

本文引用: 裴梦洋, 周明学. m⁶A 甲基化在心力衰竭发病机制中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1098-1104. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.12.013.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-12-1098-07

m⁶A 甲基化在心力衰竭发病机制中的研究进展

裴梦洋^{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] 心力衰竭(HF)作为最严重的心血管疾病之一,近年来发病率持续上升。其发病机制与表观遗传学调控密切相关,其中 N6-甲基腺苷(m⁶A)甲基化作为基因组中最常见的转录后表观遗传修饰,在 HF 的发生与发展过程中发挥重要作用。本文首先概述了 m⁶A 甲基转移酶、m⁶A 去甲基化酶和 m⁶A 结合蛋白的基本概念,以及它们在 HF 发病机制中发挥的作用,然后从自噬、细胞凋亡、钙稳态和炎症反应等方面,探讨 m⁶A 甲基化在 HF 发病机制中的可能作用,以期对未来相关研究提供参考。

[关键词] m⁶A 甲基化; 心力衰竭; 表观遗传; 发病机制

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Progress of m⁶A methylation in the pathogenesis of heart failure

PEI Mengyang^{1,2}, ZHOU Mingxue^{1,2}

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

[ABSTRACT] Heart failure (HF), as one of the most severe cardiovascular diseases, has shown a continuous rise in incidence in recent years. Its pathogenesis is closely associated with epigenetic regulation, among which N6-methyladenosine (m⁶A) methylation — the most common post-transcriptional epigenetic modification in the genome — plays a crucial role in the occurrence and progression of HF. This review first outlines the basic concepts of m⁶A methyltransferases, m⁶A demethylases, and m⁶A-binding proteins, as well as their roles in the pathogenesis of HF. Subsequently, it explores the potential mechanisms of m⁶A methylation in HF from aspects including autophagy, apoptosis, calcium homeostasis, and inflammatory response, aiming to provide a reference for future relevant research.

[KEY WORDS] m⁶A methylation; heart failure; epigenetic; pathogenesis

心力衰竭(heart failure, HF)是一种由于心脏结构或功能异常导致泵血功能受损,进而引发呼吸困难和体液潴留等一系列症状和体征的临床综合征^[1-2]。随着人口老龄化进程加剧及基础心血管疾病发病率的增加, HF 的发病率持续上升。流行病学调查显示,我国 35 岁及以上成年人群的 HF 患病率在 2021 年已达 1.38%^[3]。截至 2024 年,国内 HF 患者总数超过 1 300 万^[4]。与此同时, HF 患者的再入院率及死亡率也逐步提高^[5]。HF 已成为严重威胁人类生命健康的重大公共卫生挑战。

HF 的发病机制复杂,涉及多种遗传和环境因素的相互作用,与表观遗传学调控关系密切^[6]。N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m⁶A)甲基化作为真核生物中最普遍且最丰富的 mRNA 表观遗传修饰形式,近年来有研究证实其在 HF 的发生和发展中发挥重要作用^[7]。本文旨在系统综述 m⁶A 甲基化在 HF 发病机制中的最新研究进展,深入探讨其作为 HF 潜在治疗靶点的可行性,为该病的预防和治疗提供新的思路。

[收稿日期] 2025-04-01

[修回日期] 2025-07-14

[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] 裴梦洋,硕士研究生,主要从事心血管疾病中西医结合研究, E-mail: pmy110417@163.com。通信作者周明学,医学博士,研究员,博士研究生导师,主要从事心血管疾病中西医结合研究, E-mail: mingxue78@163.com。

