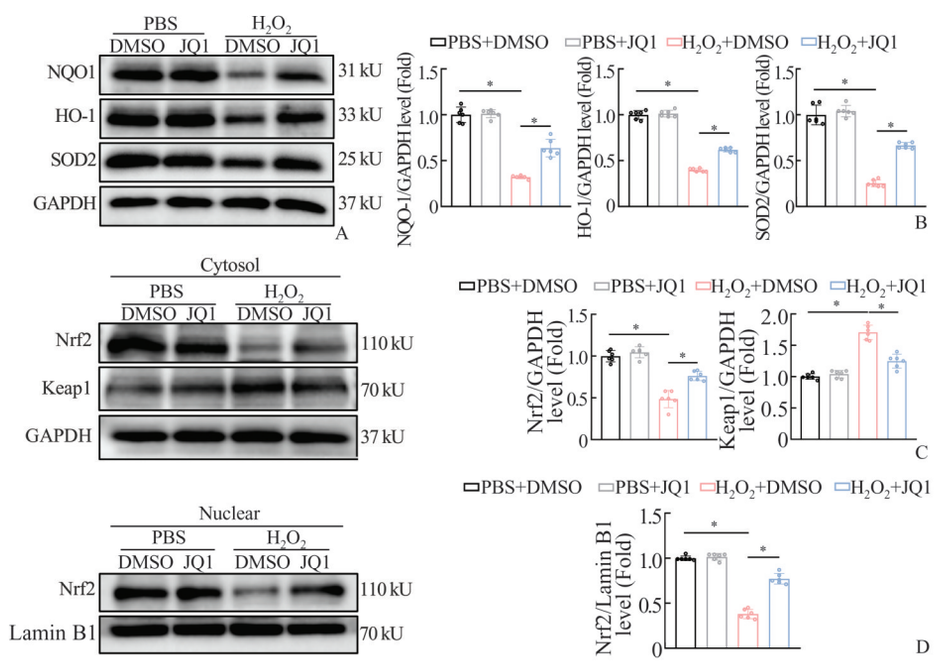


图 6　JQ1 减轻 H_2O_2 诱导的 NRCMs 氧化应激损伤并诱导 Nrf2 核转位

A、B. Western Blot 检测氧化应激相关蛋白 NQO1、HO-1、SOD2 的表达水平及相对定量分析；C. 各组细胞胞质蛋白 Nrf2 和 Keap1 的表达水平及相对定量分析；D. 各组细胞核蛋白 Nrf2 的表达水平及相对定量分析。$^*P<0.05$，$n=6$

IL-6、TNF-α 等炎症因子的表达水平，下调心梗后 LDH、CK-MB 的水平，逆转心梗小鼠的心功能恶化。

氧化应激损伤在各阶段急性心肌梗死的病理和生化机制中起着关键的作用，多项研究提示靶向氧化应激，维持氧化还原稳态，清除过多的活性氧

可以减轻急性心梗后心肌损伤[14, 15]。近期有报道显示，JQ1通过抑制氧化应激减轻慢性肾损伤中的线粒体功能障碍，发挥有益作用[16]。在众多的抗氧化系统中，内源性抗氧化系统Nrf2-Keap1信号通路发挥了最关键的作用，靶向Nrf2可以减轻急性心肌梗死诱导的心功能恶化[15, 17]。本研究结果表明，JQ1可以显著改善急性心肌梗死诱导的氧化应激损伤，清除过多的活性氧，避免心肌细胞损伤。Western Blot结果表明，JQ1均可以部分逆转急性心肌梗死和H_2O_2刺激诱导的NQO1、HO-1、SOD2的蛋白水平，发挥抗氧化的作用。机制研究表明，JQ1通过靶向Nrf2-Keap1通路，促进胞质Nrf2的解离，从而促进Nrf2的核转位和下游抗氧化基因NQO1、HO-1、SOD2的表达，起到减轻急性心肌梗死氧化应激的作用。

综上所述，溴结构域蛋白4抑制剂JQ1通过靶向Nrf2-Keap1信号通路，减轻急性心肌梗死诱导的氧化应激损伤，发挥心脏保护作用。本研究首次提出JQ1能改善急性心肌梗死，为临床急性心肌梗死患者的治疗提供了潜在的治疗靶点。

参考文献

[1] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction [J]. Lancet, 2017, 389(10065): 197-210.

