

本文引用: 解长旭, 郭帅杰, 陈思琪, 等. m^6A 甲基化在心肌梗死后心肌重构发病机制中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(7): 613-620. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.07.009.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-07-0613-08

· 文献综述 ·

m^6A 甲基化在心肌梗死后心肌重构发病机制中的研究进展

解长旭^{1,2}, 郭帅杰^{1,2}, 陈思琪^{1,2}, 张 蕾^{1,2}, 刘卫红^{1,2}, 李思耐^{1,2}, 周明学^{1,2}

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 2. 北京市中医药研究所, 北京市 100010

[摘 要] 心肌梗死是心力衰竭最常见的病因, 心肌梗死后可发生心肌重构, 从而促进心力衰竭的进程。心肌梗死后心室重构的发生与 m^6A 甲基化密切相关。 m^6A 甲基化是一个可逆的高度动态变化的过程。该过程主要受 m^6A 甲基化正负调控酶的介导, 并通过细胞自噬等机制参与心肌梗死后心肌重构的发生。该文主要围绕近年来相关文献进行梳理, 首先对 m^6A 甲基化作以简介, 然后对 m^6A 甲基化酶调控心肌重构的作用进行介绍, 最后从自噬、炎症、细胞凋亡、钙离子稳态、细胞外基质重塑和铁死亡等方面对 m^6A 甲基化调控心肌重构的机制作总结性分析, 并讨论了 m^6A 甲基化血清学检测作为诊断心肌梗死后心肌重构的可行性, 以期对相关研究提供参考。

[关键词] m^6A 甲基化; 心肌梗死; 心肌重构; 心力衰竭

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

Research progress in the role of m^6A methylation in the pathogenesis of myocardial remodeling after myocardial infarction

XIE Changxu^{1,2}, GUO Shuaijie^{1,2}, CHEN Siqi^{1,2}, ZHANG Lei^{1,2}, LIU Weihong^{1,2}, LI Sinai^{1,2}, ZHOU Mingxue^{1,2}

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2. Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China

[ABSTRACT] Myocardial infarction is the most common cause of heart failure, and myocardial remodeling can occur after infarction, thus contributing to the progression of heart failure. The occurrence of post-infarction ventricular remodeling is closely related to m^6A methylation. m^6A methylation is a reversible and highly dynamic process. This process is mainly mediated by m^6A methylation positive and negative regulatory enzymes and is involved in the occurrence of post-infarction myocardial remodeling through mechanisms such as cellular autophagy. This article mainly reviews relevant literature in recent years. Firstly, a brief introduction is given to m^6A methylation, followed by an introduction to the role of m^6A methylase in regulating myocardial remodeling. Finally, a summary analysis is conducted on the mechanism of m^6A methylation in regulating myocardial remodeling from the perspectives of autophagy, inflammation, cell apoptosis, calcium ion homeostasis, extracellular matrix remodeling, and ferroptosis. The feasibility of using m^6A methylation serological detection as a diagnostic tool for myocardial remodeling after myocardial infarction is discussed, in order to provide reference for related research.

[KEY WORDS] m^6A methylation; myocardial infarction; myocardial remodeling; heart failure

心力衰竭(heart failure, HF)是由于原发性心肌损害和心脏长期容量和压力负荷过重导致心肌功能由代偿发展为失代偿的过程^[1]。心肌梗死(myocardial infarction, MI)是 HF 最常见的病因之一, 而心肌重构伴随着 MI 后 HF 的发生发展, 也是影响患者预后的最重要因素之一^[2]。MI 后心肌重构并

展为 HF 的过程是患者过早死亡的原因, 有许多复杂的细胞和分子机制参与这一过程, 但目前相关研究对 MI 后心肌重构的机制阐述仍不清晰。因此, MI 后心肌重构的相关机制仍需深入挖掘。

《急性心肌梗死后心室重构防治专家共识》指出: MI 后心肌重构是指心肌持续发生的大小、形态、

[收稿日期] 2023-06-25

[修回日期] 2023-09-01

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274287); 北京市自然科学基金项目(7232266)

[作者简介] 解长旭, 硕士研究生, 主要从事心血管疾病中西医结合研究, E-mail: xiechangxumail@163.com。通信作者周明学, 医学博士, 研究员, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病中西医结合研究, E-mail: mingxue78@163.com。

结构和功能的改变过程,包括梗死面积的扩大,心室腔的扩张,心肌坏死、肥大、凋亡以及弥散性纤维化等^[3]。近年来研究发现,N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m⁶A)甲基化作为基因组最为丰富的RNA甲基化修饰,在MI后心肌重构过程中发挥重要作用^[4]。因此,该文主要对m⁶A甲基化在MI后心肌重构发病机制中的作用进行综述。

1 m⁶A 甲基化简介

m⁶A修饰是指在翻译终止密码子附近的3'-非翻译区域(3'-untranslated region, 3'-UTR)嵌入保守序列5'-RRACU-3'^[5]。m⁶A甲基化是由多组分的RNA甲基化转移酶、RNA去甲基化酶和甲基化阅读蛋白催化的一个动态且可逆的过程,是真核细胞中最重要且含量最高的RNA修饰,约占已知RNA修饰的97.4%,并可影响mRNA加工或稳定性、基因表达和功能蛋白调控等生物过程^[6-7]。

