

本文引用: 张晓璐, 耿妙颖, 王 雲, 等. N^6 -甲基腺苷修饰在动脉粥样硬化中的作用及药物干预的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(4): 277-284. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.04.001.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-04-0277-08

· 专家论坛 ·

N^6 -甲基腺苷修饰在动脉粥样硬化中的作用及药物干预的研究进展

张晓璐, 耿妙颖, 王 雲, 蒙胜勇, 王一婧, 姜希娟

天津中医药大学, 天津市 301617

[专家简介] 姜希娟, 博士, 教授, 博士研究生导师, 天津市高校教学名师, 中国病理生理学会中医分会副主任委员, 省部级病理学优秀团队及一流课程负责人, 入选省部级“高校中青年骨干人才培养计划”和学校首批 131 人才。主要从事中医药防治心脑血管疾病的研究, 主持国家自然科学基金项目 3 项、科技部重大专项子课题 1 项, 主持省部级课题 3 项; 发表 SCI 收录论文 60 篇, 获天津市科技进步三等奖 3 项。

[摘要] N^6 -甲基腺苷(m^6A)修饰是真核生物 mRNA 中最常见的表观转录组修饰形式之一, 具有动态可逆性。该修饰过程由甲基转移酶、去甲基化酶和与 m^6A 结合的蛋白质协同作用, 影响 mRNA 的代谢和功能。越来越多的研究表明, m^6A RNA 修饰在动脉粥样硬化(As)等多种疾病的发生和发展中扮演重要角色。文章综述了 m^6A RNA 修饰与 As 的关系。全文对 m^6A RNA 修饰机制以及在 As 相关细胞(如内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞)中的作用进行了全面总结, 并探讨了 m^6A RNA 修饰与 As 危险因素, 如高脂饮食、缺血缺氧、振荡应力及高血压的关联。最后, 文章还对药物干预 m^6A RNA 甲基化以实现延缓 As 的研究进行了综述, 为探索 As 早期诊断和治疗的新靶点提供了重要参考。

[关键词] 动脉粥样硬化; N^6 -甲基腺苷修饰; 甲基转移酶; 去甲基化酶; 药物干预

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A



Research progress on the role of N^6 -methyladenosine modification in atherosclerosis and drug intervention

ZHANG Xiaolu, GENG Miaoying, WANG Yun, MENG Shengyong, WANG Yijing, JIANG Xijuan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

[ABSTRACT] N^6 -methyladenosine (m^6A) modification is one of the most abundant epitranscriptomic modifications in eukaryotic mRNA, with dynamic and reversible properties. This modification process is coordinated by methyltransferases, demethylases, and related m^6A binding proteins, which in turn affect mRNA metabolism and function. Increasing evidence has indicated that the m^6A RNA modification plays an important role in the occurrence and development of atherosclerosis (As) and other related diseases. This paper provide a comprehensive review of the relationship between m^6A RNA modification and As. The entire manuscript summarizes the m^6A RNA modification mechanism and its roles in As-related cells including endothelial cells, macrophages, and smooth muscle cells, and discusses the association of m^6A RNA modification with risk factors of As such as high-fat diet, ischemia/hypoxia, oscillatory stress, and hypertension. Finally, this review summarizes researches on drug intervention targeting m^6A RNA methylation to mitigate As. These studies provide important references for exploring new targets for early diagnosis and treatment of As.

[KEY WORDS] atherosclerosis; N^6 -methyladenosine modification; methyltransferases; demethylases; drug intervention

[收稿日期] 2023-05-25

[修回日期] 2023-07-01

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074211 和 81804025); 天津中医药大学中西医结合学院 2019 年度研究生创新基金项目(ZXYCXLX201902)

[作者简介] 张晓璐, 博士研究生, 研究方向为中医药防治心脑血管疾病的研究, E-mail: xiaoluzhang0@foxmail.com。通信作者姜希娟, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中医药防治心脑血管疾病相关研究, E-mail: jxj2668@tjutcm.edu.cn。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是导致缺血性心脑血管疾病的主要病理基础^[1-2],管壁的内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞是其病变的主要参与者。但As发病机制复杂,迄今尚未阐明。 N^6 -甲基腺苷(N^6 -methyladenosine, m^6A)修饰是哺乳动物细胞RNA中最丰富的碱基修饰方式。近期研究表明, m^6A 修饰可能在As发生和发展中发挥着重要作用。在As病变中, m^6A 修饰受到差异性调控^[3]。Quiles-Jiménez等^[4]使用质谱分析非As和颈动脉粥样硬化组织中的 m^6A 水平时发现,颈动脉中 m^6A 甲基化酶和去甲基化酶的水平发生了变化。此外, m^6A 水平在As患者的血管内皮细胞中也被发现显著升高。以上研究结果提示,这种RNA修饰方式可能参与了As的发生和发展。因此,本文全面分析 m^6A RNA修饰与As发生发展的关联,探讨其在As相关细胞(内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞)中的作用机制,以及和高脂饮食、缺血缺氧、振荡应力和高血压等As风险因素的关系。此外,本文还总结了针对 m^6A 修饰的药物干预措施以减轻As的研究进展,为早期诊断和治疗As探索新的靶点提供重要参考。

