

本文引用: 柳鑫龙, 于倩, 孔鹏. m^6A 修饰与血管重构[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(8): 655-664. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.08.002.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-08-0655-10

· 专家论坛 ·

m^6A 修饰与血管重构

柳鑫龙, 于倩, 孔鹏

河北医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 河北省血管生物学重点实验室
神经与血管生物学教育部重点实验室, 河北省石家庄市 050017

[专家简介] 孔鹏, 博士, 河北医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系副教授, 博士研究生导师。河北省生物化学与分子生物学学会理事兼副秘书长。主要研究方向为血管重构性疾病病理分子机制研究。近年来, 主持承担国家自然科学基金面上项目 1 项、河北省自然科学基金面上项目 2 项。在国内外期刊发表学术论文 28 篇, 其中以第一作者在 *Signal Transduct Target Ther*, *Nucleic Acids Res*, *Cell Death Dis*, *Biol Direct* 等期刊发表 SCI 论文 (IF>5) 5 篇。受邀担任 *Journal of Ethnopharmacology*, *Cellular & Molecular Biology Letters*, *Biology Direct*, *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 等期刊特邀审稿人。



[摘要] 血管重构是指血管壁出现的一系列结构和功能异常, 其特征是血管内外微环境改变引发管腔狭窄、血管壁增厚、血管弹性和顺应性降低, 最终造成心血管事件的发生。尽管临床心血管疾病的预防、诊断和干预有所改进, 但血管重构所致的血管功能障碍仍是困扰临床疗效的巨大难题和挑战。N6-甲基腺苷 (m^6A) 修饰是真核生物 RNA 中最普遍和最丰富的转录后修饰类型, m^6A 甲基转移酶、 m^6A 去甲基化酶和 m^6A 阅读蛋白分别负责 m^6A 修饰的发生、删除和识别。 m^6A 修饰通过参与 RNA 靶分子的剪接、降解、翻译以及亚细胞易位来调节重要转录产物命运, 从而在血管生理性稳态维持和病理性重构过程中发挥调控作用。研究证实, m^6A 修饰介导的血管内皮细胞 (VEC) 功能障碍, 中膜血管平滑肌细胞 (VSMC) 表型转化、异常增殖、迁移, 以及单核/巨噬细胞聚集和激活过程, 参与动脉粥样硬化、动脉瘤等血管重构性疾病的发生和发展。本文综述了近年来有关血管重构中 m^6A 修饰相关的文献, 讨论了血管重构相关重要靶点分子的 m^6A 甲基化修饰对血管细胞功能的影响, 基于此 m^6A 甲基化的干预可能是未来临床治疗和诊断的新靶点。

[关键词] N6-甲基腺苷修饰; 血管重构; 甲基转移酶; 去甲基化酶; 阅读蛋白

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

m^6A modification and vascular remodeling

LIU Xinlong, YU Qian, KONG Peng

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Basic Medical College of Hebei Medical University & Hebei Provincial Key Laboratory of Vascular Biology & Key Laboratory of Neurovascular Biology, Ministry of Education, Shijiazhuang, Hebei 050017, China

[ABSTRACT] Vascular remodeling refers to a series of structural and functional abnormalities in the vascular wall, which is characterized by stenosis of the lumen, thickening of the vascular wall, reduction of vascular elasticity and compliance caused by changes in the microenvironment inside and outside the blood vessel, and ultimately the occurrence of cardiovascular events. Although the prevention, diagnosis and intervention of clinical cardiovascular diseases have improved, vascular dysfunction caused by vascular remodeling is still a huge problem and challenge that plagues clinical efficacy. N6-methyladenosine (m^6A) modification is the most common and abundant post-transcriptional modification type in eukaryotic RNA. m^6A methyltransferase, m^6A demethylase and m^6A reading protein are responsible for the occurrence, deletion and recognition of m^6A modification, respectively. The m^6A modification regulates the fate of important transcripts by

[收稿日期] 2024-05-31

[修回日期] 2024-09-03

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82370474); 河北省自然科学基金项目 (H2024206079)

[作者简介] 柳鑫龙, 博士研究生, 研究方向为血管重构与代谢, E-mail: 15933247355@163.com。通信作者孔鹏, 副教授, 博士研究生导师, 主要从事血管重构分子机制研究, E-mail: pengkong@hebm. edu. cn。

participating in the splicing, degradation, translation, and subcellular translocation of RNA target molecules, thereby playing a regulatory role in the maintenance of vascular physiological homeostasis and pathological remodeling. Studies have confirmed that m⁶A modification-mediated vascular endothelial cell (EC) dysfunction, phenotypic transformation, abnormal proliferation, migration of medial vascular smooth muscle cell (VSMC), and aggregation and activation of monocytes/macrophages are involved in the occurrence and development of vascular remodeling diseases such as atherosclerosis and aneurysms. This article reviews the recent literatures on m⁶A modification in vascular remodeling, and discusses the effect of m⁶A methylation modification of important target molecules related to vascular remodeling on vascular cells function.

Based on these, the intervention of m⁶A methylation may be a new target for clinical treatment and diagnosis in the future.

[KEY WORDS] N6-methyladenosine modification; vascular remodeling; methyltransferase; demethylase; reading protein

近十年来,心血管疾病的发病率在全球范围内增加迅速,每年夺去近 1 790 万人的生命,预计到 2030 年这一数字将增加到 2 360 万人^[1]。血管重构是指血管壁出现的一系列结构和功能异常,如管壁细胞的异常增殖、迁移、凋亡和细胞外基质成分改变所造成的血管壁增厚、管壁/管腔比值增大和纤维化,并伴有血管功能异常。而临床上常见的,如动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、血管成形术后再狭窄、动脉瘤等血管重构性疾病的发生,往往与病理或损伤因素诱发的血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)损伤,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型转化、异常增殖、迁移,以及单核/巨噬细胞聚集和激活密切相关^[2]。近年来,随着 RNA 研究技术进步, RNA 修饰相关的“表观转录组”已成为影响血管细胞稳态和血管重构的关键调节模式。

RNA 甲基化作为一种表观遗传修饰形式,可在不改变核苷酸序列的情况下调节基因表达。已知 RNA 甲基化包括 N7-甲基鸟苷(N7-methylguanosine, m⁷G)、N5-甲基胞嘧啶(N5-methylcytosine, m⁵C)、5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, hm⁵C)、N1-甲基腺苷(N1-methyladenosine, m¹A)、N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m⁶A)、N6, 2'-O-二甲基腺苷(N6, 2'-O-dimethyladenosine, m⁶Am)和 2'-O-甲基化(2'-O-ribose-methylation, 2'-Ome)^[3]。其中, m⁶A 修饰是真核生物中最普遍、最丰富和最典型的形式。