1974年人们首次在哺乳动物中发现m⁶A甲基化^[8],随后m⁶A测序技术的突破推动了m⁶A甲基化相关研究的进展。2011年,Jia等^[9]率先系统性地检测了脂肪量肥胖相关蛋白(fat mass obesity-associated protein, FTO)对于一系列甲基化修饰的催化作用,从而验证了RNA甲基化修饰是可逆的这一假说。2012年*Nature*和*Cell*同时期介绍了mRNA全转录组水平上m⁶A的分布^[10-11]。随后几年,研究分别发现了m⁶A去甲基化酶ALKBH5、m⁶A甲基转移酶WTAP、m⁶A结合蛋白YTHDC1、YTHDF3等基因重要的生物调节作用。自此,m⁶A甲基化的功能及在疾病发病机制中的作用的研究开始受到广泛关注。

m⁶A甲基化可通过影响RNA的稳定性、降解和翻译在基因表达调控中发挥重要作用^[12],已有相关研究表明m⁶A甲基化与多种心血管疾病的发生发展密切相关,可能是心血管疾病的重要发病机制之一^[13]。

2 m⁶A RNA 甲基化酶对MI后心肌重构的调控作用

m⁶A甲基化调控蛋白主要包括m⁶A甲基化酶(Writers)、m⁶A去甲基化酶(Erasers)和m⁶A结合蛋白(Readers)等。m⁶A甲基化酶主要包括METTL3、METTL14、METTL16、WTAP、RBM15、ZC13等,

m⁶A去甲基化酶主要包括FTO、ALKBH5等,m⁶A结合蛋白包括YTHDF1-3、YTHDC1、YTHDC2、IGF2BP2等。表1归纳总结了m⁶A甲基化酶、去甲基化酶、m⁶A结合蛋白对心肌重构的调控作用。

2.1 m⁶A 甲基化酶

METTL3介导的m⁶A甲基化是MI后心肌重构所必须的调控步骤。Dorn等^[14]研究发现,METTL3过表达可诱导心肌代偿性肥厚,而抑制METTL3可逆转这一作用。另有研究也表明,METTL3的敲除可促进MI后小鼠心肌细胞的再生,改善心脏的病理性重构^[15]。这些研究表明,METTL3基因的表达在MI后可以加重心肌重构的发生。Kmietczyk等^[16]的研究则得出与之相反的结论,其研究发现敲低METTL3可以增加PE处理的心肌细胞肥大的发生,METTL3过表达的小鼠在TAC术后心肌病理性重构及心肌肥大水平降低。这些结果则表明METTL3在心肌重构过程中起到有益的作用。Dorn等的研究是基于杂交系小鼠构建转基因模型,而Kmietczyk等的研究则是在C57BL/6N小鼠中基于腺病毒构建过表达METTL3小鼠模型。因此,不同的疾病模型和转基因小鼠构建方法可能会引起不同的基因及蛋白表达情况。但目前仍缺乏相关研究证明相反研究结果发生的复杂机制,故相关基因功能仍需深入挖掘。

研究发现,METTL14通过m⁶A依赖性方式上调Wnt1甲基化mRNA的表达激活Wnt/ β -catenin信号通路,降低MI面积,改善MI后心肌重构的发生^[17]。敲低METTL14的表达则可以减轻缺血再灌注后的心肌损伤及心功能障碍^[18]。

WTAP可通过mRNA修饰影响缺氧复氧后人心肌细胞AC16中ATF4 mRNA的甲基化水平,促进中性粒细胞浸润、内质网应激和细胞凋亡,抑制WTAP的表达则可抑制这一病理过程并改善缺氧复氧后的心肌损伤^[19-20]。

2.2 m⁶A 去甲基化酶

FTO是第一个被发现的去甲基化酶,在维持心脏稳态和心肌重构过程中发挥关键作用。相关实验证明了FTO与调控MI后心肌肥厚之间的关系^[21-22]。细胞实验及动物实验表明过表达FTO可抑制病理性心肌肥大,改善心肌重构^[23]。动物实验也证实了敲除FTO基因可以引起心脏收缩功能异常,并可能与心肌重构的发生相关^[23]。而过表达FTO可以促进心肌细胞的能量代谢,增强心肌收缩力,改善心脏功能并延缓MI后HF的发展,甚至逆

转 MI 后心肌纤维化的发生^[6]。这些研究表明,FTO 是调控 MI 后心肌重构重要的基因。

ALKBH5 在调控 MI 后心肌重构过程中同样发挥重要作用。在急性 MI 小鼠心脏中,ALKBH5 可通过影响三羧酸循环的代谢重编程来影响心肌细胞的能量代谢^[24]。Li 等^[25]研究表明,在缺血再灌注损伤小鼠心肌组织中 ALKBH5 的表达降低。而 Han 等^[26]研究发现过表达 ALKBH5 可促进 MI 后心肌细胞增殖和心功能的恢复,降低心肌细胞中 m⁶A 的水平并改善不良心肌重构。