1 m^6A 修饰及其调节机制

m^6A 修饰也叫RNA甲基化修饰,是一种广泛存

在于mRNA上的碱基修饰行为,可以影响RNA分子的翻译和降解等生物学过程^[5]。 m^6A 修饰是一种过程非常复杂,并具有高度动态可逆性的修饰模式,涉及多种蛋白质的参与,主要包括“编码器”、“擦除器”和“阅读器”^[6]。“编码器”负责在RNA上催化产生甲基化修饰的酶,“擦除器”负责去除甲基化的酶而实施动态逆转,而“阅读器”负责识别、结合甲基化修饰的RNA,并参与调控RNA的翻译、降解和局部结构等生物学过程^[7]。典型的编码器有甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like enzyme 3, METTL3)、METTL14、肾母细胞瘤1相关蛋白(wilmstumor 1-associated protein, WTAP)和人蛋白病毒化同源物(KIAA1429)等,典型的擦除器有脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated, FTO)和AlkB同源蛋白5(AlkB homologue 5, ALKBH5),典型的阅读器包括YTH结构域家族蛋白1(YTH domain family protein 1, YTHDF1)、YTHDF2、YTHDF3、异质核糖核蛋白A2B1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2B1, HNRNPA2B1)和异质核糖核蛋白C(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C, HNRNPC)等(图1)。上述蛋白的表达异常或者多态性,会影响多种生物过程乃至疾病的发生发展。