1 m⁶A 修饰概述

RNA 转录后的加工成熟需要经历多种修饰,除了像加帽、剪切、多聚腺苷酸化等已知过程,还会发生多种特异性转录后修饰。目前,在已知的 170 多种 RNA 转录后修饰形式中, m⁶A 修饰即 RNA 分子中腺嘌呤的第 6 位氮原子发生甲基化,是最丰富的

内部 mRNA 修饰,可影响 RNA 分子的命运进而影响基因表达^[4]。

甲基化 RNA 免疫沉淀和测序(methylated RNA immunoprecipitation sequencing, MeRIP-seq)可以通过 100~200 个核苷酸的检测窗口检测 mRNA 和长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)中修饰位点,发现 m⁶A 修饰通常在长外显子、3'非翻译区(3'-UTR)以及编码区终止密码子上游区域大量富集^[5]。后续研究确定 m⁶A 修饰位点的 DRACH 保守基序(D=G/A/U, R=G/A, H=A/U/C)^[6]和 m⁶A RNA 修饰的动态可逆性。基于腺嘌呤碱基的动态甲基化和去甲基化修饰所需要催化酶的功能差异,将其分为甲基转移酶(Writers)、去甲基化酶(Erasers)以及阅读蛋白(Readers)三种酶。

在 m⁶A 修饰中, m⁶A 甲基转移酶消耗活性甲基(如 S-腺苷甲硫氨酸)并将其转移至腺苷酸残基环第 6 位氮原子上, m⁶A 去甲基化酶使 m⁶A 修饰的腺苷脱去甲基,而 m⁶A 阅读蛋白识别 m⁶A 位点并与之结合,介导 m⁶A 修饰靶分子下游继发效应(图 1)。

1.1 m⁶A 甲基转移酶

甲基转移酶样蛋白 3(methyltransferase-like protein 3, METTL3)是最早发现的 m⁶A 修饰关键甲基转移酶。甲基转移酶样蛋白 14(methyltransferase-like protein 14, METTL14)是 METTL3 的同源蛋白。功能上 METTL3 与 METTL14 通过相似的甲基转移酶结构域相互作用,在细胞核中以异二聚体形式构成了核心 m⁶A 甲基化复合体。METTL3 作为催化亚基,负责将 S-腺苷甲硫氨酸中的甲基转移到受体腺苷碱基上。而 METTL14 负责将复合物与 RNA 结合并稳定整个复合物的结构,其对底物 RNA 结合和甲基定位至关重要,可促进 METTL3 的催化活性^[6]。除了 METTL3 和 METTL14 组成的核心 m⁶A 甲基化复合体外,复合物还包括辅助因子,如肾母细胞瘤 1 关联蛋白(wilms tumor 1 associated protein, WTAP)、

Vir 样 m⁶A 相关甲基转移酶 (Vir like m⁶A methyltransferase associated, VIRMA)、RNA 结合基序蛋白 15/15B (RNA binding motif protein 15/15B, RBM15/15B)、cbl 原癌基因样 1 (cbl proto-oncogene like 1, CBL1)、含锌指 CCCH 型蛋白 13 (zinc finger CCCH-type containing 13, ZC3H13) 等^[4]。WTAP 起初被证明是一种剪接因子与 Wilms 肿瘤 1 (Wilms' tumor 1, WT1) 蛋白结合。后续研究发现 WTAP 与 METTL3 结合对 m⁶A 修饰发生不可或缺, 敲除 WTAP 会导致 m⁶A 水平显著降低。结构上 WTAP 虽然缺乏保守的甲基化催化结构域, 且无甲基转移酶活性, 但它可以招募 METTL3 和 METTL14, 稳定二者之间的相互作用^[7]。VIRMA 是多蛋白甲基转移复合物 (methyltransferase complex, MTC) 的最大支架组分, 通常招募 METTL3/METTL14/WTAP 到 mRNA 的 3'-UTR 和终止密码子区域^[8]。RBM15 和 RBM15B 是通过免疫共沉淀鉴定出的另外两种与 WTAP 互作的蛋白, 与 RNA 序列中 DRACH 基序紧密相邻并富含 U 的区域结合, 这提示 RBM15 和 RBM15B 可以将 MTC 募集到 DRACH 共有序列位点进行 m⁶A 甲基化^[9]。此外, 研究发现 ZC3H13-WTAP-VIRMA-CBL1 是一个进化上保守的复合物, 其中 ZC3H13 是协助 WTAP-VIRMA-CBL1 复合物定位到细胞核所必需的^[8], 敲除 CBL1 导致 m⁶A 甲基化修饰水平降低, 但其在 MTC 中的确切作用尚不清楚^[10]。

在所有的甲基转移酶中, 甲基转移酶样蛋白 5 (methyltransferase-like protein 5, METTL5)、甲基转移酶样蛋白 16 (methyltransferase-like protein 16, METTL16)、含锌指 CCHC 型蛋白 4 (zinc finger CCHC-type containing 4, ZCCHC4) 的功能发挥不依赖于其他甲基转移酶蛋白, METTL5 可对某些特定结构的 RNA 进行 m⁶A 修饰, 包括 18S rRNA、28S rRNA 及 U6 核小 RNA (small nuclear RNA, snRNA)^[11]。METTL5 与已知的甲基转移酶激活分子 tRNA 甲基转移酶亚基 11-2 (tRNA methyltransferase subunit 11-2, TRMT112) 形成异源二聚体复合物, 且 METTL5 与 TRMT112 之间的关系类似于 METTL3 与 METTL14 之间的关系^[12]。METTL16 是较晚发现的 m⁶A 甲基转移酶。据报道, METTL16 与 U6 snRNA、ncRNA、lncRNA 和 pre-mRNA 结合, 可促进 U6-snRNA 的 m⁶A 修饰并参与 RNA 剪接。此外, METTL16 还与甲硫氨酸腺苷转移酶 2A (methionine adenosyltransferase 2A, MAT2A) mRNA 的 3'-UTR 发夹结构结合, 从而调节 MAT2A mRNA 的稳定性和

剪接^[5]。ZCCHC4 是 28S rRNA 的 m⁶A 修饰酶, 其 A4220 位进行 m⁶A 修饰可改变核糖体亚基的分布, 进而影响细胞整体翻译效率^[12]。

