

本文引用: 贾婷婷, 朱国富. m^6A 修饰在动脉粥样硬化中的作用及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(7): 634-640.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.07.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-07-0634-07

m^6A 修饰在动脉粥样硬化中的作用及其机制

贾婷婷, 朱国富

昆明医科大学第二附属医院心血管内科, 云南省昆明市 650000

[摘要] 动脉粥样硬化(As)作为多种血管疾病的病理基础影响重要脏器功能。研究发现 N^6 -甲基腺苷(m^6A)修饰在 As 过程中发挥重要调控作用。本文总结了 m^6A 修饰在血管内皮细胞(VEC)功能失调、血管平滑肌细胞(VSMC)转化、巨噬细胞($M\phi$)极化、泡沫细胞(FC)形成、细胞焦亡、血脂调节中的调控作用,总结部分 m^6A 调控蛋白在动脉粥样硬化中的调控作用。

[关键词] 动脉粥样硬化; m^6A 修饰; 血管内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 巨噬细胞; 脂质代谢

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role and mechanism of N^6 -methyladenosine modification in atherosclerosis

JIA Tingting, ZHU Guofu

Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is the pathological basis of various vascular diseases, which affects the function of important organs. Recent studies have found that N^6 -methyladenosine (m^6A) modification plays a vital role in As. This paper summarizes the regulatory effects of m^6A modification on vascular endothelial cell (VEC) injury, vascular smooth muscle cell (VSMC) transformation, macrophage ($M\phi$) differentiation, foam cell (FC) formation, pyroptosis, and lipid regulation, and summarizes the regulation function of some m^6A regulatory proteins in As.

[KEY WORDS] atherosclerosis; m^6A modification; vascular endothelial cell; vascular smooth muscle cell; macrophage; lipid metabolism

根据 WHO 公布的 2000—2019 年全球死亡和残疾的相关数据^[1]可知,全球主要死因排名前二的是以动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)为病理基础的缺血性心脏病和中风。近年来,以 As 为病理改变的疾病发病率不断升高,给病患家庭及国家造成极重的生活、经济负担。广大科研工作者不断探索 As 的发生机制,以求获得更好的治疗靶点。RNA 种类繁多且具有丰富的生物学功能,是 As 研究的重要探索对象。 N^6 -甲基腺苷(N^6 -methyladenosine, m^6A)修饰,即 RNA 腺嘌呤第六位氮原子甲基化修饰,其位点主要分布在终止子、3'-非翻译区、含有保守结合基序 RRACH(R=G or A; H=A, Cor U)的长外显子区域,是真核生物 mRNA 最普遍的内部修饰,存在

于目前发现的所有种类 RNA 上。虽然 m^6A 只占腺苷酸的 0.1%~0.4%^[2],但其参与调节转录本的出核、加工、翻译、降解等过程,因而是表观遗传学研究的热门之一^[3]。研究发现 m^6A 修饰过程动态可逆,主要由 m^6A 调控蛋白甲基转移酶(writers)、去甲基转移酶(erasers)、结合蛋白(readers)参与调控。已有研究显示 As 及相关疾病发生与 m^6A 修饰改变之间存在关联:颈动脉狭窄患者 As 部位的血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)中 m^6A 修饰增多^[4];小鼠斑块内 VEC 中 m^6A 调控蛋白甲基转移酶样蛋白 14(methyltransferase-like protein 14, METTL14)水平升高^[5];急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的巨噬细胞(macrophage, $M\phi$)内

[收稿日期] 2023-09-09

[修回日期] 2023-10-03

[基金项目] 云南省高层次人才万人计划青年拔尖人才(YNWR-QNBJ-2020-238)

[作者简介] 贾婷婷,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail:2439309532@qq.com。通信作者朱国富,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail:46467528@qq.com。

METTL3 表达上调^[6];氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)处理的人冠状动脉平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)内 m⁶A 修饰增多^[7];敲低 METTL3 后小鼠左颈动脉斑块范围缩小^[8];小鼠心肌梗死 1 周和 4 周时左室梗死心肌范围内 m⁶A 修饰增多,且与 m⁶A 调控蛋白脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)水平降低相关^[9]。本文对 m⁶A 修饰在 As 中的作用及机制做一简略综述。