与 FTO 相比,ALKBH5 在 MI 后作用中的研究报道较少。尽管在 MI 后各个阶段心脏组织中 FTO 的表达均降低,但在 MI 发生后 1 周,ALKBH5 水平的短暂增高可能会降低 MI 后心脏组织中 m⁶A 的甲基化水平^[6]。目前仍缺乏坚实的研究证明 FTO 与 ALKBH5 基因在调控 MI 后的联合作用。因此,未来针对这方面的研究可以构建双基因敲除或过表达的动物或细胞模型以探讨两种基因在调控 MI 后心

肌重构中的作用。

2.3 m⁶A 结合蛋白

m⁶A 结合蛋白可能通过调节 mRNA 的稳定性与核输出等生物过程调控甲基化水平^[27]。Gao 等^[28]发现 YTHDC1 在维持心肌结构和功能中发挥重要作用,抑制 YTHDC1 的表达可以导致心肌结构异常并引起扩张型心肌病。临床研究发现,与健康人群相比,保留射血分数的 HF 患者血清 YTHDF2 的表达水平增高^[28];基础研究表明 YTHDF2 可通过 Myh7 以 m⁶A 依赖性方式抑制心肌肥大,而敲低 Myh7 或删除 YTHDF2 的 YTH 结构域则可以逆转这一趋势^[29]。Qian 等^[30]研究发现 IGF2BP2 可以识别 miR-133a 序列中的 m⁶A 修饰,以促进 miR-133a 的 mRNA 积累,从而防治心肌重构。目前,m⁶A 结合蛋白在 MI 后心肌重构过程中的机制研究仍较少。与 m⁶A 甲基化酶及去甲基化酶相比,m⁶A 结合蛋白的功能需要重视。

表 1. 甲基化调控蛋白对心肌重构的干预作用

Table 1. Intervention of methylation-regulated proteins on myocardial remodeling

基因	类别	生物功能	对心肌重构的作用	文献来源
FTO	Erasers	过表达 FTO 可以改善心肌代谢,降低心肌纤维化水平,逆转心肌重构	抑制	[6,14,21-23]
METTL3	Writers	抑制 METTL3 表达可提高自噬通量,改善心肌重构;过表达 METTL3 可以降低 TAC 术后心肌细胞病理性重塑	促进/抑制	[14-16]
ALKBH5	Erasers	促进心肌细胞增殖和心功能的恢复,改善心脏病理性重塑	抑制	[6,24-26]
METTL14	Writers	抑制心肌在缺血再灌注时的损伤	抑制	[17-18]
WTAP	Writers	抑制 WTAP 表达可降低内质网应激改善心肌损伤	促进	[19-20]
YTHDC1	Readers	改善心肌结构和功能	抑制	[28]
YTHDF2	Readers	抑制心肌重构	抑制	[29]
IGF2BP2	Readers	抑制心肌重构	抑制	[30]

3 m⁶A 甲基化调控 MI 后心肌重构的机制

m⁶A 甲基化以酶活性依赖性的方式参与调节不同的生物过程而发挥调控心肌重构、心肌肥大的作用,进而影响 HF 发生发展的进程,如细胞自噬、炎症途径、细胞凋亡等过程。m⁶A 甲基化酶、去甲基化酶及结合蛋白通过影响不同细胞因子并调控心肌重构的主要生物过程如图 1 所示。

3.1 自噬

MI 后心肌重构是一个动态调控过程,在 MI 发生后,自噬对心肌重构的调控作用至关重要^[31]。MI

后心肌代偿性肥大可以增加心肌细胞体积和线粒体数量以维持心功能,当心肌不可逆性持续肥大及重构后,心肌细胞逐渐处于缺血缺氧状态,最终发生失代偿性 HF,而自噬途径在这一病理性进程中具有重要的调控作用。适度促进自噬有助于抑制心肌重构与心肌肥大,但过度诱导自噬则会促进心肌肥大的病理性重塑,加速 HF 的发展进程^[32]。m⁶A 甲基化可通过影响自噬相关基因 ATG1 和 ULK1 的转录来抑制自噬,也可以通过影响自噬体的形成以抑制自噬^[33-34]。

研究发现,METTL3/ALKBH5 可介导转录因子

EB(transcription factor EB, TFEB)的 m^6A 甲基化修饰,参与自噬溶酶体的调控^[35]。Song等^[35]研究表明,METTL3可激活溶酶体的生物发生,介导自噬-溶酶体途径(autophagy-lysosomal pathway, ALP)促进mTORC1活化,并促进下游靶点TFEB的 m^6A 甲基化,促进HNRNP D与TFEB的mRNA结合,进一步抑制TFEB mRNA的表达。TFEB与ALKBH5的过表达则可以逆转METTL3对缺氧复氧后心肌细胞的干预作用,而TFEB可对METTL3和ALKBH5进行反馈调节,促进ALKBH5并抑制METTL3的表达,建立稳定的负反馈调节环,维持心脏稳态。研究发

现,过表达FTO可通过 m^6A 去甲基化降低mRNA的翻译,抑制mTORC1通路活化,特异性上调蛋白激酶ULK1蛋白的水平,从而促进细胞自噬的启动^[36]。敲除FTO则可以引起LC3BII表达下降,自噬底物P62水平升高^[33]。这表明FTO以酶活性依赖性方式主动调节自噬进而在心肌重构和心功能改善中发挥重要作用。