1.2 m⁶A 去甲基化酶

m⁶A 去甲基化酶主要包括脂肪和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO)、AlkB 同系物 H5 (alkB homolog 5, ALKBH5) 以及人 AlkB 同系物 H3 (alkB homolog 3, ALKBH3), 它们都属于 Fe²⁺/α-酮戊二酸依赖性双加氧酶家族, FTO 和 ALKBH5 都可催化 m⁶A 修饰的 RNA 脱去甲基, 但其机制不太相同, FTO 去甲基需要先将 m⁶A 氧化为 N6-羟甲基壬酸 (N6-hydroxymethyladenosine, hm⁶A), 然后将 hm⁶A 转化为 N6-甲酰基腺苷 (N6-formyladenosine, f⁶A), 最后 f⁶A 被转化为腺苷, 而 ALKBH5 可以直接去除 m⁶A 甲基化修饰^[13]。FTO 定位于细胞核, 除了介导 m⁶A 修饰去甲基外, 还可以介导 m⁶Am 修饰发生去甲基化^[14]。对于 ALKBH5, 目前已知的底物只有 m⁶A, 并且可以通过降低核斑点中的 m⁶A 水平来调节 mRNA 核输出和降解^[6]。ALKBH3 是新发现的一种去甲基化酶, 相比 mRNA 或 rRNA, 更倾向于在 tRNA 上执行去甲基功能^[15]。

1.3 m⁶A 阅读蛋白

m⁶A 阅读蛋白可以识别并结合发生 m⁶A 修饰的转录本, 通过多途径调节基因表达, 这些过程包括 mRNA 结构和稳定性、mRNA 剪接、mRNA 核输出、翻译效率和 miRNA 的生物发生^[6]。YTH 结构域家族主要由 YTH 结构域家族蛋白 (YTH domain family proteins, YTHDF) 和包含 YTH 结构域蛋白 (YTH domain containing proteins, YTHDC) 组成。其中 YTHDF1/2/3 和 YTHDC2 是细胞质 m⁶A 阅读蛋白。YTHDF2 作为第一个被发现的 m⁶A 阅读蛋白, 通过 3'-UTR 区域与 m⁶A 修饰 mRNA 分子结合并将其靶向 RNase P/MRP 复合物加速 mRNA 的降解^[16]。与 YTHDF2 不同, YTHDF1 缺失不影响 mRNA 的半衰期, YTHDF1 通过与真核起始因子 3 (eukaryotic initiation factor 3, eIF3) 和核糖体相互作用增强 m⁶A 修饰 mRNA 的翻译^[17]。YTHDF1 是所有阅读蛋白中最通用的, 它识别 G (m⁶A) C 和 A (m⁶A) C RNA 序列^[18]。细胞中 YTHDF1 和 YTHDF2 往往共享相同的靶 mRNA。虽然 YTHDF1 在 mRNA 生命周期中比 YTHDF2 更早地与靶 mRNA 结合, 但二者与靶 mRNA 的结合也存在一定竞争关系^[17]。YTHDF3 可以微调 YTHDF1 和 YTHDF2 与靶 mRNA 结合^[19], 此外, YTHDF3 与 YTHDF1 协同作用, 促进

m⁶A 修饰 mRNA 的翻译,或协同参与 YTHDF2 介导的 m⁶A 修饰 mRNA 降解^[20]。新近研究发现 YTHDF 家族旁系同源物可以补偿其他 YTHDF 旁系同源物的功能,提示 YTHDF 家族成员之间调控网络的复杂性^[21]。

有关 YTHDC2 功能研究有限,一方面 YTHDC2 通过与 RNA 解旋酶相互作用促进靶 mRNA 翻译,另一方面其可降低靶 mRNA 在细胞质中的丰度^[22]。提示 YTHDC2 功能调节存在两面性。YTHDC1 是细胞核阅读蛋白,具有多种调节功能,包括募集特异性剪接因子调节 mRNA 选择性剪接,与核转运受体相互结合促进细胞核中 m⁶A 修饰 mRNA 核输出^[6]。近来,研究中还发现 YTHDC1 可与 ncRNA 的 m⁶A 位点结合以促进其反向剪接和生物合成^[23]。

异质核核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP)包括 HNRNPC、HNRNPG 和 HNRNPA2B1,该家族蛋白都属于细胞核阅读蛋白。

HNRNPA2B1 识别 pri-miRNA 的 m⁶A 位点,通过与 DiGeorge 综合征临界区基因 8 (DiGeorge syndrome critical region 8, DGCR8) 相互作用,从而促进 m⁶A 修饰 pri-miRNA 加工成熟^[24]。而 HNRNPC 和 HNRNPG 影响 mRNA 亚细胞定位和选择性剪接^[25]。

胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白(insulin like growth factor 2 mRNA-binding protein, IGF2BP)包括 IGF2BP1/2/3,是细胞质阅读蛋白,IGF2BP 在正常情况下通过与 RNA 结合蛋白,如人类抗性蛋白 R(human antigen R, HuR)、细胞基质蛋白 3(matrin 3, MATR3) 等结合,促进 m⁶A 修饰 mRNA 的稳定。应激条件下,IGF2BP 读取并结合 m⁶A 修饰 mRNA 促进其向应激颗粒转运富集,以稳定靶 mRNA 增强其翻译^[26]。其他类型的 m⁶A 阅读蛋白在 m⁶A 修饰的调控中也发挥重要作用,如 eIF3 通过与 mRNA 的 5'-UTR 中的 m⁶A 位点结合来启动翻译过程^[15],而 HuR 参与维持 m⁶A 修饰 ncRNA 的稳定^[8]。