1 m⁶A 与 VEC 功能失调

VEC 功能失调是血管病变的特征性标志之一,也是目前所知的 As 病理机制之一。研究发现核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 蛋白复合物在 As 部位高表达。NOX/ROS/NF- κ B 信号通路过度激活,ROS 在细胞内堆积^[10]。脂多糖刺激的 RAW 264.7 内,YTH 结构域家族蛋白 F2(YTH N⁶-methyladenosine RNA binding protein F2, YTHDF2)水平升高,而敲低 YTHDF2 后,丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) MAP2K4 和 MAP4K4 上 m⁶A 修饰增多,稳定性增加,翻译增多,激活 NF- κ B/MAPK 通路,促使炎症因子释放^[11]。ox-LDL 处理的人单核细胞白血病细胞 1 内 METTL3 增多,增加了 PPAR γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) mRNA 上 m⁶A 修饰,经 YTHDF2 识别后加速降解,抑制其翻译,减弱线粒体电子传递能力,腺嘌呤腺苷三磷酸生成减少;同时线粒体生物合成功能受损,清除能力减弱导致 ROS 积蓄,刺激白细胞介素 1 β /6(interleukin-1 β /6, IL-1 β /6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 C-X-C 基序趋化因子 10、细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白 1 增多^[12]。高糖状态下人肾小球内皮细胞(endothelial cell, EC)内 METTL14 增多,增加了 mRNA α -klotho 上 m⁶A 修饰,抑制其翻译,致使 VEC 的抗氧化应激能力减弱^[13]。TNF- α 处理的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)内 METTL14 增多,增加了转录因子叉头框蛋白 O1(forkhead box protein O1, FOXO1) mRNA 上 m⁶A 修饰,促使其翻译,使之作为转录因子调节 ICAM-1 和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的 mRNA 转录,促使内皮-单核细胞黏附^[5]。ox-LDL 处理的 HUVEC 内 METTL3 增多,在胰岛素样生长因

子 2 mRNA 结合蛋白 1(insulin like growth factor 2 mRNA-binding protein 1, IGF2BP1)的辅助下,增加了 Janus 激酶 2(janus kinase 2, JAK2)的 mRNA 上 m⁶A 修饰,促使其翻译,激活 JAK2/信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路,促进 HUVEC 增殖、迁移^[14]。As 处 VEC 内 METTL14 增多,通过增加 pre-miR-19a 的 m⁶A 修饰促使其加工为 miR-19a,而 miR-19a 过表达可使 As 处 VEC 的增殖和侵袭能力增强^[4]。急性缺血(24 h)时 HUVEC 内 ALKB 同源物 5(ALKB homolog 5, ALKBH5)增多,降低了鞘氨醇激酶 1(sphingosine kinase 1, SPHK1)的 mRNA 上 m⁶A 丰度并促使其翻译,上调了磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB)途径产生的内皮型一氧化氮合酶的磷酸化水平,有利于维持血管内皮屏障功能^[15]。赖氨酸乙酰转移酶 1 触发 YTHDF2 转录,YTHDF2 通过识别 m⁶A 位点降低整合素 β -1(integrin β -1, ITG β -1)的 mRNA 稳定性,抑制 HUVEC 成管能力及视网膜微血管 EC 增殖、迁移、侵袭能力^[16]。ox-LDL 处理的 HUVEC 中 vir 样 m⁶A 相关甲基转移酶(vir like m⁶A methyltransferase associated, VIRMA/KIAA1429)增多,增加了含 Rho 关联卷曲螺旋蛋白激酶 2(Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2, ROCK2)的 mRNA 上 m⁶A 修饰,维持其稳定性,促进其翻译,抑制 HUVEC 增殖和迁移^[17]。

氧化应激是 As 过程的关键机制之一^[18]。VEC 内 m⁶A 水平升高,既能通过激活 NF- κ B 信号通路增加 ROS 蓄积,增加过氧化物损伤,又能通过降低 PGC-1 α 水平导致线粒体生物发生障碍、拮抗氧化应激能力减弱、抑制线粒体自噬以减弱自我修复能力,也能通过降低蛋白 α -klotho 的水平促进细胞衰老。单核细胞内 m⁶A 水平升高,YTHDF2 反应性增多以维持 m⁶A 水平,同时将 MAP2K4 和 MAP4K4 上的 m⁶A 修饰清除,激活 NF- κ B 信号通路,释放促炎因子,促使内皮-单核细胞黏附。m⁶A 水平升高使 VEC 迈向衰老,同时增加内皮-单核细胞黏附,促进 As 形成。