1 m⁶A 甲基化简介

m⁶A 甲基化是在 20 世纪 70 年代首次被发现的存在于真核细胞生物中最广泛的一种 mRNA 表观遗传修饰,其与多种疾病的发生发展密切相关。m⁶A 修饰的核心机制是在 RNA 腺苷酸的 N6 位点引入甲基取代基^[8]。m⁶A 修饰通常发生在 3'非翻译区和终止密码子附近区域^[9]。m⁶A 修饰在基因表达方面发挥重要的作用,研究表明,m⁶A 修饰是哺乳动物基因表达调控过程中的重要分子,此外,它还通过调控 mRNA 的剪接、翻译效率、转录后稳定性及降解过程,参与 RNA 代谢的全流程^[9]。

m⁶A 甲基化修饰是一个由 m⁶A 甲基转移酶 (Writers)、m⁶A 去甲基化酶(Erasers)和 m⁶A 结合蛋白(Readers)协调调控的动态可逆的过程^[10]。m⁶A 甲基转移酶主要包括甲基转移酶样蛋白 3(methyltransferase-like 3, METTL3)、METTL14、以及 Wilms 肿瘤 1 相关蛋白(Wilms' tumor 1-associating protein, WTAP)。m⁶A 去甲基化酶主要包括脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和烷基化修复同源蛋白 5(alkylation repair homolog protein 5, ALKBH5)两种。m⁶A 结合蛋白包括 YTH 结构域包含家族蛋白 1/2/3(YTH domain-containing family protein 1/2/3, YTHDF1/2/3)、YTH 结构域包含蛋白 1/2(YTH domain-containing protein 1/2, YTHDC1/2)和胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein, IGF2BP)家族等^[11]。

1.1 m⁶A 甲基转移酶

m⁶A 甲基转移酶的主要作用是催化 mRNA 腺苷酸的 m⁶A 甲基化修饰。Liu 等^[12]通过敲除 HeLa 细胞和 293FT 细胞中的 METTL3、METTL14 和 WTAP,证实两种细胞中 m⁶A 甲基化水平均显著降低。进一步在昆虫细胞中表达 METTL3、METTL14 和 WTAP 的重组蛋白,凝胶过滤实验结果显示, METTL3 与 METTL14 可形成 1:1 的稳定异二聚体(METTL3-METTL14 复合物),而 WTAP 可以与该复合物结合并发生相互作用。此外,临床研究发现,心肌细胞中 WTAP 敲除后,甲基转移酶 METTL3 的表达水平同步下降,提示 WTAP 可能影响 METTL3 的稳定性^[13]。上述研究共同证实,这三种甲基转移酶之间存在协同作用,共同介导 m⁶A 甲基化修饰的发生。

Huang 等^[14]研究发现,肥大心肌细胞和衰竭心

肌细胞中 OTU 去泛素酶 1(OTU deubiquitinase 1, OTUD1)的表达水平显著升高,在具体机制的研究中发现,METTL3 可与 OTUD1 的 mRNA 相互作用,敲低 METTL3 会降低 OTUD1 转录本的 m⁶A 修饰水平,进而抑制心肌细胞肥大,而过表达 METTL3 则可逆转这一效应,提示抑制 METTL3 可以减轻不良室室重塑。然而,Dorn 等^[15]的研究表明,METTL3 对心脏损伤后的适应性室室重塑至关重要,其缺失会加速受损心脏向 HF 的进展。这些研究表明, METTL3 在 HF 发展的不同病理阶段发挥的作用可能不同。此外,临床试验表明,抑制 METTL14 可有效改善心肌缺血再灌注损伤诱导的不良室室重塑^[16]。另有研究发现,抑制 METTL14 不仅可有效控制心肌梗死后的梗死面积,还可改善心肌纤维化及心脏收缩功能,从而减缓 HF 的发展进程^[17]。与之类似,Yin 等^[18]研究发现,敲低 WTAP 可通过减少缺血诱导的心肌细胞凋亡,显著缩小梗死面积并增强心脏收缩功能。