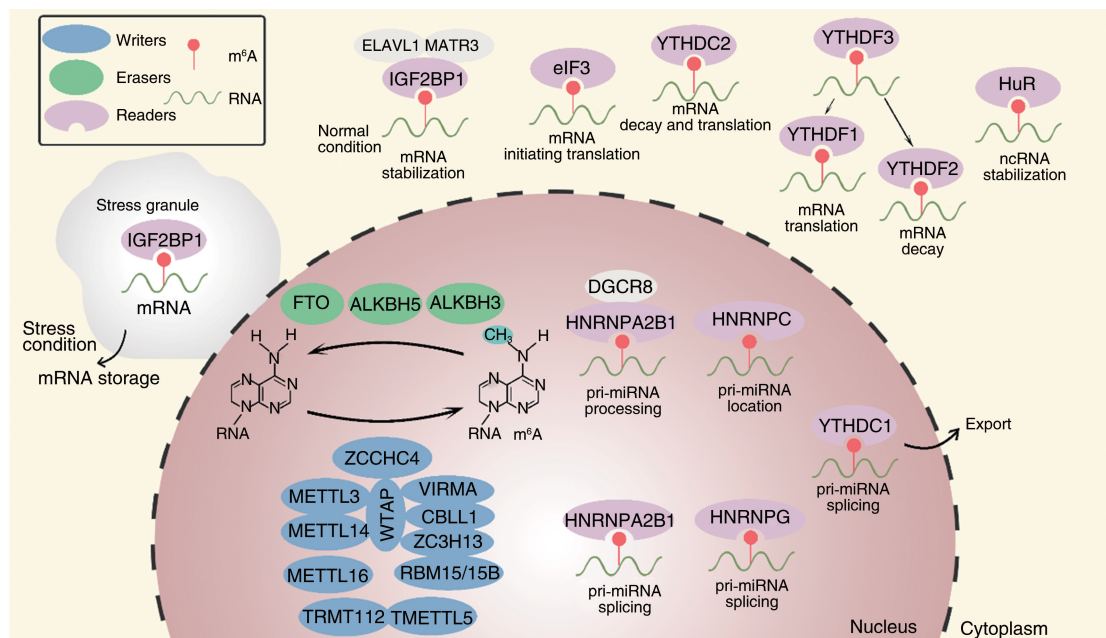


图 1. m⁶A 修饰调控机制

Figure 1. The regulatory mechanism of m⁶A modification

2 m⁶A 修饰与血管重构

研究证实 m⁶A 甲基化在血管重构的病理生理学过程和血管细胞稳态维持方面中发挥着重要作用,例如管壁增厚过程中, m⁶A 修饰调节内皮细胞(endothelial cell, EC)炎症激活、膜通透性改变和 VSMC 表型转化、增殖、迁移^[27]等。在这里,分别描

述了 m⁶A 修饰在不同血管重构性疾病中的作用机制。

2.1 动脉粥样硬化中的 m⁶A 修饰

As 是一种以胆固醇在动脉壁沉积、细胞外基质和脂质积累及 VSMC 增殖、迁移、泡沫化为特征的慢性炎症性疾病。这一过程会进一步诱发 EC 功能障碍及巨噬细胞浸润、聚集和泡沫化,以及斑块形成,

并有可能引发急性心血管事件。早期研究证实,As 患者和 As 模型小鼠外周血白细胞 m⁶A 甲基化水平显著降低。初步提示 m⁶A 甲基化与 As 发生发展的相关性^[28]。后续研究通过 GWAS 和 RMVar 数据库比对分析,发现 As 患者发生 m⁶A 修饰的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)多属于机体脂质代谢异常相关 SNP 位点,且其中一部分 m⁶A-SNP 位点已证实与冠心病发生密切相关^[3]。研究结果进一步佐证 m⁶A 异常甲基化与 As 形成的关系。近年来,MeRIP-seq 和 RNA-seq 结合的高通量测序分析方法鉴定出颈动脉粥样硬化患者血管组织中存在大量 m⁶A 甲基化差异基因,明确了 As 组织中 m⁶A 甲基转移酶、去甲基化酶和阅读蛋白表达水平的变化^[29]。这些研究结果为后续 m⁶A 修饰与血管细胞表型和生物学功能研究奠定了基础。

EC、巨噬细胞和平滑肌细胞是参与 As 发生的主要细胞。在 As 初始阶段,EC 炎性激活和功能障碍,会导致白细胞黏附、血管收缩、血小板聚集和血栓形成^[30]。在应激或肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 刺激下,人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)或小鼠主动脉内皮细胞中, METTL3 以 m⁶A 依赖性方式上调 NOD 样受体蛋白 1(NOD-like receptor protein 1, NLRP1)和下调 Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)表达而发挥促炎作用,加剧炎症细胞黏附和 As 斑块形成^[31]。另一项研究显示,炎症因子刺激下,FTO 介导了内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和 KLF2 mRNA 的 m⁶A 去甲基化和表达抑制,从而加重 EC 炎症反应^[32]。MeRIP-seq 筛选和鉴定发现 METTL14 可增加转录因子叉头框蛋白 O1(forkhead box protein O1, FoxO1)的 m⁶A 修饰及其表达,进而激活下游血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的转录,加剧 HUVEC 炎症反应^[33]。同样也有研究证实,动脉粥样硬化血管内皮细胞(atherosclerosis vascular endothelial cell, ASVEC)中 m⁶A 修饰水平升高与 METTL14 表达上调正相关,敲低 METTL14 影响了 RNA 剪接相关蛋白 DGCR8 对 m⁶A 修饰 pri-miR-19a 的识别、加工,从而抑制 ASVEC 的增殖和侵袭^[30]。与之类似,ASVEC 中敲低 METTL3 也可干预 m⁶A 修饰 pri-miR-375p 与 DGCR8 结合,miR-375-3p 降解增加解除了其对丙酮酸脱氢酶激酶 1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)的靶向抑制作用,EC 功能恢复,斑

块稳定性增加^[34]。与之相反,也有研究发现 METTL3 还可促进 m⁶A 依赖性 EC 功能障碍相关分子表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的降解,抑制 EC 功能障碍,减缓 As 形成^[35]。提示甲基转移酶在 m⁶A 修饰相关的 EC 稳态中的作用还有待进一步探究。

巨噬细胞是 As 斑块坏死核心区的重要免疫细胞,协调一系列炎症反应过程。信号转导和转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)是促进 M1 型巨噬细胞极化的重要转录因子, METTL3 可以直接甲基化 STAT1 编码区(CDS)和 3'-UTR 区域,增强 STAT1 mRNA 的稳定性,进而促进巨噬细胞 M1 极化^[36]。RNA 结合基序蛋白 4(RNA binding motif protein 4, RBM4)与 YTHDF2 相互作用,协同靶向促进 m⁶A 甲基化的 STAT1 mRNA 降解,抑制 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)诱导的 M1 型巨噬细胞极化^[37]。此外,有研究证实抑制巨噬细胞中 METTL14 和 METTL3 表达,可以抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) mRNA 的 m⁶A 甲基化,诱导 NF- κ B mRNA 降解,从而逆转巨噬细胞激活和 As 的发生^[38]。巨噬细胞脂质蓄积导致泡沫细胞生成,其在 As 的发生和发展中起关键作用。巨噬细胞相关的泡沫细胞形成过程中 STAT1 mRNA 的 m⁶A 修饰增加与 METTL3 上调正相关, STAT1 mRNA 稳定性增加促进巨噬细胞泡沫化转变^[3]。在去甲基化酶研究方面,发现 FTO 依赖的 m⁶A 去甲基化可通过 YTHDF1 介导的过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)的翻译抑制,下调白细胞分化抗原 36(cluster of differentiation 36, CD36)表达,抑制巨噬细胞摄取细胞外脂质。同时,FTO 以 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)依赖性方式增加 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)的表达,促进细胞内脂质流出,抑制巨噬细胞脂质蓄积和泡沫细胞形成^[39]。这些研究提示 m⁶A 修饰在巨噬细胞炎症激活和泡沫细胞样转化诱导的 As 形成中起重要作用。