通过以上研究可以发现,在MI后心肌重构过程中, m^6A 甲基化可以通过调节自噬的不同阶段影响心肌重塑与心肌肥大,进而影响HF的发生发展。

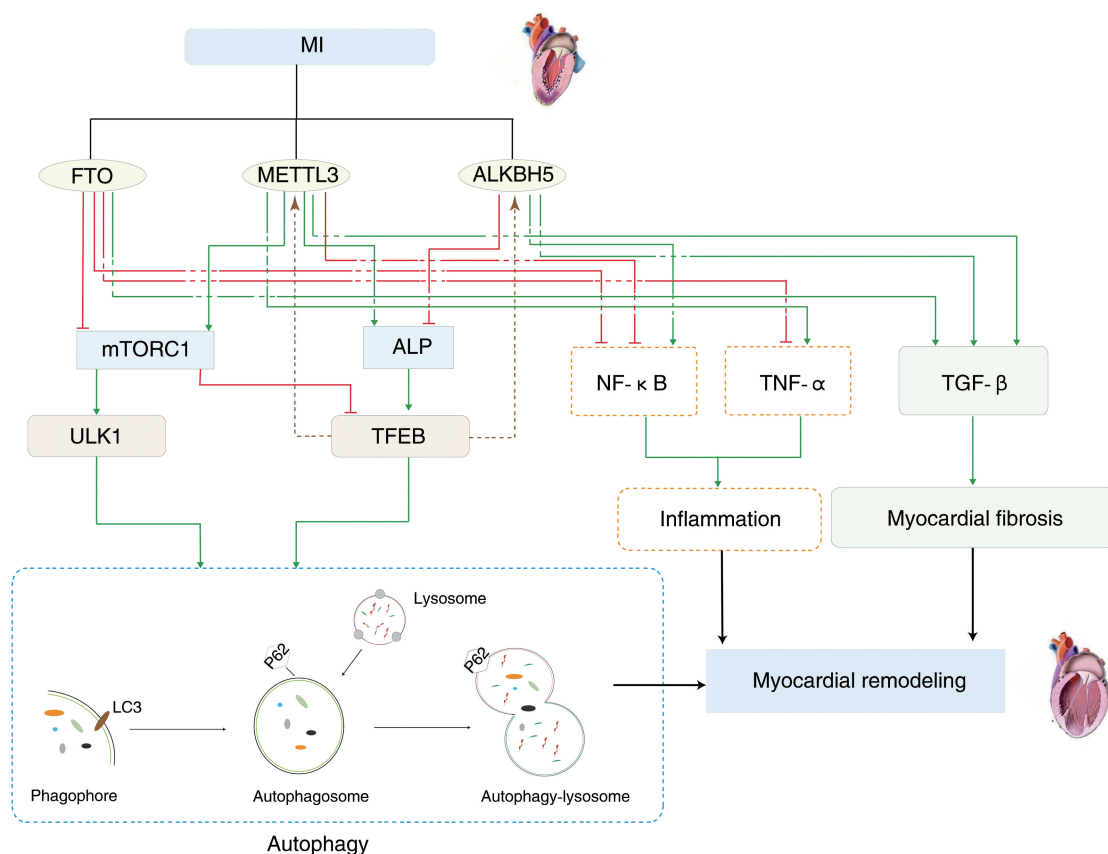


图1. m^6A 甲基化调控酶通过各途径调控MI后心肌重构的机制图

绿色↑代表促进,红色⊥代表抑制,棕色虚线代表反馈调节。

Figure 1. m^6A methylation regulatory enzymes regulate the mechanism of myocardial remodeling after MI via various pathways

3.2 炎症

当心肌发生损伤时,炎症反应同样会参与MI的发病过程。在MI早期炎症反应可以激活细胞保护反应,增强心肌对应激的适应性。但过度的炎症反应则可能引起心肌稳态的失调,进一步引起慢性炎症。研究发现,METTL3介导的 m^6A 修饰可以促进CD40、CD80、CD86等免疫因子的表达,以及IL-6、

TNF- α 和IL-12等促炎细胞因子的分泌,敲低METTL3的表达可以引起NF- κ B通路分子的转录水平的降低^[22]。而过表达ALKBH5则可以引起NF- κ B通路触发因子TNF受体家族成员9的表达增高,并促进NF- κ B的表达,进而增强炎症水平^[37]。 m^6A 去甲基化酶METTL14可以介导FOXO1的 m^6A 甲基化直接影响ICAM-1的转录,并影响HF的发展进

程^[38]。研究发现,过表达 FTO 则可以通过相关途径抑制 NF- κ B 的表达^[39],降低炎症小体 NLRP3 的表达水平^[40],从而减轻炎症水平。研究发现,心肌炎症小鼠心肌组织中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达水平增高,FTO 的表达水平降低,小鼠心肌功能下降,敲低 FTO 的表达水平则可以导致 IL-6 和 TNF- α 等炎症细胞因子 mRNA 转录本的高甲基化,并引起炎症因子水平升高^[41-42]。

