·论 著·

H9C2 大鼠心肌细胞心衰模型中 G9a 与 BDNF 水平与心力衰竭的关系

闫 芳，廖红娟，薛正龙，刘自宁，步纪强，赵腾月*

（河北医科大学第二医院心脏外科，河北 石家庄 050000）

［摘要］ **目的** 构建心力衰竭（heart failure，HF）细胞模型，研究 H9C2 大鼠心肌细胞中常染色质组蛋白赖氨酸 N-甲基转移酶 2（euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2，EHMT2 或 G9a）通过组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸发生二甲基化（Histone H3K9 dimethylation，H3K9me2）调控脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）的表达，参与 HF 发生。**方法** 通过 H9C2 大鼠心肌细胞培养、传代、基因转染、氧糖剥夺（oxygen glucose deprivation，OGD）处理，构建 HF 细胞模型，应用逆转录定量聚合酶链式反应、免疫印迹法等方法检测 OGD 处理的 HF 细胞模型中、对照组中 G9a mRNA 的表达；检测 OGD 处理的 HF 细胞模型中敲低 G9a 后 BDNF mRNA 的表达量；检测 H9C2 细胞中，经 OGD 处理的 H9C2、敲低 G9a 后经 OGD 处理后的 H3K9me2 的表达量。**结果** G9a 在 OGD 处理的细胞模型中表达上调；敲低 G9a 基因后可抑制 OGD 处理后的 H9C2 大鼠心肌细胞的凋亡和损伤；敲低 G9a 通过抑制 BDNF 启动子的 H3K9me2 修饰促进 BDNF 的表达；敲低 BDNF 部分逆转 sh-G9a 通过激活酪氨酸激酶受体 B 信号通路来减轻心肌细胞凋亡和损伤。**结论** H9C2 大鼠心肌细胞 HF 模型中，G9a 通过 H3K9me2 调控 BDNF 的表达，参与 HF 的发展，可以为临床 HF 标志物研究提供思路。

［关键词］ 心力衰竭；脑源性神经营养因子；组蛋白赖氨酸 N-甲基转移酶 2 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2025.08.010

［中图分类号］ R541.62 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205(2025)08-0926-07

The relationship between G9a and BDNF levels and heart failure in heart failure model of H9C2 rat cardiomyocyte

YAN Fang, LIAO Hong-juan, XUE Zheng-long,
LIU Zi-ning, BU Ji-qiang, ZHAO Teng-yue*

(*Department of Cardiac Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050000, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To establish a heart failure (HF) cell model and to investigate the role of euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2 (G9a) in the progression of HF by regulating the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) through H3K9me2 in cardiomyocytes of H9C2 rats. **Methods** H9C2 rat cardiomyocytes were cultured, passed, gene transfected and oxygen glucose deprivation (OGD)-treated to establish the HF cell model. RT-qPCR and Western blot were used to detect the expression of G9a mRNA in the OGD-treated HF cell model and control group. The expression of BDNF mRNA in OGD-treated HF cell model after G9a knockout was detected. The expression of OGD-treated H9C2 and OGD-treated H3K9me2 after G9a knockout was detected in H9C2 cells. **Results** The expression of G9a was up-regulated in OGD-treated cell models. The apoptosis and injury of H9C2 rat cardiomyocytes

［收稿日期］2024－02－27

［基金项目］河北省医学科学研究课题计划(20240910)

［作者简介］闫芳(1980－)，女，河北石家庄人，河北医科大学第二医院副主任医师，医学博士，从事心脏外科重症监护研究。

* 通信作者。E-mail：drzhaotengyue@163.com

after OGD treatment were inhibited by G9a gene deletion. Silencing G9a promoted the expression of BDNF by inhibiting H3K9me2 modification of BDNF promoter. Silencing BDNF partially reversed sh-G9a by activating the TrkB signaling pathway to reduce cardiomyocyte apoptosis and damage. **Conclusion** In HF model of H9C2 rat cardiomyocytes, G9a regulates the expression of BDNF through H3K9me2, and is involved in the development of HF, which can provide ideas for clinical research on HF markers.