在 As 形成期间,血管中膜的 VSMC 经历了从收缩型向多种细胞样表型(巨噬细胞样表型、泡沫细胞样表型、成骨样细胞表型等)转化过程,在此过程中,收缩型标志分子的表达显著下降,同时大量分泌细胞外基质,最终形成纤维帽^[40]。研究发现,过表达 METTL14 通过增加 VSMC 总 m⁶A 修饰促进 VSMC 从收缩表型向成骨样细胞表型转化,加速血

管钙化和 As 形成^[41]。miR-33a-5p 是 VSMC 发生成骨样细胞表型转化的重要调节因子,过表达 miR-33a-5p 可靶向抑制 METTL3 介导的 VSMC 总 m⁶A 修饰增加和表型转化过程^[42]。同样,在 VSMC 中,IGF2BP2 能够增强 m⁶A 修饰的平滑肌 22 α (smooth muscle 22 α , SM22 α) mRNA 的稳定性,抑制 VSMC 增殖、迁移和新生内膜的形成^[43]。YTHDC2 介导的 m⁶A 修饰可以稳定反向剪接产物 circYTHDC2,其通过负调节 10/11 易位家族蛋白 2 (ten-eleven translocation 2, TET2) 的表达促进 VSMC 增殖和迁移^[44]。在天然药物研究方面,发现三七总皂苷通过 m⁶A 修饰参与 WTAP/p16 信号轴抑制,逆转球囊损伤诱导的大鼠颈动脉平滑肌细胞增殖、迁移和新生内膜形成,提示 m⁶A 修饰介导的基因表达调控可能是 VSMC 表型转化和 As 形成的潜在治疗靶标^[45]。

2.2 动脉瘤中的 m⁶A 修饰

主动脉瘤 (aortic aneurysm, AA) 是一类以 VSMC 进行性丢失、动脉壁细胞外基质降解和纤维化退变为病理特征的主动脉局部异常扩张性疾病。其中,腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 在临床上更为常见。相关性研究发现,与正常人相比,AA 患者的主动脉组织中总 m⁶A 修饰水平、YTHDF2 和 YTHDF3 表达都显著上调,其中 YTHDF3 表达与动脉瘤直径呈显著正相关^[46]。GEO 数据库分析显示, m⁶A 调节因子 RBM15、WTAP、ALKBH5 和 IGF2BP3 高表达于 AAA 组织中,且 5 个 m⁶A 甲基化调节因子还与免疫细胞浸润程度存在较强的相关性^[47]。同时研究也证实,与正常主动脉相比,主动脉夹层组织样品中 FTO 表达显著降低,而 METTL14 显著上调^[48]。此外, METTL3 在血管紧张素 II 诱导的小鼠 AAA 和人 AAA 样本中表达上调。机制研究表明, METTL3 以 m⁶A 甲基化依赖的方式促进 DGCR8 介导的 miR-34a 成熟,上调的 miR-34a 通过靶向抑制沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 表达加速 AAA 形成^[3]。

VSMC 作为维持动脉结构完整性和参与血管重构的主要细胞介质,是 AAA 发病机制中最重要的细胞类型,其表型转化和耗竭是驱动主动脉壁结构退变和 AAA 形成的关键病理学事件。研究发现 VSMC 表型转化是 AA 形成早期的重要环节。ALKBH5 可通过 m⁶A 依赖性方式抑制 miR-143-3p 产生,维持 VSMC 收缩表型,相反 VIRMA 可通过 m⁶A 依赖性方式促进 VSMC 表型转化和 AA 形成^[49]。FTO 通过使 m⁶A 修饰的 KLF5 mRNA 去甲基化,以

增强 KLF5 mRNA 表达,并激活下游糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 信号途径,介导 VSMC 表型转化和 AA 发生^[50]。METTL14 和 WTAP 以 m⁶A 依赖的方式通过促进凋亡相关基因的表达,加速 VSMC 凋亡和 AAA 的发生^[51]。此外,在 AA 组织中,FTO 表达降低, METTL3/14 表达显著增加。高表达的 METTL3 可能通过加速 m⁶A 修饰溶质载体家族 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) mRNA 的降解,促进 VSMC 铁死亡以及 AA 发生^[52]。

巨噬细胞参与的炎症反应在动脉瘤发展中发挥重要作用。巨噬细胞中 METTL3 通过抑制 NF- κ B 信号途径的激活,减少脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的巨噬细胞炎症反应^[53]。FTO 基因敲除抑制 NF- κ B 信号通路中关键蛋白抑制性 κ B 激酶 α/β (inhibitory κ B kinase α/β , IKK α/β) 和 p65 的磷酸化激活。机制研究显示,敲低 FTO 以 m⁶A 依赖性方式促进 YTHDF2 介导的 STAT1 和 PPAR γ mRNA 的降解,阻碍巨噬细胞 M1 型极化^[54]。相反,在 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中敲低 YTHDF2 后, m⁶A 修饰的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路的上游调控因子丝裂原活化蛋白激酶激酶 4 (mitogen-activated protein kinase kinase 4, MAP2K4) 和丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 4 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4, MAP4K4) 的 mRNA 稳定性增强, MAPK 和 NF- κ B 信号途径激活,加剧 LPS 诱导的巨噬细胞炎症反应^[13]。提示 m⁶A 修饰阅读蛋白 YTHDF2 在巨噬细胞炎症激活和 M1 型极化方面的精确调控作用还有待进一步探究。

2.3 肺动脉高压中的 m⁶A 修饰

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种慢性进行性血管疾病,其特征为远端肺血管系统的持续收缩和重构,导致肺动脉压力、阻力增加,最终导致心力衰竭。近年来,许多研究报道证实 PH 的发生发展与 m⁶A 甲基化修饰密切相关。研究发现, PH 患者和动物模型的肺血管中,伴随 METTL3 和 YTHDF1 表达增加, RNA 分子的总 m⁶A 甲基化水平增加。在 PH 小鼠中,黑色素瘤抗原基因家族成员 D1 (melanoma antigen gene family member D1, MAGED1) 转录产物被 METTL3 甲基化后,通过 YTHDF1 靶向介导 MAGED1 mRNA 翻译增加,促进肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle

cell, PSMC) 表型转化和增殖^[55]。磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)是介导 PH 发生的另一个重要的 METTL3 作用靶分子,低氧诱导 m⁶A 修饰 PTEN mRNA 的增加,进一步加剧 YTHDF2 依赖性降解,促进 PSMC 增殖和迁移^[56]。在 PH 动物模型组织中还发现 FTO 和 ALKBH5 的表达降低^[57],然而对 FTO 和 ALKBH5 相关作用靶分子还不清楚,有待进一步探究。