2 m⁶A 与血管平滑肌细胞表型转化

炎症、氧化应激、血流应力改变等致 As 因素可刺激血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)从成熟的收缩型转变为不成熟的合成型,收缩蛋白减少,迁移能力增强,促炎因子分泌增多,并

表达多种胆固醇摄取相关的受体,如凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)、膜转运体 CD36、巨噬细胞清道夫受体 1 (macrophage scavenger receptor 1, MSR1) 等。FTO 通过减少 Krüppel 样因子 5 (Krüppel-like factor 5, KLF5) 的 mRNA 上 m⁶A 修饰促使其翻译,诱导 VSMC 迁移^[19]。METTL3 通过增加 KLF4 上 m⁶A 修饰抑制其翻译^[20]。KLF4 通过与血清转录因子竞争性地结合启动子中的顺式调控元件 CC(A/T-rich)6GG(CArG),抑制 VSMC 编码收缩蛋白的特异性基因的表达,促进 VSMC 表型转化。血小板源生长因子 BB (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB) 处理的 VSMC 中 METTL3 增多,PI3K 的 mRNA 上 m⁶A 修饰增多延长其半衰期,通过激活 PI3K/PKB 通路促进 VSMC 表型转化^[21]。

3 m⁶A 与 M ϕ 极化

单核-巨噬系细胞参与 As 的每个阶段^[22]。M ϕ 受到不同刺激可以极化为多种类型,其中与炎症相关的经典两型:经典活化 M1 型和替代激活 M2 型。主动脉 SMC 中 METTL3 增多,增加了 pri-miR-34a 上 m⁶A 修饰,促使微加工处理器复合亚单位 8 对其识别并加工成 miR-34a,miR-34a 通过靶向沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 的 mRNA 使 SIRT1 水平降低^[23]。SIRT1 水平上调可以促使 M ϕ 向 M2 极化^[24]。m⁶A 修饰降低蛋白 KLF4 水平^[20],而 KLF4 又与信号转导和转录激活因子 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 协同增加 M ϕ 内精氨酸酶 1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的表达,激活 M ϕ ^[25],并促使 M ϕ 趋向 M2 极化。敲低 METTL14 使髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MYD88) 的 mRNA 3' 非翻译区内 m⁶A 修饰减少,其稳定性降低,MYD88 水平降低,p65 磷酸化受到影响导致二聚体 p50/p65 入核量降低,IL-6 生成减少,最终使脂多糖诱导的 THP-1 单核细胞趋向 M2 型极化^[26]。

4 m⁶A 与泡沫细胞形成

泡沫细胞 (foam cell, FC) 内存在大量脂质,是 As 斑块内的特征细胞,是斑块核心的主要成分。研究表明 As 斑块内 FC 主要有两个来源:单核-巨噬细

胞和 VSMC,后者占比约 75% ~ 81%^[27-28]。SIRT1 减少诱导 VSMC 衰老^[29],减弱合成型 VSMC 吞噬脂质的能力。m⁶A 修饰通过下调 KLF4 间接下调 PPAR γ 水平,而 M ϕ 中蛋白激酶 C α -过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (protein kinase C α -peroxisome proliferator-activated receptor γ , PKC α -PPAR γ) 信号通路激活,促使膜转运体 CD36 生成^[30]。ox-LDL 处理的 M ϕ 中 DEAD-box RNA 解旋酶 5 (DAED-box RNA helicase 5, DDX5) 增多,DDX5 与 METTL3 相互作用使 MSR1 的 mRNA 上 m⁶A 修饰减少,稳定 A 型 MSR1 的表达,促使 M ϕ 吞噬脂质并向 FC 转化^[31]。以上说明 m⁶A 修饰增多可以降低合成型 VSMC 活力、减少 M ϕ 膜转运体 CD36 表达、减少 M ϕ 中 A 型 MSR1 的表达,调节两者吞噬脂质的能力,影响 FC 形成。