[**Key words**] heart failure; brain-derived neurotrophic factor; G9a

心脏作为人体最活跃的生理器官，耗氧量大，对缺血、缺氧极为敏感，线粒体通过氧化磷酸化有效催化腺嘌呤核苷三磷酸的生成，为心肌细胞提供能量，产生活性氧，通过不同的机制介导细胞凋亡，在心脏的能量代谢中发挥着重要的作用。有研究证实[1]，在缺氧情况下，心肌细胞线粒体分裂与融合的动态平衡遭到破坏，导致线粒体功能下降，从而引起心肌细胞凋亡，造成心脏结构和功能的改变，心力衰竭（heart failure，HF）是各种心脏结构或功能性疾病导致的心室充盈或射血功能受损，是心血管疾病最严重的阶段和终末期表现，治疗 HF 是心血管疾病领域的巨大挑战[2-4]。随着药物的研发、技术的进步，HF 的诊断越来越明确，治疗手段也越来越多，但是 HF 的发生机制尚不明确需要进一步深入研究。本研究用氧糖剥夺（oxygen glucose deprivation，OGD）处理 H9C2 大鼠心肌细胞，构建 HF 细胞模型，进一步研究 H9C2 大鼠心肌细胞中组蛋白赖氨酸 N-甲基转移酶 2（euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2，EHMT2 或 G9a）通过组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸发生二甲基化（Histone H3K9 dimethylation，H3K9me2）调控脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）的表达，参与 HF 的发生机制。

1　材料与方法

1.1　实验材料　H9C2 大鼠心肌细胞（CRL-1446）是从大鼠胚胎组织中分离出来的心肌细胞，本研究使用的 H9C2 大鼠心肌细胞购自美国典型培养库（Manassas，VA，USA）。

1.2　细胞培养

1.2.1　细胞传代　在温度 37 ℃，5% CO_2 的条件下，用含有 10% 胎牛血清、100 kU/L 青霉素和 100 g/L链霉素的 DMEM 培养基培养 H9C2 大鼠心肌细胞。

1.2.2　基因转染　依据说明书，使用脂质体 2000 转染试剂盒将已构建的 sh-G9a、sh-BDNF 和 sh-NC 转染，转染到生长良好的 H9C2 大鼠心肌细胞中 12 h 后，用新鲜培养基替换原培养基，继续培养24 h 后用于实验。本步骤所使用的 sh-G9a、sh-BDNF 和阴性对照（sh-NC）由上海基因制药有限公司设计。

1.2.3　OGD 处理　实验组 H9C2 细胞在 37 ℃、95% N_2 和 5% CO_2 的厌氧室中使用无血清培养基培养 6 h，然后在 37 ℃含有 10% 胎牛血清和 5% CO_2 的 DMEM 中生长 12 h。对照组 H9C2 细胞不经厌氧处理[5]。

1.3　实验方法

1.3.1　逆转录定量聚合酶链式反应（reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction，RT-qPCR）　取对数生长期 H9C2 大鼠心肌细胞，使用胰蛋白酶消化后，倒入电动匀浆器中，加入合适的 Trizol 液进行充分匀浆，再用超声振动仪震荡裂解，最后室温下孵育 10 min 使其充分裂解，后转移至无酶微量离心管（Eppendorf tube，EP 管）完成组织裂解；水相分离：吸取 100 μL 氯仿加进 EP 管中，振荡 10～15 s，室温下孵育 15 min，4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min，离心后可见样品会分为 3 层，上层无色的水相为 RNA，下层为黄色的有机层，中间层为含有 DNA 和蛋白质的乳白色组织；异丙醇沉淀：从离心机轻轻拿出 EP 管，以免管内物质震荡导致下层沉淀激起，吸取上层水相，至另一新的 1.5 mL 无酶 EP 管中，按比例 500 μL 异丙醇/mL Trizol 加入异丙醇，振荡10～15 s 混匀，－20 ℃静置 30 min 以增加沉淀，于4 ℃、12 000 r/min 高速离心 15 min，后可见管底沉淀，呈白色的羽毛状胶块，弃去上清液，得到的即为 RNA 沉淀；RNA 漂洗：移液枪缓慢加入 1 mL 预冷的 75%乙醇（DEPC 水配制）漂洗 RNA，轻轻上下颠倒振荡数次后，离心机 4 ℃、8 000 r/min 离心 5 min，弃去上清液，用移液器小心吸弃上清；干燥 RNA：在弃上清液保留沉淀后，EP 管倒置 5 min，再转入超净平台中室温晾干 5～10 min，使得残余乙醇挥发，不可过干；溶解 RNA：加入 50 μL DEPC 水溶解沉淀 RNA，移液枪反复吹打使之完全溶解，留取 2 μL 测定浓度及纯度，剩余进行分装后放入－80 ℃冰箱保存。