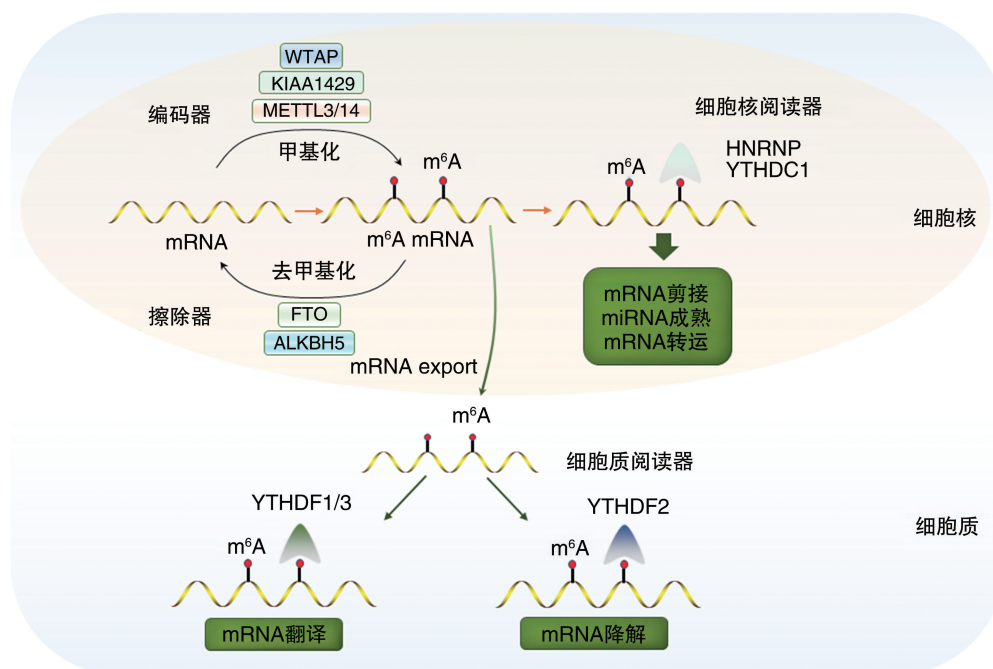


图1. m^6A 的分子组成及其生理过程

Figure 1. Molecular composition and dynamic regulation of m^6A

2 m⁶A 修饰调控相关基因对动脉粥样硬化的影响

2.1 编码器——甲基化修饰的酶与动脉粥样硬化

METTL3 是 m⁶A 修饰的重要编码器,影响内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞的功能,与 As 的发生发展密切相关,受到研究者的高度重视(表 1)。As 与内皮细胞功能紊乱或损伤有关。研究发现氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)可刺激人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)增殖、迁移,同时显著上调 METTL3 的表达;敲除 METTL3 后,上述效应受到抑制,这与胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 1(insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 1, IGF2BP1)抑制 JAK2/STAT3 信号密切相关^[8]。类似地, METTL3 和 METTL14 在 ox-LDL 诱导的 HUVEC 中上调,其主要是通过 p65 的 m⁶A 修饰参与 As 的发展^[9]。在动脉拐弯和分叉处的内皮细胞中,振荡应力会激活内皮细胞和炎症级联反应,加速 As 进展,而 METTL3 从中发挥核心作用^[10]。但是也有相反意见, Li 等^[11]认为 METTL3 依赖于 m⁶A 修饰,可减轻振荡应力诱导的内皮损伤和 As。此外,在高脂饮食 ApoE^{-/-}小鼠 As 模型和 ox-LDL 诱导的 HUVEC 中, METTL3 通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路调节胆固醇转运蛋白尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1(Niemann-Pick type C1 like 1, NPC1L1) mRNA 的甲基化,参与 As 的进程^[12]。

在 As 的发展过程中,巨噬细胞,既是 As 主要的炎症细胞,也是 As 特征性细胞即泡沫细胞的主要来源^[13]。巨噬细胞的极化在 As 中扮演着关键角色,其中 M1 型巨噬细胞为促炎型,可促进 As 的进展,而 M2 型巨噬细胞为抗炎型,抑制 As 的进程。代谢重编程参与 M1 型巨噬细胞极化,而 METTL3 在该细胞类型中显著升高。研究表明, METTL3 通过 m⁶A 修饰肝癌衍生性生长因子(hepatoma-derived growth factor, HDGF),调节代谢重编程,从而促进巨噬细胞 M1 型极化^[14]。进一步研究发现,在 ox-LDL 刺激的 RAW264.7 巨噬细胞中, STAT1 mRNA 甲基化水平显著提高,而敲除 METTL3 可抑制其 m⁶A 修饰和炎症反应,提示 METTL3 通过调节 STAT1 信号促进 ox-LDL 介导的炎症反应^[15]。与之相一致,在 Mettl3^{fl/fl} Lyz2^{cre} ApoE^{-/-}小鼠和腹腔巨噬细胞中,敲除髓系特异性 METTL3 抑制 As 进展和炎症

反应^[16]。

在 As 进程中,平滑肌细胞发生表型转化并从中膜迁移到内膜,成为泡沫细胞的另外一个来源,并参与 As 斑块纤维帽的形成。研究发现,在高脂饮食复制的小鼠 As 模型和 ox-LDL 诱导的小鼠主动脉平滑肌细胞的细胞模型中, METTL3 的表达上调并使 As 斑块易损,而敲除 METTL3 可以减轻和稳定 As 斑块,并限制 ox-LDL 诱导的小鼠主动脉平滑肌细胞表型转化。这提示 METTL3 介导的 m⁶A 修饰可促进血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的表型转化。进一步的研究发现, METTL3 通过 miR-375-3p/3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)轴使 As 斑块更脆弱^[17]。

综上,尽管有不同的意见,编码器甲基化修饰酶,尤其是 METTL3 可通过促进内皮细胞、巨噬细胞介导的炎症和平滑肌细胞的表型转化,在 As 的发展中发挥着重要的作用。

2.2 擦除器——去甲基化的酶与动脉粥样硬化

FTO 是一种与肥胖相关并能够去除 mRNA 上 m⁶A 修饰的酶。近期的临床研究发现,在 As 斑块中 FTO 的表达下调,提示 FTO 基因在 As 的发展中扮演着重要角色,可影响巨噬细胞和平滑肌细胞的功能(表 1)。在 ApoE^{-/-}小鼠 As 模型和 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞中发现, FTO 上调可明显减少 ox-LDL 诱导的巨噬细胞中胆固醇酯的积累, FTO 下调则逆转上述现象。其机制与 FTO 增强 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)α 和乙酰 CoA 羧化酶的磷酸化,介导胆固醇转运蛋白 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和 ATP 结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)上调,促进胆固醇逆向转运有关。有趣的是,仅在雄性小鼠中可观察到 FTO 的抗 As 特性,这一现象值得进一步研究^[18]。脂质摄入调节因子 1(lipid uptake regulator 1, LUR1)是一种新型脂质生成调节因子,通过调节固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding protein, SREBP) mRNA 加工促进其靶基因表达,引起肝细胞内胆固醇积累。研究发现,人体斑块与正常动脉组织相比, FTO 和 LUR1 的表达存在差异,且二者在斑块中的表达呈负相关。以高脂喂养 ApoE^{-/-}小鼠和 THP-1 源性巨噬细胞为研究对象,发现 FTO 能够通过催化去 m⁶A 修饰来下调 LUR1 的表达,从而抑制巨噬细胞脂质蓄积及 As 病