5 m⁶A 与细胞焦亡

细胞焦亡扩大了血管炎性环境,延长了细胞的炎症刺激时间,是促 As 形成和发展的重要原因。m⁶A 修饰可以调控焦亡相关转录本的稳定性,影响细胞焦亡过程,改变 As 进程。干扰素调节因子 1 (interferon regulatory factor 1, IRF1) 处理的 M ϕ 内 METTL3 增多,增加了 circ-0029589 上的 m⁶A 修饰,降低 RNA 稳定性并促使其降解,最终导致 Caspase-1 激活,大量炎性因子释放,致使 M ϕ 焦亡^[6]。震荡应力下的 HUVEC 和小鼠主动脉 EC 中 METTL3 增多,增加了含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 1 (NOD-like receptors family pyrin domain containing 1, NLRP1) mRNA 上的 m⁶A 修饰,提高 mRNA 稳定性并促使其翻译,加速 NLRP1 炎性小体组装,激活 Caspase-1,导致 EC 焦亡^[8]。m⁶A 结合蛋白 YTHDC1 诱导长链非编码叉头蛋白 F1-反义 RNA (FOXF1 adjacent non-coding developmental regulatory RNA, FENDRR) 降解,增加动力相关蛋白 1 (dynamin 1 like, DNML1) 转录,促进缺氧诱导的人肺动脉 EC 焦亡^[32]。YTHDC1 与核旁丛组装转录本 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 结合促使 NEAT1 降解,释放与之结合的 KLF4,从而抑制 NLRP3 的转录,减少 HUVEC 焦亡^[33]。M ϕ 及 EC 的焦亡造成血管局部持续性炎症,为 As 过程创造条件。m⁶A 修饰不仅在 As 相关细胞的焦亡过程中起到调控作用,而且在肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 相关的 M ϕ 凋亡^[34-36]、UNC-51 样激

酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1) 相关的 HUVEC 自噬^[37]、溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 相关的 SMC 铁死亡^[38]、受体相互作用蛋白 3 (receptor-interacting protein 3, RIP3) 相关的 SMC 坏死性凋亡^[39]、M ϕ 胞葬^[40]等过程中也有调控作用,说明 m⁶A 修饰可能影响细胞向各种结局转变。需要大量研究佐证 m⁶A 修饰对 As 相关细胞的其他死亡方式的调控作用,从而明确 m⁶A 修饰对 As 过程的影响机制。

6 m⁶A 与血脂调节

有研究表明 m⁶A 修饰与血脂调节相关:统计分析提示 As 患者血清低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平与外周血 m⁶A 水平呈负相关^[41];胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2, IGF2BP2) 增加了载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) mRNA 终止子附近的 m⁶A 修饰,稳定其表达,而 FTO 作用则

相反^[42];长期高脂饮食喂养的小鼠心肌细胞内 CD36 和胆固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 的 mRNA 表达上调,且 METTL3 增多而 FTO 减少^[43]。说明 m⁶A 修饰可能通过改变脂质转运蛋白、摄取受体的表达调节 As 患者血脂水平。

血脂变化影响 m⁶A 调控蛋白的表达,而 SREBP1 是 NLRP1 上游的调控因子^[44],且 NLRP1 炎症小体参与细胞焦亡过程,说明血脂成分、m⁶A 修饰和细胞焦亡存在关联性。有研究发现人源上皮组织内 NLRP1 高表达,而鼠源没有,因此推测 NLRP1 表达及激活可能具有种属及组织特异性^[45]。探究血脂异常作为人类 As 危险因素的机制、m⁶A 修饰与血脂调节的关系, NLRP1 或许是较好的切入点。明晰血脂异常下, m⁶A 修饰如何通过调控 NLRP1 的水平调节细胞焦亡过程,可能揭示 As 发病机制之一。

基于本文,小结 RNA m⁶A 修饰丰度变化对 As 的影响,如下表 1。

表 1. RNA m⁶A 修饰丰度变化对 As 的影响
Table 1. The effect of changes in RNA m⁶A modification abundance on As