1.3.2 免疫印迹(Western blotting,WB)实验 ①组织总蛋白的抽提:将样品置于1～2 mL匀浆器中球状部位,加400 μL强效裂解液于匀浆器中,进行匀浆,然后置于冰上,反复充分研磨,裂解30 min后,即可用移液器将裂解液移至1.5 mL EP管中,4 ℃下12 000 r/min高速离心机离心10 min,取上清分装于0.5 mL EP管中,加入缓冲液沸水煮10 min,并置于－20 ℃冰箱保存。②蛋白质浓度定量:按蛋白质定量试剂盒操作说明操作,根据公式计算出各蛋白样品浓度。③变性聚丙烯酰胺不连续凝胶电泳:制备10%分离胶和5%浓缩胶,然后上样:组装好变性聚丙烯酰胺不连续凝胶电泳装置,将准备好的样品液和生物素标记的蛋白质分子量标准分别上样,maker蛋白加进第一个孔中,每孔上样量为10～20 μL,蛋白marker上样3～5 μL,电泳分离蛋白;接通电源、开始电泳,电泳条件设置为恒压80 V,电泳50 min,待蛋白marker到达分离胶改用120 V电泳2 h至蛋白marker到达分离胶底部,停止电泳。④蛋白质转移到聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜:电泳结束后,使用转移电泳装置,在4 ℃、300 mA恒流条件下电转150 min,将蛋白转移到PVDF膜上。⑤PVDF膜的封闭和抗体杂交孵育:将PVDF膜浸泡在含5%脱脂牛奶的TBST溶液中,室温孵育1 h以封闭膜上的非特异结合;封闭过的PVDF膜浸入一级抗体[G9a 1∶1 000,ab185050,Abcam,Cambridge,UK;BDNF 1∶2 000,GTX132621,GeneTex,Inc.,AltonPkwy Irvine,CA,USA;H3K9me2 1∶1 000,GTX54102,GeneTex,;α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)1∶2 000,GTX100034,GeneTex;FN1 1∶1 000,ab268020,Abcam;p-酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B,Trk B)1∶1 000,ab229908,Abcam;TrkB 1∶1 000,GTX54857,GeneTex;甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)1∶10 000,ab181602,Abcam]稀释液(1∶1 000稀释比),室温孵育2 h或4 ℃过夜,抗原抗体结合后,用TBST洗膜3次,每次10 min;加入辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase,HRP)标记的二级抗体以结合一级抗体及HRP标记的抗生物素抗体以结合分子量标准,室温孵育2 h。加入HRP标记的GAPDH抗体可同时检测GAPDH含量。

1.3.3 染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation sequencing,ChIP-seq)分析检测BDNF启动子中的关键结合位点,并进一步检测敲低G9a对关键位点的作用。将处于对数生长期的细胞与1%的甲醛在室温下混合10 min,形成脱氧核糖核酸－蛋白交联;用超声装置将形成的交联物片段化,将染色质片段断裂成200～1 000 bp。收集上清液,以4 ℃以13 000 r/min离心5 min,在4 ℃孵育过夜,以G9a(1∶100,GTX129153)或1∶100,GeneTex)(1∶100,GeneTex)和IgG(1∶2 000,ab172730,Abcam)作为对照抗体;内源性DNA-蛋白质复合物用蛋白质琼脂糖/琼脂糖凝胶沉淀;离心后弃去上清液,交联在65 ℃下过夜逆转;用苯酚/氯仿萃取法纯化10个DNA片段;最后,通过实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction,qPCR)分析去交联生成的DNA中BDNF启动子的表达情况。