1.2 m⁶A 去甲基化酶

m⁶A 去甲基化酶的主要功能是去除 m⁶A 上的甲基化。FTO 作为首个被鉴定的 m⁶A 去甲基化酶,其功能已经在许多实验研究中得到证实。Jia 等^[19]通过 FTO 突变体实验证实,FTO 的去甲基化过程是一个先氧化再进行去甲基化的过程。与 FTO 的间接催化模式不同,ALKBH5 的去甲基化过程是直接的,无需经过氧化预处理即可完成甲基移除^[20]。

动物实验表明,FTO 的表达可显著减轻压力超负荷诱导的心肌肥厚,发挥心功能保护作用,并在一定程度上延缓 HF 的发生,反之,FTO 敲除则会加速心肌细胞肥大的病理进程^[21]。Meng 等^[22]通过整合动物实验和细胞实验进一步证实,ALKBH5 对病理性心肌肥厚的调控具有双向性:ALKBH5 缺失可显著减轻心肌肥厚程度,而过表达 ALKBH5 则会加剧这一病理过程。

1.3 m⁶A 结合蛋白

m⁶A 结合蛋白的核心功能是选择性识别 m⁶A 修饰位点。Shi 等^[23]研究发现,YTHDF3 在细胞内可特异性识别 m⁶A 修饰位点,并能显著促进翻译效率;此外,该研究还指出 YTHDF 家族的 3 种蛋白在功能上存在协同作用。在临床相关研究中,研究者构建了 YTHDC1 基因敲除的小鼠模型,通过对关键指标的系统评估发现:8 周龄的 YTHDC1 缺失小鼠模型心脏明显增大,同时伴随心肌收缩功能下降以及心肌纤维化程度加重,最终诱发 HF,由此可见

YTHDC1 对维持心脏正常生理功能具有至关重要的作用^[24]。

2 m⁶A 甲基化与 HF 的关系

HF 作为各类心血管疾病的终末阶段,其分子调控机制备受关注。近年来,许多研究证实 m⁶A 甲基化及其调控因子在 HF 的发生发展中扮演了重要角色,主要通过调控心肌细胞凋亡、心肌纤维化及心室重塑等途径参与疾病进程^[25]。

Shi 等^[13]研究发现,在发育中的心脏和心力衰竭患者的左心室组织中,m⁶A 甲基转移酶 WTAP 的表达水平显著下降,提示 WTAP 可能参与心脏发育的调控并与 HF 的发病有关。进一步的 WTAP 敲除实验证实,WTAP 通过调控 m⁶A 甲基化修饰影响心脏发育进程,进而介导 HF 的发生。Wang 等^[16]的研究发现,当心肌细胞受到缺血再灌注刺激引发心肌重构时,敲低 METTL14 可有效抑制心肌细胞肥大、减轻心肌纤维化程度,并促进心功能恢复。Song 等^[26]的研究发现,缺氧/复氧处理后的心肌细胞中 m⁶A 修饰水平明显升高,后续实验证实 m⁶A 甲基转移酶 METTL3 是导致 m⁶A 异常修饰的主要因素,其

过表达可抑制细胞自噬通量并促进心肌细胞凋亡,而过表达 m⁶A 去甲基化酶 ALKBH5 则可逆转这种情况。值得注意的是,尽管 ALKBH5 可改善缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡,但另有研究表明,心肌细胞中 ALKBH5 的过表达会引起 RNA 剪接、降解和翻译过程发生变化,进而导致 HF^[27]。Mathiyalagan 等^[28]的研究则显示,过表达 FTO 可逆转心肌梗死后 HF 小鼠的心肌收缩能力的下降,减轻心肌纤维化程度,并促进新生血管生成。此外,近年来的研究也表明 m⁶A 结合蛋白可能参与 HF 的发展进程。Xu 等^[29]的研究通过体内动物实验和体外细胞实验证实,YTHDF2 以 m⁶A 依赖的方式有效抑制心肌肥厚,且 YTHDF2 过表达可减轻心肌纤维化,改善左心室病理重塑,并促进心功能恢复。