3.3 心肌细胞凋亡

心肌细胞凋亡是心肌功能减低和 HF 最直接的原因,也是心功能降低的主要特征之一^[43]。FTO 可增加肌球蛋白重链 MHRT 的转录本增高,MHRT 则可以抑制心肌细胞凋亡^[23,44]。FTO 可介导 m⁶A 对 GADD45B mRNA 的去甲基化,增加转录本的稳定性,并激活 MAPK 信号通路,MAPK 信号通路的激活可以通过减少心肌细胞凋亡来减少缺血中 MI 面积^[45]。研究发现,METTL3 的过表达可以通过以 DGCR8 依赖性上调增殖相关的 miR-17-3p 来增强心肌细胞的增殖能力并抑制心肌细胞的凋亡,而抑制 METTL3 的表达则具有相反的趋势^[46]。Shao 等^[47]研究发现,在糖尿病性心肌病小鼠心脏组织中 ALKBH5 水平上调,并通过 m⁶A-YTHDF2 依赖性方式激活转录后的 FOXO3,提高心肌细胞凋亡水平。因此推测 ALKBH5 是调控心肌细胞凋亡改善心脏功能的潜在靶点。

3.4 细胞外基质重塑

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是心肌细胞及间质性非心肌细胞的复合体,在发生 MI 时 ECM 的动态改变影响 MI 后的心肌细胞存活以及心肌纤维化的形成,进而影响心肌重构的发生发展^[48]。MI 发生后,心脏成纤维细胞被激活并转化为肌成纤维细胞,产生大量的基质金属蛋白酶,导致 ECM 的积累和组成的改变^[22]。心肌纤维化是心肌重构重要的病理过程之一,并受到 m⁶A 甲基化的影响。转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)可诱导 METTL3 和 WTAP 的表达,进一步诱导 TGF- β 介导的细胞周期停滞^[49]。TGF- β 在心肌细胞中,抑制 METTL3 的表达可以降低 TGF- β 的 mRNA 表达水平,进而促进心肌纤维化的发生^[50]。在体外实验中,抑制 ALKBH5 的表达可以下调 TGF- β 的表达水平进而发挥抗纤维化的作用^[51-52]。以上研究表明 METTL3 和 ALKBH5 在调控心肌纤维化的过程中可能起到相反的调控作用。研究发现,沉默 FTO 可以抑制 TGF- β 的表达,进而改善纤维化的

发生^[41]。但也有研究表明 FTO 在调控心肌功能及纤维化中具有不一样的作用。如 Cai 等^[39]在糖尿病心肌病小鼠模型中发现,过表达 FTO 可通过减少心肌纤维化和心肌细胞肥大来改善心脏功能。Berulava 等^[21]研究发现 FTO 敲除小鼠心脏射血分数降低且心室扩张程度增加,并促进 HF 的发生。这种相反研究结果的发生可能是因为在不同心血管疾病模型中不同微环境或机制对相关因子的影响具有差异性。

3.5 钙离子稳态

钙离子稳态是维持心脏功能的重要因素,肌质网中钙离子的变化可以影响心肌收缩功能^[53-54]。研究表明,钙离子稳态的失调可能加重 MI 的进程并引起 MI 后的心肌重构^[55]。而 m⁶A 甲基化可以通过调控钙离子稳态进一步影响 MI 后心肌重构的病理机制^[6,22]。SERCA2a 基因是心肌细胞中钙循环的关键蛋白^[54,56]。相关研究发现,FTO 可以通过调节 SERCA2a 的去甲基化作用改善 MI 后的心肌缺血,并可能增强 SERCA2a 基因的稳定性进而发挥保护心肌钙稳态的作用^[6]。因此,基于相关研究可以推测,通过调节 m⁶A 甲基化酶及去甲基化酶的表达可能影响心肌的钙离子稳态,并调节 MI 后的心肌重构过程。但目前没有充足的研究可以证明其他 m⁶A 调控蛋白可以影响心肌钙离子的稳态,但该机制具有潜在的研究价值,因此该研究方向有待深入挖掘。

3.6 铁死亡

铁死亡是一种调节性细胞死亡形式,其特征是脂质氢过氧化物的铁依赖性过度积累引起的细胞死亡^[57]。近年来,关于铁死亡与临床疾病之间联系的研究逐渐完善,铁死亡参与了心血管疾病的发生和发展^[58]。相关研究证实铁死亡的表观遗传修饰可能参与疾病的机制调控^[59-60]。研究表明,铁死亡诱导剂可以增强 m⁶A 甲基化水平^[61]。而 m⁶A 甲基化酶也可以调控铁死亡水平。Zhuang 等^[62]研究发现,过表达 METTL14 可以催化 KCNQ10T1 的 m⁶A 水平,并参与心肌细胞的铁死亡过程。相关研究发现,m⁶A 结合蛋白 YTHDF1 和 YTHDC1 可能是细胞铁死亡的内源性诱导剂,同时还可以激活自噬途径^[62-63]。Cao 等^[64]研究发现,激活 TNF- α /NOX2 轴可以激活缺血再灌注损伤后心肌细胞的铁死亡水平。因此,基于相关研究可以推测,m⁶A 甲基化调控的铁死亡途径可能是调控 MI 后心肌重构的重要机制。目前,m⁶A 调控铁死亡途径在 MI 发病机制中的研究较少,仍需进一步深入探索。