1.3 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件分析数据。计量资料比较采用t检验、单因素方差分析和SNK-q检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 G9a在OGD处理的细胞模型中表达 上调用OGD处理H9C2大鼠心肌细胞,构建了HF细胞模型。与对照组细胞相比,HF大鼠心肌细胞中G9a mRNA和蛋白表达水平均显著升高,见表1～2,图1。

表1 OGD处理的细胞模型中和对照组中G9a mRNA的表达

Table 1 mRNA expression of G9a in OGD-treated cell models and controls

($n=40,\bar{x}\pm s$)

组别	G9a表达量
对照组	0.92±0.07
OGD组	6.72±0.58
t值	10.638
P值	<0.001

表2 WB检测OGD处理的细胞模型和对照组中G9a的表达

Table 2 Expression of G9a in OGD-treated cell models and controls detected by WB

($n=40,\bar{x}\pm s$)

组别	G9a表达量
对照组	0.35±0.04
OGD组	1.03±0.16
t值	8.428
P值	<0.001

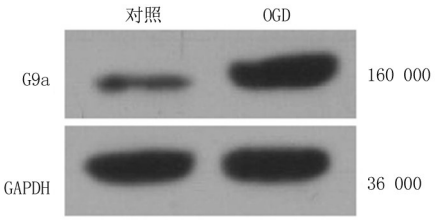


图1　WB检测OGD处理的细胞模型和对照组中G9a的表达

Figure 1　Expression of G9a in OGD-treated cell models and controls detected by WB

2.2　敲低G9a基因后可抑制OGD处理后的H9C2大鼠心肌细胞的凋亡和损伤　RT-qPCR结果表明：转染sh-G9a后H9C2大鼠心肌细胞中G9a mRNA的表达明显下调，见表3。

表3　RT-qPCR检测敲低G9a后OGD处理的心肌细胞中G9amRNA的表达

Table 3　RT-qPCR detection of G9a mRNA expression in OGD-treated cardiomyocytes after knocking down G9a

（$n=40, \bar{x}\pm s$）

组别	G9a表达量
对照组	0.99±1.00
OGD组	2.29±2.13*
Sh-NG组	2.01±2.05*
Sh-G9a组	1.46±1.48*#△
*F*值	28.657
*P*值	<0.001

*P值<0.05与对照组比较　#P值<0.05与OGD组比较　△P值<0.05与sh-NG组比较（SNK-q检验）

2.3　敲低G9a通过抑制BDNF启动子的H3K9me2修饰促进BDNF的表达　免疫印记实验表明：HF大鼠心肌组织中BDNF mRNA表达显著降低，敲低G9a后显著升高，见表4，见图2。

表4　WB检测分析细胞中BDNF的表达

Table 4　Analysis of BDNF expression in cells by WB

（$n=40, \bar{x}\pm s$）

组别	BDNF表达量
对照组	0.75±0.07
HF组	0.38±0.04*
Sh-NG组	0.34±0.03*
Sh-G9a组	0.56±0.06*#△
*F*值	22.476
*P*值	0.002