变进展^[19]。研究发现,过表达 FTO 能够抑制巨噬细胞的 M1 极化并促进 M2 极化;相反,敲除 FTO 则能够促进 M1 极化且抑制 M2 极化。提示 FTO 通过影响巨噬细胞的极化,发挥抗炎作用^[20]。此外,FTO 还可通过调控 CD36 的表达,抑制巨噬细胞脂肪酸的摄入和泡沫细胞的生成^[20]。

ALKBH5 是另一种重要的 RNA m⁶A 去甲基化酶,其在 RNA 甲基化修饰和调节中发挥显著作用。ALKBH5 的缺失会增加甲基化 RNA 的稳定性,从而影响其表达和功能。由于炎症反应和细胞凋亡等过程均涉及 RNA 的变化和转录调节,因此,ALKBH5 的缺失或异常表达可能对 As 产生影响。体外研究发现,内皮细胞糖氧剥夺后可上调 ALKBH5 水平,后者通过减少鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SPHK1) m⁶A 修饰和下游内皮型一氧化氮合酶 (endothelial NO synthase, eNOS)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 信号传导有助于维持急性缺血应激后内皮细胞的血管生成^[21]。除了促进内皮细胞增殖外,ALKBH5 还可减轻肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 引起的细胞损伤,其机制与促进 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (B-cell lymphoma leukemia-2, Bcl-2) 的表达有关^[22]。此外,一些研究还显示,ALKBH5 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与 As 的风险存在一定联系,其中 ALKBH5 的 rs10758476 多态性与糖尿病患者 As 的发病风险相关,这提示个体遗传差异可能影响 ALKBH5 与 As 的关系^[21]。

综上所述,FTO 和 ALKBH5 作为 RNA m⁶A 修饰的去甲基化酶,在 As 的发生和发展中发挥重要作用,二者的表达和功能成为当前研究的热点和难点。

2.3 阅读器——识别甲基化修饰的酶与动脉粥样硬化

识别甲基化修饰的酶 (如 YTHDF1、HNRNPC 等) 作为 RNA 的阅读器,与 RNA 分子结合并参与 m⁶A 修饰 RNA 的识别和降解,对基因表达和蛋白质合成发挥关键作用 (表 1)。最近的研究将这些酶与 As 的发病过程联系起来。例如在 As 患者的动脉中 YTHDF1 的表达增加,其过度表达会加剧 As 的炎症和氧化应激^[23]。此外,YTHDF1 还被证明可以调节脂质代谢、内皮功能紊乱和免疫细胞激活^[23]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing protein, NLRP) 炎症小体是 As 无菌性炎症的重要调节者。研究发现振荡应力可上调内皮细胞 NLRP1 的表达,并且通过阅读器 YTHDF1 和 YTHDF2 促进 NLRP1 高甲基

化修饰,介导内皮细胞炎症反应^[10]。在 As 患者和 ox-LDL 诱导的 VSMC 中,NLRP3 炎症小体的促炎作用也引起了关注。研究发现 METTL14/YTHDF1 轴调控泛素 C 端水解酶 L5 (ubiquitin C-terminal hydrolase L5, UCHL5) m⁶A 修饰,后者抑制了 NLRP3 炎症小体的泛素化作用,从而促进 As 的炎症和血管重构^[24]。巨噬细胞的炎性状态与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 有关。研究发现 YTHDF2 修饰 PGC-1 α mRNA,调节其降解,减少 PGC-1 α 蛋白水平,从而促进 ox-LDL 诱导的单核细胞炎症反应,加剧 As^[25]。人类巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 感染可诱导血管内皮细胞凋亡,诱发 As。研究发现 HCMV 感染异常升高 m⁶A 修饰,其中凋亡的主要诱导者线粒体钙离子单向转运蛋白 (mitochondrial calcium uniporter, MCU) 甲基化尤为突出。YTHDF3 与之结合,诱导内皮细胞凋亡发生,而维生素 D 可发挥抑制作用^[26]。最新研究发现,锻炼可以减轻内皮细胞焦亡,改善 As,其机制与非编码 RNA NEAT1 m⁶A 修饰介导的内皮细胞焦亡有关,而 YTHDC1 作为识别者发挥了重要作用^[27]。HNRNPA2B1,作为阅读器可以与 m⁶A 修饰的 RNA 结合,并影响 RNA 的翻译和稳定性,其过度表达已被发现可以增加 As 的风险。此外,由于各种原因导致血管内膜损伤后 (如球囊扩张或冠状动脉内支架植入术后),内皮细胞可增殖、迁移修复受损部位,这一过程称为血管内膜的再内皮化。而 HNRNPA2B1 调节外泌体 miR-185 从 VSMC 到内皮细胞的转移,导致血管损伤后血管内膜的再内皮化受损^[28]。