4 m⁶A 作为诊断 MI 后心肌重构生物标志物的可行性

目前,MI 后心肌重构的诊断血清标志物主要有 BNP、NT-proBNP、心肌肌钙蛋白、ST2 等^[3]。而 MI 后心肌重构是一个动态调控过程。但是,已有的血清生物学标志物无法特异性区别心肌重构的发生阶段。相关研究报道了 MI 后患者血清 m⁶A 水平的研究,证明了 m⁶A 作为 MI 诊断标志物的可行性^[6,65]。基于相关学者的报道可以推测,m⁶A 甲基化水平可以特异性区分不同的 MI 后心肌重构的阶段。因此,基于相关检测可以针对 m⁶A 甲基化水平及甲基化调控蛋白水平从 mRNA 和蛋白水平对 MI 后心肌重构不同阶段进行分型,并针对不同分型进行治疗。但是,目前仍缺乏大规模临床试验,仍需相关学者进行深入研究。

5 总结与展望

m⁶A 甲基化对 RNA 的修饰在心血管疾病相关机制中发挥重要作用,异常水平的 m⁶A 甲基化可能促进心血管疾病的发生。m⁶A 甲基化具有高度动态变化和可逆调控的特点,在维持细胞稳态过程中具有重要的研究意义。基于 m⁶A 甲基化各调控酶在 MI 后对心肌稳态及功能的调控作用可以针对性研发特定靶基因的抑制剂来改善 MI 后心肌损伤并抑制心肌重构以改善心脏功能。

由于目前相关研究以细胞研究和动物研究为主,缺乏大规模临床样本的研究,实验数据级别仍具有一定局限性。目前 m⁶A 甲基化检测以免疫沉淀高通量测序、斑点杂交实验、RT-qPCR、荧光素酶报告分析等技术方法为主。因技术手段的限制,m⁶A 甲基化测序及检测费用较高且无法较为直观地展示其动态变化过程,所以 m⁶A 甲基化相关检测技术仍需进一步改善,但 m⁶A 甲基化在疾病中的机制研究仍具有较好前景。

[参考文献]

- [1] 苗柳,黄滨琪,陈宁园.心力衰竭靶向治疗的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2023,31(6):517-526.
MIAO L, HUANG Z Q, CHEN N Y. Research advances in targeted therapy for heart failure[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(6): 517-526.
- [2] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国心血管健康联盟,心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组.2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J].中国循环杂志,2020,35(12):

1166-1180.

Cardiovascular Physicians Branch of the Chinese Medical Association, China Cardiovascular Health Alliance, Expert Consensus Working Group on the Prevention and Treatment of Heart Failure After Myocardial Infarction. 2020 Expert consensus on the prevention and treatment of heart failure after myocardial infarction[J]. Chin Circ J, 2020, 35(12): 1166-1180.

- [3] 中国医师协会胸痛专业委员会,中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会,急性心肌梗死后心室重构防治专家共识起草组.急性心肌梗死后心室重构防治专家共识[J].中华心血管病杂志(网络版),2020,3(1):1-7.
Chest Pain Professional Committee of the Chinese Medical Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiovascular Disease (Online Edition), Expert Consensus Drafting Group for the Prevention and Treatment of Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. Expert consensus on the prevention and treatment of ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. Chin J Cardiol, 2020, 3(1): 1-7.
- [4] SONG R, LEI H, FENG L, et al. TFEB insufficiency promotes cardiac hypertrophy by blocking autophagic degradation of GATA4[J]. J Biol Chem, 2021, 297(4): 101189.
- [5] BENAK D, KOLAR F, ZHANG L, et al. RNA modification m⁶Am: the role in cardiac biology[J]. Epigenetics, 2023, 18(1): 2218771.
- [6] MATHIALAGAN P, ADAMIAK M, MAYOURIAN J, et al. FTO-dependent N6-methyladenosine regulates cardiac function during remodeling and repair[J]. Circulation, 2019, 139(4): 518-532.
- [7] ZHANG B J, JIANG H, DONG Z, et al. The critical roles of m⁶A modification in metabolic abnormality and cardiovascular diseases[J]. Genes Dis, 2021, 8(6): 746-758.
- [8] DESROSIERS R, FRIDERICI K, ROTTMAN F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from novikoff hepatoma cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1974, 71(10): 3971-3975.
- [9] JIA G F, FU Y, ZHAO X, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO[J]. Nat Chem Biol, 2011, 7(12): 885-887.
- [10] MEYER K D, SALETORRE Y, ZUMBO P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons[J]. Cell, 2012, 149(7): 1635-1646.
- [11] DOMINISINI D, MOSHITCH-MOSKOVITZ S, SCHWARTZ S, et al. Topology of the human and mouse m⁶A RNA methylomes revealed by m⁶A-seq[J]. Nature, 2012, 485(7397): 201-206.
- [12] KUMARI R, RANJAN P, SULEIMAN Z G, et al. mRNA modifications in cardiovascular biology and disease: with a focus on m⁶A modification[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(7): 1680-1692.
- [13] WANG C, HOU X, GUAN Q, et al. RNA modification in cardiovascular disease: implications for therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 412.
- [14] DORN L E, LASMAN L, CHEN J, et al. The N6-methyladenosine mRNA methylase METTL3 controls cardiac homeostasis and hypertrophy[J]. Circulation, 2019, 139(4): 533-545.
- [15] GONG R, WANG X X, LI H J, et al. Loss of m⁶A methyltransferase METTL3 promotes heart regeneration and repair after myocardial injury[J]. Pharmacol Res, 2021, 174: 105845.