*P值<0.05与对照组比较　#P值<0.05与HF组比较　△P值<0.05与sh-NG组比较（SNK-q检验）

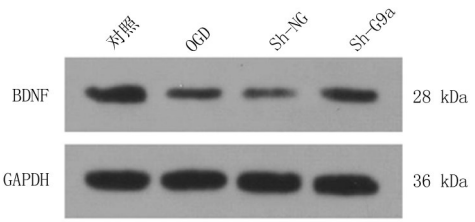


图2　WB检测分析细胞中BDNF的表达

Figure 2　Analysis of BDNF expression in cells by WB

结合位点分析法（ChIP-seq）显示：BDNF启动子上有一个H3K9me2结合峰，见图3。

染色质免疫沉淀聚合酶链式反应（chromatin immunoprecipitation polymerase chain reactio，ChIP-qPCR）检测结果显示：G9a敲低后，G9a和H3K9me2在BDNF启动子上的富集能力明显降低，见表5，6。WB法检测H9C2大鼠心肌细胞中H3K9me2的表达结果表明：在OGD处理的H9C2细胞中其表达显著升高，而在sh-G9a处理的细胞中其表达显著降低，见表7，见图4。因此G9a可以通过H3K9me2的修饰抑制BDNF基因表达。

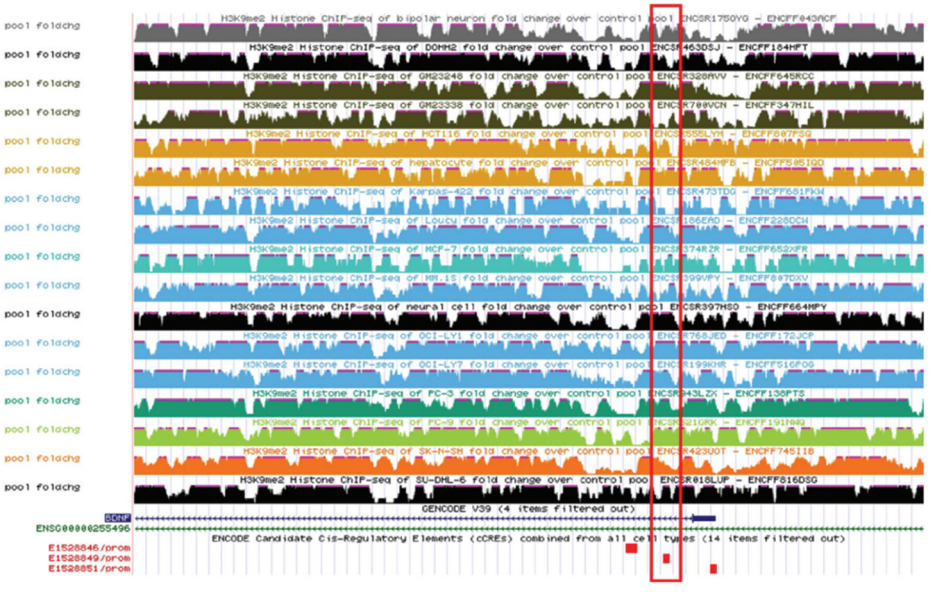


图3　结合位点分析法（ChIP-seq）在BDNF启动子上有H3K9me2富集峰

Figure 3　ChIP-seq showing H3K9me2 enrichment peaks on BDNF promoter

表5 ChIP-qPCR检测抗gG9a富集的BDNF启动子

Table 5 Detection of BDNF promoter enriched by anti-G9a by ChIP-qPCR

($n=40, \bar{x}\pm s$)

组别	G9a表达量
sh-NC组	6.42±0.56
sh-G9a组	2.15±0.19
t值	9.973
P值	<0.001

表6 ChIP-qPCR检测抗hH3K9me2富集的BDNF启动子

Table 6 Detection of BDNF promoter enriched by anti-H3K9me2 by ChIP-qPCR

($n=40, \bar{x}\pm s$)

组别	G9a表达量
sh-NC组	3.64±0.31
sh-G9a组	1.13±0.08
t值	8.043
P值	<0.001

表7 WB检测细胞中H3K9me2的表达

Table 7 The expression of H3K9me2 in cells by WB

($n=40, \bar{x}\pm s$)

组别	H3K9me2表达量
对照组	0.32±0.03
HF组	0.63±0.07*
Sh-NG组	0.66±0.06*
Sh-G9a组	0.43±0.04*#△
F值	43.097
P值	<0.001

*P值<0.05与对照组比较 #P值<0.05与OGD组比较 △P值<0.05与sh-NG组比较(SNK-q检验)