在 m⁶A 阅读蛋白介导的 PH 发生研究方面,发现 YTHDC1 在肺动脉内皮细胞(pulmonary arterial endothelial cell, PAEC)中富集,参与缺氧诱导的 PAEC 焦亡^[58]。此外,新近报道发现, HNRNP A2B1 是介导 PSMC 表型转化和 PH 形成的另一重要阅读蛋白。HNRNP A2B1 通过识别 m⁶A 修饰分子参与 Wnt 信号通路、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路、p53 信号通路和细胞周期进程,但相关靶分子仍不清楚^[59]。以上研究凸显了 m⁶A 修饰在 PH 中的关键作用,其作为预防和治疗该患者人群的靶点,展现出广阔的应用前景。然而,关于 m⁶A 修饰在诱发 PH 形成过程中对 EC 和巨噬细胞功能及其稳态维持的调节机制,尚需进一步深入研究。

3 m⁶A 在血管重构性疾病中的潜在应用

随着对血管重构性疾病表观遗传调控过程的深入了解, m⁶A RNA 甲基化作为预防和疾病诊疗靶点具有巨大的前景。许多研究表明,异常的 m⁶A 修饰影响血管重构性疾病的进展。m⁶A 修饰作为机体对外界刺激的快速反应以及 m⁶A 修饰检测技术的进步,赋予了 m⁶A 作为诊断或预测心血管疾病生

物标志物的巨大潜力。例如,与 As 患者组织中 m⁶A 甲基化水平显著降低类似^[29], As 患者外周血白细胞中 m⁶A 修饰水平也显著降低^[28],这为临床 As 患者的早期诊断提供了可能。然而,外周血细胞中 m⁶A 甲基化水平与 AAA 或 PH 等血管重构性疾病发生之间的相关性,以及其诊断特异性和敏感性还需要更多的临床研究来证实。

靶向 m⁶A 修饰相关甲基转移酶、去甲基化酶、阅读蛋白或 m⁶A 修饰的 RNA 创新治疗策略为血管重构性疾病的临床前研究提供了新的思路。例如,三七总皂苷通过靶向上调甲基转移酶 WTAP 表达,促进下游 p16 mRNA 的 m⁶A 修饰,减轻 VSMC 的增殖和迁移,从而抑制球囊损伤大鼠颈动脉内膜增生^[45]。提示 WTAP 可能成为评估动脉狭窄风险潜在的分子靶点和治疗靶点。研究还发现,靶向抑制人动脉平滑肌细胞中 METTL14 表达可减少血管钙化并促进血管损伤后修复^[41]。除此之外, As 斑块中高表达的 METTL14 通过增强 FoxO1 表达诱导血管内皮炎症激活和 As 斑块形成^[33]。这些研究充分表明 METTL14 作为血管重构性疾病治疗靶点的潜在价值。

4 未来展望

m⁶A 修饰作为 RNA 表观遗传学中最丰富的 RNA 修饰类型,越来越多的研究已证实甲基转移酶、去甲基化酶和阅读蛋白的差异表达所介导的 m⁶A 修饰的失调参与血管重构性疾病的发生。表 1 总结了血管重构性疾病中参与调控 m⁶A 修饰的分子和相关作用靶 RNA。

表 1. 血管重构性疾病中的 m⁶A 修饰调控
Table 1. Regulation of m⁶A modification in vascular remodeling diseases

血管重构疾病	m ⁶ A 调控蛋白	功能	靶基因	机制
动脉粥样硬化	METTL3	Writer	NLRP1 KLF4	以 m ⁶ A 依赖性方式上调 NLRP1, 下调 KLF4 表达, 加剧炎症细胞黏附和 As 斑块形成
	FTO	Eraser	eNOS KLF2	介导 eNOS 和 KLF2 mRNA 的 m ⁶ A 去甲基化和表达下调, 从而加重 EC 炎症反应
	METTL14	Writer	FoxO1	增加转录因子 FoxO1 的 m ⁶ A 修饰和表达, 激活下游 VCAM-1 和 ICAM-1 的转录, 加剧 HUVEC 炎症反应
	METTL14	Writer	pri-miR-19a	通过增加 DGCR 的表达和 pri-miR-19a 的 m ⁶ A 修饰促进成熟 miR-19a 的生成, 增强 ASVEC 的增殖和侵袭能力
	METTL3	Writer	pri-miR-375p	促进对 PDK1 具有靶向抑制作用的 miR-375-3p 生成, 导致 EC 功能障碍, 使斑块稳定性降低