- [16] KMIETCZYK V, RIECHERT E, KALINSKI L, et al. m⁶A-mRNA methylation regulates cardiac gene expression and cellular growth [J]. *Life Sci Alliance*, 2019, 2(2): e201800233.
- [17] PANG P, QU Z Z, YU S T, et al. Mettl14 attenuates cardiac ischemia/reperfusion injury by regulating Wnt1/ β -catenin signaling pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 762853.
- [18] WANG L J, WANG J Q, YU P J, et al. METTL14 is required for exercise-induced cardiac hypertrophy and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6762.
- [19] WANG J Y, ZHANG J H, MA Y, et al. WTAP promotes myocardial ischemia/reperfusion injury by increasing endoplasmic reticulum stress via regulating m⁶A modification of ATF4 mRNA[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 11135-11149.
- [20] YAO W F, HAN X, GE M, et al. N6-methyladenosine (m⁶A) methylation in ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 478.
- [21] BERULAVA T, BUCHHOLZ E, ELERDASHVILI V, et al. Changes in m⁶A RNA methylation contribute to heart failure progression by modulating translation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(1): 54-66.
- [22] XU Z J, LV B B, QIN Y, et al. Emerging roles and mechanism of m⁶A methylation in cardiometabolic diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1101.
- [23] SHEN W, LI H Q, SU H, et al. FTO overexpression inhibits apoptosis of hypoxia/reoxygenation-treated myocardial cells by regulating m⁶A modification of Mhrt[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(5): 2171-2179.
- [24] CHENG P K, HAN H K, CHEN F L, et al. Amelioration of acute myocardial infarction injury through targeted ferritin nanocages loaded with an ALKBH5 inhibitor[J]. *Acta Biomater*, 2022, 140: 481-491.
- [25] LI J X, CHEN J S, ZHAO M Y, et al. Downregulated ALKBH5 contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by increasing m⁶A modification of Trio mRNA[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(7): 417.
- [26] HAN Z B, WANG X X, XU Z H, et al. ALKBH5 regulates cardiomyocyte proliferation and heart regeneration by demethylating the mRNA of YTHDF1[J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 3000-3016.
- [27] KOMAL S, ZHANG L R, HAN S N. Potential regulatory role of epigenetic RNA methylation in cardiovascular diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111376.
- [28] GAO S Y, SUN H F, CHEN K J, et al. Depletion of m⁶A reader protein YTHDC1 induces dilated cardiomyopathy by abnormal splicing of Titin[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(23): 10879-10891.
- [29] XU H F, WANG Z, CHEN M, et al. YTHDF2 alleviates cardiac hypertrophy via regulating Myh7 mRNA decoy [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 132.
- [30] QIAN B H, WANG P, ZHANG D H, et al. m⁶A modification promotes miR-133a repression during cardiac development and hypertrophy via IGF2BP2[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 157.
- [31] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [32] WANG Y H, ZHAO R S, WU C Y, et al. Activation of the sirtuin silent information regulator 1 pathway inhibits pathological myocardial remodeling[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1111320.
- [33] JIN S H, ZHANG X Y, MIAO Y Y, et al. m⁶A RNA modification controls autophagy through upregulating ULK1 protein abundance [J]. *Cell Res*, 2018, 28(9): 955-957.
- [34] WANG X X, WU R F, LIU Y H, et al. m⁶A mRNA methylation controls autophagy and adipogenesis by targeting Atg5 and Atg7 [J]. *Autophagy*, 2020, 16(7): 1221-1235.
- [35] SONG H W, FENG X, ZHANG H, et al. METTL3 and ALKBH5 oppositely regulate m⁶A modification of TFEB mRNA, which dictates the fate of hypoxia/reoxygenation-treated cardiomyocytes[J]. *Autophagy*, 2019, 15(8): 1419-1437.
- [36] YANG S, WEI J B, CUI Y H, et al. m⁶A mRNA demethylase FTO regulates melanoma tumorigenicity and response to anti-PD-1 blockade[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2782.
- [37] YU B X, ZENG A Y, LIU H L, et al. MiR-654-3p, reduced by the excessive ALKBH5, alleviated the inflammation in OA by targeting TNFRSF9, the trigger of the NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 634: 30-39.
- [38] JIAN D D, WANG Y, JIAN L G, et al. METTL14 aggravates endothelial inflammation and atherosclerosis by increasing FOXO1 N6-methyladenosine modifications [J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 8939-8956.
- [39] CAI D F, ZHANG J, YANG J, et al. Overexpression of FTO alleviates osteoarthritis by regulating the processing of miR-515-5p and the TLR4/MyD88/NF- κ B axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109524.
- [40] LUO J H, WANG F X, SUN F, et al. Targeted inhibition of FTO demethylase protects mice against LPS-induced septic shock by suppressing NLRP3 inflammasome [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663295.
- [41] LI X Y, LI Y Z, WANG Y, et al. The m⁶A demethylase FTO promotes renal epithelial-mesenchymal transition by reducing the m⁶A modification of lncRNA GAS5[J]. *Cytokine*, 2022, 159: 156000.
- [42] DUBEY P K, PATIL M, SINGH S, et al. Increased m⁶A-RNA methylation and FTO suppression is associated with myocardial inflammation and dysfunction during endotoxemia in mice[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(1): 129-141.
- [43] ZHU H, TAN Y, DU W J, et al. Phosphoglycerate mutase 5 exacerbates cardiac ischemia-reperfusion injury through disrupting mitochondrial quality control[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101777.
- [44] ZHANG L, WU Y J, ZHANG S L. Circulating lncRNA MHRT predicts survival of patients with chronic heart failure[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(11): 818-821.
- [45] DENG K P, FAN Y X, LIANG Y X, et al. FTO-mediated demethylation of GADD45B promotes myogenesis through the activation of p38 MAPK pathway[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 34-48.
- [46] ZHAO K, YANG C X, ZHANG J, et al. METTL3 improves cardiomyocyte proliferation upon myocardial infarction via upregulating miR-17-3p in a DGCR8-dependent manner [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 291.
- [47] SHAO Y C, LI M M, YU Q, et al. CircRNA CDR1as promotes