总的来说,m⁶A 修饰相关的调节者通过干预 m⁶A 修饰与 As 十分密切。未来的研究应进一步探究这些修饰的生物学功能,探明不同组织和细胞类型中 m⁶A 修饰的模式和变化,以便更好地理解其在 As 中的作用,并且寻找新的治疗靶点。

3 药物干预 m⁶A 修饰延缓 As 的研究进展及展望

3.1 药物干预 m⁶A 修饰延缓 As 的研究进展

尽管 m⁶A 修饰对 As 影响的研究刚刚起步,已有药物通过调节 m⁶A 修饰及其调节者来防治 As 的报道 (表 2)。中药华佗再造丸主要具有活血化瘀、疏通经脉的功效,是治疗脑血管病的常用药。动物

表 1. m⁶A 修饰调控相关基因对动脉粥样硬化的影响
Table 1. m⁶A modification affects atherosclerosis by regulating related genes

m ⁶ A 修饰		造模方式		实验对象	靶点/机制	效果	参考文献
		干预因素	干预剂量				
编码器	METTL3	ox-LDL	10 mg/L	HUVEC	JAK2/STAT3 通路	促进血管生成	[8]
	METTL14	ox-LDL	100 mL/L	HUVEC	p65	促进细胞凋亡	[9]
	METTL3	平行板流动室施加流体剪切应力条件	0.5±4 dyn/cm ²	HUVEC 和 MAEC	NLRP1 和 KLF4	促进炎症反应	[10]
		平行板流动系统施加振荡流动	0.5±4 dyn/cm ²	HUVEC	TSP-1/EGFR 轴	减轻内皮功能障碍	[11]
		ox-LDL	100 mg/L	HUVEC	MAPK 通路	促进内皮细胞功能障碍和 As	[12]
		高脂饮食	—	ApoE ^{-/-} 小鼠			
		γ 干扰素	50 μg/L	人 THP-1 单核细胞	HDGF	促进巨噬细胞 M1 型极化和 As	[14]
		ox-LDL	40 mg/L	RAW264.7 巨噬细胞	STAT1 信号	促进炎症反应	[15]
		ox-LDL	—	腹膜巨噬细胞	ERK	促进 As 和炎症	[16]
		高脂饮食	—	ApoE ^{-/-} 小鼠	miR-375-3p/PDK1 轴	促进 VSMC 表型转化使 As 斑块易损	[17]
擦除器	FTO	ox-LDL	50 mg/L	RAW264.7 巨噬细胞	AMPK/ABCA1/ABCG1	抑制泡沫细胞脂质积累和 As	[18]
		—	—	ApoE ^{-/-} 小鼠			
		乙酰化 LDL	50 mg/L 和 100 mg/L	人 THP-1 单核细胞	LUR1	抑制巨噬细胞脂质蓄积及 As	[19]
		高脂饮食	—	ApoE ^{-/-} 小鼠			
		脂多糖或白细胞介素 4	—	RAW264.7 巨噬细胞	CD36	调控巨噬细胞极化和脂滴生成	[20]
	ALKBH5	脂多糖	100 μg/L	HUVEC 和人微血管内皮细胞	SPHK1 和 eNOS/PKB 信号	维持急性缺血应激后内皮细胞的血管生成	[21]
		TNF-α	10 μg/L	HUVEC	Bcl-2 通路	抑制细胞凋亡	[22]
阅读器	YTHDF1 和 YTHDF2	平行板流动室施加流体剪切应力条件	0.5±4 dyn/cm ²	HUVEC 和 MAEC	NLRP1 和 KLF4	促进炎症	[10]
	YTHDF1	高脂饮食	—	ApoE ^{-/-} 小鼠	UCHL5 和 NLRP3 炎症小体	促进 As 的炎症和血管重塑	[24]
		ox-LDL	25、50、100 mg/L	小鼠主动脉 VSMC			
	YTHDF2	ox-LDL	20 mg/L	人 THP-1 单核细胞	PGC-1α	促进线粒体功能障碍和炎症	[25]
	YTHDF3	HCMV	—	原代人主动脉内皮细胞	线粒体钙单向转运蛋白	促进细胞凋亡	[26]
	YTHDC1	—	—	NEAT1 ^{-/-} 小鼠	NEAT1	促进细胞焦亡及 As	[27]
	hnRNP A2B1	PDGF-BB	20 μg/L	原代大鼠 VSMC	外泌体 miR-185	损害血管损伤后的再内皮化	[28]

注:“—”表示无法获取。MAEC:小鼠主动脉内皮细胞(mouse aorta endothelial cell);EGFR:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor);KLF4:Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4)。