综上,现有研究明确 HF 与 m⁶A 甲基化水平密切相关,m⁶A 调控酶既可通过调节 m⁶A 甲基化修饰直接参与心脏发育调控,也可通过调控心室重塑等病理过程影响心功能。阐明 m⁶A 甲基化调控 HF 的具体分子机制,可为 HF 的临床治疗提供新的理论依据与潜在靶点。表 1 总结了不同 m⁶A 调控酶对 HF 的影响及相关机制。

表 1. m⁶A 甲基调控酶对 HF 的影响

Table 1. Effect of m⁶A methyl-regulatory enzyme on HF

基因	类别	功能	对 HF 的影响	参考文献
METTL3	Writers	抑制 METTL3 可促进细胞自噬通量,减轻心肌肥厚;过表达 METTL3 可改善缺氧刺激诱导的心肌细胞凋亡	促进/抑制	[13,28,30]
METTL14	Writers	抑制 METTL14 可改善心室重塑	促进	[25]
WTAP	Writers	敲除 WTAP,会增强心肌收缩能力,减少缺氧刺激诱导的心肌细胞凋亡	促进	[15]
FTO	Erasers	过表达 FTO,可改善心肌纤维化,恢复心肌收缩能力	抑制	[19,26]
ALKBH5	Erasers	过表达 ALKBH5,会加重心肌肥厚	促进	[20]
YTHDF2	Readers	过表达 YTHDC2 可以抑制心肌肥厚,促进心功能恢复	抑制	[29]

3 m⁶A 甲基化在 HF 发生发展中的可能机制

HF 的发生发展常伴随自噬异常、细胞凋亡、钙稳态失衡和炎症反应等病理生理过程,本节将围绕上述四个核心环节,探讨 m⁶A 甲基化在 HF 病理进程中的潜在调控机制。

3.1 自噬

自噬是细胞通过吞噬自身细胞质蛋白或细胞器,将其包裹形成自噬囊泡,随后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,进而降解包裹内容物的生理过程,在 HF 的发生发展进程中,常会伴随细胞自噬。研

究表明,Trim65 基因敲除可促进心肌细胞肥大和心肌纤维化,在其具体机制的研究中发现,Trim65 可通过增强自噬改善病理性心肌肥厚,进而影响 HF 的发生发展^[31]。然而,Jiang 等^[32]的研究发现过度的自噬也是有危害的,自噬效应蛋白 Beclin1 过表达会放大自噬反应,诱发心肌细胞凋亡和心室重塑。综上,自噬对 HF 的影响是双重的。自噬是维持细胞存活的必要生理环节,但过度的自噬可导致细胞自噬性死亡,加速 HF 发展^[33]。

现有研究证实,m⁶A 甲基化可通过调控自噬相关基因的表达或影响自噬体的形成,参与自噬的精

准调控。研究表明, m^6A 去甲基化酶 FTO 以酶活性依赖的方式调节自噬过程: 过表达 FTO 可上调自噬启动激酶 Unc-51 样自噬激活激酶 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 的蛋白水平, 从而促进自噬发生^[34]; 反之, Wang 等^[30] 研究发现, 敲低 FTO 可减少自噬体生成, 从而抑制自噬活性。

3.2 细胞凋亡

心肌细胞凋亡是导致心功能下降并诱发 HF 的重要病理机制^[35]。Zhao 等^[36] 研究证实, METTL3 可调控缺氧诱导的心肌细胞凋亡: 过表达 METTL3 可显著减少缺氧刺激引发的心肌细胞凋亡, 而敲低 METTL3 则会加剧心肌细胞凋亡。类似地, Ke 等^[37] 研究了 FTO 对缺氧/复氧诱导心肌细胞凋亡的影响, 结果表明: FTO 过表达可通过抑制 Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1) 的 m^6A 甲基化修饰, 减轻刺激诱导的细胞凋亡, 从而缓解心肌损伤。此外, 有研究对比了糖尿病心肌病与正常心脏组织中的 ALKBH5 表达水平, 发现前者心脏组织中的 ALKBH5 表达水平显著上调, 并通过 m^6A 去甲基化作用, 以 m^6A -YTHDF2 依赖的方式激活 CDR1as 的转录因子叉头框蛋白 O3 (forhead box protein O3, FOXO3), 进而激活 CDR1as/Hippo 信号通路, 最终促进心肌细胞凋亡^[38]。