m ⁶ A 调控蛋白	丰度变化	相关 RNA	m ⁶ A 水平	结果
METTL14	增加	α -klotho	上调	VEC 抗氧化应激能力减弱,易诱导 As 发生
METTL14	增加	FOXO1	上调	促使单核-内皮细胞黏附,易诱导 As 发生
METTL3	增加	JAK2	上调	促进 VEC 增殖、迁移,保持 EC 功能完整,延缓 As 发展
METTL14	增加	Pre-miR-19a	上调	VEC 的增殖和侵袭能力增强,延缓 As 发展
ALKBH5	增加	SPHK1	下调	短期维持 VEC 成管能力,抵抗缺血影响,延缓 As 发展
YTHDF2	减少	ITGB1	上调	抑制 HUVEC 成管和微 VEC 增殖、迁移、侵袭能力,延缓 As 发展
KIAA1429	增加	ROCK2	上调	抑制 HUVEC 增殖和迁移,易诱发 As
METTL3	增加	KLF4	下调	与 CC(A/T-rich)6GG(CArG)结合减少,不能抑制 VSMC 编码收缩蛋白的特异性基因的表达,抑制 VSMC 表型转化,减少斑块内 FC,增加 As 斑块稳定性
METTL3	增加	PI3K	上调	通过激活 PI3K/PKB 通路,促进 VSMC 表型转化,增加斑块内 FC,降低 As 斑块稳定性
METTL3	增加	pri-miR-34a	上调	靶向结合 SIRT1,促进 VSMC 衰老、抑制 M2 极化,血管内皮炎症扩散,易诱发 As
METTL14	减少	MYD88	下调	抑制 NF- κ B 通路激活所致的 IL-6 表达,促使 M2 极化,减少斑块内 M ϕ 聚集,稳定斑块
YTHDF1	增加	STAT3	上调	激活 JAK2/STAT3 途径促使辅助性 T 细胞 17 分泌 IL-17,维持炎症环境,刺激 M1 极化,诱导 M ϕ 大量聚集,降低斑块稳定性
METTL3	减少	MSR1	下调	稳定 A 型 MSR1 表达,诱导 FC 形成

续表				
m ⁶ A 调控蛋白	丰度变化	相关 RNA	m ⁶ A 水平	结果
METTL3	增加	PGC-1α	上调	经 YTHDF2 蛋白识别后加速降解,致使 M ϕ 线粒体合成功能受损,ATP 减少,EC 虚弱易损伤,易诱发 As
YTHDF2	增加	MAP2K4、MAP4K4	下调	抑制 NF-κB/MAPK 通路激活,减少 M ϕ 炎症因子释放,延缓 As 发展
FTO	增加	KLF5	下调	诱导 VSMC 增殖和迁移,增加 VSMC 源性 FC,增大斑块体积
METTL3	增加	pri-miR-146	上调	增加的 miR-146 靶向下调 TRAF6 mRNA,抑制 M ϕ 凋亡,减小 As 斑块破裂风险
ALKBH5	增加	TRAF6	下调	减少 TRAF6 表达,抑制 M ϕ 凋亡,减小 As 斑块破裂风险
METTL3	增加	circ-0029589	上调	circ-0029589 降解导致 Caspase-1 激活,大量炎症因子释放,M ϕ 焦亡增多,促进斑块内炎症发展,降低斑块稳定性
METTL3	增加	NLRP1	上调	NLRP1 蛋白表达增加诱导 NLRP1 炎性小体组装,激活 Caspase-1,EC 焦亡增多
METTL3	增加	pre-miR-20b	上调	miR-20b 过表达靶向沉默 ULK1 mRNA,减少 HUVEC 自噬
METTL3	增加	SLC7A11、FSP1	上调	激活主动脉 SMC 铁死亡过程
METTL3/METTL14 复合物	减少	RIP3	下调	减轻 VSMC 的坏死性凋亡