续表

血管重构疾病	m ⁶ A 调控蛋白	功能	靶基因	机制
动脉瘤	METTL3	Writer	EGFR	促进 EGFR 降解,抑制 EC 功能障碍,减缓 As 形成
	METTL3	Writer	STAT1	对 STAT1 m ⁶ A 修饰增强 STAT1 mRNA 的稳定性,进而促进巨噬细胞 M1 极化
	YTHDF2	Reader	STAT1	与 RBM4 协同,靶向促进 m ⁶ A 甲基化的 STAT1 mRNA 降解,进而抑制 M1 型巨噬细胞极化
	METTL14 METTL3	Writer	NF-κB	增加 NF-κB mRNA 的 m ⁶ A 修饰,抑制 NF-κB mRNA 的降解,进而促进巨噬细胞激活,促进 As 发展
	METTL3	Writer	STAT1	对 STAT1 的 m ⁶ A 修饰增强 STAT1 mRNA 的稳定性,进而促进巨噬细胞泡沫化转变
	FTO	Eraser	PPARγ	介导 PPARγ mRNA 的 m ⁶ A 去甲基化抑制其翻译,进而下调 CD36 表达,抑制巨噬细胞摄取细胞外脂质
	METTL14	Writer	Klotho	增加 Klotho mRNA 的 m ⁶ A 修饰促进其降解,促进 VSMC 从收缩表型向成骨样细胞表型转化,加速血管钙化和 As 形成
	METTL3	Writer	—	通过增加 VSMC 总 m ⁶ A 修饰促进 VSMC 从收缩表型向成骨样细胞表型转化,加速血管钙化和 As 形成
	IGF2BP2	Reader	SM22α	促进 m ⁶ A 修饰 SM22α mRNA 的稳定性,抑制 VSMC 增殖、迁移和新生内膜形成
	YTHDC2	Reader	circYTHDC2	介导 m ⁶ A 修饰稳定 circYTHDC2,负向调节 TET2 的表达,促进 VSMC 增殖和迁移
	WTAP	Writer	p16	通过 m ⁶ A 修饰介导 p16 表达上调,促进 VSMC 增殖、迁移和新生内膜形成
	METTL3	Writer	pri-miR34a	以 m ⁶ A 甲基化依赖的方式促进 DGCR8 介导的 miR-34a 成熟,靶向抑制 SIRT1 表达以加速 AAA 形成
	ALKBH5	Eraser	pri-miR-143-3p	通过 m ⁶ A 依赖性方式抑制 miR-143-3p 产生,维持 VSMC 收缩表型
	VIRMA	Writer	pri-miR-143-3p	通过 m ⁶ A 依赖性方式促进 miR-143-3p 产生,加速 VSMC 表型转化和 AA 形成
	FTO	Eraser	KLF5	使 m ⁶ A 修饰的 KLF5 mRNA 去甲基化,增强 KLF5 mRNA 表达,并激活下游 GSK-3β 信号通路,进而介导 VSMC 表型转化和 AA 的发生
肺动脉高压	METTL14 WTAP	Writer	Bax Bcl-2	以 m ⁶ A 依赖的方式通过促进凋亡相关基因的表达,加速 VSMC 凋亡和 AAA 的发生
	METTL3	Writer	SLC7A11 FSP1	通过加速 m ⁶ A 修饰 SLC7A11 和 FSP1 mRNA 的降解,促进 VSMC 铁死亡以及 AA 发生
	METTL3	Writer	NF-κB	通过抑制 NF-κB 信号途径的激活,减少巨噬细胞炎症反应
	FTO	Eraser	STAT1 PPARγ	以 m ⁶ A 依赖性方式抑制 YTHDF2 介导的 STAT1 和 PPARγ mRNA 的降解,促进巨噬细胞 M1 型极化
	YTHDF2	Reader	MAP2K4 MAP4K4	促进 m ⁶ A 修饰的 MAP2K4 和 MAP4K4 mRNA 降解,抑制 MAPK 和 NF-κB 信号途径激活,进而抑制巨噬细胞炎症反应
	METTL3	Writer	MAGED1	对 MAGED1 转录产物 m ⁶ A 甲基化,以 YTHDF1 依赖性方式介导 MAGED1 翻译增加,促进 PASMC 表型转化和增殖
	METTL3	Writer	PTEN	增加 PTEN mRNA 的 m ⁶ A 修饰加剧 YTHDF2 依赖性降解,促进 PASMC 增殖和迁移
	YTHDC1	Reader	FENDRR	介导的 m ⁶ A 修饰诱导 FENDRR 下调,促进线粒体动力相关蛋白 1 的表达,进而促进 PAEC 细胞焦亡
	HNRNPA2B1	Reader	COL4A1 FoxD2/3、NF-κB rno-miR-330-3p rno-miR-125a-3p	识别 m ⁶ A 修饰分子参与 PASMC 细胞周期进程中 Wnt 信号通路和 cAMP 信号通路的激活及 p53 信号通路的抑制作用

注:COL4A1:Ⅳ型胶原 α1(collagen type Ⅳ alpha 1)。

但目前对于 m⁶A 甲基化与血管重构性疾病发生之间的关联和调控机制了解还十分有限。研究发现,参与血管重构的 m⁶A 调节因子的功能大多是从涉及这种 mRNA 修饰的已知功能的研究结果中推断而来。尽管已取得了部分进展,但有关 m⁶A 甲基化在心血管疾病中的研究仍处于起步阶段。要阐明 m⁶A 在血管重构中的调控机制和调控网络构成,后续还有很长的路要走。介导 m⁶A 修饰作用的新分子不断被发现,其功能解析和作用靶分子确定还需更多的研究和探索。此外,大量未知的 m⁶A 阅读蛋白有待进一步探索和发现。在已知的 m⁶A 阅读蛋白中,如 YTHDF3、YTHDC1 和 YTHDC2 的生物学功能以及之间的微妙协同调节作用需要进一步阐述。相信随着对 m⁶A 更深入的探索及在心血管领域的功能探究,未来靶向 m⁶A 甲基化调控可能成为血管重构性疾病的重要治疗靶点。

[参考文献]