3.3 钙稳态

钙稳态是维持心肌细胞正常生理功能的关键因素。钙离子主要储存在肌浆网中, 肌浆网/内质网钙 ATP 酶 2a (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase 2a, SERCA2a) 作为心脏中高表达的钙转运蛋白, 可通过介导心肌细胞收缩期钙释放和舒张期胞质钙离子重摄取, 调控心脏的收缩和舒张功能, 进而影响心功能^[39]。在 HF 病理进程中, FTO 表达水平降低, 而 METTL14 等表达水平升高, 心肌细胞整体 m^6A 甲基化水平上调, 进而抑制 SERCA2a 的表达和活性, 削弱心肌细胞的收缩能力^[39]。动物实验进一步证实, FTO 可通过介导 m^6A 去甲基化修饰, 使心肌梗死小鼠心肌细胞中的 SERCA2a 表达水平恢复正常, 从而提高钙离子转运振幅、加速钙离子瞬态衰减并维持细胞内钙稳态, 最终减轻缺血性心肌损伤并改善心功能^[40]。

3.4 炎症反应

HF 的发生发展常伴随炎症反应的发生, 炎症相关指标已被证实可作为评估 HF 严重程度及预后的重要预测因子^[41]。核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 是激活肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子的关键效应分子, 在炎症反应启动、细

胞凋亡及细胞外基质重塑等病理过程中发挥重要作用。Wang 等^[42] 研究发现, 在巨噬细胞中过表达 METTL3 后, 白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和 TNF- α 等促炎因子的分泌水平显著降低, 同时细胞中磷酸化 NF- κB 的表达减少。上述结果表明, METTL3 作为 m^6A 甲基转移酶, 可通过抑制 NF- κB 信号通路的激活, 减轻炎症反应。与之相反, 另有研究证明, 过表达 ALKBH5 可促进 NF- κB 信号通路激活, 进而增强炎症反应^[43]。此外, Zhao 等^[44] 的研究发现, 抑制 ALKBH5 的表达和活性, 不仅可减少 IL-6、IL-1 β 等促炎因子的释放, 还能改善 HF 模型小鼠的心功能。图 1 总结了 m^6A 甲基调控酶在 HF 发生和发展中的核心调控机制。

3.5 m^6A 甲基化在不同类型心脏细胞中作用的特异性

综上, m^6A 甲基化在 HF 中的调控作用呈现出显著的细胞类型特异性。具体而言, 在心肌细胞中, m^6A 修饰主要参与调控细胞的自噬、凋亡以及收缩功能等关键生理过程; 在心脏成纤维细胞中, m^6A 修饰的核心作用在于介导心肌纤维化的发生与发展; 而在浸润心脏组织的免疫细胞中, m^6A 修饰则作为调控炎症反应的关键分子开关发挥作用。这种细胞特异性主要是由于 m^6A 甲基调控酶在不同心脏细胞类型中选择性靶向下游关键靶基因, 进而介导差异化的病理生理效应。与之类似, FTO 既可通过靶向不同 mRNA 的 m^6A 修饰促进自噬激活, 又可通过抑制心肌细胞凋亡相关基因的甲基化修饰阻断细胞凋亡, 上述双重作用均在一定程度上抑制 HF 的发生发展。然而, 当前多数研究采用全身性基因敲除或者过表达载体构建等干预方式, 难以精准区分效应具体来源于哪种细胞类型; 同时, m^6A 甲基调控酶的作用靶点分布广泛, 且在不同类型心脏细胞中可能介导截然相反的疾病效应。以 METTL3 为例, 其在巨噬细胞中过表达会产生抑制炎症反应的效果, 进而缓解 HF 进展; 但在心肌细胞中, METTL3 可能通过抑制自噬通量加重心肌肥厚, 最终促进 HF 发生。从这一角度考虑, 开发精准的细胞靶向传递系统或许对 HF 的治疗会更有益处。