注:pri-miRNA 是 miRNA 的初级前体,经剪切后变成 pre-miRNA,pre-miRNA 进一步剪切后变成成熟 miRNA。

7 展 望

m⁶A 修饰普遍分布在哺乳动物 mRNA 上,但含量很微小,说明其调控细胞表型且这种调控是微小的,我们既对出现这种“微调”的原因感兴趣,也想了解其改变细胞表型及功能的特点在 As 发生中所起的作用。阅读文献发现 m⁶A 修饰调节多种 RNA 的稳定性、剪切、翻译^[38-40,46-47] 等过程。其中 KLF4 在多个 As 形成阶段起到桥接作用;m⁶A 修饰增多下调 KLF4 水平,解除 KLF4 对 VSMC 内收缩蛋白基因表达的抑制作用,抑制 VSMC 表型转化,同时 m⁶A 修饰下调 SIRT1 促使 VSMC 衰老,减弱其吞噬脂质能力;也通过下调 PPAR γ 水平促使 M ϕ 向 M1 极化并降低 CD36 水平,上调 SIRT1 促使 M ϕ 向 M2 极化。表明 m⁶A 修饰可能通过调控 KLF4 的水平间接维持 VSMC 收缩功能,上调 As 中 M2 型 FC 占比并抑制斑块炎症,从而起到稳定斑块、延缓 As 进展的作用。但最终结论仍需大量临床标本的研究结果印证支持。KLF4 水平受 m⁶A 调节,且 KLF4 调控 M ϕ 内脂质沉积、抑制炎症反应^[8]。KLF4 与 NLRP1 是否存在调节关系,m⁶A 修饰有何变化,在血脂调节过程中起到何种作用,对 As 形成或治疗有何意义,可以进一步探索。我们希望对 m⁶A 修饰的研究可以揭示 As 的部分发病机制,为 As 及相关疾病的治疗提供更加系统的理论支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

[参考文献]

[1] WHO. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000—2019[R]. Geneva: WHO, 2020.

[2] UDDIN M B, WANG Z S, YANG C F. The m⁶A RNA methylation regulates oncogenic signaling pathways driving cell malignant transformation and carcinogenesis[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 61.

[3] ZHANG C Y, FU J R, ZHOU Y F. A review in research progress concerning m⁶A methylation and immunoregulation[J]. Front Immunol, 2019, 10: 922.

[4] ZHANG B Y, HAN L, TANG Y F, et al. METTL14 regulates m⁶A methylation-modified primary miR-19a to promote cardiovascular endothelial cell proliferation and invasion[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(12): 7015-7023.

[5] 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.

[6] GUO M, YAN R, JI Q W, et al. IFN regulatory factor-1 induced macrophage pyroptosis by modulating m⁶A modification of circ_0029589 in patients with acute coronary syndrome[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 86: 106800.

[7] ZHOU Y Q, JIANG R L, JIANG Y L, et al. Exploration of N⁶-methyladenosine profiles of mRNAs and the function of METTL3 in atherosclerosis[J]. Cells, 2022, 11(19): 2980.