[2] Yamazaki M, Hino S, Usuki S, et al. YAP/BRD4-controlled ROR1 promotes tumor-initiating cells and hyperproliferation in pancreatic cancer [J]. EMBO J, 2023, 42(14): e112614.

[3] Cameron DP, Grosser J, Ladigan S, et al. Coinhibition of topoisomerase 1 and BRD4-mediated pause release selectively kills pancreatic cancer via readthrough transcription [J]. Sci Adv, 2023, 9(41): eadg5109.

[4] Liu X, Li Z, Wang Z, et al. Chromatin remodeling induced by arid1a loss in lung cancer promotes glycolysis and confers JQ1 vulnerability [J]. Cancer Res, 2022, 82(5): 791-804.

[5] Huang Y, Durall RT, Luong NM, et al. EZH2 synergizes with BRD4 - NUT to drive NUT carcinoma growth through silencing of key tumor suppressor genes [J]. Cancer Res, 2023,83(23):3956-3973.

[6] Efe G, Dunbar KJ, Sugiura K, et al. p53 gain-of-function mutation induces metastasis via Brd4 - dependent Csf - 1 expression [J]. Cancer Discov, 2023, 83(23): 3956-3973.

[7] Padmanabhan A, Alexanian M, Linares-Saldana R, et al. BRD4 (bromodomain-containing protein 4) interacts with GATA4 (GATA binding protein 4) to govern mitochondrial homeostasis in adult cardiomyocytes [J]. Circulation, 2020, 142(24): 2338-2355.

[8] Mu J, Zhang D, Tian Y, et al. BRD4 inhibition by JQ1 prevents high-fat diet-induced diabetic cardiomyopathy by activating PINK1/Parkin - mediated mitophagy *in vivo* [J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 149:1-14.

[9] Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz - Menger J, et al. Left ventricular remodelling post - myocardial infarction: Pathophysiology, imaging, and novel therapies [J]. Eur Heart J, 2022, 43(27): 2549-2561.

[10] Kim SY, Zhang X, Schiattarella GG, et al. Epigenetic reader BRD4 (bromodomain - containing protein 4) governs nucleus-encoded mitochondrial transcriptome to regulate cardiac function [J]. Circulation, 2020, 142(24): 2356-2370.

[11] Li Z, Guo Z, Lan R, et al. The poly(ADP - ribosyl)ation of BRD4 mediated by PARP1 promoted pathological cardiac hypertrophy [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(5): 1286-1299.

[12] Matter MA, Paneni F, Libby P, et al. Inflammation in acute myocardial infarction: The good, the bad and the ugly [J]. Eur Heart J, 2023,45(2):89-103.

[13] Zou M, Ke Q, Nie Q, et al. Inhibition of cGAS - STING by JQ1 alleviates oxidative stress-induced retina inflammation and degeneration [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(9): 1816-1833.

[14] Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 78.

[15] Mei L, Chen Y, Chen P, et al. Fibroblast growth factor 7 alleviates myocardial infarction by improving oxidative stress via PI3Kalpha/AKT - mediated regulation of Nrf2 and HXK2 [J]. Redox Biol, 2022, 56:102468.

[16] Rayego-Mateos S, Basantes P, Morgado-Pascual JL, et al. Bet protein inhibitor JQ1 modulates mitochondrial dysfunction and oxidative stress induced by chronic kidney disease [J]. Antioxidants (Basel), 2023,12(5):1130.

[17] Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(4): 295-317.

（2023-11-27 收稿）
编辑　孙孝云