实验显示,华佗再造丸减轻 As 的机制与调节巨噬细胞中 m⁶A 甲基转移酶 METTL14 和 METTL3 的表达,消除核因子 κB(nuclear factor-κB,NF-κB)mRNA 的 m⁶A 修饰,影响其稳定性,最终抑制巨噬细胞炎症,从而显著减轻 As 的进展^[29]。复方珍珠调脂胶

囊通过抑制 YTHDF2 减少 SIRT3 mRNA 的降解,调节内皮细胞凋亡,增强抗氧化能力并减少氧化应激下的线粒体断裂,从而治疗糖尿病加速的 As^[30]。维生素 D 是一种多功能脂溶性激素,在多种生理和病理过程中至关重要。研究发现^[26],维生素 D3 可

以通过抑制 AMPK 的激活下调 METTL3,从而抑制 MCU 的 m⁶A 修饰和细胞凋亡,减轻 As。山楂酸是一种五环三萜酸,具有明确的抗 As 功效。体外研究发现,山楂酸促进了 RNA 去甲基化酶 ALKBH5 对硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)mRNA 的招募,并随后增强了其 m⁶A 的去甲基化,进而降低了其稳定性和表达水平,最终抑制高糖诱导的炎症和氧化应激^[31]。双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)因良好的抗疟疾功效而被熟知,此外,研究发现它还具有抗 As 的功效。DHA 抑制血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导

的 VSMC 增殖和相关炎症,其机制与抑制 FTO/核受体亚家族 4 组 A 成员 3(nuclear receptor subfamily 4 group A member 3, NR4A3)轴影响 mRNA 甲基化有关^[32]。达沙替尼和槲皮素的组合可以通过肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)/MAPK/NF-κB 轴上调 m⁶A 阅读器 YTHDF2 缓解脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的内皮细胞衰老,防治 As^[33]。由此可见,药物可以通过调节 m⁶A 修饰相关因子的表达影响 m⁶A 修饰,为减缓 As 带来了新的思路。

表 2. 药物干预 m⁶A 修饰延缓 As 的研究进展
Table 2. Research progress in drug intervention m⁶A modification to delay As

药物	剂量	干预方式		实验对象	机制	效应	参考文献
		干预因素	干预方式				
华佗再造丸	8 g/kg 华佗再造丸, 4 g/kg 华佗再造丸	高脂饮食	12 周	ApoE ^{-/-} 小鼠	METTL14 和 METTL3 介导的 NF-κB mRNA m ⁶ A 修饰	巨噬细胞炎症	[29]
复方珍珠调脂胶囊	1.2 g/kg 华佗再造丸, 2.4 g/kg 华佗再造丸	高脂+注射链脲佐菌素	3、6 和 10 天连续注射链脲佐菌素 50 mg/(kg·d)	ApoE ^{-/-} 小鼠	YTHDF2 介导的 SIRT3 mRNA m ⁶ A 修饰	内皮细胞凋亡和氧化应激	[30]
维生素 D3	100 nmol/L	HCMV 感染	2 h	原代人主动脉内皮细胞	METTL3 和 YTHDF3 调控 MCU mRNA m ⁶ A 修饰	内皮细胞凋亡	[26]
山楂酸	—	高糖	—	HUVEC	ALKBH5 介导 TXNIP mRNA m ⁶ A 修饰	内皮细胞凋亡和炎症	[31]
双氢青蒿素	1、10 和 20 μmol/L	Ang II	100 nmol/L	VSMC	FTO 介导 NR4A3 mRNA m ⁶ A 修饰	VSMC 增殖和炎症反应	[32]
达沙替尼和槲皮素	—	脂多糖	—	HUVEC	YTDF2 介导 MAPK mRNA m ⁶ A 修饰	HUVEC 衰老	[33]

注:“—”表示无法获取。

3.2 药物干预 m⁶A 修饰延缓 As 的研究展望

m⁶A 修饰在 As 的诊断和治疗中具有广泛的应用前景。m⁶A 修饰可以用于筛查与 As 相关的生物标志物。研究发现,与 m⁶A 修饰相关的核酸和蛋白质在 As 患者的血液和组织样本中表达水平发生变化,可用于判断 As 病情严重程度和预测疾病发展趋势^[4]。m⁶A 修饰还可作为针对 As 的新型治疗策略,利用 RNA 甲基化酶和去甲基化酶来调节 m⁶A 修饰的水平,从而改善 As 患者的症状和预后。目前,药物干预 m⁶A 修饰以延缓 As 的研究仍处于起步阶段,但已经取得了一些重要的突破和进展。未来可从以下几个方面深入研究靶向 m⁶A 修饰延缓 As 的相关药物。首先,在 As 过程中,深入了解关键的 m⁶A 修饰酶和去修饰酶的功能和调控机制,为开发特定的药物和干预策略提供重要的指导。其次,