[8] 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.
- [9] 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.
- [10] TOUYZ R M, ANAGNOSTOPOULOU A, CAMARGO L L, et al. Vascular biology of superoxide-generating NADPH oxidase 5-implications in hypertension and cardiovascular disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(7): 1027-1040.
- [11] YU R Q, LI Q M, FENG Z H, et al. m⁶A reader YTHDF2 regulates LPS-induced inflammatory response[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1323.
- [12] ZHANG X N, LI X, JIA H T, 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.
- [13] LI M N, DENG L, XU G S. METTL14 promotes glomerular endothelial cell injury and diabetic nephropathy via m⁶A modification of α -klotho[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 106.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] QI Y, YAO R J, ZHANG W J, et al. KAT1 triggers YTHDF2-mediated ITGB1 mRNA instability to alleviate the progression of diabetic retinopathy[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105713.
- [17] RONG J, JIE Y X, ZHAO H. m⁶A 'writer' KIAA1429 regulates the proliferation and migration of endothelial cells in atherosclerosis[J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 65(7): 1198-1206.
- [18] 乔莞宁, 陈虹印, 张杨. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 312-321.
- QIAO G N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 312-321.
- [19] MA D, LIU X, ZHANG J J, et al. Vascular smooth muscle FTO promotes aortic dissecting aneurysms via m⁶A modification of Klf5[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 592550.
- [20] XIE H Y, LI J F, YING Y F, et al. METTL3/YTHDF2 m⁶A axis promotes tumorigenesis by degrading SETD7 and KLF4 mRNAs in bladder cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(7): 4092-4104.
- [21] ZHAO Y C, XIA A C, LI C F, et al. Methyltransferase like 3-mediated N⁶-methyladenosine methylation inhibits vascular smooth muscle cells phenotype switching via promoting phosphatidylinositol 3-kinase mRNA decay[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 913039.
- [22] CHECKOURI E, BLANCHARD V, MEILHAC O. Macrophages in atherosclerosis, first or second row players? [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1214.
- [23] ZHONG L T, HE X, SONG H Y, et al. METTL3 induces AAA development and progression by modulating N⁶-methyladenosine-dependent primary miR34a processing[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 394-411.
- [24] LUO Y, LU S, GAO Y, et al. Araloside C attenuates atherosclerosis by modulating macrophage polarization via Sirt1-mediated autophagy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2): 1704-1724.
- [25] LIAO X D, SHARMA N, KAPADIA F, et al. Krüppel-like factor 4 regulates macrophage polarization[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2736-2749.
- [26] ZHENG Y, LI Y Q, RAN X W, et al. Mettl14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF- κ B/IL-6 signaling pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 311.
- [27] FEIL S, FEHRENBACHER B, LUKOWSKI R, et al. Transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to macrophage-like cells during atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2014, 115(7): 662-667.
- [28] WANG Y, DUBLAND J A, ALLAHVERDIAN S, et al. Smooth muscle cells contribute the majority of foam cells in ApoE (apolipoprotein E)-deficient mouse atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(5): 876-887.
- [29] CHEN H Z, WANG F, GAO P, et al. Age-associated sirtuin 1 reduction in vascular smooth muscle links vascular senescence and inflammation to abdominal aortic aneurysm[J]. *Circ Res*, 2016, 119(10): 1076-1088.
- [30] CHOI J S, BAE J Y, KIM D S, et al. Dietary compound quercitrin dampens VEGF induction and PPAR γ activation in oxidized LDL-exposed murine macrophages: association with scavenger receptor CD36[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(2): 1333-1341.
- [31] ZHAO W T, WANG Z, SUN Z W, et al. RNA helicase DDX5 participates in oxLDL-induced macrophage scavenger receptor 1 expression by suppressing mRNA degradation[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 366(2): 114-120.
- [32] WANG X Y, LI Q, HE S Y, et al. LncRNA FENDRR with m⁶A RNA methylation regulates hypoxia-induced pulmonary artery endothelial cell pyroptosis by mediating DRP1 DNA methylation[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 126.
- [33] 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.
- [34] DING J L, ZHANG Y, CAI X P, et al. Extracellular vesicles derived from M1 macrophages deliver miR-146a-5p and miR-146b-5p to suppress trophoblast migration and invasion by targeting TRAF6 in recurrent spontaneous abortion[J]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5813-5830.
- [35] CHU T S, XU X, RUAN Z M, et al. miR-146a contributes to atherosclerotic plaque stability by regulating the expression of TRAF6 and IRAK-1[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(6): 4205-4216.
- [36] ZHOU M J, LIU W, ZHANG J Y, et al. RNA m⁶A modification in immunocytes and DNA repair: the biological functions and prospects in clinical application[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 794754.
- [37] LU Y, WANG S J, CAI S Y, et al. Propofol-induced miR-20b expression initiates endogenous cellular signal changes mitigating hypoxia/re-oxygenation-induced endothelial autophagy *in vitro* [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 681.
- [38] LI N, YI X, HE Y, et al. Targeting ferroptosis as a novel approach

- to alleviate aortic dissection[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4118-4134.
- [39] LI K, ZHANG D B, ZHAI S T, et al. METTL3-METTL14 complex induces necroptosis and inflammation of vascular smooth muscle cells via promoting N⁶ methyladenosine mRNA methylation of receptor-interacting protein 3 in abdominal aortic aneurysms[J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(3): 897-914.
- [40] JIN Y, LIU Y, XU L, et al. Novel role for caspase 1 inhibitor VX765 in suppressing NLRP3 inflammasome assembly and atherosclerosis via promoting mitophagy and efferocytosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 512.
- [41] WU L P, PEI Y Q, ZHU Y H, et al. Association of N⁶-methyladenine DNA with plaque progression in atherosclerosis via myocardial infarction-associated transcripts[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 909.
- [42] HUANG J P, SUN W, WANG Z H, et al. FTO suppresses glycolysis and growth of papillary thyroid cancer via decreasing stability of APOE mRNA in an N⁶-methyladenosine-dependent manner[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 42.
- [43] 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.
- [44] IM S S, YOUSEF L, BLASCHITZ C, et al. Linking lipid metabolism to the innate immune response in macrophages through sterol regulatory element binding protein-1a[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(5): 540-549.
- [45] BAUERNFRIED S, SCHERR M J, PICHLMAIR A, et al. Human NLRP1 is a sensor for double-stranded RNA[J]. *Science*, 2021, 371(6528): eabd0811.
- [46] ALARCÓN C R, GOODARZI H, LEE H, et al. HNRNPA2B1 is a mediator of m⁶A-dependent nuclear RNA processing events[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1299-1308.
- [47] YAN R C, DAI W W, WU R X, et al. Therapeutic targeting m⁶A-guided miR-146a-5p signaling contributes to the melittin-induced selective suppression of bladder cancer[J]. *Cancer Lett*, 2022, 534: 215615.