- cardiomyocyte apoptosis through activating hippo signaling pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 922: 174915.
- [48] FRANGOIANNIS N G. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure[J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 117-146.
- [49] LI L, CHEN Y X, YANG B, et al. The crosstalk between RNA m⁶A epitranscriptome and TGFβ signaling pathway contributes to the arrest of cell cycle[J]. *Gene*, 2020, 738: 144483.
- [50] ZHUANG Y T, LI T T, HU A A, et al. MetBil as a novel molecular regulator in ischemia-induced cardiac fibrosis via METTL3-mediated m⁶A modification[J]. *FASEB J*, 2023, 37(3): e22797.
- [51] YANG J J, WANG J, YANG Y, et al. ALKBH5 ameliorated liver fibrosis and suppressed HSCs activation via triggering PTCH1 activation in an m⁶A dependent manner[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 922: 174900.
- [52] LIN J Y, ZHU Q Q, HUANG J L, et al. Hypoxia promotes vascular smooth muscle cell (VSMC) differentiation of adipose-derived stem cell (ADSC) by regulating Mettl3 and paracrine factors[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 2830565.
- [53] LIU Z H, NI J Y, LI L, et al. SERCA2a: a key protein in the Ca²⁺ cycle of the heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(3): 523-535.
- [54] GORSKI P A, JANG S P, JEONG D, et al. Role of SIRT1 in modulating acetylation of the sarco-endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in heart failure[J]. *Circ Res*, 2019, 124(9): e63-e80.
- [55] MORCIANO G, RIMESSI A, PATERGNANI S, et al. Calcium dysregulation in heart diseases; targeting calcium channels to achieve a correct calcium homeostasis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106119.
- [56] ADELIÑO R, MARTÍNEZ-FALGUERA D, CURIEL C, et al. Electrophysiological effects of adipose graft transposition procedure (AGTP) on the post-myocardial infarction scar: a multimodal characterization of arrhythmogenic substrate[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 983001.
- [57] CHEN X, LI J B, KANG R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [58] 孔湘柠, 兰 玥, 严文静, 等. 铁死亡在代谢性心血管疾病中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(5): 369-374.
- KONG X N, LAN Y, YAN W J, et al. The role of ferroptosis in metabolic cardiovascular diseases[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(5): 369-374.
- [59] YANG M L, LUO H S, YI X, et al. The epigenetic regulatory mechanisms of ferroptosis and its implications for biological processes and diseases[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(3): e267.
- [60] WANG J, LI Y Y, ZHANG S. N6-methyladenosine modification: a vital role of programmed cell death in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 367: 11-19.
- [61] SHEN M, LI Y J, WANG Y Q, et al. N6-methyladenosine modification regulates ferroptosis through autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102151.
- [62] ZHUANG S W, MA Y, ZENG Y X, et al. METTL14 promotes doxorubicin-induced cardiomyocyte ferroptosis by regulating the KCNQ1OT1-miR-7-5p-TFRC axis[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(3): 1015-1035.
- [63] MA L F, ZHANG X, YU K K, et al. Targeting SLC3A2 subunit of system XC⁻ is essential for m⁶A reader YTHDC2 to be an endogenous ferroptosis inducer in lung adenocarcinoma[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 168: 25-43.
- [64] CAO Y Y, LUO F, PENG J, et al. KMT2B-dependent RFX transcription activates the TNF-α/NOX2 pathway and enhances ferroptosis caused by myocardial ischemia-reperfusion[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 173: 75-91.
- [65] VAUSORT M, NIEDOLISTEK M, LUMLEY A I, et al. Regulation of N6-methyladenosine after myocardial infarction[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2271.

(此文编辑 文玉珊)