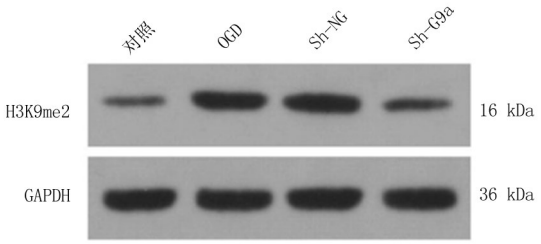


图4 WB检测细胞中H3K9me2的表达

Figure 4 The expression of H3K9me2 in cells by WB

3 讨 论

HF是各种心脏结构或功能性疾病导致的心室充盈或射血功能受损,是心血管疾病最严重的阶段和终末期表现,HF的治疗是心血管疾病领域的巨大挑战,HF患者4年内病死率可达50%,严重HF患者1年内病死率可达50%,目前心血管疾病是公众健康的巨大威胁[5]。高血压、心脏瓣膜病、冠心病、心肌疾病和代谢疾病等均可导致HF。HF的发展过程涉及多种机制,如交感神经、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、细胞凋亡、自噬、活性氧、氧化应激等与HF密切相关[6-9]。组蛋白甲基化转移酶G9a主要催化组蛋白H3第9位的赖氨酸发生甲基化[10-11],并在胚胎发育的过程中发挥重要的作用[12]。有研究[13-14]报道,G9a在造血干细胞的分化和发育过程中发挥着重要作用。并且G9a可以调控T细胞的分化和功能[15-16]。亦有研究[17-18]报道,G9a已被证实通过抑制抗肥厚基因促进心脏肥厚。本研究培养H9C2大鼠心肌细胞,经OGD处理构建大鼠心肌细胞的HF模型进一步研究。本研究显示,HF大鼠心肌细胞中G9a mRNA和蛋白表达均显著升高。通过RT-qPCR、WB实验等,本研究显示,敲低G9a基因可通过增加细胞存活率、减少细胞凋亡来减轻OGD诱导的H9C2细胞损伤。

BDNF属于神经营养因子家族,广泛分布于哺乳动物的中枢和外周神经系统,对神经元生长、分化、存活和突触可塑性发挥着重要的调节作用。目前BDNF在心血管疾病方面引起了广泛的研究,BDNF与其特异性高亲和力受体TrkB结合激活下游一序列信号通路,发挥重要的心血管保护作用。BDNF合成和功能抑制参与多种心血管疾病如高血压、动脉粥样硬化、心律失常和心肌梗死等的发生发展[19]。TrkB被BDNF激活后,其胞内2个酪氨酸残基发生自动磷酸化,并激活下游信号通路,发挥生物学活性。此通路可促进神经生长发育及再生,同样在心血管系统中也发挥了重要的作用[20]。BDNF基因下调时出现内皮细胞凋亡,心肌重构,心脏收缩力下降等不良反应[21]。最近有研究[22]表明,早期生活压力可导致大鼠海马中H3K9me2表达增加,BDNF表达减少,这表明BDNF表达与其启动子中H3K9me2修饰之间可能存在关联。BDNF通过TrkB结合而发挥着广泛的作用,BDNF/TrkB通路与HF等心血管疾病的预后密切相关[23]。冠状动脉疾病患者血浆BDNF水平明显低于对照组[24]。此外,有研究[25]发现BDNF增强HF小鼠运动训练的骨骼肌抗萎缩的作用。因此,本实验研究了G9a在HF大鼠和OGD的H9C2大鼠心肌细胞中的作用以及G9a与BDNF之间的关系。

本研究采用OGD处理H9C2大鼠心肌细胞,构建了HF细胞模型,发现与对照组相比,OGD组G9a mRNA及蛋白相对表达量明显升高,而BDNF及H3K9me2 mRNA及蛋白相对表达量降低。本研究对OGD组大鼠心肌细胞进行转染,敲低G9a后发现,与sh-NG组相比,G9a mRNA及蛋白相对