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-e639.
- [2] 王佳, 彭蒙娜, 高洁, 等. 血管平滑肌细胞表型转化与动脉粥样硬化血管重塑[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(3): 269-276. WANG J, PENG M N, GAO J, et al. Atherosclerotic vascular remodeling induced by phenotypic switching of vascular smooth muscle cell[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(3): 269-276.
- [3] NOSSENT A Y. The epitranscriptome: RNA modifications in vascular remodelling[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 374: 24-33.
- [4] LI B, XUAN H, YIN Y, et al. The N⁶-methyladenosine modification in pathologic angiogenesis[J]. *Life Sci*, 2024, 339: 122417.
- [5] SENDINC E, SHI Y. RNA m⁶A methylation across the transcriptome[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(3): 428-441.
- [6] JIANG X, LIU B, NIE Z, et al. The role of m⁶A modification in the biological functions and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 74.
- [7] QI S, MOTA J, CHAN S H, et al. RNA binding to human METTL3-METTL14 restricts N⁶-deoxyadenosine methylation of DNA *in vitro*[J]. *Elife*, 2022, 11: e67150.
- [8] LIU Z, GAO L, CHENG L, et al. The roles of N⁶-methyladenosine and its target regulatory noncoding RNAs in tumors: classification, mechanisms, and potential therapeutic implications[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(3): 487-501.
- [9] PATIL D P, CHEN C K, PICKERING B F, et al. m⁶A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression[J]. *Nature*, 2016, 537(7620): 369-373.
- [10] WANG Y, ZHANG L, REN H, et al. Role of Hakai in m⁶A modification pathway in *Drosophila*[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2159.
- [11] GU C, SHI X, DAI C, et al. RNA m⁶A modification in cancers: molecular mechanisms and potential clinical applications[J]. *Innovation (Camb)*, 2020, 1(3): 100066.
- [12] VAN TRAN N, ERNST F G M, HAWLEY B R, et al. The human 18S rRNA m⁶A methyltransferase METTL5 is stabilized by TRMT112[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(15): 7719-7733.
- [13] LUO J, XU T, SUN K. N⁶-methyladenosine RNA modification in inflammation: roles, mechanisms, and applications[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 670711.
- [14] HUANG H, WENG H, CHEN J. m⁶A modification in coding and non-coding RNAs: roles and therapeutic implications in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(3): 270-288.
- [15] ZHANG L, HOU C, CHEN C, et al. The role of N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification in the regulation of circRNAs[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 105.
- [16] RIES R J, ZACCARA S, KLEIN P, et al. m⁶A enhances the phase separation potential of mRNA[J]. *Nature*, 2019, 571(7765): 424-428.
- [17] WANG X, ZHAO B S, ROUNDTREE I A, et al. N⁶-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency[J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1388-1399.
- [18] CHEN Z, ZHONG X, XIA M, et al. The roles and mechanisms of the m⁶A reader protein YTHDF1 in tumor biology and human diseases[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1270-1279.
- [19] HU B B, WANG X Y, GU X Y, et al. N⁶-methyladenosine (m⁶A) RNA modification in gastrointestinal tract cancers: roles, mechanisms, and applications[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 178.
- [20] SHI H, WANG X, LU Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N⁶-methyladenosine-modified RNA[J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 315-328.
- [21] ZACCARA S, JAFFREY S R. A unified model for the function of YTHDF proteins in regulating m⁶A-modified mRNA[J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1582-1595.
- [22] HSU P J, ZHU Y, MA H, et al. Ythdc2 is an N⁶-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis[J]. *Cell Res*, 2017, 27(9): 1115-1127.
- [23] RAO X, LAI L, LI X, et al. N⁶-methyladenosine modification of circular RNA circ-ARL3 facilitates hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma via sponging miR-1305[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(2): 408-417.
- [24] 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.
- [25] KÖNIG J, ZARNACK K, ROT G, et al. iCLIP reveals the function of hnRNP particles in splicing at individual nucleotide resolution[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17(7): 909-915.
- [26] GE L, RUI Y, WANG C, et al. The RNA m⁶A reader IGF2BP3 regulates NFAT1/IRF1 axis-mediated anti-tumor activity in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(3): 192.
- [27] 贾婷婷, 朱国富. m⁶A 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. JIA T T, ZHU G F. The role and mechanism of N⁶-methyladenosine modification in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(7): 634-640.
- [28] WU L, PEI Y, ZHU Y, 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.

- [29] QUILS-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.
- [30] 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.
- [31] CHIEN C S, LI J Y, 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.
- [32] MO W, CHEN Z, ZHANG X, et al. N⁶-methyladenosine demethylase FTO (fat mass and obesity-associated protein) as a novel mediator of statin effects in human endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(5): 644-658.
- [33] YANG X, GOKULNATH P, LEHMANN H I, et al. RNA modifications in aging-associated cardiovascular diseases[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(19): 8110-8136.
- [34] CHEN J, 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.
- [35] 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.
- [36] LIU Y, LIU Z, TANG H, et al. The N6-methyladenosine (m⁶A)-forming enzyme METTL3 facilitates M1 macrophage polarization through the methylation of STAT1 mRNA[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(4): C762-C775.
- [37] HUANGFU N, ZHENG W, XU Z, et al. RBM4 regulates M1 macrophages polarization through targeting STAT1-mediated glycolysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106432.
- [38] YU Z, ZHENG X, WANG C, 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.
- [39] LIU W W, ZHENG S Q, LI T, et al. RNA modifications in cellular metabolism: implications for metabolism-targeted therapy and immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 70.
- [40] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [41] CHEN J, NING Y, ZHANG H, et al. METTL14-dependent m⁶A regulates vascular calcification induced by indoxyl sulfate[J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117034.
- [42] HAN R, LUO J, WANG L, et al. miR-33a-5p suppresses ox-LDL-stimulated calcification of vascular smooth muscle cells by targeting METTL3[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(9): 737-746.
- [43] ZHANG B F, WU Z H, DENG J, et al. m⁶A methylation-mediated elevation of SM22 α inhibits the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells and ameliorates intimal hyperplasia in type 2 diabetes mellitus[J]. *Biol Chem*, 2021, 403(3): 317-329.
- [44] YUAN J, LIU Y, ZHOU L, et al. YTHDC2-mediated circYTHDC2 N6-methyladenosine modification promotes vascular smooth muscle cells dysfunction through inhibiting ten-eleven translocation 2[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 686293.
- [45] ZHU B, GONG Y, SHEN L, et al. Total Panax notoginseng saponin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration and intimal hyperplasia by regulating WTAP/p16 signals via m⁶A modulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109935.
- [46] HE Y, XING J, WANG S, et al. Increased m⁶A methylation level is associated with the progression of human abdominal aortic aneurysm[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(24): 797.
- [47] FU C, FENG L, ZHANG J, et al. Bioinformatic analyses of the role of m⁶A RNA methylation regulators in abdominal aortic aneurysm[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10): 547.
- [48] ZHOU X, CHEN Z, ZHOU J, et al. Transcriptome and N6-methyladenosine RNA methylome analyses in aortic dissection and normal human aorta[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 627380.
- [49] WANG P, WANG Z, ZHANG M, et al. KIAA1429 and ALKBH5 oppositely influence aortic dissection progression via regulating the maturation of Pri-miR-143-3p in an m⁶A-dependent manner[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 668377.
- [50] 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.
- [51] YU H, HOU Z, XIANG M, et al. Arsenic trioxide activates yes-associated protein by lysophosphatidic acid metabolism to selectively induce apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(4): 119211.
- [52] 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.
- [53] XU Z, LV B, QIN Y, et al. Emerging roles and mechanism of m⁶A methylation in cardiometabolic diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1101.
- [54] GU X, ZHANG Y, LI D, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO promotes M1 and M2 macrophage activation[J]. *Cell Signal*, 2020, 69: 109553.
- [55] HU L, WANG J, HUANG H, et al. YTHDF1 regulates pulmonary hypertension through translational control of MAGED1[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(9): 1158-1172.
- [56] QIN Y, QIAO Y, LI L, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 promotes hypoxic pulmonary arterial hypertension[J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119366.
- [57] ZENG Y, HUANG T, ZUO W, et al. Integrated analysis of m⁶A mRNA methylation in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14): 18238-18256.
- [58] WANG X, LI Q, HE S, 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.
- [59] ZHENG H, HUA J, LI H, et al. Comprehensive analysis of the expression of N6-methyladenosine RNA methylation regulators in pulmonary artery hypertension[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 974740.

(此文编辑 许雪梅)