进一步揭示 m⁶A 修饰在 As 发生发展中的具体分子机制,从而更好地理解 m⁶A 修饰在 As 中的作用,并为药物干预提供更具针对性的策略。此外,利用高通量测序和其他技术,动态监测 m⁶A 修饰在不同发展阶段和疾病状态下的变化,发现潜在的临床标志物,并为个体化治疗提供基础。最后,随着对 m⁶A 修饰与 As 关系的更深入研究,我们可以尝试将这些研究结果转化为临床实践,并开发出更加有效的药物干预策略。临床试验和药物开发将成为未来的重点研究方向。

4 结语及展望

综上所述,在各种 As 病变累及的血管细胞中 m⁶A 修饰水平增加。当前在心血管疾病中的研究

主要集中于甲基化酶,尤其是 METTL3。未来的研究应重点关注甲基化酶和去甲基化酶之间的相互作用,研究其如何影响蛋白的表达,以及 m⁶A 结合蛋白如何特异性地识别 m⁶A 修饰对 As 的启动和发展的作用。目前,我们正处于研究药物干预 m⁶A 修饰防治 As 的早期阶段,需要进一步深入探究。此外,m⁶A 修饰是否可能逆转巨噬细胞极化和血管平滑肌细胞表型的转化等问题也需要深入探讨。这些研究有助于发现新的防治 As 的靶标,并推动相关药物。

[参考文献]

- [1] SUN Y M, GAO Y S, ZHOU L, et al. A multi-target protective effect of Danggui-Shaoyao-San on the vascular endothelium of atherosclerotic mice[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 60.
- [2] WANG L F, LING D Y, HUANG M X, et al. Influence of atherosclerosis on the molecular expression of the TRPC1/BK signal complex in the aortic smooth muscles of mice[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(1): 4.
- [3] VAN DEN HOMBERG D A L, VAN DER KWAST R V C T, QUAX P H A, et al. N⁶-methyladenosine in vasoactive microRNAs during hypoxia: a novel role for METTL4[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1057.
- [4] QUILES-JIMÉNEZ A, GREGERSEN I, MITTELSTEDT LEAL DE SOUSA M, et al. N⁶-methyladenosine in RNA of atherosclerotic plaques: an epitranscriptomic signature of human carotid atherosclerosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(4): 631-637.
- [5] XU Z J, QIN Y, LV B B, et al. Intermittent fasting improves high-fat diet-induced obesity cardiomyopathy via alleviating lipid deposition and apoptosis and decreasing m⁶A methylation in the heart[J]. Nutrients, 2022, 14(2): 251.
- [6] ZHU Y N, LI J, YANG H, et al. The potential role of m⁶A reader YTHDF1 as diagnostic biomarker and the signaling pathways in tumorigenesis and metastasis in pancreatic cancer[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 34.
- [7] TSUCHIYA K, YOSHIMURA K, INOUE Y, et al. YTHDF1 and YTHDF2 are associated with better patient survival and an inflamed tumor-immune microenvironment in non-small-cell lung cancer[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1962656.
- [8] DONG G, YU J B, SHAN G J, et al. N⁶-methyladenosine methyltransferase METTL3 promotes angiogenesis and atherosclerosis by upregulating the JAK2/STAT3 pathway via m⁶A reader IGF2BP1[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 731810.
- [9] LIU Y J, LUO G, TANG Q, et al. Methyltransferase-like 14 silencing relieves the development of atherosclerosis via m⁶A modification of p65 mRNA[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 11832-11843.
- [10] CHIEN C S, LI J Y S, CHIEN Y, et al. METTL3-dependent N⁶-methyladenosine RNA modification mediates the atherogenic inflammatory cascades in vascular endothelium[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(7): e2025070118.
- [11] LI B, ZHANG T, LIU M, et al. RNA N⁶-methyladenosine modulates endothelial atherogenic responses to disturbed flow in mice[J]. Elife, 2022, 11: e69906.
- [12] ZHANG G A, LI X W, HUANG X Y. m⁶A-related bioinformatics analysis and functional characterization reveals that METTL3-mediated NPC1L1 mRNA hypermethylation facilitates progression of atherosclerosis via inactivation of the MAPK pathway[J]. Inflamm Res, 2023, 72(3): 429-442.
- [13] 石茗西, 江丽萍, 陈金智, 等. 动脉粥样硬化中巨噬细胞表型调控的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 364-368.
- [14] SHI M X, JIANG L P, CHEN J Z, et al. Progress in the regulation of macrophage phenotype in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 364-368.
- [15] ZHENG L B, CHEN X, YIN Q W, et al. RNA-m⁶A modification of HDGF mediated by METTL3 aggravates the progression of atherosclerosis by regulating macrophages polarization via energy metabolism reprogramming[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 635: 120-127.
- [16] LI Z W, XU Q Q, HUANGFU N, et al. METTL3 promotes oxLDL-mediated inflammation through activating STAT1 signaling[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(1): e24019.
- [17] LI Q, YU L W, GAO A, et al. METTL3 (methyltransferase like 3)-dependent N⁶-methyladenosine modification on Braf mRNA promotes macrophage inflammatory response and atherosclerosis in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(5): 755-773.
- [18] CHEN J Q, LAI K, YONG X, et al. Silencing METTL3 stabilizes atherosclerotic plaques by regulating the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells via the miR-375-3p/PDK1 axis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(3): 471-486.
- [19] MO C F, YANG M, HAN X J, et al. Fat mass and obesity-associated protein attenuates lipid accumulation in macrophage foam cells and alleviates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. J Hypertens, 2017, 35(4): 810-821.
- [20] 杨宙. FTO 催化 LUR1-mRNA 去 m⁶A 修饰抑制巨噬细胞脂质蓄积及主动脉粥样硬化病变[D]. 衡阳: 南华大学, 2022: 1-78.