表达量降低，而BDNF mRNA及蛋白相对表达量升高，H3K9me2 mRNA及蛋白相对表达量降低。本研究尚通过结合位点分析法显示BDNF启动子上有一个H3kK9me2结合峰。通过染色质免疫沉淀聚合酶链式反应检测出G9a敲低后H3K9me2在BDNF启动子上的富集能力降低，差异有统计学意义。敲低G9a可能通过抑制BDNF启动子的H3K9me2修饰促进BDNF的表达参与HF的发生。

Barcena-Varela等[26]发现，在小鼠肝星状细胞激活过程中敲低G9a抑制了肝星状细胞中的转化生长因子β1荧光反应。更重要的是，G9a抑制剂通过抑制炎症、抗氧化应激、抗缺血生物标志物的表达，在保护心肌免受急性心肌梗死损伤方面有着重要作用[27]。Gupta-Agarwal等[28-29]发现，内嗅皮层G9a活性的下调增强了CA1区H3K9me2，导致海马中非记忆允许基因COMT的转录沉默。有研究发现，在低氧缺血性脑病大鼠的神经元中过表达G9a后，H3K9me2在BDNF启动子区的富集水平增强，BDNF水平降低，大鼠的神经元受损，学习记忆能力下降[30-31]。

[参考文献]

[1] Shi C，Guo H，Liu XT. Platelet mitochondrial transplantation rescue hypoxia/reoxygenation-induced mitochondrial dysfunction and neuronal cell death involving the FUNDC2/PIP3/Akt/FOXO3a axis[J]. Cell Transplant，2021，30：9636897211024210.

[2] 曹玉，周永明，何梦铧，等.基于线粒体功能障碍探讨阳和汤治疗射血分数保留心力衰竭机制[J].中医学报，2024，39(10)：2060-2063.

[3] 刘侃玲，张瑶.达格列净对老年急性心肌梗死后心力衰竭患者心功能及MACE的影响[J].解放军医学杂志，2023，48(12)：1427-1432.

[4] 于琪力，葛雪，刘丽.冠状动脉粥样硬化性心脏病患者心力衰竭危险因素分析[J].新乡医学院学报，2024，41(6)：560-565.

[5] Yang B，Zheng C，Yu H，et al. Cardio-protective effects of salvianolic acid B on oxygen and glucose deprivation(OGD)-treat H9C2 cells[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol，2019，47(1)：2274-2281.

[6] Mcdonagh TA，Metra M，Adamo M，et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J，2021，42(36)：3599-3726.

[7] Wang H，Wei J，Zheng Q，et al. Radiation-induced heart disease：A review of classification，mechanism and prevention[J]. Int J Biol Sci，2019，15(10)：2128-2138.

[8] 贺千羽，尹逊哲，张佳馨，等.紫草素联合G9a抑制CM-272促进非小细胞肺癌A549细胞凋亡及其可能机制[J].中国药理学与毒理学杂志，2023，5(37)：353-359.

[9] Kaneda R，Takada S，Yamashita Y，et al. Genome-wide histone methylation profile for heart failure[J]. Genes Cells，2009，14(1)：69-77.

[10] Collins R，Cheng X. A case study in cross-talk：Hte histone lysinemethyltransferases G9a and GLP[J]. Nucleic Acids Res，2010，7(38)：3503-3511.

[11] Wang J，Xu H，Ge S，et al. EHMT2(G9a) activation in mantle cell lymphoma and its associated DNA methylation and gene expression[J]. Cancer Biol Med，2022，6(9)：836-849.

[12] Tachibana M，Sugimoto K，Nozaki M，et al. G9a histone methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis[J]. Genes Dev，2002，15(16)：1779-1791.

[13] Chen X，Skutt-Kakaria K，Davision J，et al. G9a/GLP-dependent Histone H3K9me2 patterning during human hematopoietic stem cell lineage commitment[J]. Genes Dev，2012，15(26)：2499-2511.

[14] Shinkai Y，Tachibana M. H3K9 methyltransferase G9a and the related molecule GLP[J]. Genes Dev，2011，25(8)：781-788.