(此文编辑 王颖)

(上接第 626 页)

- [34] XUAN Y, YU C, NI K, et al. Protective effects of tanshinone IIA on *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis via the down-regulation of the NOX2/NOX4-ROS mediation of NF-κB signaling pathway[J]. *Microbes Infect*, 2023, 25(8): 105177.
- [35] XU J W, TIAN Z H, LI Z, et al. Puerarin-Tanshinone IIA Suppresses atherosclerosis inflammatory plaque via targeting succinate/HIF-1α/IL-1β axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116675.
- [36] 符杰, 邓红艳, 李玉凯, 等. 丹参酮 IIA 抑制糖尿病动脉粥样硬化大鼠动脉平滑肌细胞凋亡及机制[J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(1): 37-40.
- FU J, DENG H Y, LI Y K, et al. Tanshinone IIA inhibits the apoptosis of arterial smooth muscle cells in diabetic atherosclerotic rats and its mechanism[J]. *Med Sci J Cent South China*, 2023, 51(1): 37-40.
- [37] EDDERKAOU I M, XU S P, CHHEDA C, et al. HDAC3 mediates smoking-induced pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 7747-7760.
- [38] 姚宇迪, 吴志婷, 王伟, 等. 丹参酮 IIA 通过抑制 HDAC3 影响巨噬细胞极化的作用研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9): 770-775.
- YAO Y D, WU Z T, WANG W, et al. Effect of tanshinone IIA on macrophage polarization by inhibiting HDAC3[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(9): 770-775.
- [39] CAO A H, WANG J, GAO H Q, et al. Beneficial clinical effects of grape seed proanthocyanidin extract on the progression of carotid atherosclerotic plaques[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(4): 417-423.
- [40] SHI Y W, JIA M H, XU L X, et al. miR-96 and autophagy are involved in the beneficial effect of grape seed proanthocyanidins against high-fat-diet-induced dyslipidemia in mice[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4): 1222-1232.
- [41] LIU M, YUN P, HU Y, et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on obesity[J]. *Obes Facts*, 2020, 13(2): 279-291.
- [42] GAO Y F, TOLLEFSBOL T O. Combinational proanthocyanidins and resveratrol synergistically inhibit human breast cancer cells and impact epigenetic-mediating machinery[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2204.
- [43] KHARITONENKOV A, DIMARCHI R. FGF21 revolutions; recent advances illuminating FGF21 biology and medicinal properties[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(11): 608-617.
- [44] DOWNING L E, FERGUSON B S, RODRIGUEZ K, et al. A grape seed procyanidin extract inhibits HDAC activity leading to increased Pparα phosphorylation and target-gene expression[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(2): 10.
- [45] 王洪梅. 人参皂苷 Rb1 对人白血病 KG1a 细胞增殖及凋亡抑制作用研究[J]. *中国药业*, 2015, 24(23): 50-52.
- WANG H M. Influence of ginsenoside Rb1 on the proliferation and apoptosis of human leukemia KG1a cell[J]. *China Pharm*, 2015, 24(23): 50-52.
- [46] ZHANG L, SHAN X, CHEN Q, et al. Downregulation of HDAC3 by ginsenoside Rg3 inhibits epithelial-mesenchymal transition of cutaneous squamous cell carcinoma through c-Jun acetylation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22207-22219.
- [47] SHAN X, FU Y S, AZIZ F, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits melanoma cell proliferation through down-regulation of histone deacetylase 3 (HDAC3) and increase of p53 acetylation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115401.
- [48] GUO M Q, XIAO J, SHENG X, et al. Ginsenoside Rg3 mitigates atherosclerosis progression in diabetic apoE^{-/-} mice by skewing macrophages to the M2 phenotype[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 464.

(此文编辑 王颖)