4 结论与展望

m^6A 甲基化作为真核生物中最常见的一种 mRNA 修饰, 在 HF 的发生与发展中发挥重要作用。在 HF 的早期阶段, 心室重塑是机体应对病理刺激的适应性反应, 但这种反应一旦失控, 便会进展为

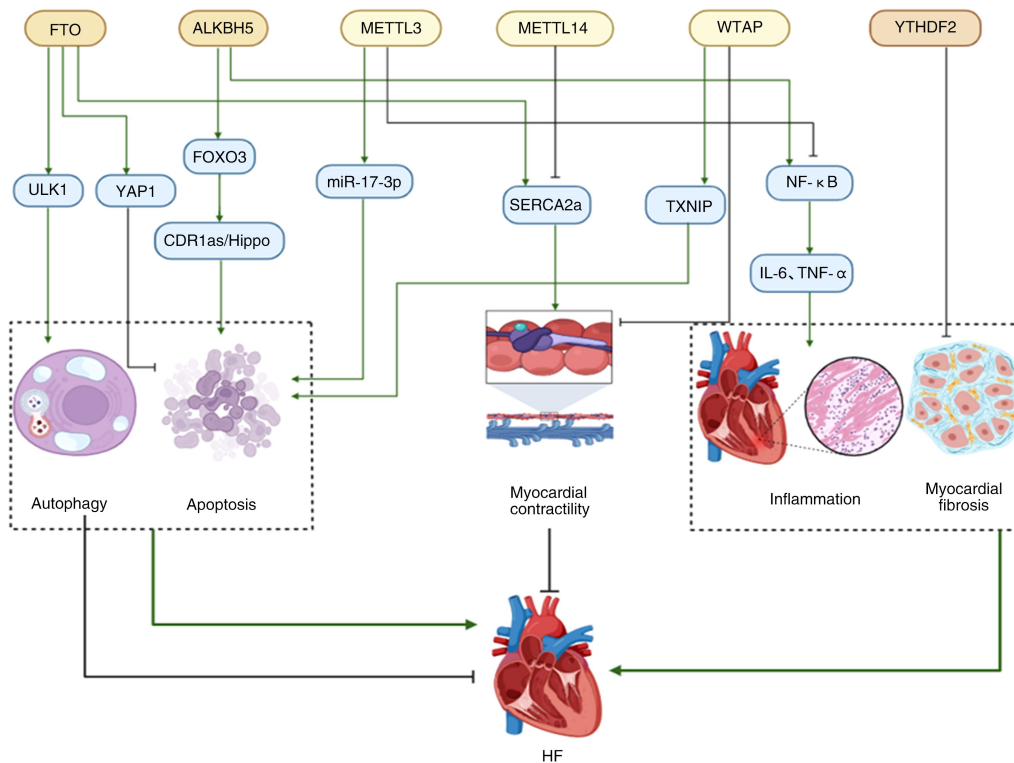


图 1. m^6A 甲基调控酶通过不同途径调节 HF 发生发展机制图

绿色 ↑ 表示促进, 黑色 ⊥ 表示抑制;

TXNIP: 硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin interacting protein)。

Figure 1. Mechanisms of m^6A methyl-regulated enzymes regulating the occurrence and development of HF through different pathways