[15] Antignano F，Burrows K，Hughes MR，et al. Methyltransferase G9A regulates T cell differentiation during murine intestinal inflammation[J]. J Clin Invest，2014，5(124)：1945-1955.

[16] Lehnertz B，Northrop JP，Antignano F，et al. Activating andinhibitory functions for the histone lysine methyltransferase G9a in T helper cell differentiation and function[J].J Exp Med，2010，5(207)：915-922.

[17] Papait R，Serio S，Pagiatakis C，et al. Histone methyltransferase G9a is required forcardiomyocyte homeostasis and hypertrophy[J]. Circulation，2017，136(13)：1233-1246.

[18] 孙洋洋，郝春华，芙蓉，等.表观遗传调控在心肌缺血作用机制中的研究进展[J].现代药物与临床，2019，34(12)：3807-3812.

[19] Pius-Sadowska E，Machalinski B. Bdnfa key player in cardiovascular system[J]. J Mol CellCardiol，2017，110(1)：54-60.

[20] Halade GV，Ma Y，Ramirez TA，et al. Reduced bdnf attenuatesinflammation and angiogenesis to improve survival and cardiac function following myocardial infarction in mice[J]. Am J Physiol Heart Physiol，2013，305(12)：H1830-1842.

[21] Katare RG，Kakinuma Y，Arikawa M，et al. Chronic intermittentfasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/P13K signaling pathway[J]. J Mol Cell Cardiol，2009，46(3)：405-412.

[22] Jiang Z,Zhu Z,Zhao M,et al. H3K9me2regulation of BDNF expression in the hippocampus and medial prefrontal cortex is involved in the depressive-like phenotype induced by maternal separation in male rats[J]. Psychopharmacology (Berl),2021,238(10):2801-2813.

[23] Hang PZ,Zhu H,Li PF,et al. Theemerging role of BDNF/TrkB signaling in cardiovascular diseases[J]. Life (Basel),2021,11(1):70.

[24] Jin H,Chen Y,Wang B,et al. Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease[J]. BMC Cardiovasc Disord,2018,18(1):23.

[25] Zhang Z,Wang B,Fei A. BDNF contributes to the skeletal muscle anti-atrophiceffect of exercise training through AMPK-PGC1alpha signaling in heart failuremice[J]. Arch Med Sci,2019,15(1):214-222.

[26] Barcena-Varela M,Paish H,Alvarez L,et al. Epigenetic mechanisms and metabolic reprogramming in fibrogenesis:Dual targeting of G9a and DNMT1 for the inhibition of liver fibrosis[J]. Gut,2021,70(2):388-400.

[27] Sung PH,Luo CW,Chiang JY,et al. The combination of G9a his-tone methyltransferase inhibitors with erythropoietin protects heart against damage from acute myocardial infarction[J]. Am J Transl Res,2020,12(7):3255-3271.

[28] Gupta-Agarwal S,Franklin AV,Deramus T,et al. G9a/GLP histone lysine dimethyltransferase complex activity in the hippocampus and the entorhinal cortex is required for gene activation and silencing during memory consolidation[J]. J Neurosci,2012,32(16):5440-5453.

[29] Shan W,Wu Y,Han X,et al. The mechanism of Sevoflurance post-treatment alleviating hypoxic-ischemic encephalopathy by affecting his-tone methyltransferase G9a in rats[J]. Bioengineered,2021,12(2):9790-9805.

[30] Zhang Z,Wang B,Fei A. BDNF contributes to the skeletal muscle anti-atrophiceffect of exercise training through AMPK-PGC1alpha signaling in heart failuremice[J]. Arch Med Sci,2019,15(1):214-222.

[31] Aina B,Pedro A,Iva T,et al. Neuroprotective Neuroprotective effects of G9a inhibition through modulation of peroxisome-proliferator activator receptor gamma-dependent pathways by miR-128[J]. Neural Regen Res,2124,11(19):2532-2542.

(本文编辑:刘斯静)