- YANG Z. FTO-catalyzed the demethylation of LUR1 mRNA suppresses macrophage lipid accumulation and aortic atherogenesis[D]. Hengyang: University of South China, 2022: 1-78.
- [20] 李霖锐. FTO 在脂肪酸调控巨噬细胞极化和脂滴生成中的作用[D]. 武汉: 华中农业大学, 2020: 1-54.
- LI L R. Role of FTO in fatty acid regulation of macrophage polarization and lipid droplet formation [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2020: 1-54.
- [21] KUMARI R, DUTTA R, RANJAN P, et al. ALKBH5 regulates SPHK1-dependent endothelial cell angiogenesis following ischemic stress [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 817304.
- [22] ZHANG X S, DENG S B, PENG Y, et al. ALKBH5 inhibits TNF- α -induced apoptosis of HUVEC through Bcl-2 pathway[J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17(1): 1092-1099.
- [23] CHANG H T, YANG J, WANG Q W, et al. Role of N⁶-methyladenosine modification in pathogenesis of ischemic stroke[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2022, 22(3): 295-303.
- [24] YANG X H, WANG C, ZHU G L, et al. METTL14/YTHDF1 axis-modified UCHL5 aggravates atherosclerosis by activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 427(2): 113587.
- [25] ZHANG X, LI X, JIA H, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 modifies PGC-1 α mRNA promoting mitochondrial dysfunction and oxLDL-induced inflammation in monocytes[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 101058.
- [26] ZHU W B, ZHANG H B, WANG S. Vitamin D3 suppresses human cytomegalovirus-induced vascular endothelial apoptosis via rectification of paradoxical m⁶A modification of mitochondrial calcium uniporter mRNA, which is regulated by METTL3 and YTHDF3 [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 861734.
- [27] YANG Q Y, CHEN S L, WANG X Y, et al. Exercise mitigates endothelial pyroptosis and atherosclerosis by downregulating NEAT1 through N⁶-methyladenosine modifications[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(6): 910-926.
- [28] SI Y, LIU F, WANG D Q, et al. Exosomal transfer of miR-185 is controlled by hnRNP A2B1 and impairs re-endothelialization after vascular injury [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 619444.
- [29] YU Z H, ZHENG X L, WANG C H, et al. The traditional Chinese medicine Hua Tuo Zai Zao Wan alleviates atherosclerosis by deactivation of inflammatory macrophages [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2200662.
- [30] ZHANG Y, WANG R N, TAN H L, et al. Fufang Zhenzhu Tiaozhi (FTZ) capsule ameliorates diabetes-accelerated atherosclerosis via suppressing YTHDF2-mediated m⁶A modification of SIRT3 mRNA [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116766.
- [31] WANG L, FAN Y F, LI B R, et al. Maslinic acid suppresses high glucose-induced inflammation by epigenetically inhibiting TXNIP expression[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(6): 1213-1219.
- [32] 霍艳兵. 双氢青蒿素抑制血管平滑肌细胞增殖和炎症反应的机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022: 1-115.
- HUO Y B. Mechanism of dihydroartemisinin inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and inflammation [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2022: 1-115.
- [33] FAN T, DU Y, ZHANG M W, et al. Senolytics cocktail dasatinib and quercetin alleviate human umbilical vein endothelial cell senescence via the TRAF6-MAPK-NF- κ B axis in a YTHDF2-dependent manner [J]. *Gerontology*, 2022, 68(8): 920-934.
- (此文编辑 许雪梅)