病理性心室重塑,进而加速 HF 的发展进程。目前,多项动物实验和细胞实验已证实, m^6A 甲基化调控蛋白在病理性心室重塑中具有多样化的调控作用。因此,靶向调控 m^6A 甲基化调控蛋白的功能,有望成为治疗 HF 的一种新途径。此外, m^6A 甲基化水平的异常改变,还可通过影响心肌细胞自噬、凋亡、钙稳态和炎症反应等生物学过程,最终导致心脏结构和功能的改变。

尽管目前关于 m^6A 甲基化与 HF 的研究已取得一定进展,但针对具体分子作用机制的研究仍有欠缺。 m^6A 甲基化的调控作用复杂,在不同的条件下会产生不同的效应,例如,抑制 METTL3 的表达可促进心肌细胞自噬及缓解心肌肥厚,而过表达 METTL3 则可减少缺氧诱导的心肌细胞凋亡。此外,现有研究大多局限于动物模型和细胞模型层面,缺乏基于 HF 患者的大规模临床队列研究,导致实验数据在类型上存在明显局限性。因此,未来的研究应进一步深化对具体作用机制的研究,同时可构建更多与 HF 患者 m^6A 甲基化相关的数据库,挖掘潜在的治疗靶点与特异性甲基化调控酶的靶向药物,以期

为 HF 的临床治疗提供新的方向。

[参考文献]

- [1] BEGHINI A, SAMMARTINO A M, PAPP Z, et al. 2024 update in heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2025, 12 (1): 8-42.
- [2] 苗柳, 黄贞琪, 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.
- [3] WANG H, CHAI K, DU M, et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in China: a national population-based analysis [J]. Circ Heart Fail, 2021, 14(10): e008406.
- [4] 许顶立, 宋霖. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》解读 [J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(6): 437-439. XU D L, SONG L. Interpretation of Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2024 [J]. J Clin Cardiol, 2024, 40(6): 437-439.
- [5] GROENEWEGER A, RUTTEN F H, MOSTERD A, et al. Epidemiology of heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2020,

- 22(8): 1342-1356.
- [6] FAN S, HU Y. Role of m⁶A methylation in the occurrence and development of heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 892113.
- [7] 周刚, 吴辉, 刘滴, 等. m⁶A 甲基化在心力衰竭中的研究进展[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2020, 20(6): 3662-3665.
- ZHOU G, WU H, LIU D, et al. Research progress of m⁶A methylation in heart failure[J]. *Mol Cardiol China*, 2020, 20(6): 3662-3665.
- [8] OERUM S, MEYNIER V, CATALA M, et al. A comprehensive review of m⁶A/m⁶Am RNA methyltransferase structures[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(13): 7239-7255.
- [9] 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.
- [10] 解长旭, 郭帅杰, 陈思琪, 等. m⁶A 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.
- XIE C X, GUO S J, CHEN S Q, et al. Research progress in the role of m⁶A methylation in the pathogenesis of myocardial remodeling after myocardial infarction[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(7): 613-620.
- [11] DENG X, QING Y, HORNE D, et al. The roles and implications of RNA m⁶A modification in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(8): 507-526.
- [12] LIU J, YUE Y, HAN D, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2): 93-95.
- [13] SHI L, LI X, ZHANG M, et al. Downregulation of Wtap causes dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 188: 38-51.
- [14] HUANG K, SUN X, XU X, et al. METTL3-mediated m⁶A modification of OTUD1 aggravates pressure overload induced myocardial hypertrophy by deubiquitinating PGAM5 [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(12): 4908-4921.
- [15] 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.
- [16] WANG L, WANG J, YU P, et al. METTL14 is required for exercise-induced cardiac hypertrophy and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6762.
- [17] HUANG B, XIE L, KE M, et al. Programmed release METTL3-14 inhibitor microneedle protects myocardial function by reducing Drp1 m⁶A modification-mediated mitochondrial fission [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(40): 46583-46597.
- [18] YIN T, WANG N, JIA F, et al. Exosome-based WTAP siRNA delivery ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 197: 114218.
- [19] JIA G, 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.
- [20] XU Z, LV B, QIN Y, et al. Emerging roles and mechanism of m⁶A methylation in cardiometabolic diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1101.
- [21] CUI Y, WANG P, LI M, et al. Cinnamic acid mitigates left ventricular hypertrophy and heart failure in part through modulating FTO-dependent N6-methyladenosine RNA modification in cardiomyocytes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115168.
- [22] MENG C, SU H, SHU M, et al. The functional role of m⁶A demethylase ALKBH5 in cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(9): 683.
- [23] 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.
- [24] GAO S, SUN H, CHEN K, 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.
- [25] LIU S, WANG T, CHENG Z, et al. N6-methyladenosine (m⁶A) RNA modification in the pathophysiology of heart failure: a narrative review [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2022, 12(6): 908-925.
- [26] SONG H, 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.
- [27] KOMAL S, GOHAR A, ALTHOBAITI S, et al. ALKBH5 inhibitors as a potential treatment strategy in heart failure-inferences from gene expression profiling [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1194311.
- [28] MATHIYALAGAN 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.
- [29] XU H, WANG Z, CHEN M, et al. YTHDF2 alleviates cardiac hypertrophy via regulating Myh7 mRNA decoy [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 132.
- [30] WANG X, WU R, LIU Y, et al. m⁶A mRNA methylation controls autophagy and adipogenesis by targeting Atg5 and Atg7 [J]. *Autophagy*, 2020, 16(7): 1221-1235.
- [31] LIU H, ZHOU Z, DENG H, et al. Trim65 attenuates iso-

- proterenol-induced cardiac hypertrophy by promoting autophagy and ameliorating mitochondrial dysfunction via the Jak1/Stat1 signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949: 175735.
- [32] JIANG K, XU Y, WANG D, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autophagy [J]. *Protein Cell*, 2022, 13(5): 336-359.
- [33] WANG Y, ZHAO R, WU C, et al. Activation of the sirtuin silent information regulator 1 pathway inhibits pathological myocardial remodeling [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1111320.
- [34] JIN S, ZHANG X, MIAO Y, et al. m⁶A RNA modification controls autophagy through upregulating ULK1 protein abundance [J]. *Cell Res*, 2018, 28(9): 955-957.
- [35] ZHU H, TAN Y, DU W, et al. Phosphoglycerate mutase 5 exacerbates cardiac ischemia-reperfusion injury through disrupting mitochondrial quality control [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101777.
- [36] ZHAO K, YANG C, 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.
- [37] KE W L, HUANG Z W, PENG C L, et al. m⁶A demethylase FTO regulates the apoptosis and inflammation of cardiomyocytes via YAP1 in ischemia-reperfusion injury [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5443-5452.
- [38] SHAO Y, LI 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.
- [39] ZHIHAO L, JINGYU N, LAN L, et al. SERCA2a: a key protein in the Ca²⁺ cycle of the heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(3): 523-535.
- [40] YANG H, XUAN L, WANG S, et al. LncRNA CCRR maintains Ca²⁺ homeostasis against myocardial infarction through the FTO-SERCA2a pathway [J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(8): 1601-1619.
- [41] ZHANG Y S, LIU Z Y, LIU Z Y, et al. m⁶A epitranscriptomic modification of inflammation in cardiovascular disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 134: 112222.
- [42] WANG J, YAN S, LU H, et al. METTL3 attenuates LPS-induced inflammatory response in macrophages via NF-κ B signaling pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 3120391.
- [43] YU B, ZENG A, LIU H, et al. MiR-654-3p, reduced by the excessive ALKBH5, Alleviated the Inflammation in OA by targeting TNFRSF9, the trigger of the NF-κB pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 634: 30-39.
- [44] ZHAO X, LIANG Z, ZHAO W, et al. ALKBH5 deletion ameliorates inflammation by regulating IRF3 signaling in an m⁶A-dependent manner after myocardial infarction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 742: 151039.

(此文编辑 王颖)